

REVIEW ARTIKEL : POTENSI TANAMAN HERBAL SEBAGAI ANTI-KANKER *MULTIPLE MYELOMA*

Ziyan Z. Ramadhiany*, Rini Hendriani

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
ziyan20002@mail.unpad.ac.id
diserahkan 13/11/2023, diterima 16/12/2023

ABSTRAK

Kanker *multiple myeloma* adalah kelainan proliferasi sel plasma yang menjadi ganas dan tidak terkontrol dalam sumsum tulang. Saat ini, telah banyak penelitian mengenai terapi alternatif kanker *multiple myeloma*, salah satunya dengan tanaman herbal yang dibandingkan dengan terapi konvensional dinilai memiliki risiko efek samping yang lebih rendah. Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai beberapa tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai terapi alternatif pada kanker *multiple myeloma* yang telah diuji secara *in vitro* pada lini sel RPMI 8226. Lini sel ini berasal dari sel *myeloma* yang diperoleh dari sumsum tulang belakang pasien dengan *multiple myeloma*. Lini sel RPMI 8226 dipilih karena sensitivitasnya terhadap limfosit darah perifer (PBL), sehingga cocok digunakan untuk mempelajari imunitas tumor pada myeloma. Metode yang digunakan yaitu studi literatur dengan meninjau literatur pada beberapa sumber. Berdasarkan penelusuran pustaka, ditemukan beberapa tanaman herbal yang berpotensi sebagai anti-kanker *multiple myeloma*, yaitu Buah salju (IC_{50} 20 $\mu\text{g/mL}$), Rosella (IC_{50} 30 $\mu\text{g/mL}$), Kayu manis (IC_{50} 72 $\mu\text{g/mL}$), Ginseng India (IC_{50} 76 $\mu\text{g/mL}$), dan Mangrove tancang (IC_{50} 508,19 $\mu\text{g/mL}$). Dari ke-5 tanaman herbal tersebut, ekstrak etanol dari biji Buah salju memiliki potensi sitotoksik yang lebih besar dengan nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$.

Kata kunci: kanker *Multiple myeloma*, tanaman herbal, lini sel RPMI 8226.

ABSTRACT

Multiple myeloma cancer is a proliferative disorder of plasma cells that becomes malignant and uncontrolled in the bone marrow. Currently, there has been extensive researches on alternative therapies for multiple myeloma, including herbal plants, which are considered to have a lower risk of side effects compared to conventional therapy. The purpose of this article is to provide information on several plants with the potential for alternative therapy in multiple myeloma cancer which have been tested in vitro on the RPMI 8226 cell line. This cell line is derived from myeloma cells obtained from the bone marrow of patient with multiple myeloma. RPMI 8226 cells are chosen for their sensitivity to peripheral blood lymphocytes (PBL), making them suitable for studying tumor immunity in myeloma. The method used for this article review is a literature study by reviewing various sources. Based on the literature research, several herbal plants were found to have potential as anti-cancer for multiple myeloma, namely Ice cream bean (IC_{50} 20 $\mu\text{g/mL}$), Rosella (IC_{50} 30 $\mu\text{g/mL}$), Cinnamon (IC_{50} 72 $\mu\text{g/mL}$), Indian Ginseng (IC_{50} 76 $\mu\text{g/mL}$), and Mangrove Tancang (IC_{50} 508.19 $\mu\text{g/mL}$). Of the 5 herbal plants, the ethanol extract of Ice cream bean seeds had the greater cytotoxic potential with an IC_{50} value of $\leq 20 \mu\text{g/mL}$.

Keywords: *multiple myeloma cancer, Herbal plant, cell line RPMI 8226*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel secara abnormal dan memiliki kemampuan untuk bermetastasis ke bagian organ lain. (WHO, 2022). Hingga saat ini, kanker masih menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia. Menurut data yang diperoleh dari *Global Burden of Cancer 2020* (GLOBOCAN), di Indonesia terdapat kasus kanker sebanyak 396.914 dan kasus kematian akibat kanker sebanyak 234.511. (WHO, 2020). *Multiple myeloma* merupakan salah satu jenis kanker darah terbanyak kedua di dunia setelah leukemia dengan prevalensi di Indonesia sebesar 0,79% (Jöhrer *et al.*, 2021; Rahayuwati *et al.*, 2020 ; WHO, 2020).

