

**EFEKTIFITAS ANTIKANKER FRAKSI (*Curcuma zedoaria*) DAN
PENGARUHNYA TERHADAP EKSPRESI GEN *CASPASE 3* PADA SEL HELA
SECARA *IN VITRO***

**EFFECTIVENESS OF FRACTION ANTICANKERS (*Curcuma zedoaria*) AND ITS
EFFECT ON *CASPASE 3* EXPRESSION IN HELA CELLS IN VITRO**

Apria Wilinda Sumantri
Dosen Akademi Keperawatan Al-Ma'arif Baturaja
Email : Apria.wilinda@yahoo.co.id

Submisi: 20 Juli 2018 ; Penerimaan: 10 Agustus 2018 ; Publikasi 31 Agustus 2018

Abstrak

Temu putih dapat membantu proses penyembuhan kanker karena mengandung seperti, kurkuminoid, flavonoid yang di dapat dari ekstrak etanol. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek anti kanker fraksi aktif temu putih (*Curcuma zedoaria*) dan pengaruhnya terhadap ekspresi caspase 3 pada sel Hela secara in vitro. Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik secara In Vitro. Populasi penelitian adalah sel Hela sedangkan sampel penelitian adalah sel Hela yang tumbuh normal dengan jumlah sel 1×10^4 sel/well. Kelompok perlakuan adalah ekstra etanol, fraksi n-hexane, fraksi etil asetat dan fraksi etanol-air rimpang temu putih (*curcuma zedoaria*) yang dibagi dalam 6 konsentrasi, 1000, 500, 250, 125, 62,5 dan 31,25 ug/ml; kelompok control negative; dan kelompok control positif cisplatin dengan konsentrasi 200, 100, 50, 25, 12,5 dan 6,25 ug/ml. data dianalisis dengan SPSS Versi 20. Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi n-Hexane rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria*) konsentrasi 154, 261 ug/ml memiliki kemampuan menginduksi apoptosis sebesar 42,34 % dan meningkatkan ekspresi caspase 3 sebesar 29,44 % pada sel Hela. Sedangkan nilai IC_{50} cisplatin sebesar 20,823 ug/ml. Simpulan: Disimpulkan bahwa fraksi n-hexane memiliki kemampuan yang setara dengan cisplatin 200 ug/ml dalam menghambat pertumbuhan dan pengaruhnya terhadap ekspresi caspase 3 dalam sel Hela secara In Vitro
Kata kunci: Fraksi n-Hexane, Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) anti kanker, sel Hela, Caspase 3

Abstract

Aim : The purpose of this research was the evaluate the efficacy of anti-cancer of active fraction of temu putih (*Curcuma zedoaria*) and their effects on expresstion caspase 3 in Hela cells in vitro Method: Do experimental study in Vitro the research population was whie the Hell cell meanwhile the research sample was HeLa cell that grow normally in cell number of 1×10^4 cell/well. The treatment group was ethanolextract, n-hexane fraction, ethyl acetatefraction and ethanol-water fraction of temu putih (*Curcuma zedoaria*) were divided into 6 concentrations, that is 1000, 500, 250, 125, 62,5 dan 31,25 ug/ml; I negative control group ; and the positive control group of cispilatin with a concentration of 200, 100, 50, 25, 12,5 dan 6,25 ug/ml. the data were analyze SPSS Version 20. Result: The research findings showed that the n-hexane fraction of temu putih (*Curcuma zedoaria*) with the concentration of 154,261 ug/ml has the ability to induce apoptosis of 42.34% and increased the expression of caspase 3 of 29,44% in Hell cells. Where as the IC_{50} Valuve of 20,823 ug/ml. Conclusion : I can be said that the n-hexane fraction has the equivalent ability tp cisplatin 200 mg/ml in inhibiting growth and its effect on the expression of caspase 3 in HeLa cells In Vitro
Keywords : N-hexane fraction, Temu putih (*Curcuma zedoaria*), anti-cancer, HeLa cells, Caspase 3

Apria Wilinda Sumantri : Efektifitas Antikanker Fraksi (*Curcuma Zedoaria*) Dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi Gen *Caspase 3* Pada Sel Hela Secara *In Vitro*

