

Effectiveness of Bioactive Compounds Against T47D Breast Ductal Carcinoma Cell Line: A Systematic Review

Riris Srikandi Mahardika¹, Fadilatul Rahmi Putri¹, Layla Azzahra¹, Rita Maliza^{1*}, Kurniadi Ilham¹, Afif Hamdani¹

¹Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Andalas University, Limau Manis, Padang, Indonesia

Article History

Received : Agustus 28th, 2024

Revised : September 19th, 2024

Accepted : October 01th, 2024

*Corresponding Author: **Rita Maliza**, Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Andalas University, Limau Manis, Padang, Indonesia;
Email: ritamaliza@sci.unand.ac.id

Abstract: Breast cancer is one of the highest causes of death from non-communicable diseases and is the second leading cause of death in the world after lung cancer. Cancer treatment causes bad side effects for the body, so researchers are currently looking for compounds with anticancer properties that come from plants. Plants contain secondary metabolites that act as antioxidants and anticancer, making them a potential source of cancer drugs. This article was written to determine the potential and content of various herbal plants as cell proliferation agents against breast cancer T474 cells. We collected articles from previous studies that had been conducted on this topic using the PubMed database in our review and selected twelve articles published in the last ten years with a period of 2014-2024. From the results obtained, it can be concluded that plants contain antioxidant compounds such as alkaloids and flavonoids which can act as anticancer agents and inhibit the growth of breast cancer.

Keywords: Anticancer, antioxidant, cytotoxic, breast cancer, secondary metabolite.

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia dan paling sering terjadi pada wanita (Akram *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2017). WHO menyatakan bahwa pada tahun 2020, terdapat lebih dari 2 juta kasus kanker payudara dan lebih dari 600.000 kematian terkait kanker payudara (DeSantis *et al.*, 2015). Kanker payudara adalah penyakit genetik yang disebabkan oleh akumulasi kelainan genetik pada jaringan payudara. Ada beberapa jenis sel kanker payudara yang digunakan dalam penelitian kanker secara *in vitro*, termasuk sel T47D (*cell line* tumor epitel duktal manusia).

Pengobatan kanker seperti kemoterapi memiliki efek samping yang buruk bagi tubuh. Pasien yang mendapat kombinasi obat antikanker fluracil, doxorubicin, dan cyclophosphamide selama pengobatan kanker payudara mengalami rambut rontok, perubahan warna kuku,

perubahan rasa, penurunan nafsu makan, mual, dan kelainan neurologis (Saini *et al.*, 2015).

Dampak yang ditimbulkan karena pengobatan kanker konvensional bersifat merugikan sehingga penelitian lebih lanjut terkait senyawa antikanker yang berasal dari bahan alami sangat diperlukan untuk menemukan kandidat obat antikanker potensial yang dapat mengatasi permasalahan tersebut. Hingga saat ini, Sekitar 60% obat yang disetujui berasal dari bahan alami (Rajesh *et al.*, 2020). Tanaman obat dianggap sebagai salah satu sumber bahan kimia bioaktif alami yang paling penting. Diperkirakan 50% obat-obatan di Amerika dan Eropa berasal dari produk alami atau turunannya (Yudhawan *et al.*, 2020).

Menurut penelitian oleh Sadeghi *et al.* (2018), kelompok senyawa yang sangat berpotensi berkaitan dengan sifat antikanker nya berasal dari kelompok fenol. Kelompok metabolit sekunder lainnya seperti terpenoid juga memiliki aktivitas antikanker yang potensial

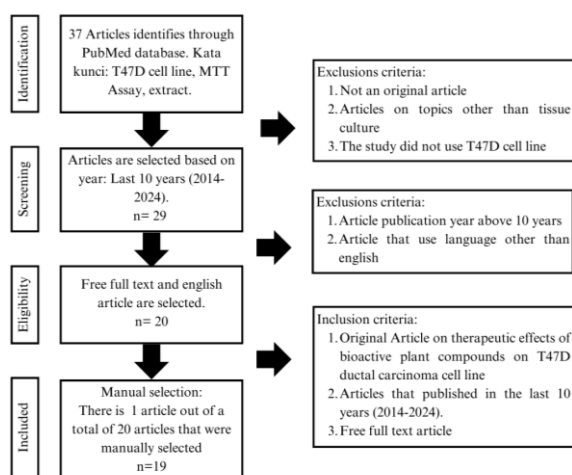
yaitu terpenoid. Terpenoid merupakan kelompok besar senyawa yang berasal dari prekursor C30 termasuk kelompok triterpen, steroid, limonoid, quassinoid, triterpenoid, steroidal saponin (Sandjo *et al.*, 2013).

Jenis senyawa alami yang memiliki aktivitas antikanker sangat beragam sehingga kami merangkum beberapa artikel penelitian dengan topik terkait dengan tujuan mengkaji senyawa bioaktif pada tanaman yang berpotensi sebagai antikanker payudara menggunakan *cell line* T47D sehingga dapat menjadi acuan bagi riset lanjutan yang juga mengkaji potensi senyawa bioaktif tanaman terhadap *cell line* T47D.

Bahan dan Metode

Dasar dari penyusunan artikel ini adalah telaah artikel ilmiah mengenai efektivitas senyawa bioaktif tanaman terhadap *cell line* kanker payudara terkhusus pada *cell line* T47D. Landasan data internasional yang digunakan sebagai sumber data untuk pencarian tinjauan ini yaitu Pubmed NCBI. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian menggunakan strategi PICO, seperti: “T47D *cell line*”, “MTT *assay*”, dan “*extract*”, atau kombinasi kata kunci menggunakan operator Boolean seperti “T47D” DAN “MTT *assay*”.

Diagram alir kerja



Gambar 1. Diagram prisma seleksi artikel

Kriteria inklusi dan eksklusi artikel

Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk menganalisis dan memilih artikel. Kriteria inklusi disesuaikan dengan tujuan artikel review, sehingga kriteria inklusi jurnal yang digunakan adalah data penelitian yang menghasilkan data primer yang membahas tentang efek sitotoksik senyawa bioaktif tanaman terhadap *cell line* T47D kanker payudara, artikel asli, subjek penelitian *cell line* T47D kanker payudara, tahun terbit jurnal dalam sepuluh tahun terakhir, yaitu 2014-2024, dan artikel *full text*.

Kriteria eksklusi untuk menyeleksi artikel adalah artikel yang tidak secara spesifik membahas tentang efek senyawa bioaktif terhadap kanker payudara dan subjek penelitian selain *cell line* T47D. Kemudian, literatur berupa jurnal review, laporan singkat, laporan kasus, dan laporan uji klinis. Artikel yang sesuai dengan kriteria kata kunci, judul, dan abstrak ditinjau secara *full text* untuk mengetahui isi dan menyesuaikan dengan topik yang dikaji. Artikel yang digunakan dalam *review* dipilih dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis yang dilakukan dalam *review* artikel ini dilakukan secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Artikel didapatkan dengan mencari menggunakan kata kunci, inklusi dan eksklusi ditentukan berjumlah 19 dan memakai senyawa yang bervariasi seperti senyawa tunggal hingga ekstrak kasar dari tanaman dan jamur. Beberapa ekstrak yang digunakan berasal dari tanaman *Lansium domestikum*, *Plectranthus amboinicus* (Lour.), *Viola odorata*, *Uncaria gambir*, *Juncus tenuis*, *Mirabilis jalapa* L., *Tephrosia purpurea*, *Ageratum conyzoides*, *Ixora coccinea*, *Anogeissus latifolia*, *Terminalia bellerica*, *Acacia catechu* dan *Moringa oleiferna*, *Paullinia cupana*, *Juglans regia*, *Ancorina* sp., *Cryptocarya pulculinervia*, *Arnica chamissonis*, *Arnica Montana*, *Thymus vulgaris*, *Dendrobium candidum*, *Juncus maritimus*, ekstrak teh hitam, jamur *Smilax* sp. dan *Phellinus linteus*, serta Nanopartikel 17-DMAG alvespimycin. Ada berbagai parameter dan metode untuk mengetahui kemampuan dan efek antikanker dari setiap senyawa terhadap *cell line* T47D. Oleh karena itu, kami merangkum beberapa hasil penelitian tersebut pada tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Tabel Inklusi

No	Tahun	Author	Tumbuhan	Senyawa	Hasil dan Kesimpulan
1	2021	Fadhilah, Khusnul, Subagus Wahyuono, dan Puji Astuti	Duku (<i>Lansium domesticum</i>)	Lamesticum A	Lamesticum A menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap <i>cell line</i> T47D dengan nilai IC ₅₀ 15,68 ± 0,30µg/mL. Ekstrak, fraksi dan Lamesticum A yang berasal dari kulit <i>Lansium domesticum</i> menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap lini sel kanker payudara T47D.
2	2019	Hasibuan, Poppy Anjelisa Zaitun, dan Sumaiyah Sumaiyah	Daun <i>Plectranthus amboinicus</i>	<i>Plectranthus amboinicus</i> (Lour.) Spreng. Ethanolic extract nanopartikel (PAEEN)	Perlakuan dengan nanopartikel ekstrak etanol (PAEEN) menghambat proliferasi <i>cell line</i> T47D setelah inkubasi 48 jam dan 72 jam pada konsentrasi 22,3 µg/mL, 44,6 µg/mL, dan 89,2 µg/mL. Sel yang layak masing-masing adalah 93%, 86%, 54% (48 jam), dan 98%, 71%, 57% (72 jam). Nanopartikel ekstrak juga menginduksi apoptosis pada konsentrasi 1/4 IC ₅₀ (2,16%), 1/2 IC ₅₀ (1,57%), dan IC ₅₀ (2,43%).
3	2019	Zeinoddini, Shirin, Mohammad Nabiuni, dan Hanieh Jalali	<i>Viola odorata</i> Linn.	<i>Viola odorata</i> methanolic extract	Hasil MTT Assay menunjukkan kematian sel yang diinduksi oleh kombinasi V. odorata dan Doxorubicin pada sel T47D bergantung pada dosis dan waktu. Analisis morfologi mengungkapkan bahwa V. odorata dan Doxorubicin dapat menginduksi apoptosis. Hasil ini dikonfirmasi oleh analisis aliran sitometri. Selain itu, hal ini meningkatkan efek antiproliferatif Doxorubicin dosis rendah. Dalam perubahan morfologi, tingkat kematian sel lebih tinggi pada sel yang diobati dengan kombinasi kedua obat dibandingkan dengan yang diukur pada sel yang diobati dengan masing-masing obat, secara individu, dan kelompok kontrol.
4.	2023	Danika Pramudya Wardana, Nanik Siti Aminah, Alfinda Kristanti, Mochamad Fahmi, Haninda Zahrah, Widiyastuti, Abdul Hendrix Ajiz, Ummi Zubaidah, Priangga Adi Wiratama, dan Yoshiaki Takaya	<i>Uncaria gambir</i>	(+)-catechin	<i>U. gambir</i> mengandung padatan (+)-katekin berwarna putih kecoklatan. Nanoenkapsulasi ekstrak U. gambir menggunakan Na-alginat terbukti untuk mencegah kerusakan senyawa bioaktif terhadap pH, suhu, dan salinitas serta mengontrol pelepasan obat. Selain itu, nanoenkapsulasi metode U. gambir meningkatkan efektivitas senyawa bioaktif terhadap payudara kanker pada tingkat in vitro serta meningkatkan efek kemopreventifnya pada tingkat in vivo dibandingkan dengan ekstrak bebas.
5	2020	Csaba Bús, Norbert Kúsz, Annamária Kincses, Nikoletta Szemerédi, Gabriella Spengler, László Bakacsy, Dragica Purger, Róbert Berkecz, Judit Hohmann, Attila Hunyadi, dan Danrea Vasas	<i>Juncus tenuis</i>	Mekstrak etanol (juncusol, effusol, dan 2,7-dihidroksi-1,8-dimetil-5-vinil-9,10-dihidrofenantrena) dan produk turunan semisintetik senyawa	Ekstraksi dan pemurnian <i>Juncus tenuis</i> menghasilkan isolasi tiga senyawa menggunakan berbagai teknik kromatografi. Studi ini difokuskan untuk melihat potensi efek antiproliferatif juncusol dan effusol pada <i>cell line</i> kanker, serta dampaknya pada fase siklus sel dan aktivitas caspase. MTT Assay digunakan untuk mengevaluasi efek antiproliferatif senyawa tersebut. Salah satu turunan efusol, yang disubstitusi dengan dua gugus metoksi, menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang menjanjikan pada <i>cell line</i> T47D, dengan nilai IC ₅₀ 7,0 µM.
6	2016	Psycha Wicaksono, Sismindari, Anindya	<i>Mirabilis jalapa</i> L	Ribosome-Inactivating Protein (RIP)	Penelitian ini menunjukkan pengembangan nanopartikel protein penghambat ribosom dari daun <i>Mirabilis jalapa</i> L. yang dikonjugasikan

