

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSISITAS DAN ANTIOKSIDAN FRAKSI ETIL
ASETAT EKSTRAK ETANOL 96% BUAH APEL BELUDRU (*Diospyros
blancoi* A.DC.) TERHADAP SEL KANKER SERVIKS (HeLa)
SECARA IN VITRO**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
Addina Ratna Mujinoem
1304015005**

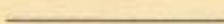


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSISITAS DAN ANTIOKSIDAN FRAKSI ETIL
ASETAT EKSTRAK ETANOL 96% BUAH APEL BELUDRU (*Diospyros
blancoi* A.DC.) TERHADAP SEL KANKER SERVIKS (HeLa)
SECARA *IN VITRO***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Addina Ratna Mujinoem, NIM 1304015005

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		6/9/21
Penguji I Drs. H. Sediarmo, M.Farm., Apt.		23/12 2019
Penguji II Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		06/01 2020
Pembimbing I Rini Prastiwi, M.Si., Apt.		27/12 2019
Pembimbing II Dr. Kusmardi, M.Biomed.		03/01 2020
Mengetahui:		06/01 2020
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		

Dinyatakan lulus pada tanggal: 07 Desember 2019

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS SITOTOKSISITAS DAN ANTIOKSIDAN FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 96% BUAH APEL BELUDRU (*Diospyros blancoi* A.DC.) TERHADAP SEL KANKER SERVIKS (HeLa) SECARA IN VITRO

Addina Ratna Mujinoem
1304015005

Buah apel beludru (*Diospyros blancoi* A.DC.) merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan herbal. Dari hasil penelitian sebelumnya ekstrak etanol 96% buah apel beludru mempunyai nilai IC_{50} sebesar 5,9451 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel HeLa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru yang diujikan mempunyai aktivitas antioksidan dan antikanker terhadap sel HeLa serta mengetahui IC_{50} . Pengujian antioksidan menggunakan metode DPPH dengan perbandingan kuersetin sebagai kontrol positif dengan konsentrasi 2; 4; 6; 8; dan 10 $\mu\text{g/ml}$ dan pengujian antikanker menggunakan metode MTT assay dengan perbandingan cisplatin sebagai kontrol positif dengan konsentrasi 2; 4; 8; 16; dan 32 $\mu\text{g/ml}$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru mempunyai nilai IC_{50} 14,65 $\mu\text{g/ml}$ untuk antikanker dan mempunyai nilai IC_{50} 38,21 $\mu\text{g/ml}$ untuk antioksidan. Fraksi memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antikanker terhadap sel kanker serviks (HeLa).

Kata Kunci: Buah Apel Beludru, Fraksi Etil Asetat, Kanker Serviks, HeLa, Cisplatin, MTT Assay, Antioksidan, DPPH, Kuersetin.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul:

UJI AKTIVITAS SITOTOKSISITAS DAN ANTIOKSIDAN FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL 96% BUAH APEL BELUDRU (*Diospyros blancoi* A.DC.) TERHADAP SEL KANKER SERVIKS (HeLa) SECARA IN VITRO

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi M.Si., selaku pembimbing I dan pembimbing akademik selama perkuliahan hingga berakhirnya masa status penulis selaku mahasiswa kelas C (Pagi) Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc selaku pembimbing II yang telah meluangkan semuanya serta dengan sabar membimbing dan mengajari sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
6. Bapak Drs. H. apt. Sediarto, M.Farm., selaku Penguji I dan Bapak apt. Kriana Efendi, M.Si., selaku Penguji II yang telah banyak memberikan saran dalam penyempurnaan penulisan skripsi.
7. Bapak, Mamah, Adik - adikku tersayang yang tiada hentinya mendukung baik moril dan materi, membantu dan memberi saran hingga mendoakan dengan penuh cinta. Alhamdulillah Jaza Kumullahu Khoiro.
8. Rekan satu tim penelitian Achmad Rois dan Ade Nurkholisah yang telah memberikan dukungan kepada penulis selama proses penelitian dan penulisan skripsi.
9. Semua pihak dan teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan, dan doanya selama ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Maret 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Apel Beludru	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	6
3. Maserasi	6
4. Fraksinasi	6
5. Senyawa Fenol	6
6. Senyawa Flavonoid	7
7. Kanker	8
8. Pengobatan Kanker	9
9. Cisplatin	10
10. Uji Sitotoksitas	10
11. MTT Assay	10
12. Antioksidan	11
B. Kerangka Berpikir	12
C. Hipotesis	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Alat dan Bahan Penelitian	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitian	14
C. Prosedur Kerja	14
1. Determinasi Tanaman	14
2. Pengumpulan Bahan	15
3. Pembuatan Serbuk Simplisia	15
4. Pembuatan Ekstrak dan Fraksi Buah Apel Beludru	15
5. Parameter Mutu	16
6. Uji Kandungan Kimia Fraksi	16
7. Penetapan Kadar Fenol Total	17
8. Penetapan Kadar Flavonoid Total	19
9. Sterilisasi Alat	19

