

## **Tanaman Obat Indonesia sebagai Kandidat Antikanker Serviks: Systematic Review**

**Dhara Almira Desideria<sup>1\*</sup>, Nuraisya Rahmadina Putri<sup>2</sup>, Muhammad Fauzil Adhim<sup>3</sup>, Asep Kadarohman<sup>4</sup>**

<sup>1\*,2,3,4</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia, Kota Bandung, Indonesia

Email: <sup>1\*</sup>dharaalmiradesideria@gmail.com, <sup>2</sup>nuraisyarahmadina10@gmail.com,  
<sup>3</sup>aziadhim04@gmail.com, <sup>4</sup>kadar@upi.edu

### **Abstract**

*Cervical cancer remains a leading cause of death among women worldwide, primarily due to Human Papilloma Virus (HPV) infection that activates oncogenic proteins E6 and E7. The use of synthetic chemotherapy often causes severe side effects, creating an urgent need for safer and more effective natural alternatives. This review aims to compare several herbal plants with reported anticancer activity against cervical cancer, including basil (*Ocimum basilicum* L.), soursop seeds (*Annona muricata* L.), Chinese petai leaves (*Leucaena leucocephala*), jengkol bark (*Archidendron jiringa*), parijsoto fruit (*Medinilla speciosa*), kuhung-kuhung leaves (*Crotalaria striata*), and lawang bark (*Cinnamomum cullilawan*). The study also analyzes the extraction solvents used and their influence on cytotoxic effectiveness. Literature searches were conducted using Publish or Perish and Google Scholar with keywords “HeLa cells,” “cervical cancer,” “anticancer,” “apoptosis,” and “plants,” covering publications from 2015–2025. From 100 screened papers, 5 articles met the inclusion criteria. The results indicate that the combination of Chinese petai leaf and jengkol bark extracts showed the strongest cytotoxic activity through synergistic interactions of alkaloids, flavonoids, and tannins. Soursop leaves also act by inhibiting complex I in mitochondria and reduce the ATP production in cytoplasm, while basil exhibited moderate activity through oxidative stress induction. In contrast, kuhung-kuhung leaves and lawang bark displayed weak effects. Overall, the findings suggest that anticancer activity is strongly influenced by secondary metabolite content and extraction methods, supporting the potential of Indonesian herbal plants as promising candidates for cervical cancer therapy.*

**Keywords:** HeLa Cells, Cervical Cancer, Anticancer, Apoptosis, Plants.

### **Abstrak**

Kanker serviks menjadi penyebab utama kematian perempuan di dunia, terutama akibat infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang mengaktifkan protein onkogen E6 dan E7. Penggunaan kemoterapi sintetik sering menimbulkan efek samping serius, sehingga diperlukan alternatif terapi dari bahan alam yang lebih aman dan efektif. Artikel ini bertujuan untuk membandingkan berbagai tanaman herbal yang telah diteliti memiliki

potensi antikanker serviks, seperti kemangi (*Ocimum basilicum L.*), daun sirsak (*Annona Muricata L.*), daun petai cina (*Leucaena leucocephala*), kulit jengkol (*Archidendron jiringa*), buah parijoto (*Medinilla speciosa*), daun kuhung-kuhung (*Crotalaria striata*), dan kulit kayu lawang (*Cinnamomum cullilawan*), serta menganalisis pelarut yang digunakan dalam ekstraksi dan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serviks. Pencarian artikel dilakukan menggunakan perangkat lunak *Publish or Perish* dan *Google Scholar*, dengan rentang publikasi antara tahun 2015 hingga 2025. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian meliputi “sel HeLa”, “kanker serviks”, “antikanker”, “apoptosis”, dan “tanaman”. Artikel yang dibahas berjenis artikel penelitian (*research article*). Artikel diseleksi dari 100 artikel, didapatkan 5 artikel yang sesuai kriteria inklusi dan sesuai dengan topik yang dibahas. Hasil telaah menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol memiliki aktivitas sitotoksik tertinggi melalui sinergi alkaloid, flavonoid, dan tanin. Daun sirsak juga aktif melalui penghambatan kompleks I di mitokondria dan mengurangi produksi ATP di sitoplasma, sedangkan kemangi memiliki potensi sedang melalui peningkatan stres oksidatif. Daun kuhung-kuhung dan kulit kayu lawang menunjukkan aktivitas lemah. Temuan ini menunjukkan bahwa efektivitas antikanker tanaman sangat dipengaruhi oleh kandungan metabolit sekunder dan pelarut ekstraksi, serta mendukung potensi tanaman herbal Indonesia sebagai kandidat antikanker serviks.

**Kata Kunci:** Sel HeLa, Kanker Serviks, Antikanker, Apoptosis, Tanaman.

## PENDAHULUAN

Kanker menempati peringkat pertama sebagai penyebab kematian yang menjadi hambatan besar untuk meningkatkan harapan hidup di seluruh dunia. Data dari GLOBOCAN 2020 menunjukkan bahwa angka kasus kanker global mencapai 19,3 juta, dengan 10 juta kematian akibat penyakit ini. Kanker serviks adalah kondisi penyakit yang termasuk dalam daftar penyebab utama kematian di seluruh dunia. Menurut data GLOBOCAN 2018, kanker serviks berada di urutan keempat untuk jumlah kasus dan tingkat kematian. Pada tahun 2018, terdapat kematian akibat kanker serviks sebesar 311.000 jiwa dari total 570 kasus kanker baru. Di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat kedua setelah kanker payudara baik dalam banyaknya kasus maupun tingkat kematian (Bray et al., 2018).