		Ronny Martien, dan Hilda Ismail		dengan antibodi anti-EpCAM untuk terapi kanker payudara. Partikel nano ini menunjukkan efisiensi yang tinggi dan toksisitas selektif terhadap sel kanker payudara T47D dibandingkan dengan sel Vero normal. Dengan ukuran rata-rata 130,7 nm dan potensi zeta +26,33 mV, nanopartikel ini menawarkan pendekatan baru untuk pengobatan kanker dengan meningkatkan stabilitas protein terhadap degradasi enzimatis dan meningkatkan pengiriman obat ke sel target Proses ekstraksi RIP-MJ dari <i>M. jalapa</i> L segar menghasilkan 38% protein. Aktivitas protein ekstrak sebelum dan sesudah pengeringan beku ditentukan oleh pembelahan DNA superkoil. RIP-MJ pada 0,2 dan 0,4 µg.	
7	2023	Kanwalat Chalertpet, Thanawitch Sangkheereeput, Prakaithip Somjit, Wichanee Bankeeree dan Pattamawadee Yanatatsaneejit	<i>Smilax</i> sp. dan <i>Phellinus linteus</i>	Flavonoid glikosida dan Iridin	Pada uji MTT setelah 72 jam didapati sel mengalami penurunan jumlah sel secara signifikan <50% dibandingkan dengan sel yang tidak diobati. Dimana kedua ekstrak ini efektif menghambat pertumbuhan sel T47D, penurunan jumlah jumlah koloni semua lini sel T47D menurun secara signifikan setelah pengobatan dengan <i>Smilax</i> spp. menjadi 42,29% dan <i>Phellinus linteus</i> . 76,10% yang terlibat dalam enginduksi apoptosis sel, gen yang berperan dalam apoptosis intrinsik dan ekstrinsik.
8	2023	Ahmed M. M. Youssef, Doaa A. M. Maaty dan Yousef M. Al-Saraireh	<i>Tephrosia purpurea</i>	Stigmasta-5,24(28)-dien3-ol, (3β,24Z) -, 9,12,15-octadecatrienoic acid methyl ester, fitol, asam klorogenat, dan quercetin	Uji MTT Berdasarkan kriteria NCI, pada ekstrak metanol <i>T. purpurea</i> subsp. <i>apollinea</i> menunjukkan efek toksik yang bervariasi berdasarkan Nilai IC ₅₀ untuk aktivitas <i>T. purpurea</i> terhadap karsinoma duktal payudara (T47D) (114,7 ± 1,0 µg / mL). Efek antioksidan dari ekstrak metanol <i>T. purpurea</i> subsp. <i>apollinea</i> memiliki IC ₅₀ 46,7 ± 2,6 µg / mL, Hal ini dapat mengindikasikan potensi sifat antioksidan dari <i>T. purpurea</i> subsp. <i>apollinea</i> .
9	2020	Maywan Hariono, Rolldano, Jasson Karamoy, Pdanu Hariyono, M. Atmono, Maria Djohan, Wiwy Wiwy, Rina Nuwarda, Christopher Kurniawan, Nurul Salin dan Habibah Wahab	<i>Ageratum conyzoides</i> dan <i>Ixora coccinea</i>	digitoxin, digoxin, gitoxin, thonningiann A, amaranthin, ph iopogonin C, gypsogenin, pachyrrizin, etc.	Hasil IC ₅₀ 22 µg/mL ekstrak <i>Ageratum</i> terhadap T47D sangat tinggi dan bahkan lebih baik daripada doxorubicin. Oleh karena itu aktivitas ekstrak <i>Ageratum</i> lebih berkaitan dengan selektivitas daripada sitotoksitas yang baik untuk obat antikanker. Partisi (1 mg / mL) dari bagian udara <i>Ageratum conyzoides</i> dan daun <i>Ixora coccinea</i> menunjukkan penghambatan 94% dan 96%, Sedangkan fraksi-fraksinya menunjukkan IC ₅₀ 43 dan 116 µg / m. Ekstrak kasar <i>Ageratum</i> menunjukkan IC ₅₀ 22 dan 229 µg/mL terhadap proliferasi sel 4T1 dan T47D dimana memiliki potensi anti kanker payudara.
10	2015	Kawthar AE Diab, Santosh Kumar Guru, Shashi Bhushan, Ajit K Saxena	<i>Anogeissus latifolia</i> , <i>Terminalia bellerica</i> , <i>Acacia catechu</i> dan <i>Moringa oleifera</i>	Ekstrak etanolik <i>Anogeissus latifolia</i> dan <i>Terminalia bellerica</i> 95% serta ekstrak etanolik <i>Acacia catechu</i> dan	Pada hasil ekstraksi ketiga tumbuhan didapati bahwasanya sel T47D berpengaruh terhadap proliferasi sel dari perkembangan sel dari kanker payudara. Ekstrak dari <i>Acacia nilotica</i> dan <i>γ</i> -sttosterol menghambat siklus sel dari G2/M. Hasil IC ₅₀ menunjukkan T47D berada pada angka yang berbeda untuk setiap ekstrak tumbuhan berkisar pada rentang IC ₅₀ =42.2-46.6 µg/mL. Senyawa catechin, moringine, phenol, dan flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker yang

			<i>Moringa oleifera</i> 50%	kuat.
11	2016	Lidiane Vasconcelos Nascimento, Marina Carvalho, Ferraz Cordeiro, Thiago Ubiratan Lins e Lins, Maria Clara Pinheiro Duarte Sampaio, Gabriela Souto Vieira de Mello, Valécia de Cassia Mendonça da Costa, Leila Larisa Medeiros Marques, Traudi Klein, João Carlos Palazzo de Mello, Isabella Macário Ferro Cavalcanti, Ivan da Rocha Pitta, Maira Galdino da Rocha Pitta, dan Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo	Biji Guarana (<i>Paullinia cupana</i>) Methylxanthines seperti kafein, theobromine dan teofilin, tanin, katekin dan epikatekin	Ekstrak <i>Paullinia cupana</i> mempunyai potensi untuk diteliti lebih lanjut, terutama karena potensi sitotoksiknya yang rendah pada sel normal. Dalam aktivitas antineoplastik, kedua ekstrak tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap <i>cell line</i> kanker T47D <i>ductal carcinoma</i> , bahkan pada konsentrasi uji tertinggi 200 µg / mL. Dalam aktivitas Imunomodulator, kedua ekstrak mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi IFN-γ, IL-6 dan IL-10 dalam kultur splenocyte yang efektivitasnya bergantung pada dosis yang digunakan. Ekstrak <i>P. cupana</i> juga menurunkan kadar IL-17A tetapi hasilnya tidak signifikan secara statistik.
12	2015	Xue-Bang Zhang, Chang-Lin Zou, Yu-Xia Duan, Fang Wu dan Gang Li	Akar Kacang Kenari (<i>Juglans regia</i>) Senyawa utama dalam penelitian ini adalah juglone (5-hidroksi-1,4-naftaquinon)	Penelitian ini berfokus pada isolasi juglone dari ekstrak kloroform akar <i>Juglans regia</i> dan mengeksplorasi aktivitas sitotoksitasnya terhadap beberapa sel line pada manusia. Aktivitas sitotoksitas dari ekstrak ini menunjukkan aktivitas yang memuaskan terhadap delapan sel line kanker manusia (kanker kolon, payudara, prostat, kulit, dan paru-paru) termasuk pada sel line T47D. Ekstrak yang berbeda dari <i>Juglans regia</i> dibuat dengan menggunakan heksana, kloroform, etil asetat, dan metanol secara terpisah dan mengalami aktivitas sitotoksik pada konsentrasi 100 µM.
13	2019	Woro Anindito Sri Tunjung dan Puspa Restu Sayekti	<i>Ancorina</i> sp. Ancorinoside BD, penazetidine A (<i>Penares sollasi</i>), ecionines A & B (<i>Ecionemia</i> sp.) dan Iso malabaricane triterpenes (<i>Rhabdastrell aglobostellata</i>)	Ekstrak <i>Ancorina</i> sp. meningkatkan persentase apoptosis sel dibandingkan dengan kontrol. Persentase apoptosis tertinggi diperoleh pada kelompok metanol (88,68%), bahkan lebih tinggi dibandingkan doksorubisin sebagai kontrol positif (75,74%). Persentase caspase-3 tertinggi terdeteksi pada ekstrak metanol yang hampir menyamai doksorubisin, sedangkan ekstrak lainnya memiliki nilai lebih rendah. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak menyebabkan semakin rendahnya persentase viabilitas sel T47D. Semua ekstrak bersifat sitotoksik terhadap sel T47D.
14	2022	Jujun Ratnasari, Marselina Irasonia Tan, Rizkita Rachmi Esyanti dan Lia Dewi Juliawaty	<i>Cryptocarya pulchrinerva</i> Cryptobrachytone C	Selain menghambat proliferasi sel MCF-7 dan T47D, cryptobrachytone C mempengaruhi induksi apoptosis sel MCF-7 dan T47D, tetapi efeknya tidak signifikan ($p > 0,05$). Perbedaan sitotoksitas cryptobrachytone C pada MCF-7 dan T47D kemungkinan besar disebabkan oleh perbedaan karakteristik kedua <i>cell line</i> tersebut. Meskipun keduanya termasuk dalam sub tipe ER+ dan PR+, masing-masing memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap estrogen. Efek IC50 dari cryptobrachytone C dapat menghambat migrasi sel

				MCF-7 dan T47D. Persentase penghambatan migrasi MCF-7 adalah $72,41 \pm 9,27\%$, sedangkan T47D adalah $57,79 \pm 4,16\%$.	
15	2023	Amin Barkhordari, Davoud Jafari-Gharabaghlou, Zeynep Turk, dan Nosratollah Zarghami	Senyawa Helenalin pada <i>Arnica chamissonis</i> dan <i>Arnica montana</i>	Helenalin	Hasil menunjukkan helenalin menghambat perbanyak <i>cell line</i> T47D secara in vitro yang tergantung pada dosis dan waktu. Selain itu, analisis data yang diberikan MTT Assay telah membuktikan bahwa nilai IC ₅₀ Helenalin pada sel T47D selama 24, 48, dan 72 jam masing-masing adalah 4,69, 3,67, dan 2,23 μM . Hasil akhir membuktikan bahwa pengobatan garis sel T47D dengan helenalin menyebabkan penurunan yang signifikan dan pengurangan tingkat ekspresi mRNA hTERT dalam waktu dan tergantung dosis dibandingkan dengan sampel kontrol.
16	2018	Zahra Heidari, Ali Salehzadeh, Seyed Ataollah Sadat Shdaniz, dan Sara Tajdoost	<i>Thymus vulgaris</i>	Ekstrak etanol daun Thymus vulgaris dan nanopartikel perak yang difungsikan (TVAgNPs)	Dari hasil analisis GC/MS terdapat beberapa senyawa yang ditemukan pada ekstrak daun Thymus vulgaris. Senyawa fitokimia yang paling dominan adalah asam kuininat (12,7%), carvacrol (6,47%), indol (3,48%), timol (3,04%), dan 2-metoksi4-metilfenol (10,01%). Penelitian ini mengonfirmasi sintesis nanopartikel perak (AgNPs) yang disintesis secara fito menggunakan ekstrak T.vulgaris yang berperan sebagai agen penutup dan pengurang untuk TVAgNPs. Aktivitas TVAgNPs dan senyawa bioaktif menunjukkan adanya aktivitas antikanker dan antioksidan terhadap sel kanker manusia T47D. Aktivitas sitotoksik in vitro dari T. vulgaris dan TVAgNPs dievaluasi menggunakan metode MTT Assay. Hasilnya menunjukkan bahwa TVAgNPs yang disintesis memicu kematian sel dengan menghambat sekitar 90% sel T47D pada konsentrasi tertinggi 200 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak tanaman T. vulgaris menunjukkan sekitar 75% kematian sel.
17	2016	Hassan Mellatyar, Sona Talaei, Kazem Nejati-Koshki, dan Abolfazl Akbarzadeh	Ekstrak nanopartikel 17-DMAG	PLGA-PEG-17-DMAG	Penelitian ini menunjukkan bahwa spektrum NMR 1H mengonfirmasi struktur kimia kopolimer PLGA-PEG, dengan puncak spesifik yang sesuai dengan kelompok metilen dan metil dari PEG dan unit asam laktat. Spektrum FTIR mendukung struktur kopolimer, menunjukkan pita terkait dengan kelompok hidroksil dan peregangan C-H1. Dari hasil uji sitotoksitas menggunakan MTT Assay, menunjukkan bahwa 17-DMAG bebas dan 17-DMAG yang dimuat PLGA-PEG memiliki efek sitotoksik yang bergantung pada dosis dan waktu terhadap sel kanker payudara T47D.
18	2021	Norbert Kúsz, Gabriella Spengler, Dora Stefko, Anita Barta, Annamaria Kincses, Nikoletta Szemerédi, Judit Hohmann, dan Danrea Vasas	<i>Juncus maritimus</i> Lim.	Maritins (A-D), Dehydrojuncosol, Effusol, Juncosol, 5-Methoxyeffusol, 2,5-Dimethylphenanthrene,2,5,7-Trimethylphenanthrene,	Studi ini berhasil mengisolasi dan mengkarakterisasi senyawa fenantren baru dan diketahui dari <i>Juncus maritimus</i> Lim., beberapa di antaranya menunjukkan efek antiproliferatif yang meningkat, khususnya dimer fenantren. Elusidasi struktur senyawa hasil isolasi ditentukan dengan menggunakan teknik analisis spektroskopi seperti HRESIMS, 1D dan 2D NMR. Dimer fenantren (senyawa 4 dan 11) menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang kuat terhadap lini sel kanker payudara T-47D, dengan nilai IC ₅₀ masing-masing 9,1 dan 6,2 μM .

