



**UJI SITOTOKSIK SENYAWA SITRAL DARI  
TANAMAN SEREH DAPUR (*CYMBOPOGON  
CITRATUS* L.) TERHADAP SEL KANKER T47D**

**Skripsi**

Disusun sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Kimia

**Oleh**

**Elma Ayu Priyantika  
4311416033**

**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
2020**

## PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini bebas plagiat, dan apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Semarang, 8 Juni 2020



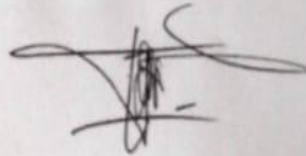
Elma Ayu Priyantika  
4311416033

## PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi ini telah disetujui oleh pembimbing untuk diajukan ke Sidang Panitia Ujian Skripsi Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang.

Semarang, 8 Juni 2020

Pembimbing



Prof. Dr. Edy Cahyono, M. Si.

NIP. 196412051990021001

## PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul Uji Sitotoksik Senyawa Sitral dari Tanaman Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap Sel Kanker T47D karya Elma Ayu Priyantika (4311416033) ini telah dipertahankan dalam Ujian Skripsi FMIPA Universitas Negeri Semarang pada tanggal 21 April 2020 dan disahkan oleh Panitia Ujian.

Semarang, 8 Juni 2020

### Panitia



Ketua

Dr. Sugianto, M. Si.  
NIP. 196102191993031001

Sekretaris

Dr. Sigit Priatmoko, M. Si.  
NIP. 196504291991031001

Penguji I

Dr. Sri Mursiti, M. Si.  
NIP. 196709131999032001

Penguji II

Dr. Nugrahaningsih WH, M. Kes.  
NIP. 196907091998032001

Penguji III/ Pembimbing

Prof. Dr. Edy Cahyono, M. Si.  
NIP. 196412051990021001

## **MOTTO DAN PERSEMBAHAN**

### **MOTTO**

Tidak perlu menunggu hari esok, jika dapat melakukan segala halnya sekarang. Hasil usaha yang kamu dapat sebanding dengan besarnya usaha yang kamu lakukan.

### **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Orang tua saya, Bapak Supriyana dan Ibu Tristiningsih yang tidak pernah lelah memberikan dukungan, nasihan, do'a, dan semangat yang tiada putusnya.
2. Aufa Ghina Apriyana, Haikal Bagus Fauzi, dan Muhammad Fadhil Fairuz selaku adik-adik saya yang selalu mendukung dan memberikan semangat.
3. Keluarga besar saya yang sudah memberikan do'a dan dukungannya tiada putusnya.
4. Andi Saputra Aji selaku teman berpetualang selama penelitian, yang telah memberikan dukungan, semangat, dan tenaganya dalam membantu menyelesaikan penelitian ini.

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis tujukan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Uji Sitotoksik Senyawa Sitral dari Tanaman Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap Sel Kanker T47D**”. Skripsi ini dapat terselesaikan tidak lepas dari bantuan semua pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberi nikmat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Dr. Sugianto, M. Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
3. Dr. Sigit Priatmoko, M. Si. selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
4. Prof. Dr. Edy Cahyono, M. Si. selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah memberikan dukungan, arahan, masukan dan semangat selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Dr. Sri Mursiti, M. Si. dan Dr. Nugrahaningsih WH, M. Kes. selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan arahan, saran dan masukan untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. Rumah Atsiri Indonesia sebagai tempat penelitian yang telah mengizinkan saya melakukan penelitian dan pengambilan data.
7. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta Fakultas Kedokteran bagian Parasitologi sebagai tempat penelitian pengujian sitotoksik.
8. Semua pihak yang belum dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dan memberikan semangat dari pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.

Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan tambahan informasi bagi para pembaca dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 8 Juni 2020

Penulis

## ABSTRAK

Priyantika, Elma Ayu. 2020. Uji Sitotoksik Senyawa Sitral dari Tanaman Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus* L.) Terhadap Sel Kanker T47D. Skripsi. Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Pembimbing Prof. Dr. Edy Cahyono, M. Si.

Kata kunci : isolasi, minyak sereh, MTT *assay*, sel T47D, sitral

Senyawa sitotoksik memiliki peranan penting dalam penghambatan sel kanker. Telah banyak penelitian dilakukan mengenai senyawa sitotoksik dalam bahan alam. Indonesia adalah salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah. Salah satu keanekaragaman hayati yang dapat digunakan dalam penghambatan sel kanker adalah tanaman sereh dapur. Senyawa sitotoksik dalam tanaman sereh dapur berupa sitral A dan sitral B. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa sitral dari tanaman sereh dapur terhadap sel kanker T47D. Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yaitu isolasi minyak sereh dapur, isolasi sitral dari minyak sereh dapur, dan uji aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D. Isolasi minyak sereh dapur dilakukan menggunakan metode distilasi uap air pada suhu 100 °C dalam selang waktu 4 jam selama 5 hari. Isolasi sitral dari minyak sereh dapur dilakukan menggunakan metode distilasi fraksinasi pengurangan tekanan dan pengujian aktivitas sitotoksik senyawa sitral dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode *Microtetrazolium* (MTT) *assay*. Sebanyak 22 kg tanaman sereh dapur menghasilkan 50 mL minyak sereh sehingga didapatkan 250 mL minyak sereh dalam 5 hari. Distilat dianalisis menggunakan GC-MS, didapatkan minyak sereh dengan kandungan utama sitral sebesar 58,89 % (sitral A) dan 35,94 % (sitral B). Sebanyak 250 mL minyak sereh didistilasi fraksinasi menghasilkan fraksi sitral. Distilat hasil fraksinasi dianalisis menggunakan GC-MS, terjadi kenaikan persentase sitral sebesar 64,00 % (sitral A) dan 36,00 % (sitral B). Metode *Microtetrazolium assay* atau MTT *assay* merupakan metode kalorimetrik, dimana pengujian didasarkan pada pembentukan warna ungu dari reaksi antara sel hidup dengan reagen MTT. Nilai IC<sub>50</sub> sampel minyak sereh sebesar 137,51 dan sampel sitral sebesar 58,66. Kedua sampel memiliki nilai IC<sub>50</sub> dibawah 500 µg/mL, sehingga dapat dinyatakan bahwa kedua sampel bersifat toksik terhadap sel kanker T47D dan dapat menghambat pertumbuhan sel tersebut. Nilai IC<sub>50</sub> sampel sitral terhadap sel T47D lebih kecil dibandingkan minyak sereh, sehingga sampel sitral berpotensi lebih baik dalam menghambat pertumbuhan sel T47D dibandingkan dengan minyak sereh.



## ***ABSTRACT***

Priyantika, Elma Ayu. 2020. Cytotoxicity Test of Citral Compounds From Lemongrass Plants (*Cymbopogon citratus* L.) on T47D Cancer Cells. Skripsi. Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Supervisor Prof. Dr. Edy Cahyono, M. Si.

Keyword : isolation, lemongrass oil, MTT assay, citral, T47D cells

Cytotoxic compounds had an important role in inhibiting cancer cells. There had been many studies conducted on cytotoxic compounds in natural materials. Indonesia was one of country that has abundant biodiversity. One of the biodiversity that can be used in inhibiting cancer cells is a lemongrass plant. Cytotoxic compounds in lemongrass plants in the form of citral A and citral B. This study aim to determined the cytotoxic activity of citral compounds from lemongrass plants against T47D cancer cells. This research was carried out in several stages, namely isolation of lemongrass oil, citral isolation from lemongrass oil, and test of cytotoxic activity against T47D cancer cells. Isolation of lemongrass oil was doing by using the method of distillation of water vapor at 100 °C in an interval of 4 hours for 5 days. Citral isolation from lemongrass oil was carried out using a pressure-reducing fractionation distillation method and testing the cytotoxic activity of the citral compound was carried out in vitro using the Microtetrazolium (MTT) assay method. As much as 22 kg lemongrass plants produced 50 mL of lemongrass oil so that 250 mL of lemongrass oil is obtained in 5 days. Distillate was analyzed using GC-MS, obtained lemongrass oil with the main content of citral as 58.89 % (A citral) and 35.94 % (B citral). As much as 250 mL of fractionated lemongrass oil produced a citral fraction. The fractionated distillates were analyzed using GC-MS, an increasing percentage of citral was 64.00 % (A citral) and 36.00% (B citral). The microtetrazolium assay method or MTT assay was a calorimetric method, where the test is based on the formation of the purple color of the reaction between living cells and MTT reagents. IC<sub>50</sub> value of lemongrass oil sample was 137.51 and citral sample was 58.66. Both samples have IC<sub>50</sub> values below 500 µg / mL, so it can be stated that both samples are toxic to T47D cancer cells and can inhibit the growth of these cells. IC<sub>50</sub> value of the citral sample against T47D cells was smaller than lemongrass oil, so that the citral sample had the potential to better inhibit the growth of T47D cells compared to lemongrass oil.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN .....	ii
PERSETUJUAN PEMBIMBING .....	iii
PENGESAHAN .....	iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN .....	v
PRAKATA .....	vii
ABSTRAK .....	viii
<i>ABSTRACT</i> .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Penyakit Kanker di Indonesia dan Upaya Pengobatannya .....	5
2.1.1 Penyakit Kanker di Indonesia .....	5
2.1.2 Sel Kanker Payudara T47D .....	6
2.1.3 Upaya Pengobatan Kanker .....	7
2.2 Zat Antikanker pada Tanaman Sereh Dapur .....	11
2.2.1 Tanaman Sereh Dapur .....	11
2.2.2 Senyawa Sitral .....	14
2.3 Isolasi dan Identifikasi Sitral dari Tanaman Sereh Dapur .....	15
2.3.1 Isolasi Minyak Sereh dari Tanaman Sereh Dapur .....	15
2.3.2 Isolasi Sitral dari Minyak Sereh .....	18
2.3.3 Identifikasi Sitral dari Tanaman Sereh Dapur .....	19

