

Pengaruh Fraksi Minyak Atsiri Daun Ungu (*Graphthophyllum pictum* L.) terhadap Apoptosis pada Sel Hela Kanker Serviks

Lendawati¹, Indah Elyanti²

¹ Program Studi D IV Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Tanjungkarang

² Program Studi D III Jurusan Sanitasi Lingkungan, Poltekkes Kemenkes Tanjungkarang

Abstrak

Kanker serviks menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak ke empat pada perempuan. *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) tahun 2020 melaporkan kasus baru kanker serviks terdiagnosis sebanyak 604.000, serta kasus terjadinya kematian sebanyak 342.000. Resistensi obat terhadap kemoterapi/radioterapi merupakan tantangan tersendiri untuk menemukan obat dari bahan alam yang memiliki efek samping terkecil sehingga diperlukan penelitian yang lebih mendalam. Daun ungu memiliki toksisitas yang tinggi, pada fraksi etil asetat ditemukan senyawa fenolik, tanin, dan flavonoid yang bisa menjadi alternatif pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi minyak atsiri daun ungu (*Graphthophyllum pictum* L.) terhadap apoptosis pada sel HeLa kanker serviks. Pengujian apoptosis menggunakan metode *flow cytometry*. Hasil penelitian didapatkan proses apoptosis pada minyak atsiri daun ungu konsentrasi 0,5 LC₅₀ hanya sebesar 11%, sedangkan apoptosis yang terbentuk pada konsentrasi 1 LC₅₀ sebesar 24,7% dan apoptosis tertinggi pada konsentrasi 2 LC₅₀ yaitu sebesar 89%. rata-rata persentase sel yang apoptosis dilakukan uji statistik *One Way ANOVA* diperoleh nilai $p < 0,05$ sehingga terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan. Uji statistik dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* dan didapatkan nilai $p > 0,00$. Simpulan dalam penelitian ini adalah data LC₅₀ menunjukkan nilai rata-rata LC₅₀ fraksi minyak atsiri daun ungu mampu menginduksi efek apoptosis terhadap sel HeLa kanker serviks.

Kata kunci : Sel HeLa, LC₅₀, Apoptosis, Daun ungu, Minyak Atsiri

The Effect of Purple Leaf (*Graphthophyllum pictum* L.) Essential Oil Fractions on Apoptosis in CervLCal Cancer Hela Cells

Abstract

Cervical Cancer Is The Fourth Leading Cause Of Death In Women. The 2020 GLOBOCAN Reported 604,000 New Cases Of Cervical Cancer Diagnosed, And 342,000 Deaths. Drug Resistance To Chemotherapy Is A Challenge In Itself To Find Drugs From Natural Ingredients With The Least Side Effects, So More In-Depth Research Is Needed. Purple Leaves Have High Toxicity Were Found Phenol Compounds, Tannins, And Flavonoids That Could Be Alternative Treatments. This Study To Determine The Effect Of Purple Leaf Essential Oil Fractions On Apoptosis In Cervical Cancer HeLa Cells. Apoptosis Testing Used The Flow Cytometry Method. The Results Showed That The Apoptosis Process In Purple Leaf Essential Oil At A Concentration Of 0.5 IC₅₀ Was Only 11%, Concentration Of 1 IC₅₀ Was 24.7% And The Highest Apoptosis Of 2 IC₅₀ Was 89%. The Average Percentage Of Apoptotic Cells Was Tested Using ANOVA And Obtained P Value < 0.05 , Indicating Significant Difference Between The Treatment Groups. The Statistical Test With Post Hoc Test And Obtained P Value Of 0.00. The Conclusion In This Study Is That The IC₅₀ Data Shows That The Average IC₅₀ Value Of The Purple Leaf Essential Oil Fraction Is Able To Induce An Apoptotic Effect On HeLa Cells.