19	2018	Yongsen Wang, Jing Sun, Kun Zhang, Xin Hu, Yuchu Sun, Jun Sheng, Xueqi Fu	Teh hitam dan <i>Dendrobiumm D. cdanidum</i> extract	Teh hitam dan ekstrak <i>D. cdanidum</i> mendorong proliferasi sel kanker payudara T47D ER-positif, dan efek ini bergantung pada reseptor estrogen (ER). Ekstrak teh hitam dan <i>D. cdanidum</i> meningkatkan proporsi sel T47D pada fase S siklus sel. Jalur pensinyalan P13K/AKT dan ERK yang dimediasi ER diaktifkan oleh ekstrak Teh Hitam dan <i>D. cdanidum</i> , dan aktivasi ini diblokir oleh antagonis ER ICI 182.780. Pengobatan jangka panjang dengan ekstrak Teh Hitam dan <i>D. cdanidum</i> meningkatkan ekspresi gen target ER ESR1 (pengkode ER α) dan PGR (pengkode reseptor progesteron). Tingkat mRNA dari gen yang bergantung pada estrogen PS2 dan Cyclin D1 juga ditingkatkan oleh ekstrak Teh Hitam dan <i>D. cdanidum</i> , dan peningkatan ini diblokir oleh ICI 182.780.
----	------	---	--	--

Duku (*Lansium domesticum*)

Duku (*Lansium domesticum*) banyak tumbuh di Indonesia. Secara tradisional, *L.domestikum* kulit kayu dan bijinya telah digunakan untuk mengobati disentri dan demam. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak kloroform dan methanol *L.domestikum* menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel murine melanoma (BF) dan kanker usus besar (HT29) (Manosroi, *et al.*, 2012) . Selain itu, fraksi etanol dan etil asetat pada kulit buah telah terbukti memiliki aktivitas pencegah kerusakan DNA pada sel limfoblas yang disebabkan oleh paparan H₂O (Klungsupya, *et al.*, 2015). Triterpenoid jenis onoceranoid telah diisolasi dari ranting dan daun *L.domestikum*, dan senyawa ini menunjukkan aktivitas antibakteri dan antimutagenik (Matsumoto, *et al.*, 2018).

Berdasarkan beberapa pengujian secara *in vitro*, beberapa senyawa terpenoid memiliki aktivitas antikanker. Senyawa seskuiterpen lakton diketahui dapat menghambat Nf-kB sehingga menginduksi apoptosis (Sharma, *et al.*, 2017). Celastrol memiliki sifat antikanker dengan mengatur berbagai faktor transkripsi, proses angiogenesis, penghentian siklus sel dan induksi apoptosis (Kashyap, *et al.*, 2018). Asam betulinat dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker usus besar HT-29 dan bertindak sebagai chemosensitizer untuk agen kemoterapi pada sel kanker adenokarsinoma tipe liar (SNU-C5/WT0 (Rzeski, *et al.*, 2006). Clematangoticosides D dan F dari *Clematis tangutica* diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker lambung manusia (SGC-7901) dengan IC masing-masing 24,22 dan 21,35 μ M (Zhao, *et al.*, 2016). Triterpenoid tipe sikloartane dan tipe oleanane

dari *Ligularia przewalskii* menunjukkan sitotoksitas pada garis sel Hela, HEPG2, SGC7901, MDA-MB-231, HL-60, dan Lewis dengan IC 8.40–24.39 μ M (Shi, *et al.*, 2019).

Daun *Plectranthus amboinicus*

Ekstrak daun *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. telah menarik minat yang besar sebagai pengobatan alternatif kanker karena toksisitasnya yang rendah dan kemampuannya mempengaruhi sel dengan mekanisme yang berbeda, seperti dengan mencegah inisiasi dan pemicu karsinogenesis atau induksi apoptosis. Penelitian oleh Hasibuan *et al.*, 2019 menyebutkan bahwa Pengobatan dengan *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. nanopartikel ekstrak etanol (PAEEN) menghambat proliferasi garis sel T47D setelah inkubasi selama 48 jam dan 72 jam pada konsentrasi 22,3 μ g/mL, 44,6 μ g/mL, dan 89,2 μ g/mL. Sel yang hidup masing-masing adalah 93%, 86%, 54% (48 jam), dan 98%, 71%, 57% (72 jam). Nanopartikel ekstrak juga menginduksi apoptosis pada konsentrasi 1/4 IC₅₀ (2,16%), 1/2 IC₅₀ (1,57%), dan IC₅₀ (2,43%).

Ekstrak PAEEN (*Plectranthus amboinicus* ethanol extract nanoparticles) dapat menginduksi apoptosis melalui p53, down-regulation Bcl-2, dan up-regulation Bax. Kemungkinan mekanisme p53 mengatur apoptosis melibatkan aktivasi jalur apoptosis yang diatur mitokondria dengan meningkatkan ekspresi gen pro-apoptosis dalam keluarga Bcl-2 dan menekan ekspresi gen anti-apoptosis (Lotha *et al.*, 2018). Kemampuan PAEEN dalam memicu apoptosis mungkin disebabkan oleh ukurannya yang lebih kecil, mengingat luas permukaan yang lebih besar serta

sifat fisik dan kimia yang berbeda. Sifat nanopartikel dapat menjadi potensi di semua sistem biologis, organ, atau jaringan (Hasibuan *et al.*, 2013).

***Viola odorata* Linn.**

Ekstrak tumbuhan *Viola odorata* memiliki sifat sitotoksik bagi sel T47D baik karena perlakuan tunggal atau kombinasi dengan obat kanker seperti doxorubicin. Menurut Zeinoddini dkk. (2019), Perawatan sel selama 48 jam dengan Vo, Dox, atau kombinasi keduanya menghasilkan perkembangan ciri khas sel apoptosis seperti pembulatan, penyusutan membran, munculnya badan apoptosis serta kehilangan kontak dengan sel yang berdekatan dan substrat dengan nilai IC50 sebesar 1,895 mg/ml.

Pengamatan morfologi menunjukkan bahwa gambaran khas apoptosis terlihat jelas pada sel yang diobati dengan *V. odorata* dibandingkan dengan sel yang tidak diobati, menunjukkan kemungkinan peran Vo dalam menginduksi apoptosis dan penghentian pertumbuhan yang dikonfirmasi dengan uji pewarnaan PI. Hasil uji MTT menunjukkan bahwa *V. odorata* secara signifikan menekan proliferasi sel T47-D dengan cara yang bergantung pada dosis dan waktu. selain itu, ekstrak *V.odorata* dapat meningkatkan efek antiproliferasi Dox dosis rendah.

Uncaria gambir

Uncaria gambir merupakan tanaman dari famili Rubiaceae yang terkenal sebagai obat komplementer di Asia terutama di Indonesia dan Malaysia karena efek antiinflamasi dan antioksidan yang dimilikinya. Di Indonesia, tanaman ini sebagian besar dapat dijumpai di daerah Sumatera Barat, Sumatera Utara, Riau, dan Sumatera Selatan (Sa'id, 2009). Dalam pengobatan tradisional, tanaman ini digunakan sebagai obat banyak penyakit seperti diare, luka, penyakit saluran pencernaan, infeksi jamur dan bakteri, dan lain sebagainya. Selain digunakan secara tradisional, ternyata tanaman ini berpotensi sebagai antikanker payudara. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa *U.gambir* memiliki efek sebagai antihiperlipidemia, antiaterosklerosis, dan antikanker karena sifat antioksidannya (Yunarto, 2015).

Senyawa utama yang terdapat dalam *Uncaria gambir* adalah katekin, epikatekin dan alkaloid. Dalam penelitian Syarifah *et al* (2019), menunjukkan bahwa katekin dalam tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan dimana mekanisme efek kerjanya yaitu dengan cara membersihkan radikal bebas. Anion superoksida akan merusak sel dengan membentuk OH, H₂O₂, oksigen tunggal dan peroksi nitrit selama proses penuaan, dan kejadian patologis termasuk kanker. Radikal hidroksil seperti OH, oksigen tunggal akan menyerang DNA, protein, serta asam lemak dalam membran sel. Nitrit oksida yang terlibat dalam inflamasi, kanker, dan kondisi patologis.

Ekstrak katekin alami memiliki kekurangan karena kelarutan rendah dan efek sasaran yang tidak tepat. Nanoenkapsulasi dapat untuk meningkatkan aktivitas anti-kanker dari senyawa bioaktif *U. gambir*. Nanoenkapsulasi meningkatkan ketersediaan hayati ekstrak dengan efektif berpartisipasi dalam jalur paraseluler. Na-alginat, bahan yang dapat terdegradasi dan biokompatibel, melapisi nanopartikel (G-NPs). G-NPs ini mencegah degradasi komponen bioaktif terhadap pH, suhu, dan konsentrasi garam. Mereka juga mengontrol pelepasan, meningkatkan laju pelarutan, memperpanjang setengah masa plasma, dan meningkatkan profil farmakokinetik dibandingkan dengan ekstrak saja. Metode nanoenkapsulasi terbukti efektif dalam mencegah kerusakan senyawa bioaktif terhadap perubahan pH, suhu, dan salinitas. Selain itu, nanoenkapsulasi meningkatkan efektivitas senyawa bioaktif *U. gambir* dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara secara *in vitro* dan meningkatkan efek kemopreventifnya secara *in vivo* dibandingkan dengan ekstrak bebas.

Juncus tenuis

Juncus tenuis Willd adalah salah satu spesies dari famili besar tumbuhan yang memiliki sekitar 300 spesies. Ia dikenal sebagai tumbuhan rimpang abadi. Berasal dari Amerika Utara, namun telah diintroduksi ke berbagai daerah dan berkembang di beberapa wilayah di daerah ekstrapolis di belahan bumi (Silva, 2022). *Juncus* sp merupakan kandidat jenis tanaman yang baik untuk menemukan senyawa bioaktif baru. Tanaman ini mengandung sejumlah metabolit sekunder. Metabolit spesifik

utama termasuk kelompok fenantren (Bús *et al.*, 2018).

Senyawa telah menjadi subjek dari berbagai penelitian farmakologis Effusol dan juncusol adalah dua metabolit yang paling melimpah dan dipelajari dengan struktur Fenantren. Sifat metabolit ini juga telah dipelajari pada banyak organisme, termasuk aktivitas anti alga pada ganggang hijau, aktivitas antiproliferatif pada cell line kanker serviks manusia (HeLa) (Stefkó, 2019)., dan efek antivirus dan antibakteri pada strain berbeda (Toth, 2016). Efek antiproliferatif dari fenantren alami yang diisolasi dan produk semisintetik diuji dengan metode MTT standar pada payudara manusia (MCF-7, KCR, T47D, dan HTB-26), serviks (HeLa), dan ovarium (A2780 dan A2780cis), dan pada garis sel MRC-5 (fibroblas paru embrionik manusia).

