

**REVIEW ARTIKEL : POTENSI JAMU GENDONG KUNCI
SURUH SEBAGAI AGEN ANTIKANKER DAN KO-
KEMOTERAPI****ARTICLE REVIEW : POTENTIAL OF JAMU GENDONG KUNCI
SURUH AS ANTI-CANCER AND CO-CHEMOTHERAPY AGENT****Raden Ajeng Nursamtari¹, Ade Zuhrotun^{2*}**¹*Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363*²*Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363**Email Corresponding : ade.zuhrotun@unpad.ac.id*Submitted : 8 April 2022**Revised : 21 April 2022**Accepted : 21 April 2022***ABSTRAK**

Kanker merupakan penyakit mematikan sekaligus penyebab kematian paling tinggi di dunia. Untuk mengembangkan agen antikanker yang baru, efektif dan dapat mengurangi efek samping dalam penggunaannya maka dikembangkanlah produk menggunakan bahan alami yang mempunyai manfaat terapeutik serta keamanan yang lebih baik. Bahan alami dengan potensi yang menjadi alternatif agen antikanker dan ko-kemoterapi salah satunya adalah jamu gendong kunci suruh. Artikel ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan mengenai manfaat lain dari jamu gendong kunci suruh yaitu sebagai agen antikanker dan ko-kemoterapi. Pembuatan artikel ini menggunakan metode *review artikel*. Sumber datanya dengan menggunakan *search engine* (literatur) yaitu menggunakan *PubMed*, *Mandley*, serta *Google Scholar*. Berdasarkan data ilmiah, khasiat dan efektivitasnya telah dikonfirmasi melalui beberapa penelitian dari jamu gendong kunci suruh dengan formula daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*). Tanaman tersebut menunjukkan sifat antikanker dengan mekanisme aksi berupa penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis. Manfaat lain dari jamu gendong kunci suruh adalah sebagai ko-kemoterapi. Pemberian dengan ko-kemoterapi bertujuan untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi. Efektivitasnya dalam penggunaan bersama dengan kemoterapi dilaporkan dapat mencapai efek obat yang maksimum, menurunkan viabilitas dan menghasilkan efek sinergis.

Kata Kunci : Jamu gendong kunci suruh, Daun sirih hijau (*Piper betle L.*), Temu kunci (*Boesenbergia rotunda*), Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*), Antikanker, Ko-Kemoterapi

ABSTRACT

Cancer is a deadly disease that causes the highest mortality rate globally. Natural ingredients can develop as new anticancer agents that are hopefully safer and more effective in reducing side effects. In Indonesia, Natural ingredients known as "Jamu gendong kunci suruh", have the potential to be an alternative to co-chemotherapy. This article aims to explain the benefits of jamu gendong kunci suruh as anticancer agents and co-chemotherapy. The method of this writing is an article review from online literature. The data source is using the search engine PubMed, Mandley, and Google Scholar. Based on scientific data, its efficacy and effectiveness have been confirmed through several studies of jamu gendong kunci suruh with

the formula daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) and kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*). These plants show anticancer properties with the mechanism of action in the form of inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. Another benefit of jamu gendong kunci suruh is co-chemotherapy. It was given with co-chemotherapy aims to reduce the side effects of conventional chemotherapy drugs. However, its effectiveness in concurrent use with chemotherapy is reported to achieve maximum drug effect, decrease viability and produce synergistic effects.

Keywords : Jamu gendong kunci suruh, Daun sirih hijau (*Piper betle L.*), Temu kunci (*Boesenbergia rotunda*), Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*), Anticancer, Co-Chemotherapy

PENDAHULUAN

Dari data WHO diketahui kanker menjadi sebab kematian terbanyak di dunia. Analisis IARC diketahui menghasilkan perkiraan 1 dari 5 penduduk pria serta 1 dari 5 penduduk wanita di dunia akan menderita kanker. Dan 1 di antara 8 pria serta 1 di antara 11 wanita tersebut akan meninggal. Tahun 2020 pada Indonesia, kasus kanker sejumlah 396.914 dengan banyaknya kematian sekitar 22 ribu kasus. Menurut prediksi bahwa total kasus kanker naik 2 kali lipat di dunia pada 30 tahun terakhir serta ketika tidak dilaksanakan ketepatan tindakan maka menyebabkan pada tahun 2030 terjadi peningkatan 3 kali lipat (Pusdatin Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Kanker menjadi penyakit dengan menyebabkan ketidak normalan perkembangan sel jaringan tubuh, kecepatan pertumbuhan dan penyebaran, ketidak terkendalian pertumbuhan serta terus menerus membelah diri meskipun tidak diperlukan (CancerHelps, 2010). Kanker terjadi dalam beberapa tahap dan tahapannya berlangsung lama yaitu 10 hingga 20 tahun. Proses terjadinya kanker di tubuh manusia atau disebut juga karsinogenesis terdiri dari sejumlah tahapan berupa proses inisiasi, promosi serta progresi. Proses inisiasi merupakan tahapan pertama terbentuknya kanker, pada tahap ini terjadi perubahan sel normal masuk menjadi sel pra-maligna. Reaksi karsinogen dan DNA dapat mengakibatkan amplifikasi gen serta poligen. Paparan karsinogen ini menyebabkan kerusakan DNA permanen dan tidak dapat diperbaiki (ireversibel). Namun, dalam tahap ini, belum terjadi perubahan pada ekspresi gen. Selanjutnya pada tahap promosi, promotor merupakan zat yang bersifat non mutagen tetapi dapat meningkatkan respons onkogenik tanpa menyebabkan amplifikasi gen, selanjutnya ke tahap progresi, ditahap ini ada pengaktifan, permutasian ataupun penghilangannya gen. Dalam tahap tersebut, terjadi proses merubah benigna menuju pra-maligna serta maligna (Rasjidi Imam, 2007).

