

BOESPAN-HERB : INOVASI KAPSUL BERBASIS NANOENKAPSULASI DENGAN BAHAN EKSTRAK TEMU KUNCI (*Boesenbergia pandurata* Roxb.) SEBAGAI UPAYA MENGHAMBAT PERTUMBUHAN SEL KANKER PAYUDARA

Mochammad Aqilah Herdiansyah¹, Amelia Julia Tria Fetty¹, Mochamad Radika Tory Alifiansyah², Dhea Anggraini², Qiara Amelia Putri Priyono²

¹ Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Indonesia

² Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Indonesia

¹moch.agilah.herdiansyah-2020@fst.unair.ac.id, ²mochamad.radika.tory-2020@ff.unair.ac.id,

³amelia.julia.tria-2020@fst.unair.ac.id, ⁴dhea.anggraini-2020@ff.unair.ac.id,

⁵qiara.amelia.putri-2020@ff.unair.ac.id

Abstract

The incidence of breast cancer continues to rise and is a serious problem for the world, including Indonesia. One of the alternative solutions to solve this problem is the development of Boespan-Herb which is a capsule innovation based on the extract of the fingerroot extract (*Boesenbergia pandurata* Roxb.) which is encapsulated to protect the active substances in the fingerroot extract so that it has a more optimal potential in inhibiting cells. breast cancer. The purpose of this paper is to find out new ideas, analyze prospects, and the implications of Boespan-Herb as an effort to inhibit the growth of breast cancer cells. This study uses the literature study approach method, namely the literature study approach by examining information that is appropriate to the topic of the problem. The temu Kunci plant contains several active compounds that have activity to inhibit the growth of breast cancer cells. The innovation of using Intersection key in an effort to inhibit the growth of breast cancer cells is by processing Intersection key into a capsule product based on nanoencapsulation. The advantages of nanoencapsulation technology are protecting the active substance from the degradation process, having a good delivery system, and increasing the absorption of the active substance by the body. The nanoencapsulation method works by absorbing, encapsulating, and gluing the active substance in a matrix to protect the active substance in the temu Kunci extract. Boespan-Herb have the potential to reduce the number of breast cancer cases in Indonesia.

Keywords : *Boesenbergia pandurata*, *breast cancer*, *capsule*, *nanoencapsulation*

Pendahuluan

Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang secara tidak terkendali sehingga dapat menyebar ke jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kemenkes RI, 2016). Kanker payudara disebabkan oleh beberapa faktor antara lain sel, saluran kelenjar hingga jaringan penopang payudara, selain kulit payudara. Kanker payudara terbagi menjadi dua bagian yaitu kanker payudara jinak (*benign*) dan kanker payudara ganas (*malignant*). Secara umum, kanker payudara jinak ditandai dengan adanya benjolan kecil, bulat, dan lunak. Kanker payudara jinak biasanya memiliki manifestasi keadaan dan pertumbuhan seperti bukan kanker. Kanker payudara jinak dapat dideteksi, tetapi tidak menyebar atau merusak jaringan di sekitarnya. Pada kanker payudara ganas ditandai dengan bentuk asimetris, kasar, terasa nyeri, dan banyak gejala lainnya. Kanker payudara ganas dapat menyebar dan merusak jaringan dan organ terdekat

lainnya (Cahyanti, 2020).

Menurut Adamowicz dan Waliszewska (2020), kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling serius di seluruh dunia. Setiap tahun tercatat sekitar 1.500.000 kasus baru dengan rincian 400.000 kematian terjadi akibat penyakit ini. Menurut Kementerian Kesehatan pada tahun 2018 tercatat bahwa angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42 orang per 100 ribu penduduk dengan rata-rata 17 orang per 100 ribu penduduk mengalami kematian akibat kanker payudara. Berdasarkan kedua data tersebut dapat diketahui bahwa perlu adanya suatu upaya preventif dalam rangka mengurangi angka penderita kanker payudara.

Beberapa upaya preventif telah dilakukan untuk mengurangi penderita kanker payudara, seperti penggunaan obat sintesis kimia dan kemoterapi. Obat-obat tersebut memiliki efek samping yang cukup berat, seperti kekeringan dan pendarahan pada bagian vagina, mual, fenomena asthenia, retak tulang, tromboflebitis, infeksi saluran kencing, hiperkolesterolemia, dan lain-lain (BPOM RI, 2015). Selain penggunaan obat sintesis, kemoterapi juga menjadi upaya preventif untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Kemoterapi adalah pemberian terapi secara sistemik dengan tujuan dapat mencapai sel kanker target yang telah mengalami metastasis (Rasjidi, 2007). Akan tetapi, kemoterapi memiliki efek yang merugikan, seperti kerontokan rambut (*alopecia*), neuropati perifer, toksisitas kulit, sulit buang air besar, perubahan rasa serta nyeri, dan penurunan nafsu makan (Ambarwati, 2014).

