

**UJI AKTIVITAS ANTIMUTAGENIK EKSTRAK DAUN HONJE
(*Etlingera elatior*) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI SIKLOFOSFAMID**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian dari syarat memperoleh gelar Sarjana Sains
Program Studi Biologi



oleh:

Rizal Fauzan A. S.

1504345

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
DEPARTEMEN PENDIDIKAN BIOLOGI
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA**

2019

**UJI AKTIVITAS ANTIMUTAGENIK EKSTRAK DAUN HONJE
(*Etlingera elatior*) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI SIKLOFOSFAMID**

oleh:

Rizal Fauzan A. S.

1504345

Sebuah skripsi yang diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Sains pada Program Studi Biologi Departemen Pendidikan Biologi
Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

© Rizal Fauzan A. S 2019

Universitas Pendidikan Indonesia

2019

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian dengan dicetak
ulang, difotokopo, atau cara lainnya tanpa izin dari penulis.

RIZAL FAUZAN A. S.
UJI AKTIVITAS ANTIMUTAGENIK EKSTRAK DAUN HONJE
(*Etilingera elatior*) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*)
YANG DIINDUKSI SIKLOFOSFAMID

Disetujui dan disahkan oleh pembimbing:

Pembimbing I



Dr. Hernawati, S.Pt., M.Si.

NIP. 197003311997022001

Pembimbing II

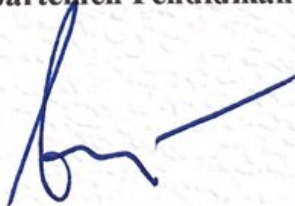


Dr. Diah Kusumawaty, S.Si., M.Si.

NIP. 197008112001122001

Mengetahui,

Ketua Departemen Pendidikan Biologi



Dr. Bambang Supriatno, M.Si.

NIP. 196305211988031002

UJI AKTIVITAS ANTIMUTAGENIK EKSTRAK DAUN HONJE (*Etilingera elatior*) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI SIKLOFOSFAMID

ABSTRAK

Honje (*Etilingera elatior*) merupakan salah satu tanaman dari suku Zingiberaceae yang tersebar luas di Indonesia. Honje memiliki kandungan antioksidan yang tinggi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antimutagenik ekstrak daun honje (*Etilingera elatior*) terhadap mencit jantan yang diinduksi siklofosfamid serta untuk mengetahui apakah terdapat dosis terbaik dari ekstrak tersebut dalam perannya sebagai antimutagenik. Penelitian dilakukan dengan metode uji mikronukleus dengan perlakuan ekstrak daun honje secara peroral dan siklofosfamid secara intravena pada mencit jantan galur *swiss webster* umur 3 bulan dengan berat tubuh berkisar 30-35 g. Perlakuan dilakukan selama 7 hari. Kemudian pada hari ke-8, semua mencit dikorbankan dengan cara dislokasi leher dan dibedah untuk diambil sumsum tulang dari tulang paha. Sumsum tulang dibuat preparat apus untuk diamati jumlah sel polikromatik eritrosit bermikronukleus (MNPCE). Dosis ekstrak daun honje yang digunakan adalah 300, 450, 600, dan 700 mg/kg BB. Senyawa toksik yang digunakan sebagai kontrol positif adalah siklofosfamid dengan dosis 50 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun honje dengan dosis 300, 450, 600, dan 700 mg/kg BB yang diberi siklofosfamid dengan dosis 50 mg/kg BB terbukti memiliki aktivitas antimutagenik. Hal tersebut dibuktikan oleh adanya kenaikan jumlah eritrosit dan penurunan jumlah mikronukleus. Dosis paling baik dalam penelitian ini yaitu ekstrak daun honje 700 mg/kg BB, namun masih belum efektif sebagai antimutagenik karena belum dapat mengembalikan jumlah eritrosit hingga nilai normal dan belum dapat menahan pembentukan mikronukleus sepenuhnya.