Terapi penyembuhan kanker dilaksanakan dengan intensif menggunakan kemoterapi, pembedahan, terapi hormon, radioterapi, serta yang paling baru adalah imunoterapi namun pengobatan tersebut relatif terbatas dikarenakan memiliki toksisitas yang tinggi dan merugikan dari efek sampingnya. Efek samping yang diakibatkan dari kemoterapi adalah mual, muntah, resiko infeksi, perdarahan (Anwar et al., 2013), mengalami kecemasan atau stress. Dan juga sel kanker sudah mulai banyak yang resisten terhadap obat sintesis. Maka banyak ahli kesehatan mencari alternatif lain dalam menghadapi masalah kanker.

Komprehensifan penggunaan terapi dalam mengobati kanker perlu dilakukan agar mengurangi banyaknya kematian pada pasien kanker dan harapannya bisa mengatasi resistensi pada agen antikanker yang konvensional (Hanahan & Weinberg, 2011). Hingga saat ini, obat kanker yang berasal dari tanaman sebagai agen antikanker terus dikembangkan. Beberapa penelitian yang dipublikasi dari beberapa jurnal dari seluruh dunia menghasilkan upaya dalam mencari senyawa aktif terbaru yang berpotensi menjadi agen antikanker. Masyarakat sudah biasa mengobati kanker dengan terapi komplementer memakai tanaman obat (Hasanah & Widowati, 2016). Karena penggunaan tanaman obat dalam pengobatan memiliki efek samping yang minimal (Zafriah & Amalia, 2018).

Tanaman obat yang memiliki aktivitas biologi dan memiliki potensi dalam merusak sel kanker, salah satunya adalah Jamu gendong kunci suruh dengan formula daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*). Jamu gendong kunci suruh ialah bagian dari jamu gendong yang dibuat menggunakan komposisi berupa daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*). Jamu gendong kunci suruh dalam penggunaan secara tradisional digunakan untuk mengatasi keputihan, penghilang bau badan, merapatkan bagian intim wanita, memperkuat gigi serta pengecil perut dan rahim (Ayunda et al., 2014).

Terdapat beberapa penelitian yang memberikan bukti khasiat jamu gendong kunci suruh dalam pengembangan obat anti kanker. Kajian ini berpusat pada kandungan kimia, pelarut, kultur sel, aktivitas antikanker dan mekanisme kerja dari daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*) yang memiliki sifat antikanker dan ko-kemoterapi. Ko-kemoterapi ialah pengkombinasian agen kemoterapi dan agen senyawa bahan alam untuk memperoleh efek yang semakin baik serta menurunkan efek samping dari kemoterapi (Nurgali et al., 2018)

METODE PENELITIAN

Review artikel yang diperoleh secara relevan melalui database pencarian (*search engine*) bersumber artikel publikasi dari Jurnal Internasional ataupun Jurnal Nasional. Pencarian artikel melalui laman seperti *Mandelay*, *Google Scholar* dan *PubMed*. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan *keywords* yaitu “*jamu gendong kunci suruh*”, “*daun sirih hijau (Piper betle L.)*”, “*temu kunci (Boesenbergia rotunda)*”, “*kunci pepet (Kaempferia angustifolia)*”, “*cancer*”, “*Piper betle anticancer activity*”, “*Boesenbergia rotunda anticancer activity*”, “*Kaempferia angustifolia anticancer activity*”, “*ko-kemoterapi*”. Artikel yang didapat kemudian diseleksi secara manual. Proses seleksi memakai dua kriteria berupa kriteria eksklusi serta inklusi, kriteria eksklusi berupa artikel mengenai aktivitas antikanker dari daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*) dan artikel yang dipublikasikan kurang dari tahun 2012. Sedangkan kriteria inklusi berbentuk artikel sesuai topik yang diteliti yaitu mengenai potensi aktivitas antikanker dari daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*) dengan penelitian *in vitro* ataupun *in vivo* pada tahun publikasi 2012-2021. Selanjutnya artikel-artikel tersebut dilakukan penyeleksian disesuaikan dengan topik penelitian dan diambil informasinya lalu dibuatlah laporan hasil studi literatur agar diperoleh hasil akhir yaitu berupa review artikel mengenai aktivitas antikanker jamu gendong kunci suruh dengan komposisi temu kunci (*Boesenbergia rotunda*), daun sirih hijau (*Piper betle L.*), dan Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*)

Sejak dulu daun sirih hijau (*Piper betle L.*) digunakan secara empiris sebagai tanaman obat, untuk memelihara kesehatan, membantu mengobati berbagai penyakit termasuk penyakit kanker. Kandungan daun sirih hijau (*Piper betle L.*) ialah minyak atsiri, 30% fenol serta turunannya berupa Isomer euganol allypyrocatechine, chavicol paraallyphenol, caryophyllen dan methyl euganol, cineol, kavibekol, kavikol, terpinen serta estragol (Syahrinastiti et al., 2015).

Memiliki kandungan 4,2% minyak atsiri yang dapat digunakan sebagai antibakteri (Hermawan, 2007). Kavikol yang merupakan senyawa turunan minyak atsiri diidentifikasi mempunyai 5 kali daya bakterisida lebih kuat daripada fenol pada *staphylococcus aureus* dikarenakan senyawa kavikol yang bisa mendenaturasi protein sel bakteri. Senyawa seskuiterpen serta monoterpen bersifat antianalgenik, antiinflamasi serta antiseptik sehingga bisa menyembuhkan luka (Zahra & Iskandar, 2017).



Gambar 1. Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) (Nasution, 2019)

Hasil penelusuran pustaka didapatkan daun sirih hijau (*Piper betle L.*) dan senyawanya mempunyai aktivitas antikanker seperti ditunjukkan pada Tabel I. Berdasarkan penelitian (Abraham et al., 2012) dijelaskan ekstrak etil asetat daun sirih hijau menghasilkan nilai paling tinggi dari efek anti proliferasi sel MCF-7 (kanker payudara) bernilai $IC_{50}=65$ g/ml yang dilakukan dengan Uji MTT. Pengobatan sel MCF-7 dengan ekstrak etil asetat daun sirih hijau terjadi peningkatan aktivitas katalase dan superoksida dismutase sehingga dengan adanya peningkatan dapat meminimalkan kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh kanker.