Efek samping dari penggunaan obat sintetis dan kemoterapi menjadikan alasan diperlukannya inovasi dalam terapi pengobatan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Inovasi pemanfaatan bahan alam dibutuhkan dalam hal ini. Salah satu bahan alam potensial yang memiliki kemampuan dalam menghambat sel kanker payudara adalah tanaman temu kunci (*Boesenbergia pandurata* Roxb.). Rimpang temu kunci telah lama dikenal sebagai tanaman obat tradisional karena memiliki beragam senyawa aktif yang memiliki aktivitas pengobatan. Bentuk senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang temu kunci antara lain turunan flavanon, turunan flavon, turunan kalkon, turunan monoterpen, serta diterpen (Hati dkk., 2019). Kalkon, flavanon, dan flavon merupakan kandungan flavonoid utama yang terdapat dalam temu kunci. Adanya flavonoid dalam suatu tanaman menandakan bahwa tanaman tersebut berpotensi untuk dijadikan obat tradisional (Chahyadi dkk., 2014). Selain flavonoid, minyak atsiri juga merupakan kandungan utama yang terdapat dalam temu kunci. Adanya bioaktivitas dari minyak atsiri dapat digunakan sebagai antibakteri, antifungi, dan antioksidan (Yunilawati dkk., 2021).

Secara umum, efisiensi dari penggunaan suatu obat adalah adanya hambatan oleh kemampuan obat itu sendiri dalam mencapai tempat aksinya. Kandungan flavonoid yang di dalam tanaman temu kunci mengalami *first pass metabolism* sebelum mencapai reseptor target. Flavonoid mengalami metabolisme fase 2 seperti sulfatasi, metilasi, dan glukoronidasi di usus halus dan liver sehingga metabolit konjugasinya yang seringkali sampai pada sirkulasi sistemik (Mullen dkk., 2006; Rupasinghe dkk., 2010). Metabolit yang terbentuk akibat metabolisme fase 2 tersebut memiliki aktivitas yang lebih rendah dibandingkan senyawa induknya (Thilakarathna dkk., 2013). Hal tersebut menyebabkan aktivitas farmakologisnya menjadi kurang efektif sehingga diperlukan modifikasi sistem penghantaran untuk meningkatkan bioavailabilitas dari senyawa aktif yang ada di dalam tanaman temu kunci, seperti salah satunya adalah nanopartikel. Nanopartikel merupakan suatu partikel koloid padat dengan ukuran diameter sebesar 1-1000 nm yang mengandung makromolekuler material dan dapat digunakan untuk pengobatan sebagai pembawa obat yang senyawa aktifnya telah terlarut, terjerat, dan *encapsulated* (Tiyaboonchai,

2013). Oleh karena itu, diperlukan pemanfaatan teknologi farmasi yaitu nanoenkapsulasi agar penggunaan obat dapat lebih efisien dan efektif.

Melimpahnya ketersediaan temu kunci di Indonesia, memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara karena kandungan minyak esensial dan flavonoid yang terdapat dalam temu kunci. Adanya keefektifan teknologi nanoenkapsulasi dalam mencapai target tempat aksinya melatarbelakangi penulis untuk melakukan studi literatur terkait pengembangan kapsul berbasis nanoenkapsulasi dengan bahan ekstrak temu kunci sebagai upaya menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Selain itu, kenaikan angka kanker payudara setiap tahunnya yang signifikan naik berdasarkan beberapa sumber menunjukkan bahwa temu kunci yang dikemas melalui teknologi nanoenkapsulasi sangat prospektif untuk dikembangkan sehingga dapat menjadi solusi yang nyata guna menekan angka penderita kanker payudara di Indonesia.