10. Pembuatan Reagen	20
11. Pembuatan Larutan Uji	20
12. Uji Aktivitas Sitotoksisitas dengan Metode MTT Assay	20
13. Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH	21
14. Analisa Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Hasil Determinasi Tanaman	24
B. Hasil Penyediaan Simplisia	24
C. Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi Buah Apel Beludru	24
D. Hasil Rendemen Ekstrak dan Fraksi	25
E. Parameter Mutu	25
F. Uji Kandungan Kimia Fraksi	26
G. Penetapan Kadar Fenol Total	27
H. Penetapan Kadar Flavonoid Total	29
I. Uji Aktivitas Sitotoksisitas Menggunakan Metode MTT Assay	31
J. Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH	34
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	37
A. SIMPULAN	37
B. SARAN	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	44



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Hasil Ekstrak dan Fraksi Buah Apel Beludru	25
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak dan Fraksi	26
Tabel 3. Hasil Uji Kandungan Kimia Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol 96% Buah Apel Beludru dengan Uji Reaksi Warna	26
Tabel 4. Hasil Absorbansi Larutan Seri Standar Asam Galat	28
Tabel 5. Hasil Kadar Fenol Total Larutan Uji	29
Tabel 6. Hasil Absorbansi Larutan Seri Standar Kuersetin	29
Tabel 7. Hasil Kadar Flavonoid Total Larutan Uji	30
Tabel 8. Hasil Pengujian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol 96% Buah Apel Beludru	31
Tabel 9. Hasil Uji Aktivitas Sitotoksik Cisplatin terhadap Sel HeLa	33
Tabel 10. Hasil Persen Inhibisi dan IC ₅₀ Kuersetin pada Pengujian Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH	34
Tabel 11. Hasil Persen Inhibisi dan IC ₅₀ Fraksi Etil Asetat Pada Pengujian Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH	35



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Pohon Apel Beludru	5
Gambar 2. Buah Apel Beludru	5
Gambar 3. Kurva Baku Asam Galat	28
Gambar 4. Kurva Baku Kuersetin	30
Gambar 5. Grafik Hubungan Log Konsentrasi dan Probit terhadap Pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol 96% Buah Apel Beludru (<i>Diospyros blancoi</i> A.DC.)	32
Gambar 6. Grafik Kurva Cisplatin	33
Gambar 7. Grafik Kurva Kuersetin	34
Gambar 8. Grafik Fraksi Etil Asetat	35



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman	44
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> DPPH	45
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Kuersetin	46
Lampiran 4. Skema Prosedur Penelitian	47
Lampiran 5. Skema Prosedur Ekstraksi <i>Diospyros blancoi</i> A.DC.	48
Lampiran 6. Skema Prosedur Fraksinasi <i>Diospyros blancoi</i> A.DC.	49
Lampiran 7. Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi <i>Diospyros blancoi</i> A.DC.	50
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen Ekstrak dan Fraksi Buah Apel Beludru	51
Lampiran 9. Perhitungan Susut Pengeringan	52
Lampiran 10. Hasil Identifikasi Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru	53
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Fenol Total	54
Lampiran 12. Data Perhitungan Kadar Fenol Total Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru	57
Lampiran 13. Perhitungan Kadar Flavonoid Total	58
Lampiran 14. Data Perhitungan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru	60
Lampiran 15. Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru	61
Lampiran 16. Pembuatan Konsentrasi Cisplatin	62
Lampiran 17. Data Absorbansi Uji Sitotoksitas Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru terhadap Sel HeLa	63
Lampiran 18. Pemetaan dan Pengisian Sumuran Larutan Uji Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru terhadap Sel HeLa	64
Lampiran 19. Skema Prosedur Kerja MTT Assay	66
Lampiran 20. Hasil Perhitungan Persen Inhibisi dan IC_{50} Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru terhadap Sel HeLa	67
Lampiran 21. Hasil Perhitungan Persen Inhibisi dan IC_{50} Cisplatin terhadap Sel HeLa	69
Lampiran 22. Hasil Perhitungan Potensi Relatif antara Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru Dibandingkan dengan Cisplatin	71
Lampiran 23. Perhitungan Persen Inhibisi dan IC_{50} Fraksi Etil Asetat Buah Apel Beludru pada Uji Antioksidan	72
Lampiran 24. Perhitungan Persen Inhibisi dan IC_{50} Kuersetin pada Uji Antioksidan	74
Lampiran 25. Alat dan Bahan	76
Lampiran 26. Tabel Probit	79

