

Antioxidant and Anticancer Potential of Endophytic Fungi From *Kalanchoe marmorata* and *Kalanchoe millotii* Roots

Rabihazahra¹, Rahma Sufiyanti¹, Yenny F. Yun^{1*}, Sari Purbaya², Lilis S. Aisyah¹, and Dewi M. Agustini¹

¹Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Informatics, Jenderal Achmad Yani University, Indonesia

²Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Military Sciences, Republic Of Indonesia Defense University, Indonesia

Abstract

Kalanchoe, commonly known as cocor bebek, is a medicinal plant that produces bioactive compounds with antioxidant and anticancer potential. In addition to the host plant, endophytic fungi that live symbiotically within plant tissue are known to produce secondary metabolites with biological activity, including cytotoxic compounds that can inhibit proliferation and induce cancer cell death. This study aims to isolate endophytic fungi from the roots of *K. marmorata* and *K. millotii* and evaluate their antioxidant and anticancer activities. Endophytic fungal extracts were obtained through fermentation and maceration using 96% ethanol. Antioxidant activity was analyzed using the DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl), while anticancer activity was analyzed using the resazurin reduction method on the B16-F10 cell line. The antioxidant test showed IC₅₀ values of 150.2 ppm for *Fusarium* sp. and 148.8 ppm for *F. oxysporum*. Meanwhile, in the anticancer test, *Fusarium* sp. exhibited an IC₅₀ of 45.38 µg/mL, whereas *F. oxysporum* showed an IC₅₀ >1000 µg/mL. These findings indicate that *Fusarium* sp. has potential as an antioxidant and exhibits strong cytotoxicity against the B16-F10 cell line, whereas *F. oxysporum* has antioxidant potential but is not effective as an anticancer agent.

Keywords: anticancer, antioxidant, endophytic fungi, *Kalanchoe marmorata*, *Kalanchoe millotii*

Potensi Antioksidan dan Antikanker dari Jamur Endofit Akar *Kalanchoe marmorata* dan *Kalanchoe millotii*

Abstrak

Kalanchoe, yang umum dikenal sebagai cocor bebek, merupakan tanaman obat penghasil senyawa bioaktif dengan potensi sebagai antioksidan dan antikanker. Selain tanaman inangnya, jamur endofit yang hidup secara simbiotik dalam jaringan tanaman diketahui mampu menghasilkan metabolit sekunder dengan aktivitas biologis, termasuk senyawa sitotoksik yang berpotensi menghambat proliferasi dan menginduksi kematian sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi jamur endofit dari akar *K. marmorata* dan *K. millotii*, serta mengevaluasi aktivitas antioksidan dan antikanker. Ekstrak jamur endofit diperoleh melalui proses fermentasi dan maserasi menggunakan etanol 96%. Aktivitas antioksidan dianalisis dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), sedangkan aktivitas antikanker dianalisis dengan metode reduksi resazurin pada lini sel B16-F10. Hasil uji menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 150,2 ppm untuk jamur endofit *Fusarium* sp. dan 148,8 ppm untuk *F. oxysporum* dalam uji antioksidan. Sementara pada uji antikanker, *Fusarium* sp. menghasilkan nilai IC₅₀ 45,38 µg/mL, sedangkan *F. oxysporum* memperlihatkan IC₅₀ >1000 µg/mL. Temuan ini menunjukkan bahwa *Fusarium* sp. berpotensi sebagai antioksidan dan memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap lini sel B16-F10, sementara *F. oxysporum* berpotensi sebagai antioksidan, namun tidak efektif sebagai antikanker.

Kata Kunci: antikanker, antioksidan, jamur endofit, *Kalanchoe marmorata*, *Kalanchoe millotii*

Article History:

Submitted 05 August 2025

Revised 12 April 2026

Accepted 17 April 2026

Published 30 Juni 2026

*Corresponding author:

yenny.febriani@lecture.unjani.ac.id

Citation:

Rabihazahra, Sufiyanti R, Yun YF, Purbaya S, Aisyah LS, Agustini DM. Antioxidant and Anticancer Potential of Endophytic Fungi From *Kalanchoe marmorata* and *Kalanchoe millotii* Roots. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2026 : 13 (2), 186-196.

1. Pendahuluan

Kalanchoe atau dikenal sebagai cocor bebek merupakan tanaman asal Madagaskar yang dibudidayakan sebagai tanaman hias dan juga dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, seperti demam, peradangan, infeksi, gangguan genitourinaria, dan lainnya.^{1,2} Genus ini dilaporkan mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, senyawa fenolik, dan bufadienolida. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria, antivirus, antimikroba, antioksidan, serta sitotoksik terhadap beberapa lini sel kanker,^{3,4} meskipun produksi senyawa bioaktif dari tanaman sering dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan variasi biologis sehingga menghasilkan kadar metabolit yang tidak konsisten.⁵ Selain itu, terdapat kesulitan dalam proses isolasi untuk memperoleh isolat senyawa murni karena *Kalanchoe* merupakan tanaman sukulen.

Salah satu pendekatan alternatif dilakukan melalui pemanfaatan jamur endofit yang bersimbiosis dengan inangnya.⁶ Jamur endofit diketahui menghasilkan metabolit yang serupa atau bahkan lebih aktif dibandingkan dengan inangnya, yang mana ini dihasilkan dari proses biologis pada koevolusi. Selain itu, produksi metabolit dapat dilakukan secara stabil melalui fermentasi pada kondisi terkontrol.^{7,8} Beberapa studi telah melaporkan bahwa jamur endofit mampu memproduksi senyawa antikanker seperti taxol, camptothecin, dan resveratrol yang menyerupai metabolit yang dihasilkan tanaman inangnya. Temuan ini memperkuat potensi jamur endofit sebagai sumber alternatif senyawa terapeutik yang menjanjikan.⁹ Beberapa laporan menunjukkan bahwa genus *Fusarium*, yang sering ditemukan sebagai jamur endofit pada tanaman, diketahui memiliki beragam bioaktivitas, seperti antioksidan,¹⁰ antikanker,¹¹ antivirus,¹² antimikroba,¹³ dan antiplasmodial.¹⁴ Aktivitas tersebut berkaitan dengan kemampuannya menghasilkan metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, dan tanin.¹⁵

Berdasarkan *Global Cancer Statistics* tahun 2022, terdapat sekitar 20 juta kasus baru dan 9,96 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia.¹⁶ Stres oksidatif berperan penting dalam proses karsinogenesis, antara lain melalui kerusakan DNA dan gangguan regulasi proliferasi sel, sehingga memicu perkembangan sel kanker.¹⁷ Proses tersebut dihambat oleh antioksidan dengan menstabilkan radikal bebas melalui mekanisme donor elektron.¹⁸ Kanker sendiri masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka kejadian dan kematian yang tinggi.¹⁶ Paparan radiasi sinar ultraviolet (UV) merupakan faktor utama pada kanker kulit sehingga memicu terjadinya

perubahan genetik pada sel-sel kulit.¹⁹

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan potensi bioaktivitas yang signifikan dari jamur endofit genus *Fusarium*. Jamur endofit *Fusarium sp.* yang diisolasi dari tanaman *Mentha logifolia* dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap lini sel BT-549 dan SKOV-3 dengan nilai IC₅₀ 1,97 µg/mL dan 1,76 µg/mL.²⁰ Selain itu, jamur endofit *F. solani* yang diisolasi dari akar *Cassia alata* Linn juga diketahui menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC₅₀ 1,6 µg/mL.²¹

