

SEVOO (*Extrac Spirulina & Extra Virgin Olive Oil*) Terapi Baru untuk Menurunkan Tingkat Mordibitas dan Mortilitas Akibat Kanker

Mira Komariah

Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya; mirakomariah03@gmail.com

Lia Herliana

Jurusan Keperawatan, Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya; liaherliana3@gmail.com (koresponden)

Heru Santoso Wahito Nugroho

Pusat Unggulan IPTEK (PUI), Poltekkes Kemenkes Surabaya; heruswn@gmail.com

ABSTRACT

*Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) data released by the World Health Organization (WHO) states that the number of cases and deaths from cancer until 2018 was 18.1 million cases and 9.6 million deaths, and this will continue to increase to more than 13.1 million cases in 2030. Cancer treatment with chemotherapy has side effects or toxic effects on the body. Spirulina (*Spirulina platensis*) contains quite complete phytonutrients and has the potential as an effective anti-cancer agent. Extra Virgin Olive Oil is known to have various benefits for the human body. The general purpose of writing this article is to overcome health problems as stated in the SDGs, with the SEVOO innovation product to reduce morbidity and mortality from cancer. The method of writing this article is based on scientific literature searches and also the results of research that has been carried out. The results of the analysis of the effectiveness of the substances in Spirulina against cancer indicate that Spirulina contains antioxidants and anti-cancer substances in phycocyanin. Phycoisarine from Spirulina cultivated with Zarrouk media was able to inhibit various types of cancer cells, one of which was MCF-7 cells. The results of the analysis of the effectiveness of EVOO substances contain antioxidants and anti-cancer. The main content in EVOO as an antioxidant and anticancer is polyphenols. Phenols (polyphenols) contain hydroxytyrosol (HTyr), tyrosol (Tyr), and secoiridoid oleacein and oleocanthal which play a central role as anti-inflammatory, neuroprotective, and anticancer agents. The antioxidant activity of methanol extract in virgin olive oil extract is known to have potential activity as an antioxidant with an IC50 value of 474,901 ppm so it is effective for the prevention and treatment of cancer. SEVOO's new innovation is a combination of Spirulina and olive oil as a new formulation in cancer prevention and treatment to reduce morbidity and mortality from cancer. SEVOO's innovative products use natural ingredients namely spirulina extract and EVOO to create a high level of effectiveness against cancer cells.*

Keywords: *Spirulina (Spirulina platensis); anti cancer; SEVOO*

ABSTRAK

Data *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN)* yang dikeluarkan oleh *World Health Organization (WHO)* menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker hingga tahun 2018 adalah 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian, dan ini akan terus meningkat menjadi lebih dari 13,1 juta kasus pada tahun 2030. Pengobatan kanker dengan kemoterapi memiliki efek samping atau efek toksik pada tubuh. *Spirulina (Spirulina platensis)* mengandung fitonutrien yang cukup lengkap dan berpotensi sebagai agen anti kanker yang efektif. *Extra Virgin Olive Oil* dikenal memiliki berbagai manfaat bagi tubuh manusia. Tujuan umum penulisan artikel ini adalah untuk mengatasi masalah kesehatan sebagaimana tertuang dalam SDGs, dengan produk inovasi SEVOO untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat kanker. Metode penulisan artikel ini dibuat berdasarkan penelusuran pustaka ilmiah dan juga hasil penelitian yang sudah dilaksanakan. Hasil analisis efektivitas zat dalam *Spirulina* terhadap kanker menunjukkan bahwa *Spirulina* mengandung zat antioksidan dan anti kanker pada zat *phycocyanin*. *Phycoisarine* dari *Spirulina* hasil kultivasi dengan media Zarrouk mampu menghambat berbagai jenis sel kanker, salah satunya sel MCF-7. Hasil analisis efektivitas zat EVOO mengandung antioksidan dan anti kanker. Kandungan utama dalam EVOO sebagai antioksidan dan antikanker adalah *polyphenol*. *Fenol (polyphenol)* mengandung *hydroxytyrosol (HTyr)*, *tyrosol (Tyr)*, dan *secoiridoid oleacein* dan *oleocanthal* yang berperan sentral sebagai agen antiinflamasi, neuroprotektif, dan antikanker. Aktivitas antioksidan ekstrak metanol pada ekstrak *virgin olive oil* diketahui memiliki aktivitas potensial sebagai antioksidan dengan nilai IC50 sebesar 474.901 ppm sehingga efektif untuk pencegahan dan pengobatan kanker. Inovasi baru SEVOO merupakan kombinasi *Spirulina* dan minyak zaitun sebagai formulasi baru dalam pencegahan dan pengobatan kanker guna menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat kanker. Produk inovatif SEVOO menggunakan bahan-bahan alami yaitu ekstrak spirulina dan EVOO untuk menciptakan tingkat efektivitas yang tinggi terhadap sel kanker.

Kata kunci: *Spirulina (Spirulina platensis); anti kanker; SEVOO*

PENDAHULUAN

Penyakit kanker di Indonesia berkontribusi terhadap transisi epidemiologi dan beban ganda permasalahan kesehatan masyarakat. Penyakit ini juga menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan dalam beberapa tahun

terakhir. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23. Data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4/1000 menjadi 1,79/1000⁽¹⁾. Pengobatan kanker yaitu dengan kemoterapi memiliki efek samping atau efek toksik terhadap tubuh. Hampir seluruh obat kemoterapi mempunyai efek toksik⁽²⁾. Salah satu efek samping yaitu toksisitas hematologi yang bisa terjadi pada pemberian obat kemoterapi dapat berupa trombositopenia⁽³⁾. Peningkatan jumlah mordibitas dan morbilitas akibat penyakit kanker dan efek toksik yang ditimbulkan dari pengobatan kemoterapi kanker membuat para peneliti melakukan penelitian terhadap obat herbal yang mengandung antikanker tanpa menimbulkan efek toksisitas terhadap tubuh manusia.

Dalam hal ini *Spirulina* (*Spirulina platensis*) atau ganggang hijau biru yang berbentuk spiral, mengandung fitonutrisi yang cukup lengkap dan berpotensi sebagai agen anti kanker yang efektif. Kandungan pigmen dan nutrisi pada *Spirulina* berperan sebagai antioksidan dalam terapi penyembuhan kanker yaitu yaitu pigmen fikosianin, klorofil a, karotenoid, asam lemak GLA (*gamma linoleic acid*), enzim superoksida dismutase, dan oligosakarida.

