

AKTIVITAS SENYAWA AKTIF *Michelia champaca* SEBAGAI INHIBITOR TOPOISOMERASE ANTIKANKER

Naomy Octavinna, Ade Zuhrotun, Anis Yohana Chaerunnisa

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi kedua di dunia. Oleh karena itu, telah dilakukan berbagai penelitian untuk mengatasi kanker. Salah satunya dengan melakukan pemanfaatan dari zat metabolit pada tumbuhan yang memiliki aktivitas antikanker. Menurut berbagai penelitian, terdapat beberapa suku tanaman yang berpotensi memiliki aktivitas antikanker, salah satunya cempaka kuning (*Michelia champaca*). Cempaka kuning memiliki banyak metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Salah satu kandungan kimia yang bersifat aktif dalam kulit batang cempaka kuning adalah liriodenin. Liriodenin memiliki mekanisme kerja yang dapat menghambat enzim topoisomerase yang berperan dalam pembelahan pada fase proliferasi dalam sel kanker.

Kata kunci: Antikanker, Cempaka Kuning, Liriodenin, Inhibitor Topoisomerase.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in the world. Therefore, there have been many studies to treat cancer. One of them with the use of a substance metabolites in plants that have anticancer activity. According to various studies, there are several plant tribes that potentially have antikanker activity, example Michelia champaca. Michelia champaca has so many secondary metabolites. One of the chemical constituents that is active in the stem bark of Michelia champaca is liriodenine. Liriodenine can inhibit topoisomerase enzymes that play a role in cleavage in the proliferase phase in cancer cells.

Keywords: Anticancer, *Michelia champaca*, Liriodenine, Topoisomerase Inhibitor.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit akibat pertumbuhan tak normal sel jaringan tubuh yang sering disamakan dengan tumor ganas. (Yayasan Kanker Indonesia, 2018). Prevalensi penyakit kanker di Indonesia cukup tinggi, yakni 1,4 per 100 penduduk atau sekitar 374.000 orang (Kemenkes, 2013).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, terdapat berbagai mekanisme obat untuk mengatasi sel kanker, misalnya agen pealkil, senyawa antimetabolit, agen antimikrotubulus, maupun inhibitor topoisomerase. Agen alkilasi bekerja dengan cara merusak fungsi sel dan membentuk ikatan kovalen dengan gugus amino, karboksil, fosfat dan sulfhidril dalam molekul biologis yang penting

(Takimoto, 2008). Kemampuan untuk mengikat DNA secara kovalen melalui kelompok alkil adalah penyebab utama efek anti kanker agen pengalkil (Lind, 2007)

Anti-metabolit adalah sekelompok molekul yang menghambat sintesis DNA dan RNA. Anti-metabolit menyerupai nukleobase atau nukleosida (nukleotida tanpa gugus fosfat), tetapi telah mengubah kelompok kimia Mekanisme kerjanya dengan cara memblokir enzim yang diperlukan untuk sintesis DNA atau menjadi dimasukkan ke dalam DNA atau RNA. Dengan menghambat enzim yang terlibat dalam sintesis DNA, senyawa antimetabolit mencegah mitosis karena DNA tidak dapat menggandakan diri. Selain itu, kerusakan DNA dapat terjadi dan kematian sel terprogram (apoptosis) diinduksi. Tidak seperti agen alkilasi, anti-metabolit bergantung pada siklus sel. Ini berarti bahwa mereka hanya bekerja selama bagian tertentu dari siklus sel, dalam hal ini S-fase (fase sintesis DNA). (Parker, 2009)