Kata Kunci : Aktivitas antimutagenik, mencit jantan, daun honje, mikronukleus

ANTIMUTAGENIC ACTIVITY ASSAY OF TORCH GINGER LEAF EXTRACT (*Etilingera elatior*) ON MICE (*Mus musculus*) INDUCED CYCLOPHOSPHAMIDE

ABSTRACT

Torch ginger (Etilingera elatior) is one of the plants of the Zingiberaceae tribe which is widespread in Indonesia. Torch ginger has a high antioxidant content. The purpose of this study was to determine the antimutagenic activity of torch ginger leaf extract to the male mice-induced by cyclophosphamide and to determine whether there was the best dose of the extract in its role as antimutagenic. The study was carried out using the micronucleus test method with the treatment of torch ginger leaf extract orally and cyclophosphamide intravenously in swiss webster male mice with aged 3 months with body weight ranging from 30-35 g. The treatment was carried out for 7 days. Then on the 8th day, all mice were sacrificed by way of cervical dislocation and dissected to taken bone marrow from the femur bone. Bone marrow was prepared for smear preparations to observe the number of micronucleous erythrocyte polychromatic cells (MNPCE). The doses of torch ginger leaf extract used were 300, 450, 600, and 700 mg / kg BW. The toxic compound used as a positive control is cyclophosphamide at a dose of 50 mg / kg BW. The results showed that torch ginger leaf extract with a dose of 300, 450, 600, and 700 mg / kg BW given cyclophosphamide at a dose of 50 mg / kg BW had antimutagenic activity. This is evidenced by the increase in the number of erythrocytes and decreased the number of micronucleus. The best dose in this study is the extract of torch ginger leaves 700 mg/kg BB, but this dose still not effective yet as antimutagenic agent because can't restore a number of erythrocyte yet to normal point and can't resist formation of micronucleus.

Keywords : *Animutagenic activity, male mice, torch ginger leaves, micronucleus*

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian	4
1.3 Pertanyaan Penelitian	4
1.4 Batasan Masalah	5
1.5 Tujuan	5
1.6 Manfaat	5
1.7 Struktur Organisasi Skripsi	6
BAB II HONJE, ALKILATOR, SIKLOFOSFAMID, NA-CMC, PENDINGINAN BEKU, MIKRONUKLEUS, MENCIT, DAN RUTE PEMBERIAN OBAT	8
2.1 Honje	8
2.2 Alkilator	14
2.3 Siklofosfamid	15
2.4 Na-CMC	17
2.5 Pendinginan Beku	19
2.6 Eritrosit	21
2.7 Mikronukleus	22
2.8 Mencit	24
2.9 Rute Pemberian Obat	27
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Jenis Penelitian	30
3.2 Desain Penelitian	30
3.3 Populasi dan Sampel	32
3.4 Waktu dan Lokasi Penelitian	32
3.5 Prosedur Penelitian	33
3.6 Alur Penelitian	38
BAB IV TEMUAN DAN BAHASAN	39
4.1 Temuan	39
4.2 Pembahasan	50
BAB V SIMPULAN, IMPLIKASI, DAN REKOMENDASI	58
5.1 Simpulan	58
5.2 Implikasi	58
5.3 Rekomendasi	58
DAFTAR PUSTAKA	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Bunga Honje	8
2.2 Daun Honje	9
2.3 Tanaman Honje	10
2.4 Gugus kimia <i>stigmast-4-en-3-one</i>	12
2.5 Gugus kimia <i>stigmast-4-en-6b-ol-3-one</i>	12
2.6 Gugus Kimia Siklofosfamid	16
2.7 Mekanisme Kerja <i>Freeze Drying</i>	19
2.8 Perbedaan Pengeringan Biasa dan Pengeringan Beku	20
2.9 Kandungan Total Flavonoid Ekstrak Temu Mangga	21
2.10 Mikronukleus Pada Sumsum Tulang Femur	22
2.11 Mikronukleus Pada Sumsum Tulang Femur	23
2.12 Mencit	24
3.1 Skema Alur Penelitian	38
4.1 Perbandingan Bobot Tubuh Mencit Sebelum Dan Setelah Masa Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Honje	41
4.2 Rata-Rata Jumlah Eritrosit Mencit Yang Diberi Perlakuan Ekstrak Daun Honje	43
4.3 Polikromatik Eritrosit Bermikronukleus Sumsum Tulang Mencit Jantan	45
4.4 Rata-Rata Jumlah Polikromatik Eritrosit Bermikronukleus Mencit Yang Diberi Perlakuan Ekstrak Daun Honje	47
4.5 Rata-Rata Ukuran Mikronukleus Mencit Yang Diberi Perlakuan Ekstrak Daun Honje	49
4.6 Pengukuran Mikronukleus Sumsum Tulang Mencit Jantan	50
4.7 Mekanisme Siklofosfamid Mengalkilasi Sel	54
4.8 Mekanisme Siklofosfamid Mengalkilasi Basa Guanin	55