Metode Penulisan

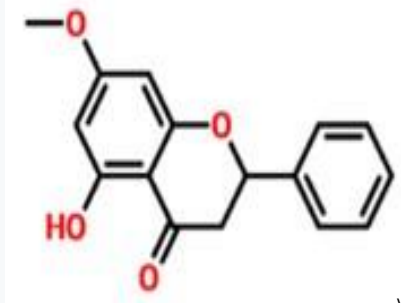
Metode yang digunakan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini yaitu *literature study approach*. Metode *literature study approach* adalah pendekatan studi kepustakaan dengan mengkaji informasi yang sesuai dengan permasalahan, yaitu tingginya angka kasus kanker payudara di Indonesia, potensi temu kunci dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, dan inovasi penggunaan nanoenkapsulasi pada sediaan kapsul dengan cara mengumpulkan data-data yang dibutuhkan melalui buku referensi, artikel ilmiah berupa disertasi dan skripsi, dan jurnal nasional maupun internasional yang sesuai dengan tema terkait kapsul berbasis nanoenkapsulasi dengan bahan ekstrak temu kunci dalam upaya menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

Hasil dan Pembahasan

Keberadaan obat herbal di masyarakat merupakan sebuah warisan leluhur bangsa Indonesia. Kapsul menjadi salah satu sediaan obat herbal yang berkembang hingga saat ini tetapi kurang optimal dalam memberikan terapi pengobatan karena memiliki bioavailabilitas yang rendah hingga sampai ke sel target. Salah satu solusi yang tepat agar dihasilkan terapi pengobatan yang lebih optimal adalah dengan melakukan modifikasi sistem penghantaran. Modifikasi sistem penghantaran obat dapat memperbaiki sifat dari bahan obat, seperti kelarutan yang buruk, waktu paruh yang pendek, sirkulasi sistemik, dan mudah terdegradasi (Cho dkk., 2008). Oleh karena itu, dilakukan pengembangan teknologi nanoenkapsulasi untuk memperbaiki kinerja bahan obat sehingga dapat meningkatkan mutu dan kualitas dari kapsul. Nanoenkapsulasi merupakan sebuah teknologi farmasi yang berfungsi untuk melindungi zat dalam bentuk ukuran nano (10^9 nm) (Ezhilarsie dkk, 2012). Nanoenkapsulasi memiliki keunggulan dalam hal efisiensi dan efektivitas yaitu melindungi zat aktif yang memiliki aktivitas pengobatan dari proses degradasi, membantu proses penghantaran zat aktif ke sel yang ditargetkan, dan meningkatkan absorpsi zat aktif oleh tubuh (Luo dkk., 2013).

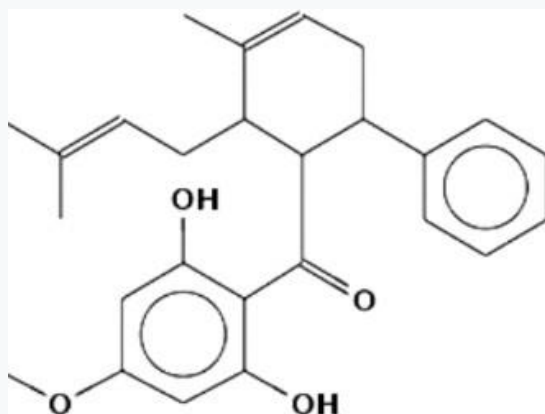
Temu kunci merupakan salah satu bahan herbal alami yang melimpah di Indonesia dimana pembudidayaannya yang mudah dan pemerolehannya yang murah. Temu kunci memiliki beberapa zat aktif yang diketahui memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, seperti pinostrobin dan panduratin A. Pinostrobin merupakan senyawa alami flavonoid yang memiliki kemampuan farmakologi antara lain aktivitas antikanker, antiviral, dan antioksidan (Athapanththu dkk., 2022). Flavonoid sendiri dalam tumbuhan berbentuk sebagai senyawa polifenol yang tergolong senyawa metabolit sekunder untuk proteksi dan mengurangi pengaruh stres tumbuhan dari cekaman lingkungan (Gambar 1).

Gambar 1. Struktur Senyawa Pinostrobin
(Sumber : Athapanththu dkk., 2022)



Sementara itu, senyawa panduratin A merupakan senyawa bioaktif dengan rumus (2,6-dihidroksi-4-metoxifenil)[(1R,2S,6R)-3-metil-2-(3-metilbut-2-en-1-yl)-6-fenilsikloheksan-3-en-1-yl] methanone yang telah banyak terbukti memiliki efek menguntungkan guna mengatasi banyak kondisi patologi (Gambar 2). Panduratin A tergolong sebagai *prenylated* flavonoid yang terbentuk dari kerangka kalkon dengan tiga unsur oksigen pada cincing B dan substituen geranyl pada posisi C2-C3 melalui mekanisme Diels-Alder Cyclo (Ghosh & Parida, 2020).

