



Kombinasi Senyawa Antikanker dengan Tanaman Genus Hibiscus: *Narrative Review*

Fara Azzahra¹

¹Program Diploma III Farmasi, Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta, Yogyakarta,
Indonesia

Korespondensi: Fara Azzahra

Email: faraazzahra@afi.ac.id

Alamat : Jl. Veteran, Gang Jambu, Kebrokan, Pandeyan, Umbulharjo, Yogyakarta 55161,
085200533897



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker masih menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Angka kejadian kanker masih tinggi mendorong untuk pengembangan obat antikanker yang lebih selektif dalam melawan sel kanker tanpa merusak jaringan normal. Saat ini, pengobatan kanker menggunakan obat kemoterapi, tetapi penggunaannya menyebabkan efek samping. Untuk meminimalkan efek samping tersebut diperlukan adanya strategi kombinasi senyawa antikanker. Tanaman genus Hibiscus diketahui mengandung senyawa kimia yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker. Tanaman genus Hibiscus dapat dikombinasi dengan beberapa senyawa antikanker untuk meningkatkan efektivitas pengobatan tanpa menimbulkan efek samping.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi tanaman genus Hibiscus dengan senyawa antikanker berdasarkan studi literatur.

Metode: Metode penelitian ini menggunakan *Literature Review* dengan desain penelitian Narrative Review. Sumber data artikel melalui *Google*, *Google Scholar* dan *Pubmed* dengan waktu terbitan tahun 2013-2023. Kata kunci yang digunakan, yaitu "*combination, hibiscus, cancer*". Artikel dipilih merupakan artikel yang relevan dan dipublikasikan dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Hasil: Berdasarkan hasil penelusuran diperoleh sebanyak 4 artikel melaporkan tanaman genus Hibiscus, yaitu *Hibiscus sabdariffa*, *Hibiscus rosa-sinensis*, dan *Hibiscus articulatus* jika dikombinasikan dengan senyawa antikanker dapat meningkatkan efektivitasnya.

Kesimpulan: Pengkombinasian kombinasi tanaman Hibiscus dengan senyawa antikanker, dapat meningkatkan efektifitas dan mengurangi toksisitas.

Kata Kunci: antikanker, hibiscus, kombinasi, narrative review

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak pada manusia. Kanker menempati urutan kedua (8,8 juta atau 22%) pada tahun 2015 dan menjadi penyebab kematian akibat penyakit tidak menular terbanyak pada populasi global (WHO, 2017). Tingginya kasus kanker baru dan angka kematian akibat kanker dapat disebabkan oleh faktor resiko perilaku dan pola makan. Faktor-faktor resiko penyebab kanker, antar lain indeks massa tubuh yang tinggi, kurangnya konsumsi sayur dan buah, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan (Pusdatin, 2015).

Pengobatan kanker saat ini dapat dilakukan dengan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Pengobatan kanker dengan cara tersebut memiliki beberapa kelemahan, yaitu pembedahan umumnya tidak efektif untuk sel yang telah mengalami metastasis, radiasi dapat menyebabkan penurunan efektivitas seiring peningkatan ukuran tumor, dikarenakan adanya penambahan dosis yang diberikan melebihi batas toksisitasnya pada jaringan dan organ normal manusia, sedangkan kemoterapi dengan obat kimia, seperti karboplatin, paclitaxel, cisplatin, vincristine bleomysin (Lantika *et al.*, 2017) belum memberikan hasil yang optimal karena kerja obat tidak spesifik dan relatif mahal, serta mengalami kegagalan untuk menginduksi kematian sel kanker secara terprogram (Pitkin *et al.*, 2003; Fadhli *et al.*, 2012).

Untuk meningkatkan efektivitas obat, meminimalkan efek samping, serta mengurangi resistensi diperlukan adanya strategi terapi terhadap kanker yang lebih efektif dan aman dengan kombinasi senyawa antikanker (Biagi *et al.*, 2018). Strategi terapi yang efektif dan aman untuk pengobatan kanker adalah kombinasi dengan senyawa antikanker. Kombinasi dapat dilakukan antara obat kemoterapi dengan bahan alam atau bahan alama dengan bahan alam (Nurulita *et al.*, 2011).

