



**UNIVERSITI PUTRA MALAYSIA**

**AKTIVITI ANTIKANSER BAGI EKSTRAK DAN SEBATIAN TULEN  
DARI JERUJU PUTIH (*ACANTHUS ILICIFOLIUS* L.)**

**NURMAWATI**

**FPSK(P) 2007 4**



**AKTIVITI ANTIKANSER BAGI EKSTRAK DAN SEBATIAN TULEN  
DARI JERUJU PUTIH (*ACANTHUS ILICIFOLIUS* L.)**

**NURMAWATI**

**DOKTOR FALSAFAH  
UNIVERSITI PUTRA MALAYSIA**

**2007**



**AKTIVITI ANTIKANSER BAGI EKSTRAK DAN SEBATIAN TULEN  
DARI JERUJU PUTIH (*ACANTHUS ILICIFOLIUS* L.)**

**Oleh**

**NURMAWATI**

**Tesis yang dikemukakan kepada Sekolah Pengajian Siswazah,  
Universiti Putra Malaysia untuk memenuhi sebahagian daripada  
syarat untuk memperolehi ijazah doktor falsafah**

**Disember 2007**



Abstrak tesis yang dikemukakan kepada Senat Universiti Putra Malaysia  
sebagai memenuhi keperluan ijazah Doktor Falsafah

**AKTIVITI ANTIKANSER BAGI EKSTRAK DAN SEBATIAN TULEN  
DARI JERUJU PUTIH (*ACANTHUS ILICIFOLIUS* L.)**

Oleh

**NURMAWATI**

**Disember 2007**

**Pengerusi : Profesor Madya Rozita Rosli, PhD**

**Fakulti : Perubatan dan Sains Kesihatan**

Di masa kini, penyakit kanser adalah penyebab kematian yang kedua tertinggi selepas penyakit jantung di Malaysia. Namun hingga kini ubatan yang boleh digunakan dalam menangani penyakit kanser tanpa menyebabkan kesan sampingan, masih belum ditemui lagi. Kepelbagaian alam tumbuhan yang didapati di Malaysia sangat sesuai untuk dibangunkan sebagai ubatan berasaskan herba, terutamanya untuk penyakit-penyakit kronik seperti kanser. *Acanthus illicifolius* L. adalah tumbuhan liar di kawasan pesisiran pantai berair payau di Malaysia dan dikenali sebagai *jemuju*, *jeruju* atau *daruju*. Tumbuhan ini dilaporkan telah biasa digunapakai secara turun temurun sebagai ubat tradisional untuk merawat pelbagai jenis penyakit. Tujuan kajian ini adalah memisahkan sebatian tulen yang terdapat dalam biji tumbuhan ini dan menentukan aktiviti antiproliferasi serta menentukan tapak jalan mekanisme aktiviti sebatian tulen tersebut. Empat jenis ekstrak berbeza dari biji jemuju telah disediakan dengan menggunakan air suling (SA)