Selain itu, *Extra Virgin Olive Oil* atau minyak zaitun sudah dikenal memiliki berbagai manfaat bagi tubuh manusia. Minyak zaitun mengandung antioksidan telah dipakai sejak lama untuk pencegahan kanker. Antioksidan golongan *polyphenol* merupakan suatu golongan yang komponen penyusunnya bersifat lebih stabil sehingga sering digunakan dalam pencegahan kanker. Kandungan *polyphenol* pada minyak zaitun memiliki efek *chemopreventive* pada beberapa jenis kanker, serta dapat menghambat proses karsinogenesis dan kandungan dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker.

Adapun upaya yang telah dilakukan untuk mengatasi sel kanker yaitu terapi bedah, radioterapi, kemoterapi, hormonoterapi, imunoterapi, bioterapi, elektrokoagulasi, bedah laser, dan *cryo surgery*. Salah satu efek dari berbagai terapi kanker tersebut adalah efek toksisitas terhadap tubuh. Maka dari itu, inovasi baru yaitu SEVOO merupakan kombinasi antara *Spirulina* dan minyak zaitun sebagai formulasi baru dalam upaya pencegahan dan pengobatan kanker guna menurunkan tingkat mordibitas dan mortalitas akibat kanker. Kandungan dari kedua zat tersebut dinilai akan lebih efektif untuk pengobatan kanker dengan berbagai kandungan pada *Spirulina* dan minyak zaitun tersebut tanpa menimbulkan efek toksisitas terhadap tubuh manusia.

Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengatasi masalah kesehatan sebagaimana yang tercantum dalam SDGs dengan produk inovasi SEVOO untuk menurunkan morbiditas dan mortititas akibat kanker.

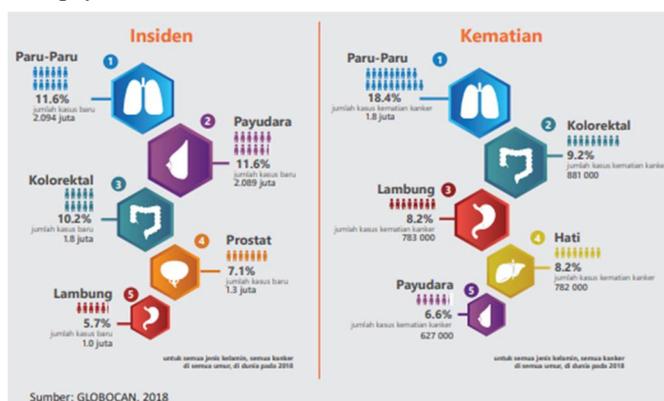
METODE

Metode penulisan menggunakan tinjauan naratif, yaitu dengan telaah jurnal yang terkait dengan kata kunci dan juga hasil penelitian yang sudah dilaksanakan. Adapun kata kunci yang digunakan yaitu *Spirulina*, *Extrac Virgin Oil* atau minyak zaitun, dan kanker. Bahan literatur yang digunakan adalah dari *ScienceDirect*, *DOAJ*, *Google Scholar*, dan artikel yang bersumber dari WHO, Kemenkes RI, dan KPKN. Hasil pengumpulan data dan informasi kemudian dianalisis dan disajikan dalam bentuk karya tulis ilmiah dengan berisikan produk inovatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kanker

Kanker dipandang sebagai penyakit dengan prevalensi cukup tinggi di dunia. Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian, sebanyak 8,2 juta orang meninggal akibat kanker⁽¹⁾. Kanker atau tumor ganas adalah pertumbuhan sel/jaringan yang tidak terkendali, terus bertumbuh/bertambah, immortal (tidak dapat mati). Sel kanker dapat menyusup ke jaringan sekitar dan dapat membentuk anak sebar. Prevalensi kanker lebih banyak terjadi pada wanita yaitu kanker payudara⁽⁴⁾.



Gambar 1. Kasus baru kanker & kematian akibat kanker terbanyak di seluruh dunia (Sumber: GLOBOCAN-WHO, 2018)

Kanker merupakan istilah untuk penyakit di mana sel abnormal membelah tak terkendali dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya. Sel-sel kanker juga dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui sistem peredaran darah dan kelenjar getah bening⁽⁵⁾. Kanker terdiri dari beberapa jenis tergantung dari organ tubuh yang menjadi tempat pertumbuhan sel dan jaringan kanker tersebut. Sampai dengan tahun 2018, paru, payudara, prostat, kolorektal, dan lambung merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemukan di dunia⁽¹⁾.

Kanker disebabkan karena adanya zat perusak DNA didapat dari lingkungan berupa kimiawi, radiasi, dan virus. Zat perusak tersebut menyebabkan kerusakan pada sel normal serta kerusakan DNA. Setelah itu, DNA yang rusak akan mengalami perbaikan. Jika terjadi mutasi hereditas pada gen-gen yang mempengaruhi perbaikan DNA dan pertumbuhan atau apoptosis sel, maka akan terjadi kegagalan perbaikan DNA yang dapat menyebabkan mutasi pada genom sel somatis. Akibatnya terjadi aktivasi onkogen pendorong pertumbuhan, perubahan gen yang mengendalikan pertumbuhan, dan penonaktifan gen supresor kanker. Selanjutnya ekspresi produk gen yang mengalami perubahan dan hilangnya produk gen regulatorik sehingga mengalami neoplasma ganas, kemudian mengalami invasi dan mutasi sel. Faktor risiko dari penyakit kanker yaitu usia, kebiasaan buruk, riwayat keluarga, kondisi kesehatan, dan lingkungan. Pengobatan kanker yang paling umum dilaksanakan terdapat beberapa yaitu kemoterapi, radioterapi, terapi biologis, dan terapi target. Beberapa tes yang umum dilakukan untuk mendiagnosis kanker yaitu pemeriksaan fisik, tes laboratorium, tes pencitraan, dan biopsi⁽⁶⁾.

Spirulina sp.

