

**FLAVONOID DARI KULIT BATANG AKWAY (*Drimys beccariana*, Gibbs)
DAN AKTIVITAS SITOTOKSIK TERHADAP
SEL KANKER PAYUDARA T47D
(*Flavonoid From Stem Bark of Akway (*Drimys beccariana*, Gibbs)
and Cytotoxic Activity against Breast Cancer T47D Cells*)**

Tati Herlina^{1*} & Apriani Sulu Parubak²

¹Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung-Sumedang, Km 21 Jatinangor 45363, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Papua,
Jl. Gunung Salju Amban Manokwari 98314 Indonesia

*E-mail: tati.herlina@unpad.ac.id

Diterima 28 Maret 2019, direvisi 04 Juli 2019, disetujui 23 Juli 2019

ABSTRACT

*Flavonoid compounds obtained from natural products could reduce the risk of cancer. Akway plants (*Drimys beccariana*, Gibbs) are endemic plants in the Papuan highlands, especially in Manokwari. *D. beccariana* has been widely used in traditional medicine in West Papua. This study aims to determine the cytotoxic activity of flavonoid from *D. beccariana* bark against T47D breast cancer cells. Pure compound form isolation was characterized using UV and IR spectrophotometers, and tested cytotoxic activity against T47D breast cancer cell using the Sulforodamine B. method. The *D. beccariana* stem bark (2.5 kg) was extracted with methanol solvent which was then partitioned with *n*-hexane and ethyl acetate solvents. Ethyl acetate fraction was separated and purified by column chromatography method to yield pure compound (7.1 mg). The UV-Vis spectrum of pure compound showed two bands at λ_{max} 287 (I) and 205 nm (II), as well as the addition of $AlCl_3$ shifting reagents with the addition of 7 and 5 nm wavelengths, specific to the -OH and C=O groups in flavonoid compound. The infrared spectrum of pure compound (KBr) showed the presence of -OH stretch (3422 cm^{-1}), C=O (1659 cm^{-1}), C=C aryl (1463 cm^{-1}), and C-O (1060 cm^{-1}) which is typical for flavonoid. The pure flavonoid compound obtained from the of *D. beccariana* bark showed cytotoxic activity against T47D breast cancer cells with IC_{50} values of $3.2\text{ }\mu\text{g/mL}$. *D. beccariana* is a promising source of breast anticancer agents.*

Keywords : *Drimys beccariana* Gibbs, flavonoid, cytotoxic

ABSTRAK

Senyawa flavonoid yang diperoleh dari bahan alam dapat menurunkan resiko kanker. Tanaman akway (*Drimys beccariana*, Gibbs) merupakan tanaman endemik di dataran tinggi Papua khususnya di Manokwari. *D. beccariana* telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di Papua Barat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik flavonoid dari kulit batang *D. beccariana* terhadap sel kanker payudara T47D. Senyawa murni hasil isolasi dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer UV dan IR, serta diuji aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D menggunakan metode Sulforodamin B. Kulit kayu *D. beccariana* (2,5 kg) diekstraksi dengan pelarut metanol yang selanjutnya dipartisi dengan pelarut *n*-heksana dan etil asetat. Fraksi etil asetat dipisahkan dan dimurnikan dengan metode kromatografi kolom, diperoleh senyawa murni (7,1 mg). Spektrum UV-Vis senyawa murni menunjukkan dua pita pada λ_{maks} 287 (I) dan 205 nm (II), serta penambahan pereaksi penggeser $AlCl_3$ dengan penambahan panjang gelombang 7 dan 5 nm, spesifik untuk gugus -OH dan C=O pada senyawa flavonoid. Spektrum inframerah senyawa murni (KBr)

menunjukkan adanya serapan regang --OH (3422 cm^{-1}), C=O (1659 cm^{-1}), C=C aril (1463 cm^{-1}), dan C-O (1060 cm^{-1}) yang merupakan khas untuk flavonoid. Senyawa murni flavonoid yang diperoleh dari kulit kayu *D. beccariana* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} sebesar $3,2\text{ }\mu\text{g/mL}$. Atas dasar ini, *D. beccariana* merupakan sumber agen antikanker payudara yang menjanjikan.

