

REVIEW ARTIKEL: POTENSI TANAMAN HERBAL DENGAN AKTIVITAS ANTI KANKER PARU

Bilqisti Kanzabila Karim*, Rini Hendriani

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

bilqisti2001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 24/06/2023, diterima 14/08/2023

ABSTRAK

Kanker paru merupakan salah satu penyakit yang menjadi sorotan di Indonesia karena paling banyak menyebabkan kematian. Saat ini, telah banyak penelitian dan pengembangan terapi kanker paru, khususnya yang memanfaatkan tanaman herbal karena pengobatannya dinilai sederhana dan memiliki efek samping yang minimal dibanding terapi konvensional. Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai beberapa tanaman herbal yang berpotensi sebagai terapi komplementer dan alternatif dalam pengobatan kanker paru yang diujikan pada sel A549. Metode yang dilakukan yaitu *literature review* dengan meninjau literatur pada berbagai database serta melakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan terdapat beberapa tanaman herbal yang potensial sebagai antikanker paru dan telah teruji secara *in vitro* pada lini sel A549. Diantara 14 tanaman yang potensial, ekstrak rimpang kunyit, daun sirsak, dan daun tapak liman memiliki potensi yang sangat baik untuk dijadikan sebagai terapi komplementer dan alternatif dalam pengobatan kanker paru karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$.

Kata Kunci: Kanker paru, tanaman herbal, lini sel A549.

ABSTRACT

Lung cancer is a disease that is in the spotlight in Indonesia because it causes the most deaths. At present, there has been a lot of research and development on lung cancer therapies, especially those using herbal plants, because the treatment is considered simple and has minimal side effects compared to conventional therapy. This article aims to provide information about several herbal plants that have the potential as complementary and alternative therapies in lung cancer treatment and have been tested on A549 cells. The method used is a literature review, which involves reviewing the literature in various databases and making selections based on inclusion and exclusion criteria. The literature search results showed that several herbal plants have the potential to be anti-lung cancer agents and have been tested in vitro on the A549 cell line. Among the 14 potential plants, extracts of turmeric rhizome, soursop leaves, and tapak liman leaves have excellent potential to be used as complementary and alternative therapies in the treatment of lung cancer because they have an IC_{50} value of $\leq 20 \mu\text{g/mL}$.

Keywords: Lung cancer, Herbal plant, A549 cell line.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit proliferasi sel secara abnormal yang tidak terkendali dan diketahui menjadi penyebab kematian utama di sekitar 23 negara (WHO, 2022). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, di Indonesia terdapat 396.914 kasus kanker dan 234.511 kasus kematian akibat kanker. Salah satu jenis kanker yang menjadi sorotan yaitu kanker paru, dimana prevalensinya menempati urutan ke-3 (8,8%) serta merupakan kasus kanker yang paling banyak menyebabkan kematian (13,2%) di Indonesia (WHO, 2020).

Kanker paru (karsinoma bronkogenik) terjadi akibat adanya tumor yang berasal dari parenkim paru atau bagian dalam bronkus (Siddiqui et al., 2022). Tumor kanker paru diklasifikasikan ke dalam dua tipe, yaitu *non-small cell lung cancer* (NSCLC) dan *small cell lung cancer* (SCLC). NSCLC merupakan tipe kanker paru yang paling sering terjadi, tetapi memiliki kemampuan metastasis yang lebih lambat dibanding tipe SCLC akibat ukuran selnya yang lebih besar. Tipe NSCLC termasuk adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar (Schabath & Cote, 2019).

Penyebab utama kanker paru adalah merokok. Risiko ini meningkat dengan adanya paparan karsinogen lain, seperti asbestos dan radon. Paparan berulang terhadap karsinogen tersebut menyebabkan displasia epitel paru-paru yang dapat berlanjut pada mutasi genetik dan mempengaruhi sintesis protein. Hal ini akan mengganggu siklus sel dan meningkatkan karsinogenesis (Siddiqui et al., 2022).