Kanker *multiple myeloma* adalah kelainan proliferasi sel plasma yang menjadi ganas dan tidak terkontrol dalam sumsum tulang, ditandai dengan peningkatan abnormal dari imunoglobulin monoklonal. (Albagoush *et al.*, 2023). Kanker ini umumnya terjadi pada orang tua dengan jenis kelamin pria. (Wijaya *et al.*, 2019). Penyebab terjadinya *multiple myeloma* sangat kompleks dan masih banyak yang belum diketahui. Terdapat model progresi dua tahap yang terjadi dalam patogenesis *multiple myeloma*, pertama terjadi proliferasi klonal yang terbatas yang disebut sebagai gamopati monoklonal tak berbahaya (MGUS), di mana terjadi perubahan genetik seperti translokasi IgH atau hiperdiploidi sebagai hasil dari rangsangan antigenik; kemudian terjadi suatu peristiwa yang mengakibatkan akumulasi sel tumor dan berkembang menjadi *multiple myeloma*. Progresi ini didorong oleh perubahan genetik, perubahan lingkungan mikro di sumsum tulang, dan perubahan epigenetik. (Bakta, 2019 ; Heider *et al.*, 2021).

Hingga saat ini, pengobatan utama pada kanker dilakukan melalui terapi konvensional, seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi,

terapi target, dan tindakan operasi (bedah). Pembedahan merupakan salah satu pengobatan dengan kemungkinan penyembuhan terbesar bagi pasien kanker. Selain itu, radioterapi dan kemoterapi juga sering digunakan untuk pasien dengan kanker stadium lanjut. Namun, pengobatan tersebut memiliki biaya yang relatif mahal dan berpotensi menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. (Hosseini & Ghorbani, 2015).

Oleh karena itu, terdapat banyak penelitian untuk mencari alternatif pengobatan kanker dengan efikasi yang lebih baik dan risiko efek samping yang lebih rendah. Dalam upaya mengembangkan strategi terapi yang baru, diperlukan sebuah representasi model yang dapat mewakili struktur dan fisiologi jaringan tempat kanker tersebut terjadi. Salah satu model yang sering digunakan dalam pengembangan pengujian dan penelitian pada sel kanker *multiple myeloma* secara *in vitro* adalah lini sel RPMI 8226. Lini sel tersebut berasal dari sel *myeloma* yang diperoleh dari sumsum tulang belakang pasien dengan *multiple myeloma*. Lini sel RPMI 8226 dipilih karena memiliki sensitivitas yang baik terhadap limfosit darah perifer (PBL), sehingga cocok digunakan untuk mempelajari imunitas tumor pada myeloma. Selain itu, lini sel ini telah banyak digunakan dalam penelitian imunologi dan immuno-onkologi (Amano *et al.*, 1992). Lini sel digunakan untuk memprediksi respon klinis, mempelajari mekanisme biologis, pengujian obat, dan penelitian lainnya terkait kanker *multiple myeloma*. (Niu & Wang, 2015 ; Fernando *et al.*, 2015).

Salah satu alternatif dalam pengobatan kanker *multiple myeloma* yaitu menggunakan senyawa alami yang terdapat pada tanaman herbal. Tanaman herbal memiliki potensi untuk pengembangan terapi baru dalam mengatasi berbagai jenis penyakit karena diyakini memiliki

risiko efek samping yang lebih rendah, toksisitas yang rendah, kemampuan anti-kanker spektrum luas, dan mekanisme anti resistensi. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian *in vitro* yang menyatakan bahwa terdapat tanaman herbal yang diketahui memiliki aktivitas anti-kanker *multiple myeloma*. Selain itu, ketersediaan senyawa alami pada tanaman herbal juga lebih mudah diakses oleh masyarakat. (Hosseini & Ghorbani, 2015).

Dengan demikian, tujuan dari penulisan review artikel ini adalah untuk memberikan informasi terkait beberapa tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai terapi alternatif pada kanker *multiple myeloma*. Review artikel ini juga akan mengulas kandungan senyawa pada tanaman herbal tersebut yang berperan dalam memberikan aktivitas anti-kanker yang telah diuji secara *in vitro* pada sel RPMI 8226.