Senyawa yang terisolasi dan analog semisintetiknya diuji pada tujuh garis sel tumor manusia dan satu garis sel normal menggunakan assay MTT. Salah satu turunan effusol menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang menjanjikan pada beberapa garis sel kanker termasuk sel T47D. Hal ini menunjukkan senyawa fenantren dari *Juncus tenuis* dapat dijadikan sebagai kandidat obat antikanker payudara sel line T47D, dengan beberapa turunan menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang signifikan terhadap sel-sel tumor.

***Mirabilis jalapa* L.**

Mirabilis jalapa L. (Nyctaginaceae) atau lebih dikenal sebagai tanaman pukul empat merupakan tanaman perdu tahunan yang tumbuh hingga ketinggian dan lebar 1 meter (Kurian *et al.*, 2003). *Mirabilis jalapa* biasanya mencapai ketinggian 0,6 hingga 0,9 meter dan menyebar dengan lebar yang sama. Daunnya runcing, dan bunganya biasanya mulai mekar pada sore hari. Bunganya, yang muncul dalam kelompok tiga, dikelilingi oleh lima daun hijau dan biasanya berwarna kuning, merah tua, putih, atau beraneka ragam, mekar di malam hari. Bunganya memiliki lima lobus perianth, berbentuk gamofil, dan mengandung lima benang sari dengan filamen yang tidak sama. Tanaman ini memiliki karpel tunggal, ovarium superior unilokuler dengan bakal biji tunggal, dan cakram nektarifer yang melingkari ovarium. Buahnya adalah achene yang terbungkus dalam perianth yang kasar,

bergaris, dan persisten. Bunga yang sempurna dapat membuahi sendiri dan memiliki 5-6 benang sari dan ovarium dengan satu bakal biji. Buahnya berbentuk bulat telur, lonjong, dan berkembang dari kuning kehijauan menjadi hitam keriput setelah matang, sedangkan akarnya menonjol dan berbonggol. (Rozina, 2016).

Pengobatan dari tanaman *Mirabilis jalapa* L. telah dikarakterisasi melalui beberapa penelitian. Protein yang dimurnikan dari umbi akar *M. jalapa* telah dikonfirmasi memiliki aktivitas antivirus (Leal *et al.*, 2001). Ini memiliki efek penghambatan pada sintesis protein bebas sel, menghambat proliferasi pada sel tumor, dan juga menghambat transmisi mekanis virus tanaman dan sintesis protein in vitro prokariota dan eukariota (Miyano *et al.*, 1992; Takanami *et al.*, 1990). Protein utama yang diberi nama *Mirabilis* antiviral protein (MAP) adalah protein ribosom inaktivitas tipe I (RIPs) (Kataoka, 1991).

Penelitian Watthanachaiyingcharoen *et al.* (2010) menyatakan bahwa protein dari *M. jalapa* L. ini menunjukkan aktivitas antikanker melalui jalur apoptosis dimana protein dipurifikasi dan diuji efek sitotoksik dan antikanker pada sel Vero. Penelitian ini menunjukkan potensi penggunaan protein dari tanaman *M. jalapa* L. sebagai agen terapeutik dalam pengobatan kanker. RIP dari daun *Mirabilis jalapa* L. diformulasikan menjadi nanopartikel menggunakan kitosan viskositas rendah dan alginat, kemudian dikonjugasi dengan antibodi Anti-EpCAM untuk meningkatkan ketahanannya terhadap degradasi enzimatik. Penggunaan RIP dari *Mirabilis jalapa* L. sebagai agen terapi kanker yang ditargetkan, dengan formulasi nanopartikel yang meningkatkan efikasinya dalam memasuki sel kanker. Nanopartikel RIP-MJ menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D, dengan nilai IC50 yang lebih rendah dibandingkan dengan sel Vero, yang menunjukkan selektivitas terhadap sel kanker.

RIP dari daun *Mirabilis jalapa* L. diformulasikan menjadi nanopartikel menggunakan kitosan viskositas rendah dan alginat, kemudian dikonjugasi dengan antibodi Anti-EpCAM untuk meningkatkan ketahanannya terhadap degradasi enzimatik. Penggunaan RIP dari *Mirabilis jalapa* L. sebagai agen terapi kanker yang ditargetkan, dengan formulasi nanopartikel yang meningkatkan efikasinya

dalam memasuki sel kanker. Nanopartikel RIP-MJ menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D, dengan nilai IC50 yang lebih rendah dibandingkan dengan sel Vero, yang menunjukkan selektivitas terhadap sel kanker.

Smilax sp. dan Phellinus linteus

Phellinus linteus adalah jamur yang digunakan secara tradisional dan dapat dimakan yang sangat populer dan digunakan di Cina, Jepang, Korea, dan Thailand. *Phellinus linteus* telah terbukti memainkan peran penting dalam aktivitas antitumor, terutama karena komponen polisakarida utamanya [β (1-3) rantai glukukan dengan titik cabang β (1-6)] (Reis *et al.*, 2014). *Smilax corbularia* dan *Smilax glabra* (PSS) tersebar di seluruh wilayah timur dan tenggara Asia. Kedua tanaman ini merupakan tanaman obat Karena kandungan fitokimianya, yang terutama berasal dari senyawa fenolik (Lu *et al.*, 2014), yang menunjukkan aktivitas farmakologis, termasuk sifat imunomodulator, anti-inflamasi, anti-mikroba, dan anti-tumor.

Kemampuan Kombinasi dari *Smilax corbularia* dan *Smilax glabra* dan *Phellinus linteus* dibandingkan hanya menggunakan satu tanaman saja *Phellinus linteus* perlakuan kanker payudara menunjukkan aktivitas anti kanker terutama karena adanya berbagai bahan aktif. *Smilax corbularia* dan *Smilax glabra* mengandung senyawa fenolik yang berkontribusi terhadap sifat anti-oksidasi dan anti-inflamasi yang menonjol (Jeeno *et al.*, 2022). Aktivitas antioksidan sangat terkait dengan kandungan fenolik campuran jamur, dan semakin besar jumlah antioksidan yang dihasilkan, semakin besar pula sitotoksitasnya (Durgo *et al.*, 2013). Kedua kombinasi ini memiliki kinerja yang baik dalam hal aktivitas antiproliferatif. *Phellinus linteus* mengandung kandungan β -glukan lebih tinggi dibandingkan dengan PSS. β -glukan bertindak untuk menekan proliferasi sel. *Smilax corbularia* dan *Smilax glabra* memiliki sifat anti inflamasi dan antioksidan.

Tephrosia purpurea

Tephrosia purpurea tergolong kedalam family *Fabaceae*. Tanaman ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis di dunia. Tanaman ini memiliki 2 sub spesies diantaranya *leptostachya* dan *apollinea*. Kedua sub-spesies tumbuh di

Mesir, untuk spesifik sub-spesies *apollinea* terdistribusi di Delta Nil, tepi Sungai Nil, dan wadi gurun, terutama Wadi Allaqi (Nubia), Gebel Elba (Mesir selatan), dan Sudan. *Tephrosia purpurea* telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional, karena mengandung senyawa flavonoid dan komponen fenolik yang memiliki efek farmakologis yang kuat, termasuk sifat pestisida, insektisida, dan antikanker, terutama terhadap garis sel kanker payudara manusia.

Hasil engujian yang telah dilakukan pada aktivitas sel kanker payudara (MCF7), osteosarcoma (MG63), karsinoma duktal payudara (T47D), kanker serviks (HeLa), kanker prostat (PC3), dan leukemia (U937) menggunakan uji MTT, didapatkan memiliki sifat antioksidan dan antikanker pada mayoritas senyawa dalam ekstrak subfraksi methanol dan n-heksana. Kandungan rotenoid, terpenoid, sterol, minyak atsiri, dan minyak tetap telah diidentifikasi sebagai senyawa kimia dalam spesies *Tephrosia purpurea*. Selain itu, spesies *Tephrosia purpurea* mengandung sejumlah besar asam fenolik dan flavonoid dengan efek antioksidan dan antikanker.

Ageratum conyzoides* dan *Ixora coccinea

Ageratum conyzoides atau herba bandotan digunakan sebagai obat tradisional karena memiliki kandungan fitokimia flavonoid yang merupakan metabolit sekunder yaitu senyawa polifenol yang memiliki efek sebagai anti inflamasi dan anti tumor. Tumbuhan ini banyak ditemukan di dataran tropis Amerika dan Afrika Barat, serta ditemukan di beberapa tempat di Asia dan Amerika Selatan (Yadav *et al.*, 2019). Tumbuhan asoka (*Ixora coccinea*) adalah spesies dari genus *Ixora* yang tersebar luas di Indonesia. Bunga dan daun sukulen dapat berperan menjadi antioksidan lantaran mengandung senyawa fenol. Hasil identifikasi fitokimia inti sari daun asoka oleh (Christy *et al.*, 2018).

Partisi IC etilasetat menunjukkan aktivitas yang kuat melawan MMP9 (Metalloproteinase9). Hal ini dapat dikorelasikan dengan senyawa yang diidentifikasi selama analisis GC-MS, ixorapeptida II, yang memiliki struktur peptidomimetik yang cocok untuk protease inhibitor. Kemungkinan besar, aktivitas proteolitik MMP9 bergantung pada keberadaan substrat peptida fluorogenik. ixorapeptida II

dapat menjadi senyawa yang terdapat dalam partisi IC n-heksana yang memiliki aktivitas melawan MMP9. senyawa yang bertanggung jawab atas MMP9 dan seluruh proliferasi sel kanker adalah ixorapeptida II (Hariono *et al.*, 2020).

Anogeissus latifolia*, *Terminalia bellerica*, *Acacia catechu* dan *Moringa oleifera

Anogeissus latifolia telah banyak digunakan dalam pengobatan berbagai gangguan seperti penyakit kulit, ular dan gigitan kalajengking, kusta, diabetes, penyakit perut, kolik, batuk, dan diare (Patil dan Gaikwad, 2011). Buah *Terminalia bellerica* telah digunakan untuk pengobatan anemia, asma, kanker, kolik, sembelit, diare, disuria, sakit kepala, hipertensi, radang, dan rematik (Rashed *et al.*, 2014). Kulit kayu dan kayu inti dari *Acacia catechu* banyak digunakan untuk pengobatan demam kronis, maag, batuk, cacingan, gigitan beracun, obesitas, hepatomegali, limpa megalia, dan masalah yang berhubungan dengan kulit, tenggorokan, gigi, dan saluran kemih (Stohs dan Bagchi, 2015). Berbagai bagian dari *Moringa oleifera* seperti daun, akar, biji, kulit kayu, buah, bunga dan polong yang belum matang digunakan sebagai stimulan jantung dan peredaran darah stimulan, dan telah terbukti memiliki diuretik, antitumor, anti-inflamasi, antispasmodik, antibakteri, dan aktivitas antijamur (Krishnamurthy, *et al.*, 2015).

Biji Guarana (*Paullinia cupana*)

Paullinia cupana berasal dari wilayah amazon dan dikenal dengan khasiat stimulan dan obatnya serta digunakan selama berabad-abad oleh masyarakat adat di Amazon (Schimpl, *et al.*, 2013). Beberapa sifat fungsional telah dikaitkan dengan guarana dan dilaporkan dalam literatur, termasuk antioksidan (Yamaguti-Sasaki, *et al.*, 2007) dan aktivitas antifatigue (Campos, 2004), pengurangan agregasi trombosit dan sintesis tromboksan secara *in vitro* (Bydlowski, *et al.*, 1988) dan antimikroba (Majhenic, *et al.*, 2007) serta anti depresan (Campos, 2004).

Efek guarana dan ekstraknya terhadap sistem kekebalan tubuh hanya sedikit yang dilaporkan. Baru-baru ini, sebuah penelitian menggunakan model hewan memverifikasi bahwa biji guarana memiliki aktivitas imunomodulator dengan penurunan ekspresi NF-

K dan COX2, serta penurunan signifikan ekspresi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF-[35]. Hasil yang ditunjukkan di sini menunjukkan bahwa guarana menurunkan kadar sitokin inflamasi IFN- γ , IL-6, dan IL-10, mengikuti pola dosis-respons. CE dan EFA menurunkan kadar IL-17A, namun hasilnya tidak signifikan. Tindakan imunomodulator guarana mungkin dikaitkan dengan katekin dan kafein yang ada dalam komposisi ekstrak dan fraksi. Kafein berperan sebagai antagonis reseptor adenosin, menghambat enzim adenosin monofosfat fosfodiesterase dan meningkatkan jumlah cAMP intraseluler (cyclic adenosine monophosphate) sehingga dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IFN- γ (Hu, *et al.*, 2011).

