

## AKTIVITAS SITOTOKSIK SENYAWA TERPENOID DARI EKSTRAK METANOL DAUN AKAR KAIK-KAIK (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr)

Noveri Rahmawati<sup>1</sup>, Rahmayati Rusneddy<sup>1\*</sup>, Dwiki Septian<sup>1</sup>

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

\* Email: rahmayatikeneddy@gmail.com

Received: 29/01/2021, Revised: 24/02/2021, Accepted: 25/02/2021, Published: 28/02/2021

### ABSTRAK

Genus *Uncaria* kaya akan kandungan metabolit sekunder. Pengembangan sebagai agen farmakologi dari isolat murni tumbuhan ini perlu untuk diteliti. Tujuan penelitian ini adalah uji sitotoksik senyawa murni ekstrak metanol daun tumbuhan akar kaik-kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. Terlebih dahulu dilakukan tahap ekstraksi dengan metode maserasi dan dilakukan pemisahan dengan kromatografi kolom. Fraksi F1 yang diperoleh dari kromatografi kolom diuji aktivitas sitotoksik memiliki nilai  $LC_{50}$  sebesar 208,92  $\mu\text{g/mL}$ . Senyawa murni hasil isolasi diberi label UcF1, berupa amorf, berwarna hijau dengan titik leleh 188-190 °C. Berdasarkan analisis data pemeriksaan fitokimia, spektroskopi UV dan IR, senyawa UcF1 diprediksi merupakan senyawa golongan terpenoid. Senyawa UcF1 memiliki nilai  $LC_{50}$  sebesar 69,18  $\mu\text{g/mL}$  dan nilai ini menunjukkan bahwa senyawa ini mempunyai aktivitas sitotoksik yang kuat.

**Kata Kunci:** Akar Kaik-Kaik; Aktivitas Sitotoksik; Terpenoid

### ABSTRACT

The genus *Uncaria* is rich in secondary metabolites. The development as a pharmacological agent of pure plant isolates needs to be investigated. The purpose of this study was a cytotoxic test of a pure compound of methanol extract from the leaves of the Kaik-kaik root plant *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. First, the extraction stage is carried out using the maceration method and the separation is carried out using column chromatography. Fraction F1 obtained from chromatography column tested cytotoxicity assay have  $LC_{50}$  values of 208.92  $\mu\text{g/mL}$ . Isolated pure compound labeled UcF1, in the form of green amorphous with a melting point 188-190 °C. Based on data analysis phytochemical examination, UV and IR spectroscopy, UcF1 compound suggested group of terpenoids. Compound UcF1 have  $LC_{50}$  values of 69,18  $\mu\text{g/mL}$  and this value indicated that compound has very strong cytotoxic activity.

**Keywords:** *Uncaria cordata* (Lour.) Merr; Cytotoxic Activities; Terpenoid

### PENDAHULUAN

Sebagai salah satu negara tropis yang kaya sumber daya hayati, Indonesia memiliki  $\pm$  30.000 spesies tumbuhan dan baru kira-kira

7000 spesies diantaranya yang dikenal sebagai tumbuhan berkhasiat obat (Indrayani *et al*, 2006). Salah satu diantaranya yang digunakan ialah tumbuhan genus *Uncaria*.

Tanaman dari genus *Uncaria* (Rubiaceae) yang telah dilaporkan ada sekitar 34 spesies. Genus ini tersebar terutama di daerah tropis, seperti Asia Tenggara, Afrika, dan Amerika Tenggara (Turner, 2018).

Genus *Uncaria* telah digunakan dalam mengobati spasmolitik, gangguan syaraf, hipertensi, diabetes, arthiritis, dan inflamasi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa alkaloid, flavonoid dan terpenoid adalah kandungan metabolit sekunder terbanyak yang terisolasi dari genus *Uncaria* (Sun et al, 2012).