Kata kunci : *Drimys beccariana* Gibbs, flavonoid, sitotoksik

I. PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian, dan banyak diderita oleh kaum wanita. Pengobatan kanker yang selama ini digunakan melalui kemoterapi mempunyai efek yang merugikan bagi kesehatan pasien (Padamsee et al., 2017). Saat ini, pencegahan dan pengobatan kanker difokuskan pada pemanfaatan bahan alam yang mengandung senyawa metabolit sekunder yang mempunyai aktivitas biologis (Cragg et al., 2011). Genus *Drimys* dengan nama lokal akway termasuk famili Winteraceae merupakan tanaman perdu yang memiliki daun dan kulit kayu bau harum. Kayu *Drimys* merupakan tumbuhan obat yang banyak digunakan oleh masyarakat suku Arfak di Papua Barat. Hasil identifikasi morfologi ditemukan tiga jenis akway pada berbagai ketinggian, yaitu akway putih (*D. winterii*), merah besar (*D. piperita* Hook. f), dan merah kecil (*D. beccariana* Gibbs). Perbedaan morfologi dari ketiga spesies ditunjukkan oleh pepagan bagian luar, arah tumbuh batang, model aksitektur, warna pucuk, warna daun, susunan daun, bentuk helaian daun, dan tepi daun.

Studi fitokimia dari ekstrak daun, kulit batang, dan akar *D. winterii*, *D. piperita*, dan *D. beccariana* mengandung senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, terpenoid dan steroid (Syakir et al., 2011; Cepeda et al, 2010a; 2010b; 2011). Cepeda et al. (2011) melaporkan kandungan minyak asiri diperoleh dari daun *D. piperita*. Ekstrak etil asetat *D. beccariana* mengandung senyawa flavonoid yang menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Bacillus subtilis* (Parubak, 2013). Ekstrak etanol kulit batang dan daun *D. beccariana* menunjukkan aktivitas antioksidan menggunakan metode 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) dengan nilai IC_{50} 25,6 dan $61,0\text{ }\mu\text{g/mL}$ (Marpaung, 2008). Senyawa golongan sesquiterpen lactaran, velleral,

((3aS,8aS)-2,2,8-trimetil-3,3a,6,8a-tetrahidro-1H-azulen-5,6-dikarbaldehid) dari kulit batang *D. beccariana* yang menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap larva udang *Artemia salina* dan sel kanker leukemia P-388 dengan LC_{50} $2,92\text{ g/mL}$ dan IC_{50} $3,39\text{ }\mu\text{g/mL}$ (Santoso et al., 2009). Tulisan ini mempelajari golongan senyawa flavonoid dari kulit batang *D. beccariana* dan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel kanker payudara T47D dengan tujuan untuk menginformasikan pengobatan alternatif kanker yang berasal dari bahan alam.

II. BAHAN DAN METODE

A. Bahan dan Alat

Bahan tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian kulit batang *D. beccariana* yang didapatkan dari daerah dataran tinggi Manyambouw, Papua Barat. Alat yang digunakan dalam penelitian meliputi alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium kimia organik, rotary evaporator (Buchi R-215), lampu UV Vilbert Luomart (λ 254 dan 365 nm), spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800), IR (One Perkin Elmer spektrum-100).

B. Metode Penelitian

1. Ekstraksi dan fraksionasi flavonoid

Serbuk kulit kayu kering (kadar air 5%) *D. beccariana* (2,5 kg) diekstraksi dengan menggunakan teknik maserasi dalam pelarut metanol selama 3×24 jam pada suhu ruangan, diperoleh ekstrak pekat metanol (413 g). Ekstraksi serbuk kulit batang *D. beccariana* menggunakan metanol merupakan pelarut polar yang dapat mengekstrak berbagai jenis flavonoid di dalam *D. beccariana*. Proses ekstraksi kulit batang *D. beccariana* dilakukan secara maserasi selama 72 jam untuk memperoleh senyawa flavonoid (Trusheva et al., 2007). Selanjutnya ekstrak pekat metanol

(413 g) dilakukan partisi dengan menggunakan *n*-heksana dan etil asetat, diperoleh ekstrak pekat *n*-heksana (4,6 g) dan etil asetat (5 g). Proses fraksionasi dengan menggunakan pelarut etil asetat bertujuan untuk memperoleh senyawa flavonoid dan fraksi etil asetat menunjukkan hasil positif dengan pereaksi Liebermann-Burchard (Aimi et al., 2006).

