

**AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL *Petrosia* sp.  
SECARA IN VITRO TERHADAP SEL KANKER SERVIKS HeLa**

***CYTOTOXIC ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACT *Petrosia* sp.  
IN VITRO AGAINST CANCER CELLS HeLa***

Mentarry Bafadal<sup>1,2</sup>, Wa Ode Mutiara<sup>1</sup>, Muhammad Hajrul Malaka<sup>1</sup>, Adryan Fristiohady<sup>1</sup>, Agung W. M. Yodha<sup>1,4</sup>, Baru Sadarun<sup>3</sup>, I. Sahidin<sup>1\*</sup>

1. Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Kendari 93232
2. Faculty of Pharmacy, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia
3. Marine Science Department, Faculty of Fisheries and Marine Science, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Kendari 93232
4. Department of Pharmacy, Politeknik Bina Husada, Kendari, Indonesia

Submitted: 21-10-2021

Revised: 15-11-2021

Accepted: 28-12-2021

\*Corresponding author  
I Sahidin

Email:  
sahidin02@uho.ac.id

**ABSTRAK**

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi pada wanita Indonesia yang disebabkan oleh mutasi sel mulut rahim yang normal berubah menjadi sel-sel abnormal. Pengobatan kanker serviks menimbulkan efek samping yang signifikan dengan masa pengobatan yang relatif panjang, sehingga banyak peneliti yang mengeksplorasi berbagai bahan alam dari ekosistem laut sebagai kandidat obat antikanker. Salah satunya adalah spons laut *Petrosia* sp. yang mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder salah satunya adalah alkaloid yang memiliki efek sitotoksik pada lini sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol *Petrosia* sp. pada sel kanker serviks HeLa. Ekstrak etanol *Petrosia* sp. diperoleh dengan cara maserasi menggunakan etanol 96% dan diperoleh ekstrak sebanyak 55,9 g dan nilai rendemen 2,94 %. Uji aktivitas sitotoksik dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode *Presto Blue* dengan variasi konsentrasi ekstrak etanol 7,81 ppm; 15,62 ppm; 31,25 ppm; 62,5 ppm; 125 ppm; 250 ppm; 500 ppm; dan 1000 ppm. Parameter sitotoksik yang digunakan adalah IC<sub>50</sub> yang ditentukan menggunakan *software* GraphPad Prism versi 5. Nilai IC<sub>50</sub> dari ekstrak spons laut *Petrosia* sp. sebesar sebesar 97,20 ppm atau 97,20 µg/ml dengan kategori aktif sebagai antikanker serviks.

**Kata Kunci:** Kanker serviks, Antikanker, IC<sub>50</sub>, HeLa, *Petrosia* sp.

**ABSTRACT**

*Cervical cancer is one of the highest causes of death in Indonesian women caused by mutations of normal cervical cells turning into abnormal cells. Treatment of cervical cancer causes significant side effects with a relatively long treatment period, so many researchers are exploring various natural ingredients from marine ecosystems as candidates for anticancer drugs. One of them is the sea sponge *Petrosia* sp. containing various secondary metabolites, one of which is an alkaloid that has a cytotoxic effect on cancer cell lines. This study aims to determine the cytotoxic activity of the ethanol extract of *Petrosia* sp. in HeLa cervical cancer cells. The ethanol extract of *Petrosia* sp. obtained by maceration using 96% ethanol and obtained extract as much as 55.9 g and yield value of 2.94%. Cytotoxic activity test was carried out *in vitro* using the *Presto Blue* method with varying concentrations of ethanol extract 7.81 ppm; 15.62 ppm; 31.25 ppm; 62.5 ppm; 125 ppm; 250 ppm; 500 ppm; and 1000 ppm. The cytotoxic parameter used was IC<sub>50</sub> which was determined using the GraphPad Prism software version 5. The IC<sub>50</sub> value of the marine sponge extract *Petrosia* sp. of 97.20 ppm or 97.20 g/ml with an active category as cervical anticancer.*

**Keywords:** Cervical cancer, Anticancer, IC<sub>50</sub>, HeLa, *Petrosia* sp.

**1. PENDAHULUAN**

Kanker adalah sebuah pertumbuhan sel abnormal dalam tubuh manusia yang cenderung menyerang organ tubuh. Hal tersebut disebabkan karena terjadinya perubahan pada

*deoxyribonucleid acid* (DNA), sehingga sel menjadi abnormal. Pertumbuhan sel kanker akan semakin cepat dan mendesak sel normal tubuh, sistem pembuluh darah serta organ vital lainnya sehingga menimbulkan berbagai gejala (Sri Hartini, 2020).