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada lapis luarnya dan memiliki sifat yang sangat reaktif, sehingga mencoba memperoleh elektron pasangannya dengan menyerang molekul stabil terdekat, seperti protein, lipid, karbohidrat, serta DNA dan mengambil elektron tersebut. Zat yang terambil elektronnya akan menjadi radikal bebas yang baru. Antioksidan adalah senyawa yang melindungi sel melawan kerusakan akibat oksigen reaktif. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksigen reaktif mengakibatkan stress oksidatif, yang menimbulkan kerusakan sel (Buhler *et al.* 2000). Selain kerusakan sel, penyakit yang paling berbahaya dari radikal bebas yaitu dapat menyebabkan kanker. Salah satu kanker yang sering dikeluarkan menyerang reproduksi wanita adalah kanker serviks. Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI tahun 2015 dan Komite Nasional Penanggulangan Kanker tahun 2015 kanker serviks termasuk penyebab utama kematian wanita di dunia. Kanker serviks menduduki urutan tertinggi di negara berkembang dan berada di urutan ke-10 di negara maju atau urutan ke-5 secara global. Di Indonesia, kanker serviks berada di posisi pertama dari 10 kanker terbanyak. Indonesia merupakan negara dengan kanker serviks terbesar di dunia. Hampir semua kasus kanker serviks (99%) berkaitan pada infeksi genital oleh Human Papiloma Virus (HPV), yang merupakan virus yang paling umum menginfeksi saluran reproduksi (WHO, 2006).

Data Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) GLOBOCAN 2012 melaporkan bahwa kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara. Dengan kejadian rata-rata 15 per 100.000 perempuan dengan jumlah kematian 7,8% per tahun dari seluruh kanker pada perempuan di dunia. Menurut Yayasan Peduli Kanker Serviks Indonesia tahun 2011 di Indonesia setiap tahun jumlah penderita kanker serviks mencapai 15.000 kasus. Pada tahun 2030, jumlah penderita kanker serviks di Indonesia diperkirakan akan terus meningkat hingga sebesar tujuh kali lipat.

Pengobatan kanker dapat dilakukan dengan pembedahan, kemoterapi, maupun dengan radiasi. Namun pembedahan tidak efektif untuk kanker yang telah metastasis. Pengobatan dengan metode kemoterapi dan radiasi seringkali kurang efektif. Penggunaan kemoterapi juga memiliki efek samping toksik pada jaringan normal dan menyebabkan resistensi pada sel kanker (Davis *et al.* 2003). Salah satu sumber yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antikanker adalah obat herbal. Berbagai macam bahan alam yang telah diteliti mulai dari jamur hingga tumbuhan tinggi telah banyak menunjukkan adanya khasiat sebagai antikanker (Dewick 2002). Di dunia, penggunaan obat herbal sebagai obat komplementer alternatif telah digunakan pada penyakit kanker payudara, kanker serviks, dan kanker leher mulut rahim. Salah satu penelitian melaporkan bahwa di Indonesia terdapat 61,8% pasien kanker serviks menggunakan obat herbal disamping pengobatan konvensional (Radji dkk. 2010). Salah satu tumbuhan di Indonesia yang digunakan sebagai bahan pengobatan herbal yaitu tanaman apel beludru (*Diospyros blancoi* A. DC.).