Agen anti-mikrotubulus adalah bahan kimia yang berasal dari tumbuhan yang menghalangi pembelahan sel dengan mencegah fungsi mikrotubulus. Mikrotubulus adalah struktur seluler penting yang terdiri dari dua protein; α -tubulin dan β -tubulin. Mereka adalah struktur berbentuk batang berongga yang

diperlukan untuk pembelahan sel, di antara fungsi seluler lainnya. (Rowinsky EK, Donehower RC, 1991). Mikrotubulus adalah struktur dinamis, yang berarti bahwa mereka secara permanen dalam keadaan perakitan dan pembongkaran. Alkaloid dan taxane Vinca adalah dua kelompok utama agen anti-mikrotubulus, dan meskipun kedua kelompok obat ini menyebabkan disfungsi mikrotubulus, mekanisme kerja mereka benar-benar berlawanan. Alkaloid vinca mencegah pembentukan mikrotubulus, sedangkan taxanes mencegah mikrotubulus pembongkaran. Dengan demikian, mereka mencegah sel-sel kanker dari menyelesaikan mitosis. Setelah ini, penangkapan siklus sel terjadi, yang menginduksi kematian sel terprogram (apoptosis). (Yue et al, 2010).

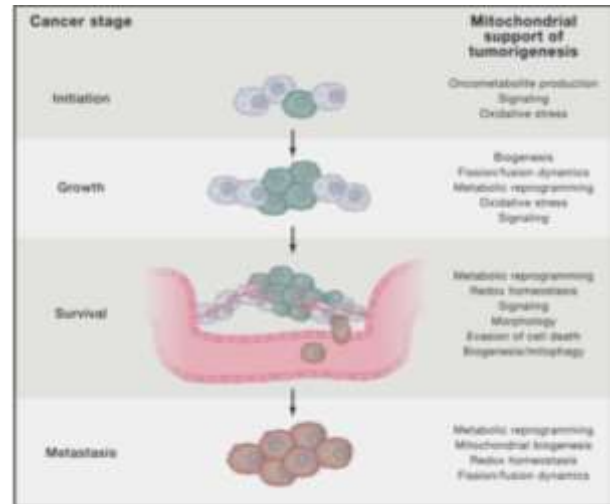
Selain cara yang tertera di atas, kanker juga bisa diatasi melalui penghambatan kerja enzim topoisomerase. Enzim topoisomerase berperan dalam fase proliferasi saat pembelahan sel. Terdapat banyak obat antineoplastik, yang menargetkan topoisomerase II misalnya doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone, etoposide dan teniposide (Hande, 1998). Namun, sel kanker sudah mulai banyak yang resisten terhadap obat sintesis. Maka banyak ahli kesehatan mencari alternatif lain dalam menghadapi masalah kanker.

PEMBAHASAN

Kanker dan Mekanisme Inhibitor Topoisomerase

Secara umum perkembangan penyakit kanker melalui empat tahap yakni, inisiasi, pertumbuhan (growth), survival, dan metastatis. Produksi metabolik onkogenik, oksidative stress, dan mitochondria signaling dapat menginisiasi penyakit kanker. Mitokondria berperan penting dalam proses terjadinya kanker. Mutasi pada mitokondria akan menghasilkan enzim atau materi onkometabolit yang memicu terjadinya tumor. Oxidative stress dan mitochondrial signaling juga dapat menjadi salah satu pemicu inisiasi dan pendukung pertumbuhan sel kanker. Mitokondria biogenesis dan homeostatis reduksi-oksidasi dalam sel berperan dalam proses metastatis (Vyas, et al., 2016)

Pada tahap inisiasi terjadi perubahan sel menjadi abnormal seperti kerusakan DNA ataupun mutasi. Pada tahap pertumbuhan sel, sel kanker jumlahnya bertambah banyak jumlahnya dan tahap survival sebagian sel kanker berpindah lalu masuk ke pembuluh darah atau limfe menuju jaringan lainnya (Vyas, et al., 2016)

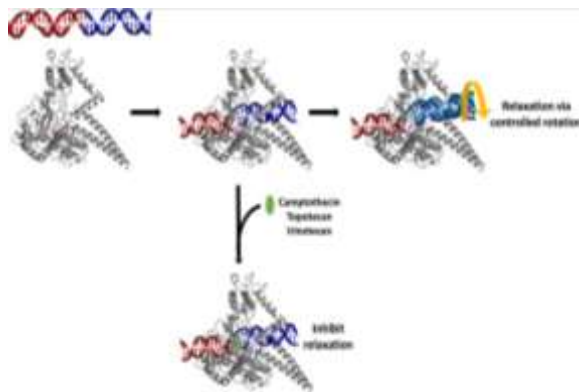


(Vyas, et al., 2016)

