

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL HERBA KELADI TIKUS
(*Typhonium flagelliforme* L) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-
7 DAN T47D**



Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Fakultas Farmasi

Oleh:

ANDI ISTIQOMAH RUKHMIA
K 100140120

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL HERBA KELADI TIKUS
(*Typhonium flagelliforme* L) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 DAN T47D**

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

ANDI ISTIQOMAH RUKHMIA

K 100140120

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Marvati, Ph.D., Apt.

NIK. 871

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL HERBA KELADI TIKUS
(*Typhonium flagelliforme* L) TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 DAN T47D**

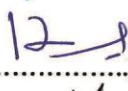
Oleh:

ANDI ISTIQOMAH RUKHMIA

K 100140120

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Kamis, 25 Januari 2018

Dosen Penguji:

- | | |
|---|---|
| 1. Azis Saifudin, Ph.D., Apt.
(Ketua Dewan Penguji) | (..... ) |
| 2. Tanti Azizah, M.Sc., Apt.
(Anggota I Dewan Penguji) | (..... ) |
| 3. Maryati, Ph.D., Apt.
(Anggota II Dewan Penguji) | (..... ) |

Dekan,

Azis Saifudin, Ph.D., Apt.
NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya bersedia dan sanggup menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku apabila terbukti melakukan tindakan pemalsuan data dan plagiasi.

Surakarta, 26 Desember 2017

Penulis



Andi Istiqomah Rukhmia

PENGARUH EKSTRAK ETANOL HERBA KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme* L) TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 DAN T47D

Abstrak

Secara tradisional, masyarakat telah memanfaatkan keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) sebagai terapi kanker payudara. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak etanol keladi tikus memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dengan IC₅₀ 30,19 µg/mL. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sitotoksik ekstrak etanol keladi tikus terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan T47D. Ekstraksi herba keladi tikus dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dari ekstrak herba keladi tikus dilakukan dengan metode MTT. Seri konsentrasi larutan uji yang digunakan yaitu 500, 250, 125, 62,5 dan 31.25 ppm. Absorbansi dibaca pada lambda 594 nm menggunakan ELISA. Hasil uji sitotoksik menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba keladi tikus tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dan T47D. Pada konsentrasi 500 µg/mL ekstrak etanol herba keladi tikus menghambat sel MCF-7 dan T47D, berturut-turut 29,18% dan 6,72%.

Kata kunci: MCF-7, T47D, sitotoksik, *Typhonium flagelliforme*, Uji MTT

ABSTRACT

Traditionally, the community has utilized rodent tuber (*Typhonium flagelliforme*) as breast cancer therapy. Previous research reported that the ethanol extract of rodent tuber have a cytotoxic effect on HeLa cells with IC₅₀ of 30.19 µg/mL. The purpose of this study was to determine the cytotoxic effect ethanol extract of rodent tuber on breast cancer cells MCF-7 and T47D. The extraction of rodent tuber was performed used maceration method. To know the cytotoxic activity of rodent tuber was done by using MTT assay. The test solution concentrations series used were 500, 250, 125, 62.5 and 31.25 ppm. The absorbance was read on 594 nm use ELISA. The result of cytotoxic assay showed that ethanol extract of rodent tuber did not have cytotoxic activity against MCF-7 and T47D cells. At concentration 500 µg/mL ethanol extract of rodent tuber inhibited MCF-7 and T47D cells, respectively 29.18% and 6.72%.

Keywords: MCF-7, T47D, cytotoxic, *Typhonium flagelliforme*, MTT assay.

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah pertumbuhan sel yang abnormal disebabkan perubahan ekspresi gen yang mengarah ke disregulasi proliferasi sel, dan akhirnya berkembang menjadi populasi yang bisa menyerang jaringan serta bermetastasis ke tempat jauh, menyebabkan morbiditas dan jika tidak diobati mengakibatkan kematian (Ruddon. 2007). Kanker payudara merupakan salah satu pemicu terbesar kematian yang disebabkan oleh kanker. Tingkat kejadian kanker payudara merupakan tertinggi kedua di Indonesia setelah kanker leher rahim (Depkes RI. 2015). Beberapa faktor yang berperan dalam patogenesis kanker payudara yaitu faktor lingkungan dan genetik (Chodidjah. *et al.*, 2014).