Spirulina merupakan mikroalga yang menyebar secara luas, dapat ditemukan di berbagai tipe lingkungan, baik di perairan payau, laut dan tawar. Ciri-ciri morfologinya yaitu filamen yang tersusun dari trikoma multiseluler berbentuk spiral yang bergabung menjadi satu, memiliki sel berkolom membentuk filamen terpilin menyerupai spiral, tidak bercabang, autotrof, dan berwarna biru kehijauan. Sel *Spirulina sp.* berukuran relatif besar yaitu 110 μm , sehingga dalam proses pemanenan dengan menggunakan kertas saring lebih mudah⁽⁸⁾. Analisis kimia dari *Spirulina sp.* dimulai pada tahun 1970 yang menunjukkan *Spirulina sp.* sebagai sumber yang sangat kaya protein, vitamin dan mineral. Secara garis besar kandungan nutrisi pada *Spirulina sp.* berupa protein 60-70%, karbohidrat 15-25%, lemak 6-8%, mineral 7-13%, serat 8-10%, air 3%. *Spirulina* adalah pangan alami yang kaya provitamin A dalam bentuk beta karotin sebesar 23.000 IU per 10 g biomassa. Kandungan provitamin A 4,8 kali lebih tinggi dari pada standar yang ditetapkan oleh Badan Pengendali Obat dan Makanan Amerika (USFDA) sebesar 5.000 IU.



Gambar 2. *spirulina sp*
(Sumber: Borowitzka MA, 1998)

Klasifikasi *Spirulina sp.* menurut Boss⁽⁷⁾ adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Protista*
Divisi : *Cyanophyta*
Kelas : *Cyanophyceae*
Ordo : *Nostocales*
Famili : *Oscillatoriaceae*
Genus : *Spirulina*
Spesies : *Spirulina sp.*

Komposisi kimia yang terkandung pada *Spirulina* tergantung pada media yang digunakan. Media pertumbuhan *Spirulina* yang selama ini digunakan antara lain Zarrouk atau Walne. Fezai et al.⁽⁹⁾ melaporkan bahwa *Spirulina* dapat ditumbuhkan pada media organik dengan nilai rapat optis kultur pertumbuhan *Spirulina* dalam media organik sebanding dengan media Walne dan menghasilkan komponen aktif flavonoid, steroid, fenol hidrokuinon dan saponin. Fikosianin merupakan kandungan dalam *Spirulina* yang memiliki aktivitas antioksidan untuk menghambat proses oksidasi atau pembentukan radikal bebas yang berperan tinggi dalam inisiasi penyakit degeneratif. Pigmen fikosianin memiliki stabilitas yang rendah terhadap pH, suhu, cahaya, oksigen dan

kelembaban. Suatu bahan dapat dikatakan stabil jika kadarnya tidak berkurang sebanyak lebih dari 50% selama proses pengolahan maupun penyimpanan. Ketidakstabilan dapat dideteksi melalui perubahan sifat fisika, kimia serta penampilan dari suatu bahan ⁽¹⁰⁾.

Hasil Analisis Efektifitas Kandungan Zat Pada Spirulina Terhadap Kanker

Analisis kimia dari *Spirulina sp.* dimulai pada tahun 1970 yang menunjukkan *Spirulina sp.* sebagai sumber yang sangat kaya protein, vitamin dan mineral. Secara garis besar kandungan nutrisis yang ada pada *Spirulina sp.* berupa protein 60-70%, karbohidrat 15-25%, lemak 6-8%, mineral 7-13%, serat 8-10%, dan kadar air 3%. Kandungan protein pada *Spirulina sp.* jauh lebih besar dibandingkan dengan berbagai sumber protein yang dikandung oleh jenis bahan pangan lainnya yaitu sekitar 63-75% ⁽¹¹⁾.

Asam lemak *Spirulina sp.* tersusun atas berbagai bahan seperti *myristic, palmitic, palmitolic, heptadecanoic, stearic, oleic, linoleic, dan gamma lenoleic*. Kandungan asam lemak tertinggi adalah *palmitic acid* sebesar 45% yang berfungsi sebagai asam lemak jenuh. Sedangkan, kandungan asam lemak esensial (EFA) rantai panjang tak jenuh (PUFA) sebesar 24,7% berupa *Gamma Lenoleic Acid (GLA)* kemudian *Linoleic acid (LA)* sebesar 17,8%. Tingginya kandungan LA sangat menguntungkan karena GLA dapat dibuat dari LA dengan bantuan enzim delta 6-desturase. Selanjutnya, GLA diubah menjadi PGE-1 yang sangat berguna tubuh. Kekurangan PGE-1 dapat berpengaruh terhadap pengaturan tekanan darah, sintesis kolesterol, inflamasi, dan pembelahan sel ⁽¹²⁾.

Perbandingan kandungan asam lemak *Spirulina sp.* Standar USFDA dan telur menghasilkan nilai kandungan asam amino yang ada pada *Spirulina sp.* hampir sama dengan standar yang ditetapkan oleh United State Food and Drugs Administration (USFDA). Artinya, kandungan asam amino pada *Spirulina sp.* mendekati sempurna ^(2,5,13). *Spirulina* adalah pangan alami yang kaya provitamin A dalam bentuk beta karotin sebesar 23.000 IU per 10 g biomassa. Kandungan provitamin A 4,8 kali lebih tinggi dari pada standar yang ditetapkan oleh Badan Pengendali Obat dan Makanan Amerika (USFDA) sebesar 5.000 IU. Kandungan vitamin lainnya, seperti B1 dan B2 nilainya lebih tinggi dari pada biji-bijian, buah-buahan, dan berbagai sayuran. Kandungan vitamin B lainnya seperti B3, B6, dan vitamin E 3-7% lebih besar dari pada kebutuhan yang dianjurkan USFDA ⁽¹⁴⁾.

Kandungan mineral organik pada *Spirulina sp.* sangat bervariasi, tergantung pada sifat fisika dan kimia dari mediumtubuhnya, jenis, dan daerah asal *Spirulina sp.* Kandungan tersebut yaitu berupa kalsium, kromium, kopper, zat besi, magnesium, mangan, fosfor, kalsium, natrium dan zink. Ekstrak kasar *Spirulina* hasil kultur Walne dan organik tidak bersifat toksik terhadap sel normal payudara (MCF-12a), tetapi memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara (MCF-7), dengan selektivitas tinggi (SI >3). Penghambatan pada sel kanker dipengaruhi oleh kandungan komponen aktif berupa flavonoid dan saponin. Deteksi apoptosis dengan pewarna Hoechst 33342 menunjukkan adanya aktivitas apoptosis ekstrak kasar *Spirulina* terhadap sel MCF-7 ⁽¹⁵⁾. Mustikyantoro et al. ⁽¹⁶⁾ melaporkan bahwa ekstrak kasar etanol *Spirulina platensis* dapat menghambat sel kanker payudara (MCF7) pada konsentrasi 85 µg/mL. Skrining antikanker oleh Meilina ⁽⁴⁾ menunjukkan bahwa ekstrak kasar dan fikosianin dari *Spirulina* hasil kultivasi dengan media Zarrouk mampu menghambat berbagai jenis sel kanker, salah satunya sel MCF-7.

