

**UJI SITOTOKSISITAS ISOLAT ANDROGRAFOLID
DARI HERBA SAMBILOTO [*Andrographis paniculata* (Burm.F.)]
TERHADAP LINI SEL KANKER PARU A-549 DAN PROSTAT
DU-145 DENGAN METODE REDUKSI RESAZURIN**

SKRIPSI

**TOMA CRUISE HENDARYONO
A192023**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2023**

**UJI SITOTOKSISITAS ISOLAT ANDROGRAFOLID
DARI HERBA SAMBILOTO [*Andrographis paniculata* (Burm.F.)]
TERHADAP LINI SEL KANKER PARU A-549 DAN PROSTAT
DU-145 DENGAN METODE REDUKSI RESAZURIN**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**TOMA CRUISE HENDARYONO
A192023**



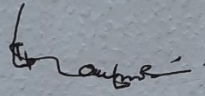
**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2023**

**UJI SITOTOKSISITAS ISOLAT ANDROGRAFOLID
DARI HERBA SAMBILOTO [*Andrographis paniculata* (Burm.F.)]
TERHADAP LINI SEL KANKER PARU A-549 DAN PROSTAT
DU-145 DENGAN METODE REDUKSI RESAZURIN**

**TOMA CRUISE HENDARYONO
A192023**

Agustus 2023

Disetujui oleh:



Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah R.Ws.
(Pembimbing-1)



Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek.
(Pembimbing-2)



Dr. apt. Irma Erika Herawati, M.Si.
(Pembimbing-3)

Kutipan atau saduran, baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

For Behold, this bachelor thesis is presented for my beloved parents
(*Imas Komariah Hendaryono & Bambang Hendaryono*),
and all of *the family members* who have been so affectionate and
supportive towards me in every situation.

Last but not least exceedingly THANKS to...

The Church of Jesus Christ of Latter-day Saints.

ABSTRAK

Kanker paru dan prostat masih menjadi kasus prevalensi tertinggi hingga saat ini di dunia, termasuk Indonesia sehingga diperlukan beberapa alternatif terapi yang tidak hanya dengan radiasi, atau berupa obat-obat kimiawi, namun juga dapat menggunakan obat yang berasal dari bahan alam dalam bentuk ekstrak atau isolat dengan efek samping yang relatif rendah. Salah satu bahan alam yang memiliki aktivitas sitotoksitas adalah sambiloto [*Andrographis paniculata* (Burm.F.)]. Tanaman ini memiliki kandungan senyawa bioaktif andrografolid yang berperan memberikan aktivitas sitotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk menguji sitotoksitas isolat andrografolid terhadap lini sel kanker paru A-549 dan lini sel kanker prostat DU-145. Uji sitotoksitas dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode reduksi resazurin dengan reagen *Presto Blue*. Variasi konsentrasi isolat yang digunakan adalah sebanyak 8 serial dengan rasio 1:2, dimulai dari 1.000 ppm hingga 7,81 ppm. Kontrol positif yang digunakan adalah doxorubisin HCl untuk A-549 dan cisplatin untuk DU-145. Parameter sitotoksik yang digunakan adalah IC_{50} yang ditentukan dengan menggunakan *software* GraphPad Prism versi 8. Hasil penelitian menunjukkan bahwa isolat andrografolid memiliki sitotoksitas dengan nilai IC_{50} berturut-turut 47,28 $\mu\text{g/mL}$ terhadap lini sel kanker A-549, dan 49,35 $\mu\text{g/mL}$ terhadap lini sel kanker DU-145 yang keduanya ini dikategorikan sebagai sitotoksik sedang. Nilai IC_{50} yang dihasilkan ini dinilai masih lebih lemah apabila dibandingkan dengan kontrol positif.

Kata kunci: Sitotoksitas, isolat andrografolid, A-549, DU-145, *Presto Blue*.