2. Pemisahan dan pemurnian flavonoid

Fraksi etil asetat (5 g) dipisahkan menggunakan metode kromatografi kolom dengan pelarut *n*-heksana:aseton (7:3–4:6) secara gradien, diperoleh tujuh fraksi gabungan (F1-7). Fraksi F6 menunjukkan noda yang berpendar pada UV panjang gelombang 254 dan 365 nm yang merupakan ciri dari senyawa flavonoid. Fraksi F6 (765 mg) dipisahkan dengan menggunakan metode kromatografi kolom menggunakan fasa diam silika gel G₆₀ (70–230 mesh) yang dielusi dengan pelarut *n*-heksana:kloroform (0,5:9,5) secara isokratik, diperoleh empat fraksi gabungan yaitu F6A-D. Fraksi F6B (41 mg) dipisahkan kembali menggunakan metode kromatografi kolom fasa terbalik RP-18 menggunakan eluen metanol:air (1:1), diperoleh senyawa murni berupa kristal jarum kuning (7,1 mg).

3. Karakterisasi senyawa murni flavonoid

Karakterisasi golongan flavonoid menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan FTIR. Spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk mengetahui pita serapan dua puncak utama senyawa murni (pita I dan pita II) pada daerah panjang gelombang 200–400 nm yang spesifik untuk golongan senyawa flavonoid. Spektrofotometer FTIR digunakan untuk mengetahui pita serapan senyawa murni pada bilangan gelombang 750–3500 cm⁻¹ yang spesifik untuk gugus fungsi flavonoid (Marby et al., 2017; Mistry, 2009).

4. Uji Sitotoksik

Uji aktivitas sitotoksik menggunakan metode Sulforhodamin B (SRB). Sel kanker payudara T47D dikultur dalam DMEM (Dubecco's Modified Eagle Medium) dengan 10% FBS (Fetal Bovin serum). Sel dikultur pada suhu 37°C dengan kelembapan 100 % dan kandungan

CO₂ 5% selama 3 hari sampai sel kultur tersebut mengalami konfluen 60–70%. Setelah itu media lama dibuang, diganti dengan media baru dan diinkubasi kembali selama 24 jam. Sel kultur kemudian dicuci dengan PBS sebanyak 1–2 kali dan disuspensikan menggunakan larutan tripsin-EDTA. Sel yang telah siap uji ditambah dengan sampel diinkubasi selama 3–4 hari pada suhu 37°C. Setelah itu sel difiksasi dengan TCA 50%. Pewarnaan menggunakan SRB 0,4 % dalam asam asetat 1 %. Warna SRB yang tidak terikat dibilas dengan asam asetat 1% sedangkan yang terikat diekstraksi dengan basa tris (pH 10). Intensitas warna yang dihasilkan diukur dengan menggunakan ELISA *plate reader* pada panjang gelombang 515 nm. Persen survival dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\frac{OD(\text{sel} + \text{sampel}) - OD(\text{zeroday})}{OD(\text{sel} + 10\% \text{ DMSO}) - OD(\text{zeroday})} \times 100 = \% \text{ survival}$$