2.4 Metode Pengujian Aktivitas Sitotoksik .....	19
BAB III. METODE PENELITIAN .....	21
3.1 Lokasi Penelitian .....	21
3.2 Variabel Penelitian .....	21
3.2.1 Variabel Bebas .....	21
3.2.2 Variabel Terikat .....	21
3.2.3 Variabel Terkendali .....	21
3.3 Alat dan Bahan .....	21
3.3.1 Alat.....	21
3.3.2 Bahan .....	22
3.4 Prosedur Kerja.....	22
3.4.1 <i>Pre-treatment</i> Tanaman Sereh Dapur .....	22
3.4.2 Distilasi Uap Air Tanaman Sereh Dapur .....	22
3.4.3 Distilasi Fraksinasi Minyak Sereh .....	22
3.4.4 Analisis Sitral dari Minyak Sereh .....	23
3.4.5 Uji Aktivitas Sitotoksik terhadap Sel Kanker T47D.....	23
3.4.5.1 Panen Sel T47D .....	23
3.4.5.2 Perhitungan Sel T47D.....	23
3.4.5.3 Penanaman Sel T47D.....	23
3.4.5.4 Uji MTT <i>Assay</i> .....	24
3.4.5.5 Analisis Data.....	24
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	26
4.1 Isolasi Minyak Sereh dari Tanaman Sereh Dapur .....	26
4.2 Isolasi Sitral dari Minyak Sereh .....	30
4.3 Uji Sitotoksik Senyawa Sitral terhadap Sel Kanker T47D.....	32
4.4 Pengaruh Peningkatan Kadar Sitral terhadap Sel T47D.....	35
BAB V. PENUTUP .....	37
5.1 Simpulan.....	37
5.2 Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA .....	38
LAMPIRAN.....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Sereh Dapur.....	13
Gambar 2.2 Senyawa Sitral A dan Sitral B.....	15
Gambar 4.1 Alat Distilasi Uap Air.....	26
Gambar 4.2 Distilat Minyak Sereh .....	28
Gambar 4.3 Kromatogram GC-MS Minyak Sereh .....	28
Gambar 4.4 Spektrum Massa Senyawa Sitral.....	29
Gambar 4.5 Pola Fragmentasi Senyawa Sitral.....	30
Gambar 4.6 Sitral <i>Pro</i> Analisis.....	31
Gambar 4.7 Kromatogram GC-MS Sitral .....	32
Gambar 4.8 Kurva Penghambatan Sel Sampel Minyak Sereh .....	34
Gambar 4.9 Kurva Penghambatan Sel Sampel Sitral .....	34

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Kandungan Senyawa Kimia Minyak Sereh .....	29
Tabel 4.2 Data Perbedaan Kandungan Sitral dari Minyak Sereh .....	31
Tabel 4.3 Data Perbedaan Kandungan Sitral .....	32
Tabel 4.4 Data Persentase Penghambatan Sel Kanker T47D .....	33

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Alir Penelitian.....	42
Lampiran 2. Desain Penelitian dan Alat yang Digunakan.....	45
Lampiran 3. Perhitungan.....	47
Lampiran 4. Kromatogram GC-MS Minyak Sereh .....	49
Lampiran 5. Kromatogram GC Fraksi Minyak Sereh.....	50
Lampiran 6. Kromatogram GC-MS Sitral .....	52
Lampiran 7. Data Uji Sitotoksik .....	53
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	54

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit yang mematikan di dunia. Berdasarkan riset *World Health Organisation* (WHO) pada tahun 2012, sebanyak 32,6 juta manusia di dunia menderita kanker. Pada tahun 2018, *World Health Organisation* (WHO) juga menyatakan terdapat sekitar 18 juta kasus kanker baru di dunia dengan jumlah kematian lebih dari 9 juta jiwa. Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2018, terdapat 14 juta kasus kanker baru dan 8 juta kematian. Penderita kanker di Indonesia pada tahun 2005 mencapai 6 % dari populasi (Siswono, 2005).

Kanker payudara merupakan penyebab kematian tertinggi pada wanita di berbagai belahan dunia. Di Indonesia, sebesar 12,1 % wanita menderita kanker payudara (Meiyanto *et al.*, 2006). Mayoritas penderita kanker payudara berada di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Jumlah penderita kanker payudara berkisar dua pertiga dari jumlah penderita di dunia. Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat pertama kanker pada wanita dengan angka kejadian berkisar 36.2/100.000/tahun dengan angka kematian 18.6/100.000/tahun dan berada dalam stadium lanjut > 50% (Glabocan, 2008). Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 kanker payudara memiliki angka kejadian tertinggi pada wanita dengan angka kematian sebesar 14,7 %. Menurut *World Health Organisation* (WHO) dan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2018 mencatat kasus kematian penderita kanker payudara mencapai 627 ribu kematian.

Terdapat beberapa jenis sel kanker yang dikembangkan untuk penelitian, salah satunya adalah sel T47D. Sel kanker T47D sebagai *continuous cell* yang dikultur dari jaringan epitel duktus payudara seorang wanita. Sel ini memiliki keunggulan dibandingkan sel kanker lainnya seperti penanganannya yang mudah,

memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitasnya yang tinggi, dan mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003).

Penelitian banyak dilakukan untuk mengembangkan obat antikanker, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam. Hal tersebut dikarenakan semakin meningkatnya angka kematian penderita kanker, juga untuk meminimalkan terjadinya resistensi dan efek samping obat kanker yang sudah ada. Salah satu yang dapat dilakukan adalah mengetahui aktivitas sitotoksik dari bahan alam sehingga dapat berpotensi sebagai obat antikanker. Indonesia adalah salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah. Keanekaragaman hayati yang dimiliki Indonesia dapat berasal dari hewan maupun tanaman. Tanaman di Indonesia sangat beranekaragam dan dapat dimanfaatkan dalam berbagai hal, diantaranya sebagai hiasan rumah, bahan makanan, maupun sumber obat-obatan tradisional. Masyarakat sudah banyak memanfaatkan berbagai tanaman Indonesia untuk menyembuhkan berbagai penyakit, dengan memanfaatkan senyawa sitotoksik didalamnya. Menurut Zuhud (2011), senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker. Senyawa sitotoksik juga merupakan suatu senyawa atau zat yang dapat merusak sel normal atau sel kanker, serta digunakan untuk menghambat pertumbuhan dari sel tumor maligna (Purwanto *et al.*, 2015). Senyawa sitotoksik tersebut berpotensi sebagai obat antikanker dengan cara menghambat pertumbuhan sel kanker (Lindholm, 2005).