Aktivitas antioksidan jamur endofit dari batang *Kalanchoe millotii* telah dilaporkan, seperti pada ekstrak etil asetat *Penicillium citrinum* yang diisolasi dari bagian batang.²² Namun, kajian mengenai aktivitas antioksidan dan antikanker yang berasal dari jamur endofit akar *K. marmorata* dan *K. millotii* masih terbatas. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi jamur endofit dari jaringan akar kedua spesies tersebut serta mengevaluasi aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) dan potensi antikanker melalui metode reduksi resazurin pada sel B16-F10. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan potensi jamur endofit yang berasal dari akar *K. marmorata* dan *K. millotii* sebagai sumber senyawa bioaktif dengan aktivitas antioksidan dan antikanker, sekaligus memberikan landasan bagi pengembangan riset serta pemanfaatan bahan alam di bidang kesehatan.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Berbagai alat digunakan dalam proses ini, di antaranya gelas kimia, corong gelas, spatula, pinset, cawan petri, botol selai, *chamber*, *rotary evaporator* Buchi R-100, neraca analitik (Mettler AE 260 Deltarange), *Laminar Air Flow* (LAF) *custom-built* (Laboratorium Kimia Unjani, Cimahi), autoklaf, kawat ose, *aluminium foil*, kertas saring, *automated DNA sequencer* ABI PRISM 3130 *Genetic Analyzer* (Applied Biosystems), biosafety cabinet (BSC) (Thermo Scientific 1300), *centrifuge* (Thermo Scientific microCL17), CO₂ *incubator* (Thermo Scientific Series 8000DH), *microscope* (Thermo Scientific EVOS XL Core), dan *multimode reader* (Tecan Infinite M200 PRO).

2.2. Bahan

Penelitian ini menggunakan akar tanaman *K. marmorata* dan *K. millotii* diperoleh dari Cikole, Lembang, Jawa Barat, Indonesia, dengan nomor laporan determinasi 3853/IT1.C11.2/TA.00/2026,

media *Potato Dextrose Agar* (PDA), kloramfenikol ($C_{11}H_{12}N_2O_5$), akuades, beras coklat organik, jus apel, etanol teknis, NaOCl, DPPH, vitamin C (Merck), Cisplatin (EDQM C2210000), *Dimethyl sulfoxide* (DMSO) (Merck D1435), *PrestoBlue™ Cell Viability Reagent* (Thermofisher A13262), *Rosewell Park Memorial Institute Medium* (RPMI) (Gibco 11875-093, Fetal Bovine Serum (FBS) (Gibco 10270-106), Trypsin-EDTA (Gibco 25200-056), *Trypan Blue* (Sigma Aldrich T-8154).

2.3. Prosedur

2.3.1. Isolasi dan Identifikasi Jamur Endofit

Akar *Kalanchoe* dibersihkan dengan air mengalir, kemudian dikeringkan, dipotong berukuran ± 1 cm, dan disterilisasi dengan metode sterilisasi permukaan menggunakan alkohol 70% selama 30 detik, NaOCl 2,5% selama 3 menit, alkohol 70% selama 30 detik, dan dibilas dengan akuades. Akar yang telah steril ditanam pada media *Potato Dextrose Agar Chloramphenicol* (PDAC) dan diinkubasi selama 3-14 hari pada suhu 25-27°C. Jamur yang telah tumbuh kemudian dimurnikan ke media PDAC yang baru. Setelah itu, identifikasi jamur endofit dilakukan menggunakan analisis molekuler berdasarkan analisis genetika secara parsial pada lokus *Internal Transcribed Spacer* (ITS) ribosomal DNA fungi. Analisis dimulai dengan isolasi DNA dengan menumbuhkan kultur jamur pada media cair *Potato Dextrose Broth* (PDB) dan diinkubasi selama 72 jam. Kemudian, biomassa dipanen dan diekstraksi menggunakan reagen *Nucleon PHYTOpure* (Amersham Life Sciences). Amplifikasi daerah ITS ribosomal DNA dilakukan menggunakan metode PCR dengan pasangan primer ITS1-ITS4, dan produk PCR yang diperoleh dipurifikasi dengan metode *PEG precipitation*. Produk PCR yang telah dipurifikasi digunakan sebagai templat dalam proses siklus sekuensing.

Hasil siklus sekuensing dipurifikasi kembali menggunakan metode *ethanol purification* sebelum dilakukan analisis sekuensing. Pembacaan urutan basa nukleotida dilakukan dengan menggunakan *automated DNA sequencer* ABI PRISM 3130 *Genetic Analyzer* (Applied Biosystems).

2.3.2. Fermentasi Jamur Endofit

Fermentasi jamur endofit dilakukan untuk menghasilkan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan dan antikanker. Fermentasi ini dilakukan dengan menggunakan media beras coklat organik dan jus apel yang telah disterilkan. Setelah steril, media ditanamkan jamur endofit yang telah murni yang kemudian diinkubasi selama 30 hari.²³

2.3.3. Maserasi jamur endofit

Hasil fermentasi kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3×24 jam untuk memperoleh ekstrak jamur yang kemudian dipekatkan untuk diuji aktivitas antioksidan dan antikanker.

2.3.4. Uji aktivitas antioksidan

Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH dengan kontrol positif vitamin C. Sampel dengan konsentrasi 6,25; 12,5; 25; 50; 100; dan 200 ppm dimasukkan ke labu ukur, kemudian ditambahkan 1 mL DPPH dan dicukupkan volume sampai 10 mL dengan etanol p.a. Campuran tersebut kemudian dihomogenkan dan diinkubasi selama 30 menit. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 517 nm dengan spektrofotometer UV-VIS. Setiap perlakuan dilakukan tiga kali pengulangan, dan hasil dinyatakan sebagai rata-rata dan standar deviasi.

2.3.5. Uji aktivitas antikanker

Uji aktivitas antikanker dilakukan menggunakan metode reduksi resazurin. Sampel dibuat stok sebanyak 2000 $\mu\text{g/mL}$ dengan pelarut etanol, kemudian disiapkan delapan *microtube* 1,5 mL untuk membuat delapan variasi konsentrasi dari 1000 $\mu\text{g/mL}$ hingga 7,81 $\mu\text{g/mL}$. Cisplatin 16,24 μM digunakan sebagai kontrol positif, kontrol negatif berupa media kultur cair *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI) yang mengandung *Fetal Bovine Serum* (FBS) 10% dan 50 $\mu\text{L}/50\text{mL}$ antibiotik, kontrol pelarut yaitu etanol 96%, dan kultur lini sel melanoma B16-F10 yang diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C dan 5% gas CO_2 . *Well plate* yang berisi sel dikeluarkan dari inkubator dan diberi label pada plate. Lalu dibuang media pada setiap sumur dan ditambahkan 100 μL masing-masing sampel, kontrol positif, kontrol negatif, dan kontrol pelarut, kemudian diinkubasi kembali selama 48 jam. Setelah medium dibuang, kemudian ditambahkan 100 μL campuran media dan reagen *PrestoBlue®* (9:1) dan diinkubasi kembali selama 1-2 jam untuk diukur absorbansinya pada panjang gelombang 570 nm (referensi: 600 nm) menggunakan *multimode reader*. Nilai IC_{50} diperoleh dari nilai regresi antara %viabilitas sel dengan konsentrasi sampel menggunakan rumus berikut :

$$\% \text{ viabilitas sel} = \frac{(A_{570} - A_{600})_{\text{perlakuan}} - (A_{570} - A_{600})_{\text{media}}}{(A_{570} - A_{600})_{\text{kontrol sel}} - (A_{570} - A_{600})_{\text{media}}} \times 100\%$$

Setelah data % viabilitas sel untuk setiap konsentrasi diperoleh, data diplotkan terhadap logaritma konsentrasi zat uji sehingga dihasilkan suatu persamaan regresi linier $y = a + bx$ untuk mendapatkan nilai IC_{50} .