Banyak strategi terapi yang digunakan untuk pengobatan penyakit kanker, contohnya agen kemoterapi. Namun, pengobatan dengan kemoterapi dapat menyebabkan toksisitas sistemik dan toksisitas jantung (Tyagi *et al.*. 2013). Adanya efek samping penggunaan kemoterapi mendorong usaha-usaha untuk menemukan obat dari bahan alam. Walaupun semakin

berkembangnya metode kimia sintesis untuk menemukan dan memproduksi obat baru, namun potensi tanaman bioaktif atau ekstrak untuk menyediakan produk baru, pengobatan baru atau pencegahan penyakit masih sangat besar (Talib and Mahasneh.. 2010). Secara tradisional, masyarakat telah memanfaatkan keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) sebagai terapi kanker payudara (Chodidjah. *et al.*. 2014).

Keladi Tikus merupakan tanaman herba yang dapat mengobati berbagai penyakit, seperti luka, penyakit paru-paru dan pendarahan (Mankaran *et al.*. 2013). Tanaman ini mengandung senyawa fitol dan turunan fitol (Lai *et al.*. 2008). Senyawa fitol memiliki aktivitas induksi apoptosis dengan mekanisme menurunkan regulasi Bcl-2 dan meningkatkan regulasi Bax (Song and Cho. 2015). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak etanol 50% keladi tikus memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dengan IC_{50} 30,19 μ g/mL (Purwaningsih *et al.*. 2014). Berdasarkan penelitian di atas, maka perlu diteliti lebih lanjut aktivitas sitotoksik ekstrak etanol herba keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* L.) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan T47D.

2.METODE

2.1. Alat

Bejana maserasi, *vacum evaporator* (Heidolph), *waterbath* (Changzhou Nuohai XMTD-24), neraca analitik (Ohaus), *Cytotoxic Safety Cabinet* (ESCO), *counter*, hemositometer (Neubauer), mikropipet (Socorex), gelas beker, cawan porselen, *conical tube*, vortex (Thermo), mikroskop (Olympus), Inkubator CO₂ (Binder), ELISA (Elx800 Bio Tech).

2.2. Bahan

Simplisia herba keladi tikus dari Yogyakarta, sel MCF-7 dan T47D dari laboratorium sitotoksik Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Media RPMI-1640 (Sigma) dan DMEM (Sigma), *microtube*, *96-well plate* (Iwaki), *blue tip*, *yellow tip*, *white tip*, Etanol 96% teknis, FBS (Serana SA), penisilin-streptomisin (Sigma), fungizone (Gibco), PBS (Invitrogen), DMSO (Merck), Tripsin-EDTA 0,25% (Sigma), reagen MTT 5 mg/mL (50 mg MTT dan 10 mL PBS, SDS 10% dalam 0,01 N HCl), Epirubicin (Ferron), Doksorubicin (Pharmachemie)

2.3. Ekstraksi

Seratus gram serbuk herba keladi tikus kemudian dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan ditambahkan etanol 96% sebanyak 1.1 liter. Sampel didiamkan selama 3 hari, setelah itu ekstrak disaring dengan vakum. Untuk menghilangkan pelarut digunakan vakum evaporator dan dilanjutkan menggunakan penangas air.

