



Studi Literatur Mekanisme Perubahan Sel Normal Menuju Keganasan Sel Serta Peran Antioksidan Dalam Pencegahannya

Nanda Salma Rihadatul Aisy, Livia Juniati , Yogi Saputra , Rahmi Hidayah Putri , Safira Nurul Fadila ,
Celsi Ananda , Siska Alicia Farma

*Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Barat., Kec. Padang Utara, Kota Padang, Sumatera Barat 25173
Email: nandasalma94@gmail.com*

ABSTRAK

Keganasan sel tau kanker merupakan suatu kondisi pertumbuhan sel-sel yang abnormal dan tumbuh secara terus menerus. Antioksidan adalah senyawa yang bekerja melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Jenis penelitian ini merupakan penelitian sistematik literatur review. Sumber data berasal dari review artikel nasional dan internasional. Data yang dijadikan sampel adalah kumpulan jurnal yang berkaitan dengan perubahan sel dan antioksidan. Teknik analisis data dilakukan dengan mereview, menganalisis dan menarik sebuah kesimpulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan sel normal terjadi karena radikal bebas. Radikal bebas mengambil pasangan elektron dari DNA yang dapat menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga timbullah sel-sel mutan. Bila mutasi ini berlangsung lama dapat menyebabkan kanker. Radikal bebas tidak baik bagi kesehatan terutama sel-sel tubuh, sehingga tubuh memerlukan komponen penting yang menangkal serangan radikal bebas yaitu antioksidan yang secara umum mengandung senyawa flavonoid. Antioksidan ini ditemukan banyak terdapat dalam bahan pangan lokal. Jika dikonsumsi akan meningkatkan konsentrasi flavonoid dan antioksidan lainnya dalam tubuh, sehingga dapat mengurangi risiko keganasan sel. Tumbuhan tersebut diantaranya rumput laut coklat, air rebusan kulit manggis, tanaman ara, ekstrak batang murbei, ekstrak daun kelor, daun sirsak, binahong dan benalu mangga.

Kata kunci: Keganasan Sel, Antioksidan

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit akibat perubahan fungsi dan struktur sel sehingga menyebabkan proses abnormalitas pada pembelahan sel (Kelvin dan Tyson, 2011). Pembelahan sel kanker dipicu berbagai faktor yang menyebabkan perubahan ekspresi gen sehingga timbul gangguan proliferasi yang tidak terkontrol, berinvasi dan metastase ke jaringan dan organ lain (Kurniasari dkk., 2017).

Satu dari enam kematian di dunia terjadi akibat penyakit kanker dan merupakan penyebab kedua untuk jumlah kematian tertinggi di dunia dengan korban kematian sekitar 9.6 juta manusia (WHO, 2018). Kejadian kanker di Indonesia pada 2013-2018 adalah 14 per 1000 naik sebesar 28.6 % menjadi 1.8 per 1000 populasi. Kanker payudara menempati urutan pertama dengan prevalensi 40 per 100000 meningkat dari tahun 2002 dengan angka 26 per 1000 (IARC, 2012). Jenis kanker yang paling banyak ditemukan pada pasien di rumah sakit di Indonesia adalah kanker payudara (28.7 %) kemudian kanker serviks (12.8 %) (Kemenkes RI, 2018). Kanker merupakan penyakit yang



dikelompokkan sebagai penyakit terminal (Sudiana, 2011). Kanker menjadi penyebab kematian terbesar kedua di dunia, sebanyak 7,6 juta orang meninggal akibat kanker (Ferlay, 2010). Kanker masih menjadi masalah kesehatan di dunia, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Selain angka kejadian dan angka kematian yang tinggi, kanker juga menimbulkan masalah ekonomi.

Beberapa usaha pengobatan yang telah dilakukan terhadap kanker secara intensif, yaitu dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi. Diantara ketiga cara tersebut, kemoterapi merupakan pilihan pengobatan yang paling mungkin untuk dilakukan sebagai bentuk pengobatan kanker pada stadium lanjut (sudah metastasis).