METODE

Metode yang digunakan yaitu studi literatur dengan menerapkan pendekatan tinjauan pustaka sistematis. Pendekatan ini dirancang untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menginterpretasi keseluruhan temuan terkait suatu topik penelitian. Pencarian literatur ini dilakukan di berbagai sumber diantaranya *Science Direct*, *Google Scholar*, dan *PubMed* menggunakan kata

kunci “aktivitas tanaman herbal sebagai anti-kanker *multiple myeloma* pada sel RPMI 8226” dan “*activity of herbal plants as anticancer multiple myeloma on RPMI 8226 cells*”. Setelah melakukan penelusuran, dilakukan seleksi dengan mempertimbangkan kriteria inklusi, yaitu literatur yang diterbitkan pada tahun 2013-2023 yang dapat diakses secara *fulltext* dan berupa *original research*. Literatur yang digunakan yaitu yang berkaitan dengan kanker *multiple myeloma* dan aktivitas tanaman herbal sebagai anti-kanker *multiple myeloma* secara *in vitro* pada sel RPMI 8226 disertai dengan nilai IC_{50} . Dari hasil penelusuran, didapatkan 21 jurnal yang memenuhi kriteria.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran pustaka yang memenuhi kriteria mengenai tanaman herbal yang berpotensi dan mempunyai aktivitas anti-kanker *multiple myeloma* pada sel RPMI 8226 dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Pada pengujian aktivitas anti-kanker dari tanaman herbal dapat dilakukan dengan uji sitotoksik. Metode yang digunakan dapat berupa *MTT Assay* maupun *XTT Assay*. Kedua metode tersebut berbasis kolorimetri dengan menggunakan pewarna sebagai respon terhadap viabilitas sel

Tabel 1. Tanaman herbal dengan aktivitas antikanker *multiple myeloma*

No.	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Kandungan Senyawa	IC_{50} dan Ekstrak	Pustaka
1.	Buah salju (<i>Inga edulis</i>)	Biji	Saponin	20 µg/mL : ekstrak etanol	Ferro <i>et al.</i> ,2022
2.	Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)	Seluruh bagian	Hib-ester	30 µg/mL : ekstrak etanol	Malacrida <i>et al.</i> ,2019
3.	Kayu manis (<i>Cinnamomum cassia</i>)	Kulit batang	Sinamaldehyd	72 µg/mL : ekstrak etanol	Khan <i>et al.</i> ,2016
4.	Ginseng India (<i>Withania somnifera</i>)	Akar	Withanolide D	76.1 ± 8.0 µg/mL : ekstrak etanol	Issa <i>et al.</i> ,2017
5.	Mangrove tancang (<i>Bruguiera gymnorrhiza</i>)	Kulit batang	Flavonoid dan polifenol	508,19 µg/mL : ekstrak etanol	Haryoto & Putri, 2019

berdasarkan pada aktivitas mitokondria setiap sel hidup. Pada uji MTT Assay, aktivitas sitotoksik diamati ketika warna kuning asli senyawa tetrazolium dalam reagen MTT tidak mengalami perubahan menjadi warna ungu. Sedangkan pada uji XTT Assay, aktivitas sitotoksik diamati ketika senyawa tetrazolium tidak mengalami perubahan menjadi warna jingga. Perubahan warna ini menunjukkan tingkat aktivitas mitokondria yang rendah. Adanya perubahan warna pada kedua metode tersebut menunjukkan bahwa sel memiliki tingkat aktivitas mitokondria yang lebih tinggi dan lebih banyak sel yang hidup. (Aslantürk, 2018 ; McCauley *et al.*, 2013 ; McGaw *et al.*, 2014).

