

TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU VỀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÂY SÀI ĐẤT BA THÙY

Bùi Thị Kim Lý⁽¹⁾

(1) Trường Đại học Thủ Dầu Một

Ngày nhận bài 03/01/2023; Ngày gửi phản biện 10/02/2023; Chấp nhận đăng 03/03/2023

Liên hệ email: lybtk@tdmu.edu.vn

<https://doi.org/10.37550/tdmu.VJS/2023.02.388>

Tóm tắt

Sài đất ba thùy có tên khoa học là *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski đã được sử dụng làm dược liệu truyền thống ở nhiều quốc gia trên thế giới để điều trị một số bệnh khác nhau ở người như điều trị chăm sóc sau sinh và điều trị vết cắn, đốt, sốt và nhiễm trùng, điều trị rối loạn chức năng thận, cảm lạnh, vết thương, chứng vô kinh và đau bụng kinh..... Bài tổng quan này nhằm mục đích tổng hợp các nghiên cứu về thành phần hóa thực vật và các hoạt tính sinh học của cây SDBT trong hơn một thập kỷ qua ở nhiều quốc gia có sự phân bố của loài cây này. Trong đó chủ yếu đề cập đến các hoạt tính kháng oxy hóa, hoạt tính kháng vi sinh vật, và hoạt tính gây độc tế bào ung thư.

Từ khóa: sài đất ba thùy, kháng oxy hóa, gây độc tế bào, kháng vi sinh vật, chống đau thảo đường

Abstract

OVERVIEW OF RESEARCH ON BIOACTIVES OF SPHAGNETICOLA TRILOBATA

In many countries around the world, *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski is used as a traditional medicine to treat a variety of human diseases, including bites and stings, fever and infection, kidney dysfunction, colds, wounds, amenorrhea, and dysmenorrhea. The purpose of this review is to synthesise studies on the phytochemical and biological activities of *S. trilobata* conducted over the past decade in numerous countries where this species is found. Which refers primarily to antioxidant, antimicrobial, and cytotoxic activities.

1. Đặt vấn đề

Sài đất ba thùy (SDBT) có tên khoa học là *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski (tên khoa học khác là *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc) đã được sử dụng làm dược liệu truyền thống ở nhiều quốc gia trên thế giới để điều trị một số bệnh khác nhau ở người như điều trị chăm sóc khi sinh nở và điều trị vết cắn, đốt, sốt và nhiễm trùng, điều trị rối loạn chức

năng thận, cảm lạnh, vết thương, vô kinh và đau bụng kinh.... Cây được tìm thấy ở các vùng Guyana, Nam Mỹ, Trung Mỹ, Mexico và Tây Ấn, Bangladesh, Malaysia, Indonesia, Việt Nam, Campuchia, Myanmar, miền đông Australia, Malaysia, các đảo Thái Bình Dương và các vùng nhiệt đới (Pruski, 1997). SDBT mọc hoang dại ở khắp mọi nơi, trên mọi địa hình và được trồng như một loại cây kiểng công trình tại Việt Nam. Bài tổng quan này nhằm mục đích tổng hợp các nghiên cứu về thành phần hóa thực vật và các hoạt tính sinh học của cây SDBT trong hơn một thập kỷ qua ở nhiều quốc gia có sự phân bố của loài cây này (hình 1).

Bộ phận nghiên cứu

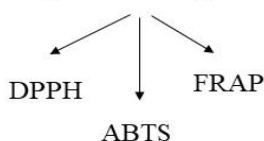
- Thân
- Lá
- Hoa
- Tinh dầu



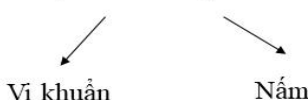
Dung môi chiết xuất

- Methanol
- Ethanol
- n-hexane
- Ethyl acetate

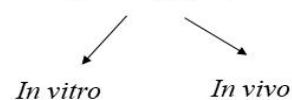
Hoạt tính kháng oxi hóa



Hoạt tính kháng vi sinh vật



Hoạt tính gây độc tế bào



Hình 1. Tổng quan nghiên cứu về hoạt tính sinh học của cây SDBT

2. Thành phần hóa thực vật sơ bộ có trong cây SDBT

SDBT có chứa các thành phần hóa học như axit kaurenoid, luteolin (Rajagopal và nnk., 2020), alkaloids, terpenoids, saponin (Rajagopal và nnk., 2020), flavonoid, phenolid, tannin và tinh dầu (Leite và nnk., 2019), wedelolactone, stigmasterol và các glucoside của stigmasterol, β -sitosterol và các dẫn xuất este của axit oleanolic (Balekar và nnk., 2013; Leite và nnk., 2019).