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi pada wanita Indonesia yang disebabkan oleh mutasi sel mulut rahim yang normal berubah menjadi sel-sel abnormal. Pengobatan pada penyakit kanker serviks dapat dilakukan dengan cara terapi farmakologi, radioterapi, kemoterapi, hormonoterapi, immunoterapi dan bahkan tindakan pembedahan. Pengobatan yang secara umum dilakukan adalah kemoterapi. Pengobatan tersebut dapat menimbulkan perubahan pada status fungsional pasien akibat efek samping yang signifikan dengan masa pengobatan yang relatif panjang, sehingga banyak peneliti yang mengeksplorasi berbagai bahan alam dari ekosistem laut sebagai kandidat obat antikanker (Pratama, 2018; Sigalingging, 2020).

*Petrosia* sp. memiliki beberapa senyawa bioaktif diantaranya polihidroksilat, asetilin, siklik 3-alkil piperidin, siklopropenasterol dan beberapa senyawa aktif yang terdapat dari genus *Petrosia* sp. adalah alkaloid, manzamine-A bersifat sitotoksik. Senyawa sitotoksik dapat dikembangkan menjadi agen sitotoksik, yang nantinya dapat diarahkan menjadi senyawa antikanker serviks (Pailee, 2017; Efendi, 2019; Samirudin, 2019), sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol *Petrosia* sp. pada sel kanker serviks HeLa.

## 2. METODE

### Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *rotary vacuum evaporator* (Buchi®), hemasitometer (Assistant®), inkubator CO<sub>2</sub> (Thermo Scientific®), mikropipet (Eppendorf®), mikroskop (Evos XL Core®), *multimode reader* (Infinite®), sentrifugasi (Thermo Scientific®), peralatan selam SCUBA (*Self Contained Underwater Breathing Apparatus*), timbangan analitik (Explorer Ohaus®).

### Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah 1,5 mL *microtube*, 15 mL *tube* (Nest), 75 ml *T-flask*, 96 *well plate* (Nest), aquades, cisplatin, etanol 96%, *dimethyl sulfoxide* (DMSO) (Sigma Aldrich USA), *Fetal Bovine Serum* (FBS) (gibco®), *Phosphate buffered saline* (PBS) (gibco®), *PrestoBlue™ Cell Viability Reagent*, *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI) (gibco®), Spons laut *Petrosia* sp., *Trypan Blue*, dan *Trypsin-EDTA* (gibco®).

### Uji Sitotoksik

#### *Preparasi Media/Kontrol Positif/Sampel*

Preparasi diawali dengan disiapkan media kultur cair *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI) komplet yang mengandung *Fetal Bovine Serum* (FBS) 10% dan 50 µL/50 mL antibiotik. Disiapkan kontrol positif yang akan digunakan berupa Cisplatin. Preparasi sampel ekstrak etanol spons *petrosia* sp. dilakukan dengan cara melarutkan sampel menggunakan pelarut dengan konsentrasi akhir tertentu sebagai stock. Pelarut yang digunakan tidak bersifat toxic terhadap sel. Disiapkan Larutan kerja antiproliferasi assay. Larutan kerja yang akan digunakan adalah *PrestoBlue™ Cell Viability Reagent*.

### **Preparasi Sel**

Sel yang akan digunakan telah konfluen minimal 70%. Dibuang media pada dish, lalu bilas sel sebanyak 2 kali dengan 1 mL *Phosphate Buffer Saline* (PBS). Kemudian ditambahkan 1 mL larutan Trypsin-EDTA lalu diinkubasi selama 5 menit agar lapisan sel terdispersi (di bawah mikroskop inverted sel akan tampak melayang. Dipindahkan sel kedalam tube yang telah berisi media. Disentrifuge sel dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. Dibuang supernatan, lalu pelet dilarutkan kedalam tube berisi media.