Penyebab utama kanker serviks akibat infeksi karena adanya molekul protein onkogen *Human Papiloma Virus* (HPV) yaitu E6 yang akan menonaktifkan protein p53 dan E7. Protein p53 berperan sebagai gen penghambat tumor dengan cara memicu apoptosis. Ikatan Rb dan E2F yang terlepas akan memicu poliferase berkelanjutan dapat menyebabkan kanker melalui jalur apoptosis jika sel tidak mampu menangani stres di dalamnya, hal ini disebabkan oleh protein E7 terhubung dengan Rb yang merupakan gen pengatur poliferase (Novalia. V, 2023). Secara umum, mekanisme patogenesis HPV pada kanker serviks mencakup beberapa tahap yaitu adhesi pada sel serviks, integrasi gennya serta aktivasi onkogen, perubahan menjadi tahap pra kanker, dan akhirnya transformasi menjadi kanker serviks.

Hingga saat ini, penanganan kanker masih banyak bergantung pada penggunaan obat sintetik seperti antitubulin, antimetabolit, senyawa penarget molekular, interaktor DNA, dan terapi hormon. Idealnya, obat antikanker bersifat selektif, yaitu hanya menarget sel kanker tanpa merusak sel normal. Namun, banyak obat konvensional yang menimbulkan efek samping seperti penekanan sumsum tulang, cedera gastrointestinal, toksisitas jantung, dan gangguan neurologis (Hosseini et al., 2015). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan alternatif terapi dari sumber alam yang efektif menghambat

pertumbuhan sel kanker dengan dosis rendah dan efek samping minimal (Zafrial et al., 2018). Berdasarkan penelusuran literatur banyak penelitian terkait dengan studi *in vitro* pemanfaatan tanaman Indonesia sebagai antikanker serviks, tetapi belum ada literatur yang membandingkan efektivitas tanaman-tanaman indonesia tersebut sebagai antikanker serviks. Pada tinjauan sistematis ini akan membandingkan secara langsung tanaman Indonesia yang memiliki efektivitas paling tinggi sebagai kandidat antikanker serviks.

Selain infeksi HPV, faktor risiko lain seperti aktivitas seksual berganti pasangan, infeksi menular seksual, gangguan sistem imun, serta kebiasaan merokok juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker serviks. Kondisi stres oksidatif yang tidak terkendali dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh. Untuk mengatasi hal tersebut, tubuh memerlukan asupan antioksidan yang berfungsi menetralkan radikal bebas. Indonesia sebagai negara megabiodiversitas memiliki banyak tanaman yang kaya antioksidan dan senyawa bioaktif dengan potensi antikanker (Novalia. V, 2023).

Famili *Lamiaceae* merupakan sumber penting senyawa bioaktif antikanker, termasuk *Ocimum basilicum* L. (kemangi), yang mengandung eugenol, linalool, asam rosmarinat, dan asam kafeat. Senyawa-senyawa ini terbukti mampu menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel kanker serviks. Sitarek et al. (2020) melaporkan bahwa metabolit *Lamiaceae* memodulasi jalur apoptosis dan siklus sel melalui pembentukan ROS, sedangkan Berdowska et al. (2022) menunjukkan perannya dalam regulasi gen apoptosis. Mekanisme ini menjadikan *Lamiaceae* relevan sebagai kandidat penghambat kanker serviks berbasis jalur stres oksidatif.

Famili *Annonaceae*, khususnya *Annona muricata* (sirsak), dikenal memiliki potensi antikanker serviks melalui zat bioaktif yang dominan, yaitu acetogenin. Dalam reviu Ilango et al. (2022) menyajikan bukti bahwa metabolit seperti acetogenin dapat menghambat proliferasi sel kanker serviks melalui modulasi jalur apoptosis dan penekanan gen anti-apoptotik. Ulasan lain yang diterbitkan pada *Molecules* juga menegaskan bahwa *A. muricata* mengandung acetogenin, alkaloid, dan flavonoid yang bekerja melalui penghambatan kompleks I mitokondria, sehingga menurunkan produksi ATP dan memicu kematian sel melalui mekanisme metabolismik.

Famili *Fabaceae* khususnya *Leucaena leucocephala* (daun petai cina), *Archidendron jiringa* (kulit jengkol), dan *Crotalaria striata* (daun kuhung-kuhung) dikenal menghasilkan metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan lectin yang berperan dalam aktivitas antiproliferatif dan pro-apoptotik. Usman et al. (2022) melaporkan bahwa banyak spesies *Fabaceae* menghambat pertumbuhan sel kanker serviks melalui penghentian siklus sel, induksi apoptosis, dan modulasi stres oksidatif. Potensi antikanker ini terutama disebabkan oleh interaksi sinergis antara flavonoid dan alkaloid. Dengan demikian, keberadaan *Leucaena leucocephala*, *Archidendron jiringa*, dan *Crotalaria striata* dalam famili ini memperkuat relevansinya sebagai kandidat antikanker serviks.