Sama seperti kanker pada umumnya, penanganan penyakit kanker paru dapat dilakukan melalui terapi konvensional, seperti pembedahan, terapi radiasi, dan kemoterapi, ataupun strategi terapi baru, seperti terapi sel punca dan

targeted therapy (Debela et al., 2021). Dalam pengembangan strategi terapi dan pencegahan kanker, diperlukan model yang mewakili fisiologi jaringan maupun organ tempat terjadinya kanker tersebut. Lini sel A549 merupakan sel epitel basal alveolar hipotriploid yang banyak digunakan sebagai model *in vitro* untuk sel epitel paru tipe II serta model adenokarsinoma paru. Lini sel A549 diperoleh dari kultur eksplan jaringan paru adenokarsinoma manusia. Sel ini telah banyak digunakan untuk menyelidiki perubahan biokimia pada sel kanker adenokarsinoma stadium lanjut dan menilai responnya terhadap agen kemoterapi (Korrodi-Gregório et al., 2016).

Saat ini, telah banyak penelitian dan pengembangan terapi kanker paru, khususnya yang memanfaatkan tanaman herbal. Pengobatan konvensional yang dapat menimbulkan beberapa efek samping serta memiliki biaya yang relatif mahal, membuat pasien lebih memilih untuk memanfaatkan tanaman herbal sebagai obat komplementer alternatif. Senyawa aktif dalam tanaman herbal merupakan alternatif antikanker baru karena pengobatannya dinilai sederhana dan memiliki efek samping yang minimal. Keanekaragaman hayati tumbuhan herbal menawarkan sumber daya potensial dalam pengembangan terapi komplementer untuk penyakit kanker (Nova et al., 2021). Pada kanker paru sendiri, banyak terapi herbal yang diduga memiliki potensi antikanker melalui penghambatan proliferasi sel dan jalur apoptosis (Ng et al., 2021).

Dengan demikian, penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai beberapa tanaman herbal yang berpotensi sebagai terapi komplementer dan alternatif dalam pengobatan kanker paru beserta kandungan senyawa dan aktivitas antikanker yang diujikan pada sel A549.

METODE

Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan meninjau literatur pada berbagai *database*. Pengumpulan data pustaka dilakukan dengan penelusuran jurnal nasional maupun internasional pada situs *ScienceDirect*, *Pubmed*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*herbal plant activity against lung cancer in A549 cells*” dan “*aktivitas tanaman herbal terhadap kanker paru-paru pada sel A549*”. Dari hasil penelusuran tersebut dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu pustaka 10 tahun terakhir (2013-2023) dan berkaitan dengan aktivitas dan potensi tanaman herbal terhadap kanker paru yang diujikan pada sel A549 secara *in-vitro* berupa *original research article*. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pustaka yang tidak dalam bentuk *full text* serta memuat informasi tanaman herbal yang berpotensi terhadap kanker paru tetapi tidak diujikan pada sel A549 dan tidak terdapat nilai IC₅₀. Dari beberapa jurnal yang berhasil ditemukan, terseleksi 15 jurnal yang memenuhi kriteria.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut merupakan hasil penelusuran dari jurnal yang memenuhi kriteria inklusi terkait dengan tanaman herbal yang berpotensi dan memiliki aktivitas antikanker paru berdasarkan hasil penelitian dengan melakukan uji sitotoksitas pada sel A549 (lini sel pada kanker paru).

Pada pengujian aktivitas anti kanker dari bahan alam, biasanya digunakan uji aktivitas sitotoksik dengan parameter *half maximal inhibitory concentration* (IC₅₀). IC₅₀ merupakan konsentrasi di mana suatu senyawa dapat menghambat 50% aktivitas sel target (sel kanker). Penetapan nilai IC₅₀ memungkinkan untuk membandingkan respons senyawa tunggal dalam sistem yang berbeda atau beberapa senyawa dalam sistem individu secara kuantitatif (Femina et al., 2023). Suatu ekstrak dari bahan alam dikatakan memiliki potensi aktivitas antikanker yang tinggi jika nilai IC₅₀ ≤ 20 µg/mL, tergolong cukup aktif jika nilai IC₅₀ 20–100 µg/mL, aktif lemah jika nilai IC₅₀ 100–1000 µg/mL, dan dikategorikan tidak aktif jika nilai IC₅₀ > 1000 µg/mL (Fithrotunnisa et al., 2020).