Istilah proliferasi ialah fase sel yang mengulang siklus selnya tanpa proses penghambat. Proliferasi sel normal ditunjukkan dengan keseimbangan antara pertumbuhan sel, pembelahan sel, diferensiasi sel, dan kematian sel. Sedangkan proliferasi sel abnormal ditunjukkan oleh proliferasi sel yang berlebihan dan akumulasi sel tersebut secara abnormal. Proses proliferasi sel abnormal pada awalnya dirangsang oleh perubahan genetik, yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti mutasi dan radiasi yang mempengaruhi proses proliferasi sel. Kanker adalah penyakit yang dihasilkan dari proliferasi abnormal dari berbagai jenis sel di dalam sel. Sehingga terdapat ratusan jenis kanker yang mungkin berbeda dalam perilaku dan respons terhadap pengobatan kanker (Liu et al., 2019). Dan untuk menghambat aktivitas kanker maka dikembangkanlah senyawa antikanker yang memiliki mekanisme sebagai anti proliferasi. Pada penelitian (Boontha et al., 2021) diketahui ekstrak etanol daun sirih hijau mempunyai aktivitas antikanker dengan mekanisme kerja sebagai anti proliferasi dengan nilai $IC_{50} 114,3 \pm 14,9$ g/mL, dan secara signifikan dapat menekan migrasi sel MCF-7 dengan dosis 25 g/mL sehingga ekstrak daun sirih menunjukkan potensi sifat anti kanker payudara.

Salah satu target untuk terapi antikanker yang selanjutnya adalah melalui induksi apoptosis. Apoptosis adalah kematian sel secara terprogram yang melibatkan eliminasi sel yang ditentukan secara genetik (Elmore, 2007). Pada kanker, jalur apoptosis biasanya dihambat melalui berbagai cara termasuk ekspresi berlebih protein anti apoptosis dan ekspresi yang kurang pada protein proapoptosis. Banyak dari perubahan ini menyebabkan resistensi intrinsik terhadap terapi antikanker yang paling umum yaitu kemoterapi (Pfeffer & Singh, 2018).

Pada penelitian dari (Preethi & Padma, 2016) menyebutkan golongan fenolik dengan senyawa aktifnya eugenol di daun sirih hijau menunjukkan aktivitas antikanker dengan mekanisme induksi apoptosis sel karsinoma rongga mulut yang kuat pada kanker mulut. Eugenol merupakan salah satu senyawa aktif yang terdapat pada daun sirih hijau (*Piper betle L.*). Efek antikanker ekstrak ini disebabkan oleh komponen fenolat, eugenol masing-masing dalam daun sirih, sebagai fenolat juga menunjukkan sitotoksitas yang kuat dalam sel kanker. Selanjutnya aktivitas antikanker meningkat ketika ekstrak diberikan sebagai nanobiokonjugat. Aktivitas nanobiokonjugat dimediasi oleh apoptosis sebagai bukti viabilitas rendah pada sel kanker paru-paru. Analisis siklus sel juga mengkonfirmasi efisiensi nanobiokonjugat perak yang disintesis mengungkapkan bahwa senyawa fenolik daun sirih

memiliki aktivitas antikanker yang lebih kuat melawan sel kanker dalam bentuk nano, jika dibandingkan dengan non-konjugatnya.

Hal yang sama pada penelitian (Alam et al., 2015) menyebutkan penurunan peroksidasi lipid, meningkatnya kadar katalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) serta glutation (GSH) pada tikus yang diberi ekstrak metanol dan fraksi etil asetat daun sirih hijau menunjukkan ekstrak metanol daun sirih hijau berpotensi sebagai penghambat oksidasi intraseluler yang diinduksi pada Ehrlich ascites carcinoma (EAC) dan ekstrak etil asetat daun sirih menunjukkan tanda aktivitas antitumor dengan mediasi apoptosis terhadap EAC pada tikus dari dengan memodulasi peroksidasi lipid dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan endogen. Pelaksanaan penelitian diketahui menghasilkan ekstrak daun sirih hijau menunjukkan aktivitas antitumor yang signifikan, yang mungkin dikaitkan dengan potensi antioksidan endogen.

Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*)

Secara empiris Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*) digunakan sebagai rempah-rempah bumbu masakan, serta obat untuk penyakit saluran pernafasan, kulit, asma, sinusitis, nyeri perut, peluruh dahak, sakit mata, bengkak, sembelit, hepatitis, rematik, serta untuk mengobati wanita setelah melahirkan (Dalimartha, 2007).

Terdapat kandungan minyak atsiri yang ditemukan pada rhizomanya berupa *metil sinamat*, *1,8-sineol*, *α -terpinen*, *kamfor*, *α -osimen*, *borneol*, *mirsen*, *terpineol*, *kamfen*, *neral*, *geranial*, *geraniol* serta *trans α -osinem* (Arniputri et al., 2007). Kandungan flavonoid dan turunan flavonoid yang terdapat pada temu kunci adalah *flavanon*, *kalkon*, *flavon* (Ching et al., 2007). Berdasarkan uji *in vitro* diketahui temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) bisa menaikkan total antibodi spesifik, limfosit, serta membunuh sel kanker (Dalimartha, 2007) (sesuai dengan Tabel II).