Terapi kanker memiliki beberapa prinsip kerja dasar untuk mencegah sel kanker menyebar lebih luas. Setiap sel kanker memiliki ciri pada proses pertumbuhan dan perkembangannya di dalam tubuh untuk membentuk sebuah tumor. Ciri khas sel kanker ini disebut *hallmark* dan hingga sekarang tetap terus dikembangkan berbagai mekanisme inhibisi *hallmark of cancer* (Hanahan & Weinberg, 2011)

Telah dibahas sebelumnya bahwa salah satu mekanisme kerja obat yang memiliki aktivitas antikanker adalah dengan cara inhibisi enzim topoisomerase, Inhibitor topoisomerase adalah obat yang mempengaruhi aktivitas dua enzim: topoisomerase I dan topoisomerase II . Ketika heliks double-strand DNA dilepas, selama replikasi DNA atau transkripsi , misalnya, angin DNA yang belum terbuka yang berdekatan lebih kencang (supercoils), seperti membuka bagian tengah tali yang

bengkok. Stres yang disebabkan oleh efek ini sebagian dibantu oleh enzim topoisomerase yang menghasilkan relaksasi untai tunggal atau ganda menjadi DNA, mengurangi ketegangan di untai DNA. Hal ini memungkinkan pembalikan normal DNA terjadi selama replikasi atau transkripsi. Inhibisi topoisomerase I atau II mengganggu kedua proses ini. (Lodish et al. 2000 ; Goodsell DS, 2002)



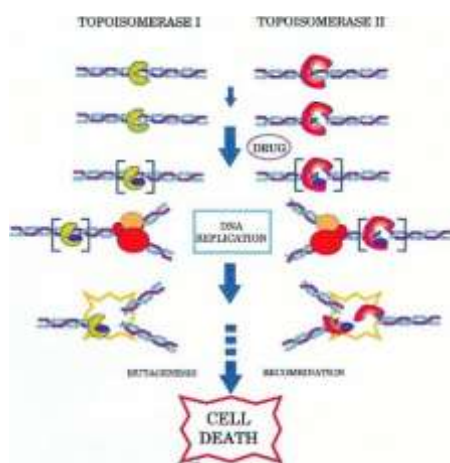
Topoisomerase adalah enzim yang mengkatalisis kerusakan sementara dan bergabung kembali dengan salah satu untai DNA topoisomerase (I atau II), untuk memungkinkan satu untai melewati yang lain dan mencegah kusut yang tak terpecahkan selama proses seperti replikasi DNA. Kebanyakan inhibitor topoisomerase I dan topoisomerase II menyebabkan peristiwa mutagenik yang terkait proses replikasi. (Ferguson and Baguley. 1996). Topoisomerase juga ditemukan di mitokondria sel. (Sobek S, Boege F, 2014) Mitokondria menghasilkan ATP serta berperan dalam kematian dan penuaan sel terprogram.. DNA mitokondria adalah

DNA melingkar, untai ganda yang membutuhkan aktivitas topoisomerase untuk direplikasi. (Tsai HZ, 2016) Kelas topoisomerase yang ditemukan di mitokondria adalah I, II β , III α (Sobek S, Boege F, 2014)

DNA topoisomerase adalah target obat antikanker dan antibakteri yang penting (Pommier Y, et al. 2010). Salah satu hal penting dalam mekanisme pemotongan untai DNA oleh topoisomerase I adalah volume rongga pusat yang harus mampu memuat untai ganda DNA. Mekanisme kerja topoisomerase I meliputi: relaksasi (relaxation), pembuatan atau pelepasan simpul (knotting/unknottting), pembentukan rantai ganda (duplex formation), dan katenasi atau dekatensi. Katenasi merupakan ikatan yang saling mengunci antar untai DNA dan dihubungkan dengan ikatan kovalen. Pada topoisomerase II tidak terjadi pembentukan rantai ganda dikarenakan pemotongan langsung terhadap kedua untai DNA. (Srivastava, M. dan S. C. Raghavan. 2015.)