Keywords: HeLa Cells, LC₅₀, Apoptosis, Purple Leaf, Essential Oil

Korespondensi: Lendawati, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Tanjungkarang, Jalan Soekarno-Hatta No. 1 Hajimena Bandar Lampung, *mobile* 081318185464

Pendahuluan

Kanker serviks menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak keempat pada perempuan. GLOBOCAN tahun 2020 melaporkan kasus baru kanker serviks terdiagnosis sebanyak 604.000, serta kasus terjadinya kematian sebanyak 342.000 (Sung dkk. 2021). Penyebab utama kanker serviks adalah karena adanya infeksi papilloma virus. Selain penyebab utama tersebut ada juga penyebab tambahan terjadinya kanker serviks yaitu perilaku seksual yang tidak sehat (Sung dkk. 2021; Zhang dkk. 2020). Menurut Singh, et al, (2023) diperkirakan terdapat 604.127 kasus kanker serviks dan 341.831 kematian akibat kanker serviks.

Kematian yang disebabkan oleh kanker serviks terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Sebanyak 90%, pada hal ini terdapat 177.000 kasus baru dan 77.000 kematian terjadi di Afrika (Dzinamarira, et al, 2023). Terjadinya kanker serviks karena adanya perkembangan sel yang diluar batas normal dan tidak terkendali yang diawali dengan adanya *hyperplasia*, *dysplasia insitu* yang berujung adanya kanker *invasive* (Martínez-Rodríguez dkk. 2021).

Resistensi obat terhadap kemoterapi yang mempunyai efek samping dapat mempengaruhi kualitas hidup. Serta adanya perkembangan prognosis yang buruk merupakan tantangan tersendiri untuk menemukan obat dari bahan alam sebagai alternatif pengobatan (O'Donovan et al, 2019). Sehingga diperlukan penelitian yang lebih mendalam tentang kandungan dan manfaat dari tanaman herbal (Kumontoy dkk, 2023).

Daun ungu dapat digunakan sebagai obat antiinflamasi, pencakar, ambeien, bisul dan penyakit kulit (Sartika et al, 2021). Daun ungu memiliki toksisitas yang tinggi yaitu pada fraksi etil asetat ditemukan senyawa fenolik, tanin, dan flavonoid yang diindikasikan bisa menjadi alternatif pengobatan (Ba'u et.al, (2020). Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh fraksi minyak atsiri daun ungu (*Graphthophyllum pictum* L.) terhadap apoptosis pada sel HeLa kanker serviks.

Metode

Jenis penelitian ini secara *true experiment*. Proses pembuatan simplisia dan minyak atsiri daun ungu dilaksanakan di Unit Konservasi Budidaya Biofarmaka (UKBB) Pusat Studi Biofarmaka Tropika LPPM IPB sedangkan

untuk pengujian apoptosis dilakukan di Laboratorium Departemen Patologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gajah Mada (UGM). Penelitian dilakukan pada bulan Juni - Juli 2024.

Variabel tetap dalam penelitian ini yaitu minyak atsiri daun ungu. Variabel peubah yaitu lima seri konsentrasi pada uji apoptosis (Kontrol negative, kontrol positif, 0,5 LC₅₀, 1 LC₅₀ dan 2 LC₅₀). Pengujian apoptosis menggunakan metode *flow cytometry* untuk dapat membedakan sel hidup, apoptosis dini, apoptosis lanjut, dan nekrosis karena reagen Annexin V dan PI bekerja secara selektif untuk mengikat sel utuh dan sel yang terfragmentasi. Hasil *flow cytometry* dianalisis menggunakan program *CellQuest*, yang menunjukkan distribusi sel hidup, sel yang mengalami apoptosis dini dan lanjut, serta sel yang mengalami nekrosis.

Minyak atsiri daun ungu ditentukan dengan menggunakan analisis probit kemudian data dianalisis menggunakan uji *One way ANOVA* (*analisis of variance*) dengan *Confidence Interval* (CI) 95 %. Selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc* untuk mengetahui beda nyata antar konsentrasi perlakuan. Analisa data statistik ditentukan menggunakan program SPSS.