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit atau pertumbuhan ganas yang dapat terjadi pada manusia, hewan, dan tanaman. Kanker bersifat memperbanyak sel yang berlebihan, umumnya embrional, mendesak, dan menghancurkan jaringan di sekitarnya (invasif). Pertumbuhan dapat menyebar ke tempat-tempat yang jauh, disebut metastasis. Sel normal yang menjadi ganas diperkirakan dapat terjadi karena adanya gangguan mekanisme pengaturan pembelahan dan homeostatis. (Agoes, Azwar, 2009)

Kanker serviks adalah tumor ganas/karsinoma yang tumbuh di dalam leher rahim/serviks, yaitu suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim yang terletak antara rahim (uterus) dengan liang senggama (vagina). (Anonim, 2007.) Kanker serviks biasanya menyerang wanita berusia 35-55 tahun. Angka kejadian dan angka kematian akibat kanker serviks di dunia menempati urutan kedua setelah kanker payudara. Sementara itu di negara berkembang masih menempati urutan teratas sebagai penyebab kematian akibat kanker di usia reproduktif. (Rasidji, 2007)

Menurut, (Rachmadahniar, 2017) pada tahun 2000 sekitar 80% penyakit kanker serviks di negara berkembang, yaitu di Afrika sekitar 69.000 kasus, di Amerika Latin sekitar 77.000 kasus, dan di Asia sekitar 235.000 kasus. Di Indonesia terjadi sekitar 90 sampai 100 kasus baru kanker serviks per 100.000 penduduk per tahun. (Depkes RI, 2015) Hal ini dikuatkan dengan penelitian. Ayu., Pradjatmo, 2004 yang menyimpulkan bahwa kanker serviks merupakan jenis kanker ginekologis terbanyak, disusul oleh kanker ovarium.

Kanker serviks memiliki beberapa pilihan pengobatan yaitu operasi, radioterapi, kemoterapi atau metode kombinasi. Pada pengobatan kanker memiliki efek samping. *American Cancer Society*. Obat anti kanker yang ideal seharusnya dapat

membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat dan nyatanya belum ditemukan obat yang memenuhi kriteria demikian, sehingga penggunaan klinik harus dengan pertimbangan untung dan rugi yang baik. (Katzung, G. Bertram, 2015)

Obat-obat anti kanker diklasifikasikan yaitu antimetabolit seperti Sitarabin, Fludarabin, Metotreksat, golongan antibiotik seperti Dokсорubisin, Idarubisin, obat-obat alkilasi seperti Karmustin, Siklofosamid, Meklorektamin, inhibitor mikrotubul seperti Navelbin, Vinblastin, Vinkristin, hormon steroid dan antagonisnya seperti Prednison, tamoksifen, Flutamid, dan obat kemoterapi lain seperti Cisplatin, Etoposid, Interferon dan Prokarbazin. Cisplatin merupakan salah satu obat anti kanker golongan kompleks platinum. Cisplatin mempunyai sitotoksitas sinergistik dengan radiasi dan obat kemoterapi lain. Cisplatin pada lingkungan plasma yang tinggi klorida, cisplatin menetap sebagai jenis netral, yang masuk sel dan terikat pada N guanine DNA, membentuk crosslink inter- dan intra-strand. Lesi sitotoksik yang terjadi menghambat sintesis DNA dan RNA. Sitotoksitas dapat terjadi pada setiap tahap pengembangan siklus sel, tetapi sel yang paling peka adalah fase G₁ dan S. (Mycek, 2016)

Usaha pengobatan kanker sampai saat ini belum cukup memuaskan. Hal ini disebabkan oleh rendahnya selektivitas obat-obat antikanker yang digunakan ataupun patogenesis kanker itu sendiri yang belum jelas. (Alam dan Tayeb, 2003)

Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman obat yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat anti kanker. (Ahmad, dkk, 2008)

Penggunaan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah dilakukan oleh nenek moyang kita sejak berabad-abad yang lalu. Obat tradisional (herbal) telah diterima secara luas di hampir seluruh Negara di dunia. Menurut World Health Organization (WHO), negara-

Apria Wilinda Sumantri : Efektifitas Antikanker Fraksi (*Curcuma Zedoaria*) Dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi Gen *Caspase 3* Pada Sel Hela Secara *In Vitro*

negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin menggunakan obat tradisional (herbal) sebagai pelengkap pengobatan primer yang mereka terima. Bahkan di Afrika, sebanyak 80% dari populasi menggunakan obat herbal untuk pengobatan primer. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat tradisional di negara maju adalah usia harapan hidup yang lebih panjang pada saat prevalensi penyakit kronik meningkat, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu diantaranya kanker, serta semakin luas akses informasi mengenai obat tradisional di seluruh dunia. (WHO, 2003)

