

UJI PENDAHULUAN KOMBINASI DAN FORMULASI SEDIAAN TABLET EKSTRAK ETANOLIK KULIT JERUK MANDARIN (*Citrus reticulata*) DAN DAUN TEH (*Camellia sinensis*) PADA KANKER PAYUDARA DENGAN METODE *IN VITRO* DAN *IN SILICO*

Siska Febdian Nitami ¹⁾, Rifki Febriansah M.Sc., Apt ²⁾

Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
Jalan Lingkar Selatan Tamantirto, Kasihan, Bantul, Yogyakarta
email : siskafebdiannitami@gmail.com

Abstrak

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang mempunyai angka kematian tertinggi di Indonesia. Pengobatan kanker dengan agen kemoterapi banyak menimbulkan efek samping sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Untuk itu perlu dicari agen khemopreventif yang relatif aman dan minim efek samping. Salah satu tanaman yang dapat dikembangkan sebagai agen kemopreventif adalah daun teh (*Camellia sinensis*) dan kulit jeruk (*Citrus reticulata*) yang terbukti dapat menghambat proliferasi sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan sitotoksik ekstrak daun teh dan kulit jeruk secara *In Vitro* dan *In Silico*. Penelitian ini meliputi proses ekstraksi kulit jeruk dan daun teh dengan metode maserasi. Uji KLT dengan menggunakan silka Gel, antioksidan menggunakan metode DPPH. Uji Sitotoksik dengan metode *MTT Assay* Dan uji secara *in silico* menggunakan *Software Autodock Vina* dengan mendocking senyawa *Tangeretin* dan *Kaemferol* terhadap protein target Bcl-XL. Hasil dari penelitian ini menunjukkan aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 83,00 μ g/ml. Pada moleculer docking, senyawa *kaemferol* mempunyai afinitas -6,4 kkal/mol, senyawa *Tangeretin* mempunyai afinitas -5,8 kkal/mol. Pada hasil klt didapat nilai Rf nya pada ekstrak kulit jeruk 0,87 dan ekstrak daun teh 0,65.. Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak etanolik kulit jeruk dan daun teh berpotensi sebagai agen antioksidan.

Kata kunci : kulit jeruk, daun teh, docking molekuler, Antioksidan.

Abstract

Breast cancer is one of the diseases that have the highest number of morbidity and deaths in Indonesia. Treatment of cancer with chemotherapy agents many side effects that can reduce the quality of life of patients. For that need to look for khemopreventif agent is relatively safe and minimal side effects. One of the plants that can be developed as a chemopreventive agent is tea leaves (*Camellia sinensis*) and orange peel (*Citrus reticulata*) which is proven to inhibit the proliferation of cancer cells. This study aims to determine the antioxidant activity of tea leaf extract and orange peel against in *In Vitro* and *In Silico* and obtain optimal results that can be developed as a chemotherapy agent. This research includes the extraction process of orange peel and tea leaves by maceration method. Antioxidant test using DPPH method. And test in silico using *Vina Autodock Software* by deprecating *Tangeretin* and *Kaemferol* compounds against target protein Bcl-XL. And TLC method uses Silica Gel. The results of this study indicate antioxidant activity with IC_{50} 83,00 μ g / ml. Whereas in molecular docking, *kaemferol* compounds have an affinity of -6,4 kcal / mole, the *Tangeretin* compound has an affinity of -5,8 kcal / mol. In klt results obtained his Rf value on orange peel extract 0,87 and tea leaf extract 0,65. From the results obtained can be said that the ethanolic extract of orange peel and tea leaf has the potential as a Antioxidant.

Keywords: orange peel, tea leaves, molecular docking, antioxidant.

1. PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2015, sekitar 8,8 juta kematian disebabkan oleh kanker. Berdasarkan data *Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC)* tahun 2002, Kanker payudara menempati urutan pertama dari seluruh kanker pada perempuan di dunia. Sampai saat ini terapi kanker payudara masih pada kemoterapi, radiasi dan operasi. Pada penderita kanker payudara, muncul berbagai protein yang abnormal sehingga terjadi perubahan perilaku sel yaitu meningkatnya proliferasi dan diferensiasi sel serta penurunan kemampuan apoptosis sel. Salah satu protein yang berperan dalam antiapoptosis adalah Bcl-XL. Untuk mengatasi abnormalitas sel tersebut, maka pengobatan dengan obat-obatan kimia, radiasi maupun operasi bedah masih menjadi pilihan bagi penderita kanker (Aziz, dkk 2006).

Berbagai jenis pengobatan yang ada menghasilkan banyak efek samping berbahaya selama pengobatan. Oleh karena itu, untuk meningkatkan efikasi pengobatan kanker serta meminimalkan efek samping yang ditimbulkan dapat dilakukan melalui pengembangan agen ko-kemoterapi dari bahan alam. Pengembangan obat dari bahan alam sangat mungkin dilakukan, beberapa obat kemoterapi pasien kanker payudara juga berasal dari tanaman liar. Salah satu bahan alam yang potensial sebagai agen ko-kemoterapi adalah daun teh (*Camellia sinensis* L) dan kulit jeruk (*Citrus reticulata*). Senyawa flavonoid *Tangeretin* dan *Kaempferol* dalam Kulit Jeruk dan Daun Teh diperkirakan berperan pada aktivitas antikanker sehingga dapat dikombinasikan dengan obat kanker dan diharapkan bekerja secara sinergis sebagai ko-kemoterapi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian, lab Fitomedisin, lab kultur sel dan Teknologi Farmasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian dilakukan pada bulan April 2018 sampai Juli 2018.

Bahan

Kulit jeruk dan Daun teh, etanol 70%, aquadest, Metanol, Etil Asetat, Lempeng KLT silica gel GF₂₅₄, Asam asetat glasial, Metanol, DPPH, Asam format, Fetal bovine Serum (FBS) 10%, Phosphat Buffer Saline (PBS), Tripsin EDTA, MTT 5 mg/ml, Sodium Dodesil Sulfat (SDS) dalam HCL 0.1%, Struktur protein Bcl-xL, protein Bcl-XL, semprot amoniak, standar quersetin, amilum, mg stearat, laktosa, PVP.

Alat

Blender, timbangan analitik, aluminium foil, seperangkat computer, lampu UV 254 dan 366 nm, oven, *Laminar Air Flow*, *ELISA Reader*, *Incubator CO₂*, *Tissue Culture Flask*, Tabung Konikal 15 ml steril, Haemositometer, *Cell counter* dan *Yellow tip*, *Blue tip*, Mikropipet, Mikroskop inverted, *96-well plate*, *Rotary evaporator*, elemeyer, kaca arloji, gelas ukur, propipet, spatel, kertas saring, Ayakan, lumpang, Stemper, Tabung reaksi

Metode

Metode penelitian yang digunakan yaitu Molecular docking, kromatografi lapis tipis, Antioksidan, Sitotoksik, dan formulasi tablet menggunakan granulasi basah, yang pertama Determinasi Tanaman, Metode KLT Fase gerak berupa etil asetat, air, dan butanol dengan perbandingan 7:2:1, fase diam berupa silica gel dan perbandingan yang digunakan yaitu rutin