Tanaman apel beludru banyak dikenal oleh masyarakat dari buahnya yang memiliki bau dan rasa khas seperti mentega dan kulit buahnya yang memiliki bulu halus seperti beludru. Buah yang terkenal di daerah Bogor ini dapat dengan mudah ditemukan di Indonesia terutama di daerah dataran tinggi. Secara umum apel beludru mengandung senyawa tanin, saponin, flavonoid dan fenol yang berkhasiat sebagai antioksidan alami (Sukmana dkk. 2016).

Apel beludru sudah banyak dilakukan penelitian yang memiliki khasiat sebagai antioksidan alami. Apel beludru memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi, menurut penelitian yang dilakukan oleh Howlader *et al.* (2012) melaporkan bahwa apel beludru mampu menghambat 15,06 $\mu\text{g/ml}$ (IC_{50}) radikal bebas pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$, selain itu apel beludru juga memiliki sifat toksik terhadap sel kanker (sitotoksik) dengan nilai LC_{50} 1,56 $\mu\text{g/ml}$ menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Hasil penelitian sebelumnya ekstrak etanol 96% terhadap sel HeLa menggunakan metode *MTT assay* secara *In Vitro* yang memiliki nilai IC_{50} yang baik terdapat pada buah apel beludru dengan nilai IC_{50} yaitu 5,9451 $\mu\text{g/ml}$ (Raniati 2018).

Berdasarkan hasil penelitian diatas, maka akan dilakukan penelitian Uji Sitotoksitas dan Antioksidan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol 96% Buah Apel Beludru (*Diospyros blancoi* A.DC.) Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa) Secara *In Vitro* karena kandungan zat aktif yang terdapat pada buah apel beludru tersebut memiliki kepolaran berbeda yang bisa berefek sitotoksik dan antioksidan. Uji Sitotoksitas dilakukan dengan menggunakan perhitungan tidak langsung dengan metode MTT (*Microculture Tetrazolium Technique*) assay secara *In Vitro* dan Uji Antioksidan dilakukan dengan menggunakan metode DPPH.

B. Permasalahan Penelitian

1. Apakah pemberian fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru dapat bermanfaat sebagai antikanker dalam menghambat sel HeLa?
2. Adakah aktivitas antioksidan dari fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apakah fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru mempunyai aktivitas antioksidan dan antikanker terhadap sel HeLa.
2. Mengetahui berapa nilai IC_{50} fraksi etil asetat buah apel beludru yang diperoleh.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi mengenai fraksi etil asetat ekstrak etanol 96% buah apel beludru sebagai tanaman obat yang mampu memberikan efek antioksidan dan antikanker serviks dan diharapkan dapat dikembangkan lagi untuk menghasilkan obat kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Andres, Hariyanto IH, Inarah Fajriaty, Risky Setyaningrum. 2018. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis dari Ekstrak Etanol Daun Bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). Dalam: *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*. Universitas Tanjungpura, Pontianak. Vol.7 No. 1. Hlm. 57-62.
- Brunton LL, Chabner BR, Knollman BC. 2011. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition. Mic Graw Hill, New York. Hlm. 1669.
- Buhler, D.R and Miranda, C. 2000. Antioxidant Activities of Flavonoids, Department of Environmental and Molecular Toxicology Oregon State University, *Lining Pauling Institute's Micronutrient Information Center*.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2010. *MTT Cell Proliferation Assay*. Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2010. *Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2013. *Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT*. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Hlm. 1-8.
- Chang CC, Yang MH, Wen HM, Chern JC. 2002. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. *J Food Drug Ana* 10:178-182.
- Chen R. 2011. *MTT Assay of Cell Numbers after Drug/Toxin Treatment*. Vol 1, Iss 7, Dalam: *bio protocol Department of Genetics*. Stanford University. Stanford. USA. Hlm. 1,2.
- Dai J, Mumper RJ. 2010. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecular* 15,7313-7352.
- Davis, J.M., Navolonic, P.M., Weinstein, C.R., Steelman, L.S., Hu, W., Konovlepa, M., Blagosklonny, M.V., and McCubrey, J.A. .2003. Raf-1 and Bcl-2 Induce Distinct and Common Pathways That Contribute to Breast Cancer Drug Resistance. Vol. 9:1161-1170.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 840.
- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Vademekum Bahan Obat Alam*. Dirjen POM . Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta: Depkes RI. Hlm. 2,10.

- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm. 4.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. i + 74.
- Departemen Kesehatan RI. 2015. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Situasi Penyakit Kanker*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta. Hlm.2.
- Departemen Patologi Anatomi FKUI. 1973. *Patologi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dewick PM. 2002. *Medicinal Natural Product*. John Wiley & Sons Chichester. England. Hlm. 121- 164.
- Duke, J.A. 2001. *Handbook of Phytochemical Constituents of Grasses and Other Economic Plants*. CRC Press. Washington, D.C. Hlm. 235.
- Eff ARY. 2016. Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 50% Daun Kitolod (*Isotoma longiflora* (L.) Presl.) terhadap Sel Kanker Serviks (Ca skin Cell Line) secara In-Vitro. Dalam: *Jurnal Farmasains*. 3(1). Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Esa Unggul, Jakarta. Vol.3, No.1, Hlm. 7-12.
- Endah P, Indah YN. 2016. Kapasitas Antioksidan Ekstrak Buah Salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss) Varian Gula Pasir Menggunakan Metode Penangkapan Radikal DPPH. *Pharmacy*, Vol.13 No.01. Hlm.124
- Ergina, Nuryanti S, Puspitasari ID. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol. Dalam: *Jurnal Akademika Kimia*. Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Kimia. Universitas Tadulako, Palu. Vol.3. No.3. Hlm. 168-170.
- Farasat M, Nejad RAK, Nabavi SMB, Namjooyan F. 2014. Antioxidant Activity, Total Phenolics and Flavonoid Contents of some Edible Green Seaweeds from Northern Coasts of the Persian Gulf. Dalam: *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 13(1). Hlm. 163-170.
- Farida E. 2017. Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol 70% Daun Tembelekan (*Lantana camara* L.) Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa) Secara in vitro. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Jakarta.
- Febyan, Hudyono J. 2016. Peran Imuterasi Komplemen Daun Sambiloto (*Andrographolide paniculata*) sebagai Anti-kanker Melalui Penghambatan Nuclear Factor-KappaB (NF-Kb) Pada Jalur Toll-Like Receptor-4, Dalam: *Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana*. 43(10). 6Jakarta.

- Freshney RI. 2010. *Culture of Animals Cell Edition 6 th*. United States of America. Hlm.365.
- Ghani A. 2003. *Medicinal Plants of Bangladesh with Chemical, Constituents and Uses*. Dhaka: Asiatic Society of Bangladesh. Hlm. 434-55.
- Hanani E. 2015. Analisis Fitokimia. EGC, Jakarta. Hlm. 10-15.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Edisi II. ITB Pers, Bandung. Hlm. 6-7.
- Harborne , J.B. 1996. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terjemahan: Kosasih P, Soediro Iwang. ITB: Bandung.
- Howlader, S.I., M. Rahman, A.B.R. Khalipha, F. Ahmed, & M. Rahman. 2012. *Antioxidant and Antidiarrhoeal Potentiality of Diospyros blancoi*. International Journal of Pharmacology 8(5): Hlm. 403-409.
- Huang, C. J., Tang, k. W., Shu. C. C., Chao. Y. C. 2005. Identification of an Antifungal Chitinase from a Potential Biocontrol Agent, *Bacillus cereus*. *Journal of Biochemistry and molecular Biology* . (38) : Hlm.82-88.
- Hung, Roan, Chang, King, Chen. 2016. Analysis of Aroma Compounds and Nutrient Contents of Mabolo (*Diospyros blancoi* A.DC.) an Ethnobotanical Fruit of Austronesian Taiwan. Dalam: *Journal of Food and Drug Analysis*. Januari, Vol.24, No.1, 2016. Taiwan.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / WHO (2012). GLOBOCAN 2012. Retrieved 30 April 2019: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012: <http://globocan.iarc.fr>
- Ikhlash N. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Herba Kemangi (*Ocimum americanum* Linn) Dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrihidrazil). Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi Universitas Syarif Hidayatullah. Jakarta. Hlm.13-17.
- Imalia Nurhasanah. 2017. Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Delima Putih (*Punica granatum* L. var. Alba) terhadap Sel Kanker Kolon (WiDr). Skripsi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Hlm.47,1662.
- Kementrian Kesehatan RI. 2015. *Panduan Program Nasional Gerakan Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker*. Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. Jakarta.
- Khelifa LH, Breda M, Brahim F, Achour D, Fauconnier ML, Lognay G.2012. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil of *Ocimum Basilicum* Leaves from the Northern Region of Algeria. *Journal of Herbal medicine*. Vol 1(2). Hlm. 25-30.