Hasil studi kedua, analisis secara *in vitro* digunakan untuk mengevaluasi efek guarana pada tingkat penanda inflamasi. PBMC diobati dengan dan tanpa guarana (5 g/mL), glukosa (15 mM), dan insulin (1 mU/mL). Mereka pun melakukan evaluasi secara alami kadar sitokin plasma pada individu sehat yang ditambah dengan guarana (90mg/hari) selama 14 hari. Dilakukan analisis secara *in vitro* untuk menguji penurunan kadar sitokin proinflamasi IL-1, IL-6, TNF, dan IFN- γ (Krewer, *et al.*, 2012) yang diamati membenarkan temuan kami. Tanin seperti procyanidins telah dipelajari memberikan efek anti-inflamasi dengan menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Terra, *et al.*, 2009). EAF juga menghadirkan procyanidins dalam komposisinya (Klein, *et al.*, 2012).

Akar kacang kenari (*Juglans regia*)

Juglans regia juga dikenal sebagai kenari Persia, kenari putih, kenari Inggris atau kenari biasa, termasuk dalam famili juglandaceae. Ini tersebar luas di Eropa Selatan, Afrika Utara, Asia Timur, Amerika Serikat dan Amerika Selatan bagian barat (Fernandez-Lopez, *et al.*, 2000). Tiongkok adalah produsen kenari terbesar di dunia, diikuti oleh Amerika Serikat, Iran, Turki, Ukraina, Rumania, Prancis, dan India (Martinez, *et al.*, 2010). Daun *Juglans regia* telah digunakan di seluruh dunia secara tradisional sistem pengobatan sebagai antimikroba, antihelmintik, astringen, antidiare, hipoglikemik, depuratif, tonik, karminatif, dan untuk pengobatan sinusitis, pilek dan sakit perut (Maouhajir, *et al.*, 2001). Dalam pengobatan tradisional Turki,

daunnya digunakan untuk menurunkan demam dan meredakan nyeri rematik (Yesilada, *et al.*, 2002). Inti dari *J. regia* telah digunakan untuk pengobatan penyakit radang usus dalam pengobatan tradisional Iran (Kim, *et al.*, 2006). Kulit kayu, cabang dan eksokarp buah hijau yang belum matang dari tanaman obat ini telah digunakan untuk mengobati kanker lambung, hati dan paru-paru di Tiongkok (Liu, *et al.*, 2004). Sediaan herbal dari kenari (*Juglan*) telah dilaporkan dalam pengobatan tradisional Tiongkok untuk pengobatan sejumlah penyakit termasuk kanker.

Juglone (5-hydroxy-1,4-naphthaquinone) adalah salah satu naphthoquinone yang aktif secara farmakologis yang diisolasi dari berbagai *Juglan* (keluarga: *Juglandaceae*) spesies. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan potensi aktivitas antikanker juglone dalam berbagai model tumor *in vivo*. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan aktivitas sitotoksik juglone yang signifikan terhadap berbagai lini sel kanker (Ji, *et al.*, 2011). Aktivitas sitotoksik juglone terutama disebabkan oleh induksi spesies oksigen reaktif yang menyebabkan perubahan homeostasis redoks dalam sel yang menyebabkan kematian sel apoptosis dan nekrotik. Selain itu, juglone diyakini menghambat Pin1 (Peptidyl-prolyl isomerase), yang diketahui diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker dan telah dihipotesiskan sebagai target obat kemoterapi (Fila, *et al.*, 2008). Juglone juga telah dilaporkan memberikan efek toksik tertentu pada jaringan normal yang menyebabkan dermatitis kontak iritan akut (Neri, *et al.*, 2006).

***Ancorina* sp.**

Ancorina sp. merupakan anggota famili *Ancorinocidae* dan mengandung senyawa bioaktif seperti Ancorinoside BD, penazeti-dine A (*Penares sollasi*), ecionines A & B (*Ecionemia* sp.) and Iso malabaricane triterpenes (*Rhabdastrella globostellata*) (Fujita *et al.*, 2001). Ancorinosides adalah inhibitor metaloproteinase matriks MT1. Penazetidine berpotensi menghambat aktivitas PKC- β 1 pada sel tumor dengan nilai IC₅₀ 0,3 μ g/ml³⁴.

Berdasarkan polaritas pelarutnya, *Ancorina* sp. diekstrak dengan pelarut polar (metanol) menghasilkan apoptosis yang lebih tinggi dibandingkan non-polar (diklorometana)

atau kombinasi. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan beberapa senyawa Ancorinidae, seperti ancorinoside BD, penazetidine A, echionines A dan B serta isomalabaricane triterpenes, merupakan senyawa polar yang memiliki sifat anti tumor dan anti kanker (Fujita *et al.*, 2001). ekstrak *Ancorina* sp. memiliki efek sitotoksik pada sel T47D, dengan ekstrak metanol yang menunjukkan kemanjuran tertinggi dalam menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-3 karena kemampuannya yang kuat untuk menginduksi apoptosis.

Cryptocarya pulculinervia

Banyak tanaman tingkat tinggi, termasuk keluarga *Lauraceae*, berpotensi menghasilkan senyawa anti kanker. Genus *Cryptocarya* termasuk dalam famili *Lauraceae* dan secara tradisional digunakan sebagai pereda nyeri. *Cryptocarya pulculinervia*, salah satu spesies *Cryptocarya* asli Indonesia, telah menghasilkan senyawa baru bernama Cryptobrachytone C. Senyawa ini termasuk dalam kelompok senyawa yang disebut piron (Juliawaty *et al.*, 2020). Beberapa senyawa piron mempunyai aktivitas sitotoksik, seperti aktivitas antijamur, antibiotik, neurotoksik, dan fitotoksik.

Cryptobrachytone C memiliki aktivitas antioksidan sedang, sehingga kemampuan cryptobrachytone C dalam mengoksidasi radikal bebas tidak terlalu tinggi. Hal ini mungkin disebabkan oleh struktur cryptobrachytone C yang tidak memiliki banyak cincin aromatik (Scherer & Godoy 2009). Senyawa dengan banyak cincin aromatik dan ikatan rangkap lebih cenderung tersubstitusi dengan gugus hidroksil, dan gugus hidroksil lebih mungkin tersubstitusi dengan gugus metoksil (Grigalius & Petrikaite, 2017). Cryptobrachytone bersifat sitotoksik dan dapat menghambat proliferasi sel MCF-7, menginduksi apoptosis, menghambat migrasi, dan menghambat pembentukan koloni. Dalam sel T47D, Cryptobrachytone C tidak bersifat sitotoksik tetapi menginduksi proliferasi, apoptosis, penghambatan migrasi, dan pembentukan koloni.

Senyawa Helenalin pada *Arnica chamissonis* dan *Arnica montana*

Helenalin adalah lakton seskuiterpen alami yang telah terlihat dalam ekstraksi alkohol dari

bunga *Arnica chamissonis* dan *Arnica Montana* yang memiliki efek terapi anti-kanker dan anti-inflamasi (Drogosz dan Janecka, 2019). Pada hampir semua kanker manusia, seperti kanker payudara, telomerase diekspresikan secara berlebihan; ini mungkin merupakan faktor penting untuk pertumbuhan tumor yang progresif dan berkelanjutan (Jafari-Gharabaghlu *et al.*, 2018). Pada sebagian besar garis sel kanker, tingkat aktivitas telomerase berkorelasi dengan proliferasi keadaan sel-sel ini. Namun, panjang telomer biasanya lebih pendek pada sel tumor pada sebagian besar kanker manusia dibandingkan dengan sel non-tumor yang berdekatan (Nault *et al.*, 2019).

Banyak ilmuwan dalam penelitian mereka telah menyatakan bahwa bahan aktif herbal ini secara elektif menghambat aksi inflamasi NF- κ B dan memiliki efek negatif pada sistem inflamasi dan pada akhirnya menghentikan siklus proses inflamasi, lebih jauh lagi mereka menyetujui bahwa ekstraksi Helenalin memiliki efek penghambatan antiinflamasi pada NF- κ B selama faktor inflamasi ini memiliki peran sentral sebagai mediator dalam respon sistem kekebalan tubuh manusia (Kriplani *et al.*, 2020). Akhirnya, seperti yang telah diketahui, penghambatan ekspresi atau aktivitas NF- κ B oleh helenalin mengurangi respon inflamasi dan menghambat pertumbuhan sel kanker (Chauhan *et al.*, 2021).

Penelitian ini menunjukkan dan membuktikan bahwa Helenalin berguna dan efektif untuk penghambatan perbanyakan sel T47D dan lebih spesifik lagi helenalin menyebabkan penghambatan produksi mRNA hTERT pada sel tersebut. Hasil penelitian menunjukkan helenalin menghambat perbanyakan sel T47D secara *in vitro* dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis. Selain itu, analisis data yang diberikan MTT assay telah membuktikan bahwa nilai IC50 Helenalin pada sel T47D selama 24, 48, dan 72 jam masing-masing adalah 4,69, 3,67, dan 2,23 μ M (Barkhordari *et al.*, 2023).

Thymus vulgaris

Thymus vulgaris atau thyme dikenal sebagai “thyme garden merupakan salah satu tanaman dari family Lamiaceae yang berbunga aromatik dan perennial (S.M. DebMandal, 2016; S. Hosseinzadeh *et al.*, 2015). Dalam bahasa Yunani, thyme berarti mengasapi karena

penggunaannya sebagai dupa atau karena baunya yang balsamic atau termasuk dalam kelas herbal beraroma manis (S.M. DebMandal, 2016). Tanaman ini berasal dari Eropa selatan dan dilaporkan terdistribusi di seluruh dunia (Hosseinzadeh *et al.*, 2015). Biasanya ditanam untuk tujuan komersial di beberapa negara untuk diambil daun keringnya, ekstrak tumbuhan, minyak tumbuhan, dan oleoresinnya. *T. vulgaris* memiliki beragam aplikasi etnobotani karena sifat farmakologinya yang luas. Tanaman ini terutama digunakan sebagai pengobatan luka karena memiliki sifat penyembuhan dan antiseptik (Kuete, 2017; Basch *et al.*, 2004).

Aktivitas sitotoksik *T.vulgaris* diketahui dapat menghambat pertumbuhan beberapa sel line kanker, termasuk sel line kanker payudara T47D. Dimana ekstrak *T. vulgaris* menunjukkan kematian sel sekitar 75%. Ekstrak *T. vulgaris* dan nanopartikel perak (TVAgNPs) yang disintesis menunjukkan bahwa sel T47D memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap nanopartikel sebesar 90%. Sel T47D yang diobati dengan nanopartikel menunjukkan 18,40% apoptosis awal dan 0,69% apoptosis akhir dengan konsentrasi IC50 yang bervariasi (12,5-100 μ g / ml) ($p < 0,05$), sedangkan dalam kasus ekstrak tanaman, 15,67% apoptosis awal dan 1,70% apoptosis akhir diamati. Dari berbagai penelitian, dilaporkan bahwa nanopartikel perak berkontribusi terhadap sitotoksitas sel kanker (Du *et al.*, 2016; Arunachalam *et al.*, 2015). Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa salah satu mekanisme yang mungkin aksi AgNPs pada sel kanker dapat ditingkatkan generasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan merusak sel integritas sel, yang mengarah pada kematian sel (Ovais *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2016; Piao *et al.*, 2011).

Ekstrak Nanopartikel 17-DMAG;

Senyawa 17DMAG adalah turunan geldanamycin hidrofilik yang dapat bermanfaat bagi ketersediaan hayati dan aktivitas yang lebih baik secara *in vitro* dan *in vivo* serta memiliki aktivitas antikanker yang penting. Alvespimycin adalah turunan geldanamycin yang larut dalam air, dapat mengurangi liabilitas metabolik, pengikatan protein plasma yang lebih rendah, peningkatan kelarutan dalam air, ketersediaan hayati oral bioavailabilitas, pengurangan hepatotoksitas, dan aktivitas antitumor yang

setara atau lebih unggul dibandingkan dengan tanesprimycin (Hollingshead *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2015). Dalam model praklinis, alvesprimycin telah terbukti efektif dalam menghambat pertumbuhan garis sel kanker payudara yang resisten terhadap aromatase dan sensitif terhadap aromatase melalui mekanisme yang tidak melibatkan jalur pensinyalan ER tetapi dikaitkan dengan pengurangan tingkat ER- α (De Mattos-Arruda dan Cortes, 2012).