Salah satu Genus *Uncaria* yang terdapat di Pulau Sumatera, Propinsi Riau ialah *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, spesies ini mempunyai aktivitas diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan sitotoksik (Putri, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Rindiana pada tahun 2014 telah dilakukan pada daun tumbuhan akar kaik-kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr sebagai antioksidan dari hasil isolasi ekstrak metanol daun *Uncaria cordata* (Lour.) Merr, dimana daun *Uncaria cordata* (Lour.) Merr memiliki aktivitas antioksidan dengan IC<sub>50</sub> sebesar 6,778 µg/mL. Penelitian tentang aktivitas sitotoksik telah dilakukan oleh Azwendah terhadap ekstrak *n*-heksan, etil asetat, dan metanol. Adapun nilai LC<sub>50</sub> yang

diperoleh dari ekstrak *n*-heksana sebesar 7,46 µg/mL, ekstrak etil asetat sebesar 6,66 µg/mL, dan ekstrak metanol sebesar 7,83 µg/mL. Penelitian terdahulu juga sudah melakukan isolasi terhadap ekstrak etil asetat dan diperoleh senyawa murni Uc7 yang merupakan senyawa terpenoid, memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat dengan nilai LC<sub>50</sub> sebesar 2,75 µg/mL (Rahmawati et al, 2016).

Terpenoid merupakan kelompok fitokimia terbesar yang secara tradisional digunakan untuk tujuan pengobatan dan saat ini sedang dieksplorasi sebagai agen antikanker dalam uji klinis. Terpenoid juga disebut "isoprenoid" adalah metabolit sekunder yang terdapat di sebagian besar organisme, terutama tumbuhan. Lebih dari 40.000 spesies yang ada di alam, diketahui mengandung senyawa terpenoid. Sejumlah besar terpenoid menunjukkan sitotoksisitas terhadap berbagai sel tumor dan pencegahan kanker serta memiliki kemanjuran sebagai antikanker pada model hewan praklinis (Sacchetti JC & Poulter CD, 1997; Penuelas J & Munne-Bosch S, 2005; Withers ST & Keasling JD, 2007).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap Genus *uncaria*, terutama pada Genus *uncaria cordata*, belum ada yang meneliti tentang uji sitotoksik dari senyawa

murni ekstrak metanol, metanol digunakan sebagai pelarut dalam ekstraksi maserasi karena metanol bersifat sebagai pelarut polar mampu melarutkan unsur-unsur bioaktif yang bersifat polar pada tanaman herba medisinalis (Santosa, 1995). Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan isolat murni dari ekstrak methanol daun tumbuhan akar kaik-kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. dan menggali peran potensial dari terpenoid alami yang terkandung didalamnya melalui uji sitotoksik.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat destilasi, *rotary evaporator* (Buchi Rotavapor R-114), kolom kromatografi, *chamber*, alat pengukur titik leleh *Stuart Melting Point Apparatus SMP-11*, spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800) dan spektrofotometer IR (Shimadzu Prestige-21). Bahan-bahan yang digunakan adalah daun *Uncaria cordata* (Lour.) Merr., *n*-heksana, etil asetat, metanol, silika gel, plat kromatografi lapis tipis (KLT), dan dimetilsulfoksida (DMSO).

## **Jalannya Penelitian**

### **1. Pengumpulan dan Identifikasi Sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun *Uncaria cordata* (Lour.) Merr yang diambil di Hutan Larangan Adat Rumbio Kabupaten Kampar Provinsi Riau. Tanaman tersebut diidentifikasi di Laboratorium Biologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat.

### **2. Persiapan dan Ekstraksi Sampel**

Simplisia daun *Uncaria cordata* (Lour.) Merr dibuat dengan cara dikeringkan pada suhu kamar. Sampel yang dikeringkan dibuat bubuk dan dimaserasi dengan *n*-heksana, etil asetat, dan metanol. Hasil maserasi kemudian dipekatkan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental *n*-heksana, ekstrak etil asetat dan ekstrak metanol.

### **3. Pemeriksaan Komponen Senyawa Kimia Dengan KLT**

Menggunakan eluen etil asetat : metanol dengan perbandingan masing-masing 7:3 dan 1:1 kemudian noda pada plat KLT dimonitoring dibawah lampu UV dengan panjang gelombang 254 nm dan 366 nm.

