

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DOSEN**



**EFEK EKSTRAK DAUN ANNONA SQUAMOSA MENGHAMBAT
MIGRASI SEL KANKER SERVIKS MELALUI EKSPRESI MMP-9**

TIM PENELITI :

- 1. ZULFA RUFAIDA, Bd., MSc., M.Keb (KETUA)**
NIDN 0706048601
- 2. NADYA NUR SOFIA (ANGGOTA)**
NIM. 2115201003

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN PROFESI BIDAN
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN MAJAPAHIT**

2023

HALAMAN PENGESAHAN


- 1 Judul Penelitian : Efek ekstrak daun *Annona Squamosa* menghambat migrasi sel kanker serviks melalui ekspresi MMP-9
- 2 Bidang Penelitian : Kesehatan
- 3 Ketua Peneliti
- a. Nama Lengkap : Zulfa Rufaida, Bd., M. Sc., M.Keb
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. NIK : 220250121
 - d. Disiplin Ilmu : Kebidanan
 - e. Pangkat Golongan : -
 - f. Jabatan : Tenaga pengajar
 - g. Prodi : Pendidikan Profesi Bidan
 - h. Alamat : Jl Raya Gayaman Km 02 Mojoanyar Mojokerto
 - i. Telpon/Faks/e-mail : 0321 329915
 - j. Alamat Rumah : Mojokerto
 - k. Telpon/Faks/e-mail : -
- 4 Jumlah Anggota Peneliti : 2
- Nama Anggota : 1. Eko Sri W
2. Ika Rakhmawati
- 5 Lokasi penelitian : Laboratorium
- Jumlah Biaya Penelitian : Rp. 3.000.000

Mengetahui,
Ka-Prodi S1 Kebidanan





Dr. Sulis Diana, M.Kes.
NIK. 220 250 022

Mojokerto, 18 Februari 2023
Ketua Peneliti,



Zulfa Rufaida, S.Keb., Bd.M. Sc.
NIK. 220 250 121

Mengetahui,
Ketua STIKes Majapahit



Dr. Henry Sudiyanto, S.Kp., M.Kes.
NIK. 220 250 001

Menyetujui,
Ketua LPPM



Eka Diah Kartiningrum, M.Kes.
NIK. 220 250 031

SURAT TUGAS

Nomor : /ST-SM/IV.b/2023

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr. Henry Sudyanto, S.Kp., M.Kes.

Jabatan : Ketua

Dengan ini menugaskan kepada :

1. Nama : Zulfa Rufaida, S.Keb., Bd. MSc., M.Keb

NIK : 220 250 121

Jabatan : Dosen

2. Nama : Eko Sri W

NIM : 2025201022

Jabatan : Mahasiswa

3. Nama : Ika Rakhmawati

NIM : 2025201020

Jabatan : Mahasiswa

Untuk melaksanakan tugas pada :

Hari/Tanggal : Juni 2023

Keperluan : Melakukan Pengambilan Data Penelitian dengan judul "Efek ekstrak daun *Annona Squamosa* dalam menghambat migrasi sel kanker serviks melalui ekspresi MMP-9"

Tujuan : Malang

Akomodasi : Transport menggunakan kendaraan umum

Demikian untuk dilaksanakan dengan sebaik-baiknya

Mojokerto, 1 Juni 2023

Ketua STIKes Majapahit Mojokerto



Dr. Henry Sudyanto, S.Kp.,

BERITA ACARA

Sehubungan dengan pelaksanaan kegiatan penelitian yang berjudul “Efek ekstrak daun *Annona Squamosa* dalam menghambat migrasi sel kanker serviks melalui ekspresi MMP-9” maka STIKES Majapahit dengan ini memberikan tugas kepada :