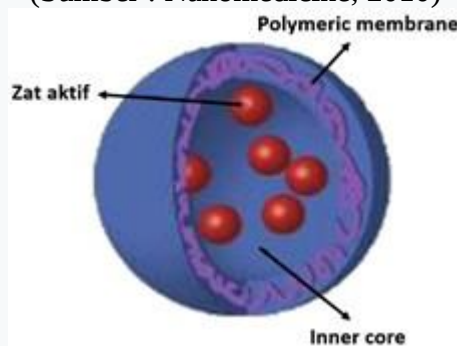
Gambar 2. Struktur Senyawa Panduratin A
(Sumber : Ghosh & Parida, 2020)



Pengolahan kapsul temu kunci berbasis nanoenkapsulasi akan menjadi inovasi baru untuk masyarakat. Basis nanoenkapsulasi dengan bahan aktif dari ekstrak temu kunci (*Boesenbergia pandurata* Roxb.) akan menjadi keunggulan tersendiri dibandingkan obat sintesis

dan kemoterapi. Nanoenkapsulasi dalam sistem penghantaran obat akan bertindak sebagai agen pembawa (*carrier agent*) dengan cara membungkus, menyerap, atau melekatkan obat di dalam rangka matriksnya yang memberikan proteksi untuk komponen bioaktif berupa mikronutrien, antioksidan, polifenol, dan enzim (Gambar 3) (Mohanraj dkk., 2006). Pengembangan metode enkapsulasi bertujuan untuk melindungi komponen bioaktif dari lingkungan yang tidak menguntungkan dan mengendalikan *release* pada target yang ditargetkan (Ezhilarasi dkk., 2013). Nanoenkapsulasi merupakan salah satu teknologi paling menjanjikan yang memiliki *feasibility* untuk memerangkap senyawa bioaktif.

Gambar 3. Struktur Nanoenkapsulasi
(Sumber : Nanomedicine, 2010)



Dalam pengembangannya, permukaan nanoenkapsulasi dimodifikasi untuk meningkatkan kemampuan penargetan dan pengiriman obat di *site of action*. Sifat *carrier agent* menjadi salah satu yang dapat mempengaruhi aktivitas zat aktif dalam teknologi nanoenkapsulasi. Dalam formulasi Boespan-Herb, digunakan *Carrier agent* yaitu maltodekstrin dan gum arab. *Carrier agent pertama* yaitu maltodekstrin yang memiliki peran dalam memberikan durabilitas kepada zat aktif dari proses oksidasi serta meningkatkan kelarutan suatu enkapsulat (Fasikhathun, 2010). Maltodekstrin mempunyai kemampuan emulsifikasi dan penahanan zat mudah menguap yang rendah. Selain itu, viskositas maltodekstrin juga tergolong rendah sehingga lapisan pembungkus yang terbentuk tidak cukup kuat. Lapisan pembungkus yang tidak cukup kuat menyebabkan zat aktif mudah mengalami penguapan pada saat proses pengeringan (Sugindro, 2008). Oleh karena itu, diperlukan gum arab sebagai *carrier agent* lain untuk meningkatkan perlindungan terhadap zat aktif. Gum arab mempunyai viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan maltodekstrin dalam kondisi konsentrasi yang sama (Safithri dkk., 2020). Peningkatan viskositas pada dinding penyalut akan meningkatkan kekuatan dinding penyalut dalam melindungi zat aktif (Sugindro, 2008). Dengan demikian, aktivitas zat aktif terhadap sel target dapat lebih optimal.

Pada temu kunci, beberapa zat aktif diketahui memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, seperti pinostrobin dan panduratin A. Senyawa pinostrobin bekerja dengan cara menghambat kerja enzim DNA Topoisomerase I (Sukardiman, 1999). Akibat dari terhambatnya kerja enzim DNA Topoisomerase I yaitu terjadinya pemecahan DNA sel kanker menjadi beberapa fragmen yang kemudian akan mempengaruhi prosesnya di dalam sel, utamanya proses replikasi sel yang diakhiri dengan apoptosis (Sukardiman dkk., 2006). Senyawa panduratin A juga memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, salah satunya adalah sel MCF7. Berdasarkan penelitian Kirana dkk. (2007), panduratin

A memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap sel kanker MCF 7 dibanding sel kanker kolon HT-29. Penelitian Kirana dkk. (2007) membuktikan bahwa panduratin A yang terkandung dalam temu kunci mampu menekan pertumbuhan sel kanker payudara MCF7 dengan menghambat COX-2 dimana COX-2 adalah faktor utama dalam proses perkembangan sel tumor dan inflamasi.