dan pengasingan secara berperingkat dengan heksana (FH), etil asetat (FE) dan metanol (FM). Ujian aktiviti anti proliferasi telah dijalankan terhadap lapan jenis kultur sel iaitu CEM-SS, CaCo-2, Hep-G-2, CaOV-3, MDA-MB-231, MCF-7 dan MCF-10A. Ekstrak air SA didapati paling aktif terhadap sel HeLa dengan nilai  $EC_{50}$  ( $101.00 \pm 15.00$ )  $\mu\text{g/ml}$ , tetapi kurang aktif terhadap sel-sel ujian yang lain. Ekstrak FE pula paling aktif terhadap sel CEM-SS dengan nilai  $EC_{50}$  ( $39.33 \pm 4.16$ )  $\mu\text{g/ml}$ , diikuti oleh Hep-G-2, CaCO-2, CaOV-3, MCF-7, MDA-MB-231 dan HeLa, tetapi tidak aktif terhadap sel MCF-10A. Ekstrak FH dan ekstrak FM tidak mempunyai sebarang aktiviti sama sekali. Semua ekstrak tersebut tidak mempunyai sebarang aktiviti terhadap pertumbuhan sel MCF-10A (titisan sel normal payudara manusia). Ujian apoptosis dengan menggunakan kaedah DNA ladder dan kaedah AO/PI, terhadap FE telah juga dijalankan. Menerusi kaedah DNA ladder, didapati kehancuran DNA internukleosomal, iaitu berlakunya fragmentasi DNA pada sel yang diberi rawatan pada 40, 60, 80 atau 100  $\mu\text{g/ml}$ , berbanding kawalan. Dengan kaedah pewarnaan AO/PI pula mendapati peratusan sel yang mengalami apoptosis yang paling ketara adalah pada kepekatan sampel 80 atau 100  $\mu\text{g/ml}$  iaitu  $73.91 \pm 1.55\%$  dan  $97.63 \pm 1.46\%$ . Sebaliknya, sel yang tidak diberi rawatan hanya mengalami apoptosis sebesar  $1.92 \pm 0.17\%$ . Proses penulenan FE dengan kromatografi cecair vakum telah menghasilkan 13 fraksi dan empat daripadanya (FE-3, FE-5, FE-6, dan FE-10), menunjukkan aktiviti antiproliferasi yang tinggi terhadap sel-sel MCF-7, MDA-MB-231, HeLa dan CaOV-3. Seterusnya, kromatografi

turus dijalankan terhadap fraksi FE-3, FE-6, dan FE-10, menghasilkan 67 fraksi dimana 32 daripadanya aktif melawan titisan sel kanser, manakala terhadap FE-5 dilakukan proses rekristalisasi sehingga menghasilkan kristal berwarna putih. Empat sebatian yang berjaya ditulenkan dan diketahui struktur molekulnya dilabel sebagai J1 (Benzokzazolin-2-on), N4 (N-benzokzazolol), NW5 (4-hidroksi-3H-benzokzal-2-on) dan NW7 (2-hidroksi-2H-1,4-benzokzazin-3(4H)-on), manakala lima sebatian tulen yang lainnya tidak dapat ditentukan struktur molekulnya (N3, NW2, NW3, NW6 dan NW14) oleh kerana jumlahnya tidak mencukupi. Ujian aktiviti antiproliferasi sebatian tulen terhadap lima jenis kultur sel ujian iaitu MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, CaOV-3 dan MCF-10A, mendapati bahawa sebatian J1, NW2 dan NW3 tidak mempunyai sebarang aktiviti. Sebatian N3, NW5, dan NW7 pula ternyata mempamerkan aktiviti antiproliferasi yang sangat berkesan terhadap sel MCF-7 dengan nilai  $EC_{50}$  berturut-turut  $7.50 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ ,  $8.50 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  dan  $7.50 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ . Demikian juga sebatian NW14 yang didapati sangat berkesan terhadap sel MCF-7 dan sel HeLa dengan nilai  $EC_{50}$  berturut-turut  $8.00 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$  dan  $8.21 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ . Sebatian tulen tersebut tidak mempunyai sebarang aktiviti terhadap pertumbuhan sel MCF-10A titisan sel normal payudara manusia. Nilai  $EC_{50}$  tamoksifen merupakan kawalan positif terhadap sel ujian MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, CaOV-3 dan MCF-10A. Ujian pengekspresan onkogen hanya dilakukan menggunakan tiga sebatian aktif tulen (NW5, NW7 dan N4), di mana NW5 diperlakukan kepada empat sel ujian iaitu

MCF-7, MDA-MB-231, HeLa dan CaOV-3. Sebatian NW7 diperlakukan kepada dua sel ujian iaitu MCF-7 dan HeLa manakala sebatian N4 diperlakukan kepada satu sel ujian sahaja, iaitu MCF-7. Ternyata hasil yang diperolehi menunjukkan kesemua sebatian ini mempunyai mekanisme tindakan yang sama iaitu melalui penekanan pengekspresan onkogen *c-erb-B-2* terhadap sel ujian yang digunakan. Oleh kerana biji tumbuhan jemuju ini mempunyai aktiviti yang memberangsangkan maka diharapkan kajian yang menyeluruh terhadap tumbuhan ini dapat diteruskan.