Selektivitas obat antikanker dapat diukur dengan menghitung indeks selektivitas yaitu menghitung IC50 sel normal dibagi dengan IC50 sel kanker ⁽¹⁷⁾. Ridho Ali et al. ⁽¹⁸⁾ menyatakan nilai selectivity index (SI) >3 menunjukkan selektivitas tinggi. Pengujian antikanker pada penelitian yang dilaksanakan ⁽¹⁷⁾. Untuk mengukur tingginya selektivitas sampel *Spirulina* (tabel 1) menunjukkan adanya potensi spirulina sebagai agen kemopreventif. Nilai selectivity index yang disyaratkan adalah >3 menandakan bahwa sampel mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal dan dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai agen kemopreventif ⁽¹⁹⁾.

Tabel 1. Selektivitas anti kanker dari *Spirulina*

IC ₅₀ value and selectivity index of <i>S. platensis</i> on MCF-12a and MCF-7 cells				
Value	Walne media	Category	Organic media	Category
IC ₅₀ on MCF-12a	1089.33	Inactive	844.19	Inactive
IC ₅₀ on MCF-7	36.23	Active	117.78	Moderately active
Selectivity index	30.07	High	7.17	High

Penelitian yang dilakukan oleh Ismail Mohammed F, et al. ⁽¹⁴⁾ tentang kemopreventif pada toksisitas hati tikus dan karsinogenesis menggunakan spirulina dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa *Spirulina* adalah pelindung *phyto-antioxidant* terhadap toksisitas hati dan sebagai agen anti tumor. Kemopreventif pada karsinogenesis payudara pada tikus menggunakan spirulina dilakukan penelitian oleh Ouhtit Allal, et al. ⁽²⁰⁾ dengan hasil penelitian bahwa *Spirulina* menunjukkan aktivitas antitumor yang luar biasa dengan menghambat

poliferasi sel yang diinduksi oleh DMBA (*7,12-dimethylbenz[a]anthracene*) pada tikus. *Spirulina* membersihkan sel tumor dari kelenjar susu dan berkontribusi pada pembentukan lapisan epitel yang lebih baru.

Fikoisanin pada *Spirulina* dapat dianggap sebagai obat yang aman untuk mengurangi atau menghambat pertumbuhan sel. Kombinasi dengan obat anti kanker atau terapi radiasi memungkinkan pengurangan dosis efektif obat anti kanker yang sudah mapan, yang akan meminimalkan efek samping terkait dosis dan meningkatkan hasil terapeutik. Juga, enkapsulasi fikoisanin dapat memperpanjang waktu paruh, dan dengan demikian dapat meningkatkan efektifitas⁽⁸⁾.

Extra Virgin Olive Oil (EVOO)



Gambar 3. Buah dan daun zaitun
(Sumber: Wikipedia.com)

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Ordo : *Lamiales*
Famili : *Oleaceae*
Genus : *Olea*
Spesies : *Olea europaea*

Distribusinya buah zaitun meliputi daerah-daerah iklim panas sampai iklim sedang. Kebanyakan jenisnya dapat ditemui di Asia, Afrika dan daerah Laut Tengah. Ekstrak virgin minyak zaitun merupakan perasan pertama minyak zaitun yang banyak mengandung polifenol dan tokoferol yang berperan penting dalam aktivitas antioksidan⁽¹⁵⁾. Menurut penelitian yang dilakukan oleh beberapa ahli, kandungan polifenol sebanyak 25 mg pada zaitun berfungsi sebagai antioksidan. Kandungan senyawa hidroksitirosol yang ada pada antioksidan sangat bagus dalam membantu menyeimbangkan kadar gula dalam tubuh sehingga berguna untuk mencegah pertumbuhan sel yang tidak normal⁽⁶⁾. Selain itu, dalam buah zaitun juga terdapat zat berupa minyak zaitun ekstrak virgin, atau yang lebih dikenal dengan nama *oleochantal* (OC) yang dapat membunuh sel kanker. Dari hasil penelitian, zat ini dapat membunuh sel kanker dalam waktu 30 menit, dan tidak menyebabkan efek apapun terhadap sel normal. Dalam jurnal tersebut juga diungkapkan bahwa OC bisa memberikan efek zat anti-peradangan dan efek kemoterapipada pasien⁽²¹⁾.

EVOO merupakan jenis minyak perasan pertama dengan proses perasan dingin (*cold press*), dengan cara digiling menggunakan batu atau baja dalam waktu sekitar dua hari. Minyak zaitun ini memiliki asam oleat 0,8 gram per 100 gram (0,8%). EVOO termasuk sebagai minyak zaitun dengan kualitas terbaik karena pada tahapan proses produksinya sedikit, sehingga memiliki kandungan senyawa antioksidan sangat tinggi terutama fenol dan vitamin E. EVOO kaya akan senyawa bioaktif seperti polifenol, asam lemak tak jenuh tunggal (terutama asam oleat), tokoferol, squalene, dan sterol yang semuanya bermanfaat bagi kesehatan manusia. EVOO mengandung antioksidan dalam jumlah yang tinggi, terutama senyawa fenolik dan vitamin E (α - tokoferol), dimana senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder dari tanaman⁽⁵⁾.

Hasil Analisis Efektifitas Kandungan Zat pada EVOO Terhadap Kanker

EVOO terdiri dari fraksi gliserol (90-99% dari buah zaitun) dan fraksi non-gliserol (0,4-5% dari buah zaitun). Fraksi gliserol EVOO terdiri dari Mono Unsaturated Fatty Acid (MUFA), Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA) dan Saturated Fatty Acid (SFA). Sedangkan fraksi non-gliserol di antaranya senyawa fenolik, tokoferol, squalene, klorofil (pigmen warna) dan β -karoten yang berfungsi sebagai antioksidan⁽¹³⁾. EVOO diketahui memiliki jumlah vitamin dan asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA) yang lebih tinggi dibanding jenis minyak zaitun lainnya, terutama senyawa fenolik dan vitamin E (tokoferol)⁽²⁾. EVOO juga kaya akan polifenol yang dikenal sebagai anti-inflamasi, antioksidan, dan antikoagulan. Antioksidan membantu menetralkan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan membran sel yang disebabkan oleh paparan asap rokok, polusi, alkohol, dan radiasi,

serta baik untuk kesehatan jantung ⁽⁴⁾. Fraksi non-gliserol yang berfungsi sebagai antioksidan senyawa fenolik, tokoferol, squalene, klorofil (pigmen warna) dan β -karoten. Senyawa fenolik dalam minyak zaitun (hidrokortisol, *oleuropein*, *caffeic acid*, *coumaric acid*, *vanillic acid*) adalah anti-oksidan alami yang paling kuat. Bersama vitamin E dan karotenoid memainkan peran penting melawan kanker, peradangan, penyakit arteri koroner, penyakit saraf degeneratif, diabetes ⁽²²⁾. Senyawa fenolik dapat disintesis secara alami oleh tanaman sebagai respon terhadap kondisi stress seperti infeksi, luka, dan radiasi UV ⁽²²⁾.

