

Aktivitas Antikanker Nanokapsul Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Pengujian *in Vivo* pada Fibrosarkoma Mencit Jantan Balb/c

In Vivo Anticancer Activity of Nanoencapsulated Noni (*Morinda citrifolia* L.) Extract on Fibrosarcoma of Balb/c Male Mice

Nur Aisyah¹⁾, Lulus Kartika Ningtias¹⁾, Ancah Caesarina Novi Marchianti²⁾, Bambang Piluharto³⁾, Deltaningtyas Tri Cahyaningrum⁴⁾, Naning Retnowati⁴⁾, Nurud Diniyah¹⁾, Iswahyono⁵⁾, Riska Rian Fauziah^{1)*}

¹⁾Program Studi Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember, Jember

²⁾Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

³⁾Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pendidikan Alam, Universitas Jember

⁴⁾Program Studi Manajemen Agroindustri, Politeknik Negeri Jember

⁵⁾Program Studi Keteknikan Pertanian, Politeknik Negeri Jember

^{1,2,3)}Jalan Kalimantan No. 37 Kampus Tegal Boto, Sumbersari, Jember, Jawa Timur, Indonesia

^{4,5)}Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember, Jawa Timur, Indonesia

* Korespondensi Penulis: riska_rf.ftp@unej.ac.id

Submisi: 14 Mei 2022, Review: 23 September 2022, Diterima (*Accepted*): 28 Desember 2022

ABSTRACT

Noni (Morinda citrifolia L.) is one of the many herbs which known as anticancer agent. Nanoencapsulated form of noni extracts could help the body absorption and able to inhibit the proliferation of cancer cells in vitro. This study was conducted to examine the anticancer activity of nanoencapsulated noni extracts in vivo as the anti-proliferation agent of cancer cells. Noni extract was obtained by maceration method using water as a solvent. The nanocapsule of noni extracts was made using ionic gelation method by magnetic stirrer with speed of 1500 rpm. In vivo anticancer activity test was conducted in Balb/c male mice by comparing the treatment of nanoencapsulated noni extracts and non encapsulated extracts. The result showed that the nanoencapsulated noni extracts has a particle size of 27-59 nm. Percent of inhibition of nanocapsule on cancer cells (specifically on fibrosarcoma of Balb/c male mice) were equal to 54.75% (P2), while non-encapsulated is 49.72% (P1). Nanocapsule of noni extracts has anticancer activity better than non-encapsulated form on fibrosarcoma of Balb/c male mice.

Keywords: anticancer, nanoencapsulation, noni extract

PENDAHULUAN

Kanker merupakan sel yang berkembang secara abnormal dan cenderung bersifat ganas, sel ini bersifat merugikan karena akan mengambil nutrisi

dan oksigen dari *host* (Ferlay *et al.*, 2021). Nugroho (2020) menambahkan bahwa kanker merupakan sebuah sel abnormal yang mengalami pertumbuhan progresif di dalam tubuh manusia dan cenderung

menyerang organ tubuh lain. Pada umumnya gejala awal munculnya penyakit ini relatif ringan dan seringkali diabaikan oleh pasien sehingga tak jarang kanker baru teridentifikasi pada stadium lanjut (Scheiber, 2006). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* dari *World Health Organization* (WHO), sepanjang tahun 2020 jumlah penderita kanker di Indonesia hampir mencapai angka kasus 400 ribu dengan rincian total kematian sebesar 234.511 kasus (Sung *et al.*, 2021). Hal tersebut menjadikan Indonesia menduduki peringkat ke-8 dunia dengan penderita kanker terbanyak.

