

AKTIVITAS PENGHAMBATAN TOPOISOMERASE EKSTRAK ETANOL DAUN CEMPEDAK (*Artocarpus Integer*) DENGAN PENDEKATAN MEKANISME DNA REPAIR MENGGUNAKAN SACCHAROMYCES CEREVISIAE TERMUTASI

Aprila Waranggani Widodo¹, Hajrah¹, Wisnu Cahyo Prabowo¹, Ade Zuhrotun²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

²Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran

Email : aprila1504@gmail.com

ABSTRAK

Cempedak (*A. integer*) adalah tanaman buah tropis endemik Indonesia yang masih belum banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan, khususnya bagian daunnya. Meskipun demikian, daun cempedak memiliki banyak manfaat. Daun cempedak memiliki senyawa marker heteroflavon C yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat sehingga dapat berpotensi sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak daun cempedak sebagai antikanker melalui penghambatan topoisomerase. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan etanol 70% dan menghasilkan rendemen sebesar 50.96%. Kemudian dilakukan uji skrining fitokimia, ekstrak daun cempedak terdeteksi mengandung golongan senyawa flavonoid, fenolik, monoterpenoid dan seskuiterpenoid. Selanjutnya, dilakukan uji potensi ekstrak daun cempedak dengan metode Mechanism-Based Yeast Bioassay dengan konsentrasi 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, dan 8000 µg/mL dengan kontrol positif kamptotesin. Metode ini menggunakan *S. cerevisiae* galur murni sebagai organisme model sel normal, serta *S. cerevisiae* galur 1140, 1353, dan 1138 sebagai organisme model sel kanker. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak berpotensi sebagai antikanker melalui inhibitor topoisomerase II. Hal ini dibuktikan dari nilai IC_{12} sebesar 3009.539 µg/mL pada *S. cerevisiae* galur mutan 1138, IC_{12} sebesar 2804.142 µg/mL pada *S. cerevisiae* galur mutan 1353, dan IC_{12} sebesar 5702.956 µg/mL pada *S. cerevisiae* galur mutan 1140.

Kata kunci : Mutan *Saccharomyces cerevisiae*, inhibitor topoisomerase, nilai IC_{12}

ABSTRACT

Cempedak (*A. integer*) is an endemic Indonesian tropical fruit plant still needs to be widely used in the health sector, especially the leaves. However, cempedak leaves have many benefits. Cempedak leaves contain the marker compound heteroflavon C, which has strong antioxidant activity, so it has anticancer potential. This research aims to determine the potential of cempedak leaf extract as an anticancer through topoisomerase inhibition. The extraction method used was maceration with ethanol of 70%, which produced a yield of 50.96%. Phytochemical screening showed that cempedak leaf extract contains flavonoid, phenolic, monoterpenoid, and sesquiterpenoid. The potency of cempedak leaf extract was tested using the Mechanism-Based Yeast Bioassay method with concentrations of 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, and 8000 µg/mL and camptothecin as positive control. This method uses the *S. cerevisiae* strain wild as a normal cell model organism and *S. cerevisiae* strain mutants 1140, 1353, and 1138 as cancer cell model organisms. Cempedak leaf extract

has the potential to be an anticancer through topoisomerase II inhibition. This is proven by the IC₁₂ value of 3009.539 µg/mL in *S. cerevisiae* strain 1138, IC₁₂ of 2804.142 µg/mL in *S. cerevisiae* strain 1353, and IC₁₂ of 5702.956 µg/mL in *S. cerevisiae* strain 1140.

Keywords : **Saccharomyces cerevisiae mutant, topoisomerase inhibitor, IC12 value**

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang tergolong dalam penyakit tidak menular (*non-communicable disease*). Kanker menjadi penyebab kesakitan dan kematian paling besar di dunia. Menurut WHO (2015), 12 juta orang di dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia setiap tahunnya. Kemenkes RI (2021) memperkirakan kesakitan dan kematian akibat kanker pada tahun 2030 akan mencapai 26 juta orang dan 17 juta di antaranya meninggal dunia akibat kanker. Data *Global Cancer Observatory* tahun 2018 menunjukkan angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136,2/100.000 penduduk) berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke-23 (Rosita dkk., 2021).