Alat dan bahan yang digunakan yaitu *tissue culture plate 6 well* (Nalge Nunc International, Denmark) *centrifuge* (Eppendorf 5415D), *FACS-Calibur* (Becton-DLCKinson, USA). Uji apoptosis dengan metode pengecatan *Pi-annexinV : Phosphat Buffer Saline* (PBS) 1x (Invitrogen), medium komplit (terdiri atas media DMEM, Penisilin Streptomisin 2%, Amfoterisin 0,5%, FBS 10%), *Trypsin EDTA* 0,25% (Gibco, USA), *Annexin V Fluos-Pi* (Roche, Swiss).

Uji apoptosis dengan metode pengecatan *annexinV/Pi* dilakukan dengan cara Sel HeLa dimasukkan ke dalam mikropate 6 sumuran. Masing-masing sumuran diisi dengan sel sebanyak 1x10⁶ sel/sumuran dalam media sebanyak 500 µl (PBS 0,5%). Mikrokultur diinkubasi dalam inkubator selama 24 jam. Media pada mikrokultur dibuang dengan cara dipipet. Selanjutnya diganti dengan media (PBS 10%) dan diberi bahan uji sesuai dengan kelompok uji. Mikrokultur diinkubasi kembali selama 24 jam dalam incubator.

Sel diamati dengan mikroskop hingga terlihat sel terlepas satu per satu. Media kultur yang berada disumuran dipindahkan ke dalam konikel lalu konikel disentrifus pada 600 rpm selama 5 menit. Media dibuang dengan cara dituang lalu dLCuci masing-masing *pellet* dengan 500 µL PBS dingin dengan cara

diresponsensi agar *pellet* yang mengendap dibawah menjadi larut dalam PBS. *Pellet* tersebut dipindahkan ke dalam *ependorf* dan disentrifus pada 2000 rpm selama 3 menit dan sel siap untuk diuji dengan *flowcytometer*.

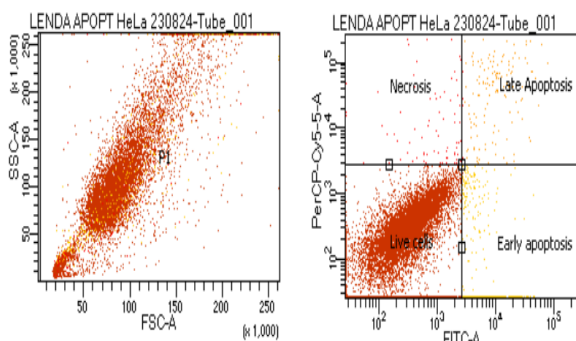
Media pada tabung *ependorf* dibuang, kemudian dimasukkan 100 μ L reagen Annexin V-PI ke dalam tabung *ependorf* dan buffer sebanyak 350 μ L. Campuran dihomogenkan menggunakan *vorteks*, kemudian diinkubasi pada suhu ruang dan tempat gelap selama 10 menit. Suspensi sel tersebut dipindahkan ke *flowcyto-tube*. Suspensi sel siap untuk diinjek pada alat *flow cytometry*, sehingga data di komputer siap untuk dibaca.

Penelitian ini tidak menggunakan subyek manusia dan naskah penelitian sudah dinilai kelayakannya oleh Komite Etik Poltekkes Kemenkes Tanjungkarang dengan No : 420/KEPK-TJK/V/2024 Tanggal 17 Mei 2024.