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai dikombinasi karena memiliki sifat antioksidan dan antikanker, yaitu tanaman dari genus *Hibiscus*. Alam *et al.* (2018) melaporkan bahwa *Hibiscus deflersii*, *Hibiscus calyphyllus* dan *Hibiscus miranthus* memiliki aktivitas sebagai antikanker pada fraksi petroleum eter, toluen, kloroform, etil asetat, dan etanol. Spesies lain dari *Hibiscus* adalah *Hibiscus sabdarifa* (rosella) yang juga dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antikanker karena mengandung senyawa antosianin, flavonoid, saponin (Akim *et al.*, 2011). *Hibiscus sabdarifa* dan zat aktifnya dilaporkan menginduksi kemopreventif, apoptosis, dan antiproliferatif efek pada berbagai jenis sel kanker manusia (Laskar *et al.*, 2020). Selain itu, pengobatan dengan ekstrak *Hibiscus sabdarifa* meningkatkan efek apoptosis cisplatin di beberapa garis sel kanker payudara dengan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Nguyen *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian tersebut, tanaman genus *Hibiscus* dapat dimanfaatkan sebagai antikanker, tetapi aktivitas kombinasi dari tanaman genus *Hibiscus* dengan senyawa antikanker masih perlu dikaji berdasarkan data ilmiah yang dikumpulkan.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi tanaman genus *Hibiscus* dengan senyawa antikanker berdasarkan studi literatur.

Metode

Artikel ini dibuat dengan memperoleh informasi yang dikumpulkan dari jurnal atau *original article* yang relevan dengan semua aspek mengenai aktivitas antikanker kombinasi cisplatin dengan genus *Hibiscus*. Studi literatur dilakukan dengan penelusuran referensi pada beberapa website seperti *Google*, *Google Scholar* dan *Pubmed*. Kriteria inklusi yang digunakan adalah *original article* yang dipublikasi sejak 10 tahun terakhir (2013-2023). Kata kunci yang digunakan, yaitu "*combination, hibiscus, cancer*".

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini merupakan *narrative review* yang berisi ringkasan dan hasil setiap literatur yang telah diperoleh dan disajikan dalam bentuk tabel, kemudian dijelaskan mengenai apa yang ada di dalam tabel tersebut dalam bentuk paragraf-paragraf (Hariyono *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil penelusuran yang diperoleh dari beberapa alamat pangkalan data, yaitu *Google Scholar*, *Pubmed* dan *Google*. Kata kunci yang digunakan "*combination, hibiscus, cancer*" didapatkan sebanyak 4 artikel yang sesuai dengan tema yang diangkat. *Review* yang digunakan kali ini membahas mengenai aktivitas antikanker cisplatin dengan tanaman genus *Hibiscus*. Hasil penelusuran tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil penelusuran artikel kombinasi senyawa antikanker dengan tanaman genus *Hibiscus*

No.	Judul	Penulis	Tahun	Sampel	Jenis kanker	Cell line	Hasil penelitian
1.	Hibiscus-cisplatin combination treatment decreases liver toxicity in rats while increasing toxicity in lung cancer cells via oxidative stress apoptosis pathway	Alaaeldin Ahmed Hamza, Gehan Hussein Heeba, Soha Osama Hassanin, Hanan Mohamed Elwy, Amany Abdelrehim Bekhit, Amr Amin	2023	Ekstrak <i>Hibiscus sabdariffa</i> dengan cisplatin	Kanker paru	A549 dan H460	Kombinasi ekstrak <i>Hibiscus sabdariffa</i> dapat meningkatkan apoptosis cisplatin dan dapat meningkatkan kemanjuran cisplatin dalam pengobatan kanker
2.	Hibiscus flower extract selectively induces apoptosis in breast cancer cells and positively interacts with common chemotherapeutic agents	Christopher Nguyen, Kiruthika Baskaran, Alaina Pupulin, Ivan Ruvinov, Ola Zaitoon, Sahibjot Grewal, Benjamin Scaria, Ali Mehaidli, Caleb Vegh	2019	Ekstrak <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> dengan cisplatin, taxol, dan tamoxifen	Kanker payudara	triple-negative breast cancer (MDA-MB-231, ER+ MCF-7)	Ekstrak <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> dapat meningkatkan apoptosis pengobatan kemoterapi cisplatin pada sel kanker payudara dibandingkan pengobatan tunggal