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Siklus sel merupakan proses perkembangbiakan sel yang memperantarai pertumbuhan dan perkembangan makhluk hidup. Setiap sel baik normal maupun kanker mengalami siklus sel (Ruddon, 2007). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA, menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa mutasi mungkin dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi-mutasi tersebut sering diakibatkan agen kimia maupun fisik yang disebut karsinogen (Ruddon, 2007).

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya sehingga dapat dikatakan, radikal bebas bersifat tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul lain sehingga mampu mengoksidasi molekul di sekitarnya (lipid, protein, DNA, dan karbohidrat) sehingga radikal bebas bersifat toksik terhadap molekul biologi/sel. Molekul biologi pada dasarnya tidak ada yang bersifat radikal. Apabila molekul non radikal bertemu dengan radikal bebas, maka akan terbentuk suatu molekul radikal yang baru (Werdhasari, 2014).

Radikal bebas yang mengambil elektron dari DNA dapat menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga timbullah sel-sel mutan. Bila mutasi ini terjadi berlangsung lama dapat menjadi kanker. Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan. Mekanisme pertahanan tubuh dari radikal bebas adalah berupa antioksidan di tingkat sel, membran, dan ekstra sel (Werdhasari, 2014).

Mekanisme pertahanan tubuh dari radikal bebas berupa sintesis antioksidan di tingkat sel, membran, dan ekstra sel. Antioksidan Berdasarkan sumbernya dibagi menjadi dua yaitu antioksidan endogen, atau enzim-enzim yang bersifat antioksidan, seperti: Superoksida Dismutase (SOD), katalase (Cat), dan glutathione peroksidase (Gpx) serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh/makanan. Berbagai bahan alam asli Indonesia banyak mengandung antioksidan dengan berbagai bahan



aktifnya seperti vitamin C, E, pro vitamin A, organosulfur, α -tocopherol, flavonoid, thymoquinone, statin, niasin, phycocyanin, dan lain-lain (Werdhasari, 2014).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan ini merupakan penelusuran literatur dengan sistematik literatur review yakni berupa artikel ilmiah. Teknik analisis data dilakukan mereview, menganalisis dan menarik sebuah kesimpulan.

DISKUSI

Radikal bebas adalah suatu molekul yang relative tidak stabil dengan atom yang pada orbit terluarnya memiliki satu atau lebih electron yang tidak berpasangan (Robins,2007:10). Molekul yang kehilangan pasangan tersebut menjadi tidak stabil dan radikal, supaya stabil molekul ini selalu berusaha mencari pasangan elektronnya dengan cara merebut electron dari molekul lain secara membabi buta. Karena itulah disebut radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS). Bila terjadi peningkatan produksi ROS atau berkurangnya pertahanan antioksidan dapat menyebabkan timbulnya berbagai penyakit dan terjadinya kerusakan jaringan (Knuppel, 2012). ROS dapat berasal dari substansi endogen (mitokondria, metabolisme sitokrom P450, peroksisom dan mikrosom, aktivasi sel-sel inflamasi, dan xantine oksidase) dan eksogen (non-genotoxic carcinogen, xenobiotik, ion metal, radiasi, dan barbiturat (Halliwel, 2007). Kadar ROS tinggi bersifat racun terhadap sel melalui induksi stres oksidatif. Stres oksidatif dapat memicu kerusakan pada molekul-molekul yang terdapat pada sel seperti lipid, protein maupun DNA. Kerusakan DNA akibat ROS dapat disebabkan karena adanya modifikasi basa-basa DNA, pembentukan area bebas basa nitrogen, delesi, frame shifts, putusny rantai DNA, DNA-protein cross link dan chromosomal rearrangements. Perubahan-perubahan pada DNA dapat mengarah pada terjadinya kanker (Valko, 2004).

Tipe radikal bebas turunan oksigen reaktif sangat signifikan dalam tubuh. Oksigen reaktif ini mencakup superoksida (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (ROO), hydrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen (O_2), oksida nitrit (NO), peroksinitrit (ONOO) dan asam hipoklorit (HOCl) (Fessenden dan Fessenden,1982:130).

Sumber radikal bebas ada yang bersifat internal yaitu berasal dari dalam tubuh dan ada yang bersifat eksternal dari luar tubuh. Radikal bebas internal berasal dari oksigen yang kita hirup sedangkan radikal bebas eksternal dapat berasal dari: polusi udara, alcohol, rokok, radiasi sinar ultraviolet, obat-obatan tertentu seperti anestesi, pestisida, sinar X dan kemoterapi.