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kandungan Fitokimia Tanaman Honje	10
2.2 Aktivitas Antioksidan Tanaman Honje Terhadap Larva Udang	11
2.3 Aspek Fisiologi Mencit	25
2.4 Nilai Hematologi Mencit	26
3.1 Hasil Pengacakan Kandang Mencit dan Jenis Perlakuan Ekstrak Daun Honje	31
3.2 <i>Timeline</i> Perlakuan Terhadap Hewan Uji	32
4.1 Rata-rata dan Selisih Bobot Tubuh Mencit Sebelum dan Setelah Masa Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Honje.....	39
4.2 Perbandingan Fhitung dan Ftabel Bobot Tubuh Mencit yang Diberi Ekstrak Daun Honje	40
4.3 Rata-rata dan Selisih Jumlah Eritrosit Mencit setelah Masa Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Honje	42
4.4 Perbandingan Fhitung dan Ftabel Jumlah Eritrosit Mencit yang Diberi Ekstrak Daun Honje	43
4.5 Rata-rata Jumlah Polikromatik Eritrosit Bermikronukleus Mencit setelah Masa Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Honje	44
4.6 Perbandingan Fhitung dan Ftabel Jumlah Polikromatik Eritrosit Bermikronukleus Mencit yang Diberi Ekstrak Daun Honje	46
4.7 Rata-rata Ukuran Mikronukleus Mencit setelah Masa Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Honje	48
4.8 Perbandingan Fhitung dan Ftabel Jumlah mikronukleus Mencit yang Diberi Ekstrak Daun Honje	49
4.9 Gabungan Data Hasil Penelitian Pemberian Ekstrak Daun Honje Terhadap Mencit Jantan	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Alat dan Bahan yang Digunakan	67
2. Tabel Bobot Tubuh Mencit	69
3. Tabel Jumlah Mikronujleus, Ukuran Mikronukleus	70
4. Analisis Statistik Dengan <i>Software IBM SPSS 25 For Windows</i>	71
5. Dokumentasi Penelitian	78