Abstract of thesis presented to the Senate of Universiti Putra Malaysia in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor Philosophy

**ANTICANCER ACTIVITIES OF EXTRACTS AND PURIFIED  
COMPOUNDS FROM JERUJU PUTIH (*ACANTHUS ILICIFOLIUS* L.)**

By

**NURMAWATI**

**December 2007**

**Chairman : Associate Professor Rozita Rosli, PhD**

**Faculty : Medicine and Health Sciences**

Currently, cancer is Malaysia's number two killer only preceded by cardiac disease. Unfortunately, there is no effective cure for the disease has yet to be discovered. The diverse local native plants of Malaysia offers an avenue in developing herbal medicines especially for treating chronic diseases such as cancer. *Acanthus illicifolius* L. is a mangrove plant, which can be commonly found thriving in Malaysian coastal swamps. The plant is commonly (known as Holly-Leaved mangrove and locally) known as *jemuju*, *jeruju* or *daruju*. It has been used traditionally for generations as a treatment for various diseases. The objectives of the study are to separate pure compounds from Jemuju seed and to determine anti-proliferation activity and mechanism pathway of the action pure compounds. Four types of Jemuju seed extracts were separately prepared using distilled water (SA) and organic solvents, which include successively with hexane (FH), ethyl acetate (FE) and methanol (FM). Anti-proliferation activity tests of these extracts were carried out on



seven types of cancer cell lines (HeLa, CEM-SS, CaCO-2, HEP-G-2, CaOV-3, MDA-MB-231 and MCF-7). The SA extract was the most active on the HeLa cells ( $EC_{50}$   $101 \pm 15$   $\mu\text{g/ml}$ ) while less activity was found on the other test cells. FE extract was most active on CEM-SS cells with an  $EC_{50}$  value of  $39.33 \pm 4.16$   $\mu\text{g/ml}$  followed by HEP-G-2, CaCO-2, CaOV-3, MCF-7, MDA-MB-231 and HeLa cells, and not activities on MCF-10A cells. On the other hand, no activities were observed for FH and FM extracts. None of the extracts were active on the MCF-10A normal human breast cell line. Results on apoptosis test using DNA ladder and AO/PI methods demonstrated that FE caused internucleosomal DNA damage by causing DNA fragmentation on the cells treated with 40, 60, 80 or 100  $\mu\text{g/ml}$  of this extract compared with non-treated control cells. Using the AO/PI method, a higher percentage of cells which underwent apoptosis were observed in the cells treated with 80 or 100  $\mu\text{g/ml}$ , with  $EC_{50}$  values of  $73.91 \pm 1.55$  and  $97.63 \pm 1.46\%$ , respectively. On the other hand, only  $1.92 \pm 0.17\%$  cells underwent apoptosis in non-treated cells. The purification process of FE using liquid chromatography produced 13 fractions where four of the fractions (FE-3, FE-5, FE-6, FE-10) showed high anti-proliferation activity towards MCF-7, MDA-MB-231, HeLa and CaOV-3 cells. Three of the fractions (FE-3, FE-6, FE-10) were further purified using column chromatography, to yield a total of 67 fractions of which 32 were found to be active against cancer cell lines. The process of re-crystallisation was carried out on the FE-5 fraction until white crystals were produced. Four compounds were successfully purified, their molecular structures have been determined and labeled as J1