Beberapa metode yang umum digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas sitotoksik ekstrak yaitu uji kolorimetri MTT dan *Cell Counting Kit-8* (CCK-8). Prinsip uji MTT berdasarkan pada aktivitas mitokondria setiap sel hidup. Efek aktivitas sitotoksik terlihat bila warna kuning asli senyawa tetrazolium dalam reagen MTT tidak berubah menjadi ungu yang menunjukkan aktivitas mitokondria yang rendah. Semakin rendah aktivitas mitokondria, semakin rendah jumlah sel hidup. Sementara itu, efek aktivitas sitotoksik melalui uji CCK-8 didasarkan pada reduksi garam tetrazolium oleh dehidrogenase dalam sel untuk membentuk formazan berwarna oranye yang larut dalam air. Warna oranye yang

Tabel 1. Tanaman dengan Aktivitas Antikanker Paru

Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Kandungan Senyawa	IC ₅₀ dan Ekstrak	Referensi
Alga merah (<i>Gracilaria corticata</i>)	Seluruh bagian	flavonoid, tanin, saponin, terpenoid	148,55 µg/mL; Ekstrak metanol	Devi & Kumari, 2022
Jambu air (<i>Syzygium aqueum</i>)	Kulit batang	triterpenoid (asam alfitolat)	84,41 µg/mL; Ekstrak metanol	Kristanti et al., 2022
Jintan hitam (<i>Nigella sativa</i>)	Biji	fenol, flavonoid	71,94 µg/mL; Ekstrak metanol	Jacob et al., 2022

Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.)	Rimpang	Kurkumin	3,75 µg/mL; Ekstrak etanol	Chang & Chen, 2015
Mahoni (<i>Mahonia aquifolium</i>)	Kulit batang	Alkaloid (berberin)	56,36 ± 0,30 µg/mL; Ekstrak air 51,97 ± 3,27 µg/mL; Ekstrak etanol	Damjanović et al., 2020
Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i>)	Daun	Skopoletin, epikatekin	23,47 µg/mL; Ekstrak etanol	Lim et al., 201
	Biji	β-morindon, L-skopoletin, morindadiol, α-morenon	90 µg/mL; Minyak atsiri	Rajivgandhi et al., 2020
Paria gunung (<i>Cardiospermum halicacabum</i> L.)	Seluruh bagian	-	30 µg/mL; Ekstrak etanol	Charan et al., 2022
Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn)	Bunga	Flavonoid, kaloid, tanin, saponin	374,01 µg/mL; Ekstrak etanol	Fithrotunnisa et al., 2020
Saffron (<i>Crocus sativus</i> L.)	Bunga (putik)	<i>Crocin, crocetin</i>	390 ± 9,6 µg/mL (24 jam) dan 170 ± 2,5 µg/mL (72 jam); Ekstrak air	Samarghandian et al., 2013
Secang (<i>Caesalpinia sappan</i> L.)	Kayu	Flavonoid, terpenoid	90,01 µg/mL; Ekstrak aseton	Juwitaningsih et al., 2022
Sirsak (<i>Annona muricata</i>)	Daun	Poliketida (asetogenin)	5,09 ± 0,41 µg/mL; Ekstrak etil asetat	Moghadamtou si et al., 2014
Tapak liman (<i>Elephantopus scaber</i> L.)	Seluruh bagian	Isodeoxyelephan topin	10,46 µg/mL; Ekstrak kloroform	Kabeer et al., 2014
Tayuman (<i>Bauhinia acuminata</i> L.)	Daun	Terpen, fenolik, flavonoid, glikosida	54,23 ± 3,5 µg/mL; Ekstrak etil asetat	Sebastian et al., 2022
Tumbuhan paku kaki tupai (<i>Davallia denticulata</i>)	Daun	Asam Davalik	317,59 µg/mL; Ekstrak etil asetat	Hendra et al., 2022

dihasilkan berkorelasi dengan jumlah sel hidup. Uji CCK-8 memiliki sensitivitas deteksi yang lebih baik dibandingkan uji berbasis garam tetrazolium lainnya seperti MTT (Cai et al., 2019; Wang et al., 2023).