Analisis prospek produk Boespan-Herb dalam upaya menghambat pertumbuhan sel kanker payudara didasarkan pada indikator efektivitas dan efisiensi yang dibandingkan dengan kapsul berbahan herbal lain yang tidak menggunakan teknologi nanoenkapsulasi. Dari segi efektivitas dapat ditinjau dari kadar senyawa aktif khas dalam temu kunci yang memiliki aktivitas menghambat perkembangan sel kanker payudara dalam jumlah yang cukup besar. Tanaman temu kunci mengandung senyawa yang khas yaitu pinostrobin. Kadar pinostrobin yang ditetapkan dengan KLT-Densitometri memiliki nilai sebesar $37,2 \% \pm 2,3$ (Pramiastuti, 2017). Tanaman herbal lain tidak memiliki kadar pinostrobin sebesar temu kunci sehingga temu kunci menjadi pilihan yang tepat sebagai obat alternatif dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Selain pinostrobin, senyawa khas yang dapat ditemukan dalam temu kunci adalah panduratin A. Panduratin A merupakan salah satu jenis kalkon yang menjadi unsur pokok dalam rimpang tanaman temu kunci (Hati dkk., 2019). Ekstrak temu kunci diketahui mengandung panduratin A dengan kadar sebesar 12 % (Choi dkk., 2020). Dari segi efisiensi dapat ditinjau dari sistem penghantaran nanoenkapsulasi yang lebih baik. Selama ini, penggunaan kapsul tanpa basis teknologi nanoenkapsulasi kurang efektif karena zat aktif seringkali mengalami degradasi sehingga sel target tidak dapat dicapai. Adanya teknologi nanoenkapsulasi dalam sediaan kapsul akan melindungi zat aktif hingga dapat mencapai sel target sehingga terapi pengobatan dapat berjalan lebih efektif (Afandi, 2014).

Kesimpulan

Boespan-Herb sebagai produk inovasi kapsul berbahan ekstrak temu kunci berbasis nano fitosom memiliki efektivitas dan efisiensi yang baik untuk menangani kanker payudara. Analisis prospek produk Boespan-Herb didasarkan pada indikator efektivitas dan efisiensi yang dibandingkan dengan kapsul berbahan herbal lain. Selain itu, adanya berbagai bahan aktif yang ada di dalam temu kunci serta kelimpahan temu kunci di Indonesia mendukung fakta bahwa produk Boespan-Herb layak untuk diimplementasikan pada masyarakat.

Daftar Pustaka

- Adamowicz, K., & Baczkowska-Waliszewska, Z. (2020). Quality of life during chemotherapy, hormonotherapy or antiHER2 therapy of patients with advanced, metastatic breast cancer in clinical practice. *Health and quality of life outcomes*, 18, 1-9.
- Afandi, F.A. (2014). Pengaruh Nanoenkapsulasi terhadap Mutu Sensori, Fisikokimia, dan Fisiologiaktif Minuman Fungsional Berbasis Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus* BL. Miq). Tesis. Fakultas Teknologi Pertanian. Institut Pertanian Bogor. Bogor, Indonesia.
- Ambarwati, W. N., & Wardani, E. K. (2014). Efek samping kemoterapi secara fisik pasien penderita kanker servik. In *prosiding seminar nasional & internasional* (Vol. 2, No. 2).
- Athapaththu, A., Lee, K., Kavinda, M., Lee, S., Kang, S., Lee, M., Kang, C., Choi, Y., Kim, G. 2022. Pinostrobin ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and