Sumber radikal bebas juga terdapat pada kegiatan olahraga (Latihan fisik). Latihan fisik merupakan suatu kegiatan yang dilakukan secara berulang-ulang dan terus menerus. Latihan fisik yang berlebihan akan mengakibatkan peningkatan metabolisme dalam tubuh. Peningkatan metabolisme yang terjadi di dalam tubuh akan mengakibatkan



terbentuknya asam laktat. Pembentukan asam laktat yang berlebihan akan mengakibatkan penumpukan asam laktat di dalam darah dan di otot, yang akan mengakibatkan kelelahan tubuh. Asam laktat adalah produk akhir dari salah satu jalur energi dalam tubuh yang dikenal sebagai glikolisis.

Salah satu contohnya yaitu pada olahragawan renang dimana latihan renang hypoxic lebih mengutamakan power (daya otot), kekuatan, dan kecepatan. Hal ini tentu mempengaruhi respon seluler dan sistemik pada orang-orang yang tidak terlatih dalam artikata latihan renang tidak rutin. Akroma T (2016) juga melaporkan bahwa kadar protein total pada penggiat bodybuilding lebih tinggi dibandingkan dengan penggiat senam aerobik. Dimana bodybuilding tergolong pada latihan anaerob. Hal ini mendukung bahwa tingginya terjadi kerusakan dan inflamasi pada saat latihan anaerobik. Kerusakan sel, jaringan dan terjadinya inflamasi merupakan respon imun (Schild et al., 2016). Pada latihan intensitas tinggi terjadi peningkatan total leukosit subset selama latihan (Purnomo et al., 2012). Peningkatan sel darah putih setelah latihan menandakan terjadi 62 kerusakan dalam tubuh sebagai akibat dari kontraksi otot yang menyebabkan terjadinya micro traumatic (Purnomo et al., 2012).

Ketika tubuh melakukan aktivitas fisik seperti berenang, tubuh merespon dengan merespon pada tingkat seluler dan sistemik, diantaranya Latihan renang aerobik dan anerobik. Kondisi aerobik menunjukkan kadar HIF-1 α serum yang lebih rendah dan protein total yang lebih tinggi berarti renang yang intens dan berkepanjangan membuat konsumsi oksigen tubuh lebih banyak sehingga protein serum HIF-1 α tidak semuanya stabil atau kondisi bisa dikatakan normoksia. Sedangkan kadar protein total yang lebih tinggi pada kondisi aerobik menunjukkan kemungkinan tubuh banyak melakukan metabolisme pada protein otot akibat aktivitas renang yang lama dan lama. Studi oleh Pierson (2000) juga telah melaporkan bahwa hipoksia kronis dapat memiliki efek patofisiologis dan klinis lainnya. HIF-1 α merupakan protein faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi ekspresi sejumlah gen. Untuk mendapatkan gambaran mekanisme regulasi HIF-1 α pada atlet renang perlu dilakukan pengukuran sejumlah gen seperti laktat dehidrogenase, enzim pengubah angiotensin, renin dan sejumlah penanda stres oksidatif.

Untuk mencegah terjadinya akumulasi radikal bebas yang dapat menyebabkan perkembangan penyakit kanker, diperlukan senyawa antioksidan untuk menetralkan, menurunkan dan menghambat pembentukan radikal bebas baru di dalam tubuh. Antioksidan bekerja jika di suatu tempat terjadi reaksi oksidasi dimana reaksi tersebut menghasilkan hasil samping berupa radikal bebas (OH) maka tanpa adanya kehadiran antioksidan radikal bebas ini akan menyerang molekul-molekul lain di sekitarnya. Hasil reaksi ini akan dapat menghasilkan radikal bebas yang lain yang siap menyerang molekul yang lainnya lagi. Akhirnya akan terbentuk reaksi berantai yang sangat membahayakan. Berbeda halnya bila terdapat antioksidan. Radikal bebas akan segera



bereaksi dengan antioksidan membentuk molekul yang stabil dan tidak berbahaya. Reaksi pun berhenti sampai disini.