- Khotimah K. 2004. *Uji Sitotoksitas dan Antiproliferasi Fraksi Petroleum Eter dan Fraksi Ethanol Kulit Batang Kamboja (Plumeria acuminata) terhadap Sel Hela*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta.
- Khumayiroh MS. 2019. Penetapan Kadar Flavonoid dan Fenolik Total serta Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Kulit Buah Okra Hijau (*Abelmoschus esculentus* Moench.) Menggunakan Metode Ultrasonik dengan Variasi Waktu Ekstraksi. Skripsi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
- Kim TD, Thanh HN, Thuy DN, Duc LV, Thi LV, Manh HV, Boonsiri P, Thanh TB. 2016. Anticancer Effects of Saponin and Saponin-Phospholipid Complex of Panax Notoginseng Grow In Vietnam. Dalam : *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(9). Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Vietnam.
- Komite Nasional Penanggulangan Kanker. 2015. *Panduan Nasional Penanganan Kanker*. Jakarta.
- Lee. K. W., Kim YJ., Lee HJ., Lee CY. 2003. Cocoa Has More Phenolic Phytochemical and A Higher Antioxidant Capacity than Teas and Red Wine. *J. Agric. Food Chem.* 51 (25): hlm. 7292-7295.
- Lee, M.H., Jiang, C.B., Juan, S.H., Lin, R.D. and Hou W.C. 2006. *Antioxidant and Heme Oxygenase-1 (HO-1)-induced Effects of Selected Taiwanese Plants*. *Fitoterapia*. Hlm. 77, 109-115.
- Leo P, Galesi ALL, Suazo CAT, Moraes AM. 2008. Animal Cells : Basic Concepts. In : Castilho LR, Moraes AM, Augusto EFP, Butler M (Eds). *Animal Cell Technology : From Biopharmaceuticals to Gene Therapy*. Taylor and Francis Group. New York. Hlm. 32.
- Marinova,G., Batcharov. 2011. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH. *Journal of agricultural science*, 17 (No 1) 2001:11-24.
- Meiyanto E, Susidarti RA, Handayani S, Rahmi F. 2008. Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (*Areca catechu* L.) Mampu Menghambat Proliferasi dan Memacu Apoptosis Sel MCF-7. Dalam : *Jurnal Majalah Farmasi Indonesia*. 19(1). Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Yogyakarta.
- Molyneux P. 2004. *The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity*. *Songklanakarin Journal Science Technology*. 26(2) : 211-219.
- Morton , J. 1987. Mabolo. In: *Fruits of warm climates*. Miami. FL. Hlm. 418-419.