Dari hasil penelusuran pustaka diperoleh beberapa tanaman yang telah teruji memiliki aktivitas antikanker, diantaranya alga merah, jambu air, dan jintan hitam. Ekstrak metanol *G. corticata* (alga merah) diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap lini sel A549. Dari pengujian tersebut didapatkan nilai IC50 sebesar 148,55 µg/mL dengan sitotoksitas maksimum (94,23%) dan viabilitas sel minimum (34,07 %) diperoleh pada konsentrasi 200 µg/mL (Devi & Kumari, 2022). Ekstrak metanol dari kulit batang *Syzygium aqueum* (jambu air) dievaluasi aktivitas antikankernya terhadap sel kanker serviks (HeLa), kanker

payudara (T47D), dan kanker paru-paru (lini sel A549). Aktivitas ekstrak yang mengandung asam alfitolat diduga memiliki penghambatan sedang terhadap lini sel A549 dengan nilai IC50 84,41 µg/mL (Kristanti et al., 2022). Sementara itu, hasil penelitian pada ekstrak biji jintan hitam menunjukkan aktivitas antiproliferatif terhadap lini sel A549 dengan IC50 71,94 µg/mL. Efek sinergis dari antioksidan terutama fenol dan flavonoid yang terkandung dalam biji jintan hitam memiliki aktivitas antioksidan dan antiproliferatif yang sangat baik pada lini sel kanker paru A549 (Jacob et al., 2022).

Hasil ekstrak tanaman lain yang memiliki aktivitas antikanker yaitu *Curcuma longa* L. (kunyit). Pada uji MTT setelah inkubasi selama 48 jam terhadap sel A549, ekstrak rimpang kunyit yang mengandung kurkumin diduga memiliki

potensi aktivitas antikanker yang tinggi dengan nilai IC₅₀ 3,75 µg/mL. Pada ekspresi protein yang terkait dengan siklus sel dan apoptosis sel A549, ekstrak kunyit menghasilkan peningkatan ekspresi protein proapoptosis sitokrom C yang menyebabkan penyusutan sel disertai dengan tampilan sel yang membulat, adhesi sel yang buruk, dan pengurangan jumlah sel. Kurkumin yang banyak terkandung dalam rimpang kunyit memiliki efek antiinflamasi, efisien dalam menghilangkan radikal bebas, dapat menekan pertumbuhan tumor, serta menghambat proliferasi dan migrasi berbagai sel kanker (Chang & Chen, 2015).

Ekstrak air dan ekstrak etanol dari kulit batang *Mahonia aquifolium* juga menunjukkan aktivitas sitotoksik sedang terhadap sel A549 dengan IC₅₀ masing-masing $56,36 \pm 0,30$ µg/mL dan $51,97 \pm 3,27$ µg/mL. Ekstrak mahoni menunjukkan selektivitas yang baik dan potensi penggunaannya dalam terapi antikanker. Senyawa berberin dan alkaloid yang terkandung dalam batang mahoni telah dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker secara signifikan dan menunjukkan efek antikanker lainnya. Kedua senyawa tersebut menunjukkan potensi antimetastatik dengan memblokir jalur pensinyalan Wnt/β-catenin. Selain itu, berberin dapat mengaktifkan ZO-1 (Zonula Occludance-1) yang berperan dalam pembentukan persimpangan ketat sel dan secara tidak langsung mengurangi pergerakan sel (Damjanović et al., 2020).

Inkubasi sel A549 dengan ekstrak etanol dari daun *Morinda citrifolia* (mengkudu) selama 72 jam menunjukkan efek antiproliferasi secara selektif tanpa mempengaruhi sel paru normal (MRC5) dengan nilai IC₅₀ yaitu 23,47 µg/mL. Senyawa skopoletin dan epikatekin pada daun mengkudu dapat menghambat proliferasi sel dengan menginduksi penghentian siklus sel G0/

G1 dan jalur apoptosis ekstrinsik. Pemberian daun *M. citrifolia* secara oral menurunkan tumorigenesis kanker paru ganas A549, dengan meningkatkan ekspresi gen TRP53 secara signifikan, dan secara bersamaan menurunkan gen anti apoptosis BIRC5 dan JAK2/STAT3/STAT5A. Berdasarkan penelitian tersebut, ekstrak daun *M. citrifolia* dapat menjadi terapi komplementer dan alternatif pada peradangan kanker paru-paru, stres oksidatif, pertumbuhan dan metastasis (Lim et al., 2016). Selain ekstrak daun, minyak atsiri dari biji kering mengkudu juga terbukti dapat merangsang peran penghambatan dalam sel kanker A549 melalui apoptosis atau nekrosis dengan nilai IC₅₀ yaitu 90 µg/mL (Rajivgandhi et al., 2020).