Antioksidan cenderung bereaksi dengan radikal bebas terlebih dahulu dibandingkan dengan molekul yang lain karena antioksidan bersifat sangat mudah teroksidasi atau bersifat reduktor kuat dibanding dengan moleku yang lain. Jadi keefektifan antioksidan bergantung dari sberapa kuat day oksidasinya disbanding dengan molekul yang lain. Semakin mudah teroksidasi maka semakin efektif antioksidan tersebut.

Antioksidan terdiri dari 2 macam yaitu, antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang merupakan antioksidan asupan dari luar tubuh. Pada studi lieteratur kali ini memfokuskan pada antioksidan alami atau antioksidan endogen. Pekerjaan antioksidan endogen dalam menetralkan radikal bebas dibantu oleh antioksidan eksogen. Asupan antioksidan eksogen tidak melalui suplemen sintesis atau suplemen hasil produk manusia yang dijual dipasaran dengan harga yang cukup mahal. Antioksidan bisa dengan mudah kita dapatkan dari makanan karena berbagai antioksidant telah terdapat secara alamiah terutama dalam sayur-sayuran, buah-buahaan dan rempah (Hermani,2006:74).

Salah satu senyawa yang umumnya dimiliki tumbuhan adalah senyawa fenolik. Beberapa golongan senyawa fenolik antara lain adalah flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, dan tokoferol (Gupita dan Rahayuni, 2012). Beberapa efek senyawa fenolik diantaranya adalah sebagai antioksidan dan antikanker. Senyawa-senyawa yang yang berperan sebagai antioksidan di antaranya flavonoid, alkaloid, tanin, dan juga fenolik. Kuntorini dan Astuti (2010) menyebutkan bahwa efek antioksidan dari vitamin C, vitamin E, karoten, golongan senyawa fenolat (terutama polifenol dan flavonoid) berpotensi mengurangi resiko penyakit degenerative (Kuntorini dan Astuti, 2010). Antioksidan juga diduga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, karena kesamaan mekanisme hambatan dalam tingkat seluler (Anam, dkk., 2014). Kandungan yang diduga memiliki aktivitas antikanker seperti senyawa flavonoid yang bekerja dengan penghambatan inaktivasi karsinogenesis, inhibisi siklus sel, penghambatan angiogenesis, proliferasi sel dan mekanisme apoptosis (Ahmad, dkk., 2014; Meiyanto, dkk., 2008).

Adapun antioksidan alami yang dapat mencegah terjadinya perubahan sel normal menjadi keganasan sela atau yang biasa disebut sebagai kanker ialah sebagai berikut:

Rumput Laut Coklat

Rumput laut coklat seperti (*Sargassum polycystum*, *Padina minor* dan *Turbinaria conoides*) mengandung berbagai metabolit (karotenoid, laminarin, alginat, fukoidan, manitol dan florotanin) yang berfungsi sebagai bahan anti-kanker, antioksidan dan agen kemopreventif berbagai penyakit degeneratif.

Aktivitas antioksidan dilaporkan terdapat pada beberapa rumput laut seperti *P. polysiphonia* dan *Turbinaria sp.*, dan memiliki peranan penting terhadap berbagai



penyakit, proses penuaan dan memiliki potensi anti-aging, anti inflamasi, anti bakteri, anti jamur, sitotoksik, anti malaria, anti proliferasi serta anti kanker.

Berdasarkan penelitian dapat diketahui Komposisi kimia yang dominan pada rumput laut *S. polycystum*, *P. minor* dan *T. conoides* yaitu karbohidrat, abu dan air. Mineral yaitu Na, Mg, Fe, Ca dan K, sedangkan logam berat yang terkandung yaitu Pb, Hg dan Cu. *S. polycystum* mengandung flavonoid, steroid dan triterpenoid. Senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid dan golongan fenolik terdapat pada *P. minor* dan *T. conoides* (kecuali saponin). Ketiga jenis rumput laut cokelat merupakan sumber antioksidan yang kuat.