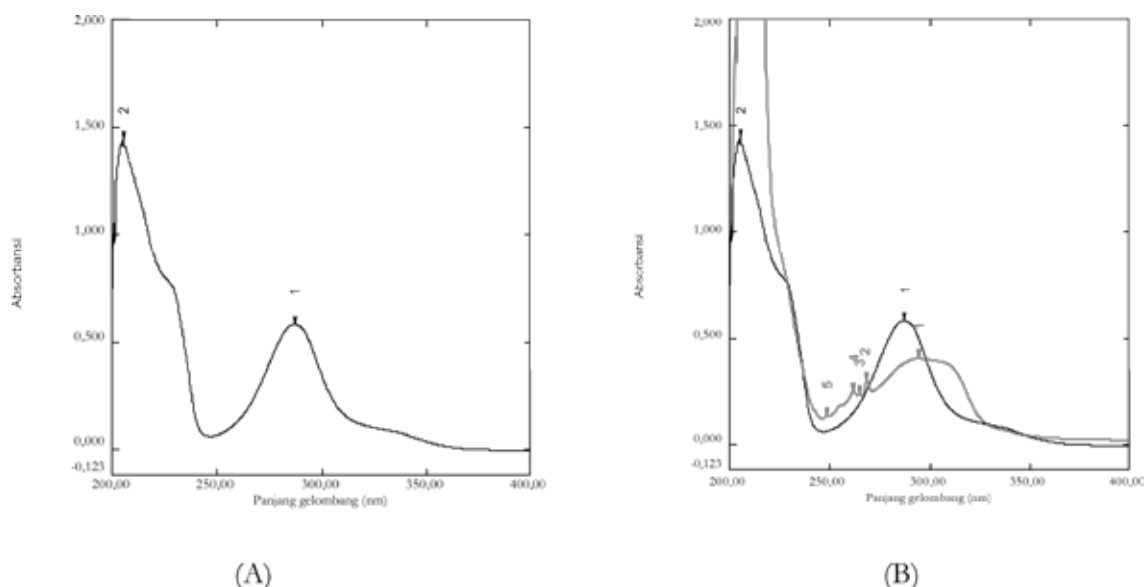
Keterangan (*Remarks*): OD = *Optical Density*

Nilai IC₅₀ dihitung dengan cara analisis regresi nonlinear antara persen *survival* dan konsentrasi (Skehan et al., 1990).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Spektrum UV-Vis senyawa murni dengan menggunakan pelarut metanol (Gambar 1), menunjukkan adanya dua pita pada daerah λ_{maks} 287 (I) dan 205 nm (II). Pita (I) menunjukkan serapan pada panjang gelombang 287 nm diduga adanya transisi elektron yang tidak berikatan ke orbital anti ikatan ($n \rightarrow \pi^*$) oleh suatu gugus karbonil (C=O).

Pita (II) menunjukkan serapan pada panjang gelombang 205 nm diduga adanya transisi elektron $n \rightarrow \sigma^*$, hal ini disebabkan oleh suatu ausokrom tidak terkonjugasi yang memiliki gugus hidroksil (-OH) (Mistry, 2009). Penambahan pereaksi penggeser AlCl₃ pada senyawa murni, mengalami pergeseran serapan pada pita (I) dan (II) dengan penambahan panjang gelombang (+7) dan (+5) nm (Tabel 1), hal ini menunjukkan adanya pergeseran batokromik dan terbentuk kompleks AlCl₃ dengan gugus -OH dan C=O yang bertetangga pada senyawa flavonoid. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang telah dilakukan



Gambar 1. Spektrum ultraviolet senyawa murni dengan pelarut MeOH (A), penambahan pereaksi penggeser AlCl₃ (B)

Figure 1. Ultraviolet spectrum of pure compound in MeOH solvent (A), additional AlCl₃ shifting reagent (B)

oleh Mabry et al. (2017), yang menyatakan bahwa penambahan pergeseran serapan dengan pereaksi penggeser AlCl₃ spesifik untuk flavonoid.

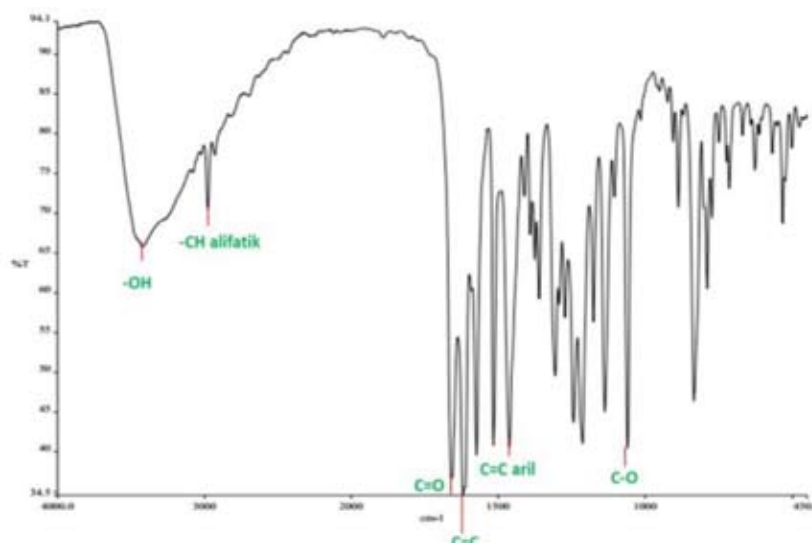
Spektrum infra merah senyawa murni (Gambar 2) menunjukkan adanya pita lebar dengan intensitas lemah pada bilangan gelombang 3422 cm⁻¹ yang diduga merupakan serapan untuk ikatan hidrogen intermolekular antara hidrogen pada gugus O-H dengan gugus C=O yang diperkuat dengan adanya serapan pada bilangan gelombang 1659 cm⁻¹. Serapan uluran C-H alifatik yang tajam dan lemah muncul pada daerah bilangan gelombang 2977 cm⁻¹. Serapan pada bilangan gelombang 1463 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus aril (C=C aromatik). Senyawa murni menunjukkan adanya regang C-O pada bilangan gelombang 1060 cm⁻¹ dan aromatik tersubstitusi dengan adanya serapan pada bilangan gelombang