Indonesia kaya akan berbagai jenis tumbuhan yang bermanfaat, khususnya bagi kesehatan. Salah satu tanaman obat mendapat perhatian besar dari masyarakat adalah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) (Wang *et al.*, 2002). Sebelumnya, telah dilaporkan bahwa ekstrak buah mengkudu memiliki aktivitas sebagai antikanker, antitumor, antidiabetes, antibakteri, dan juga antikaries (Hiraizumi & Furusawa, 1999). Menurut Waha (2001), senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak buah mengkudu adalah rutin (golongan flavonoid) dan scopoletin (turunan dari coumarin) yang memiliki aktivitas antioksidan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Solomon pada tahun 1994 dengan 8000 orang yang mengonsumsi sari buah mengkudu, ternyata dapat menyembuhkan berbagai penyakit seperti mengobati penderita kanker sebesar 67%, diabetes sebesar 83%, tekanan darah tinggi sebesar 87%, artritis 80%, dan penyakit lainnya (Pohan & Antara, 2011). Mengkudu memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, akan tetapi masyarakat kurang menyukai baunya yang tidak

menyenangkan (Nelson, 2006). Upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi bau tersebut dan mempertahankan ekstrak mengkudu adalah nanokapsulasi (Sugita, 2006) menggunakan bahan penyalut (*coating agent*). Upaya ini dapat melindungi ekstrak mengkudu dari pengaruh suhu, cahaya, kondisi lingkungan, dan menghilangkan bau yang tidak sedap. Bahan yang dapat digunakan sebagai penyalut adalah kitosan (Kencana, 2009).

Penelitian aktivitas antikanker nanokapsul ekstrak mengkudu telah dilakukan secara *in vitro*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nanokapsul mengkudu secara efektif dapat menekan pertumbuhan sel-sel kanker paru-paru A549 (Citrawani, 2012). Efektivitas nanokapsul ekstrak mengkudu belum pernah dilaporkan dengan pengujian *in vivo* pada hewan coba sehingga perlu dilakukan pengembangan penelitian uji aktivitas antikanker nanokapsul ekstrak mengkudu secara *in vivo* sebagai salah satu anti proliferasi sel kanker. Hipotesis dari penelitian ini adalah nanokapsul ekstrak mengkudu dapat menghambat proliferasi sel kanker (fibrosarkoma) pada mencit jantan secara *in vivo*. Manfaat dari penelitian ini yaitu sebagai informasi tentang nanokapsul ekstrak mengkudu menghambat proliferasi sel kanker dan meningkatkan nilai ekonomis mengkudu serta kitosan sebagai alternatif sediaan *nutraceutical*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari alat yang

digunakan untuk ekstraksi mengkudu yaitu gelas pengaduk, pemanas air, erlenmeyer, magnetik stirer. Alat-alat yang digunakan untuk pembuatan nanopartikel yaitu kertas saring (*Whatman*), neraca digital (*Ohaus*), *vacuum evaporator*, *spray dryer* (*Buchi*), *DelsaTM Nano Submicron Particle size analyzer* (*Beckam Coulter*), dan alat gelas (*glassware*). Peralatan yang digunakan untuk mengetahui ukuran partikel yaitu instrumen TEM (*transmission electron microscopic* merk *Jeol* type *JEM 1400*). Peralatan untuk pengujian *in vivo* terdiri dari sonde, jarum suntik, kandang mencit, pisau, mikroskop, timbangan analitik, *beaker glass*, pipet ukur, dan kaliper digital.

Bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi simplisia mengkudu yang dibuat dari buah mengkudu dengan kematangan sedang, kitosan, asam asetat 1%. Bahan yang digunakan dalam pengujian *in vivo* adalah mencit jantan strain *Balb/c* berumur 2-3 bulan, benzo(a)pirena, minyak zaitun, *tween 80*, dan larutan biologis *NaCl*.

Tahapan Penelitian

Pembuatan Ekstrak Mengkudu (*Rohman, 2006*)

Ekstrak mengkudu dibuat dengan cara maserasi dengan menggunakan pelarut air. Buah mengkudu sebanyak 3 kg dicuci bersih kemudian ditiriskan dan dipotong-potong tipis. Potongan buah selanjutnya dikeringkan pada oven dengan suhu 50°C. Pengeringan dilakukan selama 3 hari, sampai potongan buah benar-benar kering berbentuk kepingan, selanjutnya dibuat serbuk kering (*simplisia*) dengan cara dihancurkan menggunakan blender. Serbuk kering buah mengkudu dimasukkan dalam maserator, sebanyak 50 gram mengkudu

kering dilarutkan dalam 500 mL akuades, direndam selama 6 jam sambil sekali-sekali diaduk. Campuran larutan kemudian didiamkan sampai 24 jam. Maserat dipisahkan dan proses diulangi 2 kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua maserat dikumpulkan dan diuapkan dengan penguap vakum hingga diperoleh ekstrak kental. Rendemen yang diperoleh ditimbang dan dicatat.