Famili *Melastomataceae* diketahui memiliki potensi sitotoksik dan antioksidan pada beberapa spesiesnya, termasuk *Medinilla speciosa* (parijoto). Penelitian oleh Winanta et al. (2021) menunjukkan bahwa fraksi etil asetat buah parijoto memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa, sedangkan studi oleh Artanti et al. (2020) menemukan efek sinergis antara ekstrak parijoto dan cisplatin dalam meningkatkan kematian sel kanker serviks. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa flavonoid dan tanin dalam *M. speciosa* berperan penting dalam mekanisme antikanker serviks melalui induksi stres oksidatif dan apoptosis.

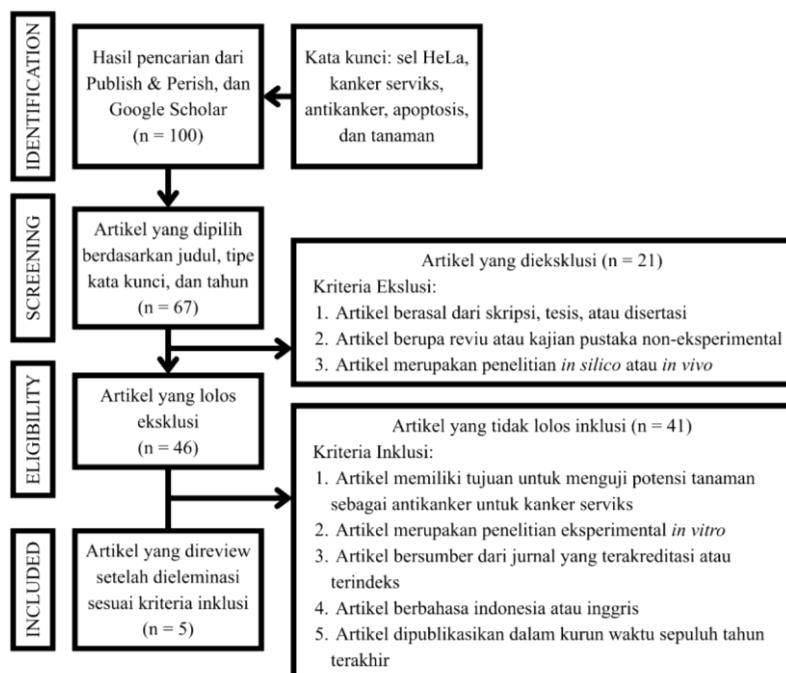
Famili *Lauraceae*, terutama genus *Cinnamomum* seperti kayu lawang, mengandung senyawa bioaktif utama seperti sinamatdehida, eugenol, dan polifenol yang berperan dalam aktivitas antikanker serviks. Hal ini menjadikan *Cinnamomum cullilawan*

berpotensi sebagai sumber alami agen antikanker, termasuk terhadap kanker serviks (Zafrial et al., 2018).

Pemanfaatan senyawa aktif dari tanaman obat menjadi salah satu alternatif dalam penemuan obat kanker baru, karena umumnya memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan kemoterapi sintetik. Obat kanker berbasis bahan alam dapat berupa ekstrak tanaman atau senyawa murni hasil isolasi metabolit sekundernya. Berdasarkan hal tersebut, artikel reviu sistematik ini bertujuan untuk mengulas dan membandingkan berbagai tanaman herbal yang telah diteliti memiliki potensi antikanker serviks, seperti kemangi (*Ocimum basilicum L.*), daun sirsak (*Annona Muricata L.*), daun petai cina (*Leucaena leucocephala*), kulit jengkol (*Archidendron jiringa*), buah parijoto (*Medinilla speciosa*), daun kuhung-kuhung (*Crotalaria striata*), dan kulit kayu lawang (*Cinnamomum cullilawan*), serta menganalisis metode ekstraksi dan efektivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker serviks. Kajian ini disusun menggunakan pendekatan PRISMA untuk memastikan analisis literatur dilakukan secara sistematis, transparan, dan dapat direplikasi.

## METODE

Jenis penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah reviu sistematik. Pencarian artikel dilakukan menggunakan perangkat lunak *Publish or Perish* dan *Google Scholar*, dengan rentang publikasi antara tahun 2015 hingga 2025, serta pencarian maksimum 100 artikel. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian meliputi “sel HeLa”, “kanker serviks”, “antikanker”, “apoptosis”, dan “tanaman”. Artikel yang dibahas berjenis artikel penelitian (*research article*). Artikel yang terkumpul kemudian diseleksi kembali dengan kriteria inklusi: 1) artikel memiliki tujuan untuk menguji potensi tanaman sebagai antikanker pada kanker serviks, 2) artikel merupakan penelitian eksperimental *in vitro*, 3) artikel bersumber dari jurnal ilmiah yang terakreditasi atau terindeks, 4) artikel berbahasa indonesia atau inggris, dan 5) artikel dipublikasikan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir. Untuk kriteria eksklusinya yaitu: 1) artikel berasal dari skripsi, tesis, atau disertasi 2) artikel berupa reviu atau kajian pustaka non-eksperimental, dan 3) artikel merupakan penelitian *in silico* atau *in vivo*.