### **Seeding Sel ke dalam 96 Well Plate**

Ditentukan jumlah dan viabilitas sel (dengan *trypan blue exclusion*), dan resuspend sel dengan kepadatan sel akhir  $17 \times 10^3$  sel/mL dalam media (17.000 sel/well). Prosedur ini dilakukan dengan cara disiapkan 10  $\mu$ L trypan blue dalam microtube steril, ditambahkan 10  $\mu$ L suspensi sel ke dalam larutan trypan blue lalu dihomogenkan. Setelah itu, dibersihkan *hemacytometer* dan tutup slip menggunakan etanol 70% kemudian dikeringkan. Perlahan-lahan dimasukkan 10  $\mu$ L larutan sel-trypan blue ke salah satu sisi bilik/chamber dengan menggunakan pipet. Dihitung jumlah sel yang sehat dan tentukan jumlah sel (viabel) per mL. Seeding/kultur sel kedalam 96 wellplate, kemudian diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub> 5% pada suhu 37°C selama 24 jam (atau sampai sel konfluen min. 70%) .

### **Perlakuan Sel dengan Sampel, Kontrol Positif dan Kontrol Negatif**

Disiapkan delapan buah microtube 1,5 mL, lalu masing-masing microtube diberi label konsentrasi pengenceran yang sesuai, kemudian stock sampel diencerkan menjadi delapan variasi konsentrasi (7,81 ppm, 15,63 ppm, 31,25 ppm, 62,50 ppm, 125 ppm, 250 ppm, 500 ppm, dan 1000 ppm) menggunakan pelarut media. Dikeluarkan 96 *well plate* yang telah berisi sel dari inkubator. Diberi label pada plate sepanjang margin kiri untuk baris yang akan diberi perlakuan oleh standar dan baris lainnya yang akan diberi sampel. Lalu dibuang media dari setiap *well*. Dengan menggunakan mikropipet dipindahkan 100  $\mu$ L masing-masing variasi sampel dan kontrol positif cisplatin 50  $\mu$ M dari microtube ke dalam masing-masing *well* yang sesuai pada 96 *well plate* yang telah berisi sel. Kemudian di inkubasi kembali selama 48 jam.

### **Pemberian Reagen Presto Blue dan Pengukuran absorbansi**

Media lama pada setiap *well* dibuang. Disiapkan 9 mL media baru pada tube yang ditambahkan 1 mL “PrestoBlue™ Cell Viability Reagent” (10  $\mu$ L reagen untuk 90  $\mu$ L media), lalu dimasukkan 100  $\mu$ L campuran larutan tersebut kedalam tiap *well* microplate kemudian diinkubasi selama 1-2 jam sampai terlihat perubahan warna (Saat memasuki sel hidup, reagen PrestoBlue® akan direduksi dari senyawa biru resazurin tanpa nilai fluorescent intrinsik, menjadi senyawa resorufin yang berwarna merah dan sangat berpendar. Konversi nilai sebanding dengan jumlah sel yang aktif secara metabolik dan oleh karena itu dapat diukur secara kuantitatif. Untuk mengukur absorbansi, digunakan spektrum absorbansi untuk resazurin dan resorufin). Diukur absorbansinya pada panjang gelombang 570 nm menggunakan *multimode reader*.

### **Perhitungan Presentase Jumlah Sel yang Hidup**

Data uji aktivitas sitotoksitas yang diperoleh adalah nilai absorbansi. Data ini digunakan untuk menghitung presentase jumlah sel yang hidup menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{ sel hidup} = \frac{\text{Absorbansi perlakuan} - \text{Absorbansi kontrol media}}{\text{Absorbansi kontrol sel} - \text{Absorbansi kontrol media}} \times 100\%$$