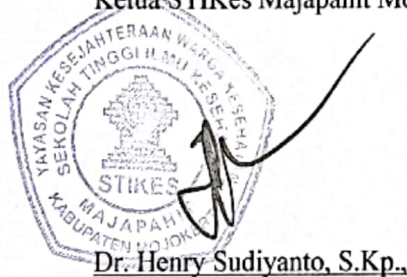
No	Nama Mahasiswa	Prodi/Semester	NIM
1	Nadya Nur Sofia	Pendidikan Profesi Bidan/ 6	2115201003
2	Ika Rakhmawati	Pendidikan Profesi Bidan/ 6	2025201020

Selaku tim pembantu Pengumpul data (*enumerator*) dengan melakukan pengumpulan data dan uji laboratorium. Surat tugas ini berlaku mulai tanggal 1 Juni 2023

Kepada yang bersangkutan di mohon kerjasama dan bantuannya untuk kelancaran tugas ini.

Mojokerto, 1 Junii 2023

Ketua STIKes Majapahit Mojokerto



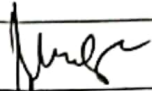

Dr. Henry Sudyanto, S.Kp.,

ABSENSI MAHASISWA

Kegiatan : Pengumpulan data

Waktu : selama Juni 2023

Tempat : Laboratorium penelitian Malang

No	NIM	Nama Mahasiswa	Tanda Tangan
1	2115201003	Nadya Nur sofia	
2	2025201020	Ika Rakhmawati	

ABSTRAK

Untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak daun *Annona squamosa* dan cisplatin terhadap ekspresi matriks metalloproteinase-9 dan penghambatan migrasi sel pada sel HeLa. Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok 1 sebagai kelompok kontrol, kelompok 2 sebagai kelompok cisplatin (Cis) tunggal, kelompok 3-5 sebagai kelompok beda kombinasi dengan ASL 12,5, 25 mg/mL, dan 50 mg/mL. mL masing-masing, dan kelompok 6 sebagai kelompok ASL tunggal 75 mg/mL. Penelitian ini meliputi uji sitotoksitas dengan uji MTT dan ekspresi MMP-9 menggunakan metode imunofluoresensi migrasi sel dengan uji penyembuhan luka gores. Pada penelitian ini terjadi penurunan ekspresi MMP-9 secara signifikan pada ekstrak daun *Annona squamosa* 25 mg/mL + Cis. Aktivitas sitotoksitas ekstrak daun *Annona squamosa* meningkat secara signifikan pada kelompok ASL 12.5+Cis. Kombinasi ASL 25+Cis secara signifikan menghambat migrasi sel. Ekstrak kombinasi lebih efektif dibandingkan Cis dosis tunggal atau ekstrak dosis tunggal saja ($p < 0,05$). Kebaruan penelitian ini dapat digunakan untuk terapi gabungan kanker serviks. Kombinasi cisplatin dengan ekstrak bahan aktif acetogenin dapat menginduksi sitotoksitas dan menurunkan ekspresi MMP-9 pada sel HeLa. Acetogenin juga ditemukan dalam ekstrak kulit kayu, biji, dan buah; Namun, bahan ekstrak dari daunnya lebih mudah diperoleh dan diolah.

Kata Kunci: *Annona Squamosa*, Kanker Serviks, Migrasi Sel, Matriks Metalloproteinase-9

1. Pendahuluan

Kanker serviks merupakan penyakit ganas yang lebih sering terjadi pada wanita. Kanker serviks adalah tumbuhnya sel-sel abnormal pada jaringan leher rahim, dimana sel permukaan (epitel) berkembang biak dan berubah sifat dari sel normal. Keganasan kanker serviks ditandai dengan berkembangnya proliferasi sel tidak terkendali yang bermigrasi dan menyerang jaringan sekitarnya dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker payudara, dengan 17,2% kasus baru terdiagnosis di Indonesia.

