

AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI DAUN MAHONI (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq) PADA SEL HELA

Diah Komala Sari

Akademi Kebidanan Persada, Palembang, Indonesia
d_qsari@yahoo.com

Diterima: 26 Juni 2018

Direvisi: 1 Juli 2018

Disetujui: 2 Agustus 2018

ABSTRAK

Di antara jenis kanker pada wanita, Kanker serviks atau leher rahim merupakan penyebab kematian yang terbesar pada wanita di negara-negara berkembang. Tanaman herbal dijadikan penelitian sangat berkembang luas untuk menjadi alternatif terapi yang dianggap lebih efektif dengan efek samping yang minimal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak dan fraksi (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) pada sel *hela*. Penelitian ini menggunakan sel HeLa sebagai objek dan menggunakan beberapa konsentrasi dari ekstrak dan fraksi daun mahoni. Konsentrasi dari ekstrak etanol dan fraksi etil asetat memakai kadar konsentrasi 320µg/ml;160 µg/ml;80 µg/ml;40 µg/ml;20 µg/ml, sedangkan untuk fraksi etanol air dan fraksi n-heksan memakai kadar konsentrasi 160 µg/ml;80 µg/ml;40 µg/ml;20 µg/ml, untuk cisplatin memakai kadar dosis 200;100;50;25. Hasil yang didapatkan nilai IC₅₀ ekstrak etanol sebesar 236,33 µg/ml; fraksi n-heksan 130,05 µg/ml; fraksi etil asetat 63,5 µg/ml; fraksi etanol air 164 µg/ml. Sehingga dari hasil IC₅₀ diketahui fraksi aktif dari daun mahoni adalah fraksi etil asetat. Setelah penelitian disimpulkan bahwa ekstrak dan fraksi daun mahoni memiliki aktivitas sitotoksik.

Kata kunci : Daun mahoni, sel hela

ABSTRACT

Among the types of cancer in woman, cervical cancer is the leading cause of death in woman in developing countries. Herbal plants made a very wide ranging research to become an alternative therapy that is considered more effective with minimal side effects. The objective of this study was to assess the activity of the extract and fraction of mahogany leaves (*Swietenia mahogany* (L.) Jacq) in HeLa cell. This research used HeLa cell as an object and used various concentration of extract and fraction. Concentrations of ethanol extract and ethyl acetate fraction using concentrations 320µg/ml;160 µg/ml;80 µg/ml;40 µg/ml;20 µg/ml, while for water methanol fraction and N-hexan fraction using concentration of 160 µg/ml;80 µg/ml;40 µg/ml;20 µg/ml, and cisplatin used a dose 200;100;50;25. The results showed IC₅₀ ethanol extract 236,33 µg/ml; n-heksan fraction 130,05 µg/ml; etil asetat fraction 63,5 µg/ml; water methanol fraction 164 µg/ml. Based on the values IC₅₀, the active fraction of mahogany leaves is ethyl acetate fraction. After testing can be concluded that the extract and fraction of mahogany leaves have cytotoxic activity.

Keywords: Mahogany leaves, Hela cell

PENDAHULUAN

Penyakit yang terbanyak dan penyebab kematian di Dunia nomor dua adalah kanker. Berdasarkan data yang ada dari keseluruhan wanita di Dunia yang berusia 15 tahun atau lebih pada setiap tahunnya ada 493.243 wanita didiagnosa menderita kanker. Sementara itu, di Indonesia setiap tahunnya didiagnosa 15.000 penderita kanker yang baru dan 2.500 diantaranya meninggal dunia. Banyaknya kasus kematian akibat penyakit kanker menyebabkan dikembangkannya obat yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dalam tubuh.¹ Di antara jenis kanker pada wanita, Kanker serviks atau leher rahim merupakan penyebab kematian yang terbesar pada wanita di negara-negara berkembang. Secara Global terdapat 600.000 kasus baru dan 300.000 kematian setiap tahunnya, yang hampir 80% terjadi di Negara berkembang. bahkan tiap tahunnya sekitar seperempat juta wanita meninggal karena penyakit ini.² Jumlah pengidap kanker serviks di Indonesia diperkirakan antara 25-40 orang penderita setiap 100.000 orang per tahun.³