Penanganan penyakit kanker dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi, dan operasi. Beberapa obat kemoterapi yang paling sering digunakan adalah antimetabolit, senyawa interaktif DNA, senyawa antitubulin, hormon dan senyawa penarget molekular (Zafrial & Amalia, 2018). Namun, penggunaan obat-obat kemoterapi tersebut mempunyai efek samping yang sangat kuat. Hal ini disebabkan karena obat-obatan kemoterapi tidak hanya menyerang sel kanker namun juga dengan sel-sel normal yang ada di tubuh. Sel-sel normal yang biasa dihancurkan oleh obat kemoterapi yaitu sel yang memiliki proliferasi yang cepat, contoh sumsum tulang belakang, rambut, folikel rambut, dan sel-sel saluran pencernaan. Oleh karena itu, banyak dilakukan penelitian untuk mencari alternatif baru untuk pengobatan kanker (Pratama & Nuwarda, 2018).

Pengembangan bahan baru sebagai agen antikanker dilakukan dengan pengujian terhadap daun cempedak. Daun cempedak memiliki kandungan fenol dan heteroflavon C. Heteroflavon C merupakan senyawa marker daun cempedak yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Rizki dkk., 2021). Berdasarkan penelitian oleh (Rizki dkk., 2022), diperoleh bahwa ekstrak etanol daun cempedak termasuk kategori aktif dengan nilai IC_{50} 52,7706 ppm. Sementara itu, berdasarkan penelitian Rahmawati dkk. (2021), diperoleh nilai IC_{50} ekstrak metanol daun cempedak sebesar 8,88 ppm, IC_{50} ekstrak etanol daun cempedak sebesar 72,7706 ppm, dan IC_{50} ekstrak etil asetat daun cempedak sebesar 4,282 ppm. Oleh karena itu, daun cempedak dapat berpotensi sebagai antikanker melalui aktivitas antioksidannya yang kuat.

Pengembangan metode untuk memperbaiki penghantaran obat yang digunakan pada penyakit-penyakit yang membahayakan jiwa seperti kanker sangat dibutuhkan saat ini. Selektivitas dalam pengobatan sangat dibutuhkan, sebagai contoh pengobatan kanker. Kanker merupakan penyakit kompleks dimana antara sel kanker dan sel normal tidak dapat dibedakan, sehingga banyak obat kanker yang menunjukkan bahwa antara rasio efek samping dan efek bermanfaatnya saling *overlap*. Hal tersebut merupakan tantangan bagi industri farmasi untuk mengembangkan sistem penghantaran tertarget yang memiliki fungsi spesifik pada target aksi tertentu (Winarti, 2013). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji potensi antikanker dari daun cempedak yang tertarget pada enzim topoisomerase

2. METODE

a. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah daun cempedak (*Artocarpus integer*), agar powder (*Himedia*), amil alkohol (*Merck*), aquades, dekstrosa (*Condalab*), DMSO (*Merck*), etanol 70% (*technical grade*), eter (*Merck*), $FeCl_3$ (*Merck*), gelatin (*Merck*), HCl (*Merck*), kertas saring, metanol (*Merck*), NaCl 0.9%,

pepton (*Condalab*), asam sulfat (*Merck*), asam asetat anhidrat (*Merck*), media *Potato Dextrose Agar* (PDA) (*Condalab*), media *Potato Dextrose Broth* (PDB) (*Condalab*), kamptotesin (*Sigma*), *S. cerevisiae* galur murni, *S. cerevisiae* galur mutan 1138, *S. cerevisiae* galur mutan 1353, *S. cerevisiae* galur mutan 1140, serbuk magnesium (Mg) (*Merck*), tabung *Eppendorf*, tip mikropipet, vanillin (*Merck*), dan *yeast extract granulated* (*Merck*).