Etiologi kanker serviks adalah infeksi human papillomavirus (HPV) risiko tinggi yang persisten. Penetrasi HPV ke dalam lapisan sel epitel disebabkan oleh adanya luka kecil. Setelah virus berhasil menempel pada sel epitel serviks melalui reseptornya, virus tersebut mengalami endositosis dan memasuki sel. Setelah berhasil memasuki sel, virus dikeluarkan dan mengambil alih sistem transkripsi dan translasi sel inang untuk memulai proses replikasi. Protein E6 dan E7 memainkan peran penting dalam hal ini. Kehadiran kedua protein ini menghalangi kerja protein penekan tumor p53 dan pRb (protein retinoblastoma), membuat sel menjadi abadi dan menyebabkan pembelahan sel tidak terkendali. Jika proses ini tidak berhasil dibersihkan oleh sistem kekebalan tubuh dan terakumulasi, infeksi HPV akan terus berlanjut dan tumor ganas dapat berkembang dalam bentuk kanker serviks.

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) penting dalam mengurangi proliferasi sel kanker dan aktivasi PPAR γ mengurangi proliferasi sel T melalui induksi apoptosis. Aktivator PPAR γ mengatur polarisasi respon imun dengan menghambat produksi IL-12 dan Th-1. Kanker serviks pasien menjalani perawatan seperti pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasi dari hal tersebut, namun hasilnya relatif kurang optimal.

Pengobatan kanker mungkin melibatkan penghambatan dan pembunuhan sel kanker melalui apoptosis atau kematian sel, yang dapat diamati secara *in vitro*. Penggunaan obat kemoterapi dapat menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, penekanan sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologis, dan kardiotoxicitas [7]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kokemoterapi merupakan terapi yang menggabungkan senyawa fitokimia dari bahan alami dengan obat kemoterapi untuk mengurangi toksisitas kemoterapi pada jaringan normal. Kombinasi cisplatin dan tumbuhan sebagai agen kemopreventif seperti senyawa flavonoid penting untuk menghambat proliferasi sel kanker [8].

Metode yang dikembangkan merupakan kombinasi obat kemopreventif untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker serviks terhadap obat kemoterapi dan meminimalkan efek samping [9]. Tujuan keseluruhannya adalah untuk mengurangi dosis obat kemoterapi untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kemanjuran pengobatan melalui efek sinergis [10].

Ekstrak Etanol Daun Anggur (*Vitis vinifera*) 96% jelas mengandung senyawa fenolik, dan kandungan total fenolik ekstrak etanol daun anggur (*Vitis vinifera*) yang diperoleh adalah 95,277 mgGAE/g ekstrak [11]. Ekstrak daun anggur (GLE) juga mengurangi efek samping dari beberapa obat kemoterapi [12]. GLE ini mengandung bahan aktif yang melawan proliferasi sel kanker [13],

menghambat proliferasi sehingga mengurangi kemampuan migrasi sel kanker [14]. Ekstrak daun anggur yang mengandung 4.444 senyawa polifenol dapat memodulasi jalur yang terlibat dalam karsinogenesis 4.444 jenis kanker berbeda secara *in vitro* dan *in vivo*. Polifenol memiliki efek yang kuat pada sel nuklir. faktor transkripsi kappa B (NF- κ B) dan yang mengaktifkan PPAR γ [15]; Mekanisme kerja PPAR γ berinteraksi secara fisik dengan berbagai faktor transkripsi, seperti faktor kappa B nuklir teraktivasi (NF κ B) dan protein aktivator 1 (AP-1), dan mendorong peradangan melalui mekanisme independen DNA transrepressif gen. [16]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki kombinasi cisplatin (Cis) dan GLE untuk menghambat proliferasi sel