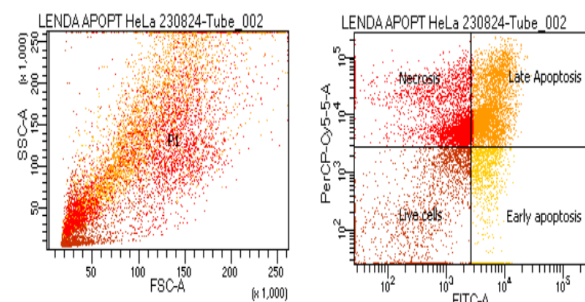
Hasil

Pada uji apoptosis menggunakan *flow cytometry* dengan metode Annexin /PI data yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1 dibawah ini :

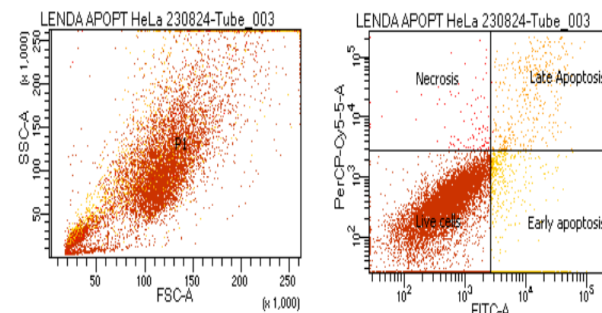
A



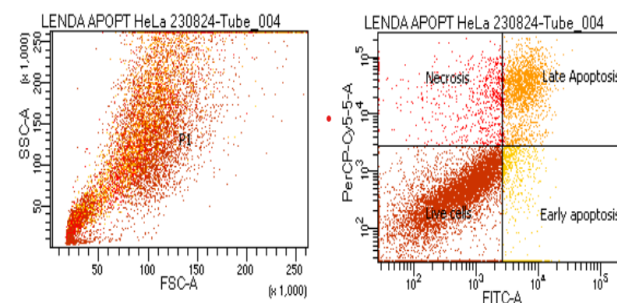
B



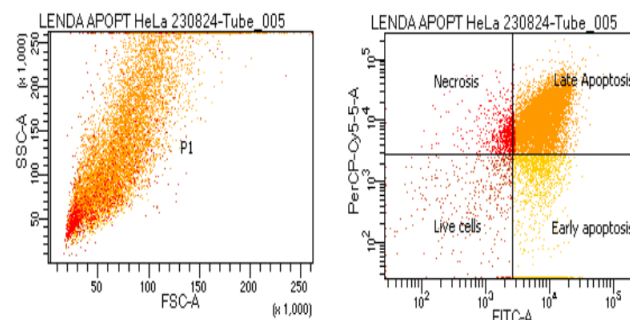
C



D



E



Keterangan :

A. Kontrol Sel

B. Kontrol Positif (Doxo)

C. Konsentrasi 0,5 x LC50

D. Konsentrasi 1 x LC50

E. Konsentrasi 2 x LC50

(R1 = sel hidup, R2 = apoptosis awal, R3 = apoptosis akhir, R4 = nekrosis)

Gambar 1. Hasil *flow cytometry* Uji Apoptosis Fraksi Minyak Atsiri Daun Ungu

Pada uji apoptosis menggunakan *flow cytometry* gambar sel hidup dan sel mati ditampilkan dalam diagram yang memiliki 4 kuadran. Kuadran pertama (R1) menunjukkan persentase sel yang masih hidup, kuadran kedua (R2) sel yang mengalami apoptosis awal, kuadran ketiga (R3) sel yang mengalami apoptosis terlambat, dan kuadran 4 (R4) sel yang mengalami nekrosis. Persentase sel pada kuadran 2 (apoptosis awal) dan kuadran 3 (apoptosis akhir) ditambahkan pada persentase sel yang mengalami apoptosis.

Tabel 1. Hasil Uji Apoptosis fraksi minyak atsiri Daun Ungu

No	Keterangan	R1	R2	R3	R4
1	Kontrol sel	95	3	1,5	0,5
2	Kontrol positif	17	10	40,5	32,5
3	Konsentrasi 0,5 x LC ₅₀	88	7	4	1
4	Konsentrasi 1 x LC ₅₀	68	7,7	17	7,3
5	Konsentrasi 2 x LC ₅₀	3,9	14,5	74,5	7,1

Pada tabel 1 didapatkan hasil apoptosis (R2+R3) yang disebabkan oleh minyak atsiri daun ungu pada konsentrasi 0,5 LC₅₀ sebesar 11%, sedangkan untuk apoptosis yang terjadi pada konsentrasi 1 LC₅₀ sebesar 24,7% dan apoptosis tertinggi terdapat pada konsentrasi 2 LC₅₀ yaitu sebesar 89%.