Tanaman yang berpotensi digunakan sebagai senyawa sitotoksik, salah satunya adalah tanaman sereh dapur. Sereh dapur merupakan salah satu komoditi yang mempunyai potensi untuk dikembangkan penggunaannya, baik sebagai bahan makanan maupun sebagai bahan baku industri. Sereh dapur banyak digunakan sebagai bumbu dalam beberapa makanan olahan, sedangkan sebagai bahan baku industri, sereh dapur dapat diolah menjadi minyak sereh. Tanaman sereh dapur juga mengandung minyak atsiri yang memberikan aroma yang khas. Tanaman sereh dapur mengandung komponen utama berupa senyawa sitral. Menurut Chaimovitsh *et al.* (2011), sitral adalah campuran dari dua monoterpen asiklik yaitu geranial



(sitral A atau *citral trans*) dan neral (sitral B atau *citral cis*). Kandungan sitral dalam tanaman sereh dapur ini dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri, antijamur, antiprotozoal, antiinflamasi, antikanker dan sariawan (Pupung, 2014).

Sebagian besar minyak atsiri diproduksi menggunakan metode yang sangat sederhana yaitu distilasi uap air. Distilasi uap air adalah suatu cara yang digunakan untuk memisahkan dan memurnikan senyawa-senyawa organik. Pada metode ini, penyulingan lebih baik digunakan untuk mengekstraksi minyak dari biji-bijian, akar, dan kayu-kayuan yang umumnya mengandung komponen minyak bertitik didih lebih tinggi, dimana metode ini cocok untuk minyak sereh dapur karena mempunyai titik didih yang tinggi sebesar 150 °C sampai 300 °C. Pada metode ini, uap yang digunakan adalah uap jenuh atau uap kelewat panas pada tekanan lebih dari 1 atm. Uap dialirkan melalui pipa yang terletak di bawah bahan, dan uap bergerak ke atas melalui bahan yang terletak di atas saringan. Pemilihan penggunaan distilasi uap air dibandingkan distilasi yang lain karena kualitas produk minyak atsiri yang dihasilkan jauh lebih sempurna dibandingkan dengan distilasi air dan distilasi uap, sehingga harga jualnya jauh lebih tinggi, penanganannya mudah dan menggunakan peralatan yang sederhana.

Pengujian sitotoksik dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan kultur sel. Metode ini digunakan sebagai penggantikan pengujian menggunakan hewan uji. Salah satu metode *in vitro* adalah metode *Microtetrazolium* (MTT) *assay*. Reaksi MTT merupakan reaksi reduksi selular yang didasarkan pada pemecahan garam tetrazolium MTT yang berwarna kuning menjadi kristal formazan berwarna biru keunguan (Basmal *et al.*, 2009). Kristal formazan tersebut menghasilkan warna ungu yang diukur absorbansinya untuk menentukan nilai IC<sub>50</sub>. Uji sitotoksik dilakukan untuk *skrining* potensi penghambatan pertumbuhan sel kanker oleh senyawa uji. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk menguji aktivitas sitotoksik senyawa sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap sel kanker T47D.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan dilatar belakang, rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Berapa besar rendemen dan kandungan sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.) ?
2. Bagaimana aktivitas sitotoksik senyawa sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap sel kanker T47D ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan dirumusan masalah, tujuan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui besar rendemen dan kandungan sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.).
2. Mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap sel kanker T47D.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Untuk para peneliti, dapat mendapatkan informasi mengenai aktivitas sitotoksik senyawa sitral dari tanaman sereh dapur (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap sel kanker T47D.
2. Untuk bidang kesehatan, dapat mendapatkan informasi mengenai alternatif obat antikanker yang berasal dari bahan alam.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Kanker di Indonesia dan Upaya Pengobatannya**

##### **2.1.1 Penyakit Kanker di Indonesia**

Kanker merupakan sel abnormal yang menyerang jaringan tubuh di sekitarnya dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker terjadi akibat proliferasi sel yang tidak terkontrol (Corwin, 2009). Kanker merupakan golongan penyakit yang ditimbulkan oleh sel tunggal yang tidak terkontrol sehingga dapat menghancurkan dan merusak sel atau jaringan normal. Sel-sel kanker dapat membentuk jaringan ganas yang dapat masuk ke jaringan di dekatnya atau *invasif*. Sel kanker juga dapat berpindah ke sel lainnya (Amalina, 2008). Pertumbuhan sel yang tidak terkontrol disebabkan adanya kerusakan DNA sehingga dapat menyebabkan *mutase* gen pengatur pembelahan sel. Mutasi gen tersebut dapat menyebabkan perubahan sel normal menjadi sel kanker (Hetu, 2008).

Kanker merupakan salah satu penyakit utama penyebab kematian di dunia. Pada tahun 2005, penderita kanker di Indonesia mencapai 6 % dari jumlah penduduk Indonesia (Siswono, 2005). Pada tahun 2012, diperkirakan terdapat 14 juta kasus baru kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker di dunia. Pada tahun 2018, *World Health Organisation* (WHO) juga menyatakan terdapat sekitar 18 juta kasus kanker baru di dunia dengan jumlah kematian lebih dari 9 juta jiwa. Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2018, terdapat 14 juta kasus kanker baru dan 8 juta kematian. Pada tahun 2012, terdapat lima jenis kanker yang ditemukan pada laki-laki di dunia yaitu kanker paru, kanker prostat, kanker kolorektum, kanker perut dan kanker hati, sedangkan jenis kanker pada perempuan dengan penderita terbanyak adalah kanker payudara, kanker kolorektum, kanker paru-paru, kanker serviks, dan kanker perut (*World Health Organization*, 2015).

Kematian yang disebabkan penyakit kanker berhubungan dengan lima kebiasaan gaya hidup dan pola makan. Faktor-faktor tersebut yaitu obesitas, diet rendah sayur dan buah, kurang aktivitas fisik, penggunaan tembakau, dan

penggunaan alkohol. Penggunaan tembakau merupakan faktor risiko penyebab kematian pada kanker secara umum sekitar 20 %. Peningkatan kasus kanker akan terjadi dalam 20 tahun mendatang dengan 70 % kasus kanker baru (Torre, 2012).

### **2.1.2 Sel Kanker Payudara T47D**

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari dalam sel-sel payudara (*World Health Organisation*, 2016). Sel kanker payudara dapat secara aktif berkembang menjadi tumor ganas setelah bertahun-tahun berkembang (*American Cancer Society*, 2016). Kanker payudara terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi untuk beberapa kasus pria juga bisa mengalaminya. Angka kematian akibat kanker lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Faktor yang mempengaruhi terletak pada perbedaan faktor risiko dan keberhasilan penanganan deteksi, serta ketersediaan pengobatan (Torre, 2012).

Pada penduduk perempuan, kanker payudara masih menempati urutan pertama kasus kanker dengan kasus kanker sebesar 43,3 % dan kasus kematian sebesar 12,9 % (Kemenkes RI, 2015). Berdasarkan data *Global Burden Cancer*, Amerika Serikat pada tahun 2015 terdapat 231.840 kasus baru kanker payudara dan sebanyak 40.290 wanita meninggal dunia. Pada tahun 2016, jumlah kasus baru meningkat menjadi 246.660 kasus dan sebanyak 40.450 wanita meninggal dunia akibat kanker payudara. Kanker payudara di Asia menempati urutan pertama penyakit pada wanita. Kejadian kanker payudara pada tahun 2012 di Asia sebesar 650.983 kasus (21,2 %) dengan kasus kematian akibat kanker payudara sebesar 231.013 (12,8 %) (*Global Burden Cancer*, 2012).

Jumlah penderita kanker payudara berkisar dua pertiga dari jumlah penderita di dunia. Pertumbuhan kanker payudara di Indonesia sangat pesat. Kasus kanker payudara berada di posisi tertinggi nomor dua setelah kanker serviks dan terus mengalami peningkatan. Terhitung sebanyak 12,1 % wanita menderita kanker payudara (Meiyanto *et al.*, 2006). Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat pertama kanker pada wanita dengan angka kejadian berkisar 36.2/100.000/tahun dengan angka kematian 18.6/100.000/tahun dan berada dalam stadium lanjut > 50 % (Glabocan, 2008). Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 kanker payudara memiliki angka

kejadian tertinggi pada wanita dengan angka kematian sebesar 14,7 %. Menurut *World Health Organisation (WHO)* dan *International Agency for Research on Cancer (IARC)* pada tahun 2018 mencatat kasus kematian penderita kanker payudara mencapai 627 ribu kematian. Penderita kanker payudara kurang lebih 200 juta populasi atau sekitar 23.140 kasus baru setiap tahunnya (Emir dan Suyatno, 2010).