b. Alat Penelitian

Alat yang digunakan adalah autoklaf (*All American*), batang pengaduk, bunsen, cawan petri (*Normax, Anumbra*), cawan porselen (*Pyrex*), corong kaca (*Pyrex*), Erlenmeyer (*Pyrex, Herma*), gelas kimia (*Pyrex, Herma*), gelas ukur (*Herma, Iwaki*), *hot plate* (*Thermo Scientific*), inkubator (*Memmert*), jangka sorong (*Tricle Brand*), kuvet (*Brand*), mikropipet 20-200 μL (*DragonLab*), mikropipet 100-1000 μL (*Socorex*), ose bulat, perforator, pipet tetes, plat tetes (*Centaur*), rak tabung reaksi, *rotary evaporator* (*Buchi*), sendok tanduk, spatel logam, spektrofotometer UV-Vis (WPA), tabung reaksi (*Pyrex*), timbangan analitik (*Mettler Toledo*), dan vial.

c. Penyiapan Simplisia

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun cempedak (*A. integer*). Sampel dikumpulkan dari Kelurahan Lok Bahu, Kecamatan Sungai Kunjang, Kota Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia. Setelah itu, sampel disortasi basah dan dicuci bersih menggunakan air mengalir. Sampel yang sudah bersih dirajang kecil-kecil, lalu dikering-anginkan. Setelah kering, dilakukan sortasi kering dan penghalusan simplisia menjadi serbuk (Wahyuni dkk., 2014).

d. Proses Ekstraksi

Ekstraksi simplisia daun cempedak (*A. integer*) dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Maserasi dilakukan selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Maserat disaring dan ampas diremaserasi sebanyak dua kali. Ekstrak cair dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sehingga diperoleh ekstrak kental (Chairunnisa dkk., 2019).

e. Uji Skrining Fitokimia

Ekstrak etanol daun cempedak (*A. integer*) hasil maserasi diuji dengan reagen tertentu untuk menentukan golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Analisis dilakukan untuk menentukan adanya senyawa golongan flavonoid, fenolik, tanin, steroid/triterpenoid, serta mono dan seskuiterpenoid.

Uji flavonoid dilakukan dengan memasukkan 2.5 mL larutan ekstrak-aquades ke dalam tabung reaksi, kemudian tambahkan ± 100 mg serbuk Mg, 3 tetes HCl 2N, dan 3 tetes amil alkohol, dikocok kuat dan dibiarkan memisah. Warna merah, kuning, jingga pada lapisan amil alkohol menunjukkan adanya flavonoid (Farnsworth, 1966).

Uji tanin dilakukan dengan memasukkan 2.5 mL larutan ekstrak-aquades ke dalam tabung reaksi, kemudian ditetesi dengan larutan gelatin 1%. Adanya endapan berwarna putih menunjukkan adanya tanin (Farnsworth, 1966).

Uji fenolik dilakukan dengan memasukkan 2.5 mL larutan ekstrak-aquades ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan FeCl_3 1% sebanyak 3 tetes. Terjadinya perubahan warna hitam kebiruan hingga hitam pekat menunjukkan adanya kandungan fenol (Farnsworth, 1966).

Uji steroid/triterpenoid dilakukan dengan meneteskan larutan ekstrak-eter ke dalam plat tetes, kemudian ditunggu hingga menguap. Setelah itu, ditambahkan 3 tetes pereaksi *Liebermann Burchard*. Terbentuknya warna hijau-

biru menunjukkan adanya senyawa steroid, sedangkan apabila terbentuk warna ungu maka menunjukkan adanya senyawa triterpenoid (Farnsworth, 1966).

Uji monoterpenoid dan seskuiterpenoid dilakukan dengan meneteskan larutan ekstrak-eter ke dalam cawan porselen, kemudian ditunggu hingga menguap. Setelah itu, ditambahkan 3 tetes pereaksi vanillin sulfat. Terbentuknya warna menunjukkan adanya senyawa monoterpenoid dan seskuiterpenoid (Farnsworth, 1966).

f. Sterilisasi Alat

Alat-alat berbahan kaca yang digunakan disterilisasi menggunakan autoklaf selama 15 menit pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm. Alat-alat yang tidak tahan panas tinggi disterilisasi menggunakan alkohol 70% (Ramadhanty dkk., 2021). Sementara itu, ose, pinset, perforator, dan spatel logam disterilisasi dengan pembakaran di atas api secara langsung (Ibrahim dkk., 2019).