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A. R., Juwita, J., Ratulangi, S. A. D., & Malik, A. (2017). Penetapan kadar fenolik dan flavonoid total ekstrak metanol buah dan daun patikala (*Etlingera elatior* (Jack) RM SM). *Pharmaceutical Sciences And Research (Psr)*, 2(1),A 1-10.
- Agcam, E., Akyıldız, A., & Evrendilek, G. A. (2014). Comparison of Phenolic Compounds of Orange Juice Processed by Pulsed Electric Fields (PEF) and Conventional Thermal Pasteurisation. *Food Chemistry*, 143, 354-361.
- Agustina, Z., Suharmiyati, N., & Ipa, M. (2016). Penggunaan Kecombrang (*Etlingera elatior*) sebagai Alternatif Pengganti Sabun dalam Perilaku Hidup Bersih dan Sehat Suku Baduy. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.
- Anief, M. (1990). Perjalanan dan Nasib Obat dalam Badan. *Gadjah Mada*.
- Antoro, E.D. (1995). Skrining ftokimia rimpang *Nicolaia speciosa* Horan secara mikrokimiawi kromatograf lapis tipis, dan spektrofotometri UV. Bandung
- Asare, G. A., Bugyei, K., Sittie, A., Yahaya, E. S., Gyan, B., Adjei, S., ... & Nyarko, A. K. (2012). Genotoxicity, Cytotoxicity and Toxicological Evaluation of Whole Plant Extracts of the Medicinal Plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae).
- Azidin, Y.H. (1990). Pengobatan Tradisional Daerah Kalimantan Selatan Departemen P&K Direktorat Jenderal Kebudayaan, *Direktorat Sejarah dan Nilai Tradisional, Proyek Inventarisasi dan Pembinaan Nilai-Nilai Budaya*. Jakarta: 1-3.
- Brundage, D. (2008). *Cancer Chemotherapy and Treatment. Dalam: Pharmacotherapy Principles & Practice. Editor Marie Chisholm-Burns*. New York: McGaw-Hills.
- Calomme, M., Pieters, L., Vlietinck, A., & Berghe, D. V. (1996). Inhibition of bacterial mutagenesis by Citrus flavonoids. *Planta medica*, 62(03), 222-226.
- Canalovta, D. A. (2014). *Uji Antimutagenik Ekstrak Etanol Kulit Buah Rotan Jernang (Daemonorops draco) pada Mencit Jantan yang Diinduksi Siklofosamid*. (Skripsi). Universitas Sumatra Utara, Medan.
- Chan, E.W.C., Lim, Y.Y., & Omar, M. (2007). Antioxidant and antibacterial activity of leaves of *Etlingera* Species (Zingiberaceae) in Peninsular Malaysia. *Food Chemistry*. Vol. 104 : 1586–1593.
- Charoen Pokphand Indonesia. (2015). *Pakan Ternak*. [Online]. Diakses dari <https://cp.co.id/?p=63>.
- Chasanah, D. I. (2013). *Aktivitas Antimutagenik Ekstrak Metanol Rimpang Lengkuas (Alpinia Galanga) Terhadap Sel Eritrosit Dalam Sumsum Tulang*

- Mencit Secara In Vivo*. (Skripsi). Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta.
- Cicchetti, R., Bari, M., & Argentin, G. (1999). Induction of micronuclei in bone marrow by two pesticides and their differentiation with CREST staining: an in vivo study in mice. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 439(2), 239-248.
- Chemocare Cleveland Clinic. (2019). *Cyclophosphamide*. [Online]. Diakses dari <https://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/cyclophosphamide.aspx>.
- Coimbra, M. A., Nunes, C., Cunha, P. R., & Guiné, R. (2011). Amino Acid Profile and Maillard Compounds of Sun-Dried Pears. Relation with The Reddish Brown Colour of The Dried Fruits. *European Food Research and Technology*, 233(4), 637.
- Coniwanti, P., Dani, M., & Daulay, Z. S. (2017). Pembuatan Natrium Karboksimetil Selulosa (Na-CMC) dari Selulosa Limbah Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogea* L.). *Jurnal Teknik Kimia*, 21(4).
- Corwin, E.J. (2008). *Handbook of Pathophysiology*. Edisi ketiga. Ohio: Lippincot Williams & Wilkins.
- Cuppert, S., M. Schrepf and C. Hall III. (1954). *Natural Antioxidant – Are They Reality*. Dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications, AOCS Press, Champaign, Illinois: 12-24.
- Czyzewska, A., & Mazur, L. (1995). Suppressing Effect of WR-2721 on Micronuclei Induced by Cyclophosphamide in Mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 15(3), 109–114.
- Darwis, S. N., Indo, A. M., & Hasiyah, S. (1991). *Tumbuhan obat famili Zingiberaceae*. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri.
- De Ancos, B., González, E. M., & Cano, M. P. (2000). Ellagic Acid, Vitamin C, and Total Phenolic Contents and Radical Scavenging Capacity Affected by Freezing and Frozen Storage in Raspberry Fruit. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(10), 4565-4570.
- Denker, B. M., Smith, B. L., Kuhajda, F. P., & Agre, P. (1988). Identification, Purification, and Partial Characterization of a Novel Mr 28,000 Integral Membrane Protein from Erythrocytes and Renal Tubules. *Journal of Biological Chemistry*, 263(30), 15634-15642.
- Didi J.P. Anas Subarnas, Cucu Hardiansyah, & Supriyatna. (2000). *Aktivitas Antimutagenik dan Antioksidan Daun Puspa (Schima wallichii Kort)*. Cermin Dunia Kedokteran. No. 127.
- Fardiaz, S., Dewanti, R., & Budijarto, S. (1987). Risalah Seminar: Bahan Tambahan Kimiawi. *Food Addictive*.