### Analisis Data

Setelah didapatkan presentase sel hidup dari sampel, selanjutnya digunakan untuk menentukan nilai *Inhibitory Concentration* 50% (IC<sub>50</sub>) terhadap lini sel HeLa (sel kanker serviks). Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk tabel dan data yang dimasukkan merupakan data hubungan antara konsentrasi dengan persentase sel hidup serta nilai maksimum sebesar 100. Selanjutnya, dilakukan analisis regresi linear menggunakan *software* GraphPad yang akan memunculkan nilai IC<sub>50</sub> dari sampel dan bentuk grafik.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Potensi kesitoksikan suatu ekstrak sebagai agen antikanker dapat diketahui dengan uji sitotoksik secara *in vitro* pada kultur sel. Parameter yang digunakan pada uji sitotoksik adalah nilai IC<sub>50</sub> (Inhibition Concentration 50%). Nilai IC<sub>50</sub> menunjukkan nilai konsentrasi untuk membunuh 50% sel kanker (Handoko, 2021). Uji sitotoksik pada penelitian ini menggunakan metode *Presto blue* yang merupakan metode terbaru dan telah dimanfaatkan dalam banyak penelitian terkait kanker, memiliki sensitivitas yang tinggi untuk mengukur viabilitas sel, mudah larut dalam air, tidak beracun, mudah masuk ke dalam membran sel, memiliki selektivitas yang baik dibanding metode lain, mudah digunakan, murah, pengujian dapat dilakukan dengan cepat pada sampel yang banyak, tidak beracun, dan metode ini merupakan metode yang melengkapi kekurangan serta kelebihan metode sebelumnya (Syahputra, 2015; Aslanturk, 2018).

Pada penelitian ini hasil yang diharapkan adalah semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol *Petrosia* sp. yang diberikan maka semakin kecil absorbansi seperti yang diperoleh Safitri (2020). Pengukuran absorbansi sampel lini sel HeLa dengan panjang gelombang 570 nm dapat dilihat pada (Tabel 1).

Tabel 1. Pengukuran absorbansi ekstrak etanol *Petrosia* sp.

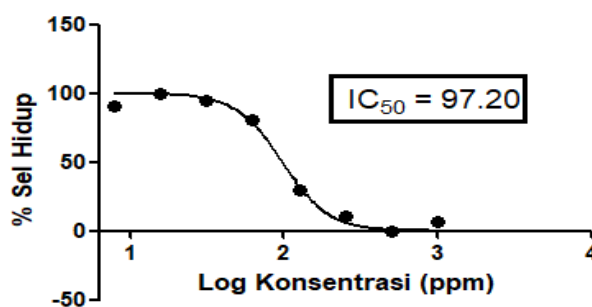
Konsentrasi (ppm)	Log	Absorbansi		Rata-rata	SD
		a1	a2		
7,81	0,9	0,7412	0,7204	0,7308	5,4172
15,63	1,2	0,7627	0,7399	0,7513	5,9381
31,25	1,5	0,5713	0,5526	0,7408	0,5469
62,5	1,8	0,5980	0,6082	0,7097	3,0732
125	2,1	0,7156	0,7038	0,6031	2,6565
250	2,4	0,7397	0,7418	0,5620	4,8703
500	2,7	0,7627	0,7399	0,5397	2,1096
1000	3,0	0,7412	0,7204	0,5546	1,0418

Tabel 2. Hasil pengukuran absorbansi Sel pada kontrol

Kontrol	Absorbansi		Rata-rata	SD
	a1	a2		
DMSO 2%	0,7721	0,7188	0,7455	13,8817
Media	0,4716	0,4742	0,4729	19,4363
Media+sel	0,7275	0,7613	0,7444	8,8030
Cisplatin	0,5150	0,5515	0,5333	9,5062

Berdasarkan hasil pengukuran kolerasi antara konsentrasi ekstrak dan nilai absorbansi telah menunjukkan hasil yang sesuai namun pada konsentrasi terkecil yaitu 7,81 ppm rata-rata nilai absorbansinya lebih rendah dibandingkan konsentrasi 15,63 ppm dan pada konsentrasi tertinggi yaitu 1000 ppm menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan pada konsentrasi 500 ppm. Hal ini dapat terjadi karena konsentrasi awal sel pada *well* lebih tinggi atau lebih rendah dari konsentrasi seharusnya, hal tersebut dapat disebabkan karena sel yang terus menerus mengalami proliferasi sebelum dilakukan perlakuan saat pengujian.