Pengujian sitotoksik dilakukan dengan mempertimbangkan nilai IC_{50} sebagai parameter utama. IC_{50} merupakan nilai inhibisi 50% yang merupakan ukuran dari efektivitas suatu senyawa dalam menghambat aktivitas biologis atau pertumbuhan sel kanker. (Aykul & Hackert, 2016). Terdapat klasifikasi tingkat toksisitas suatu senyawa, yaitu jika nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ maka senyawa tersebut memiliki efek sitotoksik dengan tingkat kekuatan yang tinggi, jika nilai IC_{50} 20-100 $\mu\text{g/mL}$ maka termasuk sedang, jika nilai IC_{50} 100-1000 $\mu\text{g/mL}$ maka termasuk lemah, dan jika nilai $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$ dianggap tidak memiliki aktivitas sitotoksik. (Fithrotunnisa *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil penelusuran artikel, didapatkan beberapa tanaman yang memiliki potensi anti-kanker *multiple myeloma* pada lini sel RPMI 8226. Yang pertama adalah Bunga Salju (*Inga edulis*). Ekstrak etanol dari biji *Inga edulis* telah terbukti memiliki potensi anti-kanker terhadap sel RPMI 8226. Untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang bertanggung jawab atas efek ini, dilakukan fraksinasi pada ekstrak biji *Inga edulis* menggunakan *flash column* dengan gradien 35% hingga 100%. Hasilnya, didapatkan 13 fraksi yang kemudian diuji menggunakan

kromatografi semipreparatif. Proses isolasi dilakukan dengan *X-Select CSH C18 column* pada gradien 25% hingga 45% menggunakan MeCN + 0,1% asam format selama 80 menit dan dihasilkan 3 jenis saponin, yaitu saponin concinnoside D (1.8 mg), saponin julibroside A1 (0.9 mg), dan saponin julibroside A3 (2.0 mg). Potensi anti-kanker ekstrak *Inga edulis* telah diuji secara *in vitro* menggunakan metode XTT. Sel RPMI 8226 diuji dalam *96-well plates* dengan kepadatan 15.000 sel per sumur. Sel diperlakukan dengan fraksi uji pada konsentrasi 20 $\mu\text{g/mL}$ dan diberi peningkatan konsentrasi selama 72 jam. Kontrol positif yang digunakan adalah bortezomib. Pada akhir pengujian, sel diinkubasi dengan 50 μl larutan XTT selama 4 jam. Kemudian absorbansi dibaca pada 450 nm, didapatkan persentase proliferasi sel dengan membandingkan absorbansi sampel yang diberi perlakuan dengan kontrol lalu dikalikan dengan 100. Berdasarkan data, didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol dari biji *Inga edulis* pada fraksi 7 dengan kandungan senyawa saponin julibroside A1 dan julibroside A3 dapat menghambat 85% proliferasi sel RPMI 8226 melalui induksi apoptosis pada konsentrasi 20 $\mu\text{g/mL}$ (IC_{50}). (Ferro *et al.*, 2022).

Selain itu, terdapat Rosella (*Hibiscus sabdariffa*). Ekstrak etanol dari rosella memiliki potensi dalam pengobatan kanker *multiple myeloma* secara *in vitro* menggunakan uji MTT. Penelitian ini dilakukan dengan mempersiapkan fraksi ekstrak etanol yang telah yang diuji secara *bioassay*. Hasil dari fraksinasi ini, didapatkan dua senyawa aktif yaitu Hib-ester dan Hib-karbaldehida yang bersifat sitotoksik. Berdasarkan penelitian menggunakan uji MTT, kedua senyawa tersebut secara signifikan dapat mengurangi viabilitas dari sel RPMI 8226 dan mampu mengurangi migrasi dan invasi sel RPMI 8226, yaitu peristiwa yang terlibat dalam

proses metastasis tanpa ada efek neurotoksik pada konsentrasi aktifnya. Khususnya, Hib-ester mampu menghambat migrasi dan invasi sel lebih dari 50% dengan nilai IC_{50} sebesar 30 $\mu\text{g/mL}$. (Malacrida *et al.*, 2019).

Ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum cassia*) diketahui mengandung senyawa Sinamaldehyd yang diketahui dapat memodulasi faktor inflamasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer* yang berasal dari aktivasi sel B melalui NF- κ B yang dapat menghambat proliferasi kanker. Efek antiproliferatif dari senyawa tersebut dimediasi oleh penghambatan angiogenesis dan induksi apoptosis pada sel *multiple myeloma* (RPMI 8226). Sel RPMI 8226 dikultur dalam media serum 10% yang mengandung ekstrak kulit kayu manis. Setelah 24 jam pengobatan, ekstrak kulit kayu manis menunjukkan efek yang signifikan dengan menghambat sekitar 50% pertumbuhan sel RPMI 8226 pada konsentrasi 72 $\mu\text{g/mL}$. (Issa *et al.*, 2017).