2.4. Panen sel MCF7 dan T47D

Sel diamati di bawah mikroskop, apabila sel dapat dipanen media dibuang menggunakan mikropipet. Kemudian sel dicuci dengan PBS sebanyak 2 kali. Tambahkan Tripsin-EDTA yang dilanjutkan dengan inkubasi selama 3 menit. Media ditambahkan sebanyak 5 mL, dan diresuspensi menggunakan mikropipet. Sel dihitung menggunakan hemositometer dengan cara sel yang telah dipanen diambil 10 µL diletakkan di atas hemositometer, dan dihitung di bawah mikroskop menggunakan *counter*. Setelah mengetahui jumlah sel yang ditransfer kemudian ditambahkan media hingga 10 mL. Sel dipindahkan ke dalam sumuran, masing-masing 100 µL.

2.5. Pembuatan larutan uji

Ditimbang 10 mg ekstrak dengan seksama, ditambahkan 100 µL DMSO dan divortex hingga homogen. Dibuat seri kadar dengan pengenceran bertingkat pada konsentrasi 500, 250, 125, 62,5 dan 31.25 ppm.

2.6. Perlakuan sel

Sel diamati di bawah mikroskop, apabila telah kembali normal dan konfluen 80% selanjutnya diberi perlakuan. Media sel dibuang dengan cara membalik sumuran 180° dengan jarak 10 cm. Kemudian, sumuran ditekan di atas tisu untuk menghilangkan cairan yang tersisa. Setelah itu masukkan seri konsentrasi larutan uji, masing-masing 100 µL. Sel diinkubasi kembali 24-48 jam.

2.7. Uji MTT

Pada saat akhir inkubasi, media dibuang. Selanjutnya ditambahkan 100 µL reagen MTT ke masing-masing sumuran, diinkubasi 2-4 jam. Dilihat di bawah mikroskop ada atau tidaknya Kristal formazan. Apabila sudah ada (terbentuk) dapat ditambahkan *stopper* (SDS 10% dalam 0,01 N HCl). Penambahan SDS dilakukan diluar *cytocalture*, tiap sumuran ditambahkan 100 µL. Selanjutnya dibungkus, disimpan pada suhu ruang dan tempat gelap selama semalam. Untuk mendapatkan absorbansi digunakan ELISA *reader* dengan λ 594 nm. Hasil yang didapatkan berupa absorbansi kemudian dapat ditentukan persen sel hidup.

2.8. Teknik Analisa Data

Hasil didapatkan berupa absorbansi yang kemudian dihitung % sel hidup. Setelah mendapatkan % sel hidup, ditentukan hubungan log konsentrasi dan % sel hidup yang akan menghasilkan persamaan regresi linear. Persamaan linear tersebut dapat digunakan untuk perhitungan IC₅₀.

$$\% \text{ sel hidup} = \frac{\text{Absorbansi perlakuan} - \text{absorbansi kontrol media}}{\text{Absorbansi kontrol sel} - \text{absorbansi kontrol media}} \times 100 \%$$

3. PEMBAHASAN

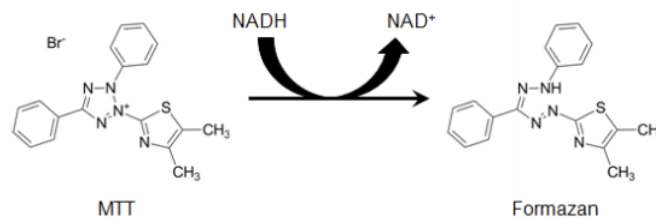
3.1. Ekstraksi

Ekstraksi herba keladi tikus dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Metode ekstraksi dan polaritas penyari menentukan perpindahan kandungan senyawa dari dalam sel menuju ke luar sel (Rais, 2014). Maserasi merupakan cara ekstraksi yang sederhana, jika ingin mendapatkan rendemen yang relatif tinggi. Penggunaan etanol sebagai penyari bertujuan agar semua metabolit sekunder dapat tersari, selain itu etanol merupakan penyari umum yang digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang belum diketahui strukturnya (Saifudin, 2014). Hasil ekstraksi 100 gram simplisia herba keladi tikus menghasilkan ekstrak etanol 96% kental sebanyak 4,23 gram dengan rendemen 5,2 %.