Agar pengobatan tradisional dapat dipertanggungjawabkan maka diperlukan penelitian ilmiah seperti penelitian bidang farmakologi, toksikologi, identifikasi dan isolasi zat kimia aktif yang terdapat dalam tumbuhan. N. Harmanto, 2003 Salah satu tumbuhan yang digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional adalah temu putih. Kandungan senyawa kimia pada temu putih mengandung banyak manfaat seperti antikanker, antifungal, antimikroba, antioksidan antiplasmodial, antialergi dan anestetik. (S.Putri, M., 2014)

Temu putih dapat membantu proses penyembuhan kanker karena mengandung seperti, kurkuminoid, flavonoid yang di dapat dari ekstrak etanol. (Syu,WJ,dkk,) Selain itu menurut. (Windono, M.S, dan Parfiati N, 2002.) kandungan kimia rimpang temu putih terdiri dari : kurkuminoid (diarilheptanoid), minyak atsiri, polisakarida serta golongan lain. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh. M.Radji.,dkk, ekstrak etanol temu putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HeLa. Pengaktifan *caspase 3* yang berakibat terjadinya apoptosis, disebabkan karena kurkumin yang didapat dari ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* dapat memicu *cyt c* dengan cara memacu terjadinya oksigen reaktif dan hilangnya potensial membran pada mitokondria. (Bhaumik *et al*, 1999) Melihat kemampuan dan kandungan kimia dari

temu putih berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, temu putih berpotensi sebagai obat fitofarmaka untuk terapi antikanker. Untuk melihat lebih mendalam tentang Efektivitas antikanker fraksi temu putih (*Curcuma zedoaria*) dan pengaruhnya terhadap ekspresi gen *caspase 3* pada sel kanker serviks, maka akan dilakukan studi eksperimental terhadap sel HeLa.

Berdasarkan uraian tersebut di atas peneliti akan melakukan pemisahan bahan bioaktif antikanker dari temu putih, meneliti lebih lanjut bagaimana pengaruh fraksi aktif yang terkandung dengan berbagai konsentrasi terhadap pertumbuhan sel HeLa, melihat aktivitas apoptosis melalui ekspresi *caspase 3* dari temu putih pada sel HeLa, serta kesetaraannya dengan obat kanker Cisplatin.

Berdasarkan hal tersebut hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan baku fitofarmaka serta dapat dijadikan sebagai salah satu obat alternatif untuk mengobati berbagai macam penyakit yang berhubungan dengan kanker terutama kanker serviks.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini digunakan adalah penelitian eksperimental secara in vitro.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Pasca Sarjana Universitas Sriwijaya dan Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini berlangsung pada bulan Januari- Februari 2018.

Populasi pada penelitian ini adalah sel HeLa yang diperoleh dari Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Sedangkan sampel pada penelitian ini adalah sel HeLa normal yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut : Normal, yang dapat diketahui dengan cara : sel kanker yang diambil dari tangki

Apria Wilinda Sumantri : Efektifitas Antikanker Fraksi (*Curcuma Zedoaria*) Dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi Gen *Caspase 3* Pada Sel HeLa Secara *In Vitro*

nitrogen cair diinkubasi dalam medium pertumbuhan RPMI 1640 selama 6-24 jam. Sel yang normal akan melekat di dasar *flask* sedangkan sel yang tidak normal akan mengapung di permukaan medium. Buang semua medium yang mengandung sel-sel yang tidak normal, kemudian medium pertumbuhan diganti dengan yang baru, dan bila sel kanker telah “confluent” sebesar 70-80 % akan dilakukan sub-kultur sel. Jumlah sel : 1×10^4 sel/well.

Kriteria ekslusi :

- 1.Sulit Ditemukan Obat-obat herbal seperti Temu Putih
- 2.Tingkat Kepatuhan Kurang

Terdapat 6 konsentrasi fraksi temu putih yang akan diujikan terhadap sel Hela. Kombinasi fraksi aktif temu putih (*Curcuma zedoaria*) dengan cisplatin untuk uji sitotoksik dan melihat ekspresi gen menggunakan imunositokimia, serta apoptosis dengan metode *Tunel* dan *Flowcitometry* dengan menggunakan nilai $2 I_{c50}$, $1 I_{c50}$, $1/2 I_{c50}$, $1/4 I_{c50}$.