Kanker payudara terjadi akibat pertumbuhan berlebihan dan tidak terkontrol dari sel atau jaringan payudara (Fanani, 2009). Kanker payudara dapat tumbuh dalam kelenjar jaringan susu maupun jaringan ikat payudara. Kanker payudara tidak tumbuh dalam waktu cepat tetapi sangat berbahaya (Suryaningsih, 2009). Sel kanker T47D merupakan *continuous cell* yang dikultur dari jaringan epitel duktus payudara seorang wanita. Sel T47D dapat tumbuh dalam media *Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640* serum. RPMI tersebut mengandung nutrisi yang dibutuhkan oleh sel seperti glukosa, asam amino, vitamin, dan garam-garam anorganik. Nutrisi tersebut sangat berguna bagi sel untuk tetap bertahan hidup dan memperbanyak diri (Amalina, 2008).

### **2.1.3 Upaya Pengobatan Kanker**

Kematian penderita kanker payudara di negara berkembang dua kali lebih besar dibandingkan di negara maju, hal ini terjadi karena kurangnya pengetahuan pola hidup masyarakat, kurangnya program deteksi awal kanker, dan rendahnya akses pengobatan bagi penderita kanker payudara (Depkes RI, 2010). Pola hidup merupakan salah satu faktor internal yang memengaruhi kesehatan seseorang. Perilaku untuk meningkatkan kesehatan dapat dikontrol dan dipilih. Pilihan seseorang terhadap sehat tidaknya aktivitas yang dilakukan dipengaruhi oleh faktor sosial kultural karakteristik individu. Perilaku yang bersifat negatif terhadap kesehatan dikenal sebagai faktor resiko (Kozier, 2004).

Berdasarkan Potter dan Perry (2005), terdapat kegiatan dan perilaku yang dapat memberikan efek pada kesehatan. Perilaku yang berpotensi memberikan efek negatif antara lain makan berlebihan atau nutrisi yang buruk, merokok, minum minuman beralkohol, stres akibat krisis kehidupan dan gaya hidup tidak sehat. Perilaku konsumsi makanan dan minuman *junk food* atau *fast food*, dan aneka

jenis makanan olahan, dapat berpotensi mempercepat pertumbuhan sel kanker (Noormindhawati, 2014). Faktor pola makan mencakup sekitar 30 % dari penyebab seluruh kanker di negara-negara barat dan hingga 20 % di negara-negara berkembang. Berdasarkan penelitian Balasubramaniam *et al.* (2013), menyatakan bahwa wanita yang mengonsumsi lemak lebih dari 30 gram per hari, memiliki dua kali lipat resiko terkena kanker. Berdasarkan *American Cancer Society* (2016), menyatakan bahwa wanita yang mengalami obesitas atau kelebihan berat badan setelah memasuki masa menopause memiliki resiko lebih tinggi menderita kanker payudara. Selain obesitas, salah satu perilaku negatif terhadap kesehatan adalah merokok. Seorang perokok tujuh kali lebih rentan terhadap penyakit kanker termasuk kanker payudara bila dibandingkan dengan non perokok (Annova, 2017). Penyelidikan epidemiologis menemukan bahwa kemungkinan perokok pasif untuk kanker payudara jauh lebih besar daripada resiko angka kejadian riwayat perokok aktif (*Asian Cancer*, 2012). Asap rokok dapat meningkatkan resiko kanker payudara karena mengandung bahan kimia dalam konsentrasi tinggi yang dapat menyebabkan kanker payudara (Savitri, 2015).

Faktor penyebab kanker payudara lainnya adalah stres. Bila seseorang setelah mengalami stres mengalami gangguan pada satu atau lebih organ tubuh sehingga yang bersangkutan tidak lagi dapat menjalankan fungsinya dengan baik, maka disebut mengalami distress (Hawari, 2001). Salah satu jenis stres yang dialami adalah stres psikososial (tekanan mental atau beban kehidupan) akan mengakibatkan stres psikobiologik yang berdampak pada menurunnya imunitas tubuh. Bila imunitas tubuh menurun maka yang bersangkutan rentan jatuh sakit baik fisik maupun mental yang dapat mengarah pada resiko munculnya sel-sel ganas yaitu sel-sel kanker. Berdasarkan *Breast Cancer Indonesia* (2017), terdapat beberapa faktor resiko penyebab kanker payudara adalah sebagai berikut:

1. Jenis kelamin: meskipun beberapa orang pria juga bisa menderita penyakit ini, hampir semua kasus kanker payudara ditemukan pada wanita,
2. Usia: secara umum, resiko kanker payudara akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia,

3. Riwayat keluarga dan genetika: seorang wanita akan lebih mungkin terkena kanker payudara jika ibunya, saudara perempuannya atau kerabatnya pernah menderita penyakit yang sama. Menurut studi klinis, sekitar 5-10 % kasus kanker payudara memiliki kaitan dengan terjadinya perubahan genetik,
4. Siklus menstruasi: wanita yang mengalami menstruasi pertama sebelum usia 12 tahun atau mengalami menopause setelah usia 55 tahun memiliki faktor resiko yang lebih tinggi terserang kanker payudara,
5. Pola makan: asupan makanan dengan kandungan lemak yang tinggi secara berkepanjangan dapat meningkatkan resiko kanker payudara,
6. Melahirkan: wanita yang tidak pernah melahirkan atau melahirkan anak pertama pada usia di atas 35 tahun beresiko tinggi terserang kanker payudara,
7. Penggunaan obat: asupan kontrasepsi atau menjalani terapi penggantian hormon secara berkelanjutan selama lebih dari 5 tahun,
8. Riwayat kanker: riwayat keganasan kanker tertentu seperti penyakit Hodgkin, kanker paru-paru, kanker usus besar, atau riwayat kanker pada masa kanak-kanak.

Berbagai upaya pengobatan kanker payudara tidak menjamin kesembuhan total dari penderitanya. Kegagalan yang sering terjadi dalam upaya pengobatan kanker dikarenakan rendahnya selektifitas obat-obat antikanker dan sensitivitas sel kanker itu sendiri. Usaha penemuan obat baru yang aman dan selektif terhadap pengobatan sel kanker dengan mengetahui pengaruh molekuler terhadap sel kanker perlu dilakukan, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam. Banyak penelitian yang menunjukkan pemanfaatan bahan alam sebagai obat antikanker untuk meminimalkan terjadinya resistensi dan efek samping obat kanker yang sudah ada. Pemanfaatan bahan alam tersebut dapat dilakukan dengan mengetahui aktivitas sitotoksik dari bahan alam sehingga dapat berpotensi sebagai obat antikanker.

Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Zuhud, 2011). Senyawa

sitotoksik juga merupakan suatu senyawa atau zat yang dapat merusak sel normal atau sel kanker, serta digunakan untuk menghambat pertumbuhan dari sel tumor maligna (Purwanto *et al.*, 2015). Senyawa sitotoksik tersebut berpotensi sebagai obat antikanker dengan cara menghambat pertumbuhan sel kanker (Lindholm, 2005). Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai obat antikanker adalah tanaman sereh dapur. Tanaman ini mengandung senyawa utama sitral yaitu sitral A dan sitral B, yang dapat berpotensi sebagai senyawa sitotoksik untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Menurut Tamam (2016), beberapa senyawa yang dapat dijadikan sebagai senyawa sitotoksik sebagai berikut:

1. Vincristine dan Viblastine

Senyawa-senyawa golongan alkaloid ini dapat digunakan sebagai senyawa sitotoksik, biasanya digunakan dalam pengobatan penyakit leukemia pada anak kecil. Salah satu tanaman yang mengandung vincristine dan vinblastine adalah tanaman tapak dara.

2. Taxol

Taxol merupakan senyawa aktif yang digunakan sebagai senyawa antikanker dalam melawan sel kanker ovarium. Senyawa ini dapat diisolasi dari kulit pohon tanaman *Taxus brevifolia*. Jumlah senyawa ini dalam tanaman induk relative sangat kecil yaitu 0,001 %. Sekarang sudah ditemukan senyawa semi sintesisnya yang dibuat dari daun *Taxus brevifolia*.

3. Champtothecin

Senyawa jenis alkaloid ini berasal dari *Camptotheca acuminata* yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1966. Senyawa ini bekerja melawan tumor dengan cara menghambat proses DNA-topoisomerase I, yaitu menghambat pembelahan sel tumor dan membunuhnya.

4. Benzofuran, Santon, dan Fenilkumarin

Senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam tanaman bintangor atau *Calliphylum* sp. terbukti dapat digunakan sebagai senyawa sitotoksik. Kulit batang kayu dari tanaman bintangor sering digunakan sebagai salah satu ramuan obat cina untuk obat kanker (Tanjung *et al.*, 2019).