#### **4. Pemisahan Dengan Kromatografi Kolom**

Ekstrak sebanyak 10 gram pada kolom diisi dengan bubuk silika dan dimasukkan ke dalam kolom dengan menggunakan corong, ditambahkan *n*-heksan untuk meningkatkan kepadatan dan kolom diketuk perlahan hingga silika benar-benar padat. Ekstrak dimasukkan ke dalam kolom. Selanjutnya dilakukan pengelusian menggunakan pelarut berdasarkan SGP (*Step Gradient Polarity*), dari pelarut yang non polar, semi polar dan polar. Hasil pemisahan ditampung dalam vial.

#### **5. Pemeriksaan Komponen Senyawa Kimia Hasil Fraksi Kromatografi Kolom Dengan KLT.**

Pemeriksaan komponen senyawa kimia hasil fraksi kromatografi kolom dengan KLT. Vial-vial yang akan diuji diambil secara acak setiap 5 vial, fraksi ditotolkan pada plat KLT yang telah diberi nomor vial dan dielus dengan eluen hingga garis batas atas. Kemudian plat dikeluarkan dan dikering anginkan. Lihat dibawah sinar lampu UV 256 dan 354 untuk melihat noda yang terbentuk. Vial yang memiliki bentuk dan pola noda sama digabungkan menjadi satu fraksi sehingga diperoleh 13 fraksi gabungan.

#### **6. Pemurnian Senyawa Hasil Isolasi**

Senyawa yang diperoleh dari hasil kromatografi kolom dicuci dengan cara pelarut metanol ditambahkan sedikit ke dalam vial hingga larut, kemudian tambahkan pelarut yang tidak melarutkan yaitu *n*-heksan, dan partikel yang melayang dibiarkan mengendap beberapa saat. Bagian yang tidak larut dipipet dan dipisahkan ke vial cucian. Proses pencucian ini dilakukan berulang-ulang hingga diperoleh senyawa murni.

#### **7. Karakterisasi Senyawa Murni Hasil Isolasi**

Senyawa murni yang diperoleh, dilakukan pemeriksaan organoleptis berupa warna dan bau, bentuk, kelarutan dan karakterisasi menggunakan metode spektroskopi IR dan spektroskopi UV.

#### **8. Uji Aktivitas Sitotoksik Senyawa Kimia Hasil Fraksi Kolom dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)**

Wadah disiapkan terlebih dahulu untuk penetasan larva udang, kemudian diberi sekat dan sebagian ditutup dengan menggunakan alumunium foil. Wadah yang sudah siap, diisi dengan air laut yang sudah disaring. Kista udang dimasukkan pada bagian wadah yang ditutup dengan alumunium foil dan diletakkan di bawah pencahayaan lampu,

biarkan hingga 48 jam. Vial uji yang dikalibrasi sebanyak 5mL. Sampel uji ditimbang sebanyak 20 mg, kemudian dilarutkan dengan 2 mL pelarut yang melarutkannya, sehingga diperoleh larutan induk 10000 µg/mL. Dari larutan induk dipipet sebanyak 0,5 mL dan ditambah pelarut hingga 5 mL ke dalam vial yang sebelumnya telah dikalibrasi sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 µg/mL. larutan dengan konsentrasi 1000 µg/mL dipipet sebanyak 0,5 mL ke dalam 4 vial berbeda, dimana larutan uji di 3 vial diuapkan dan 1 vial lainnya ditambah dengan pelarut hingga 5 mL sehingga diperoleh larutan uji dengan konsentrasi 100 µg/mL. Perlakuan yang sama dilakukan hingga didapatkan larutan uji dengan konsentrasi 10 µg/mL. Masing-masing vial berisi sampel uji yang telah diuapkan ditambahkan ke dalamnya dimetil sulfoksida sebanyak 50 µg/mL, lalu larva udang sebanyak 10 ekor dan ditambah air laut hingga 5 mL. Pengamatan dilakukan setelah 24 jam dengan menghitung jumlah larva yang mati.