Pengukuran absorbansi juga dilakukan pada kontrol, yang pertama adalah kontrol negatif (DMSO 2%) tidak memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker sehingga tidak bersifat toksik, dari pengukuran yang dilakukan dan perhitungan rata-rata menunjukkan hasil persen sel hidup adalah 100%. Kontrol positif dengan konsentrasi 50  $\mu$ M efektif menghambat lebih dari 50% pertumbuhan sel kanker, yaitu 22,2284%. Pada kontrol media tidak memiliki pertumbuhan sel kanker karena pada *wellplate* hanya berisi media pertumbuhan sel tanpa diberikan sel kanker HeLa. Sedangkan pada kontrol media ditambah sel, terdapat banyak pertumbuhan sel karena tidak diberikan zat aktif yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker serviks HeLa (Tabel, 2).



Gambar 1. Kurva log konsentrasi (ppm) dan %viabilitas sel sampel *Petrosia* sp.

Berdasarkan hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  ekstrak etanol *Petrosia* sp. (Gambar 1) nilai sebesar 97,20  $\mu$ g/mL, dengan kata lain pada konsentrasi tersebut sampel uji *Petrosia* sp. dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa sebesar 50% dan memiliki aktivitas sitotoksik dalam kategori aktif. Penelitian Gusungi (2020) menyatakan bahwa berdasarkan nilai  $IC_{50}$  ada empat kategori aktivitas sitotoksik suatu ekstrak terhadap sel kanker yaitu, sangat aktif jika  $IC_{50} < 10$   $\mu$ g/mL, aktif jika  $IC_{50}$  10-100  $\mu$ g/mL, cukup aktif jika  $IC_{50}$  100-500  $\mu$ g/mL, dan kurang aktif jika nilai  $IC_{50} > 500$   $\mu$ g/mL. Jika dibandingkan presentase sel hidup yang diperoleh dari ekstrak etanol *Petrosia* sp. dengan kontrol positif yaitu berupa cisplatin 50  $\mu$ M atau 15 ppm, nilainya masih cukup jauh. Efektifitas cisplatin lebih baik karena merupakan obat sintetik yang telah diuji secara klinis dan telah digunakan sebagai terapi ajuvan pada kanker, salah satunya adalah kanker serviks. Cisplatin diberikan melalui injeksi ke pembuluh darah hingga masuk ke dalam sel dan menginduksi kematian sel kanker.

Aktivitas sitotoksik pada ekstrak etanol *Petrosia* sp. tidak terlepas dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung. Ekstrak etanol *Petrosia* sp. mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid dan flavonoid. Golongan alkaloid pada *Petrosia* sp. yaitu petrosin-A dan petrosin-B dari alkaloid bis-kuinolizidin serta menzamin A. Senyawa ini menghambat

pertumbuhan dan pembelahan sel kanker manusia secara *in vitro*. *Petrosia* sp. termasuk dalam famili petrosidae mengandung beberapa senyawa alkaloid diantaranya yaitu dopamin, tetrasiklik bis-piperidine, carbolin, manzami dan pirimidin yang aktif sebagai agen sitotoksik. Alkaloid mampu memodulasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam proliferasi, siklus sel, dan metastasis. Senyawa ini bekerja dengan cara menyebabkan kerusakan DNA, menginduksi apoptosis, dan bertindak sebagai agen anti-proliferatif. Alkaloid mampu meningkatkan apoptosis dengan cara menginduksi kerusakan DNA (Habli, 2017). Senyawa alkaloid memberikan efek penghambatan proliferasi dengan cara pengambatan proses oksidatif yang dapat menyebabkan inisiasi kanker. Proses tersebut diperantarai oleh terjadinya penurunan enzim Lipooksigenase, Siklooksigenase dan Xanthin Oksidase yang dibutuhkan dalam proses prooksidasi sehingga dapat mempengaruhi siklus sel (Ismayarni, 2018).