- Federer, W. T. (1977). *Experimental Design Theory And Application, Third Edition*, Oxford And IBH Publishing Co, New Delhi Bombay Calcuta.
- Fenech, M., Kirsch-Volders, M., Natarajan, A.T., Suralles, J., Crott, J.W., Parry, J., Norppa, H., Eastmond, D.A., Tucker, J.D., dan Thomas, P. (2011). Molecular Mechanisms of Micronucleus, Nucleoplasmic Bridge and Nuclear Bud Formation in Mammalian and Human Cells. *Mutagenesis*. 26(1): 125-132
- Feng, L., Huang, Q., Huang, Z., Li, H., Qi, X., Wang, Y., ... & Lu, L. (2016). Optimized Animal Model of Cyclophosphamide-induced Bone Marrow Suppression. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 119(5), 428-435.
- Fennema, O. R., M. Karen, and D.B. Lund. (1996). *Principle of Food Science*. The AVI Publishing, Connecticut.
- Fennema, Owen R. 1996. *Food Chemistry Third Edition*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Fox, J.G. dkk. (2007). *The Mouse in Biomedical Research*. Edisi 2. San Diego: Elsevier, Vol 3, 25
- Ghasemzadeh A., Jaafar HZE., Rahmat A. and Ashkani S. (2015). Secondary Metabolites Constituents and Antioxidant, Anticancer and Antibacterial Activities of *Etlingera elatior* (Jack) R.M. SM Grown in Different Locations of Malaysia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(335): 1-10
- Gumilang, D.P. (2016). *Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Aktivitas Antioksidan Dan Penghambatan Enzim Alfa Glukosidase Temu Mangga (Curcuma Mangga)*. (Skripsi). Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Habsah, M., N.H. Lajis, M.A. Sukari, Y.H. Yap, H. Kikuzaki, N. Nakatani dan A.M. Ali. 2005. Antitumour-Promoting and Cytotoxic Constituentss of *Etlingera Elatior*. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, Vol. 12 : 6-12.
- Hartini, S., & Puspitaningtyas, D. M. (2005). *Flora North Sumatra: Exotic and Potentially*. Pusat Konservasi Tumbuhan Kebun Raya-LIPI, Bogor.
- Harkness, J. E., Turner, P. V., VandeWoude, S., & Wheler, C. L. (2010). *Harkness and Wagner's biology and medicine of rabbits and rodents*. John Wiley & Sons.
- Hayes, J., Doherty, A. T., Adkins, D. J., Oldman, K., & O'Donovan, M. R. (2009). The rat bone marrow micronucleus test—study design and statistical power. *Mutagenesis*, 24(5), 419-424.
- Heddle J.A., Stuart E., Salamone M.F., Kilbey B.J., Legator M., Nichols W., & Ramel C. (1984). The bone marrow micronucleus test in Handbook of mutagenicity test procedures. *Elsevier*. Amsterdam: 441–457.