Thành phần tinh dầu của lá, thân và hoa của SDBT cũng đã được phân tích bằng GC/MS và xác định có chứa hàm lượng cao hydrocarbon sesquiterpenes (25,5-86,4%), hydrocarbon monoterpenes (22,9-72,3%) và một ít sesquiterpenes có oxy (0,0-7,4%). Bên cạnh đó, thành phần trong tinh dầu dễ bay hơi cũng đã được xác định có chứa germacrene D (11,9-35,8%), α -pinen (7,3-23,8%), E-caryophyllene (4,6-19,0%), bicyclogermacrene (6,0- 17,0%), α -humulene (4,0-11,6%), limonene (1,8-15,1%) và α -phellandrene (1,4-28,5%) (Balekar và nnk., 2013), camphene, 10-nor-calamenen-10-one và γ -amorphene (Rajagopal và nnk., 2020).

3. Hoạt tính kháng oxy hóa

Hoạt tính kháng oxy hóa từ SDBT đã được nghiên cứu chi tiết từ dịch chiết bằng nhiều loại dung môi khác nhau như nước, methanol, trên các bộ phận khác nhau của cây SDBT như lá, thân, hoa hoặc toàn cây và sử dụng nhiều phương pháp đánh giá khác nhau gồm có 1,1 diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) và axit 2,2'-azino-bis 3-thylbenzthiazolin-6-sulphonic (ABTS), phương pháp đánh giá năng lực khử sắt (FRAP).

Năm 2011, nhóm nghiên cứu của Govindappa đã đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của dịch chiết từ các bộ phận hoa, thân và lá của cây SDBT bằng phương pháp DPPH và FRAP. Kết quả của phương pháp DPPH cho thấy dịch chiết nước từ lá của cây SDBT có hoạt tính bắt gốc tự do cao hơn so với dịch chiết từ thân và hoa. Ở nồng độ 0,1mg/ml, hoạt tính trung hòa gốc tự do của cao chiết nước từ hoa, thân và lá tươi lần lượt đạt 55,41, 82,64 và 86,17% (axit ascorbic là 98% và BHT là 97,8% ở cùng mức nồng độ 0,1mg/ml). Ngoài ra, kết quả của phương pháp FRAP cho thấy khả năng khử sắt của dịch chiết nước thì nằm trong khoảng từ 773,32 đến 16230,21 $\mu\text{M Fe(II)/mg}$. Trong đó, giá trị năng lực khử sắt trung bình của các dịch chiết nước từ lá tươi là $1623,21 \pm 0,06$; hoa tươi là $1611,26 \pm 0,06$; và dịch chiết lá khô là $1432,64 \pm 0,08$; và hoa khô là $1368,57 \pm 0,09 \mu\text{M Fe(II)/mg}$. SDBT cũng có khả năng khử phức hợp TPRZ-Fe (III) thành TPTZ-Fe (II). Các giá trị FRAP đối với chiết xuất nước của lá và thân thấp hơn đáng kể so với axit ascorbic nhưng cao hơn so với BHT (Govindappa và *nnk.*, 2011). Cùng năm, Jayakumar cũng công bố một nghiên cứu tương tự bằng phương pháp DPPH. Nhóm của Jayakumar đã thay thế chiết xuất nước bằng chiết xuất metanol. Kết quả rõ ràng là thân và hoa thể hiện hoạt tính kháng oxy hóa cao nhất là 92,44 và 99,12%. Hoạt tính kháng oxy hóa của hoa cao hơn L-ascorbic acid ở mọi nồng độ (400, 600 và 800 $\mu\text{g/ml}$) (Jayakumar và *nnk.*, 2011).