#### **Analisis Data**

Analisis data dilakukan dengan Anova satu arah, sedangkan untuk menentukan LC<sub>50</sub> nya dihitung dengan analisa probit.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

*Uncaria cordata* (Lour.) Merr dimaserasi menggunakan *n*-heksan, lalu dilanjutkan dengan etil asetat, dan kemudian dengan metanol. Pemilihan pelarut-pelarut yang digunakan berdasarkan tingkat kepolarannya yang dapat melarutkan senyawa non-polar, semipolar dan polar. Hasil maserat yang diperoleh dipekatkan menggunakan alat *rotary evaporator* dan dilanjutkan uji skirining fitokimia dengan hasil ekstrak *n*-heksan positif steroid, ekstrak etil asetat terdapat saponin dan steroid, sedangkan ekstrak metanol terdapat flavonoid, saponin dan terpenoid. Berdasarkan kandungan senyawa-senyawa yang terdapat pada ekstrak metanol inilah yang kemudian dilanjutkan ketahap berikutnya yakni tahap isolasi untuk mendapatkan senyawa murni yang memiliki efek farmakologi.

Ekstrak kental metanol daun tumbuhan akar kaik-kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr yang telah diperoleh sebanyak 10 gram diisolasi dengan kromatografi kolom. Ekstrak metanol yang dikolom, dielusi dengan metode SGP (*Step Gradient Polarity*) yaitu tahap tingkat kepolarannya. Jumlah hasil kromatografi kolom yang diperoleh sebanyak 565 vial yang selanjutnya dilakukan uji KLT dengan jarak tiap 5 vial, noda yang

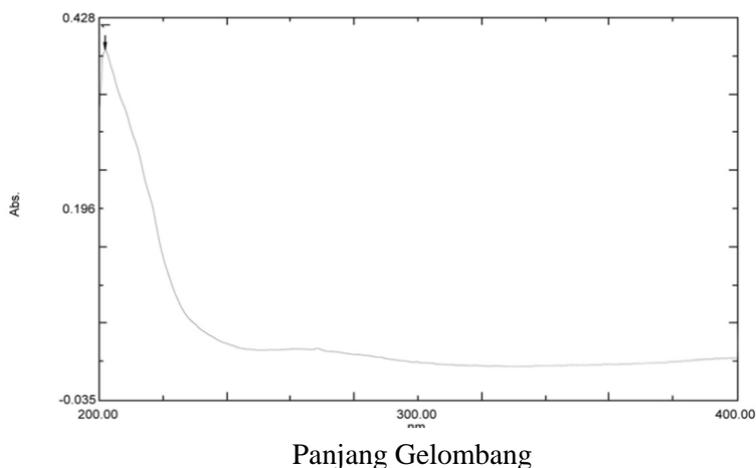
timbul dilihat dibawah sinar UV pada panjang gelombang 254 dan 366 nm. Vial yang memiliki pola dan bentuk noda yang sama digabungkan menjadi satu fraksi sehingga dari hasil penggabungan didapat 13 fraksi gabungan. Fraksi hasil gabungan yang telah didapatkan di KLT kembali.

Pada pola noda hasil KLT tiap masing-masing fraksi terlihat adanya pemisahan senyawa. Beberapa dari 13 fraksi dipilih fraksi F1, F3, F11 dan F12 untuk dilakukan uji sitotoksik dikarenakan memiliki 1 noda pada hasil KLT. F1 dipilih untuk dilakukan pencucian karena memiliki daya sitotoksik yang lebih baik dari F3, F11, dan F12 dan diberi kode dengan nama UcF1. Pada proses pencucian dilakukan berulang kali untuk menghilangkan pengotor yang terdapat pada fraksi hingga didapat senyawa murni. Setelah dilakukan beberapa kali pencucian UcF1 diuji kembali dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan beberapa eluen yang berbeda, senyawa UcF1 didapatkan satu noda sehingga dapat dikatakan sudah murni.