Gambar 1. Diagram PRISMA pemilihan artikel

Penelitian ini berfokus dalam membandingkan artikel yang meneliti potensi tanaman sebagai antikanker serviks secara *in vitro*, dengan mengeksklusi artikel penelitian *in silico* dan *in vivo*, karena artikel berfokus pada data laboratorium yang telah diuji secara empiris, dan artikel ini tidak bertujuan menilai keamanan atau efektivitas secara keseluruhan dalam organisme hidup, melainkan efek langsung pada sel kanker serviks, seperti sel HeLa. Data yang diambil dari setiap artikel yang direview adalah tanaman yang digunakan, mekanisme reaksi penghambatan sel HeLa, pelarut yang digunakan, dan nilai IC<sub>50</sub> yang didapat. Data yang didapat kemudian disajikan dalam tabel, lalu nilai IC<sub>50</sub> dari setiap tanaman akan dibandingkan, dan dilakukan pengategorian efektivitas antikanker menurut *National Cancer Institute* (NCI).

## HASIL

Berdasarkan metode penelitian, 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Tahapan seleksi ditunjukkan melalui bagan alir (Gambar 1). Artikel terpilih dianalisis berdasarkan nama peneliti, tujuan, jenis penelitian, jenis tanaman, serta hasil uji pada (Tabel 1).

Tabel 1. Artikel yang termasuk dalam penelitian

No	Penulis (Tahun)	Tujuan	Tanaman	Pelarut	Mekanisme Reaksi	Hasil
1	Sari, G. N. F., Rahayu. M. P., Khairunnisa. H., & Ratna D. (2021)	Mengetahui efek sitotoksik dari herba kemangi terhadap sel HeLa dan sel Vero.	Daun Kemangi ( <i>Ocimum basilicum</i> L.)	Ekstraksi: dengan etanol 96% Fraksinasi: n-heksan, etanol, etil asetat, dan air	Jalur induksi stress oksidatif dan peroksidasi pada sel HeLa. Fraksinasi: n-lipid	Nilai IC <sub>50</sub> diperoleh pada fraksi n-heksan sebesar 120,55 µg/mL, diikuti oleh ekstrak etanol kasar (156,27 µg/mL), fraksi etil asetat (170,17 µg/mL), dan fraksi air (186,62 µg/mL). Seluruh ekstrak daun kemangi pada setiap fraksi dikategorikan sedang sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> 100-500 µg/mL) menurut NCI.
2	Qorina, F., Arsianti, A., Fithrotunnisa, a, Q., Tejaputri, N., Azizah, N. N., Putrianingsih, h, R. (2020)	Menganalisis potensi ekstrak daun <i>A. muricata</i> ( <i>sirsak</i> ) yang berasal dari Indonesia sebagai pengobatan alternatif baru untuk kanker serviks.	Daun Sirsak ( <i>Annona Muricata</i> L.)	Ekstraksi:Eta nol, etil asetat, dan heksana	Penghambatan kompleks I di mitokondria dan mengurangi produksi ATP di sitoplasma, sehingga mengakibatkan gangguan fosforilasi oksidatif dan memicu aktivasi proses apoptosis.	Nilai IC <sub>50</sub> diperoleh dari ekstrak etanol (5,91 µg/mL), diikuti oleh ekstrak etil asetat (7,56 µg/mL), dan ekstrak heksana (8,39 µg/mL). Berdasarkan NCI, semua ekstrak daun sirsak pada setiap fraksi dikategorikan kuat sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> < 100 µg/mL).

3	Noviardi. H., Yuningtyas. S., & Suwarni. D. (2019)	Menentukan efek sinergis dari kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol berdasarkan nilai sitotoksitasnya a.	Kombinasi Daun Petai Cina ( <i>Leucaena leucocephala</i> ) dan Kulit Jengkol ( <i>Archidendro n jiringa</i> )	Ekstraksi: Eta nol 70% Penghambatan replikasi DNA dan siklus fase G <sub>1</sub> /S, peningkatan ROS memicu kerusakan mitokondria dan jalur aktivasi apoptosis instrinsik.	Sinergi antara alkaloid, flavonoid, dan tanin. Penghambatan replikasi DNA dan siklus fase G <sub>1</sub> /S, peningkatan ROS memicu kerusakan mitokondria dan jalur aktivasi apoptosis instrinsik.	Kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol dengan perbandingan 1:0, 0:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:7 dan 1:9 didapat Nilai IC <sub>50</sub> secara berturut-turut terhadap sel MCF-7: 102,56; 51,76; 37,35; 28,57; 11,69; 7,5; dan 1,92 µg/mL. Terhadap sel HeLa: 137,65; 39,62; 20,91; 14,46; 9,34; 7,28; dan 1,86 µg/mL. Berdasarkan NCI, perbandingan kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol 0:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:7 dan 1:9 tergolong kuat sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> < 100 µg/mL), sedangkan kombinasi 1:0 tergolong sedang sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> 100-500 µg/mL)
4	Melinda, S., Annisaa', E., & Sasikirana, W. (2021)	Mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak buah parijoto terpurifikasi secara <i>in vitro</i> pada sel kanker serviks HeLa serta hubungannya dengan kadar total alkaloid.	Buah parijoto ( <i>Medinilla speciosa</i> )	Ekstraksi: Etanol 70% Fraksinasi: etanol, n-heksana, etil asetat, metanol	Peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan mitokondria dan jalur apoptosis, serta terganggunya integritas membran sel sehingga mempercepat kematian sel.	Nilai IC <sub>50</sub> diperoleh pada ekstrak etanol (173,88 µg/mL), fraksi n-heksana (216 µg/mL), fraksi etil asetat (95,48 µg/mL), dan fraksi metanol (271,84 µg/mL). Berdasarkan NCI, hanya fraksi etil asetat saja yang tergolong aktif sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> < 100 µg/mL), sedangkan fraksi yang lain tergolong sedang sebagai antikanker (IC <sub>50</sub> 100-500 µg/mL).
5	Nurrani, L., Tabba, S., &	Mengetahui bioaktivitas ekstrak daun	Daun kuhung-kuhungan	Ekstraksi: Etanol 70%	Ekstrak <i>Crotalaria striata</i> : merusak permeabilitas	Ekstrak daun <i>C. striata</i> memiliki aktivitas