lalu diamati dibawah sinar tampak, UV 254 dan 366, Metode molecular docking menggunakan aplikasi autodock Vina,dengan protein target Bcl-xl, reseptor protein target 1YSG dan 4TUH dan dibaca energi afinitasnya semakin mines energi afinitasnya yang di dapat semakin bagus hasil yang di dapatkan, Uji sitotoksik dengan metode MTT *Assay* dibuat dengan mencampur RPMI di distribusikan kedalam plate 96 sumuran inkubasi selama 48 jam. Sel yang hidup akan bereaksi dengan reagen-reagen MTT *Assay* membentuk warna ungu dibaca dengan ELISA reader pada panjang gelombang 595 nm dan dihitung nilai IC₅₀, Uji Antioksidan dengan metode DPPH, pertama pembuatan larutan DPPH dengan menimbang serbuk DPPH sebanyak 15,8 mg, selanjutnya pembuatan larutan rutin Vitamin C sebanyak 5 mg dengan seri konsentrasi 0,5:01,5:10:15: dan 20 µg/ml, selanjutnya pembuatan larutan Uji dengan menimbang ekstrak masing-masing 50 mg dengan seri konsentrasi 10:30:50:70:90:110 µg/ml. Selanjutnya pembuatan formulasi sediaan tablet dengan Metode granulasi basah, dengan menggunakan fase dalam dan fase luar dengan bahan-bahan ekstrak daun teh dan kulit jeruk,amilum manihot, mg stearat, talk, dan laktosa.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Uji Molecular Docking

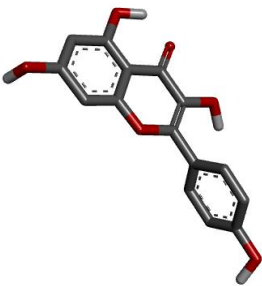
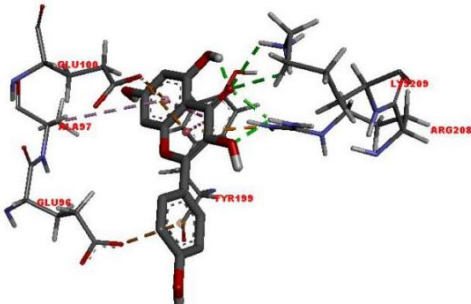
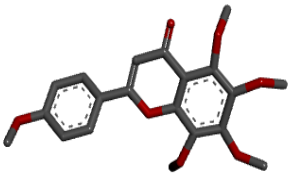
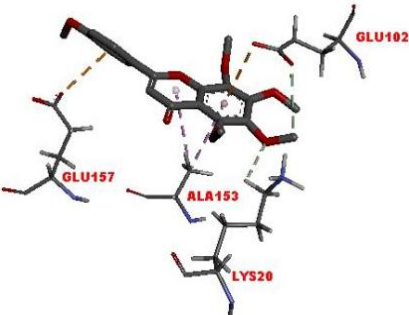
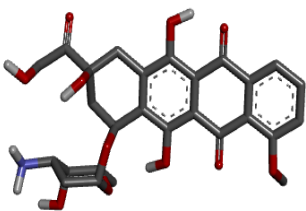
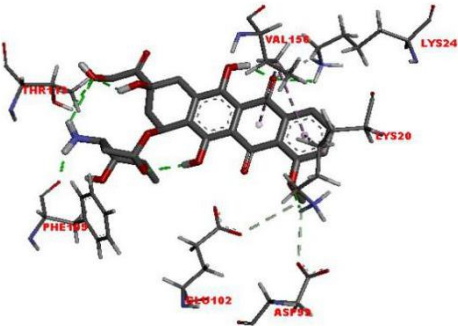


Tabel 1. Kode Protein 1YSG

NO	Senyawa Uji	Konformasi	Nilai RMSD	Score Docking (kcal/mol)
1	Kaemferol	8	1,738	-6,7
2	Tangeretin	5	1,333	-4,5
3	5-Flurourasil	2	1,437	-4,9
4	Doxorubicin	2	1,207	-3,6

Tabel 2. Kode Protein 4TUH

NO	Senyawa Uji	Konformasi	Nilai RMSD	Score Docking (kcal/mol)
1	Kaemferol	3	1,930	-6,4
2	Tangeretin	2	1,132	-5,8
3	5-Flurourasil	5	1,513	-7,0
4	Doxorubicin	5	1,901	-4,5