3. Hasil

3.1. Isolasi dan Identifikasi Jamur Endofit

Proses isolasi jamur endofit dari tanaman *K. marmorata* dan *K. millotii* dilakukan dengan metode isolasi sterilisasi permukaan. Bagian tanaman yang sudah steril ditanam pada media PDAC dan diinkubasi selama 2-14 hari pada suhu ruang. Isolat jamur yang tumbuh dimurnikan pada media PDAC baru untuk memperoleh isolat jamur endofit yang murni dengan karakteristik persamaan warna dan bentuk koloni. Isolat murni jamur endofit kemudian diidentifikasi untuk mengetahui spesies jamurnya. Identifikasi ini dilakukan secara morfotipe jamur endofit dan secara molekular berdasarkan analisis genetika secara parsial pada lokus *Internal Transcribed Spacer* (ITS) ribosomal DNA fungi. Hasil identifikasi molekular yang dilakukan di Genetika Lab menunjukkan bahwa isolat jamur endofit dari akar *K. marmorata* memiliki tingkat kemiripan 99% terhadap sekuens yang terdaftar pada basis data NCBI, dengan skor 1003 dan *query coverage* 99%, sehingga diidentifikasi sebagai spesies *Fusarium sp.* Sementara itu, isolat jamur endofit akar *K. millotii* menunjukkan tingkat kemiripan 100% dengan skor 1000 dan *query coverage* 100%, sehingga diidentifikasi sebagai spesies *Fusarium oxysporum*.

Tabel 1 menampilkan karakteristik morfologi dari isolat *Fusarium sp.* secara makroskopis dari akar *K.marmorata* yang memiliki warna permukaan dan balik koloni putih dengan tekstur miselia seperti kapas halus serta bentuk koloni yang merata. Berdasarkan karakteristik, isolat *F. oxysporum* memiliki warna permukaan dan balik koloni ungu keputihan dengan tekstur miselia seperti kapas halus serta bentuk koloni yang tidak merata (Gambar 1).

3.2. Fermentasi dan Maserasi Jamur Endofit

Aktivitas antioksidan dan antikanker diperoleh dari isolat jamur endofit melalui proses fermentasi dan maserasi. Proses fermentasi dilakukan dengan beras coklat organik dan jus apel yang telah steril dan dilakukan pada suhu 25-30°C selama 30 hari. Beberapa faktor yang memengaruhi pertumbuhan mikroorganisme dalam medium fermentasi selama

masa kultivasi adalah nutrisi yang terkandung dalam substrat, pH, kadar air dan suhu pertumbuhan.²³ Pada saat fermentasi, jamur akan mengalami penambahan massa sel.

Hasil fermentasi yang diperoleh kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% untuk menarik senyawa bioaktif yang terdapat dalam jamur endofit selama 3×24 sehingga diperoleh maserat sebanyak 8 liter untuk dipisahkan dengan cara evaporasi. Hasil pemekatan ini menghasilkan ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* sebanyak 67,41 gram dan ekstrak etanol pekat jamur endofit *Fusarium oxysporum* sebanyak 49,85 gram.

3.3. Uji Aktivitas Antioksidan

Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* dan *Fusarium oxysporum* dilakukan dengan metode DPPH. Metode ini digunakan untuk mengetahui kemampuan sampel dalam menangkal radikal bebas DPPH dengan kontrol positif vitamin C. Hasil pengukuran inhibisi jamur endofit terhadap DPPH memberikan nilai IC₅₀ pada rentang konsentrasi 6,25-200 ppm. Penggunaan persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva persen inhibisi didapatkan kontrol positif menunjukkan nilai IC₅₀ 3,11 ppm, pada ekstrak etanol jamur endofit akar *Fusarium sp.* menunjukkan nilai IC₅₀ 150,2 ppm, dan jamur endofit *Fusarium oxysporum* menunjukkan nilai IC₅₀ 148,8 ppm yang ditunjukkan pada Gambar 2.

Klasifikasi antioksidan dibagi menjadi empat, yaitu <50 ppm (sangat kuat), 50-100 ppm (kuat), 101-150 ppm (sedang), 151-200 (lemah)²⁵. Nilai IC₅₀ adalah parameter yang menunjukkan konsentrasi antioksidan yang diperlukan untuk menghambat 50% radikal bebas DPPH. Nilai IC₅₀ yang rendah menandakan semakin tinggi aktivitas ekstrak tersebut dalam menangkal radikal bebas sehingga berpotensi sebagai antioksidan.²⁶

3.4. Uji Aktivitas Antikanker

Uji aktivitas antikanker dilakukan dengan metode reduksi resazurin terhadap lini sel kanker melanoma B16-F10. Pengujian ini dilakukan dengan sel yang diberikan perlakuan menggunakan delapan

Tabel 1. Identifikasi molekular dan morfotipe jamur endofit dari akar *K. marmorata* dan *K. millotii*

Spesies	Analisis Molekuler				Warna koloni		Bentuk koloni	Tekstur
	ID Taksonomi	Skor	QC(%)	% Identity	Depan	Belakang		
<i>Fusarium sp</i>	29916	1003	99	99	putih	putih	Merata	Kapas halus
<i>Fusarium oxysporum</i>	5507	1000	100	100	Ungu keputihan	Ungu keputihan	Tidak merata	Kapas halus



Gambar 1. (A) Jamur Endofit Akar *K. marmorata* (B) Jamur Endofit Akar *K. millotii*

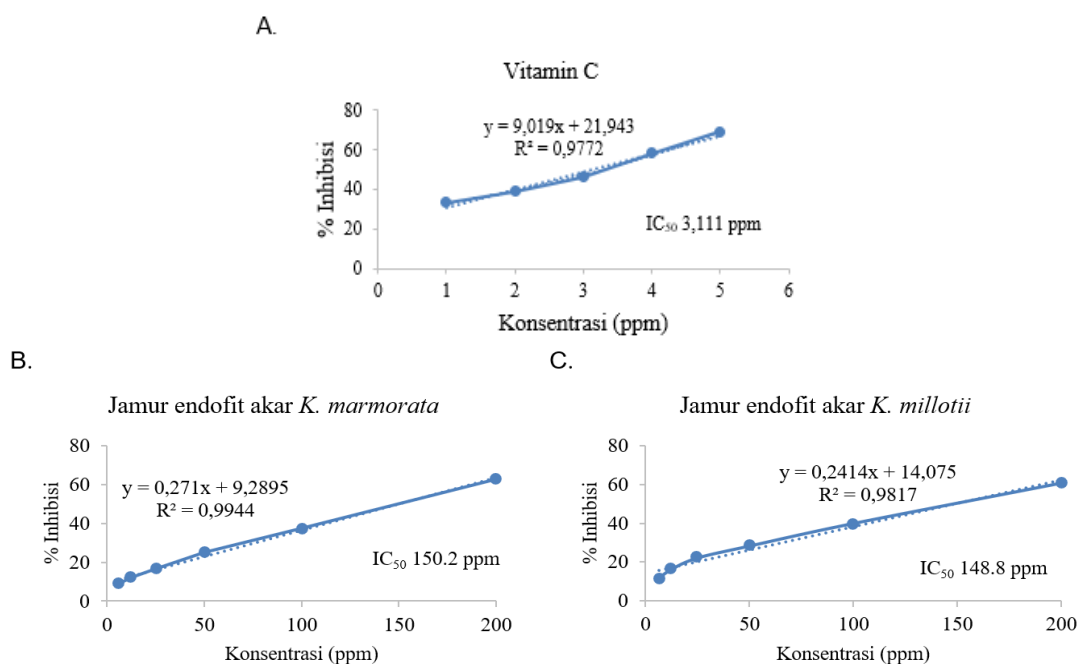
konsentrasi yaitu 7,81; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; dan 1000 µg/mL dan diinkubasi selama 48 jam.