Phương pháp DPPH cũng được sử dụng để so sánh hoạt tính bắt gốc tự do của các phân đoạn SDBT được chiết xuất từ các dung môi khác nhau gồm có ethanol, ethyl acetate và hỗn hợp chloroform: methanol. Kết quả cho thấy cao chiết ethanol và cao chiết hỗn hợp chloroform: methanol, BHT và quercetin thể hiện sự gia tăng tỷ lệ bắt gốc tự do theo cách phụ thuộc vào nồng độ của cao chiết. Trong đó, cao chiết hỗn hợp chloroform: methanol có hoạt tính bắt gốc tự do với giá trị IC₅₀ là 179,5 $\mu\text{g/mL}$, Quercetin có IC₅₀ là 10,27 $\mu\text{g/mL}$ trong khi BHT có giá trị IC₅₀ là 139,3 $\mu\text{g/mL}$ (Balekar và *nnk.*, 2012). Trong một nghiên cứu khác của Chethan đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của chiết xuất methanol từ hoa SDBT bằng thử nghiệm khử gốc tự do DPPH và ABTS. Dịch chiết methanol của hoa SDBT cho thấy có hoạt tính kháng oxy hóa tốt với IC₅₀ xấp xỉ 90 $\mu\text{g/ml}$ (phương pháp DPPH) trong khi giá trị này ở chất chuẩn axit ascorbic là 60 $\mu\text{g/ml}$. Dịch chiết của hoa SDBT cũng thể hiện hoạt tính trung hòa gốc ABTS cao hơn với IC₅₀ là 80 $\mu\text{g/ml}$ trong khi giá trị này ở chất chuẩn axit gallic là 30 $\mu\text{g/ml}$ (Chethan và *nnk.*, 2012).

Trong giai đoạn từ 2014 đến nay, nghiên cứu về SDBT bắt đầu được công bố nhiều hơn trước và rộng rãi trên nhiều quốc gia khác. Trong giai đoạn này, bên cạnh các thử nghiệm rộng rãi trên mô hình *in vitro*, có một cột mốc rất đáng chú ý là đánh giá khả năng

khử gốc tự do mới thông qua mô hình tế bào. Cụ thể, một nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy giá trị IC₅₀ của chiết xuất ethanol từ lá, thân và hoa nhỏ hơn 100µg/ml khi đánh giá bằng các phương pháp DPPH, FRAP, và ABTS (Balekar và nnk., 2014). Ở Ấn Độ, chiết xuất methanol và chloroform từ rễ SDBT đã được đánh giá về đặc tính kháng oxy hóa và hiệu quả phục hồi hiện tượng căng thẳng gây ra bởi H₂O₂ bằng phương pháp DPPH và Superoxide. Kết quả cho thấy chiết xuất methanol và chloroform từ rễ có hoạt tính kháng oxy hóa cao. Tuy nhiên, chiết xuất chloroform của rễ SDBT thể hiện hoạt tính tốt hơn trong việc giảm stress oxy hóa, so với chiết xuất methanol (Husain và nnk., 2017). Một số nghiên cứu đã được lặp lại ở các khu vực khác trên thế giới, chẳng hạn như nghiên cứu của Nuttakorn Baisaeng và cộng sự, cũng cho thấy SDBT là một loại cây có tiềm năng loại bỏ gốc tự do (Baisaeng và nnk., 2017). Cùng tại Ấn Độ, Poornima và Salman (2020) đã nghiên cứu hoạt tính kháng oxy hóa của chiết xuất chloroform và ethanol của SDBT bằng thử nghiệm DPPH và FRAP, giá trị IC₅₀ đo được nằm trong khoảng 68,0 đến 75,0µg/ml với thử nghiệm DPPH và 0,55µg/ml với thử nghiệm FRAP (Poornima và nnk., 2020). Ở Indonesia, một nghiên cứu đánh giá khả năng bắt giữ gốc tự do DPPH của chiết xuất từ hoa cũng đã được công bố. Kết quả cho thấy dịch chiết có khả năng bắt gốc DPPH và hoạt tính đạt 92,77±0,49% ở nồng độ dịch chiết là 0,050±0,00mg/ml (Widiyowati và nnk., 2020). Vào thời điểm đó, một nhóm nghiên cứu khác của Indonesia cũng cho thấy chiết xuất từ hoa của SDBT có khả năng bắt gốc tự do với giá trị IC₅₀ là 19,072µg/ml và được phân loại là có hoạt động chống oxy hóa mạnh (<150 ppm) (Mardina và nnk., 2020). Cũng là một nghiên cứu từ Indonexia vào năm 2021 trên dịch chiết n-hexane từ hoa SDBT cho giá trị hoạt tính bắt gốc tự do DPPH IC₅₀ là 410,18µg/mL trong khi dịch chiết hoa từ dung môi ethyl acetat cho có hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn với giá trị IC₅₀ là 249,50µg/mL (Aulya và nnk., 2021). Năm 2020, Mardina và cộng sự đã nghiên cứu các hoạt động chống oxy hóa của chiết xuất ethyl acetate của SDBT. Dịch chiết đã chứng minh hoạt tính chống oxy hóa với giá trị IC₅₀ = 127,43µg/ml (Vivi Mardina và nnk., 2020).