- Muharni. 2010. Profil Kandungan Kimia dan Potensi Tumbuhan Manggis Hutan (*Garcinia bancana* Miq.) Sebagai Sumber Senyawa Antioksidan. *Jurnal Pembangunan Manusia*, Vol. 4. No.12.
- Noor,M.,M. Saleh, & H. Subagio. 2015. *Potensi Keanekaragaman Buah - buahan di Lahan Rawa dan Pemanfaatannya*. 1(6):1348-1358.
- Novel SS, Nuswantara S, Safitri R. 2010. *Kanker Serviks dan Infeksi Human Papiloma Virus*. Javamedia Network. Jakarta. Hlm. 91,92.
- Panigoro SS. 2014. Rencana Strategis Pengembangan Pusat Kanker Nasional Indonesia, Sebuah Studi Kasus. Dalam: *Jurnal Administrasi Kebijakan Kesehatan*. 1(1). Jakarta.
- Pappas D. 2010. *Practical Cell Analysis*. John Wiley & Sons Ltd. United Kingdom. Hlm. 8.
- Pourmorad F, Hosseinimehr SJ, Shahabimajd N. 2006. *Antioxidant Activity, Phenol and Flavonoid Contents of some Selected Iranian Medicinal Plants*. African Journal of Biotechnology Vol.5. Hlm. 1142-1145.
- Priyanto. 2009. Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Risiko. Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Lenskonfi), Jakarta. Hlm. 179.
- Putri R. 2012. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sirsak (*Annonamuricata* L.) dengan Metode DPPH (1,1- Diphenyl-2-Picrylhidrazil). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN, Jakarta. Hlm. 17-19
- Radji, M,Y Harahap, H Aldrat, dan C Irawan. 2010. *Penggunaan Obat Herbal pada Pasien Kanker Serviks*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, April 2010, Vol. 8, No.1: 33-39.
- Radji M. 2015. *Mekanisme Aksi Molekuler Antibiotic dan Kemoterapi*. EGC. Jakarta. Hlm. 183-216.
- Rahayu M, Roosmarinto. 2017. Kajian Aktivitas Antikanker Ekstrak Daun Gude (*Cajanus cajan*) terhadap Sel Kanker Kolon Seacara In Vitro. Dalam: Jurnal Teknologi Laboratorium. 6(1). *Jurusan Analisa Kesehatan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*,Yogyakarta.
- Raniati. 2018. Uji Antikanker Ekstrak Etanol 96% Buah Apel Beludru (*Diospyros blancoi* A.DC.) Terhadap Sel HeLa. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Marcellus SK, Setiyohadi B, Syam AF. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi VI. Internal Publishing, Jakarta. Hlm. 2967, 2968.
- Siregar F, Hadijono S B. 2000. Uji Sitotoksik Dengan Essei MTT. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Edisi khusus: 28-32. Universitas Indonesia, Jakarta.

- Soeksmanto A, Hapsari Y, Simanjuntak P. 2007. Kandungan Antioksidan pada Beberapa Bagian Tanaman Mahkota Dewa. Dalam : *Biodiversitas, Universitas Pancasila*, Jakarta. Hlm. 93
- Sujatmiko YA. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* B.) dengan Cara Ekstraksi Yang Berbeda terhadap *Escherichia coli* Sensitif dan Multiresisten Antibiotik. Dalam: *Naskah Publik Universitas Muhammadiyah Surakarta*, Surakarta.
- Sukmana, Lukmayani, Kodir. 2016. Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Polifenol Total dari Ekstrak Buah Bisbul (*Diospyros blancoi* A.DC.) dengan Perbedaan Kematangan. Dalam : *Prosiding Farmasi Universitas Islam Bandung*. Hal 421
- Supandi A. 2011. Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Etanol dan Kloroform Ekstrak Etanol 70% Akar Alang-Alang [*Imperata cylindrical* (L.) Beauv.] Terhadap Radikal Bebas DPPH dan Reduksi Kalium Ferrisianida. *Skripsi. Fakultas MIPA UHAMKA*. Jakarta. Hlm. 13
- Suryani, H. 2001. *Kimia dan Sumber Daya Alam*. Padang : Pusat Penelitian Universitas Andalas Padang.
- Susanti Endra. 2013. *Dasar - Dasar Patofisiologi*. Imperium, Yogyakarta. Hlm. 11.
- Syofyan, Lucida H, Bakhtiar, Amri. 2008. Peningkatan Kelarutan Kuersetin Melalui Pembentukan Kompleks Inklusi dengan β -Siklodekstrin. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 13, 43-48.
- Tjay HT, Rahadja K. 2013. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi 6 Lengkap dengan Obat-obat Terbaru. PT Elex Media Komputindo IKAPI, Jakarta. Hlm.231.
- United States Department of Agriculture NRCS. 2013. Plant Database : Mabolo.
- Wan-Ibrahim WI, Sidik K, Kuppusamy UR. 2010. A high antioxidant level in edible plants is associated with genotoxic properties. Dalam: *Journal Food Chemistry*. 122: 1139-1144.
- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Kanisius, Yogyakarta. Hlm. 77-82.
- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Departement of Chronic Diseases and Health Promotion. 2006. Comprehensive Cervical Cancer Control. World Health Organization.
- Yayasan Peduli Kanker Serviks Indonesia (YPKSI). 2011. [www.Yayasan Peduli Kanker Serviks Indonesia](http://www.YayasanPeduliKankerServiksIndonesia).
- Zuhra C F, Tarigan J, Sihotang H. 2008. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Dari Daun Katuk. Dalam : *Jurnal Biologi Sumatera*. Departemen Kimia MIPA, USU, Medan. Hlm.5.