## 5. Calotetrapterin

Penelitian ilmiah sudah dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa sitotoksik dari tanaman bintangor Kalimantan. Tanaman bintangor dengan jenis *Calophyllum tetrapterum* ternyata memiliki kandungan senyawa aktif berupa Calotetrapterin A, Calotetrapterin B, dan Calotetrapterin C. Ketiga senyawa aktif ini terbukti dapat digunakan sebagai senyawa antikanker pada sel kanker leukemia (sel murin leukemia P 388) dan menunjukkan hasil yang baik (Tanjung *et al.*, 2019).

## 6. Oligomer Resveratrol

Oligamer resveratrol merupakan salah satu senyawa yang terdapat dalam tanaman famili *Dipterocarpaceae* atau yang lebih dikenal dengan nama tanaman meranti atau kamfer. Senyawa ini mempunyai aktivitas biologi pada uji farmakologi, seperti anti-HIV, antibakteri, antifungal, antioksidan, antiinflamasi dan antikanker (Muhtadi dan Peni, 2013).

## 7. Polifenol

Senyawa polifenol merupakan senyawa yang mempunyai banyak fenol dalam molekulnya. Senyawa ini dapat dijumpai dalam berbagai jenis tanaman, salah satunya adalah tanaman sarang semut Papua. Tanaman sarang semut Papua mengandung senyawa polifenol yang dapat dimanfaatkan sebagai senyawa antioksidan, antimikroba, antidiabetes, dan antikanker (Subroto dan Saputro, 2006).

## 2.2 Zat Antikanker pada Tanaman Sereh Dapur

### 2.2.1 Tanaman Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus* L.)

*Cymbopogon citratus* L. atau yang sering dikenal di Indonesia dengan nama tanaman sereh dapur termasuk dalam famili *gramineae* (rumput-rumputan) dan genus *cymbopogon*. Sereh dapur merupakan tanaman tahunan (perennial) dan stolonifera (berbatang semu). Sereh dapur memiliki daun yang memanjang seperti pita, makin ke ujung makin meruncing dan berwarna hijau, sebagaimana layaknya famili rumput-rumputan yang lain seperti ilalang dan padi. Tanaman sereh dapur mampu tumbuh sampai 11 – 5 meter dengan daunnya yang berwarna hijau muda, kasar, dan mempunyai aroma yang kuat (Wijayakusuma, 2005). Panjang daunnya

berkisar 0,6 – 1,2 meter yang tersusun pada stolon. Rumput ini tidak berbunga dan tidak menghasilkan biji meskipun dibiarkan tidak dipangkas dalam kondisi dan waktu tertentu (Feryanto, 2006). Tanaman sereh dapur mempunyai sistem klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Devisio : Magnoliophyta  
Kelas : Liliopsida  
Sub kelas : Commelinidae  
Ordo : Poales  
Family : Poaceae  
Sub family : Panicoideae  
Genus : *Cymbopogon*  
Spesies : *Citratus*

Nama Binomial : *Cymbopogon citratus* (Muhlisah, 2008).

Sereh dapur tumbuh liar di daerah-daerah tropis seperti Indonesia, Malaysia, Vietnam, India, Amerika Tengah, sebagian Amerika Selatan dan Afrika. Tanaman sereh dapur juga dapat tumbuh pada iklim dingin namun produktivitasnya akan menurun. Sereh dapur lebih menyukai daerah dengan limpahan cahaya matahari yang besar, curah hujan tidak terlalu berlimpah (minimal 1500 mm/tahun), serta ketinggian hingga 1000 meter dpl (paling baik 100 – 400 meter). Cuaca yang panas dan sinar matahari akan merangsang pembentukan minyak dalam tanaman. Tanaman ini tumbuh baik pada tanah yang ber-*drainase* baik, bertekstur ringan, lempung berpasir, sampai pasir berdebu (Feryanto, 2006). Salah satu jenis tanaman sereh dapur yang berkembang di Indonesia adalah *Cymbopogon citratus*. Jenis ini memiliki harga yang relatif murah diantara tanaman sereh yang lain, kandungan sitral tanaman sereh dapur jenis *Cymbopogon citratus* juga relatif tinggi dibandingkan jenis tanaman sereh lainnya (Feryanto, 2006). Tanaman sereh dapur dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Tanaman Sereh Dapur

Tanaman sereh dapur mengandung 0,4 % minyak atsiri dengan komponen yang terdiri dari geranial (sital A) sebesar 10 – 48 %, neral (sital B) sebesar 3 – 43 %, linalool sebesar 1,2 – 3,4 %, nerol sebesar 0,8 – 4,5 %, geraniol sebesar 2,6 – 40 %, *geranyl acetate* sebesar 0,1 – 3 %, dan borneol sebesar 5 % (Ewansiha *et al.*, 2012). Kandungan utama tanaman sereh dapur berupa senyawa sitral. Minyak sereh dapur atau *lemongrass* memiliki aroma khas lemon yang disebabkan oleh senyawa bergugus aldehid yaitu sitral sebagai senyawa utama minyak sereh dapur. Minyak sereh dapur merupakan salah satu jenis minyak atsiri terpenting sebagai sumber sitral. Sitral digunakan sebagai bahan baku pembuatan senyawa-senyawa ionon. Ionon adalah golongan senyawa aromatik sintesis yang banyak digunakan sebagai pewangi dalam berbagai macam parfum dan kosmetik (Feryanto, 2006).

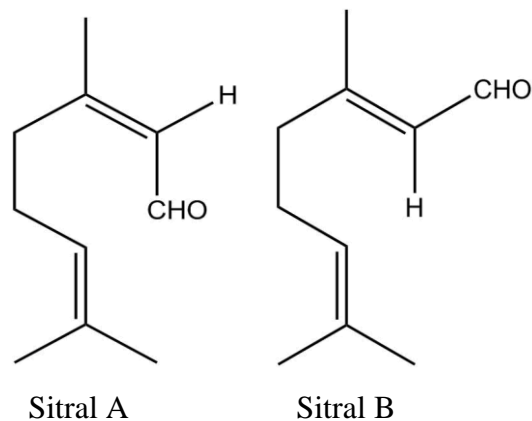
Minyak sereh dapur banyak digunakan secara meluas dalam bidang industri kimia dan farmasi. Dalam bidang kimia, minyak sereh dapur digunakan sebagai bahan baku dalam pembuatan kosmetik, parfum, deodoran, aerosol, pewangi sabun, pembersih lantai dan detergen. Dalam bidang farmasi, minyak sereh dapur digunakan sebagai sumber vitamin A, obat-obatan, antiseptik internal maupun secara eksternal, untuk bahan analgesik, haemolitik atau sebagai antizymatik serta sebagai obat sakit perut. Minyak sereh dapur juga dilaporkan memiliki kegunaan sebagai antimikroba, antiserangga, aktivitas antikanker. sitral A dan sitral B menunjukkan potensi mempunyai aktivitas antibakteri dalam minyak. Pada

penelitian lain, ditemukan bahwa tiga komponen utama dalam minyak sereh bekerja sebagai antibakteri. Komponen sitral A (geranial) dan sitral B (neral) secara individu bekerja pada bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Dalam jumlah yang kecil minyak sereh dapur digunakan pada industri makanan dan minuman seperti anggur, saus, permen, rempah-rempah dan sebagai *flavour agent* dalam makanan atau minuman. Minyak sereh dapur juga bermanfaat sebagai bahan yang digunakan di bagian luar yaitu untuk keperluan obat sakit kepala, sakit gigi dan ramuan air mandi (Feryanto, 2006).

### 2.2.2 Senyawa Sitral

Senyawa sitral adalah campuran dari dua monoterpen asiklik yaitu geranial (sitral A atau trans sitral) dan neral (sitral B atau cis sitral) (Chaimovitch *et al.* 2011). Sitral merupakan senyawa nonpolar yang memiliki gugus aldehyd (Surburg dan Panten, 2006). Senyawa sitral merupakan senyawa intermediet untuk sintesis komponen penyedap dan pengharum seperti ionon, metil ionon, dan vitamin A juga vitamin E (Shahzadi *et al.*, 2014). Senyawa sitral banyak terkandung dalam berbagai tumbuhan, salah satunya adalah tanaman sereh dapur. Kandungan utama minyak sereh dapur berupa sitral. Batang tanaman sereh dapur mengandung minyak atsiri yang memberikan aroma yang khas.