HASIL PENELITIAN

1. Hasil dari fraksinasi

Tabel .1 : Hasil fraksi Temu Putih (*Curcuma zedoaria*)

Fraksi	Berat (gram)	Persentase (%)
Fraksi n-heksan	49,5	36,6
Fraksi etil asetat	60	44,4
Fraksi etanol air	25,5	19
Total	135	100

2. Golongan Senyawa pada Fraksi Temu Putih (*Curcuma zedoaria*)

Tabel .2 : Hasil uji KLT Ekstrak dan Fraksi Temu Putih (*Curcuma zedoaria*)

Bahan uji	Warna bercak	Golongan senyawa
Ekstrak etanol	Ungu, kuning, kuning tua, coklat	Terpenoid/Steroid, fenol, Flavonid
Fraksi n-heksan	Ungu, Kuning	Terpenoid/Steroid, fenol
Fraksi etil asetat	Ungu, Kuning	Terpenoid/Steroid, fenol
Fraksi etanol-air	Oranye	Flavonoid

3. hasil pengujian aktivitas sitotoksik

Tabel .3 : Persentase rata-rata Viabilitas dan Nilai IC_{50} ekstrak Temu Putih

Kadar	Persentase Viabilitas			Rata % Viabilitas	IC_{50}
	Nilai I	Nilai II	Nilai III		
1000	-16.919	-8.84	-10.606	-12.121	406,67 μ g
500	-22.727	-21.717	-21.717	-22.054	
250	19.949	16.162	15.152	17.088	
125	71.465	58.586	59.091	63.047	
62,5	103.535	101.010	103.030	102.525	
31,25	115.152	111.364	116.667	114.394	

4. hasil persentase rata-rata viabilitas dan nilai IC₅₀ dari fraksi-fraksi temu putih

Tabel .4 : Hasil absorbansi dan hasil persen viabilitas sel hela

No	Sampel	Kadar	Absorban Perlakuan			Rata-rata Viabilitas Sel (%)	Nilai Ic 50
			Nilai I	Nilai II	Nilai III		
1	N-Heksan	1000	-21.465	-21.212	-18.434	-20.370	369.12 µg
		500	-27.020	-22.980	4.798	-15.067	
		250	-19.192	6.818	5.556	-2.273	
		125	66.667	68.182	81.818	72.222	
		62.5	100.505	91.919	112.626	101.684	
		31.25	93.939	100.758	101.515	98.737	
2	Etil Asetat	1000	14.899	9.596	3.283	9.259	754.93 µg
		500	59.596	59.091	58.838	59.175	
		250	96.293	86.869	92.172	91.778	
		125	95.202	101.515	94.949	97.222	
		62.5	100.505	97.727	103.030	100.421	
		31.25	97.980	95.455	102.778	98.737	
3.	Etanol Air	1000	99.495	101.768	99.495	100.253	3800 µg
		500	100.758	100.253	102.020	101.010	
		250	107.323	104.040	106.818	106.061	
		125	117.424	118.434	98.485	111.448	
		62.5	117.677	118.182	176.010	137.290	
		31.25	111.364	112.121	111.869	111.785	
4.	Cisplatin	200	13.655	14.257	12.220	13.377	14,263 µg
		100	2.853	3.666	11.405	5.975	
		50	11.609	12.831	13.646	12.695	
		25	29.328	39.715	31.161	33.401	
		12.5	91.242	87.780	90.631	89.885	
		6,125	97.352	90.020	89.409	92.261	

5. Hasil uji t-test berpasangan

Tabel .5 : Efektifitas fraksi n-Hexan temu putih (curcuma zedoaria) dan cisplatin terhadap penurunan viabilitas sel Hela dalam kelompok