NO	Senyawa Uji	Potensi Ikatan Asam Amino
1	Kaemferol	Arginin(ARG 208), Lysin (LYS 209), Asam Glutamat (GLN 96,100), Alanin (ALA 97), Tirosin (TYR 199)
		
2	Tangeretin	Lysin (LYS 20), Alanin (ALA 153), Asam Glutamat (GLU 102,157),
		
3	Doxorubicin	Treonin (THR 113), Lysin (LYS 24,20), Fenilalanin (PHE 109), Valin (VAL 156), Asam Aspartat (ASP 99), Asam Glutamat (GLU 102)
		

Dari hasil data uji molekular docking diatas menunjukkan bahwa ekstrak kulit jeruk dan daun teh memiliki energi afinitas yang sama dengan obat kemotrapi yaitu 5-fu dan doxorubicin. ekstrak daun teh dan kulit jeruk juga memiliki nilai afinitas yang bagus yang dapat digunakan dan di teliti sebagai agen Ko-khemotrapi.

2. UJI KLT (Kromatografi Lapis Tipis)

Nomor Bercak	RF	Sebelum di Uap Amoniak		
		Tampak	UV 254 nm	UV 366 nm
1	0,62	Kuning	Meredam	Ungu Tua
2	0,65	Kuning	Meredam	-
3	0,87	Kuning	Meredam	Ungu Tua

Nomor Bercak	RF	Sesudah di Uap Amoniak		
		Tampak	UV 254 nm	UV 366 nm
1	0,62	Kuning	Meredam	Ungu Tua
2	0,65	Kuning	Meredam	-
3	0,87	Kuning	Meredam	Ungu Muda

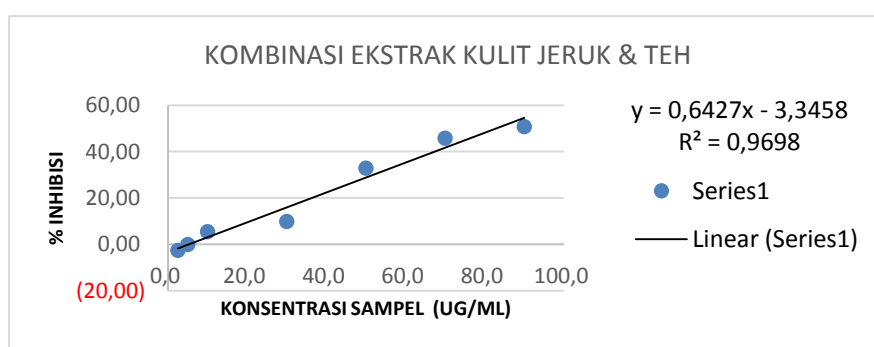
Dari uji klt pada sinar UV 254, menunjukkan adanya senyawa flavonoid pada ekstrak kulit jeruk dan daun teh yang memiliki nilai Rf yang tidak jauh berbeda dengan senyawa pembandingnya rutin hasil yang di dapatkan pada senyawa Kaemferol dan Tangeretin yaitu 0,87 dan 0,65.

3. Antioksidan

Dari tabel dibawah pada penelitian ini menggunakan 7 seri kosentrasi yaitu 2,5;5,0;10,0;30,0;50,0;70,0;90,0. Pada kosentrasi 2,5 dan 5,0 menunjukkan persen inhibisi yang kurang baik yaitu 2,61 dan 0,09. Tapi dari hasil kurva menunjukan hasil yang linier.

Tabel. 3 Nilai IC₅₀ Antioksidan

Konsentrasi ug/ml	Rata-Rata Absorbansi	Absorbansi Blanko	Persen inhibisi (%)
2,5	0,721	0,702	(2,61)
5,0	0,703	0,702	(0,09)
10,0	0,664	0,702	5,46
30,0	0,633	0,702	9,87
50,0	0,472	0,702	32,87
70,0	0,381	0,702	45,80
90,0	0,346	0,702	50,78
IC50	83,003		



Dari data uji Antioksidan diatas, Berdasarkan uji kombinasi Antioksidan ekstrak kulit jeruk dan daun teh, maka dilakukan uji kombinasi antara kulit jeruk dan daun teh agar memberikan efek antikanker yang sama bahkan lebih baik dari obat-obat kanker, dapat dilihat dari nilai IC₅₀ yaitu 83,03. Sehingga efek samping obat kemoterapi dapat diturunkan bersamaan dengan turunnya dosis.