3.2. Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol herba keladi tikus terhadap MCF-7

Tanaman keladi tikus merupakan tanaman yang digunakan sebagai pengobatan antikanker. Penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa ekstrak etanol keladi tikus memiliki aktivitas sitotoksik pada sel HeLa (Purwaningsih *et al.*, 2014). Keladi tikus mengandung senyawa terpenoid, alkaloid, flavonoid, fitol, dan berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas sitotoksik (Pangesti *et al.*, 2011; MacKie *et al.*, 2009). Senyawa fitol memiliki aktivitas induksi apoptosis dengan mekanisme menurunkan regulasi Bcl-2, meningkatkan regulasi Bax, mengaktifasi caspase 9 dan 3 (Song and Cho, 2015). Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dari ekstrak herba keladi tikus dilakukan dengan metode MTT.

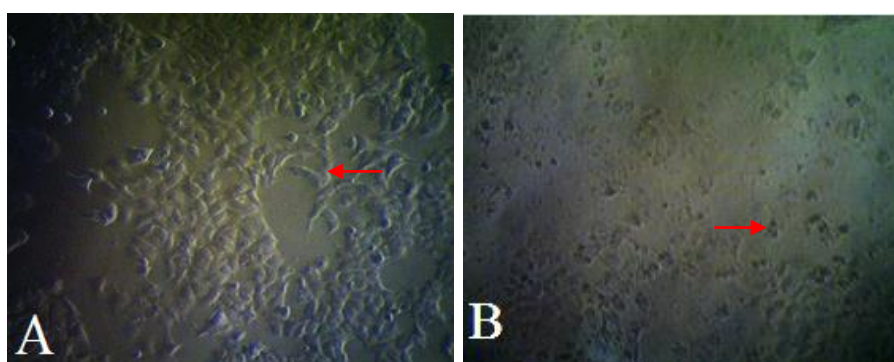
Prinsip metode MTT didasarkan pada kemampuan sel kanker untuk mereduksi reagen MTT yang akan menghasilkan produk formazan berwarna ungu dan diukur absorbansinya. Intensitas warna ungu pada sumuran sebanding dengan banyaknya jumlah sel hidup, karena hanya sel hidup dengan metabolisme aktif yang dapat mereduksi MTT dan menghasilkan kristal formazan sedangkan untuk sel mati tidak. Pembentukan kristal formazan kemungkinan melibatkan molekul pereduksi seperti NADH yang memberikan elektron ke MTT sehingga dapat menghasilkan warna ungu (Riss *et al.*, 2013). Gambar 1 menunjukkan reaksi reduksi yang terjadi antara MTT dengan senyawa pereduksi NADH.

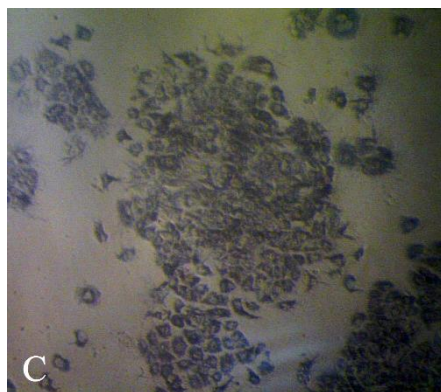


Gambar 1. Struktur dari MTT dan produk formazan berwarna

Sel pertama yang digunakan untuk uji sitotoksik yaitu MCF-7, salah satu sel kanker payudara yang mengekspresikan reseptor estrogen alfa. Karakteristik lain sel ini yaitu resisten terhadap doksorubisin (Zampiera, 2002). Pada Gambar 2 menunjukkan perbedaan morfologi sel MCF-7 ketika keadaan normal dan setelah perlakuan menggunakan ekstrak. Selain itu, terlihat juga produk formazan setelah penambahan reagen MTT yang kemudian akan dibaca menggunakan *ELISA reader*. Pembentukan kristal formazan terjadi antara 2-4 jam setelah penambahan reagen MTT, jika sudah terbentuk kristal maka ditambahkan *stopper*, SDS 10% dalam 0,01 N HCl. Setelah penambahan SDS akan terjadi lisis pada dinding sel, hal ini disebabkan SDS merupakan detergen yang berfungsi untuk menghentikan reaksi.