		and Siyaram Pandey						
3.	Chemopreventive Effects and Antioxidant Capacity of Combined Leaf Extracts of <i>Sesamum angustifolium</i> (Oliv.) Engl. and <i>Hibiscus articulatus</i> on Rhabdomyosarcoma	Clayton E. Siamayuwa, Loveness K. Nyanga, Cathrine Chidewe	E. K. 2020	Ekstrak <i>Hibiscus articulatus</i> dan <i>Sesamum angustifolium</i>	Kanker jaringan lunak (<i>Rhabdomyosarcoma</i>)	<i>Rhabdomyosarcoma</i> (RD) dan <i>mouse</i> (L20B)	Kombinasi <i>Hibiscus articulatus</i> dan <i>Sesamum angustifolium</i> memiliki efek sitotoksik yang selektif dan induksi caspase-3 yang kuat terhadap sel RD dibandingkan LB20	
4.	Hibiscus Flower and Olive Leaf Extracts Activate Apoptosis in SH-SY5Y Cells	Elda Chiaino, Matteo Micucci, Roberta Budriesi, Laura Beatrice Mattioli, Carla Marzetti, Maddalena Corsini and Maria Frosini	2021	Ekstrak	Kanker kelenjar adrenal (neuroblastoma)	SH-SY5Y	Kombinasi OE dan HS menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dengan penurunan viabilitas sel yang bergantung pada konsentrasi, serta adanya efek sinergis dari kombinasi keduanya dibandingkan OE dan HS tunggal.	

Pembahasan

Hibiscus sabdariffa dengan cisplatin

Uji sitotoksik bertujuan untuk memberikan gambaran potensi senyawa uji dalam menghambat viabilitas sel kanker serta untuk menyelidiki efek toksik yang mungkin ditimbulkannya terhadap sel normal (Afina dan Hadisaputri, 2018). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa, viabilitas sel cisplatin dosis 100 µg/mL pada sel A549 menurun sebesar 35,9± 1,1%, sedangkan pada sel H460 sebesar 40,2±4%.

Nilai IC₅₀ cisplatin dosis 100 µg/mL pada sel A549 sebesar 8,20 ± 0,49 µg/mL dan sel H460 sebesar 4,44 ± 0,30 µg/mL. Nilai IC₅₀ kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dosis 10 µg/L dan cisplatin dosis 2,2 µg/mL memiliki nilai IC₅₀ lebih rendah dibandingkan IC₅₀ cisplatin tunggal dosis 2,2 µg/mL sebesar 2,35±0,14 µg/mL pada sel A549. Hal yang sama juga pada sel H460 menghasilkan nilai IC₅₀ lebih rendah sebesar 9,74±0,42 µg/mL dibandingkan IC₅₀ cisplatin tunggal dosis 2,2 µg/mL sebesar 4,44±0,30 µg/mL. Sedangkan, Nilai IC₅₀ kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dosis 20 µg/L dan cisplatin dosis 2,2 µg/mL memiliki nilai IC₅₀ lebih rendah dibandingkan cisplatin tunggal dosis 2,2 µg/mL sebesar 0,95±0,05 µg/mL pada sel A549 dibandingkan dengan IC₅₀ cisplatin tunggal dosis 2,2 µg/mL sebesar 8,20±0,49 µg/mL. Hal yang sama juga pada sel H460 menghasilkan nilai IC₅₀ lebih rendah sebesar 2,98±0,13

$\mu\text{g/mL}$ dibandingkan IC_{50} cisplatin tunggal dosis $2,2 \mu\text{g/mL}$ sebesar $4,44 \pm 0,30 \mu\text{g/mL}$. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin dapat menurunkan toksisitas cisplatin pada sel kanker.

Analisis pada siklus sel jika dibandingkan dengan sel kontrol, data menunjukkan bahwa HS secara signifikan meningkatkan fraksi sel tumor pada fase S dari 22,78% menjadi 28,44% selama 48 jam setelah perawatan. Sedangkan cisplatin dapat meningkatkan persentase sel tumor di fase S dari 22,78% menjadi 41,01%. Kombinasi Kombinasi *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin dapat meningkatkan fraksi sel tumor pada fase S dari 22,78% menjadi 32,85% setelah 48 jam. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dan CIS dapat menghentikan sel A549 dari kemajuan melalui siklus sel di S fase S.