Gambar 2. Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*) (Afifah, 2017)

Tabel I. Aktivitas Antikanker dari Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*)

| Kandungan kimia | Ekstrak | Kultur sel | Metode Uji | Aktivitas Antikanker | Mekanisme Kerja | Referensi |
|---|-------------|---|---|----------------------|---|--|
| Fenol | Etil Asetat | Kanker Payudara MCF-7 | Uji FRAP, Uji DPPH, Uji superoxide anion, Uji nitric oxide, Uji hydroxyl radical scavenging, Uji MTT, Uji Enzim Antioksidan | Anti proliferasi | - Peningkatan aktivitas katalase dan superoksida dismutase. | (Abraham et al., 2012) |
| Fenol, Flavanoid | Etanol | Kanker Payudara MCF-7 | Uji DPPH, Uji sulforhodamine B (SRB) | Anti proliferasi | - Penekanan migrasi sel kanker | (Boontha et al., 2021) |
| Steroid, terpenoid (eugenol), fenolik, kumarin, tanin dan flavonoid | Metanol | - Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) pada tikus albino Swiss - Kanker Mulut Bucal cells - Kanker NSCL (A549) | Uji Toksisitas Akut, Parameter hematologi dan biokimia serum Uji MTT | Induksi apoptosis | - Dosis tinggi dari MPBL dan EPBL secara dramatis mengurangi pertumbuhan tumor - Penghambat oksidasi intraseluler yang diinduksi EAC (Ehrlich Ascites Carcinoma) - Aktivitas AgNP di Fase G0/G1 ke fase S dan fase G2/M - Penghentian siklus sel pada fase G2/M | (Alam et al., 2015) (Preethi & Padma, 2016) |

Dalam uji sitotoksitas dilakukan oleh (Jing et al., 2010), Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*) menunjukkan sebagai tanaman obat antikanker. Hal ini ditunjukkan oleh efek antiproliferatif positif terhadap lima sel line kanker: ovarium (CaOV3), payudara (MDA-MB-231 dan MCF-7), usus besar (HT-29) serta serviks (HeLa) menggunakan uji 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). Selanjutnya peneliti melakukan pengujian di tahun 2011 yaitu menguji potensi spesies *Boesenbergia* yang dikumpulkan dari hutan hujan sabah sebagai obat antikanker. Penelitian ini dilakukan terhadap ekstrak kasar *B. pulchella*, *Boesenbergia rotunda*, *B. armeniaca* dan *B. pulchella var attenuata* pada proliferasi in vitro kanker payudara yang dipengaruhi hormon (MCF-7), kanker payudara tidak dipengaruhi hormon (MDA-MB -231), kanker ovarium (CaOV₂), kanker usus besar (HT-29) dan sel kanker serviks (Hela). Pengaruh keempat spesies *Boesenbergia* (ekstrak metanol daun, batang dan bagian rimpang) terhadap proliferasi sel MCF-7, CaOV, MDA-MB-231, Hela cell lines dan HT-29 diukur menggunakan (3-14, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) uji MTT. Ekstrak kasar dengan nilai IC kurang dari 100 ug mL dilakukan analisis siklus sel dengan menggunakan flow cytometry untuk penentuan kandungan DNA. *Boesenbergia rotunda* sebagai kontrol positif menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap semua kultur sel kanker yang diuji dengan IC mulai dari 51 hingga 71.0+1.41 ug mL⁻¹. Dalam analisis siklus sel, ekstrak kasar *Boesenbergia rotunda* menangkap sel pada fase sub-G1 sedangkan *B. pulchella var attenuata* menahan sel pada fase G/M. Sehingga dari studi ini dapat disimpulkan bahwa hanya *B. pulchella var attenuata* dan *B. armeniaca* yang efektif terhadap proliferasi seluler MCF-7. Namun, kedua spesies tersebut tidak seefektif *Boesenbergia rotunda*.

Pada penelitian yang dilakukan (N. M. Isa et al., 2012) mengungkapkan bahwa hasil isolasi dari temu kunci yaitu *Boesenbergin A* memiliki sitotoksitas dari beberapa sel kanker dan menunjukkan toksitas tinggi terhadap sel normal hati (WRL-68) dengan nilai IC₅₀ 9,3 M. *Boesenbergin A* menunjukkan performa yang luar biasa terhadap aktivitas anti-tumor terhadap PC3, sel kanker non-small cell lung, dengan nilai IC₅₀ 10,69 ± 2,64 g/mL. Isolat *Boesenbergin A* efektifitas anti-kankernya di induksi melalui apoptosis yang dihasilkan dari disfungsi mitokondria dan dinilai pada sel kanker manusia NSCL (A549). Mekanisme apoptosis induksi *Boesenbergin A* pada sel kanker dapat dipelajari dalam penelitian ini untuk pertama kalinya. Proses pewarnaan, mengukur akumulasi populasi sel sub-G1 dan tangga DNA dilakukan untuk menentukan apoptosis. Pengamatan lebih lanjut tentang penipisan potensial membran mitokondria dan pelepasan sitokrom c menentukan bahwa pengobatan *Boesenbergin A* menginduksi apoptosis melalui regulasi ekspresi anggota keluarga Bcl-2 yang pro-survival dan pro-apoptosis. Kesimpulannya, hasil dari penelitian saat ini menunjukkan *Boesenbergin A* bisa menjadi agen yang menjanjikan untuk pengobatan kanker paru-paru. Penelitian yang sama oleh (K. B. Ng et al., 2013) *Boesenbergin A* ditemukan memiliki toksitas tertinggi terhadap sel kanker lymphoblastic leukemia cells CEMss (IC₅₀ = 8 g/ml). Morfologi sel CEMss setelah perawatan menunjukkan bukti apoptosis yang mencakup blebbing dan kromatin kondensasi. Uji annexin V mengungkapkan bahwa apoptosis dini diinduksi setelah pengobatan. Tangga DNA assay mengkonfirmasi bahwa fragmentasi DNA telah terjadi selama apoptosis akhir. Analisis siklus sel menunjukkan bahwa *Boesenbergin A* mampu menginduksi penghentian fase G2/M dalam sel CEMss. Aktivitas caspases -3/7, -8 dan -9 meningkat setelah pengobatan yang menunjukkan jalur intrinsik dan ekstrinsik diinduksi selama apoptosis penelitian ini menunjukkan bahwa *Boesenbergin A* menginduksi apoptosis sel CEMss melalui jalur pensinyalan Bcl2/Bax dengan keterlibatan caspases dan penghentian siklus sel fase G2/M.