Kanker serviks merupakan tumor ganas primer yang berasal dari sel skuamosa. Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi virus *Human Papiloma Virus* (HPV) beresiko tinggi seperti HPV16 dan HPV18 yang memiliki onkogen E6 dan E7. Protein E6 dan E7 terbukti menyebabkan sifat immortal pada kultur primer keratinosit manusia, namun sel yang immortal ini tidak bersifat tumorigenik hingga suatu proses genetik terjadi. Jadi, viral

onkogen tersebut tidak secara langsung menginduksi pembentukan tumor, tetapi menginduksi serangkaian proses yang pada akhirnya dapat menyebabkan sifat kanker.⁴

Pengembangan obat antikanker sekarang ini menjadi upaya strategis untuk menggantikan pengobatan kanker serviks atau menjadi usaha dalam meningkatkan sensitivitas modalitas terapi yang sudah ada sebelumnya. Tanaman obat dijadikan penelitian sangat berkembang luas untuk dijadikan alternatif terapi yang dianggap lebih efektif dengan efek samping yang minimal.⁹ Sehingga sekarang ini banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui potensi dari suatu tanaman apakah dapat dijadikan sebagai obat, khususnya obat kanker.

Tanaman mahoni (*Swietenia mahagoni*) merupakan salah satu jenis tanaman obat dan banyak ditemukan di Sumatera Selatan. Buah dan daun mahoni adalah bagian dari tanaman mahoni yang paling sering digunakan untuk pengobatan.¹⁰ Kelompok etnis *Amazonian Bolivian* telah menggunakan buah mahoni sebagai antibakteri, obat *leishmaniasis* dan obat aborsi, sedangkan di Indonesia tanaman mahoni digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi (hipertensi), kencing manis (*diabetes mellitus*), kurang nafsu makan, demam, masuk angin, dan rematik¹¹ dan pengobatan kanker¹². Kulit mahoni juga mengandung triterpenoid, limonoid¹³, flavonoid, saponin dan terpenoid¹⁴, serta alkaloid dan tannin¹⁵.

Kandungan senyawa flavonoid dalam tanaman mahoni

mampu mengkelat logam Mg^{2+} dan Zn^{2+} sehingga kedua ion logam tersebut tidak akan menempel dan mengaktifasi enzim DNA polymerase. Tidak aktifnya

Berdasarkan uraian tersebut diatas, maka peneliti melakukan pengujian ekstrak dan fraksi daun mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) pada sel hela.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat: blender, tabung elemeyer, corong, kertas saring, rotary evaporator, gelas ukur, labu pisah 1000 mL, penangas air, cawan petri, tiang penyangga, botol, timbangan analitik, plat silica. Inkubator CO_2 5% dengan suhu $37^\circ C$, mikropipet, blue tip, yellow tip, timbangan analitik, conical, microtube, mikroskop inverted, vortex, Laminar air flow (LAF), ELISA reader, heamocytometer, counter hitung, tissue culture flask (mikroplate) 96 sumuran, ELISA reader dengan panjang gelombang 595 nM, sentrifuge, kamera, mikropipet 20 μ l, 200 μ l, 1000 μ l, tabung reaksi kecil, rak tabung.

Bahan: simplisia dari daun mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) yang diperoleh dari Kampus Biologi UNSRI (Universitas Sriwijaya) Inderalaya, pelarut etanol, n-heksan, etil asetat dan etanol air, sel HeLa yang merupakan koleksi dari laboratorium parasitologi UGM, media kultur Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1641 yang mengandung Fetal Bouvin Serum (FBS) 10%, penisilin-streptomisin 1%, dan fungizone 0,5%. Pemanenan sel dari tissue culture disk menggunakan tripsin-EDTA (Ethylene

diaminetetraacetic acid) 0,25% dan DMEM/RPMI (Media Kultur), reagen 3-(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difeniltetra zolium bromida (MTT).