4. Formulasi Tablet Dengan Metode Granulasi Basah

Tabel 5. Formulasi Sediaan Tabet

Bahan	Formula 1	Formula 2
Ekstrak daun teh dan kulit jeruk	50 mg	50 mg
PVP	1%	3%
Amilum manihot	5%	5%
Mg Stearat	1%	1%
Talk	1%	1%
Laktosa	qs	qs

Formula dibuat untuk 100 tablet dengan bobot 270 mg per tablet.

Formula 1: Konsentrasi PVP 1%

Formula 2: Konsentrasi PVP 3%

- Uji keseragaman bobot

Rata-rata berat 20 tablet = $14,436 : 20 = 0,7218$

Tabel 6. Berat 20 Tablet

BERAT 20 TABLET	
1 = 744,2	11 = 785,5
2 = 742,2	12 = 784,6
3 = 756,2	13 = 747,2
4 = 747,8	14 = 756,7
5 = 766,2	15 = 755,5
6 = 752,2	16 = 749,0
7 = 744,4	17 = 746,2
8 = 786,5	18 = 744,2
9 = 778,4	19 = 768,7
10 = 779,0	20 = 789,5

Dari berat 20 tablet diatas tidak ada 1 tablet yang melewati Rata-rata jumlah 20 tablet, jadi berat rata-rata tablet yang di dapat bagus.

- Uji pemampatan/ kompresibilitas (< 20%)

Syarat : tidak lebih dari 20%.

Tabel 7. Hasil Uji pemampatan

	Sebelum	Sesudah	Hasil
Tabung A	126 ml	119 ml	5,55 %
Tabung B	126 ml	114 ml	9,52 %

Dari uji pemampatan tabung A dan tabung B hasil yang di dapatkan bagus karena berdasarkan syarat dari uji pemampatan itu sendiri tidak lebih dari 20%

- Kekerasan Tablet

Rata-rata kekerasan 10 tablet yaitu: 4,4979 kg, sedangkan kekerasan tablet yang baik yaitu 4-9 kg.

Tabel 8. Rata-rata kekerasan 10 Tablet

	BOBOT (kg)
1	3,430
2	4,140
3	4,565
4	3,110
5	3,699
6	3,000
7	4, 255
8	6,670
9	5,630
10	6,480

4. KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanolik kulit jeruk dan Daun teh memiliki nilai IC_{50} 83,03 ug/ml menunjukkan ekstrak etanolik dan daun teh memiliki antioksidan yang tinggi. Dapat juga dilihat dari hasil molecular docking pada senyawa kaemferol -6,7 dan -6,4 pada senyawa tangeretin -4,5 dan -5,8, Hasil KLT juga menunjukkan adanya senyawa flavonoid pada kulit jeruk mandarin dan daun teh yaitu dengan hasil KLT 0,87 dan 0,65. Berdasarkan hasil ini, maka kombinasi ekstrak kulit jeruk dan daun teh potensial untuk di kembangkan produk jadi (berupa suplemen atau obat herbal terstandar) yang dilengkapi dengan berbagai uji pendukung terkait keamanannya. Pada penelitian ini sudah dimulai pembuatan prototipe produk kombinasi ekstrak kulit jeruk dan daun teh berupa tablet dengan hasil uji keseragaman bobot yaitu 0,7218, pada uji pemampatan pada tabung A dan B hasil yang di dapatkan bagus dimana syarat dari uji pemampatan itu sendiri tidak lebih dari 20%, pada Uji kekerasan tablet hasil yang di dapatkan juga cukup bagus. Pada uji sitotoksik hasil yang di dapatkan kurang bagus, hasil yang kurang bagus dapat disebabkan berbagai hal seperti alat-alat yang digunakan tidak steril, bahan-bahan yang digunakan terkontaminasi, maka akan dilakukan pengujian ulang.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., 2007, *Teknologi Bahan Alam*, Penerbit ITB, Bandung.
- Adhya AK, Srinivasan R, Patel FD, 2006, Radiation Therapy Induced Changes in Apoptosis and Its Major Regulatory Protein, Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in Locally Advanced Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix, *Intj Gynecol*
- Akroum, S., Dalila S. Dan Korrichi L., 2009, Antimicrobial, Antioxidant, Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Algerian Plants, *European Journal of Scientific Research*, 31 (2) : 289-295.
- American Cancer Society, 2013, *Breast Cancer*, New York, American Cancer Society.
- American Cancer Society (2014). *Cervical cancer prevention and early detection*. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2014.
- Aziz, M.F., Andrijono, Saifuddin, A.B., (Eds.), 2006, *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi*, Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo.