(Benzoxalyne-2-on), N4 (N-benzoxazolol), NW5 (4-hydroxy-3H-benzoxal-2-on) dan NW7 (2-hydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on). Due to insufficient amount of compounds the molecular structures for the other five compounds could not be obtained. Anti-proliferation activity tests of the pure compounds on five types of cell lines (MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, CaOV-3 and MCF-10A) showed that J1, NW2 and NW3, have no effects. Compounds N3, NW5 and NW7 showed high antiproliferation on activity towards MCF-7, with  $EC_{50}$  values of  $7.50 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ ,  $8.50 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  and  $7.50 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ , respectively. NW14 also showed high antiproliferation activity towards MCF-7 and HeLa with  $EC_{50}$  values of  $8.00 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$  and  $8.21 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$  respectively. Importantly, all of the pure compounds obtained clearly indicated no activities on MCF-10A, which is normal human breast cell line.  $EC_{50}$  values for tamoxifen which was used as positive controls on MCF-7, MDA-MB-231, HeLa and CaOV-3 cells were also obtained. Suppression of oncogene expression by three of the active compounds namely NW5, NW7 dan N4 was also monitored on selected cells. NW5 was found to suppress oncogene expression in MCF-7, MDA-MB-231, HeLa dan CaOV-3. NW7 suppressed oncogene expression in MCF-7 and HeLa cells, while N4 was able to suppress oncogene expression in MCF-7. Thus all compounds tested exhibited suppression of oncogene *c-erb-B-2* expression as the mechanism of action on all treated cells. Since the potential of jemuju has been demonstrated, it is hoped that more in-depth studies on the plant will continue to be pursued.

## PENGHARGAAN

Alhamdulillah, syukur ke hadirat Illahi, kerana berkat limpah kurnia dan keizinanNya kepada hamba yang dhaif ini, saya dapat menyiapkan tesis yang sangat sederhana ini. Selawat beserta salam buat junjungan ummat yakni Nabi besar Muhammad SAW.

Setinggi-tinggi penghargaan dan terima kasih saya ucapkan kepada penyelia-penyelia saya; **Prof. Madya Dr. Rozita Rosli, Dr. Kozirah Shaari** dan **Prof. Dr. Nordin Lajis** yang telah memberikan dorongan dan bimbingan dalam menjayakan projek penyelidikan ini.

Dan tidak lupa juga penghargaan dan terimakasih buat **Pn. Siti Muskinah Mansor** dan **Cik Khazamah Binti Halid** (*makmal Genetik Molekul*), **En. [Salahudin Mohd. Raof](#)** dan **Pn. [Mazina Mohd Yusoff](#)** (*makmal Hasil Semulajadi*) serta semua kakitangan makmal dan kakitangan akademik Fakulti Perubatan dan Sains Kesihatan dan Institiut Biosains Universiti Putra Malaysia yang telah menyumbangkan tenaga dan fikiran serta segala kemudahan bagi melancarkan kajian ini.

Begitu juga buat sahabat-sahabat di makmal Molekuler dan Genetik (**Dr. Syahril Abdullah, Dr. Nor Shariza Nordin, Dr. Thilakavathy Karupiah, Lama Abdel Qader, Ling King Hwa, Radha Kodiappan, Chan Soon Choy, dan Chin Fee Wai**) yang sudi memberikan nasihat dan kerjasama yang baik.

Ucapan terimakasih kepada suami (**Bang Abd. Rahman Mohd. Yasin**) tercinta yang dengan penuh pengertian dan kesabaran, selalu memberi dorongan, bantuan dalam penyelidikan sampai kepada penulisan akhir tesis ini, juga anak-anak tersayang (**As'ad, Nisa`, Habib, Aisyah, Muhammad dan Fatimah**) yang merupakan pendorong bagi meraih cita-cita ini. Teristimewa buat abah (**Syakroni**), mak (**Salbiah**), mamak haji (**Anasri**) beserta adik-adik semua (**Nurmi, Taufik, Adol, Epi, Opir dan Hafis**) yang setiap saat mendoakan agar kami sekeluarga bahagia dunia dan akhirat.

Saya mengesahkan bahawa satu Jawatankuasa Pemeriksa telah berjumpa pada **19 Disember 2007** untuk menjalankan peperiksaan akhir bagi **Nurmawati** untuk menilai tesis **Doktor Falsafah** beliau bertajuk “**Aktiviti Antikanser Bagi Ekstrak dan Sebatian Tulen dari Jeruju Putih (*Acanthus ilicifolius* L.)**.” mengikut Akta Universiti Pertanian Malaysia (Ijazah Lanjutan) 1980 dan Peraturan Universiti Pertanian Malaysia (Ijazah Lanjutan) 1981. Jawatankuasa Pemeriksa tersebut telah memperakukan bahawa calon ini layak dianugerahi ijazah Doktor Falsafah.