ABSTRACT

Lung and prostate cancer are still the highest prevalence cases to date in the world, including Indonesia, so several alternative therapies are needed not only with radiation or in the form of chemical drugs, but can also use drugs derived from natural ingredients in the form of extracts or isolates with relatively low side effects. One of the natural ingredients that have cytotoxic activity is sambiloto [Andrographis paniculata (Burm.F.)]. This plant contains andrographolide bioactive compounds which play a role in providing cytotoxic activity. This study aims to examine the cytotoxicity of andrographolide isolates against lung cancer cell line A-549 and prostate cancer cell line DU-145. Cytotoxicity test was carried out in vitro using the resazurin reduction method with Presto Blue reagent. Variations in the isolate's concentration used were 8 series with a ratio of 1:2, starting from 1,000 ppm down to 7.81 ppm. The positive controls used were doxorubicin HCl for A-549 and cisplatin for DU-145. The cytotoxic parameter used was IC_{50} which was determined using GraphPad Prism version 8 software. The results showed that andrographolide isolates had cytotoxicity with IC_{50} values of 47.28 μ g/mL against the A-549 cancer cell line, and 49.35 μ g/mL against the DU-145 cancer cell line, both of which were categorized as moderately cytotoxic. The resulting IC_{50} value is considered weaker when compared to the positive control.

Keywords: Cytotoxicity, andrographolide isolate, A-549, DU-145, Presto Blue

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanya bagi Allah Bapa Yang Kekal dan Sang Putra, Tuhan Yesus Kristus, serta Roh Kudus oleh karena anugerah yang melimpah tercurahkan, kemurahan dan kasih setia yang besar sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi yang berjudul “**Uji Sitotoksitas Isolat Andrografolid Dari Herba Sambiloto [*Andrographis paniculata* (Burm.F.)] Terhadap Lini Sel Kanker Paru A-549 Dan Prostat DU-145 Dengan Metode Reduksi Resazurin**”.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah R.Ws., Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek., dan Dr. apt. Irma Erika Herawati M.Si., atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. apt. Siti Uswatun Hasanah, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan serta motivasi selama melaksanakan perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Seluruh staf dosen, asisten laboratorium, staf administrasi, serta jajaran karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, terima kasih atas ilmu, pengalaman, dan bantuan yang telah diberikan selama perkuliahan,
6. Penanggung jawab dan asisten Laboratorium Sentral Aktivitas Biologi Universitas Padjajaran, yang telah membantu memberikan pelatihan dan mengawasi serta membimbing selama penelitian dilakukan,
7. Teman-teman STFI angkatan 2019 yang telah sama-sama berjuang dan telah memberikan inspirasi selama masa-masa kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut membantu dan mendukung hingga akhirnya skripsi ini selesai.

Dalam penyusunan skripsi ini tentunya masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan penulis yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini memberikan manfaat khususnya bagi penulis sendiri, dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2023
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	
Error! Bookmark not defined.	
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Siklus Sel	4
2.2 Apoptosis	5
2.3 Kanker.....	6
2.4 Karsinogenik.....	7
2.5 Tanaman Sambiloto	8
2.6 Isolat Andrografolid.....	10
2.7 Kultur Sel.....	10
2.8 Uji Sitotoksitas.....	12
2.9 Uji Reduksi Resazurin	12