Nhìn chung tổng hợp từ các kết quả nghiên cứu đều cho thấy chiết xuất từ SDBT có tiềm năng kháng oxi hóa, mức độ mạnh yếu phụ thuộc nhiều vào dung môi sử dụng tách chiết và bộ phận cây dùng để tách chiết.

4. Hoạt tính kháng vi sinh vật

Acid kaurenic được chiết xuất từ SDBT cho thấy hiệu quả chống lại *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* (ký sinh trùng gây bệnh ở da và niêm mạc) và có tác dụng giảm đau (Brito và nnk., 2006; Mizokami và nnk., 2012). Chiết xuất n-hexan cho thấy hoạt tính kháng khuẩn chống lại *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (vi khuẩn Gram dương) và *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella paratyphi* và *Shigella sonnei* (vi khuẩn Gram âm) trong khi dịch chiết nước không có hoạt tính kháng lại vi khuẩn được thử nghiệm. Đồng

thời, kết quả thí nghiệm cũng cho thấy không có chiết xuất nào được thử nghiệm có khả năng kháng nấm (*Candida albicans*, *Candida Tropicalis*, *Rhodotorula rubra*) (Taddei và nnk., 1999). Hoạt tính kháng khuẩn của tinh dầu thu được từ lá cây SDBT đã được chứng tỏ có khả năng kháng lại *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa* (Nirmal và nnk., 2005). Govindappa và cộng sự cũng đã chứng minh hoạt tính kháng khuẩn, kháng oxy hóa và kháng viêm của dịch chiết nước từ SDBT (Melappa và nnk., 2011). Các hợp chất eudesmanolid phân lập từ tất cả các phần của cây SDBT có thể đề kháng với virus khảm thuốc lá (Li và nnk., 2013).

Như vậy kết quả từ các nghiên cứu đều chỉ ra rằng SDBT có phổ tác động khá rộng đối với vi sinh vật, từ ký sinh trùng, virus, vi khuẩn Gram âm và Gram dương, nhưng lại không có tác động đến nấm gây bệnh.

5. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư và chuột, một vài cơ chế được đề xuất

Khả năng điều trị của SDBT trên một số bệnh ung thư được nghiên cứu đa dạng nhờ các thử nghiệm trên các dòng tế bào ung thư cổ tử cung (HeLa), ung thư gan (HepG2), ung thư biểu mô dạ dày (SGC-7901), ung thư vú (MCF-7), ung thư máu (MEG-01, K562, HL60....), tế bào gốc phôi người (SI80) và kết quả cũng được đánh giá tính chọn lọc dựa trên đối chiếu với các dòng tế bào không gây bệnh như tế bào thận khỉ (Vero), tế bào thận phôi người (HEK-293), tế bào gan thai nhi (L-02).