Ahli Jawatankuasa Pemeriksa adalah seperti berikut:

**Latifah A. Latiff, PhD**

Profesor Madya  
Fakulti Perubatan dan Sains Kesihatan  
Universiti Putra Malaysia  
(Pengerusi)

**Asmah Rahmat, PhD**

Profesor  
Fakulti Perubatan dan Sains Kesihatan  
Universiti Putra Malaysia  
(Pemeriksa Dalam)

**Zuraini Ahmad, PhD**

Profesor Madya  
Fakulti Perubatan dan Sains Kesihatan  
Universiti Putra Malaysia  
(Pemeriksa Dalam)

**Ismail Ahmad, PhD**

Profesor  
Fakulti Sains dan Teknologi Sumber  
Universiti Malaysia Sarawak  
(Pemeriksa Luar)

---

**HASANAH MOHD GHAZALI, PhD**

Profesor dan Timbalan Dekan  
Sekolah Pengajian Siswazah  
Universiti Putra Malaysia

Tarikh: 19hb Disember 2007



Tesis ini telah dikemukakan kepada Senat Universiti Putra Malaysia dan telah diterima sebagai memenuhi syarat keperluan untuk ijazah **Doktor Falsafah**.

Ahli Jawatankuasa Penyeliaan adalah seperti berikut:

**Rozita Rosli, PhD**

Profesor Madya  
Fakulti Perubatan dan Sains Kesihatan  
Universiti Putra Malaysia  
(Pengerusi)

**Nordin Lajis, PhD**

Profesor  
Institut Biosains  
Universiti Putra Malaysia  
(Ahli)

**Kozirah Shaari, PhD**

Profesor Madya  
Institut Biosains  
Universiti Putra Malaysia  
(Ahli)

---

**AINI IDERIS, PhD**

Profesor dan Dekan  
Sekolah Pengajian Siswazah  
Universiti Putra Malaysia

Tarikh: 28hb April 2008



## PERAKUAN

Saya memperakui bahawa tesis ini adalah hasil kerja saya yang asli petikan dan sedutan yang tiap-tiap satunya telah dijelaskan sumbernya. Saya juga memperakui bahawa tesis ini tidak pernah dimajukan sebelum ini, dan tidak dimajukan serentak dengan ini untuk ijazah lain sama ada di Universiti Putra Malaysia atau di institusi lain.

---

**Nurmawati**  
28hb Febuari 2008

## KANDUNGAN

Tajuk	Mukasurat
<b>ABSTRAK</b>	ii
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>PENGHARGAAN</b>	ix
<b>PENGESAHAN</b>	x
<b>PERAKUAN</b>	xii
<b>SENARAI JADUAL</b>	xv
<b>SENARAI RAJAH</b>	xviii
<b>SENARAI SINGKATAN</b>	xxi
<b>BAB 1: PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
<b>BAB 2: KAJIAN KEPUSTAKAAN</b>	<b>12</b>
2.1 Penyakit Kanser Dan Kematian	
2.2 Perkembangan Kanser	16
2.2.1 Faktor Pertumbuhan	17
2.2.2 Proto Onkogen dan Onkogen	34
2.3 Penghantaran Isyarat	49
2.3.1 Tirosin Kinase	51
2.3.2 MAP Kinase	52
2.3.3 Hubungkait onkogen dan faktor pertumbuhan	54
2.4 Kematian Sel Kanser	58
2.4.1 Apoptosis	60
2.5 Penyakit kanser pada wanita	66
2.5.1 Kanser payudara	67
2.5.2 Kanser servik	70
2.5.3 Kanser ovari	72
2.6 Rawatan Kanser	76
2.6.1 Kemoterapi	76
2.7 Rawatan Kanser Dengan Perubatan Tradisional	88
2.8 Jemuju ( <i>Acanthus Illicifolius</i> L)	90