- Hidayat, A.A.. (2014). *Metode Penelitian Keperawatan dan Teknis Analisis Data*. Jakarta : Salemba Medika
- Hidayat, S.S & Hutapea Jr. (1991). *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Edisi I: 440-441.
- Indriyanti, C. P. (2013). *Identifikasi Komponen Minyak Atsiri Pada Beberapa Tanaman Dari Indonesia yang Memiliki Bau Tidak Sedap*. (Disertasi). Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.
- Inchem. (2002). Sodium Carboxymethyl Cellulose. [Online]. Diakses dari: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je03.htm>
- Indah, M. (2015). Karakterisasi Senyawa Kimia Dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Bunga Honje (*Etlingera Elatior*) Yang Diisolasi Dengan Destilasi Stahl. *Jurnal Agica Ekstensia*, vol 9 No. 1.
- Ishaq, G. M., Shah, M. Y., & Aslam, S. (2003). Cancer chemoprevention through natural antimutagenic agents. *JK Practitioner*, 10(2), 101-106.
- Jackie, T., Haleagrahara, N., & Chakravarthi, S. (2011). Antioxidant Effects of *Etlingera Elatior* Flower Extract Against Lead Acetate-Induced Perturbations in Free Radical Scavenging Enzymes and Lipid Peroxidation in Rats. *BMC research notes*, 4(1), 67.
- Jaffar, F. M., Osman, C.P., Ismail, N. H., & Awang, K. (2007). Analysis of Essential Oils of Leaves, Stems, Flowers and Rhizomes of *Etlingera Elatior* (JACK) R. M. SMITH. *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, Vol. 11 : 269-273.
- Johns Hopkins Vasculitis Center. (2018). *Cyclophosphamide (Cytoxan)*. [Online]. Diakses dari <https://www.hopkinsvasculitis.org/vasculitis-treatments/cyclophosphamide-cytoxan/>.
- Karmana, O. (2008). *Cerdas Belajar Biologi*. Gafindo Media Pratama: Bandung.
- Katzung, B. G., & Kotualubun, B. H. (1989). *Farmakologi dasar dan klinik*. EGC.
- Katzung, B. G., Salmon, S. E, Sartorelli, A. C. (2004). *Kemoterapi Kanker: Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Salemba Medica.
- Krishna, G., & Makoto H. (2000). In Vivo Rodent Micronucleus Assay: Protocol, Conduct and Data Interpretation. *Journal of Elsevier Science*, Vol. 455: 155-166.
- Kusriani, H., Subarnas, A., Diantini, A. , Iskandar, Y., Marpaung, S., Juliana, M., Silalahi, F. (2017). Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksik Serta Penetapan Kadar Senyawa Fenol Total Ekstrak Daun, Bunga, dan Rimpang Kecombrang (*Etlingera Elatior*). *Pharmacy*, vol.14.

- Lingga MN., Rustikawati I. dan Buwono ID. (2012). Efektivitas Ekstrak Bunga Kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) untuk Pencegahan Serangan *Saprolegnia* Sp. pada Lele Sangkuriang. *Jurnal Perikanan dan Kelautan*, 3(4): 75-80.
- Lusiyanti, Y., Indrawati, I., Wa'id, A., & Lubis, M. (1996). Preliminary Study on Perifer Limphocyte Cell; Studi Awal Mikronuklei Pada Sel Limfosit Perifer. Jakarta: Pusat Standarisasi dan Penelitian Keselamatan Radiasi-Batan. Halaman 278-282
- McKenzie, S.B., & Williams, J.L. (2010). *Clinical Laboratory Hematology*. Upper Saddle River: Pearson Education, Inc.
- Middleton, E. (1998). *Effect of Plant Flavonoids on Immune and Inflammatory Cell Function*. In *Flavonoids In The Living System*. Springer, Boston, MA. (175-182).
- Mide, M. Z. (2013). Penampilan Broiler yang Mendapatkan Ransum Mengandung Tepung Daun Katuk, Rimpang Kunyit, dan Kombinasinya. *Teknosains*, 7(1), 40-46.
- Moore, F. R., Urda, G. A., Krishna, G., & Theiss, J. C. (1996). Genotoxicity evaluation of selenium sulfide in in vivo and in vivo/in vitro micronucleus and chromosome aberration assays. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 367(1), 33-41.
- Morrison, Deane. (2016). 'Dirty' Mice May Be Better Models of Human Biology. [Online]. Diakses dari <https://research.umn.edu/inquiry/post/%E2%80%99dirty%E2%80%99-mice-may-be-better-models-human-biology>
- Muchtadi, T. R., & Sugiyono, F. A. (2010). Ilmu pengetahuan bahan pangan. *Alfabeta*, Bogor.
- Mukherjee, N., Choudhuri, S. P., Delay, R. J., & Delay, E. R. (2017). Cellular Mechanisms of Cyclophosphamide-Induced Taste Loss in Mice. *PloS one*, 12(9).
- Naufalin R. & Rukmini H.S. (2013). Nanoencapsulated of Natural Antioxidant Based Kecombrang Fruit (*Nicolaia speciosa* Horan) Using CyclodextrinGelatin as Filler Ingredient. *Proseeding of 13 th ASEAN Food Conference*. September 9-11 th 2013. Singapore. p 1-7
- Naufalin, Rifda. (2005). Kajian sifat antimikroba ekstrak bunga kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) terhadap berbagai mikroba patogen dan perusak pangan. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Nazir. (2003). *Metode Penelitian*. Jakarta: Ghalia Indonesia.
- Ngatidjan. (1991). *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium*. Yogyakarta: Toksikologi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, 94-152