Table 2. Kandungan minyak zaitun dalam 100 g

Zat	Jumlah	Keterangan
Lemak teak jenuh tunggal	73%	Lemak yang cukup aman tapi jangan dianggap remah
Lemak jenuh	13,8 %	Lemak yang tidak terlalu aman untuk kolesterol tubuh
Vitamin E	72 % RDA	Sangat banyak
Vitamin K	75 % RDA	Sangat banyak
Omega-6	9,7 %	
Omega 3	0,76%	
phytosterol	25 mg	Kumpulan polyphenol yang sangat berpean dalam manfaat minyak zaitun sebagai antioxidant dan antikanker

Sumber: Jurnal Keperawatan Madiun, Vol. 3. No.1 Maret 2016: 44-51

Tokoferol (vitamin E) merupakan vitamin yang larut dalam lemak pada minyak zaitun. Tokoferol dibagi menjadi 4 jenis: tokoferol alfa, beta, gamma, dan delta. Di antara keempat jenis tokoferol tersebut, jenis alfa adalah yang paling tinggi konsentrasinya, dengan kandungannya hampir mencapai 90% dari total tokoferol dalam minyak zaitun ⁽⁸⁾.

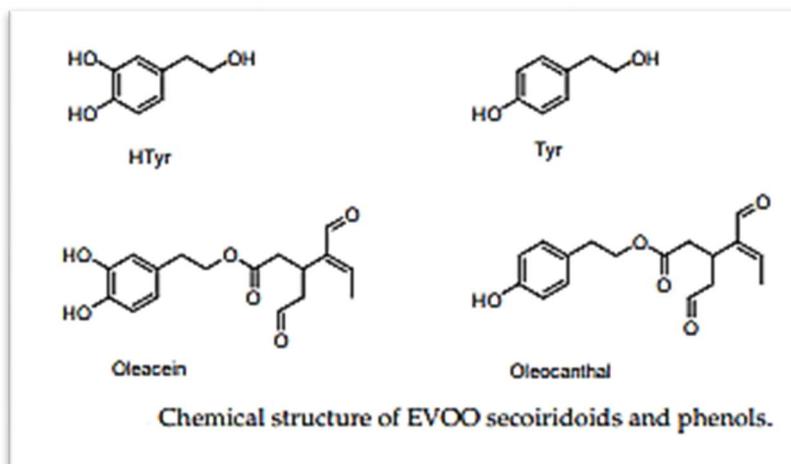
Squalene merupakan zat organik berupa cairan eter tetapi bukan minyak karena tidak mengandung asam lemak atau gugusan COOH (karboksil). Secara alamiah squalene terdapat dalam tubuh tersebar di semua organ dan jaringan. Squalene merupakan bagian dari sintesis kolesterol, hormon steroid, dan vitamin dalam tubuh, yang dipercaya memiliki sifat anti kanker. Konsentrasi squalene dalam minyak zaitun tertinggi jumlah bervariasi mulai dari 2.500-9.250 mikrogram per gram. Minyak lain hanya mengandung 16-370 mikrogram per gram.

Klorofil (pigment) dan β -karoten, warna minyak zaitun murni sebagian besar disumbang oleh klorofil, feofitin dan karotenoid. Ketiga pigmen tersebut memudahkan penyerapan minyak di dalam tubuh. Zat-zat antioksidan yang dimiliki oleh EVOO diketahui meliputi senyawa fenolik, tokoferol, squalene, pigment dan β -karoten. Cara kerja antioksidan ini membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas. Masuk dalam golongan antioksidan non-enzimatis yang bersifat preventif dengan merusak pembentukan oksigen yang reaktif ⁽¹⁹⁾. Kandungan *phenol* dalam minyak zaitun merupakan suatu hal yang sangat penting dalam fungsinya sebagai pencegah kanker. Kandungan *phenol* (*polyphenol*) memiliki efek *chemopreventive* pada beberapa jenis kanker, serta dapat menghambat proses karsinogenesis dengan beberapa mekanisme seperti: penghambatan pada proses sintesis DNA, mengurangi produksi ROS, meregulasi siklus sel, mengatur mekanisme proliferasi serta survival sel. Selain itu kandungan *phenol* dapat mempengaruhi proses apoptosis dengan menghambat ekspresi dari protein regulator ⁽²³⁾.

Kandungan *phenol* dapat mempengaruhi proses apoptosis dengan menghambat ekspresi dari protein regulator, seperti menghambat terjadinya kerusakan DNA, menghambat proliferasi sel-sel promyelocytic HL60 yang merupakan sel-sel penyebab leukimia, mereduksi sel-sel HT115 yang merupakan sel yang berkembang pada kanker kolorektal, dan menghambat gen Her-2/neu sebagai penyebab terjadinya kanker payudara ⁽²⁴⁾. Studi in-vitro membuktikan bahwa *Maslinic acid* (MA) pada zaitun dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara invasif yang diuji dengan kemurnian tinggi (kemurnian lebih besar dari 98%) ⁽¹⁶⁾. Pengujian aktivitas sitotoksik EVOO dengan metode pengujian MTT terbukti dapat menghambat pertumbuhan sel T-47D, MCF-7 dan 4T1 ⁽¹⁹⁾. Hasil penelitian oleh Legendre *et al.* yang telah dipublikasikan dalam jurnal *Molecular and Cellular Oncology* ⁽⁶⁾ menyatakan bahwa bahan dalam minyak zaitun ekstra virgin olive oil dapat membunuh sel kanker. Para peneliti tersebut menemukan bahwa kandungan *Oleocanthal* dalam minyak zaitun menyebabkan pecahnya sel kanker yang melepaskan enzim dan menyebabkan kematian sel, tanpa merusak sel sehat. Dengan cara ini, sel-sel kanker terbunuh oleh enzim mereka sendiri.