Pembuatan Nanokapsul (*Citrawani, 2012*)

Pembuatan gel kitosan dilakukan dengan melarutkan kitosan sebanyak 1,5 gram dalam 100 mL asam asetat 1%. Pengecilan ukuran (*sizing*) dilakukan melalui metode homogenisasi dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Masing-masing 100 mL larutan kitosan dilakukan metode pengecilan ukuran selama 60 menit, sampai terlihat larutan jernih. Pembuatan nanokapsul ekstrak mengkudu dilakukan melalui tahap emulsifikasi dengan penambahan 50 mikroliter *tween 80* 0,1%. Campuran emulsi (ekstrak mengkudu dan *tween*) tersebut diproses lebih lanjut dengan menggunakan pengeringan dengan metode *spray drying* yang dikombinasi dengan *sizing* menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 1500 rpm.

Analisis Ukuran Partikel (*Kim et al., 2006*)

Larutan mengkudu sebanyak 2-3 tetes dianalisis menggunakan instrumen TEM (*transmission electron microscopic*) untuk mengetahui distribusi ukuran partikel. Difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan milimeter, *counter principle* untuk mengukur dan menghitung partikel yang berukuran mikron sampai dengan milimeter dan penghamburan sinar untuk mengukur

partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer.

Pembuatan Sediaan Bahan Uji (Taskin et al., 2009)

Sediaan bahan uji dibuat dengan cara mensuspensikan nanokapsul mengkudu dengan 2% larutan *tween* 80 dalam larutan fisiologi NaCl 0,9%. Dosis ekstrak mengkudu dan *nanokapsul* yang diberikan masing-masing yaitu 0,4% dari total pelarut. Kontrol yang digunakan adalah 2% larutan *tween* 80 dalam larutan fisiologis NaCl 0,9% tanpa nanokapsul mengkudu. Sediaan yang disondekan baik uji maupun kontrol disesuaikan dengan berat badan mencit sehingga dosis mencapai 250 mg/kg BB selama 10 hari. Pembuatan sediaan bahan uji dan kontrol dilakukan pada saat akan digunakan.

Perlakuan Hewan Uji (Smeltzer, 1996 yang Dimodifikasi)

Hewan coba berupa mencit jantan strain Balb/c berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20–30 gram sebanyak 20 ekor dibagi 4 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor yang dipilih secara acak. Sebelum diberikan perlakuan, mencit diadaptasi selama 1 minggu agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan yang baru. Modifikasi perlakuan diberikan pada pemberian dosis yang disesuaikan dengan sampel yang digunakan yaitu nanokapsul mengkudu. Tiga kelompok mencit perlakuan diinduksi dengan 0,1 mL benzo(a)pirena 0,3% b/v sebanyak 10× setiap 2 hari sekali secara sub kutan. Setelah itu mencit dibiarkan kurang lebih 3 bulan hingga mencit menderita kanker yang ditandai dengan munculnya benjolan. Berikutnya diberi sediaan bahan

uji maupun kontrol setiap hari selama 10 hari dengan dosis 250 mg/kg BB. Perlakuan terhadap mencit merupakan modifikasi disesuaikan dengan sampel yang digunakan, yaitu terdiri dari kontrol negatif: CMC-Na 1% (K-); kontrol positif: benzo(a)pirene (K+); benzo(a)pirene dan ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB (P1); Benzo(a)pirene dan nanokapsul 250 mg/kg BB (P2).