Hasil MTT Assay menunjukkan bahwa nanopartikel 17-DMAG menunjukkan efek sitotoksik yang lebih kuat dan penurunan ekspresi gen HSP90 yang signifikan dibandingkan dengan 17-DMAG bebas, menunjukkan potensi sebagai pembawa obat yang lebih baik untuk agen hidrofobik. Penelitian telah menunjukkan bahwa enkapsulasi obat ke PLGA-PEG mengurangi dosis obat dan menyebabkan rendahnya efek samping obat yang tidak sesuai. Hal ini menunjukkan potensi penggunaan nanopartikel sebagai pembawa obat yang lebih baik untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

***Juncus maritimus* Lam.**

Juncus maritimus Lam. adalah ramuan halofit abadi yang berasal dari rawa asin pesisir yang sering dibanjiri air laut. Dalam pengobatan tradisional Aljazair, Maroko, dan Tunisia, olahan tanaman telah lama digunakan sebagai obat analgesik, antiseptik, dan anti-inflamasi untuk mengobati berbagai penyakit, seperti infeksi pada sistem kemih dan reproduksi, cedera, luka, dan penyakit kulit (Lakhdari, *et al.*, 2016). Rimpang dari *J.maritimus* juga direkomendasikan untuk insomnia (El-Shamy, *et al.*, 2015). Namun, hanya sedikit penelitian yang menyelidiki kandungan fitokimia tanaman ini. Dalam sebuah penelitian, partisi diklorometana ekstrak metanol diperoleh dari rimpang *J.maritimus* mengherankan aktivitas antivirus yang kuat. Fraksinasi yang dipandu bioaktivitas mengarah pada identifikasi fenantren, dehydrojuncusol, sebagai penghambat baru replikasi hepatitis C (HCV) (Sahuc, *et al.*, 2019). Dehydrojuncusol mengganggu fungsi protein nonstruktural NS5A, komponen penting dari siklus hidup virus yang menjadi target banyak agen antivirus dalam pengobatan HCV (Pan, *et al.*, 2019). Sebuah artikel baru-baru ini menjelaskan isolasi efusol yang diketahui dari

J.maritimus, yang menunjukkan aktivitas antijamur *in vitro* yang signifikan terhadap patogen gandum umum *Zymoseptoria tritici* (Sahli *et al.*, 2017).

Senyawa 1 (maritin A) diisolasi sebagai padatan amorf berwarna kuning. Senyawa 2 (maritin B) diperoleh sebagai padatan amorf berwarna putih. Kemudian, Pemisahan ekstrak tanaman menghasilkan senyawa 3 (maritin C) sebagai padatan amorf berwarna oranye dan Senyawa 4 (maritin D) memiliki rumus molekul C₃₄H₃₀O₄ yang kompatibel dengan molekul terprotonasi pada m/z 503.2203 [M + H]⁺ (dihitung untuk C₃₄H₃₁O₄, 503.2222). Selain senyawa baru maritin A-D (1-4), ada tujuh fenantren yang telah diketahui, yaitu, juncusol (5) (Greca, *et al.*, 1992), effusol (6) (Greca, *et al.*, 1992), 2,7-dihidroksi-1-metil-5-aldehida-9,10-dihidrofenantrena (7) (Wang, *et al.*, 2012), 2,7-dihidroksi-1,8-dimetil-5-vinil-9,10-dihidrofenantrena (8) (Greca, *et al.*, 1992), juncunol (9) (Greca, *et al.*, 1992), jinflexin A (10) (Toth, *et al.*, 2016) dan effusulin A (11) (Stefko, *et al.*, 2020), juga diisolasi dari *J. maritimus*. Struktur mereka diidentifikasi dengan spektroskopi 1D dan 2D Spektroskopi NMR, dan dengan perbandingan ¹H dan ¹³C NMR kimia pada pergeseran nilai dengan data literatur.

Teh Hitam dan *Dendrobium candidum*

Dua jenis fitoestrogen yang diketahui berpotensi, yaitu ekstrak teh hitam dan ekstrak *D. candidum*, mudah diperoleh di China. Teh hitam dilaporkan meningkatkan regenerasi tulang pada tikus yang kekurangan estrogen (Tantikanlayarporn, *et al.*, 2013). Dan untuk lini sel kanker payudara manusia MCF-7 (dengan tingkat sinyal estrogen tinggi), *D. candidum* menghambat proliferasi dengan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G₂/M dan mengatur beberapa biomarker hilir ER (Sun, *et al.*, 2016). Namun efek BT dan DC yang menyerupai estrogen, serta kombinasi kedua herbal tersebut, sebagian besar masih sulit dipahami. Selain itu, masih harus dijelaskan jalur sinyal hilir apa dalam garis sel ER⁺ atau ER⁻ yang terlibat dalam aktivitas fitoestrogen yang mirip estrogen.

Melalui pensinyalan ER, efek proliferasi steroid diamati secara luas (Fox, *et al.*, 2009). Misalnya, estrogen dilaporkan mendorong proliferasi garis sel TCam-2 yang mirip

seminoma melalui induksi ER α 36 yang bergantung pada GPER (Wallacides, *et al.*, 2012). Selain itu, estrogen juga mempengaruhi tikus jantan pembentukan enamel dan mendorong proliferasi ameloblas (Jedeon, *et al.*, 2014). Bisphenol A dosis rendah juga telah terbukti meningkatkan proliferasi sel seminoma manusia melalui reseptor estrogen berpasangan membran G-protein (Bouskine, *et al.*, 2009).

Banyak fitoestrogen telah terbukti meningkatkan proliferasi sel melalui jalur relatif ER. Fitoestrogen diarylheptanoid dari *Curcuma comosa*, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-ol, dapat mempercepat proliferasi osteoblas manusia (Tantikanlayaporn, 2013). Aktivitas estrogenik *Pueraria mirifica* terungkap atas kontribusinya terhadap proliferasi MCF-7 (Cherdshewasart, *et al.*, 2008). Dengan cara yang berbeda, ditemukan bahwa PGR dan ER- α diregulasi oleh Teh hitam, *D. candidum* dan E2. Hal ini menunjukkan fitoestrogen yang berbeda dapat menghasilkan profil ekspresi reseptor steroid yang berbeda. Dukungan lain dari Wang *et al.* (2017) menyebutkan bahwa tingkat ekspresi mRNA ER- α meningkat setelah pengobatan berkepanjangan dengan E2 (ketika konsentrasi estradiol rendah), dan menurun secara signifikan dengan meningkatnya konsentrasi tamoxifen.

Sebuah penelitian yang menggunakan sel epitel luminal babi melaporkan bahwa E2 dosis tinggi (>500 pg/ml) meningkatkan proliferasi sel dan ekspresi PGR (Kempisty, *et al.*, 2015). Bukti-bukti yang konsisten ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi reseptor steroid sebagian besar berkontribusi terhadap hasil akhir fitoestrogen, dan efek genom ini dapat dianggap sebagai mekanisme kunci lain yang mendasari tindakan mirip estrogen.

Kesimpulan

Studi *in vitro* pada sel kultur T47D dari kanker payudara telah dilakukan pada sembilan belas macam ekstrak yang berasal dari tanaman dan organisme lain seperti jamur. Senyawa-senyawa aktif yang ditemukan diantaranya berasal dari kelompok fenolik, flavonoid, alkaloid, hidrokuinon, saponin, steroid, tanin, glikosida, triterpenoid, kuersetin kaempferol, dan hidrokuinon serta dalam bentuk nanopartikel memiliki aktivitas antikanker potensial dan

terlibat dalam penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Rita Maliza atas bimbingannya selama persiapan tinjauan ini. Kami juga berterima kasih kepada Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, yang telah memberikan dukungan dan menampung pemikiran-pemikiran yang tertuang dalam jurnal ini.

Referensi

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., Khan, A.U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 50(1): 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Arunachalam, K. D., Arun, L. B., Annamalai, S. K., & Arunachalam, A. M. (2014). Potential anticancer properties of bioactive compounds of *Gymnema sylvestre* and its biofunctionalized silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 10: 31–41. <https://doi.org/10.2147/IJN.S71182>
- Barkhordari, A., Jafari-Gharabaghlo, D., Turk, Z., & Zarghami, N. (2023). Potential anti-cancer effect of helenalin as a natural bioactive compound on the growth and telomerase gene expression in breast cancer cell line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 24(1), 133. DOI: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.1.133>
- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., & Sollars, D. (2004). Thyme (*Thymus vulgaris* L.), Thymol. *Journal Of Herbal Pharmacotherapy*, 4(1), 49–67. https://doi.org/10.1080/J157v04n01_07
- Bouskine, A., Nebout, M., Brücker-Davis, F., Benahmed, M., & Fenichel, P. (2009). Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environmental health perspectives*, 117(7), 1053–1058. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.0800367>

- Bús C, Kúsz N, Jakab G, Senobar Tahaei SA, Zupkó I, Endrész V, Bogdanov A, Burián K, Csupor-Löffler B, Hohmann J, & Andrea Vasas. (2018). Phenanthrenes from *Juncus Compressus* Jacq. with Promising Antiproliferative and Anti-HSV-2 Activities. *Molecules*, 23(8): 2085. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23082085>
- Bús C, Kúsz N, Kincses A, Szemerédi N, Spengler G, Bakacsy L, Purger D, Berkecz R, Hohmann J, Hunyadi A, *et al.* (2020). Antiproliferative Phenanthrenes from *Juncus tenuis*: Isolation and Diversity-Oriented Semisynthetic Modification. *Molecules*, 25(24):5983. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25245983>
- C. C. Krewer. (2012). *Efeito in vivo e in vitro do Guarana nos distúrbios metabólicos e nos biomarcadores inflamatórios associados à lipotoxicidade [Ph.D. thesis]*. DOI: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/4451>
- Campos, M. M., Fernandes, E. S., Ferreira, J., Bortolanza, L. B., Santos, A. R., & Calixto, J. B. (2004). Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 78(4), 757–764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.05.024>
- Carvalho, L. V. D. N., Cordeiro, M. F., e Lins, T. U. L., Sampaio, M. C. P. D., de Mello, G. S. V., da Costa, V. D. C. M., ... & Rêgo, M. J. B. D. M. (2016). Evaluation of antibacterial, antineoplastic, and immunomodulatory activity of Paullinia cupana seeds crude extract and ethyl-acetate fraction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1): 1203274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1203274>
- Chalartpet, K., Sangkheereput, T., Somjit, P., Bankeeree, W., & Yanatatsanejit, P. (2023). Effect of Smilax spp. and Phellinus linteus combination on cytotoxicity and cell proliferation of breast cancer cells. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1): 177. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04003-x>
- Chauhan A., Islam A., Prakash H, *et al.* (2021). Phytochemicals targeting NF-κB signaling: Potential anti-cancer interventions. *J Pharm Anal*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.07.002>
- Cherdshewasart, W., Traisup, V., & Picha, P. (2008). Determination of the estrogenic activity of wild phytoestrogen-rich Pueraria mirifica by MCF-7 proliferation assay. *The Journal of reproduction and development*, 54(1), 63–67. DOI: <https://doi.org/10.1262/jrd.19002>
- Christy, A. O., Temitope, O. O., dan Bamidele, A. (2019). Antibacterial Activity, Chemical Compositions and Proximate Analysis of *Ixora coccinea* L. Leaves on Some Clinical Pathogens. *International Journal of Current Research*, 55-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.24941/ijcr.31856.08.2018>
- De Mattos-Arruda L, & Cortes J. (2012). Breast cancer and HSP90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype?. *The Breast*, 21 (4) :604-607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.04.002>
- DeSantis, C.E., Bray, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Anderson, B.O., Jemal, A. (2015). International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(10): 1495–1506. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0535>
- Diab, K. A., Guru, S. K., Bhushan, S., & Saxena, A. K. (2015). In vitro anticancer activities of Anogeissus latifolia, Terminalia bellerica, Acacia catechu and Moringa oleifera Indian plants. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(15): 6423-6428. DOI: <https://www.researchgate.net/publication/282650049>
- Drogosz J, Janecka A. (2019). Helenalin-a sesquiterpene lactone with multidirectional activity. *Curr Drug Targets*, 20, 444-52. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450119666181012125230>
- Du, J., Singh, H. & Yi, TH. (2016). Antibacterial, anti-biofilm and anticancer potentials of