- Backer, C.A and Bakhuizen v.d Brink, R.C. (1965). Flora of Java, Vol. II. N.V.P, Noordhoff, Groningen.
- Brewer, H.R., Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Ashworth, A., Swerdlow, A.J., 2017. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res. Treat.* doi 10.1007/s10549-017-4325-2.
- Calderon, M.J., Burgos M.E, Perez G.C. Lopez L.M., 2011, A review on the dietary flavonoid kaempferol, *Mini Rev Med Chem*, 11(4) : 298-344.
- CCRC, 2009. *Protokol In Vitro, Cancer Chemoprevention Research Center*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Deptan, 2012. Kajian Umum Mengenai Tanaman Jeruk Available at http://ditlin.hortikultura.go.id/jeruk_cvpd/jeruk01.
- Hano, L.N., 2015. Formulasi Tablet Klorfeniramin Maleat Dengan Bahan Pengikat Getah Kulit Buah Pisang Goroh (*Musa acuminata* L) Menggunakan Metode Granulasi Basah. *Pharmacon* 4, 29–33.
- Harborne, J.B., 1996, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Terbitan kedua. penerbit ITB, Bandung.
- Henning, S.M., Niu, Y., Lee, n.h., Thames, G.D., Munutti, R.R., Wang, H., Go, V.I.W., Herber, D. 2004, Bioavailability and antioxidant activity of tea flavonols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement, *Am J Clin Nutr.*
- Heti, D. Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Herba Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides* Presl) terhadap Sel T47D. [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah, Surakarta. 2008.
- IARC GLOBOCAN 2008 Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary [internet]. 2010 [cited 2015 January 22]. Available in: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
- International Agency for Research on Cancer, WHO (2014). World cancer report 2014. <http://id.scribd.com/doc/249125578/World-Cancer-Report-2014>.
- Junedy, S. 2005. Isolasi dan Uji Sitotoksitas Senyawa Alkaloid dari Spon Koleksi no MD-02 C Yang. Skripsi Fakultas Farmasi: Universitas Gadjah Mada
- Junedy, S., Hermawan, A., Ikawati, M., Meiyanto, E., 2010, *Standar Operating procedur, Cancer Chemoprevention Research Center*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kartasapoetra, G. 1992. Budi Daya Tanaman Berkhasiat Obat. Cetakan ke 2: rineka Cipta.
- Kementerian Kesehatan RI (2003). Riset kesehatan dasar (risekdas) 2003. Jakarta: Badan Litbangkes Depkes RI 2013, pp: 203-206.
- Liberman, H.A., L. Lachman, & J.B. Schwartz., 1990. *Pharmaceutica Dossage Forms, Tablet*. 2^{ad} Edition. Vol.2, New York: Marcel Dekker Inc.
- Meiyanto, E., Sismindari., Chandra. L., Moordiani., 2003, Penelitian efek antiproliferatif ekstrak etanol daun dan kulit batang tanaman cangkring (*Erythrina fusca* Lour.) terhadap sel Hela, *Majalah Farmasi Indonesia*, 14(3):124-131.
- Meiyanto, E., Fitriyani, A., Rokhman, M.R., Latifah, N., Yunus, S.R., 2007. Penggunaan Ekstrak Etanolik Kulit Buah Jeruk Mandarin (*Citrus reticulata*) untuk Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payudara MCF-7 Terhadap Agen Kemoterapi Doxorubicin.
- Melannisa, R. (2004). Pengaruh PGV-1 pada Sel Kanker Payudara T47D yang diinduksi 17 β -Estradiol: Kajian Antiproliferasi, Pemacuan Apoptosis dan