Ekstrak etanol *Cardiospermum halicacabum* (paria gunung) dan *Hibiscus sabdariffa* Linn (rosella) juga dapat menjadi agen antikanker paru yang dibuktikan dengan pengujian sitotoksik pada lini sel A549. *C. halicacabum* mampu menghambat 50% pertumbuhan sel melalui induksi apoptosis pada konsentrasi 30 µg/mL dengan menginduksi secara biokimiawi dan mengganggu morfologi sel (Charan et al., 2022). Sementara itu, ekstrak etanol bunga rosella menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 374,01 µg/mL. Kandungan senyawa bunga rosella seperti flavonoid dan alkaloid diketahui dapat menginduksi aktivitas apoptosis sel kanker paru (Fithrotunnisa et al., 2020).

Penelitian sitotoksitas dari ekstrak air saffron pada lini sel A549 menunjukkan penghambatan pertumbuhan yang baik dengan aktivitas sitotoksik yang selektif. Dosis yang menginduksi penghambatan pertumbuhan sel terhadap sel A549 yaitu $390 \pm 9,6$ µg/mL (24 jam) dan $170 \pm 2,5$ µg/mL (72 jam). Saffron diketahui dapat menginduksi apoptosis dan kaspase aktif dalam sel A549 (Samarghandian et al., 2013). Ekstrak aseton dari kayu secang juga

diketahui memiliki aktivitas antikanker paru yang dibuktikan dengan nilai IC_{50} 90,01 μ g/mL pada uji sitotoksik terhadap sel A549. Senyawa brazilin, brazilein, dan senyawa lainnya yang terkandung dalam kayu secang seperti senyawa fenol dapat mempengaruhi protein yang berperan dalam apoptosis (Juwitaningsih et al., 2022).

Pengobatan dengan ekstrak etil asetat dari daun sirsak selama 72 jam menunjukkan aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap sel A549 dengan IC_{50} $5,09 \pm 0,41$ μ g/mL. Ekstrak ini secara signifikan dapat menghambat proliferasi sel A549 yang menyebabkan penangkapan siklus sel dan kematian sel terprogram melalui aktivasi jalur pensinyalan yang dimediasi mitokondria dengan keterlibatan jalur pensinyalan NF- κ B. Berdasarkan penelitian, diketahui senyawa pada daun sirsak yang bertanggung jawab atas efek antikanker tersebut adalah asetogenin (Moghadamtousi et al., 2014).

Ekstrak *Elephantopus scaber* L. (tapak liman), *Bauhinia acuminata* L. (tayuman), dan *Davallia denticulata* (tumbuhan paku kaki tupai) juga memiliki aktivitas terhadap kanker paru. Senyawa *isodeoxyelephantopin* (IDOE) yang diisolasi dari *Elephantopus scaber* L. pada pertumbuhan sel A549 menunjukkan nilai IC_{50} 10,46 μ g/mL (Kabeer et al., 2014). IDOE menghambat proliferasi sel karsinoma paru secara aktif serta menginduksi apoptosis yang dimediasi caspase-3. Sitotoksisitas ekstrak etil asetat daun *B. acuminata* menunjukkan potensi antikanker selektif terhadap berbagai lini sel A549 dengan IC_{50} yaitu $54,23 \pm 3,5$ μ g/mL (Sebastian et al., 2022). Senyawa asam davalik yang diisolasi dari *D. divaricata* memiliki aktivitas penghambat kanker paru (*cell line* A549) dengan IC_{50} 317,59 μ g/mL. Senyawa ini secara signifikan menginduksi spesies oksigen reaktif (ROS) serta aktivasi kaspase-3, -8, dan -9, sehingga menekan

pertumbuhan sel A549 dan meningkatkan aktivitas apoptosis (Hendra et al., 2022).

Dari nilai IC_{50} pada beberapa ekstrak tanaman herbal yang telah dibahas, terdapat tanaman yang memiliki potensi aktivitas antikanker paru yang tergolong sangat aktif hingga kurang aktif yang diujikan secara *in vitro* pada lini sel A549. Tanaman herbal yang sangat berpotensi sebagai antikanker paru dengan nilai $IC_{50} \leq 20$ μ g/mL yaitu ekstrak rimpang kunyit, daun sirsak, dan daun tapak liman. Nilai IC_{50} menunjukkan konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat sel kanker. Semakin rendah nilai IC_{50} suatu ekstrak, maka semakin tinggi aktivitas sitotoksik dari ekstrak tersebut. Tanaman herbal sebaiknya tidak dijadikan sebagai terapi utama, melainkan digunakan sebagai terapi komplementer (pendamping) atau terapi alternatif dalam menangani kanker.