Irawan, A. (2016)	<i>Crotalaria striata</i> dan kulit kayu <i>Cinnamomum cullilawan</i> terhadap sel kanker serviks HeLa.	( <i>Crotalaria striata</i> ) dan kulit kayu lawang ( <i>Cinnamomum cullilawan</i> )	membran, menurunkan viabilitas metabolik, dan menghambat proliferasi sehingga memicu kemati sel; sedangkan ekstrak <i>Cinnamomum cullilawan</i> hanya pada konsentrasi tinggi	antikanker lebih baik daripada kulit kayu <i>C. cullilawan</i> . Nilai IC <sub>50</sub> daun <i>C. striata</i> = 635,29 µg/mL dan IC <sub>50</sub> kulit <i>C. cullilawan</i> = 1.435,79 µg/mL, menunjukkan mekanisme serupa namun jauh lebih lemah dan efektif sebagai antikanker menurut NCI (IC <sub>50</sub> > 500 µg/mL).
----------------------	--	--	---	--

Tabel 1 menampilkan ringkasan data utama yang menjadi dasar analisis tematik pada bagian selanjutnya. Lima penelitian tersebut seluruhnya menggunakan metode eksperimen *in vitro* terhadap sel kanker serviks HeLa, dengan variasi tanaman uji meliputi herba kemangi (*Ocimum basilicum L.*), daun sirsak (*Annona muricata L.*), kombinasi daun petai cina (*Leucaena leucocephala*) dan kulit jengkol (*Archidendron jiringa*), buah parijoto (*Medinilla speciosa*), serta daun *Crotalaria striata* dan kulit kayu *Cinnamomum cullilawan*.

## PEMBAHASAN

Perbandingan hasil kelima penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak tanaman yang diuji memiliki aktivitas antikanker terhadap sel serviks HeLa dengan tingkat potensi yang berbeda-beda, bergantung pada kandungan senyawa bioaktif, polaritas pelarut ekstraksi, dan mekanisme biokimia yang terlibat. IC<sub>50</sub> (*Inhibitory Concentration 50*) adalah parameter yang digunakan untuk menunjukkan konsentrasi suatu senyawa atau ekstrak yang dibutuhkan untuk menghambat 50% pertumbuhan sel kanker HeLa. Semakin kecil nilai IC<sub>50</sub>, maka semakin kuat aktivitas sitotoksik atau kemampuan antikanker dari ekstrak tersebut. Berdasarkan klasifikasi *National Cancer Institute* (NCI), ekstrak dengan IC<sub>50</sub> < 100 µg/mL dikategorikan aktif/kuat, sedangkan 100-500 µg/mL tergolong sedang dan >500 µg/mL dianggap lemah. Sedangkan, berdasarkan nilai IC<sub>50</sub>, efektivitas antikanker dapat diurutkan dari yang paling kuat hingga paling lemah sebagai berikut: Fraksi etanol kombinasi daun petai cina–kulit jengkol (IC<sub>50</sub> = 1,86 µg/mL) > fraksi etanol daun sirsak (IC<sub>50</sub> 5,91 µg/mL) > fraksi etil asetat buah parijoto (IC<sub>50</sub> = 95,48 µg/mL) > fraksi n-heksana daun kemangi (IC<sub>50</sub> = 120,55 µg/mL) > fraksi etanol daun kuhung–kuhung (IC<sub>50</sub> = 635,29 µg/mL) > fraksi etanol kulit kayu lawang (IC<sub>50</sub> = 1.435,79 µg/mL).

Nilai IC<sub>50</sub> = 1,86 µg/mL pada fraksi etanol kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol (1:9), sesuai dengan klasifikasi *National Cancer Institute* (NCI) yang menyatakan IC<sub>50</sub> < 100 µg/mL dikategorikan aktif/kuat. Tingginya potensi ini juga berkaitan dengan penggunaan pelarut etanol, yang memiliki polaritas menengah sehingga mampu mengekstraksi beragam metabolit sekunder polar hingga semi-polar. Hal ini menandakan adanya efek sinergisme antara golongan senyawa fitokimia, terutama alkaloid, flavonoid, dan tanin (Noviardi et al., 2019). Sinergi tersebut memperkuat efek sitotoksik melalui penghambatan siklus sel pada fase G<sub>1</sub>/S dan aktivasi jalur apoptosis intrinsik. Senyawa alkaloid berperan dalam interkalasi DNA dan penghambatan

topoisomerase II, sementara flavonoid berfungsi sebagai modulator ROS yang memicu disfungsi mitokondria dan pelepasan sitokrom-c. Tanin mendukung efek ini melalui pengendapan protein dan gangguan integritas membran sel. Hasil ini sejalan dengan temuan Yang et al. (2024) yang melaporkan bahwa kombinasi senyawa polifenol dapat memperkuat aktivitas antikanker melalui peningkatan stres oksidatif terkontrol dan gangguan fungsi mitokondria.