g. Pengujian Ragi Berbasis Mekanisme

Metode pengujian ragi berbasis mekanisme menggunakan *S. cerevisiae* galur murni yang dikultur pada media *Potato Dextrose Broth* (PDB), serta mutan *S. cerevisiae* galur 1140, 1353, dan 1138 yang dikultur pada media *Yeast Peptone Dextrose Broth* (YPDB). *S. cerevisiae* yang digunakan diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi, Departemen Biologi Farmasi, Universitas Padjajaran. Suspensi *S. cerevisiae* dicampur dengan NaCl 0.9% steril dan diukur kekeruhannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 600 nm hingga diperoleh nilai transmitansi 80%. Inokulum sebanyak 1 mL dicampur dengan 20 mL media *Yeast Peptone Dextrose Agar* (YPDA) dalam cawan petri. Media YPDA dan YPDB dibuat dari campuran 1 gram *yeast extract*, 2 gram pepton, dan 2 gram dekstrosa dalam media agar atau media kaldu. Media agar dalam setiap cawan petri dilubangi sebanyak 7 lubang menggunakan perforator 6 mm, kemudian ditambahkan 50µl sampel. Sampel ekstrak pada variasi konsentrasi dilarutkan dalam campuran DMSO dan metanol (1:1). Cawan petri diinkubasi pada suhu 30°C selama 36-48 jam. Diameter zona hambat yang dihasilkan kemudian datanya diolah menjadi kurva dosis-respons, dimana sumbu x adalah konsentrasi sampel (µg/mL) dan y adalah diameter zona hambat. Persamaan regresi linear dapat dihasilkan dari kurva tersebut

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk melihat aktivitas penghambatan topoisomerase dari ekstrak etanol daun cempedak (*A. integer*) terhadap pertumbuhan *S. cerevisiae*. Ekstrak etanol daun cempedak diperoleh dari sampel daun cempedak yang diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%, kemudian maserat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator*.

Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*A. integer*)

Pengujian	Reagen	Hasil
Flavonoid	Mg + HCl 2N + amil alkohol	+
Fenolik	FeCl ₃ 1%	+
Tanin	Gelatin 1%	-
Steroid/ Triterpenoid	<i>Liebermann Burchard</i>	-
Monoterpenoid dan Seskuiterpenoid	Vanilin sulfat	+

Berdasarkan hasil uji pada Tabel 1, ekstrak etanol daun cempedak terdeteksi

positif mengandung flavonoid, fenolik, monoterpenoid dan seskuiterpenoid.

Uji skrining fitokimia golongan senyawa flavonoid dilakukan dengan menambahkan 2 mg serbuk Mg dan 3 tetes HCl pekat. Jika terbentuk larutan berwarna merah, kuning atau jingga, maka ekstrak positif mengandung flavonoid (Musnina dkk., 2022). Penambahan amil alkohol sebagai tempat lapisan yang akan mengalami perubahan warna menjadi merah, kuning, atau jingga yang menunjukkan positif mengandung flavonoid (Liska dkk., 2021). Berdasarkan hasil penelitian, terbentuk warna kuning pada lapisan amil alkohol yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak positif mengandung flavonoid.

Uji skrining fitokimia golongan senyawa fenolik dilakukan dengan menambahkan FeCl_3 1%. Senyawa fenol ditambahkan FeCl_3 1% menunjukkan adanya warna biru kehitaman (Walid & Putri, 2023). Berdasarkan hasil penelitian, terbentuk warna hitam pada larutan ekstrak yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak positif mengandung fenolik.