Pada hari berikutnya, mencit dikorbakan dengan larutan ether. Jaringan kanker diukur diameternya dan diambil untuk dibuat sediaan histopatologi, selanjutnya perubahan gambaran histopatologi fibrosarkoma mencit jantan tersebut dibaca secara deskriptif dan dianalisis. Jaringan kanker dibuat preparat histologi dengan metode parafin dan dilakukan pengamatan histologi.

Metode Analisis

Pada penelitian aktivitas antikanker nanokapsul mengkudu secara *in vivo* terhadap fibrosarkoma pada mencit jantan, analisis dilakukan secara klinis dengan mengukur diameter sel kanker dan secara definitif berdasarkan perubahan gambaran sediaan histopatologi. Analisis dilakukan dengan mengukur diameter kanker yang timbul pada tubuh mencit sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji berupa ekstrak mengkudu dan nanokapsul masing-masing dosis adalah 250 mg/kg BB yang diberikan setiap hari selama 15 hari. Mencit yang sudah menderita kanker mulai diberikan sediaan uji.

Pada akhir perlakuan, diameter kanker pada mencit diukur dengan kaliper digital dengan mengukur panjang dan lebar tumor kembali kemudian mencit dikorbakan untuk dilakukan pembedahan.

Jaringan kanker dipisahkan dengan jaringan lain dan dibuat preparat histopatologi. Hasil pengukuran diameter kanker sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji dikumpulkan dan dianalisis sehingga diperoleh nilai *relative tumor volume* (RTV) dan *tumor volume* (TV) yang dihitung berdasarkan persamaan berikut:

$$RTV = \frac{V_t \text{ (volume setelah perlakuan)}}{V_o \text{ (volume sebelum perlakuan)}}$$

$$TV = 0,52 \times A \times B^2$$

Keterangan: A = diameter terpanjang
B = diameter terpendek

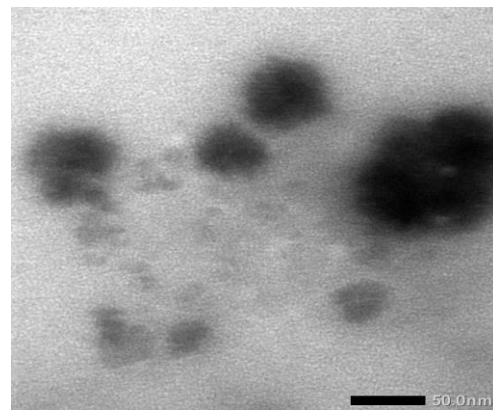
Nilai RTV selanjutnya digunakan untuk memperoleh nilai *relative tumor growth ratio* T/C (%) pada kelompok perlakuan dosis 60 mg/kg BB dan 120 mg/kg BB sebagai indeks evaluasi dari aktivitas antikanker (Guo *et al.*, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi dari mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diperoleh larutan kental berwarna coklat. Rendemen nanokapsul sebanyak 3% dari berat ekstrak. Hal ini karena konsentrasi penyalut yakni kitosan hanya 1,5% sehingga berpengaruh terhadap rendemen akhir yang dihasilkan. Jumlah bahan penyalut sangat berpengaruh terhadap rendemen yang dihasilkan. Semakin tinggi jumlah konsentrasi bahan penyalut maka semakin tinggi rendemen yang dihasilkan, dan sebaliknya semakin rendah konsentrasi bahan penyalut maka semakin rendah rendemen yang dihasilkan (Lucas *et al.*, 2020).

Ukuran Partikel Nanokapsul Ekstrak Mengkudu

Suatu partikel dinyatakan sebagai nano dengan ukuran sekitar 10-1000 nm (Mohanraj, 2006). Ukuran partikel nanokapsul ekstrak mengkudu dengan menggunakan TEM (*transmission electron microscopy*) sebesar 27-59 nm. Hal ini membuktikan bahwa nanokapsul ekstrak mengkudu dalam penelitian ini memiliki ukuran nano. Nanokapsul ekstrak mengkudu tersaji pada **Gambar 1**. Ukuran partikel nanokapsul memiliki *range* yang sempit berkisar antara 27-59 nm (**Gambar 1**). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak mengkudu dan bahan penyalut dapat berinteraksi dengan baik dan proses *sizing* dengan homogenizer dapat berjalan optimal. Selain itu, penambahan *tween* 80 yang berperan sebagai surfaktan juga mampu menstabilkan pecahan partikel yang terbentuk (Kim, 2006).