Penelitian lain dari (Lai et al., 2012) ini menyelidiki potensi anti-angiogenik *Panduratin A* (PA), sebuah kalkan alami yang diisolasi dari *Boesenbergia rotunda* memakai pengujian in vivo serta in vitro. PA memberikan sitotoksitas selektif pada sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) dengan Nilai IC₅₀ sebesar 6,9160,85 mM dengan menunjukkan bahwa PA menginduksi baik sitotoksik maupun sitostatik efek pada HUVECs, tergantung pada konsentrasi yang digunakan. Hasil lain menunjukkan bahwa PA menekan kelangsungan hidup yang diinduksi VEGF dan proliferasi HUVEC. Selanjutnya, migrasi sel

endotel, invasi, dan morfogenesis menunjukkan penghambatan tergantung waktu dan dosis yang signifikan oleh PA. PA juga menekan sekresi matriks metaloproteinase-2 (MMP 2) dan melemahkan aktivasinya menjadi MMP-2 menengah dan aktif. Selain itu, PA menekan serat stres F-actin untuk mencegah migrasi sel endotel. Lebih penting lagi, potensi anti-angiogenik PA juga dibuktikan dalam dua model *in vivo*. PA menghambat pembentukan pembuluh darah baru pada sumbat Matrigel murine, dan angiogenesis pada embrio zebra fish. Secara bersama-sama, penelitian ini menunjukkan sifat anti-angiogenik khas PA, baik dalam *invitro* dan *invivo*. Dengan demikian mengungkapkan aktivitas biologis PA lainnya selain laporan anti-inflamasi dan aktivitas anti-kanker, menunjukkan potensi PA untuk pengembangan sebagai agen anti-angiogenik untuk terapi kanker.

Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*)

Masyarakat Indonesia menggunakan kunci pepet sebagai obat tradisional berupa antidiare, astringent, karminatif, antidisentri, pengencer nanah dan pelangsing (Hariana, 2013). Kunci pepet mempunyai efek berupa antioxidant, antimikroba, anti alergi, antiinflamatori, anti karsinogenik serta anti diabetes. Kunci pepet bermanfaat dalam penyembuhan bengkak pada tubuh, menambah nafsu makan serta menurunkan panas (Muhlisah, 2011).

Kunci pepet memiliki kandungan alkaloid, saponin, xanton, kumarin, asam lemak, flavonoid, terpen, senyawa fenol, lektin, minyak atsiri, serta polipeptida sebagai anti jamur (Joshi et al., 2010).



Gambar 3. Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*)

Pada penelitian mengenai uji antikanker (Tang et al., 2011) (Tang et al., 2014) ekstrak rimpang Kunci pepet mengandung delapan senyawa (terpene, triterpene, derivat sikloheksana, chalcone, dan glikosida) yang menunjukkan sifat sitotoksik terhadap beberapa sel lini kanker manusia. Struktur isolat diidentifikasi dan dijelaskan berdasarkan metode spektroskopi. Skrining sitotoksik menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa yang diuji menunjukkan aktivitas yang signifikan dengan 2'-hydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone menunjukkan aktivitas paling kuat terhadap HL-60 (human promyelocytic leukemia) dan garis sel MCF-7 (kanker payudara manusia). Namun, semua ekstrak dan sebagian besar senyawa murni yang diuji ditemukan menjadi tidak aktif terhadap garis sel HT-29 (kanker usus besar manusia) dan HeLa (kanker serviks manusia). Demikian pula, tidak ada ekstrak atau senyawa menunjukkan aktivitas dalam pengujian antimikroba. Selanjutnya senyawa zeylenol diisolasi dari ekstrak rimpang Kunci pepet. Senyawa zeylenol secara selektif aktif terhadap penghambatan sel kanker leukemia (HL-60) dengan nilai IC_{50} sebesar $11,65 \pm 0,52$ g/mL seperti ditunjukkan pada Tabel III.

Tabel II. Aktivitas Antikanker dari Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*)

| Kandungan kimia | Ekstrak/Fraksi | Kultur Sel | Metode Uji | Aktivitas Antikanker | Mekanisme Kerja | Referensi |
|---|---------------------------|--|--|---|--|---|
| Quercetin, rutin, kaempferol, hesperidin, naringin, asam p-coumaric, asam caffeic, asam sinapic, asam ferulic, asam galat, asam klorogenat, luteolin, diosmin, flavone glikosida, isoflavone, kalkon dan Panduratin A | Ekstrak Metanol | Kanker ovarium (CaOV3), payudara (MDA-MB-231 dan MCF-7), kanker serviks (HeLa), kanker usus besar (HT-29), Sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVECs) | Uji MTT, Cell Viability Assay In vitro Capillary Tube Formation Assay, Scratch-Wound Directional Migration Assay | - Anti proliferasi - Induksi apoptosis | - Penangkapan sel kanker pada fase sub-G1 dan fase G2/M - Migrasi sel endotel, invasi, dan morfogenesis - Penekanan sekresi matrix metalloproteinase-2 (MMP2) dan melemahkan aktivasinya menjadi MMP-2 menengah dan aktif. - Penekanan serat stres F-aktin untuk mencegah migrasi sel endotel. | (Jing et al., 2010) (Jing et al., 2011) (Zahra & Iskandar, 2017) |
| <i>Boesenbergin A</i> | Fraksi Heksan+Etil asetat | Kanker hepatoseluler (HepG2), Kanker usus besar (HT-29), Kanker NSCL (A549), Kanker prostat (PC3), dan sel hati normal (WRL-68), Sel kanker CEMss | Multiparametric high content screening assay, Uji MTT | - Induksi apoptosis - Anti proliferasi | - Penghambat pertumbuhan sel kanker dengan IC50 - Kondensasi kromatin inti, peningkatan permeabilitas membran, menurunkan potensial membran mitokondria serta melepas sitokrom c. - Penghambat pertumbuhan sel kanker dengan IC50 - Menginduksi apoptosis sel CEMss melalui jalur pensinyalan Bcl2/Bax dengan keterlibatan caspases dan penghentian siklus sel fase G2/M. | (N. M. Isa et al., 2012) (Norbaiti Mohd Isa et al., 2013) (K. B. Ng et al., 2013) |