Các eudesmanolid từ hoa SDBT cho thấy hoạt tính chống tăng sinh đối với các dòng tế bào HeLa, HepG2 và SGC-7901 với tính chọn lọc tốt (Sun và nnk., 2020). Mardina và nnk., (2020), đã nghiên cứu các hoạt động chống oxy hóa và gây độc tế bào của chiết xuất ethyl acetate của SDBT trên tế bào ung thư vú MCF-7. Nghiên cứu gây độc tế bào được thực hiện trên phạm vi nồng độ 1-200µg/ml và kết quả cho thấy hoạt động ức chế mạnh nhất chống lại MCF-7 với IC_{50} là 58,143µg/ml. Hoạt động gây độc tế bào của chiết xuất có tỷ lệ apoptosis là 78,80%. Dịch chiết methanol của SDBT cho thấy có tiềm năng ức chế tăng sinh đối với dòng tế bào ung thư máu MEG-01 và có khả năng kết hợp với các liệu pháp khác để điều trị ung thư máu hiệu quả hơn. Nghiên cứu đã cung cấp cơ sở hợp lý cho việc sử dụng dân gian của chiết xuất methanol của SDBT. Sự ức chế tăng sinh tế bào là bằng cách cảm ứng quá trình apoptosis và dịch chiết này có tác dụng trung tính đối với dòng tế bào bình thường HEK-293 (Venkatesh và nnk., 2016). Hoạt chất sesquiterpene lactone cô lập từ SDBT cho thấy có khả năng ức chế rất mạnh sự tăng sinh của các dòng tế bào HL-60, K-562, SI80, HepG2 và MCF-7 với giá trị IC_{50} tương ứng lần lượt là 4µg/ml; 6,5µg/ml; 8µg/ml; 24µg/ml và 36µg/ml. Đồng thời, hoạt chất cũng không gây độc đáng kể đối với dòng tế bào thường L-02 và Vero (Nga-lam, 2002). Chưa có nhiều nghiên cứu về khả năng ức chế tăng sinh của SDBT đối với các dòng tế bào ung thư máu, nhất là dòng tế bào kháng thuốc điều trị. Các công bố trong nước hiện nay chỉ tập trung về phân tích thành phần hóa học từ lá của cây SDBT, hầu như không có nghiên cứu về hoạt tính sinh học của cây SDBT (Nguyen Thanh Hoang và nnk., 2006).

Ethanol, ete dầu mỏ, ethyl axetate, và rượu butyl đã được sử dụng để chiết xuất SDBT khô bằng phương pháp chiết lỏng-lỏng nhằm nghiên cứu quá trình bắt giữ tế bào ở chu kỳ G2/M và gây chết tế bào theo chương trình apoptosis. Kết quả cho thấy phân đoạn 6 của cao ethyl acetate có tiềm năng đáng kể trong việc ức chế hoạt tính của protein Chk1 (checkpoint kinase 1) trong dòng tế bào ung thư, dẫn đến mất khả năng sửa chữa DNA bị hư hỏng (Liu và nnk., 2013).

Tinh dầu của SDBT cũng cho thấy có tác dụng gây độc chọn lọc, thí nghiệm *in vivo* không quan sát thấy hoạt tính gây độc cấp tính ở chuột C57BL/6 (liều cao hơn 2000µg), trong khi nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng độc theo cách phụ thuộc vào liều (50µg/ml giết chết 65,17% của tế bào khối u ác tính B16F-10 trong 24 giờ) (Manjamalai và nnk., 2013). Hơn nữa, trọng lượng phổi của những con chuột được điều trị đã giảm đáng kể so với nhóm đối chứng và nhóm do khối u gây ra ($2,65 \pm 0,03\text{g}$; $2,31 \pm 0,02\text{g}$; $3,22 \pm 0,06\text{g}$, tương ứng), cho thấy khả năng ngăn chặn sự di căn trong bệnh ung thư phổi.

Bên cạnh đó, các tế bào NCaP và 22Rv1 được xử lý bằng chiết xuất nước của SDBT cho thấy kết quả làm tăng tế bào chết theo chương trình theo cách phụ thuộc vào liều lượng (chiết xuất 50µg/mL trong 48 giờ) thông qua phân tích Western blot đối với một số marker liên quan được khảo sát (Tsai và nnk., 2009). Hơn nữa, trong cuộc điều tra *in vivo* ở chuột đã chứng minh rằng sự tăng sinh tế bào ung thư tuyến tiền liệt đã giảm đáng kể khi uống chiết xuất SDBT.