SIMPULAN

Terdapat beberapa tanaman herbal yang potensial sebagai antikanker paru dan telah teruji secara *in vitro* pada lini sel A549, yaitu alga merah, kulit batang jambu air, biji jintan hitam, rimpang kunyit, kulit batang mahoni, daun dan minyak atsiri mengkudu, paria gunung, bunga rosella, saffron, kayu secang, daun sirsak, daun tapak liman, daun tayuman, dan daun tumbuhan paku kaki tupai. Ekstrak rimpang kunyit, daun sirsak, dan daun tapak liman diketahui memiliki potensi yang sangat baik untuk dijadikan sebagai terapi komplementer dan alternatif dalam pengobatan kanker paru karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 20$ μ g/mL. Ketiga ekstrak tersebut juga memiliki aktivitas sitotoksik yang selektif melalui penghambatan proliferasi sel dan jalur apoptosis dengan mekanisme yang berbeda-beda.

DAFTAR PUSTAKA

- Cai, L., Qin, X., Xu, Z., Song, Y., Jiang, H., Wu, Y., Ruan, H., Chen, J. 2019. Comparison of Cytotoxicity Evaluation of Anticancer Drugs between Real-Time Cell Analysis and CCK-8 Method. *ACS omega*. Vol. 4(7): 12036–12042.
- Chang, H. B., & Chen, B. H. 2015. Inhibition of Lung Cancer Cells A549 And H460 By Curcuminoid Extracts and Nanoemulsions Prepared from Curcuma longa Linnaeus. *International journal of nanomedicine*. Vol. 10: 5059–5080. <https://doi.org/10.2147/IJN.S87225>
- Charan, L.S., Lakshmi, T., Nandhakumar, S.R., Lakshmi. 2022. In Vitro Anticancer Activity of Cardiospermum halicacabum L. Against Human A549 Lung Cancer Cell Line. *HIV Nursing*. Vol 22(2): 4030-4034.
- Damjanović, A., Kolundžija, B., Matić, I.Z., Krivokuća, A., Zdunić, G., Šavikin, K., Janković, R., Stanković, J.A., Stanojković, T.P. 2020. Mahonia aquifolium Extracts Promote Doxorubicin Effects against Lung Adenocarcinoma Cells In Vitro. *Molecules*. Vol. 25(22): 5233. <https://doi.org/10.3390/molecules25225233>
- Debela, D.T., Muzazu, S.G., Heraro, K.D., Ndalama, M.T., Mesele, B.W., Haile, D.C., Kitui, S.K., and Manyazewal, T. 2021. New Approaches and Procedures for Cancer Treatment: Current Perspectives. *SAGE Open Med*. Vol. 9. <https://doi.org/10.1177%2F20503121211034366>
- Devi, G., Kumari, S.D. 2022. Phytochemical Screening, Gcms Analysis And Biomedical Applications Of Various Extracts From Gracilaria Corticate. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. Vol. 13(7): 6440–6457.
- Femina, T.A., Barghavi, V., Archana, K., Swethaa, N.G., Maddaly, R. 2023. Non-uniformity in In Vitro Drug-Induced Cytotoxicity as Evidenced by Differences in IC50 Values—Implications and Way Forward. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. Vol. 119. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107238>
- Fithrotunnisa, Q., Arsianti, A., Kurniawan, G., Qorina, F., Tejaputri, N.A., Azizah, N.N. 2020. In Vitro Cytotoxicity of Hibiscus sabdariffa Linn Extracts on A549 Lung Cancer Cell Line. *Pharmacogn J*. Vol. 12(1): 9-14.
- Hendra, R., Afham, M., Khodijah, R. 2022. Potensi Penghambatan Sel Kanker Paru dari Ekstrak Davallia denticulata. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 13(2): 185-190.
- Jacob, D., Viganini, N., Chandrasekaran, Perumal, A. 2022. Assessment of In Vitro Antioxidant, Antipsoriatic and Anticancer Activity of Methanolic Extract of Nigella sativa Seeds. *Indian J Pharm Sci*. Vol. 84(4): 883-889.
- Juwitaningsih, T., Syahputra, N., Eddiyanto, Windayani, N., Rukayadi, Y. 2022. Antibacterial and Anticancer Activities of Acetone Extract Caesalpinia sappan L.. al Kimiya: *Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*. Vol. 9(2): 82-88.
- Kabeer, F.A., Sreedevi, G.B., Nair, M.S., Rajalekshmi, D.S., Gopalakrishnan, L.P., Prathapan, R. 2014. Isodeoxyelephantopin from Elephantopus scaber (Didancao) Induces Cell Cycle Arrest And Caspase-3-Mediated Apoptosis in Breast Carcinoma T47D Cells and Lung Carcinoma A549 Cells. *Chin Med*. Vol. 9(14). <https://doi.org/10.1186/1749-8546-9-14>
- Korrodi-Gregório, L., Soto-Cerrato, V., Vitorino,