- Nparks. (2013). *Etlingera elatior (Red)*. [Online]. Diakses dari <https://florafaunaweb.nparks.gov.sg/Special-Pages/plant-detail.aspx?id=1991>
- Palmbob. (2014). *Torch Ginger, Wax Flower 'Red Torch' (Etlingera elatior)*. [Online]. Diakses dari <https://davesgarden.com/guides/pf/showimage/378637/>
- Pandey, S., & Agrawal, R. C. (2010). Clastogenic analysis of *Bauhinia variegata* bark extract using micronucleus assay in mouse bone marrow cells. *Am-Eurasian J Toxicol Sci*, 2, 112-114.
- Pane, M., (2010). *Aspek Klinis dan Epidemiologis Penyakit Kanker Payudara*. [Online]. Diakses dari: <http://tempo.co.id/medika/arsip/082002/pus-3.htm>.
- Panigrahy, S. K., Jatawa, S., & Tiwari, A. (2011). Therapeutic use of cyclophosphamide and its cytotoxic action: A challenge for researchers. *Journal of Pharmacy Research*, 4(8), 2755-2757.
- Purwadiwarsa, D. J., Subarnas, A., & Cucu Hadiansyah, S. (2000). Aktivitas Antimutagenik dan Antioksidan Daun Puspa (*Schima wallichii* Kort.). *Cermin Dunia Kedokteran*, 127, 19-21.
- Pusat Informasi Nasional Bioteknologi PubChem. (2005). *Cyclophosphamide*. [Online]. Diakses dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyclophosphamide>
- Pusat Informasi Obat Nasional BPOM. (2015). *Alkilator*. [Online]. Diakses dari: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-8-keganasan-dan-imunosupresi/81-keganasan/811-alkilator>
- Pramushinta, I. A. K., & Ajiningrum, P. S. (2017). Uji Aktivitas Sel Kanker dengan Menggunakan Senyawa Flavonoid dari Lengkuas (*Alpinia galanga*). *STIGMA: Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa*, 10(2).
- Qiao, Y. J., Zhang, J. J., Shang, J. H., Zhu, H. T., Wang, D., Yang, C. R., & Zhang, Y. J. (2019). GC-MS-based identification and statistical analysis of liposoluble components in the rhizosphere soils of *Panax notoginseng*. *RSC Advances*, 9(36), 20557-20564.
- Radji, M., Sumiati, A., & Indani, N. (2004). *Uji Mutagenesitas dan Antikanker Ekstrak Aseton dan N-Heksana dari Kulit Batang Sesoot (Garcinia picrororrhiza Miq.)*. Jakarta: Departemen Farmasi UI.
- Rahmawati, R., & Tabran, T. (2015). Uji Aktivitas Antimutagenik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* L.) terhadap Mencit dengan Menggunakan Metode Mikronukleus Assay. *Jurnal Biotek*, 3(1), 96-106.
- Redha, A. (2013). Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis.