Ekstrak etanol daun *Annona muricata* menempati urutan kedua ( $IC_{50} = 5,91 \mu\text{g/mL}$ ). Aktivitas tinggi ini berhubungan dengan keberhasilan pelarut etanol yang bersifat polar–semi-polar, sehingga mampu menarik metabolit aktif seperti acetogenin (cukup lipofilik namun tetap dapat tertarik oleh etanol) serta flavonoid yang memang larut baik pada pelarut polar. Pemilihan pelarut menjadi faktor penting karena menentukan fraksi senyawa apa yang paling dominan terekstraksi, dan pada sirsak kombinasi pelarut ini menghasilkan kandungan acetogenin yang relatif tinggi, sehingga potensi sitotoksik menjadi kuat dengan nilai  $IC_{50}$  rendah. Acetogenin bekerja dengan menghambat kompleks I rantai respirasi mitokondria sehingga menurunkan ATP seluler secara signifikan, sementara flavonoid menginduksi stres oksidatif dan menghentikan siklus sel. Temuan terkait ekstrak *Annona muricata* dalam penelitian ini sesuai dengan mekanisme biologis yang telah dilaporkan pada literatur sebelumnya. Moghadamtousi et al. (2015) menjelaskan bahwa senyawa acetogenin menghambat kompleks I rantai transpor elektron mitokondria yang menyebabkan penurunan produksi ATP seluler dan memicu apoptosis melalui jalur intrinsik. Mekanisme ini diperkuat dengan aktivasi caspase dan peningkatan kerentanan sel terhadap stres oksidatif. Selain itu, flavonoid yang turut terekstraksi oleh pelarut etanol juga berperan dalam modulasi ROS dan penghambatan proliferasi. Dengan demikian, pemilihan pelarut etanol berkontribusi langsung terhadap rendahnya  $IC_{50}$  karena berhasil menarik metabolit aktif dominan penyebab sitotoksitas.

Ekstrak etil asetat buah parijoto menunjukkan potensi sedang ( $IC_{50} = 95,48 \mu\text{g/mL}$ ). polaritas menengah pelarut memungkinkan penarikan flavonoid, antosianin, dan polifenol, yang bekerja dengan cara memodulasi ROS dan meningkatkan ekspresi caspase-3. Mekanisme ini sejalan dengan model apoptosis ROS-dependent, di mana stres oksidatif terukur memicu perubahan membran mitokondria dan fragmentasi DNA (Sitarek et al., 2020). Dibandingkan dua tanaman sebelumnya, aktivitas parijoto lebih rendah karena tidak memiliki mekanisme gangguan bioenergetik kuat seperti asetogenin atau alkaloid.

Sementara itu, ekstrak kemangi (*Ocimum basilicum* L.) menunjukkan potensi sedang ( $IC_{50} = 120,55 \mu\text{g/mL}$ ) dan memiliki aktivitas yang lebih dominan pada jalur induksi stres oksidatif dan peroksidasi lipid (Sari, G. N. F. et al., 2021). Penggunaan pelarut n-heksana yang bersifat nonpolar menyebabkan fraksi yang dihasilkan kaya akan metabolit sekunder lipofilik, terutama eugenol, linalool, methyl chavicol, dan komponen minyak atsiri lainnya. Karena n-heksana hanya mengekstraksi senyawa nonpolar, kandungan flavonoid atau polifenol polar yang berpotensi menambah aktivitas sitotoksik menjadi lebih sedikit, sehingga nilai  $IC_{50}$ -nya lebih tinggi dibandingkan ekstrak tanaman lain yang menggunakan pelarut lebih polar. Kandungan eugenol dan linalool yang bersifat lipofilik memfasilitasi penetrasi membran sel dan meningkatkan permeabilitas ion kalsium yang memicu aktivasi caspase. Dengan demikian, meskipun potensi kuantitatifnya lebih rendah daripada kombinasi petai cina-jengkol, secara mekanistik kemangi dapat menimbulkan efek pro-apoptotik yang kuat melalui peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*).

Sebaliknya, hasil penelitian oleh Nurrani et al. (2016) menunjukkan bahwa daun *Crotalaria striata* dan kulit kayu *Cinnamomum cullilawan* hanya menunjukkan aktivitas lemah terhadap sel HeLa, dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 635,29  $\mu\text{g/mL}$  dan 1.435,79

$\mu\text{g/mL}$ . Aktivitas rendah ini dikaitkan dengan rendahnya kandungan metabolit sekunder aktif yang terekstraksi menggunakan pelarut etanol 70%. Karena etanol 70% bersifat polar–semi-polar, pelarut ini cenderung mengekstraksi senyawa polar seperti flavonoid, tanin, dan glikosida, sementara metabolit lipofilik seperti terpenoid atau minyak atsiri yang biasanya memiliki aktivitas sitotoksik lebih kuat tidak terekstraksi secara optimal. Akibatnya, jumlah dan jenis senyawa aktif yang berperan dalam mekanisme antikanker menjadi terbatas, sehingga berpengaruh pada tingginya nilai  $IC_{50}$  kedua ekstrak tersebut. Kandungan eugenol dan safrol dalam *C. cullilawan* memang diketahui bersifat antimikroba, namun tidak cukup kuat dalam menginduksi apoptosis.