- Antiangiogenesis, (Tesis). Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Molyneux, P., 2004, The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity, *Journal Science of Technology*.
- Motiejunas, D., & Chen, L-J. (2006). Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions. In J. B. Taylor & D. J.
- Nasrin F., 2013, Antioxidant and cytotoxic activities of *Ageratum conyzoides* L stem, *International Current Pharmaceutical Journal*, 2(2), 34-37.
- Nugroho, P.A., Sukamdi, D.P., Darma, A.P., Jenie, R.I., Meiyanto, E., 2010. Penelusuran Mekanisme Flavonoid Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*) Sebagai Agen Kemopreventif Melalui Docking Molekuler Pada Protein Target CYP1A2. *Farmasains* 1.
- Nurani, L.H., 2011. Uji Sitotoksik, Antiproliferatif, dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi P53 dan BCL2 dari Fraksi Etanol, Infusa Daun Teh (*Camellia sinensis*) Terhadap Sel Hela. *Majalah Obat Tradisional*.
- O'Boyle, N., Banck, M., James, C., Morley, C., van der Meersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An Open Chemical Toolbox. *Journal of Cheminformatics*. 3(33).
- Ole, J.C., Murray, C.W., Nissink, J.W.M., Taylor, R.D., and Taylor, R., 2005, Comparing Protein-Ligand *Docking* Program Is Difficult, *Proteins*, 60: 325-332.
- Oltersdorf, T.H., Elmore, S.W., Shoemaker, A.R., Armstrong, R.C., Augeri, D.J., Belli, B.A., Bruncko, M., Deckwerth, T.L., Dinges, J., Hajduk, P.J., Joseph, M.K., Kitada, S., Korsmeyer, J.S., Kunzer, A.R., Letai, A., Li, C., Mitten, M.J., Nettekoven, D.G., Ng, S., Nimmer, P.M., Tahir, S.K., Thompson, C.B., Tomaselli, K.J., Wang, B., Wendt, M.D., Zhang, H., Fesik, S.W., Rosenberg, S.H., 2005, An Inhibitor of Bcl-2 Family Proteins Induces Regression of Solid Tumors, *Nature*, 435,677-681.
- Prakash, A., 2001, *Antioxidant Activity*, Medallion Laboratories Analytical Progress, 19: 2.
- Rori, W.M., 2016. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot*) Dengan Metode Granulasi Basah. *Pharmacon* 5.
- Sastrohamidjojo, Hardjono. 2007. *Kromatografi Edisi II Cetakan Keempat*. Yogyakarta: Liberty.
- Tuminah, S., 2004, *Camellia sinensis* O.K. var. Assamica (Mast) sebagai Salah Satu Sumber Antioksidan, www.kalbe.co.id, 30 September 2009.
- Voigt, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Yaar, Mina, Eller, Mark S., Panova, I., Kubera, J., Wee, Lee H., Cowan, Kenneth H., & Gilhrest, B.A. (2007). Telomeric DNA induces apoptosis and senescence of human carcinoma cell, *Breast Cancer Research*, 9,R13.