2. Metode penelitian

a. Seleksi senyawa aktif dari daun anggur

GLE diperoleh dari daun anggur segar yang dikumpulkan dari perkebunan anggur di Kota Probolinggo, Jawa Timur, Indonesia dan berjumlah Bahan Medica Batu Malang di Jawa Timur Indonesia Dilaporkan pada 074/531. /102-20A/2022 diidentifikasi dan GLE diekstraksi sesuai dengan protokol [14]. Untuk GLE, analisis total senyawa fenolik dilakukan dengan menggunakan uji fitokimia. Kandungan fenolik total ditentukan dengan metode Folin-Ciocalteu [17]. Di antara 4.444 zat bioaktif tumbuhan tersebut, yang terpenting adalah fenol. Penyerapan senyawa kompleks fenolik terjadi pada panjang gelombang 742 nm, dan kandungan total senyawa fenolik dalam sampel adalah $2,11 \pm 0,16$ mg/g [17].

b. Persiapan Senyawa dan Antibodi Antibodi primer yang digunakan dalam penelitian ini adalah antibodi poliklonal kelinci Lot AIO9064 PPAR Gamma (BIOSS Inc., USA).

Desain eksperimen membagi sampel menjadi enam kelompok.

- Kelompok 1: sel tidak diberi perlakuan.
- Kelompok 2: sel diberi Cis 10 μ g/ml.
- Kelompok 3: sel diberi Cis 10 μ g/ml + GPE 50 μ g/ml.
- Kelompok 4: sel diberi Cis 10 μ g/ml + GPE 100 μ g/ml.
- Kelompok 5: sel diberi Cis 10 μ g/ml + GPE 200 μ g/ml.
- Kelompok 6: sel diobati dengan GPE 400 μ g/mL.

c. Uji Sitotoksisitas

Uji sitotoksisitas dengan MTT dilakukan dengan menggunakan metode [18]. Secara singkat, sel ditumbuhkan pada 5×10^4 sel/ml dalam pelat kultur 96-sumur dan diolah dengan 10 μ g/ml Cis dengan atau tanpa GLE. Sel dikultur selama 24 jam pada suhu ± 37 °C dengan 5% CO₂ dan kelembaban 95%. diikuti dengan penambahan 100 μ l/well 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA). Telah melakukan dengan konsentrasi 0,5 mg/ml ditambahkan ke setiap sumur dan diinkubasi selama 4 jam pada suhu 37°C dalam inkubator CO₂. Sekitar 100 μ L dimetil sulfoksida (DMSO) digunakan untuk melarutkan formazan dengan mudah. Pembaca ELISA mengukur kepadatan optik (OD) pada 630 nm dan laju penghambatan dihitung menggunakan rumus [19]. Nilai

IC50 (konsentrasi penghambatan 50%) diekstrapolasi dari grafik yang diperoleh [20].

d. Uji Proliferasi dengan MTT Assay

Pengukuran proliferasi ini menggunakan pelat kultur jaringan 96 sumur. Sel ditanam pada 2×10^5 sel/sumur di sumur pada pelat 96 sumur. Sel diberi kombinasi cisplatin dan GPE pada konsentrasi berbeda dan diinkubasi selama 2 jam. Sel dicuci tiga kali dengan PBS. Untuk sel, 100 μ L larutan MTT (0,5- mg/mL) ditambahkan ke setiap sumur kecuali sel kontrol. sel diinkubasi dalam inkubator selama 4 jam (sampai azan terdengar). Sel hidup yang dimetabolisme oleh MTT membentuk formazan ungu. Kristal formazan dilarutkan dalam DMSO, kemudian dikocok dan diinkubasi selama 30 menit.