- Robison, S. H., Odio, M. R., Thompson, E. D., Aardema, M. J., & Kraus, A. L. (1994). Assessment of the in vivo genotoxicity of 2-hydroxy 4-methoxybenzophenone. *Environmental and molecular mutagenesis*, 23(4), 312-317.
- Saleh J., Ahmad K. (2010). *Clastogenic Studies on Tandaha Dam water in Asser. J. lack Sea/ Mediterranean Environment*. Vol. 16(1). Hlm 33
- Salmani, A., Kosari, A. A., Pirouzi, A., Omid, M., & Mohsenzadeh, M. (2015). Protective effect of methanolic extracts of thymus vulgaris against cyclophosphamide-induced DNA damage in mouse bone marrow cells using the micronucleus test. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1(4), 243-250.
- Schmid, W. (1976). The Micronucleus Test. *Mutation Research*. 31: 9-15.
- Sirois, M. (2005). *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. St. Louis: Elsevier Mosby. Halaman 89.
- Suckow, M. A., Danneman, P., & Brayton, C. (2001). *The laboratory mouse*. CRC Press Inc..
- Sudjana. (2002). *Metode Statistika*. Bandung: Tarsito.
- Sukandar D., Radiastuti N., Jayanegara I. dan Hudaya A. (2010). Karakterisasi Senyawa Aktif Antibakteri Ekstrak Air Bunga Kecombrang (*Etlingera elatior*) Sebagai Bahan Pangan Fungsional. *Valensi*, 1:333-339.
- Sumpena, Y., Sofyan, R., & Rusilawati, R. (2009). Uji Mutagenisitas Benzo(α)piren dengan Metode Mikronukleus Pada Sumsum Tulang Mencit Albino (*Mus musculus*). *Cermin Dunia Kedokteran*. 36(1): 35.
- Syamsuhidayat, S. S., & Hutapea, J. R. (1991). *Inventaris tanaman obat Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1, 286-287.
- Syarifah, I., Arianingrum, R., Atun, S. (2014). Aktivitas Antimutagenik Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma Heyneana*) terhadap Sel Eritrosit Mencit Secara In Vivo. *Jurnal Bioteknologi*: 28-35.
- Tamam, MH. B. (2016). *Anatomi, Morfologi, dan Klasifikasi Mencit (Mus musculus)*. [Online]. Diakses dari <https://www.generasibiologi.com/2016/12/anatomi-morfologi-fisiologi-klasifikasi-nama-ilmiah-latin-mencit-mus-musculus.html>
- Tim Dinas Kesehatan Kabupaten Pakpak Bharat. (2016). *Manfaat dan Khasiat Kecombrang*. [Online]. Diakses dari <https://dinkes.pakpakbharatkab.go.id/info-tips-kesehatan/2016-11-10/manfaat-dan-khasiat-kecombrang-bagi-kesehatan>.
- Tortora, G. J., Funke, B. R., Case, C. L. (2001). *Microbiology and Introduction 7th Edition*. New York: an imprint of Adisson Wesley Longman, Inc.

- Tranggono. 1991. *Cita Rasa Bahan Makanan pada : Kursus Singkat Sifat ensoris Pangan*. PAU Pangan dan Gizi. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Virsa H., Aktsar R.A., Miswati, S. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bunga dan Daun Patikala (*Etlintera elatior* (Jack) R.M.Sm) Menggunakan Metode DPPH. *Pharm Sci Res*: 1(2)
- Winarno, F.G. (2008). *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta. Gramedia Pustaka Utama.
- WoFP. (2017). *Etlintera elatior* (Torch Ginger). [Online]. Diakses dari: <https://worldoffloweringplants.com/etlintera-elatior-torch-ginger/>
- Yuandani dkk.. (2011). Uji Aktivitas Antikanker (Preventif dan Kuratif) Ekstrak Etanol Temu Mangga (*Curcuma mangga Val.*) Pada Mencit Yang Diinduksi Siklofosamid. *Majalah Kesehatan Pharma Medika*. 3 (2): 253-254.
- Yulvianti, M., Ernayati, W., & Tarsono, T. (2015). Pemanfaatan Ampas Kelapa Sebagai Bahan Baku Tepung Kelapa Tinggi Serat Dengan Metode Freeze Drying. *Jurnal Integrasi Proses*, 5(2).