Gambar 1. Ukuran partikel nanokapsul ekstrak mengkudu berkisar antara 27-59 nm menggunakan TEM (*transmission electron microscopy*) ditunjukkan dengan skala yang tertera

Aktivitas Antikanker Nanokapsul Ekstrak Mengkudu secara *in Vivo*

Berdasarkan pengamatan histologi, kanker pada mencit adalah fibrosarkoma,

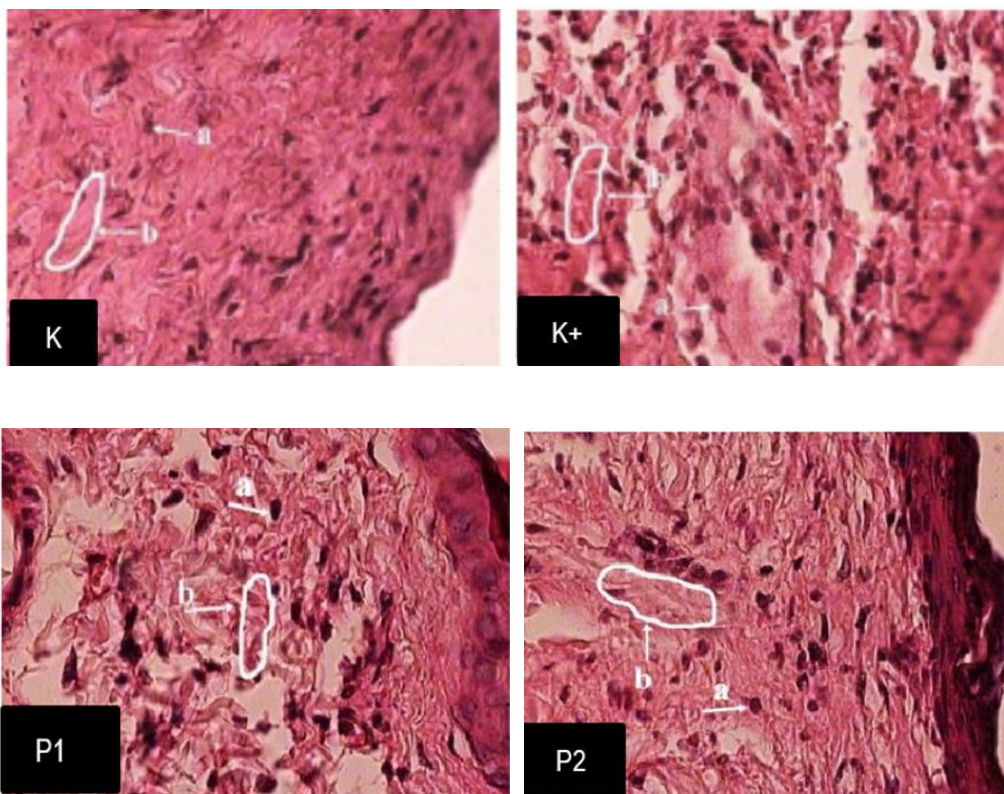
ditunjukkan dengan penebalan lapisan dermis, nekrosis, sel mitosis, dan polimorfisme inti sel. Pada penelitian aktivitas antikanker nanokapsul mengkudu secara *in vivo* terhadap fibrosarkoma pada mencit jantan, analisis dilakukan secara klinis berdasarkan ukuran kanker (benjolan yang ditimbulkan). Berdasarkan aktivitas antikanker pada hewan uji (mencit jantan strain Balb/c), setelah diberi perlakuan pada hewan uji menunjukkan bahwa nilai persen hambatan pada hewan uji terinfeksi kanker yang diberi perlakuan dengan ekstrak mengkudu (P1) sebesar 49,72% (**Tabel 1**). Persen hambatan pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian Taskin *et al.* (2009) yaitu persen hambatan sel tumor pada tikus betina sebesar 40%. Namun jika dibandingkan dengan persen hambatan nanokapsul ekstrak mengkudu

pada sel kanker, nilainya lebih tinggi daripada ekstrak mengkudu yakni sebesar 54,75% (P2). Hal ini menunjukkan bahwa ukuran nano partikel dapat meningkatkan daya absorpsi bahan aktif oleh sel kanker.