Mekanisme ini diperantarai penurunan enzim dan Lipooksigenase yang diperlukan dalam senyawa golongan steroid yang terkandung pada *Petrosia* sp. salah satunya adalah Aragusterol A. Senyawa ini memiliki sifat dasar suatu agen yang potensial sebagai anti kanker yaitu bersifat sitotoksik salah satunya yaitu pada sel HeLa. Selain itu steroid memiliki efek antitumor pada berbagai macam sel kanker manusiadengan menargetkan fase siklus sel G1/S (Bary, 2018). Fase G1 merupakan fase yang penting dalam mempengaruhi siklus sel. Jika sel pada fase G1 memutuskan untuk melanjutkan siklus sel, sel akan memasuki tahap selanjutnya yaitu fase S. Oleh karena itu, untuk mengambat proliferasi sel kanker, senyawa steroid mengambat perkembangan sel pada tahap G1 (Haryono, 2018).

Flavonoid yang terkandung di pada *Petrosia* sp termasuk ke dalam senyawa polifenol, metabolit sekunder yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Flavonoid mengandung kuersetin yang berasal dari subkelas flavonol. Kuersetin, genistein atau flavopiridol dapat dijadikan sebagai bahan untuk obat kanker (Sirait, 2019). Flavonoid memberikan stimulasi pada aktivitas enzim sehingga terjadi proses penginduksian apoptosis, menghambat siklus hidup sel, mengatur fungsi imun tubuh dan menghambat terbentuknya inflamasi, angiogenesis sel kanker dan, antiproliferasi (Ismayarni, 2018). Flavonoid juga berperan sebagai antikanker dengan cara penghambatan aktivitas DNA topoisomerase I/II (Sirait, 2019). Topoisomerase merupakan enzim yang berperan dalam faseproliferasi saat pembelahan sel (Octavinna, 2018), sehingga dengan menghambat aktivitas enzim ini, maka aktivitas proliferasi sel kanker dapat dihambat. Oleh karena itu, spons laut *Petrosia* sp. dapat dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker dilihat dari nilai IC<sub>50</sub> yang diperoleh pada sampel serta kandungan metabolit sekunder didalam sampel.

#### **4. KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian, dapat disimpulkan bahwa aktivitas ekstrak etanol spons laut *Petrosia* sp. pada lini sel kanker serviks HeLa bersifat sitotoksik aktif dengan IC<sub>50</sub> sebesar 97,20 ppm atau 97,20 µg/mL.

#### **5. DAFTAR PUSTAKA**

- Aslanturk, O. S. (2018). In Vitro Cytotoxicity And Cell Viability Assays: Principles, Advantages, And Disadvantages. *Intechopen*, 1 - 17.
- Bary, K., Elamraoui, B., Laasri, F. E., El Mzibri, M., Benbacer, L., & Bamhaoud, T. (2018). Cytotoxic Effect of Extracts from The Moroccan Marine Sponge on Human Prostate Cancer Cell Line. *International Journal of New Technology and Research*, 4(1), 74-78.