Topoisomerase II adalah enzim esensial yang berperan dalam hampir setiap proses DNA seluler. Berdasarkan reaksi pengikatan DNA beruntai ganda, topoisomerase II mampu menyelesaikan untai kusut dalam materi genetik. Di luar fungsi fisiologis penting dari enzim eukariotik, topoisomerase II adalah target

untuk beberapa obat antikanker yang paling sukses digunakan untuk mengobati keganasan manusia. Agen-agen ini disebut sebagai racun topoisomerase II, karena mereka mengubah enzim menjadi racun sel yang kuat. Racun topoisomerase II bekerja dengan meningkatkan konsentrasi kompleks DNA kovalen yang terpecah enzim yang biasanya terlibat dalam siklus katalitik dari topoisomerase II yang akhirnya memicu jalur kematian sel. Topoisomerase II juga sering disebut sebagai inhibitor katalitik. (Fortune and Osserhoff, 2000)



Semua agen topoisomerase II-diarahkan mampu mengganggu setidaknya satu langkah dari siklus katalitik. Agen yang mampu menstabilkan kompleks DNA topoisomerase II kovalen sering disebut sebagai racun topoisomerase II, sementara agen yang bekerja pada salah satu langkah lain dalam siklus katalitik disebut inhibitor katalitik. Dengan demikian, inhibitor topoisomerase II katalitik adalah kelompok senyawa heterogen yang mungkin

mengganggu pengikatan antara DNA dan topoisomerase II, menstabilkan kompleks DNA topoisomerase II nonkovalen atau menghambat pengikatan ATP (novobiocin). Beberapa, seperti fostriecin, mungkin juga memiliki target biologis alternatif. Sedangkan racun topoisomerase II digunakan hanya untuk kegiatan antitumor mereka, inhibitor katalitik digunakan untuk berbagai alasan, termasuk aktivitas mereka sebagai agen antineoplastik (aclerubicin dan MST-16), cardioprotectors (ICRF-187), atau modulator untuk meningkatkan khasiat agen lain (suramin dan novobiocin). (Larsen et al, 2003)

***Michelia champaca* sebagai Antikanker**

Farmasis masa kini telah berusaha menemukan produk alami dari tumbuhan, hewan, organisme laut, dan mikroorganisme sebagai zat aktif yang bisa digunakan untuk pengembangan obat (Rocha et al, 2001). Terdapat beberapa penelitian yang mengamati penggunaan senyawa terkandung dalam tanaman obat untuk terapi penyakit yang memiliki prevalensi besar. Berbagai negara berusaha mencari metabolit sekunder dalam tanaman daerahnya masing masing yang memiliki aktivitas antikanker, salah satunya Cina. (Wang et al, 2012 ; Krc et al et al, 1996)

Salah satu tumbuhan yang menarik untuk diteliti adalah *Michelia champaca* (cempaka kuning). *Michelia champaca* juga

dimanfaatkan sebagai tanaman obat di daerah India yang dimanfaatkan untuk luka pada mata, wounds dan pimple. Biasanya *Michelia champaca* dimanfaatkan dalam bentuk jus atau oral maupun dengan cara dekoktasi atau membuatnya menjadi kental (topical). (Ayyanar, M and Ignacimunthu. S, 2011).

Terdapat berbagai bagian yang biasanya digunakan, antara lain:

1. Bunga: untuk mengobati penyakit ulcer, kulit, muntah, demam, antiracun ular dan kalajengking, pembersih kotoran di hidung, vertigo (Gupta *et al*, 2011)
2. Minyak bunga: gout, nyeri di kepala dan sakit mata (Mehla *et al*, 2010)
3. Daun: mengobati penyakit kolik (Mehla *et al*, 2010)
4. Buah: ulcer dan penyakit kulit (Nadkarni, 1954)
5. Batang dan akar: mengatasi radang, dismenor, konstipasi, abses (Khan, 2002)
6. Kulit batang: stimulant ekspektoran, astringen, (Varier, 2003)