Kelompok	Perlakuan	Rerata Persen Viabilitas Sebelum	Rerata Persen Viabilitas Sesudah	Uji Paired T test (P Value)
I	Fraksi N-Heksan Temu Putih 1000mg	100 ± 0,000	-20,37± 1,189-	0,000
II	Fraksi N-Heksan Temu Putih 500 mg	100 ± 0,000	15,06 ± 12,248	0,000
III	Fraksi N-Heksan Temu Putih 250 mg	100 ± 0,000	-,2,27 ± 10,37	0,000
IV	Fraksi N-Heksan Temu Putih 125 mg	100 ± 0,000	7,22 ± 5,900	0,000
V	Fraksi N-Heksan Temu Putih 6,25 mg	100 ± 0,000	101,68 ± 7,356	0,636
VI	Fraksi N-Heksan Temu Putih 3,125 mg	100 ± 0,000	98,73± 2,950	0,393
VII	Cisplatin 200 mg	100 ± 0,000	-10,26±0,805	0,000
VIII	Cisplatin 100 mg	100 ± 0,000	23,40±0,272	0,000
IX	Cisplatin 50 mg	100 ± 0,000	-2,77±0,178	0,000
X	Cisplatin 25 mg	100 ± 0,000	32,82±1,758	0,000
XI	Cisplatin 12,5 mg	100 ± 0,000	89,39±2,630	0,001
XII	Cisplatin 6,25 mg	100 ± 0,000	112,54±2,502	0,000

6. Hasil uji t-test tidak berpasangan

Tabel .6 : Efektifitas Persen Viabilitas Antar Kelompok Fraksi N-Hexan

	I	II	III	IV	V	VI
I		0.389	0.017	0,000	0,000	0.000
II	0.389		0.114	0,000	0,000	0.933
III	0.017	0.114		0,000	0,000	0.000
IV	0.000	0.000	0.000		0,000	0,000
V	0,000	0,000	0,000	0,000		0,442
VI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,442	
VII	0,000	0,431	0,160	0,000	0,000	0,000

7. Hasil Uji Independent T₁ Test

Tabel .7 : Efektifitas Persen Viabilitas Antar Kelompok Fraksi N-Hexan Cisplatin

	VII	VIII	IX	X	XII	XII
I	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000
II	0,431	0,203	0,088	0,001	0,000	0,000
III	0,160	0,010	0,919	0,001	0,000	0,000
IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
V	0,000	0,000	0,000	0,000	0,017	0,027
VI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

Apria Wilinda Sumantri : Efektifitas Antikanker Fraksi (*Curcuma Zedoaria*) Dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi Gen *Caspase 3* Pada Sel Hela Secara *In Vitro*

8. Hasil Uji *Independent T₂ Test*

Tabel . 8 :Uji Kesesuai Dosisi Persen Viabilities Ntar Kelompok Fraksi N Heksan Temu Putih Dengan Cisplatin

	VII	VIII	IX	X	XII	XII
I	0,310	0,993	0,009	0,000	0,000	0,000
II	0,934	0,530	0,130	0,000	0,000	0,000
III	0,578	0,001	1,000	0,000	0,000	0,000
IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,012	0,000
V	0,000	0,000	0,000	0,000	0,136	0,242
VI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,408	0,068

9. Hasil Uji Sel HeLa

Tabel. 9 :Perbandingan Persentase Efek Perlakuan Temu Putih pada Setiap Fase

	Viable cell	Early Apoptosis	Late Apoptosis	Necrosis	Total Apoptosis
$\frac{1}{4}$ IC ₅₀	87.89	8.85	1.69	1.58	10.54
$\frac{1}{2}$ IC ₅₀	46.70	47.68	3.13	2.49	50.81
IC ₅₀	56.41	38.20	4.15	1.24	42.35
2 IC ₅₀	51.92	30.62	8.40	9.05	39.02

10. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada sel hela yang diberi perlakuan 2IC₅₀ cisplatin pada sel hela

Tabel .10 : Perbandingan Persentase Efek Perlakuan Temu Putih pada Setiap Fase

	Viable cell	Early Apoptosis	Late Apoptosis	Necrosis	Total Apoptosis
$\frac{1}{4}$ IC ₅₀	55.74	4.17	9.76	30.33	13.93
$\frac{1}{2}$ IC ₅₀	35.27	7.99	29.65	27.10	37.64
IC ₅₀	23.70	4.63	46.03	25.64	50.66
2 IC ₅₀	13.74	7.38	57.54	21.35	64.92

PEMBAHASAN

Hasil uji KLT dari fraksi n Heksan menunjukkan bahwa senyawa bioaktif anti kanker temu putih ditarik oleh pelarut n heksan, pelarut ini akan memisahkan senyawa

antikanker yang terdapat pada ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria*), sehingga akan menghambat pertumbuhan sel hela dengan adanya sel Hela yang mati setelah mendapat perlakuan dari fraksi n Heksan temu putih. Senyawa aktif ini akan

menyerang sejumlah sel Hela, Jika komponen kimiawi fraksi n Heksan dari Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) menyerang salah satu komponen sel Hela maka akan terjadi kerusakan pada sel Hela yang akhirnya akan menyebabkan kematian pada sel Hela.