Nilai serapan sebesar dibaca pada 570 nm menggunakan ELISA reader. Persentase sel yang hidup ditentukan dengan menggunakan rumus kemoprevensi kanker. Puslitbang Fakultas Farmasi UGM [21]:

Persentase sel hidup = $(\text{Penyerapan Perlakuan} - \text{Penyerapan Kontrol Media}) \times 100 / (\text{Penyerapan Kontrol Sel} - \text{Penyerapan Kontrol Media})$

e. Ekspresi PPAR γ menggunakan imunofluoresensi

Ekspresi PPAR γ dilakukan menggunakan imunofluoresensi menurut [14] dan [19]. Secara singkat, sel-sel kanker HeLa diunggulkan pada penutup kaca di piring 24-sumur, diinkubasi semalaman, dan kemudian diobati dengan GPE selama 48 jam. Kaca penutup difiksasi dengan formaldehida selama 15 menit, diikuti dengan permeabilisasi dengan 0,5% Triton X-100 selama 15 menit pada suhu kamar. Sel diblokir dengan 1% BSA selama 1 jam dalam albumin serum sapi (BSA, Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO, USA). Antibodi primer diaplikasikan semalaman pada suhu 4°C, diikuti dengan inkubasi dengan antibodi sekunder terkonjugasi fluorescein selama 1 jam. Nuklei diwarnai dengan 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, Bio Legend, USA) dan divisualisasikan dengan mikroskop fluoresensi (OLYMPUS 1X71). sel siap diamati pada Mikroskop Fluoresensi (OLIMUS 1X71) pada perbesaran 400x. Kuantifikasi fluoresensi dianalisis menggunakan perangkat lunak ImageJ [22].

f. Analisis Statistik

Data dinyatakan sebagai mean + sd (standar deviasi). Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji one way analysis of variance (ANOVA) sebanyak buah, dilanjutkan dengan uji post-Hoc Tukey sebanyak buah. Perangkat lunak SPSS , versi 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) digunakan untuk analisis statistik.

3. Hasil penelitian

Ikatan kimia atau gugus fungsi yang terdapat pada ekstrak daun anggur (*Vitis vinifera*) diprediksi menggunakan FTIR. Pengikatan ditentukan oleh interpretasi spektrum serapan inframerah. Gambar 2 menunjukkan spektrum FTIR GLE. Ikatan kuat dengan fenol mempunyai bilangan gelombang 3200–3550 Ikatan kimia atau gugus fungsi yang terdapat pada ekstrak daun anggur (*Vitis vinifera*) diprediksi menggunakan FTIR. Pengikatan ditentukan oleh interpretasi spektrum serapan inframerah. Gambar 2 menunjukkan

spektrum FTIR GLE. Ikatan kuat dengan fenol mempunyai bilangan gelombang 3200–3550

A. GLE menghambat proliferasi sel HeLa .

Untuk menilai viabilitas sel, proliferasi, dan sitotoksitas , kami mengukur aktivitas metabolisme sel dalam uji MTT. Aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa dievaluasi pada berbagai konsentrasi cisplatin. Kombinasi ekstrak etanol daun anggur dan cisplatin telah terbukti memiliki aktivitas antikanker, dengan penurunan viabilitas sel tergantung dosis pada masing-masing kelompok dibandingkan dengan kontrol negatif. Aktivitas antikanker dari terapi kombinasi cisplatin dan ekstrak etanol sel HeLa daun anggur masing-masing adalah 37%, 44%, dan 55% (Gambar 3), dengan nilai $IC_{50} = 4$ (konsentrasi penghambatan 50%). adalah diperoleh dengan ekstrapolasi dari grafik yang dihasilkan [20].

B. Kombinasi cisplatin dan GLE menghambat proliferasi sel HeLa .

Pada penelitian ini proliferasi diukur menggunakan uji MTT. Gambar 4 menunjukkan sel HeLa setelah 72 jam pengujian MTT. Pemberian kombinasi GLE 10 mg/ml + Cis menurunkan angka proliferasi sel Sel-sel yang layak diamati setelah 24, 48, 44, dan 72 jam. Hasil uji proliferasi menunjukkan hasil signifikan sebesar dengan $p < 1.0,05$ (Gambar 5). Pada pertama, jumlah sel yang hidup berkurang secara signifikan. Pada hari ke 2 dan 3 kombinasi cisplatin dan GPE 10 mg/ml lebih efektif dibandingkan monoterapi (Cis).