- Desi E. Gusungi, W. M. (2020). Studi Aktivitas Antioksidan Dan Antikanker Payudara (Mcf-7) Ekstrak Etanol Daun Benalu Langsung Dendrophthoe Pentandra. *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, 166 -174.
- Efendi, H. T. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Aseton Sponge Petrosia Sp. Asal Perairan Lombok. *Orbital Chemistry Journal*, 1(2), 79-83.
- Fristiohady, A., Wahyuni, W., Malik, F., Leorita, M., Yusuf, M. I., Febriansyah, H., & Sahidin, S. (2019). Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons Xestospongia Sp. Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Pada Mencit Jantan Galur Balb/C. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 5(01), 15-30.
- Gusungi, D. E., Maarisit, W., Hariyadi, H., & Potalangi, N. O. (2020). Studi Aktivitas Antioksidan Dan Antikanker Payudara (Mcf-7) Ekstrak Etanol Daun Benalu Langsung Dendrophthoe Pentandra. *Biofarmasetikal Tropis*, 3(1), 166-174.
- Habli, Z., Toumieh, G., Fatfat, M., Rahal, O. N., & Gali-Muhtasib, H. (2017). Emerging Cytotoxic Alkaloids In The Battle Against Cancer: Overview Of Molecular Mechanisms. *Molecules*, 22(2), 250.
- Handoko, V. M. (2021). Aktifitas Sitotoksik Ekstrak Buah Jeruk Pamelu (Citrus Maxima) Terhadap Sel Kanker Serviks. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 27 - 32.
- Haryono, S. J., Anwar, S. L., & Salim, A. (2018). *Dasar-Dasar Molekuler Kanker Bagi Praktisi Klinis*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Hartini, S., Winarsih, B. D., & Nugroho, E. G. Z. (2020). Peningkatan Pengetahuan Perawat Untuk Perawatan Anak Penderita Kanker. *Jurnal Pengabdian Kesehatan*, 3(2), 141-149.
- Ismaryani, A., Salni, S., Setiawan, A., & Triwani, T. (2018). Aktivitas Sitotoksik, Antiproliferasi Dan Penginduksi Apoptosis Daun Salung (Psychotria Viridiflora Reinw. Ex. Blume) Terhadap Sel Kanker Serviks Hela. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), 206-213.
- Maritha, V., & Handoko, D. E. (2021). Aktifitas Sitotoksik Ekstrak Buah Jeruk Pamelu (Citrus Maxima) Terhadap Sel Kanker Serviks. *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(2), 27-32.
- Nugroho, K. D. (2020). Studi Fenomenologi: Pengabaian Gejala Awal Kanker Mengakibatkan Respon Negatif Bagi Klien Dan Keluarga. *Jurnal Keperawatan Malang*, 5(1), 46-54.
- Octavina, N., Zuhrotun, A., Chaerunnisa, A. Y., Farmasi, F., Padjadjaran, U., & Kuning, C. (2013). *Farmaka*. 16, 1–11.
- Pailee, P., Mahidol, C., Ruchirawat, S., & Prachyawarakorn, V. (2017). Sterols From Thai Marine Sponge Petrosia (Strongylophora) Sp. And Their Cytotoxicity. *Marine Drugs*, 15(3), 54.
- Pratama, F. E., & Nuwarda, R. F. (2018). Senyawa Aktif Antikanker Dari Bahan Alam Dan Aktivitasnya. *Farmaka*, 16(1), 149-158.
- Sirait, P. S., Setyaningsih, I., & Tarman, K. (2019). Aktivitas Antikanker Ekstrak Spirulina Yang Dikultur Pada Media Walne Dan Media Organik. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 22(1), 50-59.
- Safitri, R. A., Saptarini, O., & Sunarni, T. (2020). Uji Aktivitas Sitotoksik, Ekspresi P53, Dan Bcl-2 Dari Ekstrak Fraksi Herba Kelakai (Stenochleana Palustris (Burm. F.) Bedd.) Terhadap Sel Kanker Payudara T47d. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 9(2), 113-127.
- Salni, S., Ismaryani, A., Setiawan, A., & Triwani, T. (2018). Effect Of Extract And Salung Leaf Fraction (Psychotria Viridiflora Reinw. Ex. Blume) As Sitotoksik, Antiproliferasi And Apoptosis On Cancer Cell Of Serviks Hela. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), 206. <https://doi.org/10.35814/jifi.v16i2.528>
- Samirudin, S., Anwarrudin, S., & Layn, A. A. Screening Bakteri Yang Bersimbiosis Dengan Spons Jenis Petrosia Sp. Sebagai Penghasil Antibakteri Dari Perairan Taman Nasional Wakatobi. *Biowallacea: Jurnal Penelitian Biologi (Journal Of Biological Research)*, 5(1), 708-715.
- Sigalingging, V. Y. S., & Simorangkir, L. (2020). Gambaran Demografi Dan Kecemasan Penderita Kanker Serviks Yang Menjalani Kemoterapi Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2019. *Jurnal Darma Agung Husada*, 7(1), 1-7.
- Syahputra, G. (2016). Resazurin Sebagai Indikator Aktivitas Sel. *Biotrends*, 6(2), 26-28.
- Wahyuni, M. L. (2019). Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons Xestospongia Sp. Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Pada Mencit Jantan Galur Balb/C. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 1 - 16.
- Zeina Habli, G. T.-M. (2017). Review Emerging Cytotoxic Alkaloids In The Battle Against Cancer: Overview Of Molecular Mechanisms. *Molecules*, 1 - 22.