Berdasarkan kelarutannya, senyawa UcF1 larut dalam etil asetat, metanol dan sukar larut pada *n*-heksan. Kemudian uji titik

leleh dilakukan alat penentu titik leleh yaitu *StuartMelting Point Apparatus SMP-11*, nilai titik leleh yang diperoleh 188-190 °C. Jarak leleh yang diperoleh dapat dikatakan senyawa dalam keadaan murni karena jarak leleh  $\leq 2$  (Sharp *et al*, 1989). Pemeriksaan organoleptis berbentuk amorf yang hijau. Berdasarkan kelarutannya, senyawa larut dalam etil asetat, metanol dan sukar larut pada *n*-heksan. Pemeriksaan dengan pereaksi kimia Liebermann–Burchard terbentuk warna merah muda diduga terdapat kandungan terpenoid (Culvenor *et al*, 1963).

Hasil pengukuran spektrofotometer UV senyawa UcF1 yang diukur dengan pelarut metanol pada rentang panjang gelombang 200-400 nm adanya serapan maksimum pada panjang gelombang 202.00 nm (**Gambar 1.**). Adanya  $\lambda_{maks}$  pada senyawa UcF1 memiliki gugus kromofor tunggal, dimana gugus kromofor merupakan ikatan kovalen tak jenuh atau tidak terhubung dengan gugus lain dan menyerap radiasi di daerah UV (Harborne, 1987).



**Gambar 1.** Spektrum UV Senyawa UcF1.

Hasil pengukuran analisa Spektrofotometer FTIR didapatkan spektrum IR pita serapan ada pada bilangan gelombang pada **Tabel 1.** berikut ini:

**Tabel 1.** Hasil Pengukuran Spektrofotometer FTIR Senyawa UcF1.

Bilangan gelombang	Keterangan
2921,32-2851,88	C-H alifatik
1739,87-1703,22	C=O
1461,14	-CH <sub>2</sub>
1376,27	-CH

Aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode BSLT. Penelitian ini

**Tabel 2.** Persentase kematian larva untuk setiap konsentrasi senyawa fraksi (F1) *Uncaria cordata* (Lour.) Merr.

Konsentrasi (µg/mL)	Jumlah Larva yang mati				Persen kematian	Nilai probit	Log Konsentrasi
	1	2	3	Rata-rata			
100	5	5	5	4,6	46,6	4,9147	2
10	5	3	4	4,3	43,3	4,8313	1
1	2	1	2	3,3	33,3	4,5684	0

LC<sub>50</sub> = 208, 92 µg/mL

merupakan uji pendahuluan sebelum ekstrak tumbuhan diaplikasikan secara in vivo. Hasil persentase kematian larva untuk masing-masing konsentrasi senyawa fraksi (F1) *Uncaria cordata* (Lour.) Merr ditunjukkan pada **Tabel 2.**

Sedangkan hasil persentase kematian larva untuk masing-masing konsentrasi senyawa murni UcF1 *Uncaria cordata* (Lour.) Merr ditunjukkan pada **Tabel 3.**

**Tabel 3.** Persentase kematian larva untuk setiap konsentrasi senyawa murni UcF1 *Uncaria cordata* (Lour.) Merr.

Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah Larva yang mati				Persen kematian	Nilai probit	Log Konsentrasi
	1	2	3	Rata-rata			
100	5	5	5	5,0	50,0	5,0000	2
10	5	3	4	4,0	40,0	4,7467	1
1	2	1	2	1,6	16,6	4,0299	0
LC <sub>50</sub> = 69, 18 $\mu\text{g/mL}$							