750–850 cm⁻¹ yang spesifik flavonoid, hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Heneczowski et al. (2001).

Senyawa murni flavonoid kemudian diuji aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara manusia T47D secara *in vitro* menggunakan metode Sulforodamin B dengan kontrol positif cisplatin. Hasil uji aktivitas sitotoksik senyawa murni flavonoid terhadap sel kanker payudara T47D menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 3,2 µg/mL, sedangkan cisplatin 5,3 µg/mL. Data persen survival dari sel kanker payudara T47D terhadap variasi konsentrasi senyawa murni flavonoid (Tabel 2) menunjukkan nilai IC₅₀ senyawa murni (3,2 µg/mL) diperoleh melalui plot regresi linier antara konsentrasi (x) dengan persen survival sel kanker payudara T47D (y) dengan persamaan regresi $y = 0,923x + 57,61$ (Gambar 3).

Tabel 1. Spektrum ultraviolet senyawa murni
Table 1. Ultraviolet spectrum of pure compound

	$\lambda_{\text{maks}} (\lambda_{\text{max}}, \text{nm})$		
	Senyawa murni (Pure compound)	Senyawa murni + AlCl ₃ (Pure compound + AlCl ₃)	Penambahan geseran (Added shift)
Pita I (Band I)	287	294	+ 7
Pita II (Band II)	205	210	+5



Gambar 2. Spektrum inframerah senyawa murni flavonoid
Figure 2. Infrared spectrum of pure flavonoid compound

Cisplatin merupakan kompleks platinum secara klinis digunakan sebagai terapi kanker yang bertujuan untuk menginduksi kematian sel kanker. Bergantung pada jenis dan konsentrasi sel, cisplatin menginduksi sitotoksitas sel kanker payudara dengan mengganggu mekanisme transkripsi dan/atau replikasi DNA (Florea & Büsselberg, 2011).

Senyawa murni flavonoid yang diperoleh dari kulit kayu *D. beccariana* menunjukkan aktivitas lebih tinggi dibandingkan dengan cisplatin sebagai kontrol positif. Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang melaporkan hasil uji aktivitas sitotoksik flavonoid secara *in vitro* terhadap sistem sel yang beragam tidak menunjukkan adanya hubungan antara struktur senyawa flavonoid dalam kelas yang sama atau dengan jenis dan posisi substituenya dengan aktivitas antiproliferatif. Senyawa kelompok flavonoid, kaempferol 3-O- α -ramnosida dari fraksi etil asetat tanaman *Kalanchoe tomentosa* menunjukkan