Air Rebusan Kulit Manggis

Metabolit sekunder utama yang terdapat dalam kulit manggis adalah xanthones, dan senyawa fenolik termasuk afzelekin, epiafzelekin, katekin, epikatekin, dan epigalokatein amangstin. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi, sehingga banyak dimanfaatkan sebagai suplemen kesehatan (nutraceutical). Senyawa ini merupakan zat antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas dalam tubuh dan memiliki banyak kegunaan bagi kesehatan tubuh. Beberapa penelitian, salah satunya yang termuat dalam *Journal of Pharmacy and Pharmacology* menyebutkan bahwa xanthone mempunyai fungsi sebagai obat kanker.

Xanthones terdistribusi di kulit buah, buah, kayu, dan daun manggis, dengan aktivitas farmakologi yang cukup luas yaitu antioksidan, antitumor, antiinflamasi, antibakteri, antifungal, dan antiviral. Xanthones potensial menghambat tahapan karsinogenesis tumor pada fase inisiasi, promosi, dan progresi. Xanthone mempengaruhi regulasi jalur signal yang terlibat dalam induksi apoptosis dan modulasi siklus sel kanker. Xanthones merupakan senyawa polifenol dengan isopren trisiklik, jenis α - dan γ -mangostin terdapat melimpah di dalam kulit manggis.

Masyarakat di Indonesia umumnya menggunakan air rebusan kulit manggis untuk membantu pengobatan kanker. Ekstrak air memiliki aktivitas yang lebih poten. mekanisme aksi dan formulasi sediaan ekstrak air kulit manggis perlu dilakukan sebagai pengembangan alternatif pengobatan antikanker.

Tanaman Ara

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat obat dan telah digunakan secara empirik adalah tanaman ara (*Ficus auriculata Lour*). Tanaman ara diketahui memiliki senyawa bioaktif yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan dapat digunakan untuk mengatasi stres oksidatif yang merupakan dasar dari berbagai macam penyakit, salah satunya adalah kanker. Pemeriksaan fitokimia tanaman ara menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki berbagai metabolit sekunder seperti sterol/terpen, fenolik, flavonoid, kumarin, alkaloid, saponin dan tanin. Senyawa fenolik dan flavonoid, diketahui memiliki kemampuan sebagai antioksidan (Gaire, 2011).

Ekstrak Batang Murbei



Ekstrak batang murbei (*Morus alba* L.) mengandung senyawa alkaloid, fenol, flavanoid dan saponin. Ekstrak batang murbei (*Morus alba* L.) berpotensi sebagai antioksidan dan sebagai antikanker yang bekerja selektif terhadap sel kanker.

Ekstrak Daun Kelor

Kandungan gizi yang baik dalam daun *Moringa oleifera* adalah antioksidan dan potasium yang bermanfaat untuk mengobati kanker. Antioksidan akan bermanfaat dalam menghalangi perkembangan sel-sel kanker sedangkan potasium berfungsi untuk mendegradasi sel-sel kanker itu sendiri. Tingginya konsentrasi antioksidan dalam *Moringa oleifera*, dapat digunakan pada pasien dengan kondisi peradangan termasuk kanker (Toripah et al, 2014).

Selain antioksidan, daun kelor juga mengandung isothiocyanate yang berperan sebagai antikanker. Isothiocyanate berfungsi untuk menghambat proses angiogenesis. Selama perkembangan kanker, angiogenesis dapat diinduksi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah hipoksia akibat difusi oksigen yang terbatas (Hartono et al, 2019). Potensi pemanfaatan daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai pencegah dan agen antikanker karena kandugannya yang kaya akan antioksidan, zat bioaktif, β karoten, isothiocyanate, flavonoid dan lain lain.

Daun Sirsak, Binahong dan Benalu Mangga

Senyawa aktif yang sudah berhasil diidentifikasi sebagai antikanker yang berasal dari tanaman antara lain adalah flavonoid glikosida, tanin, stigmasterol, dan inhibitor histone deacetylase (HDAC). Senyawa ini terdapat pada beberapa tanaman misalnya sirsak, binahong, benalu dan lain sebagainya. Sampel segar daun sirsak, binahong dan benalu dihaluskan, dimaserasi dengan metanol. Kemudian ekstrak metanol dipartisi dengan pelarut n-heksan dan etil asetat sampai menghasilkan ekstrak air. Ekstrak air dipekatkan dan diskriming fitokimia kemudian diuji daya antioksidannya dengan metode DPPH ((1,1- difenil-2-pikrilhidrazil) dengan larutan kontrol berupa vitamin C. Ketiga ekstrak daun ini memiliki kandungan senyawa flavanoid, polifenol dan saponin. Diperoleh hasil IC₅₀ daun sirsak sebesar 6,23 ppm, daun binahong 3,30 ppm sedangkan pada daun benalu adalah 33,31 ppm. Ketiga daun ini memiliki potensi untuk mencegah kanker (Nunung dkk, 2015).