	2.10 Lini Sel Kanker Paru A-549	13
	2.11 Lini Sel Kanker Prostat DU-145.....	14
	2.12 Doxorubisin HCl.....	15
	2.13 Cisplatin.....	16
BAB III	TATA KERJA.....	17
	3.1 Alat.....	17
	3.2 Bahan	17
	3.3 Metode Penelitian	17
	3.3.1 Bagan Alur Penelitian.....	19
	3.3.2 Prosedur Penelitian	19
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	36
	4.1 Analisis Penggunaan Metode Uji Sitotoksisitas.....	36
	4.2 Hasil Konfluen Kultur Sel	39
	4.3 Hasil Analisis Hemositometer	41
	4.4 Hasil Perlakuan Sampel.....	43
	4.5 Hasil Uji Resazurin.....	46
	4.6 Hasil Analisis Data Uji Sitotoksisitas.....	48
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	55
	5.1 Simpulan.....	55
	5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	55
	DAFTAR PUSTAKA	56
	LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil Perhitungan Jumlah Sel Yang Tersedia	43
4.2 Perhitungan Volume Pengenceran Suspensi Sel	43
4.3 Hasil Absorbansi dan Hasil Perhitungan % Sel Hidup Isolat Andrografo - lid Terhadap Sel A-549.....	49
4.4 Hasil Absorbansi dan Hasil Perhitungan % Sel Hidup Isolat Andrografo - lid Terhadap Sel DU-145.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Siklus Hidup Pada Sel Eukariotik.....	4
2.2 Tanaman Sambiloto	8
2.3 Struktur Kimia Andrografolid.....	9
2.4 Fase Pertumbuhan Sel Kultur	11
2.5 Reaksi Reduksi Senyawa Resazurin	13
2.6 Lini Sel Kanker A-549.....	14
2.7 Lini Sel Kanker DU-145	14
2.8 Struktur Kimia Doxorubisin	15
2.9 Struktur Kimia Cisplatin.....	16
3.1 Bagan Alur Penelitian.....	19
3.2 Kolom Hemositometer.....	24
3.3 Pemetaan Sel.....	26
3.4 Teknik Pengenceran Sampel Isolat Andrografolid.....	32
3.5 Pemetaan Perlakuan Sampel dan Kontrol Media.....	33
3.6 Pemetaan Reagen Resazurin <i>Presto Blue</i>	34
3.7 Pengaturan Aplikasi Tcan I-Control	35
4.1 Hasil Visualisasi Konfluen Sel 70-80% Perbesaran 4x.....	40
4.2 Hasil Visualisasi Mikroskopik Morfologi Sel A-549 dan DU-145 Perbesaran 20x	40
4.3 Hasil Visualisasi Hemositometer Perbesaran 4x Terhadap Stok Suspensi Sel A-549	42
4.4 Hasil Visualisasi Hemositometer Perbesaran 4x Terhadap Stok Suspensi Sel DU-145	42
4.5 Hasil Visualisasi Mikroskopik Setelah Perlakuan Sampel Terhadap A-549 Pada Perbesaran 20x	44
4.6 Hasil Visualisasi Mikroskopik Setelah Perlakuan Sampel Terhadap DU-145 Pada Perbesaran 20x.....	45
4.7 Hasil Uji Resazurin Pada A-549.....	46
4.8 Hasil Uji Resazurin Pada DU-145	47
4.9 Nilai IC ₅₀ Isolat Andrografolid Terhadap Lini Sel Kanker A-549	50
4.10 Nilai IC ₅₀ Isolat Andrografolid Terhadap Lini Sel Kanker DU-145	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sarana & Instrumen Pengujian Sitotoksitas.....	62
2. Hasil Proses Reaksi Perubahan Warna Metode Resazurin.....	63
3. <i>Certificate of Analysis</i> (COA) Isolat Andrografolid.....	65

DAFTAR PUSTAKA

- Abcam plc. (2023) 'Counting Cells Using a Hemocytometer', Cambridge, UK: *Abcam Protocol*, pp. 1-3.
- Adiyasa, Ario Bima, (2021) 'Isolasi dan Elusidasi Struktur Fustin Dari Ekstrak Metanol Batang Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff) Serta Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7)', *Skripsi Sarjana Sains*, Fakultas Sains dan Teknologi Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, pp. 60-67.
- Altaf, Muhammad, *et al.* (2019) 'Potent In Vitro and In Vivo Anticancer Activity of New Bipyridine and Bipyrimidine Gold (III) Dithiocarbamate Derivatives', *Cancers* 11, pp. 474.
- Amarox Pharma Global, PT. (2019) 'Cilatin 50 Cisplatin Injeksi – Leaflet', *Telangana India: Hetero Labs Ltd.*, Unit VI, pp. 3-7.
- American Cancer Society, (2023a) 'Treating Non-Small Lung Cancer', USA: *American Cancer Society*, pp. 15-18.
- American Cancer Society, (2023b) 'Treating Prostate Cancer', USA: *American Cancer Society*, pp. 42-46.
- American Type Culture Collection (ATCC). (2022a) 'A549: CCL-185 Product Sheet', <https://www.atcc.org/products/ccl-185>, University Boulevard Manassas, pp. 1-7.
- American Type Culture Collection (ATCC). (2022b) 'DU145: HTB-81 Product Sheet', <https://www.atcc.org/products/htb-81>, University Boulevard Manassas, pp. 1-6.
- Aslantürk Ö. S. (2018) 'In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages', *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*, pp. 1–18.
- Atun, Sri. (2014) 'Metode Isolasi dan Identifikasi Struktur Senyawa Organik Bahan Alam', Universitas Negeri Yogyakarta: *Jurnal Konservasi Cagar Budaya Borobudur*, Volume 8, No 2, hal. 53-61.
- Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balitro). (2019) 'Tanaman Obat: Warisan Tradisi Nusantara Untuk Kesejahteraan Rakyat', *Kementrian Pertanian Indonesia*, hal. 16-17.
- Banerjee, M., *et al.* (2016) 'Endoplasmic reticulum stress and IRE-1 signaling cause apoptosis in colon cancer cells in response to andrographolide treatment', *Oncotarget* 7(27), pp. 41432- 41444.
- Barde, Mohini P. & Prajakt J. Barde, (2012) 'What to Use to Express The Variability of Data: Standard Deviation or Standard Error of Mean?', *Perspectives in Clinical Research* Vol. 3, (3), pp. 113-116.