- R., Fardilha, M., Pérez-Tomás, R. 2016. From Proteomic Analysis to Potential Therapeutic Targets: Functional Profile of Two Lung Cancer Cell Lines, A549 and SW900, Widely Studied in Pre-Clinical Research. *PLOS ONE*. Vol. 11(11): e0165973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165973>
- Kristanti, A., Aung, E., Aminah, N., Takaya, Y., Aung, H. & Ramadhan, R. 2022. Bioactive triterpenoids from Indonesian medicinal plant *Syzygium aqueum*. *Open Chemistry*. Vol. 20(1): 204-211. <https://doi.org/10.1515/chem-2022-0138>
- Lim, S., Mustapha, N.M., Goh, Y., Abu Bakar, N.A.A., Mohamed, S. 2016. Metastasized Lung Cancer Suppression by *Morinda citrifolia* (Noni) Leaf Compared to Erlotinib Via Anti-Inflammatory, Endogenous Antioxidant Responses and Apoptotic Gene Activation. *Mol Cell Biochem*. Vol. 416:85–97.
- Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Paydar, M., Rouhollahi, E., Karimian, H. 2014. *Annona muricata* Leaves Induced Apoptosis in A549 Cells Through Mitochondrial-Mediated Pathway and Involvement of NF- κ B. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 14(299): 1-13.
- Ng, J.Y., Nault, H., Nazir, Z. 2021. Complementary and integrative medicine mention and recommendations: A systematic review and quality assessment of lung cancer clinical practice guidelines. *Integrative Medicine Research*. Vol. 10(1): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100452>
- Nova, R., Hoemardani, A.S., Louisa, M. 2021. Potential of herbal medicines in cancer therapy. *InaJCC*. Vol. 1(1): 32-42. <https://doi.org/10.52830/inajcc.v1i1.44>
- Rajivgandhi, G., Saravanan, K., Ramachandran, G., Li, J., Yin, L., Quero, F., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., Khaled, J.M., Manoharan, N., Li, W. 2020. Enhanced Anti-cancer Activity of Chitosan Loaded *Morinda citrifolia* Essential Oil Against A549 Human Lung Cancer Cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol. 164: 4010-4021.
- Samarghandian, S., Borji, A., Farahmand, S.K., Afshari, R., Davoodi, S. 2013. *Crocus sativus* L. (Saffron) Stigma Aqueous Extract Induces Apoptosis in Alveolar Human Lung Cancer Cells through Caspase-Dependent Pathways Activation. *BioMed Res*
- Schabath, M.B., Cote, M.L. 2019. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Vol. 28 (10): 1563–1579.
- Sebastian, D., Shankar, K.G., Ignacimuthu, S., Sophy, A.J.R., Vidhya, R., Anusha, J.R. 2022. *Bauhinia acuminata* L. Attenuates Lung Cancer Cell Proliferation: In Vitro, In Vivo And In Silico Approaches. *Phytomedicine Plus*. Vol. 2(1): 1-11.
- Siddiqui, F., Vaqar, S., Siddiqui, A.H. 2022. Lung Cancer. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>. Diakses tanggal 29 Mei 2023.
- Wang, Y., Zhang, W., Yip, H., Qu, C., Hu, H., Chen, X., Lee, T., Yang, X., Yang, B., Kumar, P., Lee, S.Y., Casimiro, J.J., Zhang, J., Wang, A., Lam, K.S. 2023. SIC50: Determining drug inhibitory concentrations using a vision transformer and an optimized Sobel operator. *Patterns*. Vol. 4(2). <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100686>
- WHO. 2022. Cancer. tersedia online di <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Diakses tanggal 29 Mei 2023.

WHO. 2020. Cancer. Tersedia online di <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
Diakses tanggal 29 Mei 2023.