Như vậy nhìn chung, chiết xuất từ SDBT rất có tiềm năng ứng dụng trong phòng và điều trị bệnh ung thư, nhờ có độc tính chọn lọc trên tế bào ung thư mà không gây hại đến tế bào thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Aulya, W., Mardina, V., & Sari, M. S. (2021). Phytochemical Analysis And Antioxidant Activity Of N-Hexane And Ethyl Acetate In Flower Sphagneticola Trilobata (L.) J.F Pruski. *International Journal Of Scientific & Technology Research*, 10(3).
- [2] Baisaeng, N., Kawaree, R., Boonma, A., Sadnen, J., Khamkaew, S., & Klayraung, S. (2017). Antibacterial activity of essential oil from Wedelia trilobata leaves against Propionibacterium granulosum. *ScienceAsia*, 43(5), 275-280.
- [3] Balekar, N., Katkam, N. G., Nakpheng, T., Jehtae, K., & Srichana, T. (2012). Evaluation of the wound healing potential of Wedelia trilobata (L.) leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 817-824.
- [4] Balekar, N., Nakpheng, T., & Srichana, T. (2013). Wedelia trilobata L.: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Chiang Mai Journal of Science*, 41(03), 590-605.
- [5] Balekar, N., Nakpheng, T., & Srichana, T. (2014). Wedelia trilobata L.: A phytochemical and pharmacological review. *Chiang Mai Journal of Science*, 41(3), 590-605.
- [6] Brito, S., Crescente, O., Fernández, A., Coronado, A., & Rodriguez, N. (2006). [Efficacy of a kaurenic acid extracted from the Venezuelan plant Wedelia trilobata (Asteracea) against Leishmania (Viannia) braziliensis]. *Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 26 Suppl 1, 180-187.

- [7] Chethan, J., Kumara, K. S., Niranjana, S., & Prakash, H. (2012). Evaluation of antioxidant and antibacterial activities of methanolic flower extract of *Wedelia trilobata* (L.) Hitch. *African journal of biotechnology*, 11(41), 9829-9834.
- [8] Govindappa, M., Sravya, S. N., Poojashri, M., Sadananda, T., Chandrappa, C., Santoyo, G., . . . Kumar, N. A. (2011). Antimicrobial, antioxidant and in vitro anti-inflammatory activity and phytochemical screening of water extract of *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. *Journal of Medicinal Plant Research*, 5(24), 5718-5729.
- [9] Husain, N., & Kumar, A. (2017). Characterisation of antioxidant property of root extract of *Sphagneticola trilobata* in recovery of oxidative stress. *Indian Journal Science Research*, 12(12), 116-120.
- [10] Jayakumar, D., Mary, S. J., & Santhi, R. J. (2011). Antioxidant and antimicrobial activities of *Wedelia trilobata* and *Morinda pubescens*. *Asian Journal of Chemistry*, 23(1), 305.
- [11] Leite, A. G. B., Farias, E. T. N., Oliveira, A. P. d., Abreu, R. E. F. d., Costa, M. M. d., Almeida, J. R. G. d. S., . . . Evêncio-Neto, J. (2019). Phytochemical screening and antimicrobial activity testing of crude hydroalcoholic extract from leaves of *Sphagneticola trilobata* (Asteraceae). *Ciência Rural*, 49(04). doi: 10.1590/0103-8478cr20180639
- [12] Li, Y., Hao, X., Li, S., He, H.-P., Yan, X., Chen, Y., . . . Li, S. (2013). Eudesmanolides from *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. as Potential Inducers of Plant Systemic Acquired Resistance. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61. doi: 10.1021/jf400390e
- [13] Liu, M., Wang, W., Li, X., Shi, D., Mei, H., Jin, X., & Zhu, J. (2013). *Wedelia chinensis* inhibits nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cell growth by inducing G2/M arrest in a Chk1-dependent pathway. *The American journal of Chinese medicine*, 41(05), 1153-1168.
- [14] Manjamalai, A., & Grace, B. (2013). Chemotherapeutic effect of essential oil of *Wedelia chinensis* (Osbeck) on inducing apoptosis, suppressing angiogenesis and lung metastasis in C57BL/6 mice model. *J Cancer Sci Ther*, 5, 271-281.
- [15] Mardina, V., Ilyas, S., Harmawan, T., Halimatussakdiah, H., & Tanjung, M. (2020). Antioxidant and cytotoxic activities of the ethyl acetate extract of *Sphagneticola trilobata* (L.) J.F. Pruski on MCF-7 breast cancer cell. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 11(3), 123-127. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_31_20
- [16] Mardina, V., & Sufriadi, E. (2020). *Flower of Sphagneticola trilobata* (L.) JF Pruski from Aceh, Indonesia: Antioxidant and Cytotoxic Activity on HeLa Cells. Paper presented at the IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.
- [17] Melappa, G., S, N., N, P., T.s, S., Cp, C., Santoyo, G., . . . Anil, N. (2011). Antimicrobial, antioxidant and in vitro anti-inflammatory activity and phytochemical screening of water extract of *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. *Journal of medicinal plants research*, 5, 5718-5729.
- [18] Mizokami, S. S., Arakawa, N. S., Ambrosio, S. R., Zarpelon, A. C., Casagrande, R., Cunha, T. M., . . . Verri, W. A., Jr. (2012). Kaurenoic acid from *Sphagneticola trilobata* Inhibits Inflammatory Pain: effect on cytokine production and activation of the NO-cyclic GMP-protein kinase G-ATP-sensitive potassium channel signaling pathway. *J Nat Prod*, 75(5), 896-904. doi: 10.1021/np200989t
- [19] Nga-lam, Y. (2002). Antitumor Activities of Extracts and Fractions from *Wedelia trilobata*. *Thesis of Master of Philosophy (The Chinese University of Hong Kong)*.
- [20] Nguyen Thanh Hoang, Huynh Ngoc Vinh, Ton That Quang, & Phung, N. T. K. (2006). Contribution to the Study on Chemical Constituents of the Leaves of *Wedelia Trilobata* (L.) Hitch (Asteraceae). *Journal of Chemistry*, 44(1), 91 - 95.