- green synthesized silver nanoparticles using benzoin gum (*Styrax benzoin*) extract. *Bioprocess Biosyst Eng*, 39: 1923–1931. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-016-1666-x>
- Durgo K, Koncar M, Komes D, Belscak C. A, Franekic J, Jakopovich I, Jakopovich N, Jakopovic B. (2013). Cytotoxicity of blended versus single medicinal mushroom extracts on human cancer cell lines: contribution of polyphenol and polysaccharide content. *Int J Med Mushrooms*, 15(5):435–48. DOI: <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v15.i5.20>
- El-Shamy, A.I.; Abdel-Razek, A.F.; Nassar, M.I. (2015). Phytochemical review of *Juncus L.* genus (Fam. Juncaceae). *Arab. J. Chem*, 8, 614–623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.07.007>
- Fadhilah, K., Wahyuono, S., & Astuti, P. (2020). A bioactive compound isolated from Duku (*Lansium domesticum* Corr) fruit peels exhibits cytotoxicity against T47D cell line. *F1000Research*, 9. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.21072.1>
- Fila, C., Metz, C., & van der Sluijs, P. (2008). Juglone inactivates cysteine-rich proteins required for progression through mitosis. *The Journal of biological chemistry*, 283(31), 21714–21724. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M710264200>
- Fox, E. M., Andrade, J., & Shupnik, M. A. (2009). Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids*, 74(7), 622–627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.10.014>
- Fujita M, Nakao Y, Matsunaga S, *et al.* (2001). Ancorinosides B–D, inhibitors of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP), from the marine Sponge *Penares sollasi* Thiele. *Tetrahedron*, 57(7): 1229–1234. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)01128-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(00)01128-5)
- Grigalius, I and Petrikaite, V. (2017). Relationships between antioxidant and anticancer activity of trihydroxyflavones. *Molecules* 22(12): 2169. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22122169>
- Hariono, M., Rollando, R., Karamoy, J., Hariyono, P., Atmono, M., Djohan, M., Wiwy, W., Nuwarda, R., Kurniawan, C., and Salin, N., *et al.* (2020). Bioguided fractionation of local plants against matrix metalloproteinase9 and its cytotoxicity against breast cancer cell models: In silico and in vitro study. *Molecules*, 2-17. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25204691>
- Hasibuan, P. A. Z., & Sumaiyah, S. (2019). The anti-proliferative and pro-apoptotic properties of ethanol *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. leaves ethanolic extract nanoparticles on T47D cell lines. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 20(3): 897. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.897>
- Hasibuan, P.A.Z., Ilyas, S, & Nasution, M.P. (2013). Antioxidant activity of n-hexane, ethylacetate and ethanolic extract of *plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng by DPPH and caroten - linoleic acid methods. *Int J Pharmacy Teach Pract.* 4: 755-8. DOI: <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v3i1.3323>
- Heidari, Z., Salehzadeh, A., Sadat Shandiz, S. A., & Tajdoost, S. (2018). Anti-cancer and anti-oxidant properties of ethanolic leaf extract of *Thymus vulgaris* and its bio-functionalized silver nanoparticles. *3 Biotech*, 8: 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1199-x>
- Hollingshead, M., Alley, M., Burger, A.M., Borgel, S., Pacula-cox, C., Fiebie, H.H., & Sausville, E.A. (2005). In vivo antitumor efficacy of 17-DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin hydrochloride), a water-soluble geldanamycin derivative. *Cancer Chemother Pharmacol*, 56: 115–125. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0939-2>
- Hosseinzadeh S., A.J. Kukhdan, A.J., Hosseini, A., Armand, R. (2015). The application of

- Thymus vulgaris in traditional and modern medicine: a review. *Global J. Pharmacol.* 9: 260–266. DOI: 10.4236/ijcm.2015.69084
- Hu, Y., Guo, D. H., Liu, P., Cao, J. J., Wang, Y. P., Yin, J., Zhu, Y., & Rahman, K. (2011). Bioactive components from the tea polyphenols influence on endogenous antioxidant defense system and modulate inflammatory cytokines after total-body irradiation in mice. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 18(11), 970–975. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.02.012>
- Hyun J, Woo Y, Hwang D S, Jo G, Eom S, Lee Y, Park J C and Lim Y. (2010). Relationships between structures of hydroxyflavones and their antioxidative effects. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(18): 5510–5513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.068>
- Jafari-Gharabaghloou D, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Dadashpour M, et. al. (2018). Combination of metformin and phenformin synergistically inhibits proliferation and hTERT expression in human breast cancer cells. *Iran J Basic Med Sci*, 21, 1167. DOI: <https://doi.org/10.22038/2FIJBMS.2018.30460.7345>
- Jedeon, K., Loidice, S., Marciano, C., Vinel, A., Canivenc Lavier, M. C., Berdal, A., & Babajko, S. (2014). Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology*, 155(9), 3365–3375. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-2161>
- Jeeno P, Tongban S, Yana P, Wongta A, Sutan K, Yadoung S, Hongsihsong S. (2022). Tentative Identification of Phytochemicals from *Smilax glabra* and *Smilax corbularia* Extracts by LC-QTOF/MS and Their Bioactive Potential Plants 11(16):2089. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants11162089>
- Ji, Y. B., Qu, Z. Y., & Zou, X. (2011). Juglone-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells via the mitochondrial pathway. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 63(1-2), 69–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.09.010>
- Juliawaty L.D., Ra'idah P.N., Abdurrahman S., Hermawati E., Alni A., Tan M I., Ishikawa, H., and Syah Y.M. (2020). 5, 6-Dihydro- α -pyrones from the leaves of *Cryptocarya pulchineria* (Lauraceae). *Journal of Natural Medicines*, 23: 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01397-7>
- Kashyap, D., Sharma, A., Tuli, H. S., Sak, K., Mukherjee, T., & Bishayee, A. (2018). Molecular targets of celastrol in cancer: Recent trends and advancements. *Critical reviews in oncology/hematology*, 128, 70–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.019>
- Kataoka, J., Habuka, N., Furuno, M., Miyano, M., Takanami, Y., & Koiwai, A. (1991). DNA sequence of *Mirabilis* antiviral protein (MAP) a ribosome inactivating protein with and antiviral property from *Mirabilis jalapa* L. and its expression on *Escherichia coli*. *J Biol Chem*, 266(13): 8426-30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)92992-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)92992-3)
- Kempisty B, Wojtanowicz-Markiewicz K, Ziolkowska A, Budna J, Ciesiolka S, Piotrowska H, Bryja A, Antosik P, Bukowska D, Wollenhaupt K. (2015). Association between progesterone and estradiol-17beta treatment and proteinexpression of pgr and PGRMC1 in porcine luminal epithelial cells: a real-time cell proliferation approach. *J Biol Regul Homeost Agents* 29: 39-50. DOI: <https://europepmc.org/article/med/25864740>
- Kim, H. G., Cho, J. H., Jeong, E. Y., Lim, J. H., Lee, S. H., & Lee, H. S. (2006). Growth-inhibiting activity of active component isolated from *Terminalia chebula* fruits against intestinal bacteria. *Journal of food protection*, 69(9), 2205–2209. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-69.9.2205>

- Klein, T., Longhini, R., & de Mello, J. C. (2012). Development of an analytical method using reversed-phase HPLC-PDA for a semipurified extract of *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (guaraná). *Talanta*, 88, 502–506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.11.023>
- Klungsupya, P., Suthepakul, N., Muangman, T., Rerk-Am, U., & Thongdon-A, J. (2015). Determination of Free Radical Scavenging, Antioxidative DNA Damage Activities and Phytochemical Components of Active Fractions from *Lansium domesticum* Corr. Fruit. *Nutrients*, 7(8), 6852–6873. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7085312>
- Kriplani P, Guarve K, Baghel US (2020). Helenalin: An Anti-Inflammatory and Anti-Neoplastic Agent: A Review. *CurrBioact Compd*, 16, 1134-46. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573407216666191226121004>
- Kuete, V. (2017). *Thymus vulgaris*, in: V. Kuete (Eds.), *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, first ed. Elsevier Inc., pp. 599–609. ISBN: 978-0-12-809286-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809286-6.00028-5>
- Kurian JC, Mutatkar RK, Samraj E. (2003). *Plants that heal*. 1st ed. Pune, India: P.H. Lall, at and for the owners of Oriental Watchman Publishing House, Pune. 1:214-215. DOI: <https://www.florajournal.com/archives/2020/vol8issue2/PartA/7-4-71-436.pdf>
- Kúsz, N., Stefkó, D., Barta, A., Kincses, A., Szemerédi, N., Spengler, G., ... & Vasas, A. (2021). Juncaceae species as promising sources of phenanthrenes: antiproliferative compounds from *Juncus maritimus* Lam. *Molecules*, 26(4): 999. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26040999>
- L. Majhenic, M. Skerget, and Z. Knez. (2007). Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, vol. 104, no. 3, pp. 1258–1268, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.01.074>
- Lakhdari, W.; Dehliz, A.; Acheuk, F.; Mlik, R.; Hammi, H.; Doumandji-Mitiche, B.; Gheriani, S.; Berrekbia, M.; Guermit, K.; Chergui, S. (2016). Ethnobotanical study of some plants used in traditional medicine in the region of Oued Righ (Algerian Sahara). *J. Med. Plants Stud.* 4, 204–211. DOI: <http://dspace.ensa.dz:8080/jspui/handle/123456789/1871>
- Leal, A.A., Terada, Y., Machado, M.P.S., (2001). Floral biology of a population of *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) from southern Brazil. *Acta Scientiarum*, 23(2): 587-91. DOI: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-725918?lang=en>
- Liu L, Li W, Koike K, Zhang S, Nikaido T. (2004). Newalpha-tetralonylglucosides from the fruit of *Juglans mandshurica*. *Chem Pharm Bull Tokyo*. 52:566–9. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.52.566>
- Lotha, R., & Sivasubramanian, A. (2018). Flavonoids nutraceuticals in prevention and treatment of cancer: a review. *Asian J Ppharm Clin Res*, 11, 42-7. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.23410>
- Lu C.L, Zhu W, Wang M, Xu X.J, Lu C.J. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic-enriched extracts of *Smilax glabra*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 910438. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/910438>
- Manosroi, A., Jantrawut, P., Sainakham, M., Manosroi, W., & Manosroi, J. (2012). Anticancer activities of the extract from Longkong (*Lansium domesticum*) young fruits. *Pharmaceutical biology*, 50(11), 1397–1407. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.682116>
- Martínez, M.L., Labuckas, D.O., Lamarque, A.L. and Maestri, D.M. (2010), Walnut (*Juglans regia* L.): genetic resources, chemistry, by-products. *J. Sci. Food Agric.*, 90: 1959-1967. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.4059>
- Matsumoto, T., Kitagawa, T., Teo, S., Anai, Y., Ikeda, R., Imahori, D., Ahmad, H. S. B., & Watanabe, T. (2018). Structures and Antimutagenic Effects of Onoceranoid-Type Triterpenoids from the Leaves of

- Lansium domesticum. *Journal of natural products*, 81(10), 2187–2194. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00341>
- Mellatyar, H., Talaei, S., & Nejati-Koshki, K. (2016). Targeting HSP90 gene expression with 17-DMAG nanoparticles in breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(5): 2453-2457. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.5.2453>
- Miyano, M., Appelt K., Arita, M., Habuka, N., Kataoka, J., Ago, H., Hideaki, T., Noma, M., Ashford, V., & Xuong, N. (1992). Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Mirabilis antiviral protein. *J Mol Biol*, 226: 281-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(92\)90142-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90142-7)
- Mouhajir, F., Hudson, J. B., Rejdali, M., & Towers, G. H. N. (2001). Multiple Antiviral Activities of Endemic Medicinal Plants Used by Berber Peoples of Morocco. *Pharmaceutical Biology*, 39(5), 364–374. DOI: <https://doi.org/10.1076/phbi.39.5.364.5892>
- Natella, F., Nardini, M., Belevi, F., Pignatelli, P., Di Santo, S., Ghiselli, A., Violi, F., & Scaccini, C. (2008). Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *The British journal of nutrition*, 100(6), 1276–1282. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114508981459>
- Nault J-C, Ningarhari M, Rebouissou S, *et al* (2019). The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. *Nat Rev Gastro Hepat*, 16, 544-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0165-3>
- Neri, I., Bianchi, F., Giacomini, F., & Patrizi, A. (2006). Acute irritant contact dermatitis due to Juglans regia. *Contact dermatitis*, 55(1), 62–63. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.0847h.x>
- Ovais, M., Khalil, A. T., Raza, A., Khan, M. A., Ahmad, I., Islam, N. U., ... Shinwari, Z. K. (2016). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Via Plant Extracts: Beginning a New Era in Cancer Theranostics. *Nanomedicine*, 11(23): 3157–3177. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0279>
- Pan, T.-C.; Lo, C.-W.; Chong, W.M.; Tsai, C.-N.; Lee, K.-Y.; Chen, P.-Y.; Liao, J.-C.; Yu, M.-J. Monteoliva L, Albar JP. (2004). Differential proteomics: an overview of gel and non-gel based approaches. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 3(3):220-39. DOI: <https://doi.org/10.1093/bfpg/3.3.220>
- Piao MJ, Kang KA, Lee IK, Kim HS, Kim S, Choi JY, Choi J, Hyun JW. (2011). Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicol Lett*, 201:92–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.010>
- Rajesh, E., Sankari, L. S., Malathi, L., & Krupaa, J. R. (2015). Naturally Occurring Products in Cancer Therapy. *J Pharm Bioallied Sci*, 7 (Suppl 1): S181–S183. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.155895>
- Ratnasari, J., Tan, M.I., Esyanti, R.R., and Juliawaty, L.D. (2023). *Cryptobrachytone C* from *Cryptocarya pulchrinervia* (Kosterm) Leaves on Proliferation, Apoptosis, Migration and Clonogenicity of MCF-7 and T47D Cell Lines. *Tropical Life Sciences Research*, 34(2):223–241. DOI: <https://doi.org/10.21315/tlsr2023.34.2.11>
- Reis F.S, Barreira J.C, Calhelha R.C, Griensven L. J, Ćirić A, Glamočlija J, Soković M, Ferreira I. C. (2014). Chemical characterization of the medicinal mushroom *Phellinus linteus* (Berkeley & Curtis) Teng and contribution of different fractions to its bioactivity. *LWT-Food Sci Technol*, 58(2) : 478–8. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.04.013>
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L. (2003). Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Review*. 23(4): 519-534. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.10033>
- Rozina, R. (2016). Pharmacological and biological activities of *Mirabilis jalapa* L.