Cempaka kuning sangat berpotensi untuk pengembangan dunia pengobatan di dunia karena ekstraknya telah terbukti memiliki aktivitas farmakologi, antara lain:

1. Kardioprotektif: ekstrak metanol bunga (Kulkarni, 2012)
2. Antihelminthes dan antifertilitas: ekstrak hidroalkohol daun (Dama *et al*, 2011)
3. Antitumor: ekstrak etanol batang (Hoffman *et al*, 1977)
4. Antiradang: ekstrak metanol bunga atau daun (Vimala *et al*, 1997 and Gupta, 2011)
5. Antidiabetes: ekstrak etanol bunga (Jarald, 2008)
6. Antioksidan: ekstrak diklorometan bunga (Kumar *et al*, 2011)
7. Diuretik: ekstrak air kulit batang (Ahamad *et al*, 2011)

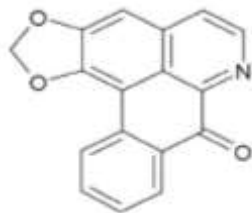
Penelitian yang dilakukan oleh Zuhrotun (2017) mengenai aktivitas antikanker suku Apocynaceae, Simaroubaceae, dan Magnoliaceae menyatakan bahwa suku Magnoliaceae yang diwakili oleh tumbuhan cempaka kuning (*Michelia champaca* L.) menunjukkan potensi aktivitas antikanker yang terbaik (Zuhrotun, 2017).

Michelia champaca mengandung beberapa fitokonstituen diantaranya parthenolide, (Anggarwal and Shishodia, 2006), triterpen dan minyak atsiri (Evans, 2009) liriodenin, guaianolid (Toshiyuki *et al*, 1982). Pada ekstrak methanol bunga mengandung alkaloid, saponin, tannin,

sterol, flavonoid dan triterpen (Kulkarni, 2012)

Pada simplisia kulit batang cempaka kuning mengandung senyawa golongan flavonoid, polifenol, saponin, alkaloid, triterpenoid/steroid, dan monoterpenoid/ sesquiterpenoid melalui penapisan fitokimia dengan metode Farnsworth (Zuhrotun, 2017). Pada penelitian lain, kulit batang simplisia cempaka kuning juga mengandung asam galat (Toshiyuki *et al*, 1982)

Penelitian terkini yang dilakukan oleh Zuhrotun (2017) menunjukkan *Michelia champaca* mengandung senyawa liriodenin yang berpotensi sebagai antikanker dengan mekanisme penghambatan enzim topoisomerase I dan II (Zuhrotun, 2017). Selain *Michelia champaca*, terdapat tanaman lain juga yang mengandung senyawa liriodenin dan dideteksi memiliki aktivitas inhibitor enzim topoisomerase yang kuat juga, yakni *Cananga odorata*. (Rahman *et al*, 2005).



(Mongkolrat, et al., 2012)

Liriodenin (8H-benzo[γ]-1,3
benzodioxo [6,5,4-en]- quinolin-8-one)

merupakan isokuinolon alkaloid yang pertama kali diisolasi dari *Liriodendron tulipifera* L. Liriodenin banyak terkandung dalam Magnoliaceae, Annonaceae, Rutaceae, Monimiaceae, dan Menispermaceae (Chen, et al., 2013). Liriodenin efektif sebagai antibiotik terhadap *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* dan *Aspergillus niger* (Zhang, et al., 2002). Ditemukan bahwa liriodenin aktif terhadap sel kanker paru manusia, sel kanker kolon, dan sel line kanker payudara. (Wu et al, 2004). Penelitian baru baru ini menunjukkan liriodenin memiliki efek sitotoksik yang besar terhadap *human cancer cell line* dan sifat kardioprotektif terhadap iskemia (Mongkolrat et al, 2012).