PENUTUP

Berdasarkan diskusi dapat disimpulkan bahwasannya antioksidan dapat melawan radikal bebas yang terdapat di dalam tubuh yang berasal dari metabolisme, polusi udara, pencemaran, sinar matahari dan sebagainya. Antioksidan alami adalah senyawa antioksidan yang diperoleh dari hasil ekstraksi bahan alami yang kita dapat dari alam seperti tumbuh-tumbuhan. Tumbuhan tersebut diantaranya rumput laut coklat, air rebusan kulit manggis, tanaman ara, ekstrak batang murbei, ekstrak daun kelor, daun



sirsak, binahong dan benalu manga. Dimana tumbuhan tersebut secara umum mengandung flavonoid.

REFERENSI

- Ahmad, H., Suprianto., Marhamah., Rasmidar. 2014. *Aktivitas Antikanker dan Antiproliferasi fraksi etanol sarang semut (Myrmecodya pendans) pada sel kanker lidah manusia SP-C1. Dentofasial*. Vol. 13, No.1, 1-6
- Akroma, T. (2016). The Difference of Ureum Level between Bodybuilding Enthusiasts and Aerobic Gymnastic Enthusiast. UMY Repository.
- Anam, S., Yuliet., Agus, R., Firmanita, D. Dewi, R., Muhammad, S.Z.2014. *Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Metanol Benalu Batu (Begonia sp.): ethnomedicine Suku Wana Sulawesi Tengah*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. Vol.12 No.1, 10- 16
- Asri Werdhasari.2014. *Peran Antioksidan Bagi Kesehatan*. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia. Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes, Kemenkes RI. Vol.3.2: 59-68
- Asril Burhan. 2019. *Efek antioksidan dan antikanker ekstrak batang murbei (Morus alba L.) secara in vitro*. Akademi Farmasi Kebangsaan Makassar. Jurnal Ilmiah Farmasi 7(1), 17-21.
- David Limanan et al.2018.*Kapasitas Total Antioksidan Dan Sitotoksitas Ekstrak Metanol Daun Ara (Ficus auriculata l.)*. Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran, dan Ilmu Kesehatan ISSN 2579-6402 (Versi Cetak) Vol. 2, No. 1
- Diachanty et al.2017. *Aktivitas Antioksidan Berbagai Jenis Rumput Laut Coklat Dari Perairan Kepulauan Seribu*. JPHPI 2017, Volume 20 Nomor 2. Available online: journal.ipb.ac.id/index.php/jphpi
- FA Sinaga and NN Martua Sihombing, “Perbedaan Pengaruh Pemulihan Aktif (Jogging) Dan Pemulihan Pasif (Duduk) Terhadap Penurunan Kadar Asam Laktat,” *Sains Olahraga J.Ilm. Ilmu Keolahragaan*, vol. 2, tidak. 1, hal. 31, 2019, doi: 10.24114/so.v2i1.12873.
- Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., dan Parkin. (2010). *Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: Globocan 2008*. Int J Cancer. 127: 2893–2917
- Fessenden, Fessenden. 1982. *Kimia Organik*. Jakarta: Erlangga
- Gaire, BP.; Lamichhane, R.; Sunar, CB.; Shilpakar, A.; Neupane, S.; Panta, S. (2011) *Phytochemical screening and analysis of antibacterial and antioxidant activity of ficus auriculata (lour) stem bark*. *Pharmacognosy Journal*, 3(21), 49-55.