Ginseng india (*Withania somnifera*) juga diketahui memiliki potensi anti-kanker *multiple myeloma*. Withanolide D merupakan laktone steroid yang diisolasi dari *Withania somnifera*. WND telah dilaporkan menunjukkan efek anti-kanker melalui induksi kematian sel dan apoptosis. Potensi anti-kanker ekstrak *Withania somnifera* telah diuji secara *in vitro* menggunakan metode XTT. Sel RPMI 8226 diuji dalam 96-well plates dengan kepadatan 15.000 sel per sumur dan diberi penambahan WND. Pada akhir pengujian, sel diinkubasi dengan 50 μl larutan XTT selama 4 jam. Didapatkan hasil, bahwa pemberian WND tidak hanya menunjukkan efek sitostatik, tetapi juga aktivitas sitotoksik. Hal ini dibuktikan dengan pengamatan bahwa penambahan WND selama 72 jam dapat menghambat pertumbuhan bahkan menyebabkan kematian sel RPMI 8226 dalam pengujian yang melibatkan analisis aliran

sitometri menggunakan *viability staining calcein* dan *mortality staining EH* dengan nilai IC_{50} sebesar $76.1 \pm 8.0 \mu\text{g/mL}$. (Khan *et al.*, 2016).

Mangrove tancang (*Bruguiera gymnorrhiza*) merupakan tanaman yang memiliki potensi dalam berbagai pengobatan. Diantaranya yaitu antimikroba, antikanker, dan antioksidan. Untuk memastikan bahwa tanaman tersebut memiliki sifat toksik terhadap sel myeloma, maka dilakukan pengujian sitotoksik menggunakan metode MTT Assay. Berdasarkan penelitian, ekstrak etanol dari kulit batang mangrove tancang yang mengandung senyawa polifenol dan flavonoid menunjukkan efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} sebesar 508,19 $\mu\text{g/mL}$ pada sel kanker *multiple myeloma*. Dilihat dari nilai IC_{50} tersebut, senyawa ini tergolong memiliki sifat sitotoksik yang lemah. (Haryoto dan Putri, 2019).

Dari hasil penelitian berbagai literatur yang telah dibahas, tanaman herbal tersebut menunjukkan potensi aktivitas anti-kanker *multiple myeloma* yang bervariasi, mulai dari yang memiliki efek sitotoksik yang sangat kuat hingga lemah. Ekstrak etanol dari biji Buah salju memiliki potensi sitotoksik pada sel RPMI 8226 yang lebih besar dibandingkan tanaman yang lain karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$. Semakin rendah nilai IC_{50} , semakin kuat kemampuan senyawa tersebut dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Dengan adanya penelitian mengenai pengembangan terapi ini, maka beberapa tanaman herbal tersebut dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan kanker *multiple myeloma*.

SIMPULAN

Tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai anti-kanker *multiple myeloma* dan telah diuji secara *in vitro* pada lini sel RPMI 8226, diantaranya yaitu Buah salju, Rosella, Kayu manis, Ginseng India, dan Mangrove tancang.

Dari ke-5 tanaman herbal tersebut, ekstrak etanol dari biji Buah salju memiliki potensi sitotoksik yang lebih besar karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 20$ $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak tersebut memiliki aktivitas sitotoksik dengan menghambat 85% proliferasi sel RPMI 8226 melalui induksi apoptosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Rini Hendriani S.Si., Apt., M.Si selaku pembimbing dalam penulisan ini, serta kepada Prof. Muchtaridi S.Si., Apt., M.Si.,PhD selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi Penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Albagoush, S. A., Shumway, C., Azevedo, A. M. 2023. Multiple Myeloma. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>. Diakses tanggal 31 Mei 2023.

Amano, T., Katagiri, S., Tominaga, N., Oritani, K., Tamaki, T., Kanayama, Y., Yonezawa, T., & Tarui, S. 1992. Growth inhibition of RPMI 8226 human myeloma cells by peripheral blood lymphocytes. *Acta haematologica*. Vol. 87(1-2), 37–44.