Prosedur Kerja

Penentuan Golongan Senyawa

Golongan senyawa yang terdapat dalam fraksi aktif akan ditentukan dengan uji KLT. Prosedur uji KLT adalah sebagai berikut fraksi aktif dengan konsentrasi 1% ditotolkan pada plat silika gel F₂₅₄ ukuran 10 x 7cm, kemudian dikembangkan dengan eluen/ fase gerak yang sesuai, biarkan hingga eluen sampai diujung plat silika gel F₂₅₄ lalu dikeluarkan dan biarkan mengering. Plat silika gel F₂₅₄ disemprotkan dengan larutan H₂SO₄ 1% lalu diletakkan diatas hot plate. Diamati bercak warna yang muncul.

Preparasi dan Panen Sel

Sel diambil dari tangki nitrogen cair, kemudian dicairkan dalam penangas air $37^\circ C$. Setelah itu disemprot dengan etanol 70%, sel dalam cryotube dimasukkan ke dalam LAF dan dipindahkan dengan menggunakan mikropipet ke dalam tabung conical yang berisi suspensi sel disentrifugasi pada 600 rpm selama 5 menit, lalu supernatan dibuang. Selanjutnya ditambahkan media yang baru ke dalam konikel yang berisi pelet dan disuspensikan hingga homogen. Suspensi sel ditumbuhkan dalam tissue culture dish yang diinkubasi dalam inkubator CO_2 5% dengan suhu $37^\circ C$. Kondisi sel selanjutnya diamati di bawah mikroskop kemudian diinkubasi pada inkubator CO_2 5%. Setelah 24 jam dilakukan penggantian media kultur. Sel ditumbuhkan sampai konfulen dan jumlahnya cukup untuk

perlakuan. Setelah konfulen dilakukan panen sel dengan cara membuang media kultur lalu dicuci dengan PBS 2x untuk melepas sel dari dasar culture dish ditambahkan tripsin-EDTA 0,25% kemudian diinkubasi selama 3 menit dalam inkubator CO₂. Tripsin-EDTA diinaktivasi dengan menambahkan media kultur kemudian suspensi sel diresuspensi lalu suspensi sel dipindahkan pada conical tube. Jumlah sel dihitung dengan menggunakan hemocytometer dan cell counter.

Cara Perhitungan sel HeLa yaitu:

$$\frac{\Sigma \text{ sel/mL}}{\frac{\Sigma \text{ sel A} + \Sigma \text{ sel B} + \Sigma \text{ sel C} + \Sigma \text{ sel D}}{4}} \times 10^4$$

Pembuatan Larutan Stok Bahan Uji Ekstrak dan Fraksi

Sebelum dilakukan uji sitotoksisitas, terlebih dahulu dibuat larutan sampel dengan cara mencampur ekstrak etanol, fraksi etil asetat, fraksi n-heksan dan fraksi etanol air daun mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) dengan media Dulbecco's modification of eagle medium (DMEM). Larutan stok dibuat dengan cara menimbang ekstrak etanol, fraksi etil asetat, fraksi n-heksan dan fraksi etanol air dari daun mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) kemudian ditambah DMSO atau tween sebanyak 30 µl dan ditambahkan dengan media DMEM hingga 1000 µl, sehingga diperoleh konsentrasi tertentu. Dari konsentrasi larutan tersebut kemudian dibuat seri kadar dan larutan dalam berbagai kadar tersebut dapat diujikan pada sel HeLa. Pembuatan larutan uji ini

dilakukan di dalam Laminar Air Flow Cabinet secara aseptis²⁰.

Uji Sitotoksisitas

Uji aktivitas sitotoksik dipakai dalam menentukan parameter nilai IC₅₀. Nilai IC₅₀ menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Nilai ini adalah panduan untuk melakukan uji pengamatan kinetika sel. Nilai IC₅₀ yang menunjukkan potensi suatu senyawa sebagai sitostatik. Semakin besar harga IC₅₀ maka senyawa tersebut semakin tidak toksik.

Metode pada uji aktivitas sitotoksik di penelitian ini menggunakan metode MTT *assay*. Keuntungan dari metode MTT *assay* adalah waktu yang relatif singkat, lebih objektif, lebih praktis, alat yang dipakai *safety* karena tidak ada penggunaan unsur radioaktif, serta hasilnya langsung menunjukkan relasi total sel aktif dengan nilai absorban sehingga bisa menghitung nilai IC₅₀ nya.