Tabel III. Aktivitas Antikanker dari Kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*)

| Kandungan kimia | Ekstrak/Frakasi | Kultur Sel | Metode Uji | Aktivitas Antikanker | Mekanisme Kerja | Referensi |
|-------------------------|----------------------------|--|-------------------|-----------------------------|--|---------------------|
| Kaempfolienol | Fraksi Etil Asetat+Metanol | <i>Human promyelocytic leukemia</i> (HL-60) dan Kanker payudara (MCF-7) | Uji MTT | Anti proliferasi | - Penghambat polimerisasi tubulin terhadap berbagai garis sel tumor di mikromolar rendah | (Tang et al., 2014) |
| Kaempfolienol, Zeylenol | Ekstrak Kloroform | <i>Human promyelocytic leukemia</i> (HL-60) , kanker serviks (Hela), kanker usus besar (HT-29) serta kanker payudara (MCF-7) | Uji MTT | Anti proliferasi | - Penghambat pertumbuhan sel kanker dengan IC ₅₀ | (Tang et al., 2011) |

Tabel IV. Daun Sirih Hijau dan Temu Kunci sebagai Ko-Kemoterapi

| Herbal | Kandungan utama kimia | Ekstrak | Tumor Cell Line | Obat Kemoterapi | Hasil | Referensi |
|------------------|--|----------------|--|------------------------|--|------------------------------------|
| Daun Sirih Hijau | Chavibetol, chavicol, eugenol dan asam ursolic | Air | Kanker usus besar (HT-29, HCT116) | 5-Fluorouracil | <ul style="list-style-type: none"> - Dosis rendah 5-FU diperlukan untuk mencapai efek obat maksimum dalam menghambat pertumbuhan sel HT29. - Berfungsi sinergis dengan 5-FU dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker | (P. L. Ng et al., 2014) |
| Temu Kunci | Flavonoid | Etanol | Sel Kanker Payudara (4T1) Sel kanker serviks (HeLa) | Doksorubisin | <ul style="list-style-type: none"> - Dapat menurunkan viabilitas sel 4T1 daripada menggunakan Dox tunggal dan terjadinya akumulasi sel pada fase G2/M. - Menghasilkan efek sinergis | (Esti, 2017) (Susilowati, 2018) |

Agen Ko-Kemoterapi

Penggunaan agen kemoterapi umumnya menimbulkan berbagai efek samping, toksisitas pada jaringan normal (Faisal et al., 2012) dan rendahnya efektivitas yang dimiliki karenanya perlu mengembangkan pendekatan ko-kemoterapi kanker untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker. Daun sirih hijau (*Piper betle*) dan temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) sangat potensial sebagai agen ko-kemoterapi disajikan pada Tabel IV.

Berdasarkan penelitian (P. L. Ng et al., 2014) penggunaan kombinasi ekstrak daun sirih hijau dapat meningkatkan sitotoksitas obat dalam membunuh sel kanker usus besar. Kombinasi efek ekstrak daun sirih hijau dan 5-fluorouracil (5-FU) dapat meningkatkan efek sitotoksik 5-FU pada penghambatan perkembangan sel kanker usus besar, lini sel HT29 dan HCT116 menjadi sasaran pengobatan 5-FU dan ekstrak daun sirih hijau yang kemudian dikombinasikan untuk dilihat efeknya pada kedua lini sel dan diamati setelah 24 jam pengobatan. Interaksi ekstrak daun sirih hijau -5-FU dijelaskan dengan analisis isobologram. Analisis isobologram menunjukkan ekstrak daun sirih hijau dan 5-FU berinteraksi secara sinergis dalam sel HT 29, tetapi secara antagonis dalam sel HCT 116. Ekstrak daun sirih hijau dan 5-FU mempunyai aktivitas dosis rendah (IC_{50} 12,5 μ mol/L) serta singkatnya penggunaan waktunya (24 jam) di kedua lini sel. Dengan adanya daun sirih hijau, dosis 5-FU yang lebih rendah diperlukan untuk mencapai efek obat yang maksimal. Daun sirih hijau bersifat sinergis dengan 5-FU dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker. Namun hasil dari penelitian ini menunjukkan interaksi yang tidak hanya berkontribusi pada jalur apoptosis. Penyelidikan lebih lanjut harus dilakukan untuk menjelaskan mekanisme yang mungkin terjadi.

Pada penelitian (Esti, 2017) mengembangkan kombinasi ekstrak etanol temu kunci menjadi ko-kemoterapi dengan doxorubicin. Sitotoksitas tunggal EETK dan sitotoksitas EETK dikombinasikan dengan doxorubicin diamati dengan uji MTT. Tes regulasi siklus sel dipakai dalam penganalisisan regulasi fase siklus sel yang mempengaruhi viabilitas sel 4T1 karena EETK, *doxorubicin* atau mengkombinasikan keduanya menggunakan pewarnaan flow cytometry PI. Berdasarkan hasil uji TLC, EETK yang dipakai sudah sesuai standar Farmakope Herbal Indonesia. Hasil pengujian pengamatan sitotoksitas menunjukkan bahwa EETK memiliki sitotoksitas sedang terhadap sel 4T1, $IC_{50}=25 \pm 3,05$ g/mL, dan kombinasi doxorubicin 10 nM serta EETK 2,5 g/mL yang menjadi penurun viabilitas sel 4T1 daripada obat tunggal, doxorubicin terakumulasi dan sel berada dalam fase G2/M. Harapannya pelaksanaan penelitian memberi tambahan nilai pada ilmu pengetahuan ataupun komersil dalam pengembangan temu kunci menjadi agen ko-kemoterapi. Hal tersebut juga senada dengan penelitian (Susilowati, 2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang temu kunci memiliki efek sitotoksik bernilai IC_{50} sebanyak 75,119 μ g/ml, sedangkan nilai IC_{50} doxorubicin 10,288 nM. Kombinasi ekstrak etanolik rimpang temu kunci dan doxorubicin dengan perbandingan konsentrasi (1/8:1/8) mampu menghasilkan efek sinergis dengan skor nilai CI sebesar 0,5.