Melalui pemberian fraksi minyak atsiri daun ungu persentase sel yang apoptosis meningkat. Rata-rata persentase sel yang apoptosis pada tiap kelompok diuji normalitasnya menggunakan Uji *Saphiro-Wilk* dan setiap kelompok didapatkan nilai $p > 0,05$, yang artinya datanya terdistribusi normal.

Selanjutnya pada uji homogenitas varian nilai $p > 0,05$ yang artinya data homogen. Sehingga data ini memenuhi syarat untuk dilakukan uji statistik *One Way* ANOVA. Pada uji statistik menggunakan *One Way* ANOVA diperoleh nilai $p < 0,05$. Dengan demikian terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok perlakuan. Selanjutnya uji statistik dilakukan dengan uji *Post Hoc* dan didapatkan nilai p antar masing-masing 0,00.

Pembahasan

Berbagai mekanisme kerja minyak atsiri sebagai antikanker telah diteliti. Antaranya menghambat siklus sel untuk mencegah proliferasi maupun menginduksi apoptosis. Induksi apoptosis merupakan mekanisme yang dijadikan target dalam mencari obat antikanker, karena mekanisme apoptosis dianggap paling efektif. Apoptosis yang diinduksi minyak atsiri telah banyak diteliti pada berbagai macam *cell line* kanker maupun hewan coba, dan menggunakan minyak atsiri dari berbagai sumber. Induksi apoptosis dengan cara menghambat pembelahan, pertumbuhan, dan migrasi sel dengan menghentikan siklus sel dan mendorong ekspresi gen penekan tumor seperti p53. Proses peningkatan ekspresi ini pada akhirnya mengarah pada apoptosis. (Salehi, et al, 2025).

Bahan alam telah banyak digunakan untuk terapi medis termasuk untuk pengobatan kanker. Antara kelompok bahan alam tersebut mengandung protein dan peptida yang mendukung terjadinya apoptosis (Karpiński dan Adamczak 2018; Kornienko dkk. 2015; Peymaeei dkk. 2020).

Daun ungu mengandung senyawa tanin, saponin, dan flavonoid yang merupakan senyawa fenolik atau polifenol. Daun ungu ini juga dikenal sebagai sumber antioksidan alami untuk tubuh manusia (Umboro, 2022; Makkiyah et al., 2024). Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan dengan menstabilkan radikal bebas sehingga dapat mengurangi kerusakan sel karena inflamasi (Sekti et al, 2022).

Antioksidan berperan dalam menangkal radikal bebas dengan memproteksi sel dan jaringan yang rusak. Mekanisme kerja antioksidan dengan menghambat pembentukan dan aktivitas oksigen reaktif yang bisa menyebabkan kerusakan DNA, lemak, karbohidrat, dan protein dalam tubuh (Susantiningsih, 2021). Penambahan elektron juga merupakan salah satu upaya pencegahan terbentuknya radikal bebas dalam tubuh (Fakayode, 2021).

Antosianin yang terkandung dalam daun ungu juga berfungsi sebagai antioksidan alami yang dapat menangkal radikal bebas, melindungi sel dari kerusakan oksidatif, serta mendukung efek antiinflamasi dan antikanker (Priyanto et al., 2024)

Apoptosis yang disebabkan oleh daun ungu bisa terjadi karena protein pro-apoptosis jumlahnya lebih banyak dibandingkan protein anti-apoptosis sehingga sel lebih mudah beradaptasi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Farmani tahun 2016 yang menyatakan bahwa analisis protein terkait apoptosis yang diinduksi ekstrak etanol daun ungu pada sel MCF-7 mampu menginduksi dua jalur utama yang terlibat dalam proses apoptosis, yaitu jalur reseptor independen dan jalur mitokondria (Farmani, et al, 2016).