- endotoxemia by inhibiting LPS binding to the TLR4/MD2 complex. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156(1): 113874.
- Cahyanti, D., Rahmayani, A., & Husniar, S. A. (2020). Analisis performa metode Knn pada Dataset pasien pengidap Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Data and Science*, 1(2), 39–43. <https://doi.org/10.33096/ijodas.v1i2.13>
- Chahyadi, A., Hartati, R., Wirasutisna, K. R., and Elfahmi. (2014). Boesenbergia Pandurata Roxb., An Indonesian Medicinal Plant: Phytochemistry, Biological Activity, Plant Biotechnology. *Procedia Chemistry*, 13, 13–37
- Cho, K., Wang, X. U., Nie, S., Chen, Z., & Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 14(5), 1310-1316.
- Choi, S., Kim, C., Son, H., Hwang, J. K., & Kang, W. (2020). Estimation of an Appropriate Human Dose of Boesenbergia pandurata Extracts Based on Allometric Scaling Data of Panduratin A in Mice, Rats, and Dogs. *Journal of Medicinal Food*, 23(4), 453–458. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4564>
- Ezhilarsi, P.N., P. Kharthik., N. Channwal., and C. Anandharamakrishnan. (2012). Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review. Review Paper Food Bioprocess Technology, 6(6), 28-647
- Fasikhatus T. (2010). Pengaruh Konsentrasi Maltodekstrin dan Gum Arab Terhadap Karakteristik Mikroenkapsulat Minyak Sawit Merah dengan Metode Spray Drying. [Skripsi]. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor.
- Ghosh, D., Parida, P. 2020. Multipotential therapeutic bioactive compound : panduratin A. *Everyman's Science*, 1(1): 1-2.
- Hati, A. K., Dyahariesti, N., & Yuswantina, R. (2019). Penetapan Kadar Flavonoid Dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Sereh (Cymbopogon nardus) dan Temu Kunci (Boesenbergia Pandurata Roxb) Terhadap Bakteri Streptococcus Mutans. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 02(02), 71–78.
- Kirana, C., Jones, G. P., Record, I. R., & McIntosh, G. H. (2007). Anticancer properties of panduratin A isolated from Boesenbergia pandurata (Zingiberaceae). *Journal of Natural Medicines*, 61, 131-137.
- Mohanraj, V.J. and Chen, Y. (2006) Nanoparticles—A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5, 561-573.
- Mullen, W.; Edwards, C.A.; Crozier, A. (2006). Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *Br. J. Nutr.*, 96, 107–116.
- Luo, P. et al., (2013). Visualization and characterization of engineered nanoparticles in complex environmental and food matrices using atmospheric scanning electron microscopy. *Journal of Microscopy*, 250(January), pp.32–41
- Pramiastuti, Oktariani. (2017). Identifikasi dan Penetapan Kadar Pinostrobin dalam Rimpang Temu Kunci (Boesenbergia Pandurata (Roxb)Schelct) secara KLT-Densitometri. Prodi S1 Farmasi STIKes Bhakti Mandala Husada Slawi. Rasjidi, Imam. (2007). Kemoterapi Kanker Ginekologi dalam Praktek Sehari-Hari. CV Sagungseto
- Rupasinghe, H.P.V.; Ronalds, C.M.; Rathgeber, B.; Robinson, R. (2010). Absorption and tissue distribution of dietary quercetin in broiler chickens. *J. Sci. Food Agric.*, 90, 1172–1178.
- Safithri, M., Indariani, S., & Septiyani, D. (2020). Aktivitas antioksidan dan total fenolik minuman fungsional nanoenkapsulasi berbasis ekstrak sirih merah. *Indonesian Journal of*

Human Nutrition, 7(1), 69-83.

- Sugindro, S., Mardiyati, E., & Djajadisastra, J. (2008). Pembuatan dan mikroenkapsulasi ekstrak etanol biji jinten hitam pahit (*Nigella sativa* Linn.). *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 5(2), 1.
- Sukardiman, Mulyadi. T., dan Agus. D. (1998). Mekanisme Senyawa Flavonoid dari *Kaempferia pandurata* pada Kultur Sel Kanker Payudara Manusia, Penelitian Risbin IPTEKDOK
- Sukardiman, Noor Cholies Z, Sismindari. (2006). Induksi Apoptosis dan Peningkatan Ekspresi p53, Bax serta Aktivasi Enzim Caspase Sel Kanker Payudara Manusia oleh Pinostrobin dari *Kaempferia pandurata* Roxb, Laporan Penelitian Hibah Bersaing Tahun I, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.
- Thilakarathna, S.H.; Rupasinghe, H.P.; Needs, P.W. (2013). Apple peel bioactive rich extracts effectively inhibit in vitro human LDL cholesterol oxidation. *Food Chem.*, 138, 463–470.
- Tiyaboonchai, Waree. (2013). Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery. *Naresuan University Journal*, 11, 51- 66
- Yunilawati, R., Handayani, W., Rahmi, D., Aminah, A., & Imawan, C. (2021). Komposisi Kimia, Aktivitas Antibakteri, dan Poteinsi Sebagai Kemasan Aktif Beberapa Minyak Atsiri dari Tanaman Rempah Indonesia. *Jurnal Kimia Dan Kemasan*, 43(1), 12.
<https://doi.org/10.24817/jkk.v43i1.6704>