- Int J Pharmacol Res*, 6(5): 160-8. DOI: 10.7439/ijpr.v7i3.4009
- Rzeski, W., Stepulak, A., Szymański, M., Sifringer, M., Kaczor, J., Wejksza, K., Zdzisińska, B., & Kandefer-Szerszeń, M. (2006). Betulinic acid decreases expression of bcl-2 and cyclin D1, inhibits proliferation, migration and induces apoptosis in cancer cells. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 374(1), 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0090-1>
- S. P. Bydlowski, R. L. Yunker, and M. T. R. Subbiah. (1988). A novel property of an aqueous guarana extract (*Paullinia cupana*): inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 21, no. 3, pp. 535–538. DOI: <https://europepmc.org/article/med/3228635>
- S.M. DebMandal. (2016). Thyme (*Thymus vulgaris* L.) oils. In: V. Preedy (Eds.). *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Academic Press. pp. 825–834. ISBN: 9780124166417.
- Sa'id, E. G. (2009). Review Of Agroindustrial Strategic Studies, Researches And Development In Indonesia: The Case Of Oil Palm, Cacao And Gambir. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 19(1). DOI: <https://jurnalpenyuluhan.ipb.ac.id/index.php/jurnaltin/article/view/1109>
- Sahli R, Rivière C, Siah A, Smaoui A, Samaillie J, Hennebelle T, Roumy V, Ksouri R, Halama P, Sahnaz S. (2018). Biocontrol activity of effusol from the extremophile plant, *Juncus maritimus*, against the wheat pathogen *Zymoseptoria tritici*. *Environ Sci Pollut Res Int*, 25(30), 29775-29783. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9043-0>
- Sahuc, M. E., Sahli, R., Rivière, C., Pène, V., Lavie, M., Vandeputte, A., Brodin, P., Rosenberg, A. R., Dubuisson, J., Ksouri, R., Rouillé, Y., Sahnaz, S., & Séron, K. (2019). Dehydrojuncusol, a Natural Phenanthrene Compound Extracted from *Juncus maritimus*, Is a New Inhibitor of Hepatitis C Virus RNA Replication. *Journal of virology*, 93(10), e02009-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02009-18>
- Saini, V.K., Sewal, R.K., Ahmad, Y., Medhi, B. (2015). Prospective Observation Study of Adverse Drug Reactions of Anticancer Drug Used in Cancer Treatment in a Tertiary Care Hospital. 77:687-693 DOI: <https://doi.org/10.4103/0250-474x.174990>
- Sadeghi Ekbatan S, Li XQ, Ghorbani M, Azadi B, Kubow S (2018) Chlorogenic acid and its microbial metabolites exert anti-proliferative effects, S-phase cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer caco-2 cells. *Int J Mol Sci* 19:723. <https://doi.org/10.3390/ijms19030723>
- Sandjo, L. P., & Kuete, V. (2013). Triterpenes and Steroids from the Medicinal Plants of Africa. *Medicinal Plant Research in Africa*, 135–202. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-405927-6.00004-7>
- Scherer, R and Godoy, H.T. (2009). Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chemistry* 112(3): 654–658. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.026>
- Schimpl, F. C., da Silva, J. F., Gonçalves, J. F., & Mazzafera, P. (2013). Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of ethnopharmacology*, 150(1), 14–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.023>
- Sharma, S. H., Thulasingham, S., & Nagarajan, S. (2017). Terpenoids as anti-colon cancer agents - A comprehensive review on its mechanistic perspectives. *European journal of pharmacology*, 795, 169–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.12.008>
- Shi ZN, Wang YD, Gong Y, Li FH, Zhu Y. (2019). New triterpenoid saponins with cytotoxic activities from *Ligularia przewalskii*. *Phytochem Lett*, 30, 215–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.02.024>

- Silva, L., Oriani, A. (2022). Ecological and evolutionary aspects of seed coat and seedling development in *Juncus tenuis* (Juncaceae, Poales), *Plant Syst Evol.* 308(31). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00606-022-01825-z>
- Smith, V., Sausville, E.A., Camalier, R.F., Fiebie, H.H., & Burger, A.H. (2005). Comparison of 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17DMAG) and 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) in vitro: effects on Hsp90 and client proteins in melanoma models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 56: 126–137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0947-2>
- Stefkó, D., Kúsz, N., Csorba, A., Jakab, G., Bérdi, P., Zupkó, I., Hohmann, Judit & Vasas, A. (2019). Phenanthrenes from *Juncus atratus* with antiproliferative activity. *Tetrahedron*, 75(1): 116-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.11.039>
- Sun, J., Guo, Y., Fu, X., Wang, Y., Liu, Y., Huo, B., Sheng, J., & Hu, X. (2015). Dendrobium candidum inhibits MCF-7 cells proliferation by inducing cell cycle arrest at G2/M phase and regulating key biomarkers. *Oncotargets and therapy*, 9, 21–30. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S93305>
- Sun, Y.S., Zhao, Z., Yang, Z.N., Xu ,F., Lu, H.J., Zhu, Z.Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.P., Zhu, H.P. (2017). Risk Factors and Preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*, 13(11): 1387–1397. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Syarifah, S., Widyawati, T., Anggraini, D. R., Wahyuni, A. S., & Sari, M. I. (2019). Anticancer activity of uncaria gambir roxb on T47D breast cancer cells. In *Journal of Physics: Conference Series*, 1317(1): 012106. DOI: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1317/1/012106/>
- Takanami, Y., Kuwata, S., Ikeda, T., & Kubo S. (1990). Purification and characterization of the anti-plant viral protein from *Mirabilis jalapa* L. *Japanese Journal of Phytopathology*, 56(4), 488-494. DOI: <https://doi.org/10.3186/jjphytopath.56.488>
- Tantikanlayaporn, D., Robinson, L. J., Suksamrarn, A., Piyachaturawat, P., & Blair, H. C. (2013). A diarylheptanoid phytoestrogen from *Curcuma comosa*, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-ol, accelerates human osteoblast proliferation and differentiation. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 20(8-9), 676–682. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.008>
- Terra, X., Montagut, G., Bustos, M., Llopiz, N., Ardèvol, A., Bladé, C., Fernández-Larrea, J., Pujadas, G., Salvadó, J., Arola, L., & Blay, M. (2009). Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(3), 210–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.02.005>
- Tóth, Barbara., Liktör-Busa, E., Kúsz, N., Szappanos, Á ., Mándi, A., Kurtán, T., Urbán, E., Hohmann, J., Chang, F. R., and Vasas, A. (2016). *Journal of Natural Products*, 79 (11): 2814-2823. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00581>
- Tunjung, W.A.S and Sayekti, P.R.S. (2019). Apoptosis induction on human breast cancer T47D cell line by extracts of *Ancorina* sp. *F100 Research*, 8:168. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17584.2>
- Wallacides, A., Chesnel, A., Ajj, H., Chillet, M., Flament, S., & Dumond, H. (2012). Estrogens promote proliferation of the seminoma-like TCam-2 cell line through a GPER-dependent ER α 36 induction. *Molecular and cellular endocrinology*, 350(1), 61–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.11.021>
- Wang, X., Chen, Q., Huang, X., Zou, F., Fu, Z., Chen, Y., Li, Y., Wang, Z., & Liu, L. (2017). Effects of 17 β -estradiol and tamoxifen on gastric cancer cell proliferation and apoptosis and ER- α 36 expression. *Oncology letters*, 13(1), 57–

62. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5424>
- Wang, Y., Sun, J., Zhang, K., Hu, X., Sun, Y., Sheng, J., & Fu, X. (2018). Black tea and *D. candidum* extracts play estrogenic activity via estrogen receptor α -dependent signaling pathway. *American Journal of Translational Research*, 10(1): 114. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801351/>
- Wardana, A. P., Aminah, N. S., Kristanti, A. N., Fahmi, M. Z., Zahrah, H. I., Widiyastuti, W., ... & Takaya, Y. (2023). Nano *Uncaria gambir* as Chemopreventive Agent Against Breast Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 4471-4484. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S403385>
- Wathanachaiyingcharoen, R., Utthasin, P., Potaros, T., & Suppakpatana, P. (2010). Proteins from *Mirabilis jalapa* possess anticancer activity via an apoptotic pathway. *J Health Res*, 24(4), 161-165. DOI: <https://www.thaiscience.info/Journals/Article/JHRE/10893320.pdf>
- Wicaksono, P. A., Martien, R., & Ismail, H. (2016). Formulation and cytotoxicity of ribosome-inactivating protein *Mirabilis jalapa* L. nanoparticles using alginate-low viscosity chitosan conjugated with anti-epcam antibodies in the T47D breast cancer cell line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4): 2277-2284. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2277>
- Yadav, N., Ganie, S. A., Singh, B., Chhillar, A. K. and Yadav, S. S. (2019). Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of *Ageratum conyzoides* L. *Phytotherapy Research*, 33(9):2163-2178. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6405>
- Yamaguti-Sasaki, E., Ito, L. A., Canteli, V. C., Ushirobira, T. M., Ueda-Nakamura, T., Dias Filho, B. P., Nakamura, C. V., & de Mello, J. C. (2007). Antioxidant capacity and in vitro prevention of dental plaque formation by extracts and condensed tannins of *Paullinia cupana*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1950–1963. DOI: <https://doi.org/10.3390/12081950>
- Yeşilada, E. (2002). Biodiversity in Turkish Folk Medicine. In: Şener, B. (eds) Biodiversity. Springer, Boston, MA. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9242-0_14
- Youssef, A.M.M., Maaty, D.A.M., and Al-Saraireh, Y. M. (2023). Phytochemical Analysis and Profiling of Antioxidants and Anticancer Compounds from *Tephrosia purpurea* (L.) subsp. *apollinea* Family Fabaceae. *Molecules*, 28: 3939. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28093939>
- Yudhawan, I. S.E., & Puspitasari, I. (2020). Immunomodulatory Effect of Standardized Polysaccharide Fraction Syrup from Noni Fruit (*Morinda Citrifolia*) on Cytokines Level (IL-2 and IFN- γ) and Its Histological Evaluation in Rats Vaccinated with Hepatitis-B. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13 (2), 882–888.
- Yunarto, N., Elya, B., & Konadi, L. (2015). Potensi fraksi etil asetat ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* roxb.) sebagai antihiperlipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 5(1): 1-10. DOI: <http://www.jkefarind.com/index.php/jki/article/view/2959>
- Zeinoddini, S., Nabiuni, M., & Jalali, H. (2019). The synergistic cytotoxic effects of doxorubicin and *Viola odorata* extract on human breast cancer cell line T47-D. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15(5), 1073-1079. DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_990_17
- Zhang, X. B., Zou, C. L., Duan, Y. X., Wu, F., & Li, G. (2015). Activity guided isolation and modification of juglone from *Juglans regia* as potent cytotoxic agent against lung cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(395): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0920-0>
- Zhao, M., Da-Wa, Z. M., Guo, D. L., Fang, D. M., Chen, X. Z., Xu, H. X., ... & Zhou, Y. (2016). Cytotoxic triterpenoid saponins from *Clematis tangutica*. *Phytochemistry*, 130, 228-237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.05.009>