Data dari uji sitotoksisitas digunakan untuk menghitung kadar yang menyebabkan hambatan proliferasi sel 50% (IC₅₀) dengan analisa probit. Persentase kematian sel setelah perlakuan pada masing-masing kadar dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ kematian sel} = \frac{(\text{Abs kontrol sel} - \text{Abs perlakuan})}{\text{Abs kontrol sel}} \times 100\%$$

Tahapan selanjutnya Buat grafik konsentrasi vs % kematian sel dengan memakai chart tipe scatter dilanjutkan subtype compare pairs of values di excel, dilanjutkan dengan menampilkan persamaan

regresi linier dari grafik tersebut dengan menggunakan add trendline-regresi linier, masukkan $y=50\%$ pada persamaan regresi linier dan cari x nya sehingga diperoleh nilai IC_{50} .

Analisis Data

Pada uji sitotoksik, persentase kematian sel digunakan untuk menentukan nilai IC_{50} merupakan konsentrasi yang dapat menyebabkan penghambatan pertumbuhan sel sebanyak 50% dari populasi sel. Dalam menentukan nilai IC_{50} menggunakan program excel 2007. Data viabilitas sel ditampilkan dalam bentuk grafik garis.

HASIL DAN PEMBAHASAN HASIL

Ekstraksi dan Fraksinasi Daun Mahoni (*Swietenia Mahagoni* (L. Jacq)

Dalam penelitian ini dari 250 gram simplisia daun mahoni dihasilkan sebanyak 38 gram atau 15,2% dari jumlah simplisia. Kandungan ekstrak dalam simplisia berbeda-beda tergantung pada jumlah senyawa organik didalamnya. Hasil penelitian ini mirip dengan hasil ekstrak kulit batang mahoni yaitu 37 gram (14,8%) dari jumlah simplisia.

Sebanyak 13 gram ekstrak kental daun mahoni dipisahkan untuk dilakukan uji aktivitas antikanker menggunakan sel HeLa, sisanya sebesar 25 gram dilanjutkan untuk proses fraksinasi. Ekstrak kental daun mahoni difraksinasi dengan metode fraksi cair-cair (FCC) menggunakan 3 jenis pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda, yaitu n-heksan (non polar), etil asetat (semi polar) dan metanol air (polar), dari fraksinasi tersebut didapatkan

berat masing-masing fraksinasi sebagai berikut:

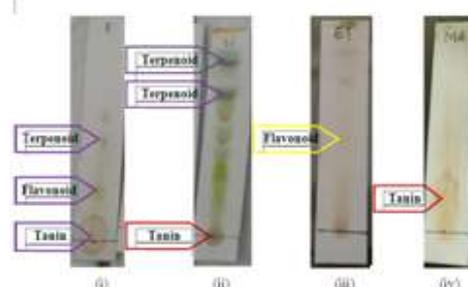
Tabel 1. Hasil Fraksinasi daun mahoni (*Swietenia Mahagoni* (L) Jacq)

Pelarut	Berat (gram)	Persentase (%)
Fraksi etil asetat	10,5	42
Fraksi n-heksan	1,8	7,2
Fraksi metanol air	12,7	50,8
Total	25	100

Dari Tabel 1 Hasil fraksinasi ekstrak daun mahoni sebanyak 25 gram, pada pelarut urutan berdasarkan beratnya adalah fraksi metanol air memiliki berat lebih besar yaitu 12,7 gram (50,8%) dibandingkan berat fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan. Perbedaan berat fraksi yang berbeda diperoleh karena disebabkan kemampuan dari pelarut-pelarut dalam memisahkan senyawa dalam fraksi berdasarkan kepolarannya. Hal ini disebabkan pelarut methanol air mempunyai kemampuan memisahkan senyawa berdasarkan kepolarannya.

Penentuan Golongan Senyawa

Metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) digunakan dalam menentukan golongan senyawa yang ada di ekstrak dan fraksi daun mahoni dengan cara mengamati bercak warna yang muncul di plat silika gel F_{254} .