- Beale, John M. & John H. Block. (2011) 'Organic Medicinal & Pharmaceutical Chemistry', *Wolters Kluwer*: USA, pp. 1-2.
- Boncler, *et al.* (2014) 'Comparison of *PrestoBlue* and MTT Assays of Cellular Viability in The Assessment of Anti-Proliferative Effects of Plant Extracts on Human Endothelial', Polandia: *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 69, pp. 9-16.
- Cayman Chemical Co. (2022) 'Product Information - Andrographolide', USA: *Cayman Chemical Co*, pp. 1.
- Çelik, T. (2018) 'Cytotoxicity', London: *IntechOpen*, pp. 1-5.
- Chao, W. & B. Lin. (2010) 'Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (*Chuanxinlian*)', *Chin Med* (5), pp. 17.
- Chen, S. F., *et al.* (2015) 'Meloxicam increases intracellular accumulation of doxorubicin via downregulation of multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) in A549 cells', *Genetics and Molecular Research*, 14(4), pp. 14548-14560
- Chochinov, H. M. & W. Breitbart. (2009) 'Handbook of psychiatry in palliative medicine', USA: *Oxford University Press*, pp. 1-592.
- Dai Y., *et al.* (2018) 'Overview of Pharmacological Activities of *Andrographis paniculata* and its Major Compound Andrographolide', China: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, pp. 4-30.
- Damasuri, A. Ridha, *et al.* (2020) 'Cytotoxicity of ((E)-1-(4-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one) on Helacell line', Yogyakarta: *Ikatan Farmakologi Indonesia Universitas Gadjah Mada*, pp. 54-59.
- Direktorat Jendral Kefarmasian dan Kesehatan. (2017) 'Farmakope Herbal Indonesia', Edisi ke-2, Jakarta: *Kementrian Kesehatan RI*, hal. 378-382.
- Drews J. (2000) 'Drug discovery: a historical perspective', *Science*, pp. 1960-1964.
- European (Eur.) Directorate for The Quality of Medicines & HealthCare. (2017) 'INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard: Doxorubicin hydrochloride CRS batch 7', <https://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=D2975000>, Strasbourg Cedex, France: *Council of Europe*, pp. 1-2.
- European (Eur.) Directorate for The Quality of Medicines & HealthCare, (2021) 'INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard: Cisplatin CRS batch 7', <https://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=C2210000>, Strasbourg Cedex, France: *Council of Europe*, pp. 1-3.
- European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC). (2016) 'Fundamental Techniques in Cell Cultur – Laboratory Handbook', Edisi III, USA: *Sigma-Aldrich, Co.*, pp. 4-80.
- Ferlay J., *et al.* (2020) 'Global Cancer Observatory: Cancer Today', Lyon: *International Agency for Research on Cancer*.

- Freshney, Ian. (2010) 'Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications', Edisi VI, USA: *Wiley-Blackwell Publication*, pp. 1-659.
- Ganassin, *et al.* (2000) 'Cell and Tissue Culture', San Diego: *Academic Press*, pp. 631-651.
- Ghozali, I. (2016) 'Aplikasi Analisis Multivariate Dengan Program IBM SPSS 23', Edisi-8, Semarang: *Badan Penerbit Universitas Diponegoro*.
- Giard D. J., *et al.* (1973) 'In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors', *J. Natl. Cancer Inst.* 51, pp. 1417-1423.
- Green, Douglas R. & Fabien Llambi. (2015) 'Cell Death Signaling', *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(12), pp. 1-24.
- Haenel, Frauke & Norbert Garbow. (2014) 'Cell Counting and Confluency Analysis as Quality Controls in Cell-Based Assays', Hamburg, Germany: *ParkinElmer, Inc*, pp. 2-4.
- Hair, Jr., *et. al.* (2011) 'Multivariate Data Analysis' Fifth Edition, New Jersey: *PrenticeHall, Inc*.
- He, Yifeng, *et al.* (2016) 'The changing 50% inhibitory concentration (IC₅₀) of cisplatin: a pilot study on the artifacts of the MTT assay and the precise measurement of density-dependent chemoresistance in ovarian cancer', *Oncotarget* Vol. 7, No. 43, pp. 70803-70821
- Horita A. & L. J. Weber, (1964) 'Skin Penetrating Property of Drugs Dissolved in Dimethylsulfoxide (DMSO) And Other Vehicles', *Life Sciences* Vol. 3, pp. 1389-1395.
- Hyndman I. J., (2016) 'Review: The Contribution of both Nature and Nurture to Carcinogenesis and Progression in Solid Tumours', *Cancer Microenvironment*, 9(1), pp. 63–69.
- Kashkin, K. N., *et al.* (2010) 'Expression profiling and putative mechanisms of resistance to doxorubicin of human lung cancer cells', *Dokl Biochem Biophys*, 430, pp. 20–23.
- Kemenkes RI. (2018) 'Laporan Riskesdas 2018 Nasional', *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, hal. 121.
- Lee, Yi-Chieh, *et al.* (2010) 'Inhibitory effects of andrographolide on migration and invasion in human non-small cell lung cancer A549 cells via down-regulation of PI3K /Akt signaling pathway', Volume 632, *European Journal of Pharmacology*, pp. 23-32.
- Li, J., *et al.* (2007) 'Andrographolide Induces Cell Cycle Arrest at G2/M Phase and Cell Death in HepG2 Cells via Alteration of Reactive Oxygen Species', *Eur. J. Pharmacol*, 568 (1-3), pp. 31–44.