4. Pembahasan

Tindakan PPAR γ adalah regulasi proliferasi sel antikanker, yang sangat bergantung pada berbagai jalur pensinyalan, termasuk dua jalur utama: jalur PI3K/AKT/mTOR dan jalur MAPK/ERK Promotor PTEN, penghambat alami jalur PI3K/AKT, memiliki domain pengikatan, dan ROSI meningkatkan ekspresi PTEN melalui aktivasi PPAR γ dalam garis sel HCC. Jalur MAPK/ERK melakukan transduksi sinyal dari reseptor membran ke nukleus dan mengaktifkan PPAR γ untuk memblokir fosforilasi ERK, sehingga menghambat pertumbuhan tumor (23).

Ekspresi PPAR γ dapat menekan proliferasi sel kanker manusia, yang ditunjukkan dengan imunofluoresensi semi-kuantitatif menggunakan perangkat lunak ImageJ [24], [18], [25].

Dalam penelitian ini, kami menyelidiki efek kombinasi cisplatin dan GLE pada HeLa. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa GLE (*Vitis vinifera*) mengandung molekul bioaktif yang dapat mengurangi efek samping cisplatin. GLE ini mengandung senyawa aktif yang berperan melawan proliferasi sel kanker. [13]

GLE menyebabkan penghambatan pertumbuhan dan mengurangi kemampuan migrasi sel kanker [14].

Polifenol telah menunjukkan aktivitas yang kuat di mempengaruhi faktor transkripsi faktor nuklir - κ B (NF- κ B) dan mengaktifkan PPAR γ (peroxisome proliferasi aktivator gamma reseptor). Mekanisme kerja PPAR γ adalah berinteraksi secara fisik dengan berbagai faktor transkripsi seperti pengaktifan faktor nuklir κ B (NF κ B) dan protein aktivator 1 (AP-1),

yang terlibat dalam mesin trans-ekspresi dalam blok sel ekspresi gen pro-inflamasi melalui Metode yang tidak bergantung pada DNA [16].

Cisplatin dan GLE (masing-masing 2,5, 5, dan 10 mg/mL) secara signifikan meningkatkan ekspresi PPAR γ sebesar 50%, 64%, dan 68% dibandingkan dengan kelompok cis, tetapi persentase ekspresi PPAR γ menurun sebesar 32D44.

5. Simpulan dan saran

Kesimpulannya, penelitian *in vitro* kami terlibat peran ligan PPAR γ dalam menghambat serviks proliferasi sel kanker, efek antikanker, dan regulasi proliferasi sel, yang sangat tinggi bergantung pada jalur sinyal yang beragam – PI3K/AKT/mTOR dan MAPK/ERK. Ada sebuah domain pengikatan di promotor PTEN, yaitu penghambat alami jalur PI3K/AKT dan ROSI meningkatkan ekspresi PTEN melalui Aktivasi PPAR γ dalam garis sel HCC. Adapun Jalur MAPK/ERK, memenuhi sinyal komunikasi dari reseptor membran ke inti sel, aktifkan PPAR γ berhenti fosforilasi ERK, sehingga menghambat pertumbuhan tumor. GLE mengandung senyawa aktif yang berfungsi melawan proliferasi kanker sel. GLE menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan penurunannya kemampuan migrasi sel kanker. GLE yang mungkin mengandung senyawa polifenol memodulasi jalur yang terlibat di dalamnya karsinogenesis pada kanker serviks. Polifenol senyawa yang terkandung dalam GPE menunjukkan kuat aktivitas dalam mempengaruhi faktor inti transkripsi kappa B (NF- κ B) dan berfungsi untuk mengaktifkan PPAR γ .