Metode ini menggunakan pengamatan visual terhadap perubahan warna untuk menilai tingkat kematian sel. Sel hidup mereduksi resazurin menjadi resofurin yang ditandai dengan warna merah muda dan berpendar dengan kontrol positif pada uji ini adalah cisplatin yang merupakan obat kemoterapi standar dan diketahui efektif membunuh sel kanker.

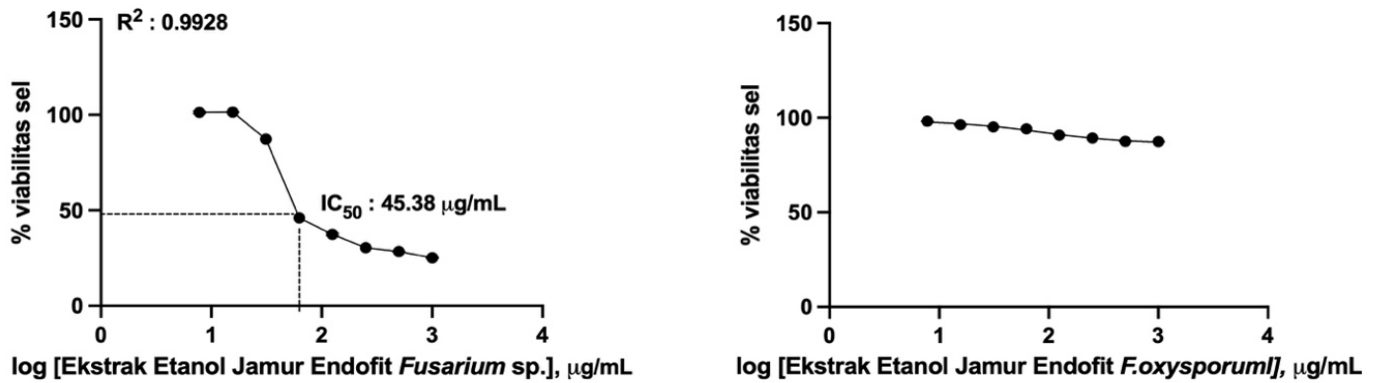
Hasil uji aktivitas antikanker ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* mampu menurunkan viabilitas sel B16-F10. Penurunan viabilitas ini semakin jelas pada konsentrasi yang lebih tinggi, dengan nilai IC_{50} 45,38 µg/mL dan menunjukkan hubungan dosis-respon yang sangat baik ($R^2 = 0,9928$) (Gambar 3). Hal ini menunjukkan adanya aktivitas antikanker terhadap sel B16-F10

dalam rentang konsentrasi yang diuji, sedangkan ekstrak etanol jamur endofit *F. oxysporum* tidak menunjukkan penurunan viabilitas yang signifikan, sehingga nilai IC_{50} tidak dapat ditentukan ataupun >1000 µg/mL pada rentang konsentrasi yang diuji. Nilai IC_{50} merupakan konsentrasi ekstrak yang dibutuhkan untuk menghambat 50% pertumbuhan sel kanker. Terdapat 3 klasifikasi antikanker berdasarkan IC_{50} antara lain, <100 µg/mL (kuat); <1000 µg/mL (sedang); dan >1000 µg/mL (lemah).²⁷ Berdasarkan informasi di atas, didapatkan bahwa ekstrak *Fusarium sp.* menunjukkan aktivitas antikanker yang kuat terhadap lini sel B16-F10, sedangkan ekstrak *F. oxysporum* menunjukkan aktivitas antikanker yang lemah terhadap lini sel B16-F10.

Pengamatan morfologi sel mendukung hasil uji viabilitas tersebut. Sel kontrol tampak normal dengan morfologi berbentuk poligonal/memanjang, membran



Gambar 2. Kurva persen inhibisi uji antioksidan pada perlakuan dengan (A) vitamin C, (B) jamur endofit akar *K. marmorata*, dan (C) jamur endofit akar *K. millotii*.



Gambar 3. Kurva hubungan log konsentrasi dengan % viabilitas sel B16-F10 pada perlakuan dengan ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* dan *F. oxysporum*

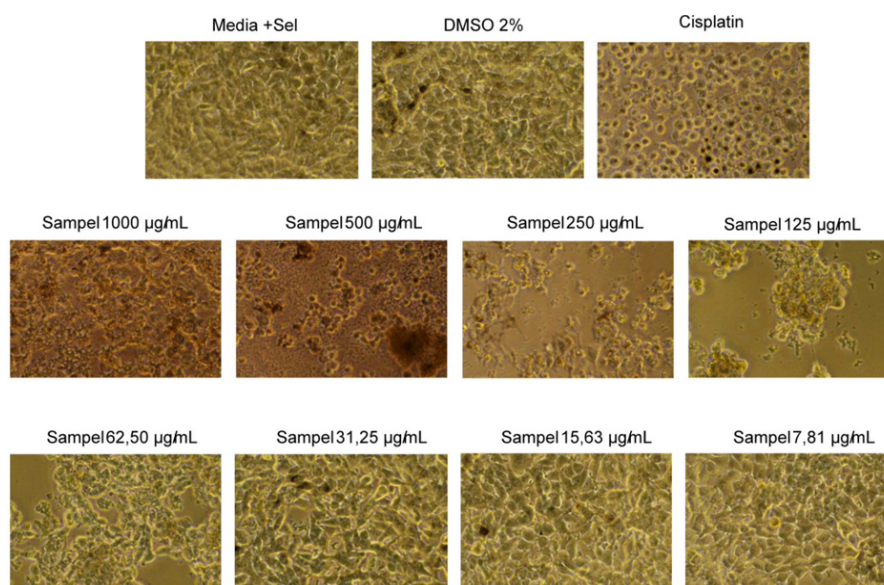
sel utuh, dan melekat dengan baik, sedangkan pada kontrol positif (cisplatin) menunjukkan perubahan morfologi yang jelas. Perlakuan pada ekstrak jamur endofit *Fusarium sp.* menyebabkan sel tampak membulat, berkurang kerapatannya, dan banyak yang terlepas terutama pada konsentrasi $\geq 62,5$ µg/mL (Gambar 4). Pada ekstrak jamur endofit *F. oxysporum* tidak menunjukkan perubahan morfologi yang signifikan, dengan sel tetap mempertahankan bentuk dan kerapatan yang relatif sama dengan kontrol negatif (DMSO 2%) (Gambar 5).