Aktivitas apoptosis ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dosis $44,96 \mu\text{g/mL}$, cisplatin dosis $8,2 \mu\text{g/mL}$ CIS kombinasi *Hibiscus sabdariffa* dosis $20 \mu\text{g/mL}$ dan cisplatin dosis $2,2 \mu\text{g/mL}$ pada apoptosis dan nekrosis ditentukan setelah 48 jam perawatan pada sel A549 berlabel dengan Propidium Iodide (PI0 dan Annexin V menggunakan flow cytometry). Hasil *flow cytometry* pada kelompok kontrol sel A-549 mengalami apoptosis dan nekrosis sebesar 0,94% dan 1,45% sel. Setelah diberikan ekstrak *Hibiscus sabdariffa* apoptosis meningkat menjadi 23,85%, apoptosis awal (18,41%) dan apoptosis akhir (5,44%). Demikian pula, nekrosis meningkat menjadi 2,34%. Pada sel yang diberikan cisplatin menunjukkan peningkatan 11,58% pada apoptosis awal, 22,16%, pada apoptosis akhir, dan 2,48% nekrosis. Sedangkan, kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin menunjukkan peningkatan yang signifikan pada apoptosis awal (27,61%), apoptosis akhir (11,16%), dan nekrotik (3,81%). Khususnya, kombinasi dosis rendah CIS dan *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin signifikan peningkatan efek apoptosis dari 33,74% menjadi 38,74%.

Analisis siklus sel menggunakan *flow cytometry* pada sel A549 menggunakan *Hibiscus sabdariffa* dosis $44,96 \mu\text{g/mL}$, cisplatin dosis $8,2 \mu\text{g/mL}$, kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dosis $20 \mu\text{g/mL}$ dan Cisplatin dosis $2,2 \mu\text{g/mL}$ untuk mengetahui efek anti-proliferasi pada kombinasi melalui menghambat perkembangan siklus sel (Gbr. 7 B). Jika dibandingkan dengan sel kontrol, data menunjukkan bahwa ekstrak *Hibiscus sabdariffa* secara signifikan meningkatkan fraksi sel tumor pada fase S dari 22,78% menjadi 28,44% 48 jam setelah perawatan. Cisplatin meningkatkan persentase sel tumor di fase S dari 22,78% menjadi 41,01%. Kombinasi ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin menunjukkan peningkatan fraksi sel tumor pada fase S dari 22,78% menjadi 32,85% setelah 48 jam. Hasil ini menunjukkan bahwa pengobatan *Hibiscus sabdariffa* dan cisplatin dapat menghentikan sel A549 dari kemajuan melalui siklus sel di S fase S.

***Hibiscus rosa-sinensis* dengan cisplatin, taxol, dan tamoxifen**

Pengujian apoptosis ekstrak *Hibiscus rosa-sinensis* menunjukkan efek sinergis dengan obat kemoterapi ketika diobati dalam kombinasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Ekstrak *Hibiscus rosa-sinensis* dosis 1mg/mL yang dikombinasi dengan tamoxifen, taxol, dan cisplatin dapat meningkatkan induksi apoptosis pada *triple-negative breast cancer*, yaitu MDAMB-231 dibandingkan dengan obat kemoterapi saja. Hasil pengujian menggunakan *fluorescent microscopy* menunjukkan kombinasi cisplatin dan taxol bersama dengan ekstrak

Hibiscus rosa-sinensis memiliki insiden yang lebih tinggi fluoresensi yang lebih tinggi sebagai penanda apoptosis dan peningkatan morfologi apoptosis dibandingkan dengan pengobatan kemoterapi tunggal. Sedangkan pada pengujian sel kanker payudara ER+ MCF-7, kombinasi *Hibiscus rosa-sinensis* dosis 1mg/mL dengan tamoxifen, taxol, dan cisplatin tidak menunjukkan signifikan perubahan yang signifikan dalam induksi apoptosis jika dibandingkan dengan pengobatan kemoterapi tunggal. Meskipun tidak menunjukkan adanya efek peningkatan dan inhibisi pada MCF-7, ekstrak *Hibiscus rosa-sinensis* dosis 2 mg/dL menunjukkan adanya peningkatan apoptosis dibandingkan dosis 1 mg/dL

Pengujian lain pada sel *Normal Human Fibroblast* (NHF) kombinasi pengkombinasian *Hibiscus rosa-sinensis* dan taxol menunjukkan tidak menyebabkan peningkatan induksi apoptosis jika dibandingkan pengobatan taxol tunggal, tetapi sebaliknya menurunkan induksi apoptosis yang diamati. Hasil ini menunjukkan bahwa *Hibiscus rosa-sinensis* menunjukkan selektivitas terhadap sel kanker payudara dan berpotensi melindungi sel sehat manusia normal dalam pengobatan kemoterapi. Berdasarkan literatur tersebut dimungkinkan adanya efek yang menguntungkan pengkombinasian *Hibiscus rosa-sinensis* dengan obat kemoterapi lainnya untuk mengurangi dosis kemoterapi dan mengurangi toksisitasnya, serta kombinasi *Hibiscus rosa-sinensis* taxol dapat mengurangi toksisitas taxol pada sel.

***Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl.**

Penelitian menguji efek antikanker jaringan lunak menggunakan 4 ekstrak dari *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl., yaitu ekstrak diklorometan, aseton, metanol dan air. Hasil pengujian sitotoksik menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl. mengalami penurunan viabilitas sel seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Sel L20B memiliki viabilitas sel yang lebih tinggi dibandingkan sel RB pada semua konsentrasi ekstrak. Dari 4 ekstrak yang diujikan ekstrak diklorometan memiliki efek sitotoksik paling tinggi dengan nilai IC₅₀ sebesar 106 µg/mL pada sel RD dibandingkan sel L20B. efek sitotoksik tersebut selektif pada sel kanker tanpa merusak sel normal. Hasil pengujian juga menunjukkan adanya Hasil pengujian menunjukkan adanya perubahan morfologis pada sel yang diobati, dan perubahan tersebut mencakup kehilangan perekatan permukaan, penyusutan sel yang ditandai dengan bentuk bulat, penurunan densitas sel bersama dengan debris sel.

Efek induksi apoptosis dari ekstrak *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl lebih besar pada sel RD dibandingkan dengan sel L20B yang diobati (Tabel 4). Efek sitotoksik sel LB20 mencapai lebih dari 50%, menunjukkan lebih banyak sel yang tetap hidup dibandingkan dengan sel yang mengalami kematian sel melalui apoptosis. Hal ini dapat disebabkan oleh toksisitas yang lebih rendah dari ekstrak *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl. pada sel L20B dibandingkan dengan sel RD.

Efek apoptosis ekstrak *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl juga dilakukan pada Caspase-3 dan Caspase-9. Hasil pengujian menunjukkan adanya peningkatan aktivitas caspase 3 seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Hal ini dapat dikaitkan dengan adanya peningkatan kandungan fitokimia di dalam ekstrak. Efek induksi Caspase 3 terendah diperoleh pada ekstrak aseton dan air (konsentrasi 200 µg/mL)

disebabkan oleh kandungan senyawa anti-kanker yang rendah. Induksi caspase 3 oleh ekstrak *Hibiscus articulatus* dengan *Sesamum angustifolium* (Oliv.) Engl. pada sel RD 10x lebih tinggi dibandingkan sel L20B. Sedangkan pada Caspase-9 menunjukkan aktivasi caspase-9 4x lebih rendah dibandingkan dengan pada Caspase-3 pada sel RD, serta lebih rendah juga terhadap sel L20B.

Hibiscus sabdariffa* dengan *Olive Leaf

Pengujian ini menggunakan kombinasi serbuk *Hibiscus sabdariffa* (HS) dengan *Olive Leaf* atau *Olea europea* L. (OE) dengan perbandingan (2:13) yang diekstraksi dengan etanol 80%, kombinasi keduanya disebut PRES Phytum® (PRES). Hasil uji sitotoksik yang dilakukan pada kombinasi OE dan HS 500 µg menunjukkan hasil sitotoksik yang lebih tinggi dibandingkan kombinasi OE dan HS 250 µg terhadap sel SH-SY5Y. Selain itu, penggunaan kombinasi OE dan HS dibandingkan OE dan HS tunggal menghasilkan sitotoksik yang lebih tinggi juga.

Hasil morfologi sel pada kombinasi OE dan HS 250 µg dan 500 µg terhadap sel SH-SY5Y menunjukkan adanya apoptosis. Analisis menggunakan flowsitometri menunjukkan mekanisme apoptosis berdasarkan siklus sel, adanya peningkatan jumlah sel pada sub fase G0/G1 seiring dengan peningkatan konsentrasi PRES, konsentrasi yang paling signifikan, yaitu pada 250 µg dan 500 µg, hal ini menunjukkan apoptosis sel. Adanya peningkatan pada sub fase G0/G1 diikuti dengan penurunan jumlah sel pada fase G0/G1 dan G2/M yang menandakan apoptosis, pada sel S tidak berpengaruh.