Tabel 1. Nilai persen hambatan pada kanker fibrosarkoma

Kelompok	RTV	% Hambatan
K-	-	-
K+	1,001	0%
P1	0,972	49,72%
P2	0,955	54,75%

Keterangan: K- = kontrol negatif : CMC-Na 1%
K+ = kontrol positif :
benzo(a)pirene;
P1 = benzo(a)pirene dan ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB
P2 = benzo(a)pirene dan nanokapsul ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB
RTV = *relative tumor volume*



Gambar 2. Gambaran histologi jaringan kulit mencit: sel fibroblas (a) dan serat kolagen (b) pada perbesaran 400x perlakuan kontrol negatif (K-); kontrol positif (K+); benzo(a)pirene dan ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB (P1); benzo(a)pirene dan nanokapsul ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB (P2)

Ukuran nano memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga proses pelepasan bahan aktif lebih cepat dan terkendali selama pengangkutan dan di tempat lokalisasi (Mohanraj *et al.*, 2006). Selain itu, nanopartikel biodegradabel mampu berpenetrasi di antara kapiler maupun sel tubuh kecil sehingga terakumulasinya obat pada lokasi sasaran di dalam tubuh (Hartig *et al.*, 2007).

Pengamatan efek antikanker berdasarkan irisan anatomi histopatologi dari jaringan fibrosarkoma mencit yang diinduksi dengan benzo(a)pyren (K+) berbeda dengan jaringan kulit mencit tanpa perlakuan (K-). **Gambar 2** menunjukkan bahwa pemberian ekstrak mengkudu berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel fibroblas mencit bila dibandingkan dengan gambaran histopatologi dari kelompok kontrol negatif dan kontrol positif menunjukkan terjadinya perubahan gambaran histopatologi yang cukup berbeda. Pada pengamatan preparat histopatologi pada positif lebih banyak dijumpai sel nekrosis. Perlakuan dengan ekstrak mengkudu diketahui dapat memperbaiki serat kolagen pada jaringan kulit mencit. Berdasarkan **Gambar 2**, mencit dengan perlakuan P2 [benzo(a)pirene dan nanokapsul ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB] diketahui memiliki aktivitas perbaikan serat kolagen yang lebih baik dibandingkan dengan P1 [benzo(a)pirene dan ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB]. Hal tersebut artinya ekstrak mengkudu dalam bentuk nanokapsul lebih baik dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Menurut Chuan *et al.* (2017), komponen aktif bahan alam dalam bentuk nanopartikel memiliki bioaktivitas yang lebih baik karena dalam bentuk nano

memiliki stabilitas yang lebih baik, meningkatnya indeks absorpsi dan bioavailabilitas.

KESIMPULAN

Sediaan nanokapsul ekstrak mengkudu yang dihasilkan dalam penelitian ini yaitu 27-59 nm. Bentuk sediaan nanokapsul sangat berpotensi dalam pengembangan senyawa antikanker karena memiliki efektivitas antikanker yang lebih tinggi jika dibandingkan bentuk ekstrak biasa. Penggunaan dosis nanokapsul ekstrak mengkudu 250 mg/kg BB (P2) dapat menghambat proliferasi sel kanker fibrosarkoma sebesar 54,75%.