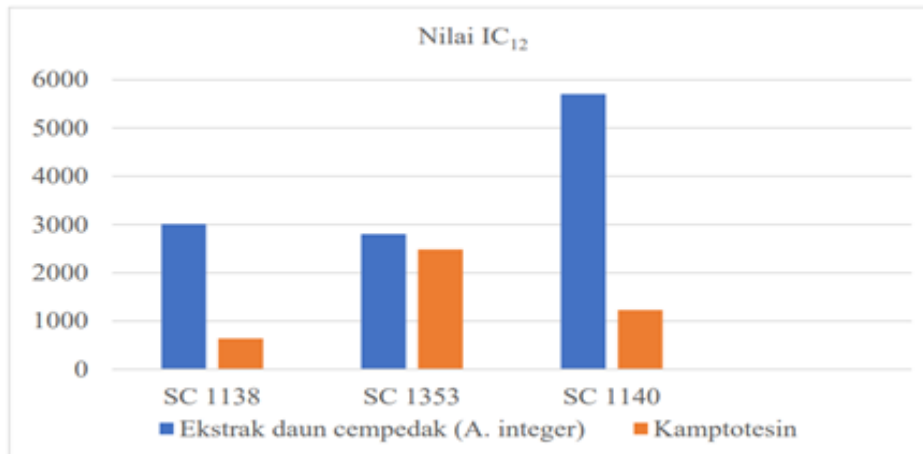
Uji skrining fitokimia golongan senyawa tanin dilakukan dengan menambahkan larutan gelatin 1%. Hasil pengujian yang dilakukan pada larutan yang ditetesi gelatin menunjukkan terbentuknya endapan putih (Makalalag dkk., 2015). Berdasarkan hasil penelitian, tidak terbentuk endapan putih pada larutan ekstrak yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak tidak mengandung tanin.

Uji skrining fitokimia golongan steroid/triterpenoid dilakukan dengan memasukkan ekstrak dalam plat tetes, ekstrak disari dengan eter, kemudian sari eter diuapkan hingga kering. Pada residu ditetaskan larutan pereaksi *Liebermann Burchard* (asam asetat : asam sulfat pekat =20:1). Terbentuknya warna ungu menunjukkan adanya senyawa triterpenoid, sedangkan bila terbentuk warna hijau-biru, menunjukkan adanya senyawa steroid (Maysarah dkk., 2016). Berdasarkan hasil penelitian, tidak terbentuk warna apapun pada plat tetes yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak tidak mengandung golongan senyawa steroid maupun triterpenoid.

Uji skrining fitokimia monoterpenoid dan seskuiterpenoid dilakukan dengan memasukkan ekstrak ke dalam cawan porselen, ekstrak disari dengan eter, kemudian sari eter diuapkan sampai kering. Pada residu ditetaskan pereaksi vanilin-asam sulfat. Terbentuknya warna menunjukkan adanya senyawa mono dan seskuiterpenoid yang merupakan komponen pembentuk minyak atsiri (Maysarah dkk., 2016). Berdasarkan hasil penelitian, terbentuk warna ungu pada cawan porselen yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak mengandung golongan senyawa monoterpenoid dan seskuiterpenoid

Tabel 2. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Topoisomerase Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*A. integer*)

Jamur Uji	IC ₁₂ (µg/mL)	
	Ekstrak Daun Cempedak (<i>A. integer</i>)	Kamptotesin
<i>S. cerevisiae</i> murni	>8000	-
<i>S. cerevisiae</i> 1138	3009.539	639.440
<i>S. cerevisiae</i> 1353	2804.142	2485.994
<i>S. cerevisiae</i>	5702.956	1229.986



Gambar 1. Perbandingan nilai IC₁₂ ekstrak daun cempedak (*A. Integer*) dan kamptotesin

Berdasarkan data nilai IC₁₂ yang diperoleh pada Tabel 2, ekstrak daun cempedak menghasilkan nilai IC₁₂ sebesar 3009.539 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1138, nilai IC₁₂ sebesar 2804.142 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1353, dan nilai IC₁₂ sebesar 5702.956 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1140. Pengujian ini menggunakan pendekatan aktivitas antikanker pada penghambatan topoisomerase.

Kamptotesin merupakan obat antikanker yang memiliki mekanisme pada penghambatan topoisomerase I (Bertozzi dkk., 2014), sehingga digunakan sebagai pembanding atau kontrol positif pada pengujian ini. Kamptotesin menghasilkan nilai IC₁₂ sebesar 639.440 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1138, nilai IC₁₂ sebesar 2485.994 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1353, dan nilai IC₁₂ sebesar 1229.986 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1140. *S. cerevisiae* 1353 merupakan jenis mutan yang rad52-nya sudah dihapus dan hanya memiliki enzim topoisomerase II. *S. cerevisiae* 1140 *permeable* pada inhibitor topoisomerase I. Sementara itu, *S. cerevisiae* murni merupakan organisme model sel normal sehingga digunakan sebagai kontrol negatif.