<b>BAB 3: BAHAN DAN KAEDAH</b>	95
3.1 Pengujian Aktiviti Ekstrak Kasar	95
3.1.1 Penyediaan Ekstrak Kasar Tumbuhan	95
3.1.2 Ujian anti proliferasi	96
3.1.3 Ujian Apoptosis	102
3.2 Penulenan dan pencirian sebatian aktif	105
3.2.1 Kromatografi cecair vakum (KCV)	107
3.2.2 Kromatografi Turus (KT)	108
3.2.3 Penulisan FE-5	110
3.2.4 Penulenan selanjutnya dan penentuan struktur molekul sebatian tulen	110
3.3 Ujian aktiviti sebatian tulen	111
3.3.1 Ujian anti proliferasi	111
3.3.2 Ujian penekanan onkogen <i>c-myc</i> , <i>c-Erb-B-2</i> dan <i>c-fos</i> oleh sebatian aktif tulen	111
<b>BAB 4: KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN</b>	117
4.1 Aktiviti antikanser ekstrak kasar	117
4.1.1 Pengekstrakan sampel	117
4.1.2 Aktiviti anti proliferasi ekstrak	119
4.1.3 Ujian Apoptosis	125
4.2 Penulenan sebatian aktif dari ekstrak etil asetat (FE) dengan berpandukan kepada aktiviti antiproliferasi	130
4.2.1 Kromatografi Cecair Vakum	130
4.2.2 Kromatografi turus fraksi FE-3	132
4.2.3 Kromatografi turus fraksi FE-6	135
4.2.4 Kromatografi turus fraksi FE-10	137
4.2.5 Hasil penulenan fraksi fraksi aktif yang terpilih	139
4.2.6 Spektrum NMR dari sebatian tulen yang diperolehi	140
4.3 Ujian aktiviti sebatian tulen	156
4.3.1 Aktiviti antiproliferasi	156
4.3.2 Ujian penekanan onkogen	164
<b>BAB 5: KESIMPULAN</b>	178
<b>RUJUKAN</b>	182
<b>LAMPIRAN</b>	212



## SENARAI JADUAL

<b>Jadual</b>	<b>Mukasurat</b>
2.1 Kes dari 10 jenis kanser utama berdasarkan jantina yang dijangkakan berlaku di Amerika Syarikat 2004	13
2.2 Kematian akibat dari 10 jenis kanser utama berdasarkan jantina yang dijangkakan berlaku di Amerika Syarikat 2004	14
2.3 Onkogen yang berhubungan dengan kanser manusia	36
2.4 Ringkasan perbezaan antara nekrosis dan apoptosis pada sel	59
2.5 Bilangan 3 jenis kanser wanita berdasarkan etnik di Malaysia	67
3.1 Perlakuan terhadap masing-masing titisan sel oleh sebatian tulen yang diuji ( $\mu\text{g/ml}$ )	113
3.2 Sequen primer yang digunakan	116
4.1 Berat dan peratus ekstrak biji buah jemuju	119
4.2 Nilai $\text{EC}_{50}$ ujian aktiviti antiproliferasi ekstrak kasar SA dan FE ekstrak terhadap 7 jenis titisan sel kanser manusia	121
4.3 Peratusan sel Caov-3 yang mengalami apoptosis setelah diberi rawatan 72 jam dengan FE	126
4.4 Berat dan peratusan fraksi kromatografi cecair vakum dari fraksi etil asetat (FE) yang aktif terhadap sel ujian serta % kemandirian sel selepas 72 jam rawatan dengan sampel ( $100 \mu\text{g/ml}$ )	131