KESIMPULAN

Jamu gendong kunci suruh dengan formula daun sirih hijau (*Piper betle L.*), temu kunci (*Boesenbergia rotunda*) dan kunci pepet (*Kaempferia angustifolia*) menunjukkan sifat anti-kanker dan juga digunakan sebagai ko-kemoterapi. Dengan memiliki bahan potensial yang berpotensi sebagai agen antikanker dan ko-kemoterapi maka diharapkan dapat dikembangkan untuk kedepannya dengan ditunjang sumber daya manusia yang terbaik, Penggunaan obat herbal nantinya tidak hanya menjadi alternatif, tetapi ada regulasi yang jelas tentang penggunaan obat herbal sehingga dapat menginformasikan kepada masyarakat tentang manfaat obat herbal, terutama untuk pengobatan kanker. Namun perlu dilakukan uji klinis dengan studi kohort pada manusia untuk memberikan bukti akan manfaat dari jamu gendong kunci suruh sebagai agen antikanker dan ko-kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, N. N., Kanthimathi, M. S., & Abdul-Aziz, A. (2012). Piper betle shows antioxidant activities, inhibits MCF-7 cell proliferation and increases activities of catalase and superoxide dismutase. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-220>
- Afifah, H. N. (2017). *Uji Aktivitas Antibakteri Produk Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Temu Kunci (Boesenbergia Rotunda) Secara In Vitro*. Universitas Negeri Yogyakarta.
- Alam, B., Majumder, R., Akter, S., & Lee, S. H. (2015). Piper betle extracts exhibit antitumor activity by augmenting antioxidant potential. *Oncology Letters*, 9(2), 863. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2738>
- Anwar, A. D., Harsono, A. B., Sasotya, R. M. S., Amaraullah, M. N., & Hidayat, D. (2013). *Prinsip Dasar Kemoterapi*. Bandung Controversies and Consensus in Obstetrics & Gynecology.
- Arniputri, R. B., Sakya, A. T., & Rahayu, M. (2007). Identifikasi Komponen Utama Minyak Atsiri Temu Kunci (*Kaemferia pandurata* Roxb.) pada Ketinggian Tempat yang Berbeda. *Biodiversitas*, 8(2), 135–137. https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&q=Identifikasi+Komponen+Utama+Minyak+Atsiri+Temu+Kunci+%28Kaemferia+pandurata+Roxb.%29+pada+Ketinggian+Tempat+yang+Berbeda&btnG=
- Ayunda, R., Andrie, M., & Taurina, W. (2014). Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Traditional Medicine Journal*, 19(2), 1–19.
- Boontha, S., Taowkaen, J., Phakwan, T., Worauaichai, T., Kamonnate, P., Buranrat, B., & Pitaksuteepong, T. (2021). Evaluation of antioxidant and anticancer effects of Piper betle L (Piperaceae) leaf extract on MCF-7 cells, and preparation of transdermal patches of the extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(6), 1265–1272. <https://doi.org/10.4314/TJPR.V18I6.17>
- CancerHelps, T. (2010). *Stop Kanker Panduan Deteksi Dini dan Pengobatan Menyeluruh Berbagai Jenis Kanker*. AgroMedia.
- Ching, A. Y. L., Wah, T. S., Sukari, M. A., Lian, G. E. C., Rahmani, M., & Khalid, K. (2007). Characterization of Flavonoid Derivatives From *Boesenbergia Rotunda* (L.). *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 11(1), 154–159. <https://www.researchgate.net/publication/242177422>
- Dalimartha, S. (2007). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 3*. Puspa Swara.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. In *Toxicologic Pathology* (Vol. 35, Issue 4, pp. 495–516). SAGE Publications. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Esti, Y. F. (2017). *Potensi Ekstrak Etanolik Temu Kunci (Boesenbergia pandurata) sebagai Ko-Kemoterapi Doxorubicin melalui Modulasi Siklus Sel Kanker Payudara 4T1*. Universitas Gadjah Mada.
- Faisal, C. T. W., Yusuf, H., & Fitriangga, A. (2012). gambaran efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin pada pasien kanker payudara di RSUD dokter soedarso pontianak. *Universitas Tanjungpura*, 66, 37–39. <https://jurnal.untan.ac.id/index.php/jfk/article/view/1769>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. In *Cell* (Vol. 144, Issue 5, pp. 646–674). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hariana, H. A. (2013). *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Penerbit Swadaya Grup.
- Hasanah, S. N., & Widowati, L. (2016). Jamu Pada Pasien Tumor/Kanker sebagai Terapi Komplementer. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(1). <https://doi.org/10.22435/jki.v6i1.5469.49-59>
- Hermawan, A. (2007). Pengaruh Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia* dengan Metode Difusi Disk. In *academia.edu*. https://www.academia.edu/download/34874874/15._Daun_Sirih_Bagus_di_baca_dulu.pdf