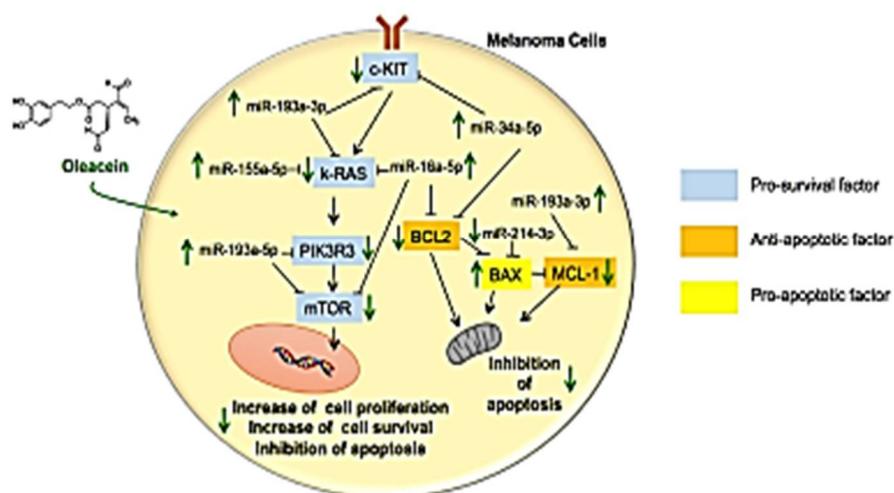
Kandungan fenol dalam EVOO merupakan bagian penting karena mengandung antioksidan dan senyawa bioaktif. Adapun kandungan yang terdapat pada *phenol* yaitu *hydroxytyrosol* (HTyr), *tyrosol* (Tyr), dan *secoiridoids oleacein* dan *oleocanthal* memainkan peran sentral sebagai agen antiinflamasi, neuro protektif, dan antikanker. Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, dan HTyr dan oleocanthal khususnya secara sinergis memiliki efek anti-inflamasi. Tyr memiliki efek penting terhadap SSP dan kardio protektif. Relevansi ilmiah dan minat pada *oleocanthal* terutama karena anti-inflamasinya yang kuat, sitoksisitas selektifnya untuk sel kanker dan aktivitas neuro protektif yang sangat menjanjikan yang telah ditunjukkan oleh para ahli patologi neurodegenerative pada oleocanthal contohnya penyakit alzheimer. Hidroksitirosol yang merupakan salah satu

bagian *phenol* dapat membantu mencegah kerusakan DNA akibat proses oksidasi. Penelitian oleh Deiana et al. pada tahun 1999 menemukan bahwa hidroksitirosool pada sel prostat manusia mampu mengurangi terjadinya kerusakan DNA. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Weinbrenner *et al.* pada 2004 menunjukkan pada pria yang mengkonsumsi minyak zaitun ini dapat mengurangi aktivitas enzim 8-oxo-2'- deoxyguanosine pada DNA mitokondria ⁽¹¹⁾.



Gambar 4. Struktur kimia *secoiridoids* dan *phenols* pada EVOO
 (Sumber: *Molecules*, 2020, 25, 3654)

Para peneliti menemukan bahwa *Oleocanthal* menyebabkan sel-sel kanker pecah dan mati dengan sangat cepat dalam waktu 30 menit yang dibutuhkan untuk kematian sel terprogram atau apoptosis ⁽²³⁾. Pada penelitian yang dilaksanakan oleh Winoto *et al* ⁽²³⁾ yaitu menguji pengaruh kemampuan dan daya tahan dari sel kanker dan sel normal, *Oleocanthal* dalam waktu cepat sekitar 30 menit mendorong terjadinya penurunan. *Oleocanthal* (OC) pada fenol mengerahkan aktivitas antitumor dan melawan melanoma. Pada sel melanoma, OC menekan proliferasi, migrasi, invasi dan menginduksi apoptosis dengan pengaturan bawah Mcl-xL, MMP-9, MMP-2 ekspresi gen serta fosforilasi dan aktivasi STAT 3 (*signal transducer and activator of the transcription 3/* sinyal transduser dan activator transkripsi 3).



Gambar 5. Ringkasan skema jalur aktivitas penekan tumor *oleacein* pada sel melanoma
 (Sumber: *Frontiers in Pharmacology* | www.frontiersin.org)

Oleacein (OA) yang terdapat pada fenol mengatur pola ekspresi gen dan mRNA sehingga menghambat proliferasi, kelangsungan hidup, dan menginduksi apoptosis sel melanoma. OA mengerahkan aktifitas anti melanoma dengan menargetkan gen yang berbeda dan aktor apigenetiknya yang terkait dengan kelangsungan hidup dan apoptosis sel. Kandungan senyawa ekstrak metanol pada ekstrak virgin minyak zaitun adalah flavonoid dan senyawa turunan fenol berdasarkan uji penapisan fitokimia. Aktivitas antioksidan ekstrak metanol pada ekstrak virgin minyak zaitun diketahui memiliki aktivitas yang potensial sebagai antioksidan dengan nilai IC50 sebesar 474,901 ppm ⁽¹⁵⁾.

Tabel 3. Data aktivitas antioksidan (DPPH) minyak zaitun (IC50)

Data aktivitas antioksidan (DPPH) minyak zaitun (IC ₅₀)			
Sample ID	IC ₅₀ (ppm)		Rata-rata
	Pengulangan ke-1	Pengulangan ke-2	
Minyak zaitun	587.16	362.642	474.901

Sumber: al-Kimiya, Vol. 4, No. 2 (61-69)

Spesifikasi Produk

SEVOO merupakan inovasi produk dengan kombinasi antara ekstrak *Spirulina* serbuk dengan EVOO. Keunggulan dari SEVOO ini memiliki efektivitas tinggi terhadap pengobatan kanker dengan kombinasi antara kandungan antioksidan dan anti kanker pada ekstrak *Spirulina* dengan EVOO. Produk ini merupakan produk inovasi dari *Spirulina* serbuk dengan EVOO dengan memanfaatkan kandungan fikosianin dan *polyphenol*. SEVOO merupakan gabungan dari dua produk terpisah yang dikemas dalam bentuk softgel guna meningkatkan efektifitas terhadap pengobatan kanker. Kandungan dari bahan utama SEVOO memiliki tingkat antioksidan dan antikanker yang berbeda sehingga kombinasi ini menciptakan antioksidan dan anti kanker yang kuat secara efektif mencegah dan mengobati kanker.