4.5	Berat dan peratusan fraksi kromatografi turus dari fraksi etil asetat-3 (FE-3) yang aktif terhadap sel ujian serta % kemandirian sel selepas 72 jam rawatan dengan sampel (50 µg/ml)	133
4.6	Berat dan peratusan fraksi kromatografi turus dari fraksi etil asetat-6 (FE-6) yang aktif terhadap sel ujian serta % kemandirian sel selepas 72 jam rawatan dengan sampel (50 µg/ml)	136
4.7	Berat dan peratusan fraksi kromatografi turus dari fraksi etil asetat-10 (FE-10) yang aktif terhadap sel ujian serta % kemandirian sel selepas 72 jam rawatan dengan sampel (50 µg/ml)	138
4.8	Senarai nama sebatian tulen yang berhasil ditentukan struktur molekulnya	140
4.9	Data RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C dan HSQC untuk J1 sebagai 2-Benzoxazolin-2-on	143
4.10	Korelasi proton dan karbon daripada spektrum HMBC untuk J	144
4.11	Data RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C dan HSQC untuk N4 sebagai N-Benzoxazolol	146
4.12	Korelasi proton dan karbon daripada spektrum HMBC untuk N4	147
4.13	Data RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C dan HSQC untuk NW5 sebagai 4-hydroxy-3H-benzooxal-2-on	150
4.14	Korelasi proton dan karbon daripada spektrum HMBC untuk NW5	150
4.15	Data RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C dan HSQC untuk NW7 sebagai sebagai 2-hydroxy-2H-1,4—benzooxazin-3(4H)-on	153
4.16	Korelasi proton dan karbon daripada spektrum HMBC untuk NW7	153

4.17	Data $^1\text{H}$ RMN (500MHz) dan $^{13}\text{C}$ -RMN (125MHz) untuk sebatian J1, N4 dan NW5 dalam metanol berbanding dengan 6-hidroksi-2 benzozazolinone (6-OH-BOA) dalam metanol sebagai rujukan	154
4.18	Data $^1\text{H}$ RMN (500MHz) dan $^{13}\text{C}$ -RMN (125MHz) untuk sebatian NW7 (HBOA) dalam metanol berbanding dengan DIBOA dalam DMSO sebagai rujukan	155
4.19	Berat sebatian tulen yang diperolehi dari fraksi separa tulen dan aktiviti antiproliferasi sebatian	157

## SENARAI RAJAH

<b>Rajah</b>		<b>Mukasurat</b>
2.1	Tapak jalan penghantaran isyarat yang mungkin terjadi dalam sel kanser	19
2.2	Tapak jalan penghantaran isyarat insulin	23
2.3	Tapak jalan penghantaran isyarat IGF-I	26
2.4	Tapak jalan isyarat potensi mitogenik dari EGF	30
2.5	Organisasi gen <i>c-myc</i> ; <i>c-myc</i> mengandungi 3 ekson (ekson 1, ekson 2 dan ekson 3) dengan berbagai promoter P0, P1, P2 dan P3	39
2.6	Struktur <i>erb-B-2</i> , diagram diperkirakan dari hasil translasi dari <i>erb-B-2</i> cDNA manusia	44
2.7	Organisasi gen <i>c-fos</i> manusia yang mengandungi jujukan proksimal promoter	47
2.8	Tapak jalan isyarat yang diaruh oleh faktor pertumbuhan mengarah kepada sistem pengisyaratan Ras	55
2.9	Kanser payudara	69
2.10	Kanser servik	71
2.11	Kanser Ovari	75
2.12	Struktur kimia tamoksifen	87
2.13	Tumbuhan <i>Acanthus ilicifolius</i> L yang sedang berbunga (A) dan sedang berbuah (B)	93
3.1	Carta Alir Untuk Skema Ujian Antiproliferasi	105
3.2	Carta Alir Untuk Skema Ujian Apoptosis	109