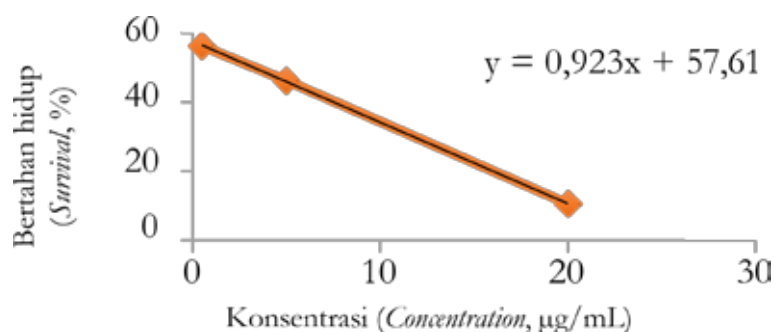
aktivitas sitotoksik terhadap sel murine leukemia P388 dengan IC_{50} 3,32 μ g/mL (Aisyah et al., 2016). Senyawa flavonoid, seperti flavanon, daidzein, genistein, kuersetin, dan luteolin dapat menghambat sel kanker payudara manusia MCF-7. Senyawa kuersetin yang diperoleh dari anggur dapat menghambat aktivitas sel kanker payudara manusia T47D (Nifli et al., 2005).

Turunan flavonoid yang diisolasi dari *Garcinia nobilis* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker leukemia CCRF-CEM, sel kanker hepatocarcinoma HepG2, dan kanker payudara MDA-MB231 (Kuate et al., 2014). Flavonoid yang berhasil diisolasi dari ekstrak daun *Erythrina schliebenii* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MDA-MB231 dengan nilai EC_{50} 13,0- 290,6 μ M (Nyandoro et al., 2017). Turunan dihidroflavonol yang diisolasi dari daun *Macaranga recurvate* menunjukkan aktivitas terhadap sel kanker payudara MCF7 (Tanjung & Tjitjik, 2014).

Tabel 2. Data persen bertahan hidup sel kanker payudara T47D terhadap variasi konsentrasi senyawa murni flavonoid

Table 2. Survival rates of T47D breast cancer cells on variations in the concentration of pure flavonoid compound

Konsentrasi (μ g/mL)	% Survival
100	3,18
20	10,6
5	46,2
0,5	56,19



Gambar 3. Grafik hasil pengujian aktivitas sitotoksik senyawa murni flavonoid terhadap sel kanker payudara T47D

Figure 3. Testing results of cytotoxic activity of pure flavonoid compound against T47D breast cancer cells

Flavonoid dapat menghambat karsinogenesis dan mempengaruhi proses molekuler dalam tahap inisiasi, promosi, dan perkembangan kanker. Beberapa flavonoid dilaporkan sebagai inhibitor aromatase dalam karsinoma payudara, sehingga flavonoid merupakan agen yang berpotensi dapat menghambat kanker payudara (Ren et al., 2003).

IV. KESIMPULAN

Senyawa golongan flavonoid diperoleh dari fraksi etil asetat kulit batang kayu akway (*Drymis beccariana*, Gibbs) menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D (IC_{50} 3,2 µg/mL) lebih tinggi dibandingkan dengan cisplatin (IC_{50} 5,3 µg/mL). *D. beccariana* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang kuat dan dapat dijadikan agen antikanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi, Republik Indonesia, atas dukungan dana melalui Hibah Antar Perguruan Tinggi 2017, serta semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian terutama para teknisi di laboratorium Kimia Organik Bahan Alam, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran.

KONTRIBUSI PENULIS

Ide, desain dan rancangan percobaan dilakukan oleh TH dan APS. Pengambilan data dilakukan oleh APS dan TH. Analisis data dan penulisan manuskrip dilakukan oleh TH dan APS. Perbaikan dan finalisasi manuskrip dilakukan oleh TH.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, L. S., Yu, Y. F., Abdilla, A. K., Herlina, T., Julaha, E., & Supratman, U. (2016). Flavonoid compounds from the leaves of *Kalanchoe tomentosa* and their cytotoxic activity against P- 388 murine leukemia cell. *Akta Kimia Indonesia*, 1(1), 1–4.
- Aimi, N., Susanti, D., Ali, R. M., Ahmad, F., Kitajima, M., & Sirat, H. M. (2006). Antioxidant and cytotoxic flavonoids from the flowers of *Melastoma malabathricum* L. *Food Chemistry*, 103(3), 710–716. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.09.011.
- Cepeda, G. N., Santoso, B. B., Lisangan, M. M., & Silamba, I. (2010 a). Penapisan fitokimia akway (*Drymis piperita* Hook f.). *Jurnal Agrotek*, 1(8), 28–33.
- Cepeda, G. N., Santoso, B. B., Lisangan, M. M., & Silamba, I. (2010 b). Kandungan fenol, flavonoid, dan terpenoid ekstrak metanol daun akway (*Drymis piperita* Hook f.). *Jurnal Agrotek*, 2(1), 35–40.