Kamptotesin tidak menghasilkan nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* murni yang berarti bahwa kamptotesin tidak memiliki aktivitas penghambatan topoisomerase pada sel normal, sedangkan ekstrak daun cempedak menghasilkan nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* murni. Nilai IC₁₂ yang dihasilkan yaitu >8000 µg/mL, yang menunjukkan bahwa ekstrak daun cempedak tidak tergolong aktif sebagai inhibitor topoisomerase tetapi memiliki potensi toksik pada sel normal (Wulandari dkk., 2021).

Berdasarkan perbandingan hasil yang diperoleh pada Gambar 1, nilai IC₁₂ kamptotesin lebih kecil daripada nilai IC₁₂ ekstrak daun cempedak (*A. integer*), baik pada *S. cerevisiae* 1138, 1353, maupun 1140. Nilai ini menunjukkan bahwa kamptotesin sebagai kontrol positif memiliki aktivitas yang lebih baik daripada ekstrak daun cempedak (*A. integer*). Namun, keduanya memiliki mekanisme yang berbeda. Ekstrak daun cempedak (*A. integer*) lebih aktif dalam menghambat topoisomerase II yang dibuktikan dengan nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* 1353 lebih kecil daripada nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* 1140. Sementara itu, kamptotesin lebih aktif dalam menghambat topoisomerase I yang dibuktikan dengan nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* 1140 lebih kecil daripada nilai IC₁₂ pada *S. cerevisiae* 1353. Hal ini sesuai dengan teori dimana kamptotesin memang digunakan sebagai antikanker melalui penghambatan topoisomerase I (Bertozzi dkk., 2014).

4. SIMPULAN

Ekstrak etanol daun cempedak (*A. integer*) memiliki kandungan golongan senyawa flavonoid, fenolik, monoterpenoid dan seskuiterpenoid. Ekstrak etanol daun cempedak aktif dalam menghambat pertumbuhan *S. cerevisiae* melalui penghambatan topoisomerase II yang ditunjukkan dari nilai IC₁₂ sebesar 2804.142 µg/mL pada *S. cerevisiae* 1353.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. Hadi Kuncoro, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Ibu Prof. Dr. Ajeng Diantini, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran, Ibu Prof. Dr. Aliya Nur Hasanah, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran yang telah mengizinkan peneliti melakukan penelitian di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman dan Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Ibu Hajrah, S.Farm., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama, Bapak Wisnu Cahyo Prabowo, S.Farm., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping, Ibu Dr. Ade Zuhrotun, M.Si., Apt., serta seluruh pihak yang terlibat dalam kelancaran penelitian ini

6. DAFTAR PUSTAKA

- Bertozzi, D., Marinello, J., Manzo, S. G., Fornari, F., Gramantieri, L., & Capranico, G. (2014). The Natural Inhibitor of DNA Topoisomerase I, Camptothecin, Modulates HIF-1 α Activity by Changing miR Expression Patterns in Human Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(1), 239–248. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0729>
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551–560. <https://doi.org/10.24843/JRMA.2019.v07.i04.p07>
- Farnsworth, N. R. (1966). Biological and Phytochemical Screening of Plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(3), 225–276. <https://doi.org/10.1002/jps.2600550302>
- Ibrahim, A. T., Sukenti, K., & Wirasisya, D. G. (2019). Uji Potensi Antimikroba Ekstrak Metanol Daun Kastuba (*Euphorbia pulcherrima* Willd.). *Natural B*, 5(1), 13–18.
- Liska, Novianti, S., & Amanah, H. (2021). Skrining Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Daun Bitangur (*Calophyllum inophyllum* L.). *Proceedings of National Colloquium Research and Community Service*, 5, 93–95.
- Makalalag, A. K., Sangi, M., & Kumaunang, M. (2015). Skrining Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol dari Daun Turi (*Sesbania grandiflora* Pers). *Chemistry Progress*, 8(1), 38–46.
- Maysarah, H., Apriani, R., & Misrahanum, M. (2016). Antibacterial Activity Test of Ethanol Extract of White and Red Flesh from Guava Leaf (*Psidium guajava* L.) Againsts *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Jurnal Natural*, 16(1), 51–56. <https://doi.org/10.24815/jn.v16i1.4818>
- Musnina, W. O. S., Wulaisfan, R., Akhyar, J., & Yuyun, Y. (2022). Potensi Antioksidan Fraksi Organik Daun Turi (*Sesbania grandiflora* L.) Menggunakan Pereaksi DPPH. *Medula*, 9(2), 78–88. <https://doi.org/10.46496/medula.v9i2.25291>