Jalur apoptosis lainnya diperantarai oleh mitokondria dan jalur ekstrinsik dimana terjadi aktivasi pada Caspase-9 dan Caspase-8 yang menyebabkan Caspase-3 menjadi aktif dan terjadi fragmentasi DNA pada PRES konsentrasi tinggi.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil *review* yang didapatkan dari 4 artikel dapat disimpulkan bahwa Tanaman dari genus *Hibiscus*, yaitu *Hibiscus sabdariffa*, *Hibiscus rosa-sinensis*, *Hibiscus articulatus* memiliki aktivitas sebagai antikanker pada pengujian sitotoksik dan induksi apoptosis dengan adanya pengkombinasian dengan senyawa antikanker, dimana pengkombinasian tersebut dapat meningkatkan efektifitas dan mengurangi toksisitas. Pengkombinasian tersebut dapat dijadikan sebagai terapi pada pengobatan kanker.

Daftar Pustaka (Gunakan referensi dan sitasi model APA Style dengan menggunakan *mendeley* dan hapus petunjuk ini)

1. WHO. (2017). NCD Mortality and Morbidity. *Global Health Observatory (GHO)*. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/ [Accessed November 15, 2023].
2. Pusdatin. (2015). *Situasi Penyakit Kanker*. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan, Semester 1, pp.1–11.
3. Lantika, Y.F.O., Rusli, R., Ayu, W.D., 2017, Kajian Pola Pengobatan Penderita Kanker Serviks Pada Pasien Rawat Inap di Instalasi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Periode 2014-2015, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(8); 448-455.

4. Pitkin, J., Peattie, A., Magowan, AB., (2003). *Obstetric and gynaecology an illustrated colour text*: London.
5. Fadhli H, Teruna HY, Jose C. (2012). Uji toksisitas ekstrak kulit batang pulai basung (*Alstonia spatulata* BL) dengan metode brine shrimp lethality test. *Jurnal Akta Kimia Indonesia*. 3(1):10-15.
6. Biagi, M., Collodel, G., Corsini, M., Pascarelli, N.A., Moretti, E. (2018). Protective effect of Propolfenol® on induced oxidative stress in humanspermatozoa. *Andrologia*. 50,. e12807.
7. Nurulita N.A., Meiyanto E., Sugiyanto S., Matsuda, E., Kawaichi, M. (2011). The Ethyl Acetate Fraction of *Gynura procumbens* Sensitizes WiDr Colon Cancer Cell Line Against 5- Fluorouracil but Shows Antagonism with Cisplatin. *International Journal of Phytomedicine*, 3(3):392- 405.
8. Alam, P., Al-Yousefa, H.M., Siddiquia, N.A., Alhowirinya, T.A., Saleh I. Alqasoumia, S.I., Aminaa, M., Hassan, W.H.B., Abdelazizb, S., Abdalla, R.H. (2018). Anticancer activity and concurrent analysis of ursolic acid, b-sitosterol and lupeol in three different Hibiscus species (aerial parts) by validated HPTLC method. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 26: 1060–1067.
9. Akim, A. M., Ling, L. C., Rahmat, A., dan Zakaria, Z. A. (2011). Antioxidant and antiproliferative activities of roselle juice on caov-3, mcf-7, mda-mb-231 and HeLa cancer cell lines. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 5(7): 957–965.
10. Laskar, Y.B., Mazumder, P.B. (2020). Insight into the molecular evidence supporting the remarkable chemotherapeutic potential of Hibiscus sabdariffa L, *Biomed. Pharm.* 127.
11. Nguyen, C., Baskaran, K., Pupulin, A., Ruvinov, I., Zaitoon, O., Grewal, S., Scaria, B., Mehadli, A., Vegh, Pandey, S. (2019). Hibiscus flower extract selectively induces apoptosis in breast cancer cells and positively interacts with common chemotherapeutics, *BMC Complement. Altern. Med.* 19: 1–14.
12. Hariyono, Romli, L.Y dan Indrawati (2020). *Buku Pedoman Penyusunan Literatur Review*. Jombang: s.n.
13. Hamza, A.A., Heeba, G.H., Hassanin, S.O., Elwy, H.M., Bekhit, A.A., Amin, A. (2023). Hibiscus-Cisplatin Combination Treatment Decreases Liver Toxicity in Rats While Increasing Toxicity In Lung Cancer Cells Via Oxidative Stressapoptosis Pathway, *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 165: 115148.
14. Siamayuwa, C.E., Nyanga, L.K. Hidewe, C. (2020). Hibiscus Flower and Olive Leaf Extracts Activate Apoptosis in SH-SY5Y Cells. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
15. Chiaino, E., Micucci, M., Budriesi, R., Mattioli, L.B., Marzetti, C., Corsini, M., dan Frosini, M. (2021). Hibiscus Flower and Olive Leaf Extracts Activate Apoptosis in SH-SY5Y Cells. *Antioxidants*. 10(12):1962.