Kandungan sitral dalam tanaman sereh dapur dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri, antijamur, antiprotozoal, antiinflamasi, antikanker serta sariawan (Pupung, 2014). Minyak atsiri sereh dapur dapat digunakan sebagai *flavoring agent*, campuran parfum, dan bahan pewangi sabun (Rubiyanto dan Fitriyah, 2016). Pada penelitian Carović-Stanko *et al.* (2010), menunjukkan bahwa minyak atsiri sereh dapur dengan komponen utama sitral (geranial dan neral) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* dan *Escherichia coli*. Pada penelitian Kurniawati (2010), menyatakan bahwa tanaman sereh menyebabkan apoptosis atau kematian sel dalam sel kanker dimana pada konsentrasi sitral 1 gram sereh dalam air panas, sitral dapat memicu apoptosis dalam sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Senyawa sitral A dan sitral B dapat ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Senyawa Sitral A dan Sitral B

Kandungan sitral dalam tanaman sereh dapur sudah banyak diteliti. Menurut analisa dari standar mutu EOA, tanaman sereh dapur memiliki kandungan sitral sebesar 75-78 %. Menurut SNI No. 06-3953-199, kandungan sitral pada tanaman sereh dapur sebesar 80,2 %. Penelitian yang dilakukan Ariyani *et al.* (2008), ekstraksi minyak atsiri dari tanaman sereh dapur dengan menggunakan pelarut metanol, aseton, dan n-heksana. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelarut metanol menghasilkan *yield* yang paling besar yaitu sebesar 6,73 %. Penelitian lain dari Slamet *et al.* (2013), menunjukkan bahwa ekstraksi tanaman sereh dapur menghasilkan rendemen sebesar 0,52 % dan kadar sitral sebesar 71,84 %. Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa metode distilasi uap air pada perlakuan bahan baku tanaman sereh dapur rajang memungkinkan menghasilkan rendemen minyak atsiri paling tinggi apabila proses distilasi dikontrol secara optimal.

## 2.3 Isolasi dan Identifikasi Sitral dari Tanaman Sereh Dapur

### 2.3.1 Isolasi Minyak Sereh dari Tanaman Sereh Dapur

Minyak sereh atau *lemongrass* merupakan golongan dari minyak atsiri yang terdapat pada tanaman sereh dapur. Minyak atsiri adalah zat cair yang mudah menguap bercampur dengan persenyawaan padat yang berbeda dalam hal komposisi dan titik cairnya, larut dalam pelarut organik dan tidak larut dalam air. Berdasarkan sifat tersebut, maka minyak atsiri dapat diekstrak dengan empat metode, yaitu penyulingan (*distillation*), pressing (*expression*), ekstraksi dengan pelarut (*solvent ekstraksion*), dan absorpsi oleh menguap lemak padat (*enfleurage*).

Metode yang sering digunakan untuk mengisolasi minyak atsiri adalah penyulingan (Sentosa, 2004).

Penyulingan adalah suatu proses pemisahan secara fisik suatu campuran dua atau lebih produk yang mempunyai titik didih yang berbeda dengan cara mendidihkan terlebih dahulu komponen yang mempunyai titik didih rendah terpisah dari campuran. Penyulingan merupakan metode yang cocok untuk minyak atsiri yang tidak mudah rusak oleh panas, seperti minyak cengkeh, minyak sereh wangi, minyak sereh dapur, minyak nilam, minyak akar wangi, minyak pala dan minyak jahe (Widiastuti, 2012). Jumlah minyak yang menguap bersama-sama uap air ditentukan oleh 3 faktor, yaitu:

1. Besarnya tekanan uap yang digunakan,
2. Berat molekul dari masing-masing komponen dalam minyak,
3. Kecepatan minyak yang keluar dari bahan (Sentosa, 2004).

Penyulingan minyak atsiri terdiri dari penyulingan langsung (*direct distillation*) dan penyulingan tidak langsung (*in-direct distillation*). Isolasi minyak sereh dari tanaman sereh dapur menggunakan metode penyulingan langsung atau *direct distillation*, karena tanaman sereh dapur memiliki tingkat ketebalan yang cukup besar, teksturnya agak keras, berat jenisnya juga besar sehingga diharapkan dengan menggunakan metode penyulingan langsung ini, bahan dapat menguap dengan sempurna serta uap air mampu berpenetrasi kedalam bahan tersebut. Penyulingan secara langsung merupakan metode penyulingan dimana bahan dipanaskan dengan air mendidih yang berada dalam suatu ketel penyulingan, dengan demikian penguapan air dan minyak dapat berlangsung secara bersamaan (Feryanto, 2006).

Setelah panen, daun sereh hendaknya langsung disuling untuk menghindari kehilangan minyak karena penguapan. Sereh dapur sebaiknya dirajang dahulu sampai panjangnya sekitar 10 – 15 cm dan secepatnya dimasukkan ke dalam ketel suling. Perajangan ini berfungsi untuk memperbesar *bulk density* bahan, sehingga secara kuantitas dapat dimasukkan lebih banyak bahan ke dalam ketel suling. Perajangan ini berpengaruh terhadap rendemen minyak yang dihasilkan karena pada saat proses perajangan terdapat sejumlah kecil minyak yang menguap ke udara

bebas. Ketel suling bervolume 3000 liter mampu menampung bahan olah 800 – 1000 kg sereh yang sudah dirajang. Penyulingan dilakukan dengan penyulingan uap air (pada tekanan 1 atm atau diatas 1 atm), dengan waktu penyulingan antara 1 hingga 3 jam, tergantung pada jumlah uap dan jumlah bahan yang diolah. Rendemen minyak yang dihasilkan bervariasi antara 0,2 – 0,4 % basis basah (Feryanto, 2006).

Isolasi minyak sereh dari tanaman sereh dapur dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satunya adalah metode distilasi uap air. Pemilihan sistem penyulingan ini karena bahan yang digunakan berupa batang dan daun sehingga minyak atsiri yang dihasilkan lebih banyak, penyulingan lebih singkat dan bahan yang disuling tidak menjadi gosong. Bahan yang akan disuling sebaiknya dipotong-potong terlebih dahulu. Hal ini bertujuan untuk mempermudah pelepasan minyak atsiri. Bahan yang dipotong harus segera disuling karena bila tidak segera diproses maka minyak atsiri yang mempunyai sifat mudah menguap, sebagian akan teruapkan sehingga hasil total minyak atsiri yang diperoleh akan berkurang dan komposisi minyak atsiri akan berubah sehingga akan mempengaruhi hasilnya.

Pada metode distilasi uap air, pemisahan minyak atsiri dari bahan alam didasarkan pada volatilitas bahan (Rydberg *et al.*, 2004). Pada distilasi uap air, uap yang diumpankan akan memberikan panas vaporisasi sehingga bahan yang akan didistilasi akan memanaskan. Uap tersebut mendorong sel-sel pada jaringan tanaman sereh dapur membuka sehingga komponen *volatile* termasuk sitral akan terbebas. Komponen-komponen *volatile* akan menguap dan bergabung dengan uap sebagai campuran fase gas. Campuran fase gas kemudian melalui ketel suling menuju proses kondensasi. Minyak atsiri yang diinginkan adalah minyak murni yang tidak bercampur dengan air, sehingga diperoleh dua fase yang terpisah setelah distilat dikondensasi. Minyak atsiri akan berada di atas lapisan air, kemudian minyak atsiri dipisahkan dan disimpan (Monk, 2004). Distilasi uap air digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial atau campuran dari berbagai senyawa menguap. Selama pemanasan, uap terkondensasi dan distilat (terpisah sebagai 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor (Seidel, 2006).

Minyak sereh dapur harus disimpan dalam wadah yang terlindung dari udara dan cahaya, dan bebas dari air sebelum dimasukkan ke dalam wadah penyimpanan. Media simpan yang paling baik adalah botol-botol tertutup berwarna gelap sehingga tidak tembus cahaya. Penyimpanan minyak sereh perlu diperhatikan dengan baik karena sangat berpengaruh terhadap kualitas minyak, terutama kadar sitralnya, apalagi untuk penyimpanan dalam jangka waktu lama yang memungkinkan terjadinya degradasi kualitas minyak, seperti terjadinya oksidasi aldehid, hidrolisa ester, polimerisasi, dan resinifikasi (Feryanto, 2006).