- Li, Y., *et al.* (2012) 'Inactivation of PI3K/Akt Signaling Mediates Proliferation Inhibition and G2/M Phase Arrest Induced by Andrographolide in Human Glioblastoma Cells', *Life Sci*, 90 (25-26), pp. 962 - 967.
- Lodish, *et al.* (2003) 'Molecular Cell Biology', Edisi ke-5, New York: *W. H. Freeman*, pp. 853-855.
- Lukitasari, Marheny. (2015) 'Biologi Sel', Cetakan I, Malang: Universitas Negeri Malang, pp. 94-104.
- Lundqvist, Elisabeth A., *et al.* (2015) 'Principles of Chemotherapy', *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, pp. 146-149.
- Luzak, Boguslawa, *et al.* (2022) 'An Evaluation Of A New High-Sensitivity PrestoBlue Assay For Measuring Cell Viability And Drug Cytotoxicity Using EA.Hy926 Endothelial Cells', Polandia: *Toxicology In Vitro* 83, pp. 1-2.
- Mahan, Vicky L. (2014) 'Clinical Trial Phases', *International Journal of Clinical Medicine*, (5), pp. 1374-1383.
- Malarkey D. E., *et al.* (2013) 'Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations', *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*, 1, pp. 107-146.
- Mir, H., *et al.* (2016) 'Andrographolide Inhibits Prostate Cancer by Targeting Cell Cycle Regulators, CXCR3 And CXCR7 Chemokine Receptors', *Cell Cycle*, 15(6), pp. 819-826.
- Mishra, S. K., *et al.* (2015) 'Andrographolide and Analogues in Cancer Prevention', *Front. Biosci*, 7, pp. 292-304.
- Mohs, Richard C. & Nigel H. Greig. (2017) 'Drug discovery and development: Role of basic biological research', *Alzheimer's Dementia: Translational Research & Clinical Intervention*, 3, pp. 651-657.
- Muchtaridi, *et al.* (2011) 'Prediksi Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Fevicordin dari Biji *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl. pada ER α Melalui Metode Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas', UNPAD: *Journal of Bionatura*, 13 (1), pp. 175.
- Namekawa, T., *et al.* (2019) 'Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study: Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells', *Cells*, pp. 74.
- National Cancer Institute (NCI). (2018) 'Chemotherapy and You', *US Department of Health & Human Services NIH Publication*, pp. 1-2.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2022) 'PubChem Compound Summary for CID 5318517, Andrographolide', *PubChem*.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023a) 'PubChem Compound Summary for CID 31703, Doxorubicin', *PubChem*.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023b) 'PubChem Compound Summary for CID 5460033, Cisplatin', *PubChem*.