Senyawa UcF1 yang sudah murni dilakukan uji aktivitas sitotoksik terhadap larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Uji ini menggunakan Larva udang *Artemia salina* Leach karena pertumbuhannya dianggap sama dengan pertumbuhan sel pada tubuh manusia. Konsentrasi yang digunakan adalah 100, 10, 1  $\mu\text{g/mL}$ . Penunjukan efek toksik yang dihasilkan akan memberikan indikasinya proses pembentukan sel. Dalam hal ini diasumsikan sebagai sel kanker (Fox, 2004). Persen kematian yang didapat dari hasil BSLT adalah 50 %, 40%, dan 16,6%, setelah dilakukan perhitungan LC<sub>50</sub> dari senyawa murni UcF1 sebesar 69,18 $\mu\text{g/mL}$  (**Tabel 3**). Senyawa dapat dikategorikan memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat jika LC<sub>50</sub><250 $\mu\text{g/mL}$  dan hasil uji menunjukkan angka LC<sub>50</sub> sebesar 69,18 $\mu\text{g/mL}$  sehingga dapat dikategorikan bersifat sitotoksik sangat kuat (Meyer et al, 1982).

Pada uji BSLT terhadap senyawa murni yang dilakukan, LC<sub>50</sub> yang diperoleh

69,18  $\mu\text{g/mL}$ . Dari hasil tersebut senyawa UcF1 memiliki aktivitas sitotoksik yang sangat kuat karena nilai LC<sub>50</sub> nya < 250  $\mu\text{g/mL}$  (Anderson et al, 1991). Penelitian yang telah dilakukan (Sun et al, 2012) dari tumbuhan *Uncaria macrophylla* yang di uji terhadap dua sel kanker yaitu HepG2 dan MCF-7 dengan metode MTT, menyatakan senyawa golongan triterpenoid memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 78,2  $\mu\text{g/mL}$  dan 73,9  $\mu\text{g/mL}$  (Sun et al, 2012). Aktivitas sitotoksik yang sangat kuat ini diduga karena adanya senyawa golongan terpenoid yang terkandung di dalamnya. Hal ini didukung oleh (Sun et al, 2012) dari tumbuhan *Uncaria macrophylla* yang di uji terhadap dua sel kanker yaitu HepG2 dan MCF-7 dengan metode MTT, menyatakan senyawa golongan triterpenoid memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 78,2  $\mu\text{g/mL}$  dan 73,9  $\mu\text{g/mL}$  (Sun et al, 2012). Pada penelitian lainnya (Lee et al, 2000) aktivitas sitotoksik dari terpenoid *Uncaria rhynchophylla* menghambat phospholipaseC<sub>γ</sub>1 (PLC<sub>γ</sub>1) dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker

dengan IC<sub>50</sub> sebesar 0,5 dan 6,5 µg /ml (Lee *et al*, 2000).

Terpenoid merupakan kelas terbesar dari produk alami dan merupakan reservoir yang kaya akan senyawa kandidat untuk penemuan obat. Upaya terbaru dalam penelitian dan pengembangan obat anti kanker/ sitotoksik yang berasal dari produk alami telah mengarah pada identifikasi berbagai terpenoid yang mampu menghambat proliferasi dan metastasis sel kanker melalui berbagai mekanisme (Huang M *et al*, 2012).

## **KESIMPULAN**

Senyawa murni UcF1 hasil isolasi dari ekstrak metanol daun akar kaik-kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr diperoleh sebanyak 33 mg berupa amorf berwarna hijau, memiliki titik leleh 188-190°C. Pemeriksaan kimia senyawa UcF1 menggunakan pereaksi kimia Liebermann-Burchard dan memberikan warna merah muda diduga senyawa ini termasuk golongan terpenoid. Hasil Spektrum UV menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 202.00 nm dan spektrum IR menunjukkan adanya gugus C-H alifatik, -C=O, -CH<sub>2</sub>, dan -CH.