Liriodenin memiliki aktivitas apoptosis pada berbagai tumbuhan yang mengandung derivat alkaloid. Mekanisme liriodenin sebagai antikanker diantaranya berperan dalam pembelahan kaspase 3 dan 9, penembusan sitokrom c, meningkatkan Bax, ekspresi p53 sitokrom, serta penurunan Bcl2 dan survivin. Pada kasus kanker ovarium, liriodenine tidak menunjukkan bukti toksisitas pada sel WRL-68 di ovarium norma dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari 10 µM. (Nordin et al, 2015). Liriodenin termasuk dalam turunan oxoaforin yang berperan dalam perkembangan pasangan basa DNA

(Woo et al, 1999) dan telah terbukti inhibisi topoisomerase (Czarny et al, 1995)

Liriodenine memiliki fungsi farmakologis yang luas dalam aktivitas fitokimia, farmakologi dan antitumor. Efek antikanker liriodenin pada pertumbuhan sel dan apoptosis sel kanker payudara manusia MCF-7 yang diteliti menggunakan MTT assay untuk mengukur pertumbuhan sel, dan flow cytometer dan pewarnaan DAPI digunakan untuk menganalisis apoptosis sel. Kemudian, analisis Western blot dilaksanakan untuk mengukur protein limfoma-2 sel B (Bcl-2), cyclin D1, faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan ekspresi protein p53. Pengaruh liriodenine menginduksi apoptosis signifikan dan penekanan pertumbuhan sel MCF-7. Selanjutnya, mekanisme potensial yang mendasari efek antitumor pada sel MCF-7 dapat dihasilkan dari aktivasi aktivitas caspase-3, Bcl-2, cyclin D1 dan VEGF, dan promosi ekspresi protein p53 di sel MCF-7. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa efek antikanker dari pertumbuhan sel lirioden menekan pertumbuhan dan menginduksi apoptosis sel kanker payudara manusia MCF-7 melalui penghambatan ekspresi Bcl-2, cyclin D1 dan VEGF, dan peningkatan regulasi ekspresi p53. Oleh karena itu, liriodenine dapat menjadi terapi potensial untuk pengobatan kanker payudara manusia (Zhi Li et al., 2017)

Alkaloid liriodenin diteliti memiliki efek antiproliferasi dan antikanker terhadap sel T yang terinfeksi oleh HTLV-1 (*Human T-Cell lymphotropic virus type 1*). (Egydio Brandao et al, 2017). Liriodenin menyebabkan ikatan silang protein DNA tingkat rendah, menunjukkan bahwa liriodenin dan diduga menjadi racun bagi enzim topoisomerase. Hal ini didukung oleh temuan bahwa liriodenin menyebabkan ikatan silang topoisomerase II-DNA dalam uji in vitro untuk racun topoisomerase II. (Woo et al, 1997).

Terdapat penelitian yang mengatakan bahwa liriodenin memiliki efek sitotoksik kuat pada berbagai jenis sel kanker. Liriodenin dapat menekan proliferasi sel adenokarsinoma paru manusia A549 dengan cara yang tergantung dosis dan waktu. Analisis aliran cytometric menunjukkan bahwa liriodenine menghalangi siklus sel pada fase G2 / M. Induksi penangkapan G2 / M oleh liriodenin disertai dengan pengurangan G1 cyclin (D1) dan akumulasi G2 cyclin (B1). Uji aktivitas in vitro kinase menunjukkan bahwa aktivitas enzimatis dari kompleks cyclin B1 / cyclin-dependent kinase 1 berkurang pada sel yang diobati dengan liriodenine. Lebih penting lagi, inkubasi dengan liriodenine menyebabkan aktivasi caspases dan apoptosis pada sel A549. Aktivitas menginduksi-apoptosis dari liriodenin lebih jelas ketika sel-sel