Cisplatin berikatan dengan residu purin merusak asam deoksiribonukleat (DNA) di dalamnya sel kanker serviks, mencegah pembelahan sel, dan menyebabkan kematian sel akibat apoptosis. Cisplatin bekerja sebagai antikanker dengan menempelkan dirinya pada DNA (asam deoksiribonukleat) sel kanker dan mencegah pertumbuhan mereka. Cisplatin digabungkan dengan senyawa polifenol untuk menekan efek samping cisplatin, seperti ototoksisitas, nefrotoksisitas, neurotoksisitas, dan sumsum tulang depresi (mielosupresi).

Cisplatin, oleh menggabungkan bahan aktif polifenol senyawa (fenolat) dapat menghambat proliferasi sel kanker serviks. Kami membuktikannya yang dapat diinduksi oleh kombinasi cisplatin dan GPE sitotoksisitas, meningkatkan ekspresi PPAR γ , dan menghambat perkembangbiakan sel kanker serviks (sel HeLa). Temuan ini mungkin menjanjikan metode untuk konsep baru terapi antikanker, khususnya dalam pengobatan kanker serviks. Menariknya, polifenol bekerja pada siklus sel kemajuan dengan mengganggu ekspresi dan aktivitas banyak protein yang menginduksi peningkatan regulasi p53, efektor penekan tumor. Peningkatan regulasi p53 mengarah pada perbaikan DNA. Senyawa fenolik yang diisolasi dari GPE menghambat proliferasi. Oleh karena itu, senyawa aktif dalam GPE mungkin mempunyai potensi tambahan yang belum ditemukan. Apalagi penelitian *in vitro* termasuk efek sitotoksik dengan viabilitas sel pengujian. Penelitian lebih lanjut, seperti penelitian *in vivo*, perlu dilakukan untuk memastikan potensinya efek antikanker dari polifenol (fenolik) pada GPE sebelum

mempertimbangkan pengembangan ekstrak dalam kombinasi dengan serviks standar terapi kanker.

6. Daftar pustaka

- [1] ACS (2020) Cervical Cancer. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/about.html>
- [2] BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL R.L., TORRE L.A., and JEMAL, A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 68 (6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- [3] SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R.L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A., and BRAY, F. (2020) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 71 (3), pp. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
- [4] EVRIARTI, P.R., and YASMUN, A. (2019) Pathogenesis of Human Papillomavirus (HPV) in Cervical Cancer. Master Program in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Indonesia.
- [5] WAGNER, N., and WAGNER, K.D. (2022) Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Hallmarks of Cancer. *Cells*, 11 (15), 2432.
- [6] PRATAMA F.E., and NUWARDANA, R.F. (2018) Anticancer active compounds of natural ingredients and their activity. *Pharmacy*, 16 (1), pp. 149-158.
- [7] ZAFRIAL, R.M., and AMALIA, R. (2018) Anti-cancer from herbal plants. Bachelor of Pharmacy Study Program, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University.
- [8] MUTIAH, R., SURYADINATA, A., and NURANI, P.S. (2018) Cytotoxic test of cisplatin combination with avocado benalu ethanol extract (*Dendrophthoe pentandra* (L) Miq) on HeLa cells. *Health Journal*, 5 (3).
- [9] ENDHARTI, A.T. (2018) *Dendrophthoe pentandra* leaves extract promotes apoptotic effects of doxorubicin in human breast cancer cell via modulation of intracellular calcium and survivin. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8 (08), pp. 39-43.
- [10] LELY (2018) Medicinal plants for cancer. Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University.
- [11] MUKHRIANI, SUGIARNA, R., FARHAN, N., RUSDI, M., and ARSUL, M.I. (2019) Analysis of total phenolic content of grape leaf ethanol extract (*Vitis vinifera* L.) by UV-VIS spectrophotometry method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (2).
- [12] SHI, N., CHEN, X., and CHEN, T. (2021) Anthocyanins in Colorectal Cancer Prevention Review. *Antioxidants (Basel)*, 10 (10), 1600.