Ekstrak daun petai cina-kulit jengkol, daun sirsak, dan buah parijoto dengan aktivitas kuat-sedang menunjukkan mekanisme biokimia yang saling terkait dalam menghambat pertumbuhan sel HeLa. Kombinasi daun petai cina-kulit jengkol memiliki potensi tertinggi karena mengandalkan sinergi alkaloid, flavonoid, dan tanin yang bekerja melalui penghambatan siklus sel fase G<sub>1</sub>/S, peningkatan stres oksidatif terkontrol, serta disfungsi mitokondria yang memicu pelepasan sitokrom-c dan aktivasi apoptosis intrinsik. Mekanisme berbasis gangguan mitokondria ini juga terlihat pada ekstrak daun sirsak, di mana senyawa acetogenin menghambat kompleks I rantai transpor elektron, menurunkan produksi ATP, dan meningkatkan kerentanan sel terhadap apoptosis berbasis ROS. Berbeda dari keduanya, ekstrak etil asetat parijoto memperlihatkan potensi sedang karena mekanismenya lebih banyak bergantung pada induksi ROS oleh flavonoid, antosianin, dan polifenol yang memicu perubahan potensial membran mitokondria dan aktivasi caspase-3, tetapi tidak memiliki efek penghambatan bioenergetik yang kuat seperti daun sirsak maupun sinergisme multikomponen seperti daun petai cina-kulit jengkol.

Secara keseluruhan, efektivitas suatu ekstrak tidak hanya bergantung pada konsentrasi senyawa aktifnya, tetapi juga pada interaksi sinergis antar golongan senyawa, polaritas pelarut, serta afinitas terhadap target molekuler dalam sel kanker serviks. Studi-studi ini masih berbasis *in vitro*, sehingga efektivitas biologisnya belum dapat sepenuhnya digeneralisasi terhadap sistem *in vivo*.

Temuan dalam reviu ini menunjukkan bahwa kombinasi tanaman dengan profil metabolit sekunder yang berbeda memiliki potensi besar untuk menghasilkan efek sinergis dalam meningkatkan aktivitas antikanker serviks. Implikasi ini sangat penting bagi pengembangan fitofarmaka masa depan, terutama untuk kanker serviks, karena pendekatan multi-komponen dapat menargetkan berbagai jalur molekuler sekaligus mulai dari disfungsi mitokondria, modulasi ROS, hingga penghambatan proliferasi sel. Oleh sebab itu, penelitian lanjutan perlu pengujian pada model *in vivo* untuk memastikan keamanan, bioavailabilitas, dan konsistensi efek sinergis tersebut. Upaya ini dapat menjadi dasar pengembangan formulasi fitofarmaka berbasis bahan alam Indonesia yang lebih efektif, selektif, dan berpotensi menjadi alternatif terhadap terapi konvensional bagi kanker serviks.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Artikel reviu sistematik ini menunjukkan bahwa berbagai tanaman herbal memiliki potensi antikanker serviks yang berbeda-beda, bergantung pada kandungan senyawa bioaktif dan metode ekstraksi yang digunakan. Kombinasi daun petai cina dan kulit jengkol menunjukkan efektivitas paling tinggi melalui sinergisme antara alkaloid, flavonoid, dan tanin yang bekerja menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker. Ekstrak daun sirsak juga memperlihatkan aktivitas kuat dengan mekanisme penghambatan fungsi mitokondria, sedangkan ekstrak kemangi memiliki potensi sedang melalui peningkatan stres oksidatif dan aktivasi caspase. Sebaliknya, daun kuhung-

kuhungan dan kulit kayu lawang menunjukkan aktivitas lemah karena kandungan metabolit sekundernya relatif rendah dan kurang efektif pada mekanisme seluler. Secara umum, hasil kajian ini menegaskan bahwa efektivitas antikanker tanaman tidak hanya ditentukan oleh jenis senyawa tunggal, tetapi juga oleh interaksi sinergis antara berbagai kelompok metabolit sekunder. Proses ekstraksi dan jenis pelarut berperan penting dalam menentukan komposisi senyawa aktif yang dihasilkan. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengeksplorasi isolat aktif utama, menguji efek sinergis antar senyawa, serta melakukan verifikasi *in vivo* guna mendukung pengembangan fitofarmaka antikanker serviks berbasis bahan alam Indonesia.