Gambar 1. Uji KLT Daun Mahoni (*Swietenia mahagoni* L. Jacq) (i) Ekstrak; (ii) Fraksi N-Heksan; (iii) Fraksi Etil Asetat; (iv) Fraksi Metanol air

Dari hasil bercak warna yang muncul setelah uji kromatografi lapis tipis (KLT), maka disimpulkan pada tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2. Hasil Uji KLT Ekstrak dan Fraksi Daun Mahoni

Bahan uji	Warna bercak	Golongan senyawa
Ekstrak etanol	Ungu, kuning, coklat,	Terpenoid, Flavonoid, Tanin
Fraksi n-Heksan	Ungu, kuning	Terpenoid, Flavonoid
Fraksi Etil asetat	Kuning	Flavonoid
Fraksi Methanol air	Coklat	Tanin

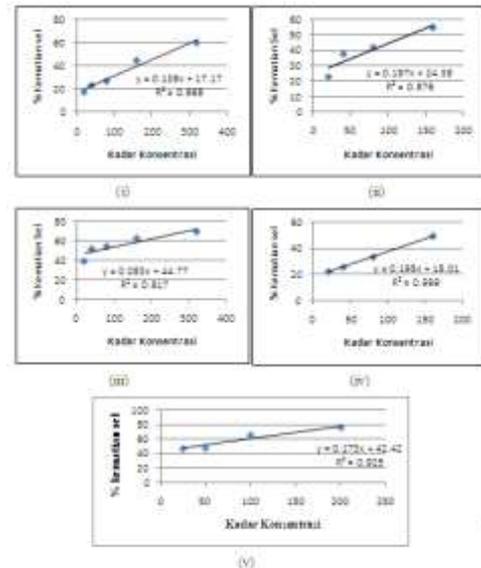
Dari Hasil dari uji KLT ekstrak dan fraksi daun mahoni memperlihatkan bahwa ekstrak etanol mengandung senyawa terpenoid, flavonoid, tanin dilihat dari bercak warna yang muncul yaitu Ungu, kuning, coklat.. Fraksi n-heksan mengandung terpenoid dan flavonoid terlihat dari warna Ungu, kuning. Untuk fraksi etil asetat ditandai dengan warna Kuning yaitu Flavonoid sedangkan untuk fraksi methanol air mengandung senyawa tanin dilihat dari warna coklatnya.

Uji Sitotoksik

Hasil untuk uji sitotoksitas dari ekstrak dan fraksi daun mahoni dapat dilihat di tabel 3. di bawah ini:

Tabel 3. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Daun Mahoni

Konsentrasi Senyawa (µg/ml)	Rata-rata Absorbansi	Rata-rata Kematian Sel HeLa (%)	Nilai IC ₅₀ (µg/ml)
Ekstrak Etanol	320 0,3058 160 0,421 80 0,5552 40 0,5821 20 0,6231	59,763 44,605 26,947 23,407 17,75	236,19
Fraksi N-Heksan	160 0,3456 80 0,44219 40 0,4743 20 0,5863	54,226 41,942 37,598 22,961	130
Fraksi Etil Asetat	320 0,237 160 0,289 80 0,351 40 0,369 20 0,462	68,815 61,973 55,947 51,447 39,210	63,01
Fraksi Methanol air	160 0,384 80 0,506 40 0,565 20 0,591	49,473 33,421 25,657 22,236	164,05
Cisplatin	200 0,187 100 0,265 50 0,398 25 0,405	75,194 65,131 47,631 46,710	43,82



Gambar Hasil Grafik Persamaan Regresi Linear antara % Kematian Sel dan Konsentrasi. (a) Ekstrak Etanol, (b) Fraksi N-Heksan, (c) Fraksi Etil Asetat, (d) Fraksi Methanol air, (e) Cisplatin

Dilihat dari Gambar 2. di atas, diketahui persamaan garis linier di setiap perlakuan dengan memakai 5 dan 4 konsentrasi. Nilai R yang dihasilkan dapat memenuhi persyaratan untuk dipakai dalam mencari nilai IC₅₀.