Ekstrak *Spirulina* serbuk memiliki kandungan antikanker dan antioksidan yang dapat mencegah dan mengobati kanker. *Spirulina* mengandung fitonutrisi yang cukup lengkap dan berpotensi sebagai agen anti kanker yang efektif. *Spirulina* mengandung pigmen-pigmen yang berfungsi sebagai antioksidan dan antikanker. Salah satunya adalah pigmen fikosianin merupakan komponen aktif pada *Spirulina* berfungsi sebagai penangkal radikal bebas dan menghambat produksi molekul anti inflamasi⁽¹²⁾. Selain pigmen, pada *Spirulina* mengandung nutrisi lain sebagai antioksidan dalam terapi penyembuhan kanker seperti asam lemak *gamma linoleic acid*, enzim superoksida dismutase, dan oligosakarida. EVOO atau minyak zaitun memiliki kandungan antikanker dan antioksidan yaitu *polyphenol* yang mampu mencegah dan mengobati kanker. kombinasi antara ekstrak *Spirulina* dan EVOO mampu meningkatkan afektifitas terhadap pencegahan dan pengobatan kanker⁽²¹⁾. EVOO atau minyak zaitun murni adalah minyak yang didapatkan dengan proses ekstrak atau pemerasan pertama melalui proses *cold pressing method* (perasan dingin) artinya buah zaitun tidak mengalami proses pemanasan seperti dicelup kedalam air panas, dan tanpa bahan kimia, agar tidak merubah atau mempengaruhi komposisi asli minyak zaitun. EVOO mengandung beberapa senyawa antioksidan yang di dalamnya terdapat kandungan senyawa fenolik, tokoferol, squalene, klorofil (pigmen) dan β - karoten⁽²⁾. EVOO juga mengandung triasilgliserol yang sebagian besar berupa *Mono Unsaturated Fatty Acid* (MUFA)⁽⁸⁾. Keunggulan minyak zaitun dapat dikonsumsi dalam bentuk cair, tanpa proses pemasakan, karena tidak menimbulkan efek negatif bagi lambung dan saluran pencernaan, serta membantu melindungi lambung sehingga terbebas dari gangguan maag dan gastritis. Banyak penelitian menunjukkan bahwa manfaat kesehatan EVOO lebih dari sekedar MUFA melainkan senyawa fenolik dalam EVOO sebanyak yang memiliki banyak manfaat kesehatan terutama sebagai antioksidan⁽²⁵⁾.

Rancangan Produk

Produk inovatif SEVOO dirancang dari dua produk yang berbeda yaitu ekstrak *Spirulina* serbuk siap pakai dalam bentuk kapsul dari merk tertentu. Begitu pula EVOO dalam bentuk siap pakai dari merk tertentu. Kemudian *Spirulina* serbuk dilarutkan dalam EVOO. Setelah itu, larutan SEVOO dikemas dalam bentuk *softgel* menggunakan mesin enkapsulasi *softgel*. Pembungkus SEVOO atau pembungkus kapsul *softgel* dibuat dari bahan berupa gelatin sapi, *plasticizer*, pewarna dan bahan opasifikasi, agen penyedap rasa dan gula (truster pharma.com). Prosedur yang dilaksanakan yaitu penimbangan bahan kapsul lunak, pencampuran bahan aktif, pembuatan gelatin, kapsulasi dengan mesin kapsul, penirisan/pengeringan pada bahan tumbler, pengeringan kapsul lunak pada *drying room*, pengisian ke kemas primer⁽²⁶⁾.

Implementasi Produk

Hasil dari produk berupa *softgel* SEVOO dengan kandungan utamanya yaitu antioksidan dan anti kanker. Formulasi antara ekstrak *Spirulina* dan EVOO digunakan atau dikonsumsi secara oral. Formulasi SEVOO dapat dikonsumsi oleh orang sehat tanpa gejala kanker sebagai upaya pencegahan. Selain itu, pada penderita kanker formulasi SEVOO ini digunakan sebagai upaya pengobatan. Konsumsi SEVOO bertujuan untuk pencegahan dan pengobatan sehingga jumlah SEVOO yang harus dikonsumsi berbeda. Adapun dosis yang harus dikonsumsi disesuaikan dengan status kesehatan dan keparahan penyakit kanker pada konsumen.

Efektivitas hasil Pengembangan Produk SEVOO sebagai Pencegahan dan Pengobatan Guna Menurunkan Tingkat Mordibitas dan Mortalitas Akibat Kanker

Produk inovasi SEVOO dinilai memiliki kandungan antioxidant dan antikanker. Sebagaimana hasil analisa efektivitas kandungan *Spirulina* dalam pencegahan dan pengobatan kanker bahwa pigmen pada *Spirulina* tepatnya fikosianin mampu mengurangi atau menghambat pertumbuhan pada sel tumor/kanker⁽⁸⁾. *Spirulina*

digunakan sebagai kemopreventif pada sel karsinogenik yang menunjukkan aktivitas antitumor yang luar biasa dengan menghambat proliferasi sel. *Spirulina* membersihkan sel tumor dari kelenjar susu dan berkontribusi pada pembentukan lapisan epitel yang lebih baru.

Hasil analisis efektivitas kandungan EVOO yang digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan kanker dibuktikan dengan adanya senyawa gliserol dan non-gliserol. Fraksi non-gliserol yang berfungsi sebagai antioksidan senyawa fenolik, tokoferol, squalene, klorofil (pigmen warna) dan β -karoten. Kandungan fenol dalam EVOO merupakan bagian penting karena mengandung antioksidan dan senyawa bioaktif. *Oleocanthal* pada fenol menyebabkan sel-sel kanker pecah dan mati dengan sangat cepat dalam waktu 30 menit yang dibutuhkan untuk kematian sel terprogram atau apoptosis. Aktivitas antioksidan ekstrak metanol yaitu flavonoid dan senyawa fenol pada ekstrak virgin minyak zaitun diketahui memiliki aktivitas yang potensial sebagai antioksidan berdasarkan uji penapisan fitokimia. Pengembangan produk SEVOO dilakukan sebagai terapi baru untuk menurunkan tingkat mordibitas dan morbilitas akibat penyakit kanker. SEVOO diformulasikan sebagai terapi herbal inovasi baru untuk upaya pencegahan dan pengobatan penyakit kanker. Produk inovatif SEVOO memanfaatkan bahan alami yaitu ekstrak *Spirulina* dan EVOO atau minyak zaitun. Kandungan pada bahan utama SEVOO memiliki efek antioksidan dan antikanker. SEVOO diproduksi dalam bentuk *softgel* memudahkan masyarakat mengkonsumsinya. Selain itu, *softgel* SEVOO memiliki dua bahan dengan antioksidan dan antikanker dengan tingkat kekuatan dan efektivitas yang berbeda sehingga diformulasikan dalam satu *softgel* mengandung *polyphenol* dan fikosianin. Kekuatannya dalam mencegah dan menghambat pertumbuhan sel kanker menjadi sangat kuat.