Diperlukan penelitian lanjutan secara *in vivo* menggunakan model hewan untuk mengonfirmasi efektivitas biologis serta keamanan ekstrak tanaman yang telah diuji secara *in vitro*. Penelitian berikutnya disarankan untuk melibatkan isolasi senyawa murni, fraksinasi pelarut polaritas berbeda, dan analisis ekspresi gen apoptosis seperti *p53*, *Bax*, *Bcl-2*, serta aktivitas enzim caspase. Selain itu, pendekatan kombinasi ekstrak multikomponen seperti petai cina dan jengkol perlu diperluas terhadap tanaman lokal lain yang memiliki profil fitokimia serupa guna mengeksplorasi efek sinergis yang lebih optimal. Penelitian juga disarankan untuk mengkaji stabilitas senyawa bioaktif, bioavailabilitas, serta kemungkinan interaksi farmakologis dengan obat konvensional, agar dapat dikembangkan menjadi kandidat fitofarmaka antikanker serviks yang efektif, aman, dan ekonomis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Artanti, A. N., Pujiastuti, U. H., Prihapsara, F., & Rakhmawati, R. (2020). Synergistic Cytotoxicity Effect by Combination of Methanol Extract of Parijoto Fruit (*Medinilla speciosa* Reinw. ex. Bl) and Cisplatin Against Hela Cell Line. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 11(1), 16. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev11iss1pp16-21>
- Berdowska, I., Zieliński, B., Matusiewicz, M., & Fecka, I. (2022). Modulatory impact of Lamiaceae metabolites on apoptosis of human leukemia cells. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.867709>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA a Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Hosseini, A., Ghorbani, A. (2015). Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(2), 84-97. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4418057/>
- Ilango, S., Sahoo, D. K., Paital, B., Kathirvel, K., Gabriel, J. I., Subramaniam, K., Jayachandran, P., Dash, R. K., Hati, A. K., Behera, T. R., Mishra, P., & Nirmaladevi, R. (2022). A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. *Cancers*, 14(18), 4539. <https://doi.org/10.3390/cancers14184539>
- Melinda, S., Annisaa', E., & Sasikirana, W. (2021). Potensi sitotoksik ekstrak buah parijoto (*Medinilla speciosa*) terpurifikasi pada sel kanker serviks HeLa (Cytotoxic potential of purified parijoto fruit extracts in cervical cancer cells). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(2), 87–94. <https://doi.org/10.14710/genres.v1i2.11100>

- Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H. M., & Abdul Kadir, H. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15625–15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>
- Novalia, V. (2023). Kanker serviks. GALENICAL Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh, 2(1), 45. <https://doi.org/10.29103/jkkmm.v2i1.10134>
- Noviardi, H., Yuningtyas, S., & Suwarni, D. (2019). Sitotoksitas kombinasi ekstrak daun petai cina dan kulit jengkol terhadap sel kanker payudara dan serviks (Cytotoxicity of Petai Cina Leaves and Jengkol Pods Combinations Against Breast Cancer Cells and Cervix). Biopropal Industri, 10(2), 109. <https://doi.org/10.36974/jbi.v10i2.5329>
- Nurrani, L., Tabba, S., & Irawan, A. (2016). BIOAKTIVITAS *Crotalaria striata* DC DAN *Cinnamomum cullilawan* Bl TERHADAP SEL KANKER SERVIKS HeLa. Buletin Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat, 27(1), 1. <https://doi.org/10.21082/bullitro.v27n1.2016.1-9>
- Qorina, F., Arsianti, A., Fitrotunnisa, Q., Tejaputri, N. A., Azizah, N. N., & Putrianingsih, R. (2020). Cytotoxicity of Soursop Leaves (*Annona muricata*) against Cervical HeLa Cancer Cells. *Pharmacognosy Journal*, 12(1), 20–24. <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2020.12.4>
- Sari, G. N. F., Rahayu, M. P., Khairunnisa, H., & Ratna, D. (2021). EFEK SITOTOKSIK EKSTRAK DAN FRAKSI HERBA KEMANGI (*Ocimum basilicum* L) PADA SEL KANKER SERVIKS HELA. Cendekia Journal of Pharmacy, 5(2), 128–134. <https://doi.org/10.31596/cjp.v5i2.155>
- Sitarek, P., Merecz-Sadowska, A., Śliwiński, T., Zajdel, R., & Kowalczyk, T. (2020). An In Vitro Evaluation of the Molecular Mechanisms of Action of Medical Plants from the Lamiaceae Family as Effective Sources of Active Compounds against Human Cancer Cell Lines. *Cancers*, 12(10), 2957. <https://doi.org/10.3390/cancers12102957>
- Usman, M., Khan, W. R., Yousaf, N., Akram, S., Murtaza, G., Kudus, K. A., Ditta, A., Rosli, Z., Rajpar, M. N., & Nazre, M. (2022). Exploring the Phytochemicals and Anti-Cancer potential of the members of Fabaceae Family: A Comprehensive review. *Molecules*, 27(12), 3863. <https://doi.org/10.3390/molecules27123863>
- Winanta, A., Hanik, L. S., & Febriansah, R. (2021). Antioxidant Activity and Cytotoxic Potential of Parijoto (*Medinilla speciosa* (Reinw ex BL)) Fruit Fractions on HeLa Cell Line. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 12(2), 74. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev12iss2pp74-82>
- Yang, M., He, Y., Ni, Q., Zhou, M., Chen, H., Li, G., Yu, J., Wu, X., & Zhang, X. (2024). Polyphenolic Nanomedicine Regulating Mitochondria REDOX for innovative cancer treatment. *Pharmaceutics*, 16(8), 972. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16080972>
- Zafrial, R. M., & Amalia, R. (2018). ANTI KANKER DARI TANAMAN HERBAL. *Farmaka*, 16(1), 15–23. <https://doi.org/10.24198/jf.v16i1.17332>