- Cepeda, G. N., Santoso, B. B., Lisangan, M. M., & Silamba, I. (2011). Komposisi kimia minyak atsiri daun akway (*Drymis piperita* Hook f.). *Makara, Sains*, 15(1), 63–66.
- Cragg, G. M., Kingston, D. G. I., & Newman, D. J. (2011). *Anticancer agents from natural products*. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press LLC. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.09.011.
- Florea, A. M., & Büsselberg, D. (2011). Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 3(1), 1351–1371. doi: 10.3390/cancers3011351.
- Heneczkowski, M., Kopacz, M., Nowak, D., Kunziar, A. (2001). Infrared spectrum analysis of some flavonoids. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 58(6), 415–420.
- Kuete, V., Sandjo, L. P., Ouete, J. L. N., Fouotsa, H., Wiench, B., & Efferth, T. (2014). Cytotoxicity and modes of action of three naturally occurring xanthones (8-hydroxycudraxanthone G, morusignin I and cudraxanthone I) against sensitive and multidrug-resistant cancer cell lines. *Phytomedicine*, 21(3), 315–322.
- Mabry, T. J., Markham, K. R., & Thomas, M.B. (2017). The ultraviolet spectra of isoflavones, flavanones and dihydroflavonols. *The Systematic Identification of Flavonoids*, 165–226.
- Marpaung, I. M. S. (2008). *Potensi aktivitas antioksidan pada kulit kayu dan daun tanaman akway (Drymis sp.)* (Skripsi). Program Studi Biokimia, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Mistry, B. (2009). *A handbook of spectroscopic data chemistry (UV, IR, PMR, ¹³CNMR and Mass Spectroscopy)*. Jaipur: Oxford Book Company.
- Nifli, A. P., Kampa, M., Alexaki, V. I., Notas, G., & Castanas, E. (2005). Polyphenol interaction with the T47D human breast cancer cell line. *Journal of Dairy Research*, 72, 44–50. doi: 10.1017/S0022029905001172
- Nyandoro, S. S., Munissi, J. J. E., Kombo, M., Mgina, A., Pan, F., Gruhonjic, A., ... Erdélyi, M. (2017). Flavonoids from *Erythrina schliebenii*. *Journal of Natural Products*, 80(2), 377–383. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00839.
- Padamsee, T. J., Wills, C. E., Yee, L. D., & Paskett, E. D. (2017). Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Research*, 19(1), 1–12. doi: 10.1186/s13058-017-0826-5
- Parubak, A. S. (2013). Antibacterial flavonoids compounds from akway (*Drymis beccariana*, Gibbs). *Chemistry Progress*, 6(1), 34–37.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., & Zhang, L. (2003). Flavonoids: Promising anticancer agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(4), 519–534. doi: 10.1002/med.10033
- Santoso, B. B., Santi, D., Langsa, M. H., & Moge, R. (2009). Lactaran sesquiterpen velleral dari kulit batang tumbuhan *Drymis beccariana*, Gibbs Winteraceae yang bersifat sitotoksik dan antimikroba. *Jurnal Natural*, 8(1), 52–57.
- Skehan, P. R., Storeng, D., Scudiero, A., Monks, J., McMahon, D., Vistica, J. T., Warren, H., Boskesch, S., Kenney, & Boyd, M. R. (1990). New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 82(13), 1107–1112.
- Syakir, M., Bermawie, N., Agusta, H., & Paisey, E. N. (2011). Karakterisasi sifat morfologi dan penyebaran kayu akway (*Drymis* sp) di Papua Barat. *Jurnal Penelitian Tanaman Industri*, 17(4), 163–168.
- Tanjung, M., & Tjitjik, S. T. (2014). Dihydroflavonols from the leaves of *Macaranga recurvata* and their cytotoxic and antioxidant activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(7), 90–95.
- Trusheva, B., Trunkova, D., & Bankova, V. (2007). Different extraction methods of biologically active components from propolis; A preliminary study. *Chemistry Central Journal*, 1(1), 1–4. doi: 10.1186/1752-153X-1-13.