### **2.3.2 Isolasi Sitral dari Minyak Sereh**

Ekstrak awal yang didapatkan dari metode isolasi bahan alam merupakan campuran dari berbagai senyawa. Ekstrak awal ini sulit dipisahkan dengan metode pemisahan tunggal untuk didapatkan senyawa tunggal yang diharapkan. Oleh karena itu, ekstrak awal dapat dipisahkan dalam suatu fraksi yang memiliki kesamaan polaritas dan ukuran molekul. Pemisahan ekstrak awal tersebut dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu ekstraksi cair-cair atau dengan kromatografi cair vakum (KCV), kromatografi kolom (KK), *size-exclusion chromatography* (SEC), *solid-phase extraction* (SPE), dan distilasi fraksinasi (Sarker *et al.*, 2006). Pemisahan ekstrak awal sereh dapur dilakukan dengan distilasi fraksinasi.

Distilasi fraksinasi ini menggunakan prinsip pengurangan tekanan untuk mendapatkan senyawa yang diharapkan. Distilasi fraksinasi merupakan suatu proses pemisahan senyawa tertentu dari campurannya berdasarkan titik didih senyawa tersebut. Distilasi fraksinasi menggunakan kolom distilat bertingkat untuk memisahkan senyawa tertentu dari campurannya, dimana senyawa dengan titik didih terendah akan menguap terlebih dahulu dan dikondensasi pada pipa kondensor. Senyawa tersebut akan berkumpul dalam tabung hati sebagai fraksi I. Senyawa dengan titik didih yang lebih tinggi akan menguap dan terkumpul pada tabung hati yang lain sebagai fraksi II dengan menaikkan suhu pemanasan (Nurlina, 2012).



### 2.3.3 Identifikasi Sitral dari Tanaman Sereh Dapur

Minyak atsiri mengandung campuran senyawa dan sifatnya yang mudah menguap pada suhu kamar. Minyak atsiri pada tanaman sereh dapur dan senyawa sitral minyak sereh dikarakterisasi menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Pada penggunaan GC-MS, efek penguapan dapat dihindari bahkan dapat dihilangkan sama sekali (Agusta, 2000). GC-MS merupakan instrument gabungan yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu zat dalam suatu sampel dimana GC berfungsi sebagai alat pemisah berbagai campuran komponen dalam sampel, sedangkan MS berfungsi untuk mendeteksi masing-masing komponen yang telah dipisahkan. GC-MS berguna untuk memisahkan senyawa yang diharapkan dari suatu sampel berdasarkan massanya. Senyawa yang akan dipisahkan harus memiliki temperatur yang signifikan antara 30 hingga 300°C (Chauhan, 2014).

### 2.4 Metode Pengujian Aktivitas Sitotoksik

Uji sitotoksik merupakan uji secara *in vitro* yang digunakan untuk mendeteksi angka ketoksikan suatu senyawa dengan menggunakan kultur sel. Sistem kultur sel yang dilakukan merupakan uji kualitatif dengan menetapkan kematian sel. Dasar dari uji sitotoksik adalah bahwa sistem penetapan aktivitas biologis seharusnya memberikan kurva dosis respon yang menunjukkan hubungan lurus dengan jumlah sel (Anggraini, 2008). Syarat yang harus dipenuhi untuk sistem uji sitotoksik adalah sistem pengujian harus dapat menghasilkan kurva dosis dan respon yang reproduibel dengan variabilitas yang rendah, kriteria respon harus menunjukkan hubungan linier dengan jumlah sel serta informasi yang didapat dari kurva dosis dan respon harus sejalan dengan efek yang muncul pada *in vivo*. Salah satu metode yang umum digunakan untuk menetapkan jumlah sel adalah metode MTT.

Uji MTT adalah uji yang sensitif, kuantitatif dan terpercaya. Reaksi MTT merupakan reaksi reduksi selular yang didasarkan pada pemecahan garam tetrazolium MTT yang berwarna kuning menjadi kristal formazan berwarna biru keunguan (Basmal *et al.*, 2009). Metode perubahan warna tersebut digunakan untuk mendeteksi adanya proliferasi sel. Sel yang mengalami proliferasi, mitokondria sel

akan menyerap MTT sehingga sel-sel tersebut akan berwarna ungu akibat terbentuknya kristal tetrazolium atau formazan (Depamede *et al.*, 2009). Amalina (2008) menyatakan bahwa uji sitotoksik digunakan untuk menentukan parameter nilai IC<sub>50</sub>. Nilai IC<sub>50</sub> menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50 % dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel. Semakin besar harga IC<sub>50</sub> maka senyawa tersebut semakin tidak toksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang bersifat toksik pada sel. Menurut Melannisa (2004), nilai IC<sub>50</sub> lebih dari 500 µg/mL menunjukkan suatu senyawa tidak toksik terhadap sel kanker. Penghambatan sel dinyatakan dalam % dihitung berdasarkan rumus :

$$\% \text{ Penghambatan} = \frac{(A - B) - (C - B)}{(A - B)} \times 100 \%$$

Keterangan :

A = Absorbansi rata-rata kontrol sel

B = Absorbansi rata-rata kontrol media

C = Absorbansi rata-rata sampel uji

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Berdasarkan hasil analisis GC-MS, didapatkan lima puncak spektrum minyak sereh dapur yang menunjukkan lima kandungan senyawa yaitu linalool, sitral A, sitral B, geraniol dan *geranic acid*. Kandungan utama minyak sereh dapur berupa sitral A sebesar 58,89 % dan sitral B sebesar 35,94 %.
2. Minyak sereh dapur dan sitral menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D, dimana nilai  $IC_{50}$  minyak sereh dapur sebesar 137,51 dan  $IC_{50}$  sitral sebesar 58,66. Senyawa sitral memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik dibandingkan dengan minyak sereh.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penggunaan metode lain untuk dapat memisahkan sitral A dan sitral B.
2. Perlu dilakukan penelitian terkait mekanisme penghambatan sel akibat pengaruh peningkatan kadar minyak sereh dapur dan sitral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abcam. (2007). T47D (Human Ductal Breast Epithelial Tumor Cell Line). *Whole Cell Lysate ab 14899*.
- Agusta A. (2000). *Minyak Atsiri Tumbuhan Tropika Indonesia*. Bandung: ITB Press.
- Amalina, N. (2008). *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Merica Hitam (Piper nigrum L.) terhadap Sel HeLa*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.1-17.
- American Cancer Society. (2016). *What Is Cervical Cancer*. American Cancer Society, World Health Organization.
- Anggraini, P. (2008). *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Kemukus (Piper cubeba L.) terhadap Sel HeLa*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.1-28.
- Ariyani, F., Laurentia E. S., dan Felycia E. S. (2008). *Ekstraksi Minyak Atsiri dari Tanaman Sereh dengan Menggunakan Pelarut Metanol, Aseton, dan N-Heksana*. Surabaya: 124-133.
- Balasubramaniam, V., Baker, C.D., Burg, C.J., Deterding, R.R., Federico, M.J., dan Halbower, A. (2013). *Respiratory Tract and Mediastinum; Tuberculosis*. United States: Mc Graw Hill, pp: 539-540.
- Basmal, J., Amini S., Sugiyono dan Murniyati. (2009). *Seminar Nasional Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*. Jakarta: iii-208.
- Breast Cancer Indonesia. (2017). *Kanker Payudara*. Hospital Authority Indonesia.
- Burdall, E.S., Hanby M.A., Landsdown, R.J.M., dan Speirs. (2003). *Breast Cancer Cell Line. Breast Cancer Res*, 5(2): 89-95.
- Cancer Chemoprevention Research Center. (2009). *Prosedur Tetap Panen Sel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Cancer Chemoprevention Research Center. (2009). *Prosedur Tetap Perhitungan Sel*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Cancer Chemoprevention Research Center. (2013). *Protokol Uji Sitotoksik Metode MTT*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Carović-Stanko, K., Orlic, S., Politeo, O., Strikic, F., Kolak, I., Milos, M., dan Satović, Z. (2010). *Composition and Antibacterial Activities of Essential Oils of Seven Ocimum taxa. Food Chemistry*, 119, 196-201.
- Charras, G dan Paluch, E. (2008). *Blebs Lead The Way: How to Migrate without Lamellipodia*. *Nat Rev Mol Cell Bio* 9: 730-736.
- Chauhan. (2014). *In-vitro Analysis of Antibacterial Activity of Ocimum Sanctum Against Pathogenic Bacteria and Quantification of Ursolic Acid and Oleanolic Acid*. *Journal Pharm*, 13-17.
- Corwin, E. J. (2009). *Buku Saku Patofisiologi Corwin*. Jakarta: Aditya Media.
- Depamede, S. N., dan Rosyidi, A. (2009). *Penghambatan Poliferasi Limfosit Mencit Balb/C oleh Ekstrak Testis Sapi Bali: Peran TGF-β*. *Media Peternakan* 32(2): 95-103.
- Depkes RI. (2010). *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Depkes RI.