Dari Tabel 3. hasil uji sitotoksitas nilai IC₅₀ yang tertinggi terdapat pada ekstrak etanol yaitu 236,19 µg/mL. Hasil memperlihatkan bahwa ekstrak etanol daun mahoni memiliki aktivitas paling rendah dimana sel HeLa dapat dihambat 50% pada kadar konsentrasi 236,19 µg/mL. Sedangkan untuk hasil uji sitotoksik terendah terdapat pada fraksi etil asetat sebesar 63,01 µg/ml diartikan fraksi etil asetat mempunyai aktivitas aktif sebagai bahan antikanker sel HeLa. Fraksi etil asetat juga sangat berpotensi untuk diteliti lebih lanjut sampai ke tahap pemurnian. Sedangkan untuk fraksi n-heksan nilai uji sitotoksiknya 130 µg/mL dan fraksi methanol air yaitu 164,05 µg/mL yang berarti mempunyai aktivitas antikanker cukup aktif. Diduga berdasarkan uji KLT fraksi

N-heksan mengandung senyawa terpenoid dan tanin, sedangkan untuk fraksi metanol air mengandung senyawa tanin. Penelitian lain menyatakan senyawa tanin berpotensi dalam menghambat invasi dari HT 1080 sel fibrosarkoma. Sehingga disimpulkan bahwa tanin dapat menghambat sel tumor yang invasif. Mekanismenya dengan cara menghambat langsung aktivitas MMP-2/-9 atau memblokir jalur ERK-MAP *kinase*. Sedangkan terpenoid merupakan senyawa kimia yang memiliki aktivitas antikanker dan antioksidan¹⁸. Sedangkan yang lain mengatakan Terpenoid berperan penting dalam tubuh manusia untuk menetralkan radikal bebas yang mengakibatkan penyakit degeneratif termasuk kanker²².

KESIMPULAN

Daun mahoni memiliki potensi sitotoksik terhadap sel HeLa yang dinyatakan dengan Nilai IC₅₀ ekstrak etanol daun mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.) terhadap sel HeLa adalah 236.33 µg/ml, fraksi etil asetat sebesar 63.49 µg/ml, Fraksi Methanol air sebesar 164.05 µg/ml, Fraksi N-Heksan 130.05 µg/ml. Fraksi yang mempunyai aktivitas yang aktif adalah fraksi etil asetat.

Fraksi aktif ekstrak etanol daun mahoni adalah fraksi etil asetat dan golongan senyawa yang terdapat pada fraksi aktif etil asetat adalah flavonoid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada: Direktur Akademi Kebidanan Persada Palembang, Prof. Dr. Supargiyono DTM&H., SU. Ph.D. SpPark sebagai Supervisor Laboratorium bagian Parasitologi UGM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Castellsaque, X., De Sanjose, S., Aquado, T., Louis, K.S., 2009. *HPV and cervical cancer in the world*. WHO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). p: C1-C230
2. Garcia, Agustin., 2006. *Cervical cancer*. Diakses dari <http://www.medicine.com>
3. Boer, A, de, M., A.W. Peter, L., Aziz, M. F., Siregar, B., Cornain, S., Vrede, M. A., S. Jordanova, E., Uljee, S. K. and Fleuren, G. J. 2004. *Human Papiloma Virus type 16 E6, E7 and L1 variant in cervical cancer in Indonesia, Suriname, Netherland*. *Gynecology Oncol*. p: 488-494.
4. Goodwin, E., and Dimaio, D. 2000. *Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathway*. *Biochemistry*. P: 12513-12518
5. Prayitno, A., Ruben D., Istar Y., dan Ambar M. 2005. *Ekspresi protein p53, Rb, dan c-myc pada kanker serviks uteri dengan pengecatan immunohistokimis*. *Biodiversitas*. P: 157-159.
6. Kumar, V., Ramzi S., and Stanley L. 2003. *Robbins Basic Pathology*. 7th edition. Elsevier Inc.: New York
7. Borges, HL. Chao C., Xu Y., Linden R and Wang JYJ. 2004. *Radiation-Induced Apoptosis in developing mouse retina exhibits dose dependent requirement for ATM phosphorylation of p53*. *Cell Death and Differentiation*.
8. Falah S, Suzuki T, Katayama T. *Chemical constituent from Swietenia macrophylla bark and their antioxidant activity*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2013.11:2007-2013.
9. Agarwal, A and Sekhon, LH., 2013. *The role of antioxidant therapy in the treatment of male and women infertility*. *J Human Fertility* 4. p: 217-225
10. Mardisadora O., 2010. *Identifikasi dan Potensi Antioksidan Flavonoid Kulit kayu mahoni (Swietenia macrophylla king)*. Skripsi. Institusi Pertanian Bogor
11. Rasyad, A., Mahendra, P., Hamdani, Y. 2012. *Uji Nefrotoksik dari ekstrak etanol Biji Mahoni (Swietenia*