Uji aktivitas sitotoksik dilakukan terhadap senyawa fraksi (F1) dan senyawa murni UcF1 menunjukkan bahwa UcF1

memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih kuat yaitu 69,18µg/mL, dibanding fraksi (F1) yang memiliki nilai LC<sub>50</sub> sebesar 208,92 µg/mL.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Anderson, J.E., Goetz, C.M., dan Mc Laughlin, J.L. (1991). A Blind Comparison of Simple Bench-top Bioassay and Human Tumor Cell Cytotoxicities as Antitumor Prescreens. *Phytochemical Analysis*. 2(3), 107-111.
- Culvenor, C.C., dan Fitzgerald, J.S. (1963). A Field Method for Alkaloid Screening of Plant. *J.Pharm, S.ci*. 52(3), 303-304.
- Fox, R. (2004). *Statistic Acute Toxicity Bioassay Laboratory Exercise*, Laboratory Ecologi, 306.
- Meyer, B.N., Feerigni, N.R., Putnam, J.E., Jacobson, L.B., Nicholas, D.E., dan McLaughlin, J.L. (1982). Brine Shrimp: A convenient. General Bioassay For Active Plant constituents. *Planta Medical*. 45(5), 31-34.
- Harborne, J.B. (1987). *Metode Fitokimia Penuntunan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, Edisi II,

- terjemahan Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
- Huang, M., Lu, J., Huang, M., Bao, J., Chen, X., & Wang, Y. (2012). Terpenoids: natural products for cancer therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 21(12), 1801-18.
- Indrayani, L., Soetjipto, H., dan Sihasale, L. (2006). Skrining Fitokimia Dan Uji Toksisitas Ekstrak Daun Pecut Kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* L. Vahl) Terhadap Larva Udang *Artemia salina* Leach. *Journal of Biological Researches*. 12(1), 57-61.
- Lee, J.S., Kim, J., Kim, B.Y., Lee, H.S., Ahn, J.S., Chang, Y.S. (2000). Inhibition of phospholipase C<sub>γ</sub>1 and cancer cell proliferation by triterpene esters from *Uncaria rhynchophylla*. *Journal of Natural Products*. 63(6), 753–756.
- Marzuki, A., Rahman, L., Mamada, S.S. (2019). Toxicity Test of Stem Bark extract of Banyuru (*Pterospermum celebicum* miq.) Using BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) and Cream Irritation Test. *J. Phys. Conf. Ser.* 1341(7), 072018.
- Penuelas J, Munne-Bosch S. (2005). Isoprenoids: an evolutionary pool for photoprotection. *Trends Plant Sci.* 10(4), 166-169.
- Putri, W.N.A. (2016). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak *n*-heksan Daun Tumbuhan Akar Kaik-Kaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr Terhadap Tikus Putih (*Ratus novogius*) Jantan. [Skripsi]. Pekanbaru. Sarjana Program Studi Farmasi. STIFAR Riau.
- Rahmawati, N., Utami, R., Azwendah, A. (2016). Isolasi dan Uji Aktivitas Sitotoksik Senyawa Murni Dari Ekstrak Etil Asetat Daun Tumbuhan Akar KaikKaik *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. *Sci. J. Farm. dan Kesehatan*. 6(2), 122–126.
- Rindiana, R. (2014). Isolasi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Akar Kait-Kait *Uncaria cordata* (Lour.) Merr. [Skripsi]. Pekanbaru. Sarjana Program Studi Farmasi. STIFAR Riau.
- Sacchettini JC, Poulter CD. (1997). Creating isoprenoid diversity. *Science*. Vol. 277(5333), 1788-1789.
- Santosa, M.H. (1995). *Penyediaan Bahan Penelitian Tumbuhan Obat: Dalam Rapat Kerja Penelitian Tumbuhan Obat Indonesia*, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.

- Sharp, J.T., Goesney, I., dan Bouley, A.G. (1989). *Practical Organic Chemistry: A Student Handbook of Techniques*, Chapman and Hall, London.
- Sun, G., Zhang, X., Xu, X., Yang, J., Zhong, M., dan Yuan, J. (2012). A New Triterpen From *Uncaria macrophylla* and its Antitumor Activity. *Molecules*.17(2), 1883-1889.
- Turner, I.M., (2018). Notes on The Genus *Uncaria* (Rubiaceae) in Singapore. *Gard. Bull. Singap.* 70(1) 9–12.
- Withers ST, Keasling JD. (2007). Biosynthesis and engineering of isoprenoid small molecules. *Appl Microbiol Biotechnol*. 73(5), 980-99.