- Dewi, L.K., Dwi L. F., Windhi H., Vivi N., dan Chandrawati C. (2018). Studi Perbandingan Metode Isolasi Ekstraksi Pelarut dan Destilasi Uap Minyak Atsiri Kemangi terhadap Komposisi Senyawa Aktif. *Jurnal Rekayasa Bahan Alam dan Energi Berkelanjutan* Vol. 2, No. 1, 13-19.
- Emir, T. P. dan Suyatno. (2010). *Bedah Onkologi Diagnostik dan Terapi*. Jakarta: Sagung Seto.
- Erlin, Putri. (2016). Efektivitas Antibakteri Fraksi Aktif Serai (*Cymbopogon citratus*) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Syifa Medika*, Vol. 6 No. 2.
- Fanani, A. (2009). *Kamus Kesehatan*. Yogyakarta: Citra Pustaka.
- Feryanto. (2006). Minyak Serai Dapur atau Lemongrass Oil. *Jurnal Teknik Pomits*.2 (1): 93-97.
- Glabocan. (2008). *Estimated Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted Life Years (DALYs) Worldwide in 2008*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- Global Burden Cancer. (2012). Global Burden Cancer Fact Sheets I: *Lung Cancer*.
- Global Burden Cancer. (2015). Global Burden Cancer Fact Sheets II: *Lung Cancer*.
- Hawari, Dadang. (2001). *Manajemen Stres, Cemas, dan Depresi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Heti, D. (2008). *Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Herba Sisik Naga (Drymoglossum piloselloides Presl) terhadap Sel T47D*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta: 1-18.
- International Agency for Research on Cancer, G. (2012). *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- International Agency for Research on Cancer, G. (2018). *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- Kurniawati, N. (2010). *Sehat dan Cantik Alami Berkat Khasiat Bumbu Dapur*, Hal 90-92. Bandung: Tim Redaksi Qanita.
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Situasi Penyakit Kanker*. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan 2015.
- Kozier, B. (2004). *Fundamental of Nursing: Concepts, Process and Practice (7th ed)*. New Jersey: Prentice -Hall, Inc.
- Lindholm, P. (2005). *Cytotoxic Compounds Of Plant Origin-Biological and Chemical Diversity*. Sweden: Uppsala University.
- Magdalena, N. V dan Kusnadi, J. (2015). Antibakteri Dari Ekstrak Kasar Daun Gambir Metode Microwave-Assisted Extraction Terhadap Bakteri Patogen. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(1): 124-135.
- Meiyanto, E. S., Da'I, M. dan Agustina, D. (2006). *Efek Antiproliferatif Pentagamavunon-0 terhadap Sel Kanker Payudara T47D*. Semarang: Universitas Gadjah Mada 1-5.
- Melannisa, R. (2004). *Pengaruh PVG-1 Pada Sel Kanker Payudara T47D yang Diinduksi 17 $\beta$ -Estradiol: Kajian Antiproliferasi, Pemacuan Apoptosis, dan Antiangiogenesis*, Tesis, 50-51. Yogyakarta: Program Pasca Sarjana UGM.

- Monk, P. (2004). *Physical Chemistry: Understanding Our Chemical World*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Muhlisah, F. (2008). *Temu-temuan dan Empon- empon, Budidaya dan Manfaatnya*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Muhtadi dan Peni. (2013). Pemisahan Senyawa-Senyawa yang Bersifat Sitotoksik terhadap Sel Murin Leukemia P388 dari Ekstrak Metanol Kulit Batang *Dipterocarpus confertus* Sloot (Dipterocarpaceae). *Jurnal Biomedika*, Vol. 5, No. 1, Hal. 8-16.
- Noormindhawati, Lely. (2014). *Jurus Ampuh Melawan Penuaan Dini*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Potter, P. A dan Perry, A. G. (2005). *Buku Ajar Fundamental Keperawatan Konsep, Proses, dan Praktik Edisi 4*. Jakarta: EGC.
- Purwanto, I., Ali K., dan Sutaryo. (2015). *Internasional Collaborative Project Of University Gadjah Mada*. Yogyakarta: ETD UGM.
- Reid T, Warren R, Kirn D. (2002). Intravascular adenoviral agents in cancer patients: Lessons from clinical trials. *Cancer Gene Ther.* 9:979–986.
- Rochman, Abdul. (2008). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Rubiyanto, D., dan Fitriyah, D. (2016). Isolasi Cis dan Trans-Sitral dari Minyak Atsiri Kemangi (*Ocimum citriodorum*, L) dengan Metode Ekstraksi Bisulfit dan Metode Destilasi Uap. *Indonesian Journal of Essential Oil*, 1(1), 1-11.
- Rydberg, J., Cox, M., Musikas, C., dan Choppin, G.R. (2004). *Solvent Extraction Principles and Practice*, Second Edition, Revised and Expanded. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Salni. (2003). *Senyawa Antibakteri Penginfeksi Kulit dari Karimunting (Rhodomyrtus tomentosa (ait) hassk) dan Uji Efektifitas Sediaan Salepnya*. Bandung: Disertasi ITB.
- Savitri, Astrid. (2015). *Kupas Tuntas Kanker Payudara, Leher Rahim, dan Rahim*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Seidel V., (2006). Initial and bulk extraction. In: Sarker SD, Latif Z, & Gray AI, editors. *Natural Products Isolation*. 2nd ed. Totowa (New Jersey). Humana Press Inc. hal. 31-5.
- Sentosa, Ginting. (2004). *Pengaruh Lama Penyulingan Terhadap Rendemen Dan Mutu Minyak Atsiri Daun Serai Wangi*. Malang: Fakultas Pertanian Universitas Brawijaya.
- Shahzadi P., Muhammad, A., Mehmood, F., Chaudhry, M.Y. (2014). Synthesis of 3, 7-Dimethyl-2, 6-Octadienal Acetals from Citral Extracted from Lemon Grass, *Cymbopogon citrates* L. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*, 6(1), 28-31.
- Slamet., Supranto., dan Riyanto. (2013). Studi Perbandingan Perlakuan Bahan Baku dan Metode Distilasi Terhadap Rendemen dan Kualitas Minyak Atsiri Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus*). *ASEAN Journal of Systems Engineering*, Vol. 1, No.1. hal 25-31.
- Subroto, M. A dan Saputro. (2006). *Gempur Penyakit dengan Sarang Semut*. Jakarta: Penerbit Swadaya.
- Surburg, H. dan Panten, J. (2006). *Common Fragrance and Flavor Materials*. Weinheim: Wiley.

- Suryaningsih, K., E. (2009). *Kupas Tuntas Kanker Payudara*. Yogyakarta: Paradigm Indonesia.
- Tamam, Badrut. (2009). *Herbal Indonesia Berkhasiat. Bukti Ilmiah dan Cara Racik*. Vol. 8. Trubus.
- Tanjung, Mulyadi., Tjitjik, S. T., Ratih, D. S., Baharrani, D. K., Muhammad, F. R., dan Yana, M. S. (2019). Calotetrapterins A-C, Three New Pyranoxanones and Their Cytotoxicity from The Stem Bark of *Calophyllum tetrapterum* Miq. *Natural Product Research*.
- Torre, L. A. (2012). *Global Cancer Statistics*. Journal CA a Cancer J Clin. Hal. 87-108.
- Widiastuti. (2012). *Sukses Agribisnis Minyak Atsiri*. Yogyakarta: Pustaka Baru Pers.
- Wijayakusuma. (2005). *Ramuan Lengkap Herbal Taklukkan Penyakit*. Jakarta: Pustaka Bunda.
- Wogo, H. E., Mere, J. K. & Gauu, I. (2016). Identifikasi Senyawa Organik Ekstrak Etil Asetat Dari Minyak Sereh Dapur (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf Hasil Pemurnian Lempung Terinterkalasi Anilin, *J. Sains dan Terapan Kimia*, 10, 2:54-65.
- World Health Organization. (2012). *Managing for Rational Medicine Use*. Geneva: WHO 2012.
- World Health Organization. (2015). *Managing for Rational Medicine Use*. Geneva: WHO 2015.
- World Health Organization. (2016). *Managing for Rational Medicine Use*. Geneva: WHO 2016.
- World Health Organization. (2018). *Cancer Mortality and Morbidity*. Geneva: WHO 2018.
- Zuhud, E. A. (2011). *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Jakarta: Agromedia Pustaka.