dikulturkan di bawah kondisi bebas serum. Hasil kami menunjukkan bahwa liriodenin memberikan efek anti-proliferasi dan apoptosis-merangsang yang kuat pada sel kanker paru-paru manusia. (Hui *et al*, 2004.).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian, Cempaka Kuning (*Michelia champaca*) dapat digunakan sebagai tanaman antikanker karena mengandung liriodenin yang memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim topoisomerase pada proses perkembangan kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahamad *et al*. 2011. Determination of gallic acid in *Michelia champaca* Linn. (champa) leaves and stem bark by HPTLC, *Pharmacy Letters*, 3(5), 307-317.
- Anggarwal and Shishodia. 2006. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology* 71 (2006) (397-1421)
- Ayyanar, M and Ignacimunthu. S, 2011. Ethnobotanical survey of Medicinal Plants Commonly Used by Kani Tribals in Trunelveli Hills of Western Ghats, India. *Journal of Ethnopharmacology* 134 (2001) 851-864
- Evans, C. W. 2009. *Pharmacognosy Trease and Evans 16th Edition*. China: Saunders Elsevier. P. 263-356.
- Chen CY *et al*. 2014. Liriodenin enhances the apoptosis effect of valporic acid in human colon cancer cells through oxidative stress upregulations and Akt inhibition. *Process Biochemistry* 49
- Chen, C.-Y., Wu, H.-M., Chao, W.-Y. & Lee, C.-H., 2013. Review on pharmacological activities of liriodenine. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, pp. 15
- Czarny A, Boykin DW, Wood AA, *et al*. Analysis of van der Waals and electrostatic contributions in the interactions of minor groove binding benzimidazoles with DNA. *J Am Chem Soc* 1995;117: 4716–17
- Dama *et al*. 2011. Helmintholytic Activity of the Methanolic and Aqueous Extracts of Leaves of *Michelia champaca*. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*, 3(1), 25-26.
- Egydio Brandao *et al*, 2017. Alkaloids from Annona: Review from 2005 to 2016. *JSM Biochem Mol Biomol*, 4 (3): 1031
- Ferguson and Baguley. 1996. Mutagenicity of anticancer drugs that inhibit topoisomerase enzymes. *Mutation Research* 355 (1996) 91-101
- Fortune and Osheroff. 2000. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: When enzymes stop being nice. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology Volume 64, 2000, Pages 221-253*.
- Gunatilaka, Kingston D. G. I. 1998. *DNA damaging natural products with potential anticancer activity*. In: *Studies in Natural Products Chemistry Volume 20 Part F*. Amsterdam: Elsevier.
- Gupta *et al*. 2011. Anti-inflammatory activity of leaves of *Michelia champaca* investigated on acute inflammation induced rats. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30.

- Goodsell DS. 2000. "The molecular perspective: DNA topoisomerases". *Stem Cells*. 20 (5): 470–1.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A., 2011. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Elsevier Inc., pp. 646-674
- Hande. 1998. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression Volume 1400 Pages 173-184*
- Hoffmann et al (1977). Cytotoxic agents from *Michelia champaca* and *Talauma ovata*: parthenolide and costunolide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(6), 883-884.
- Hui et al. 2004. Anticancer Effect of Liriodenine on Human Lung Cancer Cells. *Kaohsiung J Med Sci August 2004 • Vol 20 • No 8*
- Krc et al et al, 1996. Carrier herbal medicine: an evaluation of the antimicrobial and anticancer activity in some frequently used remedies. *Journal of Ethnopharmacology Vol. 52, Issue 3, 5 July 1996, Pages 151-156*
- Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
- Khan, M. K. A. O., 2002. Antimicrobial activity of *Michelia champaca*. *Fitoterapia* 73 Elsevier, pp. 744-748
- Kulkarni, S. S. 2012. *Cardioprotective potentials of methanolic Extract of michelia champaca flowers on Isoproterenol induced myocardial ischemia in Male albino wistar rats Doctoral dissertation*. Belaum, Karnatka: KLE University
- Kumar et al, 2011. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Various Extracts of *Michelia champaca* Linn flowers. *World Applied Sciences Journal*, 12(4), 413-418
- Larsen et al. 2003. Clinical applications of anticancer drugs targeted to topoisomerase II *Pharmacology & Therapeutics* 99 (2003) 167–181
- Lind M.J., M.J. 2008. Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*. 36 (1): 19–23.
- Lodish H et al. 2000. *Molecular Cell Biology. 4th edition. The Role of Topoisomerases in DNA Replication*. New York: W. H. Freeman.
- Mehla et al. 2010. Morphological Changes and Antihyperglycemic Effect of *M. champaca* Leaves Extract on Beta-cell in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Recent Research in Science and Technology*, 3(1), 81-87.
- Mongkolrat, S., Palanuvej, C. & Ruangrunsi, N., 2012. Quality assessment and liriodenine quantification of *Nelumbo nucifera* dried leaf in Thailand. *Phcog J | Nov–Dec 2012 | Vol 4 | Issue 32, pp. 24-28*.
- Nadkarni, K .M. 1954. *Indian Material Medica. 3rd edn*. India: Popular book dept
- Nordin et al., 2015. Liriodenine, an aporphine alkaloid from *Enicosanthellum pulchrum*, inhibits proliferation of human ovarian cancer cells through induction of apoptosis via the mitochondrial signaling pathway and blocking cell cycle progression. *Drug Des. Dev. Ther.* 2015, 9, 1437–1448
- Parker. 2009. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chemical Reviews*. 109 (7): 2880–93.