Produk SEVOO efektif mencegah kanker dengan kandungannya antioksidan dan antikanker yang tinggi. Kandungan antioksidan mampu menangkal radikal bebas sehingga mengurangi resiko terkena kanker. Selain upaya pencegahan, produk SEVOO ini dilengkapi dengan antikanker yang dapat membunuh sel-sel atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Maka dari itu, terapi baru menggunakan produk SEVOO dapat menurunkan tingkat mordibitas dan morilitas akibat penyakit kanker.

KESIMPULAN

Kandungan pada ekstrak *Spirulina sp* yaitu salah satunya fikosianin yang memiliki antioksidan dan antikanker sehingga efektif mencegah dan mengobati kanker. Kandungan pada minyak zaitun (EVOO) yaitu salah satunya zat *polyphenol* memiliki antioksidan dan antikanker sehingga berpotensi efektif mencegah dan mengobati kanker. Produk inovasi SEVOO berpotensi sebagai terapi baru dengan kombinasi ekstrak *Spirulina* dan EVOO dalam bentuk *softgel* yang mengandung zat fikosianin dan *polyphenol* memberikan efek antioksidan dan antikanker yang kuat sehingga efektif menghambat dan membunuh sel kanker tanpa menghasilkan efek toksisitas bagi tubuh manusia. Produk inovasi SEVOO berguna sebagai pencegahan dan pengobatan kanker dalam upaya menurunkan tingkat mordibitas dan morilitas akibat Kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Budijanto D. InfoDATIN Beban Kanker di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi; 2019.
2. Konickova R et al. Anti-cancer Effects of Blue-green Alga *Spirulina platensis*, a Natural Source of Bilirubin-like Tetrapyrrolic Compounds. *Ann Hepatol Orig Artic.* 2014;13(2):273–83.
3. Inoto Argo, et al. Efek Kandungan Buah Zaitun dalam Mematikan Sel Kanker Payudara. *J Keperawatan Madiun.* 2016;3(1).
4. Meilina. Extra Virgin Olive Oil Menurunkan Kadar MDA (Malondialdehyde) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Dipapar Asap Rokok. Denpasar: Universitas Udayana; 2017.
5. Hu Jinlu et al. Dose Effects of Orally Administered Spirulina Suspension on Colonic Microbiota in Healthy Mice. In: *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2019.
6. Emma MR et al. Potential Uses of Olive Oil Secoiridoids for the Prevention and Treatment of Cancer: A Narrative Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1234.
7. Boss A, et al. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients. Review.* 2016;
8. Braune S, et al. Phycocyanin from *Arthrospira platensis* as Potential Anti-Cancer Drug: Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Review Life* 2021. 2021;11–91.
9. Fezai M, et al. Analgesic, Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of Extra Virgin Olive Oil. *Hindawi Publ Corp J Lipids.* 2013;2013(129736):7 page.
10. Francioso A, et al. Green Route for the Isolation and Purification of Hydroxytyrosol, Tyrosol, Oleacein and Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. *Molecules.* 2020;25(3654).
11. Pan-utai Wanida, et al. Enhanced Microencapsulation of C-Phycocyanin from *Arthrospira* by Freeze-Drying with Different Wall Materials. 2020;
12. Corominas-Faja B, et al. Extra-virgin olive oil contains a metabolite-epigenetic inhibitor of cancer stem cells. *Oxford Carcinog.* 2018;39(4):601–613.

13. Cuyàs E, et al. Mimetics of extra virgin olive oil phenols with anti-cancer stem cell activity. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(21).
14. Ismail MF, et al. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by *Spirulina*. *Int J Biol Sci*. 2009;5(4):377–87.
15. Fauziah MU et al. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Pada Ekstrak Virgin Minyak Zaitun Kemasan. *al-Kimiya*. 2017;4(2):61–9.
16. Mustikyantoro APJ. Potensi Manfaat Kardioprotektif dari Minyak Zaitun. *J Ilm Kesehat Sandi Husada [Internet]*. 2020;9(2):908–15. Available from: <https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH>
17. Sirait PS, Setyaningsih Iriani TK. Aktivitas Antikanker Ekstrak *Spirulina* Yang Dikultur Pada Media Walne Dan Media Organik. *J Pengolah Has Perikan Indones*. 2019;22(1):50–9.
18. Ridlo A, et al. Aktivitas Anti Oksidan Fikosianin Dari *Spirulina* Sp. Menggunakan Metode Transfer Elektron Dengan DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *J Kelaut Trop*. 2015;18(2):58–63.
19. Widyaningrum N, et al. Aktifitas Sitotoksik Kombinasi Ekstrak Buah Tin Dan Minyak Zaitun Terhadap Sel Kanker Payudara. *J Farm Sains dan Prakt*. 2020;6(1):1–8.
20. Outhit A, et al. Chemoprevention of Rat Mammary Carcinogenesis by *Spirulina*. *Elsevier Am J Pathol*. 2014;184(1).
21. Pirenantyo P, et al. Pigmen *Spirulina* sebagai Senyawa Antikanker. *Indones J Cancer*. 2008;4(1).
22. Yu J. Application of an Ultrafine Shearing Method for the Extraction of C-Phycocyanin from *Spirulina platensis*. *Article molecules MDPI*; 2017.
23. Winoto A, et al. Efek Kandungan Buah Zaitun Dalam Mematikan Sel Kanker Payudara. *J Keperawatan Madiun*. 2016;3(1):44–51.
24. Pradnyandari GAPR, et al. Peranan Minyak Zaitun Sebagai Pencegah Kanker. Denpasar: Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.; 2015.
25. Carpi S, et al. miRNA Modulation and Antitumor Activity by the Extra-Virgin Olive Oil Polyphenol Oleacein in Human Melanoma Cells. In: *Frontiers in Pharmacology*. 2020.
26. Narisuari IDAPS. et al. Prevalensi dan Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Payudara di Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2016. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):183–9.