- Isa, N. M., Abdelwahab, S. I., Mohan, S., Abdul, A. B., Sukari, M. A., Taha, M. M. E., Syam, S., Narrima, P., Cheah, S. C., Ahmad, S., & Mustafa, M. R. (2012). In vitro anti-inflammatory, cytotoxic and antioxidant activities of boesenbergin A, a chalcone isolated from *Boesenbergia rotunda* (L.) (fingerroot). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(6), 524–530. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500022>
- Isa, Norbaiti Mohd, Abdul, A. B., Abdelwahab, S. I., Abdullah, R., Sukari, M. A., Kamalidehghan, B., Hadi, A. H. A., & Mohan, S. (2013). Boesenbergin A, a chalcone from *Boesenbergia rotunda* induces apoptosis via mitochondrial dysregulation and cytochrome c release in A549 cells in vitro: Involvement of HSP70 and Bcl2/Bax signalling pathways. *Journal of Functional Foods*, 5(1), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2012.08.008>
- Jing, L. J., Abu Bakar, M. F., Mohamed, M., & Rahmat, A. (2011). Effects of Selected *Boesenbergia* Species on the Proliferation of Several Cancer Cell Lines. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6(3), 272–282. <https://doi.org/10.3923/jpt.2011.272.282>
- Jing, L. J., Mohamed, M., Rahmat, A., & Bakar, M. F. A. (2010). Phytochemicals, antioxidant properties and anticancer investigations of the different parts of several gingers species (*Boesenbergia rotunda*, *Boesenbergia pulchella* var *attenuata* and *Boesenbergia armeniaca*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(1), 027–032. <https://doi.org/10.5897/JMPR09.308>
- Joshi, R. K., Mohanty, S., Subudhi, E., & Nayak, S. (2010). Isolation and characterization of NBS-LRR- resistance gene candidates in turmeric (*Curcuma longa* cv. surama). *Genetics and Molecular Research: GMR*, 9(3), 1796–1806. <https://doi.org/10.4238/vol9-3gmr910>
- Lai, S. L., Cheah, S. C., Wong, P. F., Noor, S. M., & Mustafa, M. R. (2012). In vitro and in vivo anti-angiogenic activities of Panduratin A. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038103>
- Liu, L., Michowski, W., Kolodziejczyk, A., & Sicinski, P. (2019). The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. In *Nature Cell Biology* (Vol. 21, Issue 9, pp. 1060–1067). <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0384-4>
- Muhlisah, F. (2011). *Taman Obat Keluarga*. Penebar Swadaya.
- Nasution, I. A. (2019). *Uji Efek Sediaan Krim Minyak Sirih (Piper Betle L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kulit Kelinci*. Politeknik Kesehatan Medan.
- Ng, K. B., Bustamam, A., Sukari, M. A., Abdelwahab, S. I., Mohan, S., Buckle, M. J. C., Kamalidehghan, B., Nadzri, N. M., Anasamy, T., A Hadi, A. H., & Rahman, H. S. (2013). Induction of selective cytotoxicity and apoptosis in human T4-lymphoblastoid cell line (CEMss) by boesenbergin a isolated from boesenbergia rotunda rhizomes involves mitochondrial pathway, activation of caspase 3 and G2/M phase cell cycle arrest. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-41>
- Ng, P. L., Rajab, N. F., Then, S. M., Mohd Yusof, Y. A., Wan Ngah, W. Z., Pin, K. Y., & Looi, M. L. (2014). Piper betle leaf extract enhances the cytotoxicity effect of 5-fluorouracil in inhibiting the growth of HT29 and HCT116 colon cancer cells. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 15(8), 692–700. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1300303>
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Editorial: Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 9, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>
- Pfeffer, C. M., & Singh, A. T. K. (2018). Apoptosis: A target for anticancer therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/ijms19020448>

- Preethi, R., & Padma, P. R. (2016). Anticancer activity of silver nanobioconjugates synthesised from piper betle leaves extract and its active compound eugenol. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(9), 201–205. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2016.v8i9.12993>
- Pusdatin Kementerian Kesehatan RI. (2019). InfoDATIN: Beban Kanker di Indonesia. In *Pusat Data dan Informasian Informasi*. https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&q=Infodatin%3A+Beban+Kanker+di+Indonesia&btnG=
- Rasjidi Imam. (2007). Epidemiologi Kanker Serviks. *Indonesian Journal of Cancer*. *Indonesian Journal of Cancer*, Vol. III(3), No. 3: 103-108. <https://doi.org/10.33371/IJOC.V3I3.123>
- Susilowati, A. (2018). *Efek ekstrak etanolik rimpang temu kunci (boesenbergia pandurata) terhadap aktivitas sitotoksik doksorubisin pada sel kanker serviks hela*. Universitas Wahid Hasyim.
- Syahrinastiti, T. A., Djamal, A., & Irawati, L. (2015). Perbedaan Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Hijau (Piper betle L.) dan Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) terhadap Pertumbuhan Escherichia coli. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(2). <https://doi.org/10.25077/jka.v4i2.265>
- Tang, S. W., Sukari, M. A., Neoh, B. K., Yeap, Y. S. Y., Abdul, A. B., Kifli, N., & Cheng Lian Ee, G. (2014). Phytochemicals from kaempferia angustifolia Rosc. and their cytotoxic and antimicrobial activities. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/417674>
- Tang, S. W., Sukari, M. A., Rahmani, M., Lajis, N. H., & Ali, A. M. (2011). A new abietene diterpene and other constituents from Kaempferia angustifolia Rosc. *Molecules*, 16(4), 3018–3028. <https://doi.org/10.3390/molecules16043018>
- Zafriah, R. M., & Amalia, R. (2018). Artikel Tinjauan : Anti Kanker dari Tanaman Herbal. *Farmaka*, 16(1), 15–23. [https://vlm.ub.ac.id/pluginfile.php/44387/mod_forum/attachment/54043/Jurnal toksiko.pdf](https://vlm.ub.ac.id/pluginfile.php/44387/mod_forum/attachment/54043/Jurnal_toksiko.pdf)
- Zahra, S., & Iskandar, Y. (2017). Review Artikel: KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAN BIOAKTIVITAS Ocimum Basilicum L. *Jurnal.Unpad.Ac.Id*. <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/13770>