- Pratama, F. E., & Nuwarda, R. F. (2018). Review: Senyawa Aktif Antikanker dari Bahan Alam dan Aktivitasnya. *Farmaka*, 16(1), 149–158.
- Rahmawati, A. A., Ardana, M., & Sastyarina, Y. (2021). Kajian Literatur: Aktivitas Antioksidan Ekstrak Tanaman Cempedak (*Artocarpus champeden Spreng*): Literature Review: Antioxidant Activity of Cempedak Plant Extract (*Artocarpus champeden Spreng*). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 14, 385–388. <https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.594>
- Ramadhanty, M. A., Lunggani, A. T., & Nurhayati. (2021). Isolasi Bakteri Endofit Asal Tumbuhan Mangrove marina dan Kemampuannya sebagai Antimikroba Patogen *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi* secara In Vitro. *NICHE Journal of Tropical Biology*, 4(1), 16–22.
- Rizki, M. I., Nurlily, Fadlilaturrahmah, & Ma'shumah. (2021). Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Fenol Total pada Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), Cempedak (*Artocarpus integer*), dan Tarap (*Artocarpus oraditissimus*) Asal Desa Pengaron Kabupaten Banjar. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(1), 95–102. <https://doi.org/doi: 10.36387/jifi.v3i2.667>
- Rizki, M. I., Sari, A. K., Kartika, D., Khairunnisa, A., & Normaidah. (2022). Penetapan Kadar Fenolik Total dan Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi dari Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*Artocarpus integer*) dengan Metode DPPH. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 4(2), 168–178. <https://doi.org/10.24123/mpi.v4i2.4937>
- Rosita, Binékada, I. M. C., & Kusnan, A. (2021). Pengaruh Motivasi Kerja, Disiplin Kerja dan Gaya Kepemimpinan terhadap Kinerja Petugas Kesehatan dalam Penanggulangan Kanker Payudara Tahap Deteksi Dini. *Nursing Update*, 12(3), 17–26.
- Wahyuni, R., Guswandi, & Rivai, H. (2014). Pengaruh Cara Pengeringan dengan Oven, Kering Angin dan Cahaya Matahari Langsung terhadap Mutu Simplisia Herba Sambiloto. *Jurnal Farmasi Higea*, 6(2), 126–133.
- Walid, M., & Putri, D. N. (2023). Skrining Senyawa Metabolit Sekunder dan Total Fenol Kopi Robusta (*Coffea canephora Pierre Ex a. Froehner*) di Daerah Petungkriyono Pekalongan. *Pena Jurnal Ilmu Pengetahuan dan Teknologi*, 37(1), 1–10. <https://doi.org/10.31941/jurnalpena.v37i1.2928>
- Winarti, L. (2013). Sistem Penghantaran Obat Tertarget, Macam, Jenis-Jenis Sistem Penghantaran, dan Aplikasinya. *Stomatogenic*, 10(2), 75–81.
- Wulandari, A. P., Qaromah, A. A., Lolowang, K. K., Huspa, D. H. P., & Zuhrotun, A. (2021). Anti-Cancer Assessment of a Ramie (*Boehmeria nivea L. Gaud.*) Leaf Extract Using Mcf-7 Cell Line and a Yeast-Based Bioassay. *Indonesian Journal of Medical Sciences and Public Health*, 2(1), 1–12.
- Zafrial, R. M., & Amalia, R. (2018). Artikel Tinjauan: Anti Kanker dari Tanaman Herbal. *Farmaka*, 16(1), 15–23.