Data yang diperoleh pada uji sitotoksik adalah absorbansi. Semakin tinggi absorbansi yang dihasilkan maka jumlah sel hidup juga semakin tinggi. Hal ini berbanding lurus dengan intensitas warna yang dihasilkan dari reaksi dengan reagen MTT. Data absorbansi yang didapatkan dapat digunakan untuk menghitung persentase sel hidup MCF-7. Setelah menghitung persentase sel hidup dapat ditentukan nilai IC₅₀ berdasarkan persamaan regresi yang diperoleh dari log konsentrasi terhadap persen sel hidup. Hasil perhitungan sel hidup MCF-7 yang telah diberi perlakuan ekstrak herba keladi tikus ditunjukkan pada Tabel 1.





Gambar 2. Sel MCF-7 tanpa perlakuan (A), sel yang mendapat perlakuan ekstrak etanol herba keladi tikus dengan konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ terlihat mengalami kematian (B), pembentukan kristal formazan setelah penambahan reagen MTT (C).

Tabel 1. Persentase sel hidup dari sel MCF-7 akibat perlakuan dari ekstrak etanol herba keladi tikus

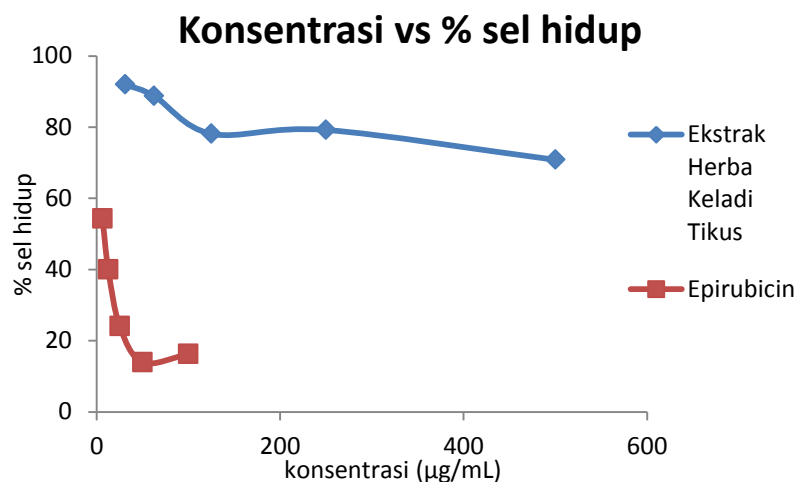
Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi			% Sel hidup			Rerata % sel hidup	SD
	1	2	3	1	2	3		
31.25	0,697	0,675	0,689	94,303	89,222	92,456	91,994	2,572
62,5	0,68	0,669	0,67	90,377	87,837	88,068	88,761	1,405
125	0,638	0,617	0,626	80,677	75,828	77,906	78,137	2,433
250	0,627	0,651	0,617	78,137	83,680	75,828	79,215	4,036
500	0,606	0,586	0,594	73,287	68,668	70,516	70,824	2,325

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi tertinggi yang diujikan (500 $\mu\text{g/mL}$) hanya mampu menghambat pertumbuhan sel sebanyak 29,2%. Dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol herba keladi tikus tidak mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7. Berbeda dengan penelitian sebelumnya pada sel yang sama, ekstrak etanol 50% *Typhonium flagelliforme* memiliki aktivitas sitotoksik pada IC_{50} 5,59 $\mu\text{g/mL}$ (Purwaningsih *et al.*, 2014). Hasil yang berbeda itu walaupun dengan jenis tanaman yang sama mungkin disebabkan beberapa faktor salah satunya kualitas, seperti perbedaan asal tanaman yang dapat menyebabkan kandungan senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik lebih rendah sehingga memengaruhi efek sitotoksiknya serta waktu panen tanaman yang berbeda pula. Selain itu, juga dapat disebabkan dari kuantitas tanaman tersebut.