- NCI. 'Dictionary of Cancer Terms'. US: *Department of Health and Human Services*.
- Nguyen, S. Truong, *et al.* (2020) 'Comparative Cytotoxic Effects of Methanol, Ethanol and DMSO On Human Cancer Cell Lines', *Biomedical Research and Therapy*, 7(7), pp. 3855-3859.
- Prayong, P., *et al.* (2008) 'Cytotoxic Activity Screening of Some Indigenous Thai Plants', *Fitoterapia*, 79, pp. 598–601.
- Presley C. Charles. (2017) 'Isolation, Structure Elucidation, and Total Synthesis of Biologically Active Natural Products from Plants', USA: The Virginia Polytechnic Institute and State University in partial, pp. 34.
- Ragab, Amany E., *et al.* (2022) 'In Vitro Characterization of Inhibitors for Lung A549 and Leukemia K562 Cell Lines from Fungal Transformation of Arecoline Supported by In Silico Docking to M3-mAChR and ADME Prediction', *Pharmaceuticals*, pp. 1171.
- Rajagopalan, H., *et al.* (2002) 'Tumorigenesis: RAF/RAS Oncogenes and Mismatch Repair Status', *Nature* Vol. 12, 418 (6901), pp. 934.
- Ranjan, A., *et al.* (2019). 'Role of Phytochemicals in Cancer Preventio'n'. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (20), pp. 4981.
- Richon, Allen B. & Stanley S. Young, (2015) 'An Introduction to QSAR Methodology', USA: *National Institutes of Health*, pp. 2-3
- Sajjadi, S. Ebrahim, (2015) 'Cytotoxic effect of *Cousinia verbascifolia* Bunge against OVCAR-3 and HT-29 cancer cells', *Journal HerbMed Pharmacology*, 4(1), pp. 15-19.
- Sanbe Farma, PT. (2019) 'Doxorubicin Hydrochloride 2mg/mL – Leaflet', Bandung: *PT. Sanbe Farma*.
- Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI). (2023) 'Certificate of Analysis – Andrographolide', Bandung: *Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia*.
- Shafiee, M. Aminuddin, *et al.* (2021) 'Review on the In Vitro Cytotoxicity Assessment in Accordance to the International Organization for Standardization (ISO)', *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 17(2), pp. 261-269.
- Shenoy, N., *et al.* (2017) 'Drugs With Anti-Oxidant Properties Can Interfere With Cell Viability Measurements By Assays That Rely On The Reducing Property Of Viable Cells', *Lab. Investig.* 97 (5), pp. 494–497.
- Shofa A. F., *et al.* (2017) 'Interaksi ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees) dengan glibenklamid terhadap ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2', *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 4(1), pp. 73–8.
- Sigma-Aldrich Pte Ltd. (2021a) 'Lembaran Data Keselamatan: Doxorubicin Hydrochloride - European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard', <https://www.sigmaaldrich.com/ID/en/product/sial/d2975000>, Versi 8.2. Darmstadt Germany: *Merck Group*, pp. 1-5.

- Sigma-Aldrich Pte Ltd. (2021b) 'Lembaran Data Keselamatan: cis-Diammineplatinum(II) dichloride - European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard', <https://www.sigmaaldrich.com/ID/en/product/sial/c2210000>, Versi 8.4, Darmstadt Germany: *Merck Group*, pp. 1-5.
- Suhartati, Tati, *et al.* (2017) 'Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik', *Anugrah Utama Raharja*, hal. 1-38
- Thermo Fisher Scientific Inc. (2020) 'Gibco - Cell Culture Bascis Handbook', Massachusetts, USA: *Thermo Fisher Scientific Inc*, pp. 1-132.
- Thorn, Caroline F., *et al.* (2011) 'Doxorubicin Pathways: Pharmacodynamics and Adverse Effects', *Pharmacogenetics and Genomics*, 21, pp. 440–446.
- Universitas Padjajaran (UNPAD). (2023) 'Laporan Hasil Uji Sitotoksik Sel – LS/Form/Adm-15.00/00', Jatinangor: Universitas Padjajaran, pp. 1-9.
- Warditiani, N. K., *et al.* (2014) 'Isolasi Andrografolid dari *Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees. menggunakan Metode Purifikasi dan Kristalisasi', *Jurnal Farmasi Udayana* Vol. III, (1), pp. 31-34.
- Wei, Zhili, *et al.* (2021) 'PRR11 induces filopodia formation and promotes cell motility via recruiting ARP2/3 complex in non-small cell lung cancer cells', *Genes & Diseases* Vol. 9, pp. 230-244.
- World Health Organization. (2020) 'Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages', diakses dari <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table> pada tanggal 21 Nov 2022.
- Xu, M., *et al.* (2015) 'Use of the viability reagent *PrestoBlue* in comparison with alamarBlue and MTT to assess the viability of human corneal epithelial cells', Polandia: *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 71, pp. 1-7.
- Zhu, Y. Y., *et al.* (2013) 'A Novel Andrographolide Derivative AL-1 Exerts its Cytotoxicity on K562 Cells through a ROS-dependent Mechanism', *Proteomics* 13(1), pp. 169–178.