4. Pembahasan

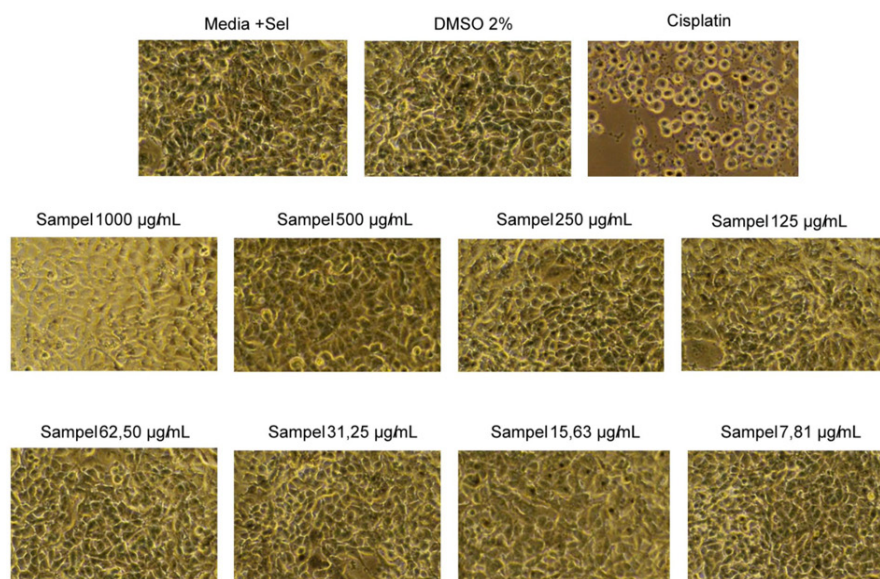
Isolasi jamur endofit dari akar tanaman *K. marmorata* dan *K. millotii* telah berhasil dilakukan dengan menerapkan metode sterilisasi permukaan yang bertujuan untuk mengeliminasi mikroorganisme epifit tanpa merusak jaringan internal tanaman. Metode ini dipilih guna memastikan bahwa jamur yang diisolasi benar-benar berasal dari jaringan tanaman, bukan dari

kontaminan eksternal. Hasil isolasi memperlihatkan pertumbuhan koloni jamur pada media PDAC dalam rentang waktu 2–14 hari, yang merupakan periode pertumbuhan normal bagi jamur endofit. Koloni jamur yang tumbuh selanjutnya melewati proses pemurnian isolat sehingga diperoleh isolat jamur murni yang sangat penting untuk pengamatan karakteristik morfologi serta memudahkan proses identifikasi lebih lanjut. Identifikasi awal melalui ciri morfotipe seperti warna dan bentuk koloni memberikan gambaran dasar, namun penentuan spesies jamur endofit dilakukan menggunakan pendekatan molekuler sekuens DNA pada daerah ITS rDNA, yang dikenal dengan *marker* universal untuk identifikasi fungi. Analisis ini memberikan hasil yang lebih akurat dibandingkan dengan morfologi semata karena beberapa spesies jamur memiliki morfologi yang mirip.

Hasil identifikasi menunjukkan bahwa kedua isolat jamur endofit termasuk dalam genus *Fusarium*. Genus ini dikenal mampu menghasilkan berbagai



Gambar 4. Morfologi Hasil Uji Antikanker lini sel B16-F10 Jamur Endofit *Fusarium sp.*



Gambar 5. Morfologi Hasil Uji Antikanker lini sel B16-F10 Jamur Endofit *F.oxysporum*

metabolit sekunder seperti alkaloid,²⁸ peptida siklik,²⁹ poliketida,³⁰ terpenoid,³¹ kuinon,³² steroid,³³ dan fenolik³⁴ yang sering dikaitkan dengan berbagai aktivitas biologi. Produk metabolit tersebut dapat berbeda antara *strain*, meskipun berasal dari genus yang sama, karena dipengaruhi oleh faktor genetik maupun kondisi pertumbuhan jamur. Oleh karena itu, perbedaan morfologi yang diamati pada kedua isolat berpotensi berkaitan dengan variasi metabolit sekunder yang dihasilkan, yang kemudian dapat mempengaruhi aktivitas biologinya.

Skor merupakan jumlah kelarasan semua segemen dari urutan *data base* yang cocok dengan urutan nukleotida. Nilai penjajaran sekuens menggambarkan tingkat kecocokan antara sekuens nukleotida yang tidak diketahui dengan sekuens nukleotida referensi di *GenBank*. Skor yang lebih tinggi menunjukkan keselarasan yang lebih besar antara kedua sekuens tersebut.³⁵

Isolat jamur endofit murni difermentasi untuk menghasilkan senyawa bioaktif. Proses fermentasi dilakukan dengan menggunakan media beras coklat organik dan jus apel yang berperan penting dalam menentukan kualitas metabolit yang dihasilkan. Beras coklat merupakan media yang mengandung nutrisi yang lebih kompleks dan mikronutrien yang mendukung pertumbuhan miselium selama masa kultivasi dibandingkan dengan media agar.³⁶ Penambahan jus apel menyediakan gula sederhana dan asam organik yang memicu jalur metabolisme. Pendekatan ini sejalan dengan konsep *One Strain-Many Comounds* (OSMAC) yang menyatakan variasi media kultur dapat menginduksi ekspresi gen biosintetik yang sebelumnya tidak ada.³⁷ Proses fermentasi dilakukan dengan waktu pertumbuhan

jamur mencapai fase stasioner dalam pertumbuhan yaitu hari ke-30, kemudian disimpan pada suhu ruang. Fase stasioner merupakan tahapan penting dalam fermentasi jamur endofit karena pada fase ini senyawa bioaktif diproduksi. Hasil fermentasi kemudian dimaserasi menggunakan etanol 96%. Pemilihan etanol dilakukan untuk memperoleh spektrum senyawa semi-polar hingga polar dari hasil proses fermentasi. Proses maserasi ini dinilai mampu mempertahankan stabilitas senyawa yang sensitif terhadap panas dan memungkinkan evaluasi awal aktivitas biologi secara komprehensif sebelum dilakukan pemurnian lanjutan.

Ekstrak jamur endofit diuji aktivitas antioksidan dan antikankernya karena kedua uji ini saling berkaitan secara biologis. Radikal bebas dapat merusak DNA sehingga memicu terjadinya mutasi yang menjadi penyebab pembentukan sel kanker.³⁸ Antioksidan mampu menetralkan radikal bebas sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif dan kerusakan seluler.³⁹ Dengan demikian, kombinasi uji antioksidan dan antikanker menjadi penting dalam mengevaluasi potensi terapeutik ekstrak jamur endofit dalam upaya pencegahan dan pengobatan kanker.

Efektivitas antioksidan dari ekstrak jamur endofit dapat dilihat dari data hasil uji pada penelitian ini, ekstrak etanol *Fusarium sp.* menunjukkan aktivitas antioksidan sedang dengan nilai IC_{50} sebesar 150,2 ppm, sedangkan *F. oxysporum* memiliki nilai IC_{50} sebesar 148,8 ppm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa *F. oxysporum* sedikit lebih efektif dibandingkan *Fusarium sp.* karena memiliki nilai IC_{50} yang lebih rendah meskipun perbedaannya relatif kecil. Hal ini menunjukkan bahwa kedua ekstrak jamur endofit ini memiliki kemampuan antioksidan yang hampir sebanding. Aktivitas antioksidan yang ditunjukkan

tersebut menandakan adanya kandungan senyawa bioaktif dengan potensi sebagai penangkap radikal bebas meskipun tidak sekuat antioksidan standar seperti vitamin C atau senyawa murni tertentu. Vitamin C dipilih sebagai kontrol positif karena aktivitas antioksidannya yang tinggi, ditunjukkan oleh nilai IC_{50} sebesar 3,111 ppm. Nilai ini mengindikasikan bahwa konsentrasi yang relatif rendah sudah cukup untuk menghambat 50% radikal bebas.

Faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas antioksidan antara lain konsentrasi ekstrak, suhu, jenis substrat oksidasi, kondisi fisik sistem, dan keberadaan pro-oksidan. Sebagai contoh, suhu tinggi dapat menurunkan aktivitas antioksidan karena menyebabkan degradasi senyawa aktif, sehingga hasil uji pada suhu ruang sering kali lebih optimal dibandingkan dengan suhu lebih tinggi.³⁹ Jenis substrat oksidasi yang umum digunakan dalam analisis laboratorium, seperti DPPH atau ABTS, juga memengaruhi hasil uji karena masing-masing memiliki reaktivitas yang berbeda terhadap senyawa antioksidan tertentu.⁴⁰ Selain itu, keberadaan pro-oksidan seperti ion logam berat dapat mempercepat reaksi oksidasi sehingga memperberat kerja senyawa antioksidan dalam sistem.

Secara kritis, antioksidan yang tidak terlalu kuat ini memberikan indikasi penting dalam konteks antikanker. Hubungan antara antioksidan dan antikanker tidak selalu bersifat linier, karena banyak senyawa antikanker yang bekerja melalui metode lain seperti gangguan fungsi mitokondria, inhibisi siklus sel, atau induksi stres oksidatif intraseluler,⁴¹ sehingga aktivitas antioksidan dalam penelitian ini lebih diposisikan sebagai salah satu parameter pendukung, bukan penentu utama potensi antikanker.

Ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* dan *F. oxysporum* diuji aktivitas antikanker untuk mengetahui potensinya dalam menghambat pertumbuhan lini sel B16-F10 dengan variasi konsentrasi melalui metode reduksi resazurin. Sel B16-F10 merupakan lini sel yang berasal dari kanker melanoma pada tikus strain C57BL/6, dan banyak digunakan dalam penelitian kanker kulit. Keunggulan utama dari sel ini adalah kemampuannya untuk membentuk tumor dengan cepat serta kecenderungan tinggi untuk menyebar ke organ lain (metastasis), yaitu perpindahan lini sel kanker dari lokasi asalnya ke bagian tubuh lain. Sifat pertumbuhan yang cepat dan kemampuan metastasis yang tinggi membuat sel B16-F10 sangat ideal untuk mempelajari mekanisme penyebaran kanker serta sebagai model pengujian efektivitas terapi antikanker baru.⁴²

Dalam metode ini, kematian lini sel B16-F10 akibat

perlakuan sampel diamati secara visual melalui perubahan warna. Sel yang masih hidup akan mereduksi resazurin yang awalnya tidak berpendar menjadi resofurin yang berwarna merah muda dan berfluoresensi. Perubahan ini disebabkan oleh berbagai enzim seluler seperti diaphorases dan enzim mitokondria.⁴³ Penurunan konsentrasi ekstrak uji dalam suspensi sel berbanding lurus dengan peningkatan intensitas warna merah muda dan fluoresensi larutan, sebagaimana ditunjukkan oleh peningkatan nilai absorbansi. Hal ini menunjukkan viabilitas sel yang tinggi dalam kondisi tersebut.

Pembanding yang digunakan pada pengujian antikanker ini adalah cisplatin dengan konsentrasi 16,24 μ M sebagai kontrol positif. Konsentrasi tersebut dipilih karena pada kondisi pengujian mampu menurunkan viabilitas sel secara signifikan, sehingga dapat digunakan sebagai pembanding dalam mengevaluasi aktivitas sitotoksik sampel uji penelitian ini.⁴⁴⁻⁴⁶ DMSO digunakan sebagai pelarut dan kontrol negatif. Umumnya pada konsentrasi rendah ($\leq 0,1\%$ v/v) tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik maupun antikanker yang signifikan. Pada penelitian ini, konsentrasi DMSO yang digunakan mencapai 2%, namun hasil kontrol menunjukkan bahwa konsentrasi tersebut tidak menyebabkan penurunan viabilitas sel dibandingkan dengan kontrol sel sehingga tetap dapat digunakan sebagai kontrol negatif dan memudahkan untuk membedakan aktivitas antikanker yang sebenarnya dari sampel uji dan aktivitas yang disebabkan oleh pelarut itu sendiri.⁴⁷

Uji antikanker terhadap lini sel melanoma B16-F10 menunjukkan perbedaan aktivitas yang jelas antarsampel. Ekstrak jamur endofit *Fusarium sp.* menunjukkan penurunan viabilitas sel secara konsentrasi-dependent dengan nilai IC_{50} sebesar 45,38 μ g/mL yang termasuk pada kategori aktif untuk sampel ekstrak alami. Sebaliknya, ekstrak jamur endofit *F. oxysporum* tidak menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan pada rentang konsentrasi yang sama. Perbedaan ini menunjukkan bahwa kedekatan taksonomi tidak selalu berbanding lurus dengan kesamaan aktivitas biologi, karena ekspresi gen metabolit sekunder sangat dipengaruhi oleh faktor strain dan kondisi kultur. Meskipun kedua ekstrak menunjukkan nilai IC_{50} antioksidan yang relatif mirip, profil sitotoksiknya berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan tidak selalu berkorelasi langsung dengan aktivitas sitotoksik karena kedua aktivitas tersebut dipengaruhi oleh jenis dan komposisi metabolit sekunder yang dihasilkan.

Pengamatan morfologi dilakukan untuk mendukung hasil kuantitatif uji antikanker. Perlakuan pada ekstrak aktif menunjukkan perubahan morfologi sel yang nyata,

seperti penyusutan sel, peningkatan jumlah sel yang terlepas dari permukaan kultur. Hal ini menunjukkan adanya indikasi kematian sel yang nyata dibandingkan dengan kontrol media dan DMSO, serta menunjukkan kemiripan pola penurunan viabilitas sel dengan efek cisplatin sebagai kontrol positif. Konsistensi antara perubahan morfologi dan nilai IC₅₀ memperkuat bahwa efek antikanker yang diamati bersifat biologis dan spesifik.

Perbedaan antara aktivitas antioksidan yang sedang dan aktivitas antikanker yang kuat ini mengindikasikan bahwa mekanisme antikanker ekstrak jamur endofit *Fusarium sp.* kemungkinan tidak bergantung pada radikal bebas. Jamur genus *Fusarium* diketahui mampu menghasilkan berbagai metabolit sekunder, termasuk turunan poliketida yang menunjukkan aktivitas antikanker terhadap berbagai lini sel kanker. Aktivitas ini berkaitan dengan kemampuan metabolit tersebut dalam mengganggu proses fisiologi sel, seperti regulasi sel, homeostasis ion sel, serta mekanisme kematian sel terprogram.⁴⁸ Kondisi fermentasi dengan media beras coklat dan jus apel diduga juga berperan penting dalam memproduksi metabolit sekunder. Beras coklat menyediakan nutrisi kompleks yang mendukung pertumbuhan, serta jus apel yang mengandung gula sederhana dan asam organik dapat memicu respon metabolik. Kombinasi ini berpotensi mengaktifkan jalur biosintesis metabolit sekunder, sehingga meningkatkan keberagaman senyawa bioaktif yang dihasilkan.

Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* menunjukkan potensi antikanker yang kemungkinan tidak berkaitan dengan aktivitas antioksidan, tetapi lebih dipengaruhi oleh keberadaan metabolit sekunder tertentu yang bekerja melalui mekanisme spesifik pada sel kanker. Hal ini memperkuat dugaan bahwa jamur endofit memiliki strategi biologis yang berbeda dalam menghasilkan efek sitotoksik. Oleh karena itu, kondisi fermentasi menjadi sangat penting dalam memproduksi senyawa bioaktif yang relevan terhadap aktivitas antikanker. Temuan ini memberikan dasar awal untuk penelitian lanjutan, khususnya dalam isolasi senyawa aktif dan pemahaman mekanisme kerjanya secara lebih mendalam.

5. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa jamur endofit akar *K.marmorata* dan *K.millotii* teridentifikasi sebagai genus *Fusarium* dengan validasi molekuler yang tinggi. Fermentasi menggunakan beras coklat dan jus apel mampu mendukung proses metabolit sekunder yang menunjukkan aktivitas antioksidan yang sedang,

serta aktivitas antikanker yang signifikan pada ekstrak etanol jamur endofit *Fusarium sp.* terhadap sel melanoma B16-F10. Perbedaan bioaktivitas antara jamur endofit akar *K.marmorata* dan *K.millotii* dipengaruhi oleh variasi strain dan kondisi fermentasi terhadap metabolit sekunder yang dihasilkan. Temuan ini menunjukkan potensi jamur endofit *Fusarium sp.* sebagai sumber kandidat senyawa antikanker yang memerlukan kajian lanjutan untuk mengidentifikasi senyawa aktifnya.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) UNJANI atas dukungan material. Artikel ilmiah ini merupakan luaran ISEJ Biotech 2024.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Kolodziejczyk-Czepas J, Nowak P, Wachowicz B, Piechocka J, Głowacki R, Moniuszko-Szajwaj B, et al. Antioxidant efficacy of *Kalanchoe daigremontiana* bufadienolide-rich fraction in blood plasma in vitro. *Pharm Biol.* 2016 Dec 1;54(12):3182–8. doi:10.1080/13880209.2016.1214740 PubMed PMID: 27488985.
2. Fernandes JM, Cunha LM, Azevedo EP, Lourenço EMG, Fernandes-Pedrosa MF, Zucolotto SM. *Kalanchoe laciniata* and *Bryophyllum pinnatum*: an updated review about ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* Elsevier Editora Ltda; 2019. p. 529–58. doi:10.1016/j.bjp.2019.01.012
3. Kolodziejczyk-Czepas J, Stochmal A. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: an overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use. *Phytochemistry Reviews.* 2017 Dec 2;16(6):1155–71. doi:10.1007/s11101-017-9525-1
4. Nascimento LB dos S, Casanova LM, Costa SS. Bioactive Compounds from *Kalanchoe* Genus Potentially Useful for the Development of New Drugs. 2023 Feb 26;13(3):646. doi:10.3390/life13030646
5. Qaderi MM, Martel AB, Strugnell CA. Environmental Factors Regulate Plant Secondary Metabolites. *Plants.* 2023 Jan 18;12(3):447. doi:10.3390/plants12030447
6. Hasiani VV, Ahmad I, Rijai L. Isolasi Jamur Endofit dan Produksi Metabolit Sekunder Antioksidan dari Daun Pacar (*Lawsonia inermis* L.). *Jurnal Sains dan Kesehatan.* 2015 Dec 31;1(4):146–53. doi:10.25026/jsk.v1i4.32
7. Gouda S, Das G, Sen SK, Shin HS, Patra JK. Endophytes: A Treasure House of Bioactive Compounds of Medicinal Importance. *Front Microbiol.* 2016 Sep 29;7. doi:10.3389/fmicb.2016.01538
8. Pang Z, Chen J, Wang T, Gao C, Li Z, Guo L, et al. Linking Plant Secondary Metabolites and Plant Microbiomes: A