Pada penelitian ini menggunakan epirubicin sebagai kontrol positif. Hasil uji menunjukkan epirubicin memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan IC_{50} 6.33 $\mu\text{g/mL}$. Semakin tinggi konsentrasi epirubicin maka sel MCF-7 yang mengalami kematian pun meningkat. Pada penelitian sebelumnya hasil IC_{50} epirubicin terhadap MCF-7 5,5 $\mu\text{g/mL}$ (Wang *et al.*, 2015). Epirubicin merupakan antibiotik *anthracycline* yang aktivitas antitumornya disebabkan oleh kemampuannya untuk mengganggu transkripsi, sehingga menghambat sintesis RNA (Buxant *et al.*, 2017).

Tabel 2. Persentase sel hidup dari sel MCF-7 akibat perlakuan dari Epirubicin

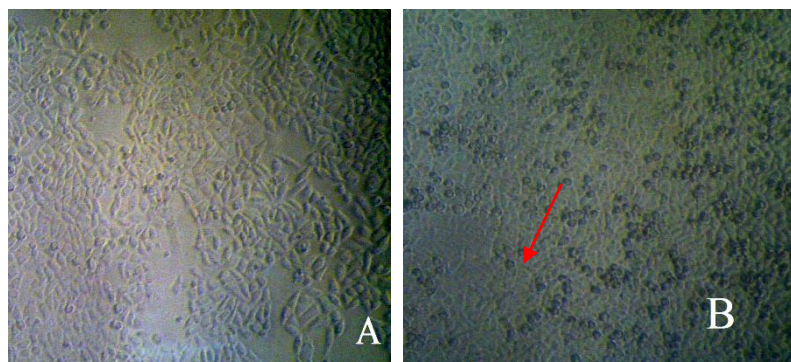
konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	absorbansi	% sel hidup
6,25	0,524	54,349
12,5	0,462	40,031
25	0,393	24,095
50	0,349	13,934
100	0,359	16,243



Gambar 3. Grafik hubungan konsentrasi Ekstrak Herba Keladi Tikus dan Epirubicin terhadap sel MCF-7.

3.3. Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol herba keladi tikus terhadap T47D

Uji sitotoksik herba keladi tikus juga dilakukan menggunakan sel T47D dengan menggunakan metode MTT. Sel kanker payudara T47D merupakan sel kanker yang mengekspresikan p53 mutan dan positif reseptor Estrogen (Schafer *et al.*, 2000). Pada Gambar 4 ditunjukkan morfologi sel T47D dalam keadaan normal dan setelah mendapat perlakuan herba keladi tikus, untuk yang mengalami kematian berubah warna menjadi hitam dan morfologinya menjadi bulat.



Gambar 4. Sel T47D tanpa perlakuan (A), sel yang mendapat perlakuan ekstrak etanol herba keladi tikus konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ (B).

Hasil uji sitotoksik terhadap sel T47D (Tabel 3), terlihat dari seri konsentrasi yang digunakan tidak menyebabkan kematian sel yang signifikan. Hal ini terlihat pada Gambar 5 bahwa hubungan antara konsentrasi dan persentase sel hidup tidak linear. Tidak terlihat adanya penurunan persentase sel hidup, hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba keladi tikus tidak mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D.