DAFTAR PUSTAKA

- Chuan, L., Jia, Z., Jiao, Z.Y., Fang, N.S., Jun, C., Qian, W., Ping, N.S., Yuan, D.Z., & Shu, W. (2017). Biocompatible and biodegradable nanoparticles for enhancement of anti-cancer activities of phytochemicals. *China Journal of Natural Medicine*, 13(9), 641–652. DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30061-3
- Citrawani, E. (2012). "Antiproliferasi Sel Kanker dan Karakterisasi Nanokapsul Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia* L)". Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., & Piñeros, M. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, pp. 1–12. DOI: 10.1002/ijc.33588
- Hartig, S.M., Greene, R.R., DasGupta, J., & Carlesso, C. (2007). Multifunction nanoparticulate polyelectrolyte complexes. *Pharmaceutical Resources*, 24(12), 2353–2369. DOI: 10.1007/s11095-007-9459-1

- Hiraizumi, A., & Furusawa, E. (1999). An immune-modulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) with antitumor activity. *Phytotherapy Resources*, 13(5), 380–387. DOI: 10.1002/(sici)1099-1573(199908/09)13:5<380::aid-ptr463>3.0.co;2-m
- Kencana, R. (2009). "Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan Viskositas dan Bobot Molekul". Skripsi. Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Kim, D.G. (2006). Retinol-encapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 319(1-2), 130–138. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.03.040
- Lucas, J., Ralaivo, M., Estevinho, B.N., & Rocha, F. (2020). A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products. *Powder Technology*, 362, 428–435. DOI: 10.1016/j.powtec.2019.11.095
- Mohanraj, V.J. (2006). Nanoparticles - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), 561–573. DOI: 10.4314/tjpr.v5i1.14634
- Nelson, W. (2006). *Morinda citrifolia* (Noni). *Species Profiles for Pasific Island Agroforestry*. [terhubung berkala]. (www.traditional.org). [Diakses tanggal 10 September 2014].
- Nugroho, K.D. (2020). Studi fenomenologi: Pengabaian gejala awal kanker mengakibatkan respon negatif bagi klien dan keluarga. *Jurnal Keperawatan Malang*, 5(1), 46–54. <https://doi.org/10.36916/jkm.v5i1.105>
- Pohan, H.G., & Antara, N.T. (2011). Pengaruh penambahan madu dan asam sitrat terhadap karakteristik minuman fungsional dari sari buah mengkudu. *Forum Komunikasi IHP*, 4, 11–20.
- Rohman, L. (2006). Aktivitas antioksidan, kandungan fenolik total ekstrak etil asetat buah mengkudu serta fraksi-fraksinya. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17, 136–142.
- Schreiber, D. (2007). *Hidup bebas kanker*. Rani Ekawati, penerjemah. Bandung: Mizan Media Utama. Terjemahan dari: *Anticancer: A New Way of Life*.
- Smeltzer, S.C. (1996). *Buku ajar keperawatan Medikal-bedah Brunner & Suddarth*. Vol. 1 Edisi 8. Alih Bahasa oleh Agung Waluyo dkk 2001. Jakarta: EGC Press.
- Solomon, N. (1998). *Noni. Nature's amazing healer*. Woodland Publ. Pleasant Grove, Utah, USA.
- Sugita, S. (2006). "Pengaruh Kadar PEG 600 Terhadap Mutu Fisik Tablet Ekstrak Mengkudu dalam Dispersi Padat Ekstrak Mengkudu PEG 600 yang Dibuat secara Cetak Langsung". Skripsi. Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71, 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
- Taskin, E.I., Dar, K.A., Kapucu, A., Osanc, E., Dogruman, H., Eraltan, H., & Ulukaya, E. (2009). Apoptosis-inducing effect of *Morinda citrifolia* and doxorubicin on the ehrlich ascites tumor in BALB-c mice. *Cell Biochemical Function*, 27(8), 542–546. DOI: 10.1002/cbf.1604
- Wang, M.Y., Brest, B.J., Jensen, C.J., Nowicki, D., Su, C., Palu, A.K., & Andersen, G. (2002). *Morinda citrifolia* (noni): A

literature review and recent advances in
noni research. *Acta Pharmacology*,
23(12), 1.127–1.141.
[https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.
018](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018)

Waha, M.G. (2001). *Sehat dengan mengkudu*.
Jakarta: MSF Group.