- [21] Nirmal, S., Chavan, M., Tambe, V. D., R.D, B., R.S, J., P.B, G., & Girme, A. (2005). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil from the leaves of *Wedelia trilobata*. *Indian journal of natural products*, 21, 33-35.
- [22] P.L.Rajagopal, A.K.Anjana, K.R.Sreejith, K.Premaletha, & Aneeshia, S. (2020). *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski. - A Phytochemical Review. *World Wide Journal of Multidisciplinary Research and Development*, 6(1), 01-03.
- [23] Poornima, M. C., & Salman, M. I. (2020). Study Of Antioxidant Properties And Phytochemical Constituents Of *Sphagneticola Trilobata* L. Leaves Extract. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 12(1), 569-575.
- [24] Pruski, J. (1997). Compositae of the Guayana Highland: XI. *Tuberculocarpus* gen. nov. and Some Other Ecliptinae (Heliantheae). *Novon*, 6, 404. doi: 10.2307/3392050
- [25] Sun, L., Wang, Z., Wang, Y., Xu, J., & He, X. (2020). Anti-proliferative and anti-neuroinflammatory eudesmanolides from *Wedelia* (*Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski). *Fitoterapia*, 142, 104452. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104452
- [26] Taddei, A., & Rosas-Romero, A. J. (1999). Antimicrobial activity of *Wedelia trilobata* crude extracts. *Phytomedicine*, 6(2), 133-134. doi: 10.1016/s0944-7113(99)80048-8
- [27] Tsai, C.-H., Lin, F.-M., Yang, Y.-C., Lee, M.-T., Cha, T.-L., Wu, G.-J., . . . Hsiao, P.-W. (2009). Herbal extract of *Wedelia chinensis* attenuates androgen receptor activity and orthotopic growth of prostate cancer in nude mice. *Clinical Cancer Research*, 15(17), 5435-5444.
- [28] Venkatesh, U., Prasad, S., Javarashetty, C., Jayarama, S., & Murari, S. (2016). Methanolic Extract of *Wedelia trilobata* in Antiproliferation and Apoptotic Activity. *Natural Products Chemistry & Research*, 04. doi: 10.4172/2329-6836.1000210
- [29] Widiyowati, I. I., Wardani, R., Azmi, N., & Sukemi, S. (2020). Dpph Radical Scavenging Activity Of Methanol Extract Of *Wedelia Trilobata* Flower From Samarinda City, Indonesia. *MCTrops*, 1(1), 24-29.