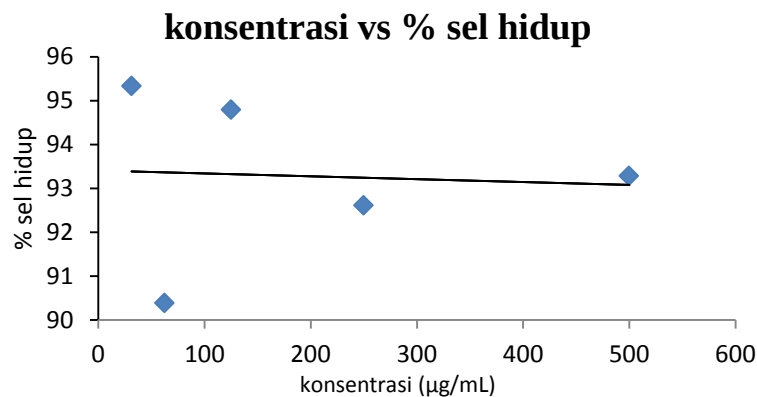
Tabel 3. Persentase sel hidup dari sel T47D akibat perlakuan dari ekstrak etanol herba keladi tikus

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi				% Sel hidup				Rerata % Sel hidup	SD
	1	2	3	4	1	2	3	4		
31,25	1,5	1,596	1,471	1,458	94,895	101,639	92,857	91,944	95,334	4,381
62,5	1,507	1,493	1,45	1,293	95,386	94,403	91,382	80,351	90,381	6,900
125	1,48	1,485	1,564	1,465	93,489	93,841	99,391	92,436	94,789	3,125
250	1,436	1,526	1,546	1,362	90,398	96,721	98,126	85,199	92,611	5,976
500	1,45	1,498	1,482	1,478	91,382	94,754	93,630	93,349	93,279	1,403

Sel kanker payudara T47D memiliki karakteristik yaitu sensitif terhadap doksorubisin, sehingga doksorubisin digunakan sebagai kontrol positif. Doksorubisin merupakan antibiotik *anthracycline* dengan beberapa mekanisme yang berbeda termasuk penghambatan topoisomerase II yang menginduksi kematian sel apoptosis (Abdolmohammadi *et al.*, 2008). Penelitian sebelumnya, uji sitotoksik doksorubisin terhadap sel T47D memiliki IC_{50} 1,8 $\mu\text{g/mL}$ (Satria *et al.*, 2015). Hasil uji menunjukkan bahwa doksorubisin memiliki aktivitas sitotoksik dengan IC_{50} 385,48 $\mu\text{g/mL}$. Pada Tabel 4 terlihat semakin tinggi konsentrasi maka persentase sel hidup semakin kecil.

Tabel 4. Persentase sel hidup dari sel T47D akibat perlakuan dari doksorubisin

konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	absorbansi	% sel hidup
6,25	1,228	75,826
12,5	1,124	68,517
25	1,131	69,009
50	1,008	60,365
100	0,988	58,960



Gambar 5 Grafik hubungan konsentrasi Ekstrak herba keladi tikus terhadap persentase sel hidup T47D

4. Penutup

Hasil uji sitotoksik menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba keladi tikus tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dan T47D. Pada konsentrasi tertinggi yang diujikan (500 µg/mL), ekstrak etanol herba keladi tikus menghambatan sel MCF-7 dan T47D, berturut-turut 29,18% dan 6,72%.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdolmohammadi M.H., Sh F., Shafiee a, Gh A., Ghaffari S.M. and Azizi E., 2008, Anticancer effects and cell cycle analysis on human breast cancer T47D cells treated with extracts of *Astrodaucus persicus* (Boiss .) Drude in comparison to doxorubicin, *Daru*, 16 (2), 112–118.
- Buxant F., Kindt N., Noël J.C., Laurent G. and Saussez S., 2017, Preexposure of MCF-7 breast cancer cell line to dexamethasone alters the cytotoxic effect of paclitaxel but not 5-fluorouracil or epirubicin chemotherapy, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9, 171–175.
- Chodidjah., Taufiqurrahman., Eni W. and G E., 2014, Typhonium flagelliforme decreases protein expression in murine breast cancer, *Universa Medicina*, 33 (3), 163–170.
- Departemen Kesehatan RI, 2015, *INFODATIN “Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Lai C.S., Mas R.H.M.H., Nair N.K., Majid M.I.A., Mansor S.M. and Navaratnam V., 2008, Typhonium flagelliforme inhibits cancer cell growth in vitro and induces apoptosis: An evaluation by the bioactivity guided approach, *Journal of Ethnopharmacology*, 118 (1), 14–20.
- MacKie J.T., Atshaves B.P., Payne H.R., McIntosh A.L., Schroeder F. and Kier A.B., 2009, Phytol-induced hepatotoxicity in mice, *Toxicologic Pathology*, 37 (2), 201–208.
- Mankaran S., Kumar D., Sharma D. and Singh G., 2013, Typhonium Flagelliforme: a Multipurpose Plant, *International Research Journal of Pharmacy*, 4 (3), 45–48.
- Pangesti K., Harhari Y., Medawati A., 2011, Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (

- Typhonium flagelliforme Lodd .) terhadap Proliferasi Sel Kanker Lidah Manusia (Sp-c1) secara In Vitro The Inhibition of Ethano, *Mutiara Medika*, 11 (1), 14–18.
- Purwaningsih E., Widayanti E. and Suciati Y., 2014, Cytotoxicity assay of Typhonium flagelliforme Lodd against breast and cervical cancer cells, *Universa Medicina*, 33 (2), 75–82.
- Rais I.R., 2014, Ekstraksi Androgafolid dari *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees Menggunakan Ekstraktor Soxhlet, *Pharmaciana*, 4 (1), 85–92.
- Riss T.L., Moravec R.A., Niles A.L., Duellman S., Benink H.A., Worzella T.J. and Minor L., 2013, Cell Viability Assays, *Assay Guidance Manual [Internet]*, 114 (8), 785–796.
- Ruddon R.W., 2007, *Cancer Biology*, 4th ed., Oxford University Press, New york.
- Saifudin A., 2014, *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep dan Teknik Pemurnian*, 1st ed., Deepublish, Yogyakarta.
- Satria D., Furqan M. and Hadisahputra S., 2015, Innovare Academic Sciences Combinational Effects Of Ethylacetate Extract Of *Picria Fel-Terrae* Lour And Doxorubicin On T47d Breast Cancer Cells, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7 (7), 5–8.
- Schafer J.M., Lee E.S., Regan R.M.O., Yao K., Jordan V.C., Lurie R.H. and Cancer C., 2000, Rapid Development of Tamoxifen-stimulated Mutant p53 Breast Tumors (T47D) in Athymic Mice Rapid Development of Tamoxifen-stimulated Mutant p53 Breast Tumors (T47D) in Athymic Mice 1, *Clinical Cancer Research*, 6 (November), 4373–4380.
- Song Y. and Cho K.S., 2015, Phytol Induces Apoptosis and ROS-Mediated Protective Autophagy in Human Gastric Adenocarcinoma AGS Cells, *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 4(4)
- Talib W.H. and Mahasneh. and A.M., 2010, Antiproliferative activity of plant extracts used against cancer in traditional medicine, *Scientia Pharmaceutica*, 78 (1), 33–45.
- Tyagi A.N.I.L.K., Agarwal C., Chan D.C.F. and Agarwal R., 2013, Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin , cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cell, *oncology reports*, 11, 2013.
- Wang C., Pan Y.H., Shan M., Xu M., Bao J.L. and Zhao L.M., 2015, Knockdown of UbcH10 enhances the chemosensitivity of dual drug resistant breast cancer cells to epirubicin and docetaxel, *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (3), 4698–4712.
- Zampieri, L., Bianchi, P., Ruff, P., dan Arbuthnot, P., 2002, Differential Modulation by Estradiol of P-glycoprotein Drug Resistance Protein Expression in Cultured MCF7 and T47D Breast Cancer Cells, *Anticancer Res.*, 22 (4): 2253-9.