- Gupita, C.M, Rahayuni, A. 2012. *Pengaruh berbagai ph Sari Buah Dan Suhu Pasteurisasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Tingkat Penerimaan Sari Kulit Buah Manggis*. Journal of Nutrition College. Volume 1 No. 1
- Halliwell, B.; Gutteridge, JMC. (2007). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, New York.
- Hartono DRN, Sulisetyawati TIB, Jularso E. 2019. *The Potential Effect of Moringa Oleifera Leaves Extract on Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Wistar Rat Oral Cancer Cells*. Universitas Airlangga. Surabaya. Dental Jurnal 52(2):71-75.
- Hermani MR. 2006. *Tanaman Berkhasiat Antioksidant*. Jakarta. Penebar Swadaya
- Kemenkes RI. 2018. *Riset Kesehatan Dasar*. Balitbang Kemenkes RI. Jakarta.
- Knuppel, R.; Hassan, M.; McDermott, J. (2012). *Preterm birth - mother and child*. Intech, Croasia
- Kuntorini, E.M., Astuti, M.D. 2010. *Penentuan Aktivitas Antioksi dan Dari Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak*, fmipa.unlam.ac.id/.../vol-4- No-1 pp , -15- 22
- Kurniasari, FN., Harti, LB., Ariestiningsih, AD., Wardhani, SO., Nugroho, S. 2017. *Buku Ajar Gizi dan Kanker*. UB Press. Malang.
- Nunung Kurniasih dkk. 2015. *Potensi Daun Sirsak (Annona muricata Linn), Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten) Steenis), Dan Daun Benalu Mangga (Dendrophthoe pentandra) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker*. Volume IX No. 1
- Pierson, DJ *Patofisiologi dan efek klinis hipoksia kronis*. diPerawatan Pernapasan 45, 39–53 (2000).
- Prabhakar, NR & Semenza, GL *Respons kardiorespirasi adaptif dan maladaptif terhadap hipoksia terus menerus dan intermiten yang dimediasi oleh faktor-faktor yang dapat diinduksi hipoksia 1 dan 2*. Ulasan Fisiologis 92, 967–1003 (2012).
- Purnomo, E. ., Catur I, F., & Flora, R. (2012). *Rustika-Adaptasi_Latihan_Interval.pdf*. Jurnal Iptek Olahraga, 14(1), 1–15.
- Robins. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Vol I, Edisi 7. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ruddon, R. (2007). *Cancer Biology. Edition: 4th* . Michigan: Oxford University Press. Hal: 26
- Sari Haryanti et al. 2017. *Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Air Dan Etanolik Kulit Manggis (Garcinia Mangostana Linn.) Pada Beberapa Model Sel Kanker*. Yuli Widiyastuti.



Volume10, No. 1, Agustus 2017 available online :
<https://www.researchgate.net/publication/324652166>

- Schild, M., Eichner, G., Beiter, T., Zügel, M., Krumholz-Wagner, I., Hudemann, J., Pilat, C., Krüger, K., Niess, A. M., Steinacker, J. M., & Mooren, F. C. (2016). Effects of Acute Endurance Exercise on Plasma Protein Profiles of Endurance-Trained and Untrained Individuals over Time. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4851935>
- Semenza, ekspresi gen yang diatur GL O2: *Kontrol transkripsi fisiologi kardiorespirasi oleh HIF-1*. *Jurnal Fisiologi Terapan* 96, 1173–1177 (2004).
- Siska Alicia Farma. 2021. *Optimasi Pengujian Kadar Laktat pada Atlet Menggunakan Metode Nanofotometri*. *Jurnal Fisika: Seri Konferensi*. Universitas Negeri Padang Indonesia. ICOMSET2020
- Sudiana, I.K. (2011). *Patobiologi Molekuler Kanker*. Jakarta: Penerbit Salemba Empat. Halaman 1, 45-52
- Susanto, E. *Olahraga Renang Sebagai Hidroterapi Dalam Mengatasi Masalah-Masalah Kesehatan*. *Medikora* 4, 50–74 (2008).
- Toripah SS, Abidjulu J, Wehantouw F. 2014. *Aktivitas Antioksidan Dan Kandungan Total Fenolik Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera Lam)*. Manado: *Jurnal Ilmiah Farmasi Unsrat* 3(4):37-43
- Valko, M.; Izakovic, M.; Mazur, M.; Rhodes, CJ.; Telser, J. (2004). *Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence*. *Molecular And Cellular Biochemistry*, 266, 37-56.