4.1	Titisan sel HeLa selepas diberi rawatan 72 jam dengan ekstrak air (SA)	123
4.2	Titisan sel MDA-MB-231 selepas diberi rawatan 72 jam dengan ekstrak fraksi EtOAc (FE)	124
4.3	Hasil elektroforesis ekstraksi DNA dari sel CaOV-3 yang telah dirawat selama 72 jam dengan FE	128
4.4	Perubahan morfologi sel CaOV-3 setelah dirawat 72 jam dengan FE	129
4.5	Titisan sel MCF-7 selepas diberi rawatan 72 jam dengan sebatian NW5	161
4.6	Kesan sebatian NW5 pada titisan sel MCF-7 setelah dirawat 72 jam. Kepekatan sel $10^5$ sel/ml. Nilai min $\pm$ sisihan piawai tiga telaga replikat	162
4.7	Kesan sebatian NW5 pada titisan sel MDA-MB-231 setelah dirawat 72 jam. Kepekatan sel $10^5$ sel/ml. Nilai min $\pm$ sisihan piawai tiga telaga replikat	162
4.8	Kesan sebatian NW5 pada titisan sel HeLa setelah dirawat 72 jam. Kepekatan sel $10^5$ sel/ml. Nilai min $\pm$ sisihan piawai tiga telaga replikat	163
4.9	Kesan sebatian NW5 pada titisan sel CaOV-3 setelah dirawat 72 jam. Kepekatan sel $10^5$ sel/ml. Nilai min $\pm$ sisihan piawai tiga telaga replikat	163
4.10	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-myc</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW5 pada gel agaros 1.5%	167
4.11	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-erb-B-2</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW5 pada gel agaros 1.5%	168

4.12	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-fos</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW5 pada gel agaros 1.5%	169
4.13	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-myc</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW7 pada gel agaros 1.5%	170
4.14	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-erb-B-2</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW7 pada gel agaros 1.5%	171
4.15	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-fos</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian NW7 pada gel agaros 1.5%	172
4.16	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-myc</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian N4 pada gel agaros 1.5%	173
4.17	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-erb-B-2</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian N4 pada gel agaros 1.5%	174
4.18	Hasil elektroforesis RT-PCR onkogen <i>c-fos</i> titisan sel MCF-7 yang ditindak dengan sebatian N4 pada gel agaros 1.5%	175

## SENARAI SINGKATAN

ATCC	American Type Culture Collection
CDK	Cyclin-dependent kinase
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
RNA	Ribose nucleic acid
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
%	Peratus
$\mu\text{Ci}$	Anjakan kimia
$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{m}$	Mikrometer
$\mu\text{M}$	Mikromolar
$\lambda_{\text{marks}}$	Panjang gelombang maksima
<	Kurang daripada
>	Lebih daripada
<i>b rs</i>	Singlet lebar
cAMP	Adenosin monofosfat siklik
$\text{CD}_3\text{COCD}_3$	Aseton berdeuterium
$\text{CDCl}_3$	Kloroform berdeuterium

CD <sub>3</sub> OD	Metanol berdeuterium
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Aseton
CHCl <sub>3</sub>	Kloroform
cm	Centimeter
COSY	'Correlation spectroscopy'
<i>d</i>	Doublet
DMSO	Dimetilsulfoksida
EI	'Electron impact'
EtOAc	Etil asetat
g	Gram
GTP	Guanosin trifosfat
HMBC	'Heteronuclear multiple bond correlation'
HSQC	'Heteronuclear single quantum correlation'
Hz	Hertz
EC <sub>50</sub>	'Effective Concentration'
J	Pemalar gandingan
KCV	Kromatografi cecair vakum
kg	Kilogram
KI	Kalium iodida
KLN	Kromatografi lapisan nipis
KLNP	Kromatografi lapisan nipis preparatif
KT	Kromatografi turus
M	Molar
m	Meter



<i>m</i>	Multiplet
<i>m/z</i>	Jisim/cas
MeOH	Metanol
MgCl <sub>2</sub>	Magnesium klorida
ml	Mililiter
mm	Milimeter
mmol	Milimol
NaCl	Natrium Klorida
nM	Nanomolar
nm	Nanometer
<i>p</i>	Kesignifikanan
PBS	Salin penimbal fosfat
<i>s</i>	Singlet
SJ	Spektrometri Jisim
<i>t</i>	Triplet
TMS	Tetrametilsilana
UL	Ultra Lembayung
RMN <sup>1</sup> H	Resonan magnet nukleus bagi proton
RMN <sup>13</sup> C	Resonan magnet nukleus bagi karbon