- mahagoni Jacq*) terhadap tikus putih jantan Galur Wistar. Jurnal Penelitian Sains Vol 15 No. 2 ©. Hal 79-82
12. Putri NE., 2004. *Inhibisi fraksi aktif biji mahoni pada pertumbuhan Saccharomyces cerevisiae sebagai uji antikanker.* Jurnal ilmiah Institut Pertanian Bogor
 13. Mooto BS, Ali A, Motilal E, *et al.* 1999. *Limonoids from Swietenia macrophylla and S. aubrevilleana.* J Nat Prod 62:1514-1517.
 14. Suhesti TS., Kurniawan DW., Nuryanti. 2007. *Penjaringan senyawa antikanker pada kulit batang kayu mahoni (Swietenia mahogany Jacq) dan uji aktivitasnya terhadap larva udang (Artemia salina Leach).* Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan 3: 155-162.
 15. Ningsih F. 2009. *Kandungan Flavonoid Ekstrak Kulit Kayu Mahoni (Swietenia macrophylla king) dan toksisitas akutnya terhadap mencit.* Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
 16. Astri, Dhaniar., Sitha, Arilah ichsan., 2011. *Pemanfaatan Limbah Kulit Kayu Mahoni sebagai Antivirus Human Papilloma Virus Pada Pengobatan Kanker serviks.* Program kreativitas mahasiswa. Institut Pertanian Bogor.
 17. Setyawati, Y. 2013. *Sitotoksitas dan Apoptosis Ekstrak Daun Jeruk Purut (Citrus hystrix D.C.) Terhadap Sel HeLa (Human Cervical Cancer Cell Line).* Jurnal Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada.
 18. Tanimura S, Kodomoto R, Tanaka., 2005. *Suppression of tumor cell invasiveness by Hydrolysable tannins (plant Polyphenols) Via The Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2/-9 Activity.* Electrophoresis.
 19. Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC)., 2009. *Sel HeLa.* Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. <http://www.ccrcc.farmasi.ugm.ac.id>. Diakses pada tanggal 06 Desember 2016.
 20. Utami D, *Aktivitas Sitotoksik Isolat 5 Fraksi Etil Asetat Ekstrak Petroleumeter Daun Phaleria Macro Carva (Scheff) boerl. Pada Turunan Kanker Serviks manusia (Hela).* Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 2011. 1(1):17-25.
 21. Doyle, A.,Griffiths, J.B.Griffiths. 2000. *Cell and Tissue Culture for Medical Research.* John Wiley and Sonc. New York.
 22. Halliwell, B., J.M.C., Gitteridge. 1999. *Free Raducals in Biology and Medicine.* Oxford University Press. Oxford.
 23. World Health Organization: *Cancer*; 2009.
 24. Worsley SD, Jennings BA, Khalil KH., Mole M., Girling AC. *Cyclin D1 amplification and expression in human breast carcinoma: correlation with histological prognostic markers and oestrogen receptor expression.* Clin Mol Pathol 1996;49(1):M46-M50.
 25. Surh Y-J. *Antitumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities:a short review.* Food Chem Toxicol 2002;40(8):1091-1097
 26. Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L. 2003. *Flavonoids: Promising Anticancer Agents,* Medicinal Research Review, p: 519-534.