- Review. *Front Plant Sci.* 2021 Mar 2;12. doi:10.3389/fpls.2021.621276
9. Gupta A, Meshram V, Gupta M, Goyal S, Qureshi KA, Jaremko M, et al. Fungal Endophytes: Microfactories of Novel Bioactive Compounds with Therapeutic Interventions; A Comprehensive Review on the Biotechnological Developments in the Field of Fungal Endophytic Biology over the Last Decade. *Biomolecules.* 2023 Jun 25;13(7):1038. doi:10.3390/biom13071038
 10. Bungtongdee N, Sopalun K, Laosripaiboon W, Iamtham S. The chemical composition, antifungal, antioxidant and antimutagenicity properties of bioactive compounds from fungal endophytes associated with Thai orchids. *Journal of Phytopathology.* 2019 Jan 18;167(1):56–64. doi:10.1111/jph.12773
 11. Khan N, Afroz F, Begum MstN, Roy Rony S, Sharmin S, Moni F, et al. Endophytic *Fusarium solani*: A rich source of cytotoxic and antimicrobial naphthaquinone and aza-anthraquinone derivatives. *Toxicol Rep.* 2018;5:970–6. doi:10.1016/j.toxrep.2018.08.016
 12. Hawas U, Al-Farawati R, Abou El-Kassem L, Turki A. Different Culture Metabolites of the Red Sea Fungus *Fusarium equiseti* Optimize the Inhibition of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease (HCV PR). *Mar Drugs.* 2016 Oct 20;14(10):190. doi:10.3390/md14100190
 13. Moron LS, Lim YW, Dela Cruz TEE. Antimicrobial activities of crude culture extracts from mangrove fungal endophytes collected in Luzon Island, Philippines. *Philippine Science Letters.* 2018.
 14. Ateba JET, Toghueo RMK, Awantu AF, Mba'ning BM, Gohlke S, Sahal D, et al. Antiplasmodial Properties and Cytotoxicity of Endophytic Fungi from *Symphonia globulifera* (Clusiaceae). *Journal of Fungi.* 2018 Jun 12;4(2):70. doi:10.3390/jof4020070
 15. Amuzu P, Pan X, Hou X, Sun J, Jakada MA, Odigie E, et al. Recent Updates on the Secondary Metabolites from *Fusarium* Fungi and Their Biological Activities (Covering 2019 to 2024). *Journal of Fungi.* 2024 Nov 9;10(11):778. doi:10.3390/jof10110778
 16. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 4;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
 17. Hikmah F, Hardiany NS, Kunci K. Peran Reactive Oxygen Species (ROS) Dalam Sel Punca Kanker The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer Stem Cells. *JURNAL KEDOKTERAN YARSI.* 2021;29(3):120–34.
 18. Berawi KN, Agverianti T. Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *Jurnal Majority [Internet].* 2017 [cited 2024 Dec 8];6(2):86–91. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1019>
 19. Yohannes. R, Al Rivan. M E. Klasifikasi Jenis Kanker Kulit Menggunakan CNN-SVM. *Jurnal Algoritme.* 2022 Apr 2;2:133–44. doi:DOI:https://doi.org/10.35957/algoritme.v2i2.2363
 20. Ibrahim SRM, Mohamed GA, Ross SA. Integracides F and G: New tetracyclic triterpenoids from the endophytic fungus *Fusarium* sp. *Phytochem Lett.* 2016 Mar;15:125–30. doi:10.1016/j.phytol.2015.12.010
 21. Khan N, Afroz F, Begum MstN, Roy Rony S, Sharmin S, Moni F, et al. Endophytic *Fusarium solani*: A rich source of cytotoxic and antimicrobial naphthaquinone and aza-anthraquinone derivatives. *Toxicol Rep.* 2018;5:970–6. doi:10.1016/j.toxrep.2018.08.016
 22. Aisyiyah IN, Rahmawati H, Agustini DM, Purbaya S, Aisyah LS, Yun YF. ANTIOXIDANT PROPERTIES OF THE ETHYL ACETATE EXTRACT OF ENDOPHYTIC FUNGUS *Penicillium Citrinum* FROM *Kalanchoe Millotii* STEM THROUGH SECONDARY METABOLITES. *al-Kimiya.* 2023 Dec 31;10(2):123–32. doi:10.15575/ak.v10i2.30323
 23. Kjer J, Debbab A, Aly AH, Proksch P. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. *Nat Protoc.* 2010 Mar;5(3):479–90. doi:10.1038/nprot.2009.233 PubMed PMID: 20203665.
 24. Kim SH, Huh CK. Comparison of physicochemical properties by different parts of *Rhus verniciflua* and food properties of *Rhus verniciflua* seed. *Korean Journal of Food Preservation.* 2022 Oct;29(6):873–83. doi:10.11002/kjfp.2022.29.6.873
 25. Batubara R, Nurminah M, Hanum T, Surjanto S. Potency of Gaharu Leaves that Grows Naturally and Cultivated as Raw Material of Antioxidant-Rich Tea. In: *EAI; 2019.* doi:10.4108/eai.1-4-2019.2287276
 26. Rumagit HM, Runtuwene MRJ, Sudewi S. Uji Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Spons *ETANOL SPONS Lamellodysidea herbacea.* *Jurnal Ilmiah Pharmacon.* 2015 Aug 3;3(4):183–91.
 27. Maningkas PF, Pandiangan D, Kandou FEF. Uji Antikanker dan Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Pasote (*Dysphania ambrosioides* L.). *J Bios Logos.* 2019 Sep 3;9(2):102. doi:10.35799/jbl.9.2.2019.24556
 28. Hu Z, Chen Y, Wang X, Deng Y, Wang X, Li S, et al. Accumulation of Fatty Acylated *Fusarium* Toxin 2-Amino-14,16-dimethyloctadecan-3-ol, a Class of Novel 1-Deoxysphingolipid Analogues, during Food Storage. *J Agric Food Chem.* 2022 Apr 27;70(16):5151–8. doi:10.1021/acs.jafc.1c08065
 29. Fischle A, Lutsch M, Hübner F, Schäker-Hübner L, Schürmann L, Hansen FK, et al. Micro-scale screening of genetically modified *Fusarium fujikuroi* strain extends the apicidin family. *Nat Prod Bioprospect.* 2024 Dec 23;14(1):51. doi:10.1007/s13659-024-00473-9
 30. Cao Y, Kuang Q, Ju F, Deng Y, Deng F, Gu Y, et al. Four New 2-Pyrones from *Fusarium tricinatum*, an Endophytic Fungus of *Ligusticum chuanxiong*. *Chinese Journal of Organic Chemistry.* 2020;40(12):4328. doi:10.6023/cjoc202006034
 31. Fu Y, Wu P, Xue J, Zhang M, Wei X. *Cosmosporasides* F–H, three new sugar alcohol conjugated acyclic sesquiterpenes from a *Fusarium oxysporum* fungus. *Nat Prod Res.* 2020 Dec 30;1–9. doi:10.1080/14786419.2020.1864366
 32. Lu X, Li Y, Qin H, Tang C, Zhang Y, Tang X, et al. Quinones from endophytic fungus *Fusarium* sp. HJT-P-5 of *Rhodiola angusta* Nakai. *Phytochem Lett.* 2020 Oct;39:162–7. doi:10.1016/j.phytol.2020.08.008
 33. Khayat MT, Ibrahim SRM, Mohamed GA, Abdallah HM. Anti-inflammatory metabolites from endophytic fungus *Fusarium* sp. *Phytochem Lett.* 2019 Feb;29:104–9. doi:10.1016/j.phytol.2018.11.024
 34. Yue JY, Wang R, Xu T, Wang JT, Yu Y, Cai BX. Novel

- phenolic metabolites isolated from plant endophytic fungus *Fusarium guttiforme*. *Nat Prod Res.* 2024 Jan 17;38(2):336–40. doi:10.1080/14786419.2022.2116579
35. Miller G, R. Beckwith, C. Fellbaum, D. Gross, K. Miller. WordNet: An On-Line Lexical Database. *International Journal of Lexicography.* 1990.
36. Fajrina A, Bakhtra DDA, Mawarni AE. Isolasi dan Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etil Asetat Jamur Endofit dari Daun Matoa (*Pometia pinnata*). *Jurnal Farmasi Higea.* 2020;12(1):81–9.
37. Maithani D, Sharma A, Gangola S, Chaudhary P, Bhatt P. Insights into applications and strategies for discovery of microbial bioactive metabolites. *Microbiol Res.* 2022 Aug;261:127053. doi:10.1016/j.micres.2022.127053
38. Klaunig JE. Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2019 Mar 15;24(40):4771–8. doi:10.2174/1381612825666190215121712
39. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015 Jun;97:55–74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040
40. Apak R, Özyürek M, Güçlü K, Çapanoğlu E. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays. *J Agric Food Chem.* 2016 Feb 10;64(5):997–1027. doi:10.1021/acs.jafc.5b04739
41. Hamad HT. The anti-cancer effectiveness of some heterocyclic compounds containing sulfur atom. *Results Chem.* 2025 May;15:102182. doi:10.1016/j.rechem.2025.102182
42. Potez M, Trappetti V, Bouchet A, Fernandez-Palomo C, Güç E, Kilarski WW, et al. Characterization of a B16-F10 melanoma model locally implanted into the ear pinnae of C57BL/6 mice. *PLoS One.* 2018 Nov 5;13(11):e0206693. doi:10.1371/journal.pone.0206693
43. Kamiloglu S, Sari G, Ozdal T, Capanoglu E. Guidelines for cell viability assays. *Food Front.* 2020 Sep 16;1(3):332–49. doi:10.1002/fft2.44
44. Romani AMP. Cisplatin in cancer treatment. *Biochem Pharmacol.* 2022 Dec;206:115323. doi:10.1016/j.bcp.2022.115323
45. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014 Oct 5;740:364–78. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025 PubMed PMID: 25058905.
46. Aldossary SA. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 2019 Mar 28;12(1):07–15. doi:10.13005/bpj/1608
47. Galvao J, Davis B, Tilley M, Normando E, Duchon MR, Cordeiro MF. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *The FASEB Journal.* 2014 Mar 10;28(3):1317–30. doi:10.1096/fj.13-235440
48. Toghueo RMK. Bioprospecting endophytic fungi from *Fusarium* genus as sources of bioactive metabolites. *Mycology.* 2020 Jan 2;11(1):1–21. doi:10.1080/21501203.2019.1645053