Aslantürk, Ö. S. 2018. In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages. In *Tech*. doi: 10.5772/intechopen.71923

Aykul, S., Hackert, E. M. 2016. Determination of half-maximal inhibitory concentration using biosensor-based protein interaction analysis. *Analytical Biochemistry*. Vol.508 : 97-103.

Fernando RC, de Carvalho F, Mazzotti DR, Evangelista AF, Braga WMT, de Lourdes Chauffaille M, Leme AFP, Colleoni GWB. 2015. Multiple myeloma cell lines

and primary tumors proteoma: protein biosynthesis and immune system as potential therapeutic targets. *Genes Cancer*. Vol.6(11-12): 462-471.

Ferro, A., Cretton, S., Polese, A. A. V., Endringer, D. C., Cuendet, M. 2022. Active Compounds From *Inga edulis* Martius Seeds Against Multiple Myeloma. *Natural Product Communications*. Vol. 17(11) : 1-5.

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.

Haryoto dan Putri, S. P. 2019. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol, Fraksi Heksan, Etil Asetat dan Etanol-Air dari Daun Mangrove Tancang (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap Sel Kanker Payudara T47D. The 10th University Research Colloquium : Bidang MIPA dan Kesehatan. 177-183.

Heider, M., Nickel, K., Hogner, M., dan Bassermann, F. 2021. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. Vol. 44(12). 672-681.

Hosseini, A and Ghorbani, A. 2015. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed*. 5 (2): 84-97.

Issa, M. E., Wijeratne E. M. K., Gunatilaka, A. A. L., Cuendet, M. 2017. Withanolide D Exhibits Similar Cytostatic Effect in Drug-Resistant and Drug-Sensitive Multiple Myeloma Cells. *Sec. Ethnopharmacology*. Vol.8: 1-9

Jöhrer, K., & Çiçek, S. S. 2021. Multiple Myeloma Inhibitory Activity of Plant Natural Products. *Cancers*. 13(11): 1-43.

- Khan, Rehan, Sharma, Manoj, Kumar, Lalit, Husain, Syed Akhtar, Sharma, Alpana. 2016. Cinnamon extract exhibits potent anti-proliferative activity by modulating angiogenesis and cyclooxygenase in myeloma cells. *Journal of Herbal Medicine* <http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2016.04.001>
- Malacrida, A., Cavalloro, V., Martino, E., Cassetti, A., Nicolini, G., Rigolio, R., Cavaletti, G., Mannucci, B., Vasile, F., Giacomo, M. D., Collina, S., Miloso, M. 2019. Anti-Multiple Myeloma Potential of Secondary Metabolites from *Hibiscus sabdariffa*. *Molecules*. Vol.24(13): 1-15.
- McCauley, J., Zivanovic, A., Skropeta, D. 2013. Bioassays for Anticancer Activities. *Methods in Molecular Biology*. Vol.1055: 191-205. Totowa, NJ: Humana Press.
- McGaw, L. J., Elgorashi, E. E., Eloff, J. N. 2014. 8 - Cytotoxicity of African Medicinal Plants Against Normal Animal and Human Cells. *Toxicological Survey of African Medicinal Plants*. Pages 181-233.
- Niu, N., & Wang, L. 2015. In vitro human cell line models to predict clinical response to anticancer drugs. *Pharmacogenomics*. Vol.16(3): 273–285. doi.org/10.2217/pgs.14.170
- Rahayuwati, L., Rizal, I. A., Pahria, T., Lukman, M., Juniarti, N. 2020. Pendidikan Kesehatan tentang Pencegahan Penyakit Kanker dan Menjaga Kualitas Kesehatan. *Media Karya Kesehatan*. Vol.3(1): 59-69.
- WHO. 2020. Cancer. URL: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Diakses tanggal 31 Mei 2023.
- WHO. 2020. Cancer: Indonesia. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>. Diakses tanggal 31 Mei 2023.
- WHO. 2022. Cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Diakses tanggal 31 Mei 2023.
- Wijaya, K. M., Wiratnaya, G. E., Setiawan, G. B. 2019. Prevalensi Multiple Myeloma berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, dan Lesi pada Tulang di RSUP Sanglah/ FK UNUD Periode 2013-2016. *E-jurnal Medika Udayana*. Vol.8(4): 1-7.