Berdasarkan hasil uji sitotoksik semua fraksi temu putih, kemampuan sitotoksik fraksi N Heksan temu putih lebih besar dibandingkan dengan kemampuan sitotoksik fraksi etil Asetat dan fraksi Etanol Air. Hal ini tampak dari nilai masing IC_{50} yaitu : fraksitemu putih memiliki nilai IC_{50} paling kecil.

Hasil uji kombinasi fraksi n Heksan Temu putih (*Curcuma zedoaria*) ($1/4 IC_{50}$, $1/2 IC_{50}$, IC_{50} , $2IC_{50}$) dan Cisplatin ($1/4 IC_{50}$, $1/2 IC_{50}$, IC_{50} , $2IC_{50}$) menunjukkan viabilitas sel setelah perlakuan diatas 100% (Lampiran) Hal ini berarti, kombinasi tersebut tidak bersifat sitotoksik terhadap sel Hela. Hal ini dimungkinkan, cisplatin akan aktif dan bersinergi, jika dikombinasikan dengan sesama senyawa murni.

SIMPULAN

REFERENSI

1. Agoes, Azwar. 2009. Kumpulan kuliah Farmakologi. Jakarta : EGC
 2. Anonim, 2007. Kanker : Pertumbuhan, Terapi dan Nanomedis. [Http://www.nano.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1187593839,dia_kses](http://www.nano.lipi.go.id/utama.cgi?artikel&1187593839,dia_kses) 25 November 2014
 3. Rasidji. 2007. Angka Kejadian Kanker Serviks di Indonesia. http://en.wikipedia.org/wiki/kan_kerserviks. diakses tanggal 29 November 2014.
 4. Rachmadahniar. 2017. Kanker Serviks di Negara Berkembang. http://en.wikipedia.org/wiki/kan_kerserviks. diakses tanggal 29 November 2014
 5. Depkes RI. 2015. Peningkatan Kasus Baru Kanker Serviks. http://en.wikipedia.org/wiki/kan_kerserviks. diakses tanggal 29 November 2014
- Apria Wilinda Sumantri : Efektifitas Antikanker Fraksi (*Curcuma Zedoaria*) Dan Pengaruhnya Terhadap Ekspresi Gen *Caspase 3* Pada Sel Hela Secara *In Vitro*

6. Ayu., Pradjatmo. 2004. Prevalensi Kanker Serviks di Indonesia.
7. American Cancer Society, 2012
8. Katzung, G. Bertram. 2015. *Farmakologi dasar dan klinik edisi VI* edisi terjemahan, Agoes A . Jakarta: EGC
9. Mycek. Mary J alih bahasa Azwar Agoes. 2016. *Farmakologi*. Jakarta: Widya Medika
10. Alam dan Tayeb, 2003
11. Ahmad, dkk. 2008. Pengaruh Antioksidan Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*) terhadap proliferasi Sel Leukimia (THP-1). Penulisan Ilmiah. IPB (Bogor Agricultural University). Bogor
12. WHO. 2003. Faktor Pendorong Pengobatan Tradisional Kanker. http://en.wikipedia.org/wiki/pengobatan_tradisional. diakses tanggal 28 November 2014
13. Harmanto, N. 2003. Sehat dengan ramuan Tradisional Mahkotadewa. Cetakan Pertama. Tangerang. PT. Agromedia Pustaka. 31-35.
14. Putri, M. S., 2014. White turmeric (*Curcuma zedoaria*): its chemical substance and the pharmacological benefits. *J Majority* 3 (7): 90-95
15. Syu, WJ., Sheen CC, Don MJ, Ou JC, Lee GH, dan Sun, CM. Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. *Journal of natural products*. 1998; 61(12): 1531-1534
16. Windono, M.S, dan Parfiati N, 2002. *Curcuma Zedoaria* rocs, kajian pustaka kandungan kimia dan aktifitas farmakologik, *Artocarpus*, 2 (1): 1- 10
17. Radji, M., Aldrat, H., Harahap Y., dan Irawan C, 2010. Uji Sitotoksik Buah Merah, Mahkota Dewa Dan Temu Putih Terhadap Sel Kanker Serviks. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(1): 41-47
18. Bhaumik *et al*, 1999