- Pommier Y, et al. 2010. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chemistry & Biology* 17
- Rahman, A. u., 1998. *Studies in Natural Products Chemistry: Structure and Chemistry*. Karachi, Pakistan: Elsevier
- Rowinsky EK, Donehower RC. 1991. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*. 52 (1): 35–84.
- Sobek S, Boege F. 2014. "DNA topoisomerases in mtDNA maintenance and ageing". *Experimental Gerontology*. 56: 135–41.
- Tsai HZ, Lin RK, Hsieh TS. 2016. Drosophila mitochondrial topoisomerase III alpha affects the aging process via maintenance of mitochondrial function and genome integrity". *Journal of Biomedical Science*. 23: 38
- Takimoto CH, 2008. Principles of oncologic pharmacotherapy. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, editors. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. London, UK: UBM Medica pp. 42–58.
- Tavakoli, J., Miar S., Zadehzare M. M., Akbari H. 2012. Evaluation of Effectiveness of Herbal Medication in Cancer Care: A Review Study. *Iran J Cancer Prevent*. 5(3):144-56.
- Toshiyuki et al. 1982. Sesquiterpene lactone from *Michelia champaca*, *Phytochemistry*, 21(3), 701-703.
- Rocha et al. 2001. *Natural products in anticancer therapy*. Brazil: Elsevier
- Srivastava, M. dan S. C. Raghavan. 2015. *Chemistry and Biology Review: DNA Double-Strand Break Repair Inhibitors as Cancer Therapeutics*. New York: Elsevier
- Vyas et al. 2016. *Mitochondria and Cancer*: Elsevier Inc, pp. 555-566
- Wang et al, 2012. Fighting fire with fire: Poisonous Chinese herbal medicine for cancer therapy. *Journal of Ethnopharmacology* Vol. 140, Issue 1, 6 March 2012, Pages 33-45
- Woo et al. 1997. Inhibition of Topoisomerase II by Liriodenine. *Biochemical Pharmacology*, Vol. 54, pp. 467-473, 1997
- Woo SH, Sun NJ, Cassady JM, Snapka RM. Topoisomerase II inhibition by aporphine alkaloids. *Biochem Pharmacol* 1999;57: 1141–5.
- Wu, Lai & Chang, 2004. Anti-cancer effect of liriodenine on human lung cancer cells. *Kaohsiung J. Med. Sci.*(20)8, pp. 365-371.
- Yayasan Kanker Indonesia. 2018. Tentang Kanker. Available online at <http://yayasankankerindonesia.org/tentang-kanker> [diakses 6 Juni 2018]
- Yue QX et al, 2010. Microtubule-binding natural products for cancer therapy. *Planta Medica*. 76 (11): 1037–43.
- Zumaidar. 2009. Kajian Cempaka Kuning (*Michelia champaca* L.) sebagai Tumbuhan Obat *J. Floratek* Vol 4: 81-85
- Zuhrotun, A. 2017. *Aktivitas Inhibitor Topoisomerase Beberapa Tumbuhan Indonesia Anggota Suku Apocynaceae, Simaroubaceae, dan Magnoliaceae dengan Metode Mechanism-Based Yeast Bioassay Serta Isolasi Senyawa Aktif Tumbuhan Terpilih*. ITB: Bandung.