Aktivitas selektif fraksi minyak atsiri ditemukan dapat menghambat pertumbuhan beberapa garis sel kanker. Asam triterpenat yang terkandung didalamnya dapat memberikan efek sitotoksik dan dapat menghambat pertumbuhan sel serta menginduksi apoptosis pada dua lini sel kanker payudara (Prunoiu, et al. 2015)

Aktivitas ekstrak dan fraksi daun salung juga ditemukan mempunyai efek apoptosis terhadap sel HeLa kanker serviks sebanyak 72, 82%. Efek apoptosis tersebut kemungkinan

disebabkan karena adanya senyawa alkaloid dan flavonoid (Ismayani, dkk, 2018).

Sel kanker menunjukkan adanya sel yang abnormal, sehingga menjadi target untuk intervensi terapeutik (Y. Guo, S. Li, Z. Lv, et al, 2025). Kemungkinan mekanisme molekuler apoptosis pada daun ungu terjadi dengan cara memperbaiki regulasi protein pro-apoptosis, Bax dan menginduksi aktivitas *caspase*. Pada sel kanker, protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 (Goodwin & DiMaio, 2000). Rasio antara protein pro-apoptosis dengan anti-apoptosis merupakan pengatur yang menentukan tingkat kemudahan sel untuk melakukan apoptosis (Farmani, et al, 2016).

Pada penelitian ini diduga senyawa alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid yang terkandung dalam minyak atsiri daun ungu berperan dalam proses induksi apoptosis, walaupun mekanisme dan jalur aktivasi apoptosis pada penelitian ini belum diketahui secara pasti. sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Simpulan dalam penelitian ini bahwa proses apoptosis pada sel HeLa kanker serviks dapat diinduksi menggunakan fraksi minyak atsiri daun ungu melalui pengukuran nilai LC₅₀.

Saran yang diberikan untuk dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan identifikasi jalur mekanisme protein apa saja yang dapat menginduksi apoptosis dari fraksi minyak atsiri daun ungu.

Daftar Pustaka

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. (2020). Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* 32(6):720–728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
- Martínez-Rodríguez F, Limones-González JE, Mendoza-Almanza B, Esparza-Ibarra EL, Gallegos-Flores PI, Ayala-Luján JL, Godina-González S, Salinas E, Mendoza-Almanza G. (2021). Understanding cervical cancer through proteomics. *Cells* 10(8):1854. doi: 10.3390/cells10081854
- Ba’u, D. et al., 2020. Analisis Fitokimia dan Uji Toksisitas Daun Leleng merah (*Graptophyllum pictum* (L.) Griffith) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test. *Jurnal Ilmiah Sains*, 20(2), pp. 122–127.
- Farmani, F., Moein, M., Amanzadeh, A., Kandelous, H. M., Ehsanour, Z. and Salimi, M. 2016. Antiproliferative evaluation and apoptosis induction in MCF-7 cells by *Ziziphus spina christi* leaf extracts. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17(1): 315–321.
- Prunoiu V.M., Marincas M.A., Cirimbei C, Ionescu S, Zurac S, Radu M. 2015. The configuration of biomolecular markers in cancer of the uterine cervix. Therapy and prognosis. *Chirurgia* 110: 144–150.
- Y. Guo, S. Li, Z. Lv, et al. 2025. “Programmable DNA-Based Synthetic Organelles as Telomerase Traps for Cell Cycle Regulation in Cancer Cells.” *Adv. Funct. Mater.* e17272. <https://doi.org/10.1002/adfm.202517272>.
- Goodwin, E.C., DiMaio, D. 2000, Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways, *Biochemistry*, Vol.97, no.23.
- Karpiński TM, Adamczak A. (2018). Anticancer activity of bacterial proteins and peptides. *Pharmaceuticals* 10(2):54. doi: 10.3390/pharmaceuticals10020054
- Kornienko A, Evidente A, Vurro M, Mathieu V, Cimmino A, Evidente M, van Otterloo WA, Dasari R, Lefranc F, Kiss R. (2015). Toward a cancer drug of fungal origin. *Med Res Rev* 35(5) 937–967. doi: 10.1002/med.21348
- Peymaeei F, Sadeghi F, Safari E, Khorrami S, Falahati M, Roudbar Mohammadi S, Roudbary M. (2020). Candida albicans Beta-glucan induce anti-cancer activity of mesenchymal stem cells against lung cancer cell line: an in-vitro experimental study. *Asian Pac J Cancer Prev* 21(3):837–843. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.3.837

- Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. 2023. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 11(2):e197-e206. doi:10.1016/S2214-109X(22)00501-0. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36528031; PMCID: PMC9848409.
- Dzinamarira T, Moyo E, Dzobo M, Mbunge E, Murewanhema G. 2023. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: an urgent call for improving accessibility and use of preventive services. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 33, Issue 4, Pages 592-597, ISSN 1048-891X, <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003957>.
- Umboro, R. O. 2022. Uji In vivo Aktivitas Diuretika Ekstrak Etanol 70% Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* (L) Griff) pada Mencit Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 2, 267–277. <https://doi.org/10.36387/jifi.v5i2.1137>
- Susantiningsih, T. 2021. Biokimia Stres Oksidatif dan Prosedur Laboratorium (2 ed.). CV. Anugrah Utama Raharja.
- Makkiyah, F. A., Rahmi, E. P., Mahendra, F. R., Maulana, F., Arista, R. A., & Nurcholis, W. 2024. Polyphenol content and antioxidant capacities of *Graptophyllum pictum* (L.) extracts using in vitro methods combined with the untargeted metabolomics study.
- Priyanto, J. A., Prastya, M. E., Minarti, M., & Permatasari, V. 2024. Pharmacological Properties and Phytochemical Profile of Extract Derived from Purple Leaf *Graptophyllum pictum* (L.) Griff
- Fakayode, A. E. 2021. Phytonutrients, Antioxidants And AntiInflammatory Analysis Of *Peperomia Pellucida*. *Journal of Medical Pharmacology and Allied Sciences*, 10(5), 3517– 3523. <https://doi.org/10.22270/jmpas.V10I5.1511>
- Ismaryani, A., Salni., Setiawan, A., Triwani. 2018. Aktivitas Sitotoksik, Antiproliferasi dan Penginduksi Apoptosis Daun Salung (*Psychotria viridis* Reinw. ex. Blume) terhadap Sel Kanker Serviks HeLa. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. ISSN 1693-1831
- Salehi, AM., Hajjari, M., Pourreza, N., Khodadadi, A. 2025. Investigating How Nano-Curcumin Affects the Expression of the p53 Gene and Inhibits the Cell Cycle in the A549 Lung Cancer Cell Line. *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.5812/jjcm-b-159105>
- O'Donovan B, Rodgers RM, Cox AR, Krska J. 2019. Use of information sources regarding medication side effects among the general population: a cross-sectional survey. *Prim Health Care Res Dev*. doi:10.1017/S1463423619000574.
- Kumontoy GD, Deeng D, Mulianti T. 2023. Pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat tradisional untuk kesehatan masyarakat di desa guaan kecamatan mooat kabupaten bolaang mongondow timur. *Jurnal Holistik*. ISSN: 1979-0481.
- Sartika S, Indradi RB. 2021. Pharmacological Activities of Daun Ungu Plants (*Graptophyllum pictum* L. Griff). *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v1i2.37531.g16953>.
- Sekti, B., Gadis A, R., & Nurfitri, N. (2022). Aktivitas antioksidan ekstrak daun ungu (*graptophyllum pictum* l. Griff) menggunakan metode dpph (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *Jurnal Insan Cendekia*, 9(2),140-147. <https://doi.org/10.35874/jLC.v9i2.982>