

Efek Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) pada Invasi Sel Kanker Lidah Manusia (SP-C1) *in vitro*

*Effects of Ethanol Extracts of Leaves Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) on Human Tongue Cancer Cell Invasion (SP-C1) *in vitro**

Yulida Zakiyana¹, Supriatno², Ana Medawati³

¹Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, ²Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, ³Bagian Biomedik Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Abstract

*The aim of study was to examine the anti invasion potency ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves toward the growth inhibition of human oral tongue cancer cell Supri's Clone-1 (SP-C1). The design of this study was pure laboratory experimental research with the sample of human oral tongue cancer cell (SP-C1). SP-C1 invasion was inhibited by ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves in some concentrations (0, 25, 50, 75, 100, 125 µg/ml). The samples were then incubated in 24 hours. As a control SP-C1 was grown in Rosswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI-1640). Boyden chamber kit were used in the study. Result of the study showed that ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves was markedly inhibit the invasion of SP-C1 cell. The concentration of 125 µg/ml was found ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves has more to inhibit potency the invasion of SP-C1 cell. The conclusion ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves has significant invasion to inhibit potency the invasion of human oral tongue cancer cell line (SP-C1).*

*Key words: invasion, the human oral tongue cancer cell, *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves, Boyden chamber*

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) terhadap invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1). Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris murni terhadap sel kanker lidah manusia (SP-C1) yang diberi perlakuan dengan ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus. Biakan sel SP-C1 diinkubasikan dengan ekstrak etanol daun keladi tikus dalam berbagai konsentrasi (0, 25, 50, 75, 100, 125 µg/ml) selama 24 jam, sebagai kontrol negatif digunakan biakan sel SP-C1 dalam *Rosswell Park Memorial Institute* 1640 (RPMI-1640). Alat ukur yang digunakan untuk mengetahui aktivitas invasi sel SP-C1 setelah diberi perlakuan ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus menggunakan alat *Boyden chamber*. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan penurunan jumlah biakan sel SP-C1 secara signifikan terlihat pada perlakuan dengan ekstrak etanol daun keladi tikus konsentrasi 125 µg/ml dibandingkan kontrol maupun kelompok perlakuan. Disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun keladi tikus mempunyai pengaruh signifikan dalam menghambat invasi sel SP-C1.

Kata kunci: invasi, kanker lidah manusia, daun keladi tikus, *Boyden chamber*

Pendahuluan

Kanker merupakan proliferasi sel abnormal, yang menghasilkan invasi ke jaringan normal di sekitarnya dan penyebaran ke organ jauh.¹ Salah satu dari sepuluh lokasi tubuh yang paling sering terserang kanker di dunia adalah rongga mulut. Kanker rongga mulut sering kali baru terdeteksi dalam stadium lanjut setelah timbul gejala klinis yang dirasakan penderita. Stadium lanjut dari kanker rongga mulut pada umumnya menginvasi ke jaringan sekitar.²

Lebih dari 90% kanker rongga mulut merupakan karsinoma sel skuamosa.³ Daerah yang mempunyai frekuensi tinggi terhadap karsinoma sel skuamosa di rongga mulut adalah lateral dan ventral lidah. Bagian 2/3 posterior lidah dan dasar lidah jika sudah terkena karsinoma sel skuamosa, maka prognosis menjadi memburuk karena sulit mencapai daerah lesi dan lokasinya dekat dengan organ vital. Tindakan yang tepat sangat diperlukan karena menurut data statistik 2/3 dari seluruh pasien karsinoma sel skuamosa di rongga mulut meninggal.⁴

Tindakan perawatan pada penderita kanker rongga mulut dilakukan dengan pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan kombinasi atau biasa disebut pengobatan konvensional.^{4,5} Selain pengobatan konvensional, dapat dilakukan pengobatan non konvensional dengan memanfaatkan potensi alam. Melihat kenyataan yang ada, pengobatan dengan cara non konvensional lebih dipilih. Beberapa faktor yang melatarbelakangi pengobatan non konvensional lebih dipilih, seperti takut atau trauma dengan pengobatan konvensional terutama pembedahan, kondisi sosial ekonomi yang tidak mendukung, tidak tahan terhadap efek dari kemoterapi dan radioterapi.^{5,6} Meninjau uraian-uraian sebelumnya maka perlu menemukan obat yang tepat untuk mengobati penyakit karsinoma sel skuamosa pada lidah manusia.

Pengobatan non konvensional dengan pemanfaatan potensi alam salah satunya dengan terapi tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang menarik diteliti sebagai pengobatan penyakit kanker adalah keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*

Lodd.).⁷ Kandungan kimia pada keladi tikus diantaranya alkaloid, saponin, steroid, glikosida.⁸ Adanya kandungan saponin pada tanaman keladi tikus membuktikan bahwa saponin paling banyak ditemukan pada daun-daunan dan dapat digunakan sebagai antikanker.⁹ Hasil penelitian Mohan dkk. Pada tahun 2008 juga menunjukkan ekstrak daun tanaman keladi tikus memperlihatkan adanya kandungan senyawa aktif fenol.¹⁰ Senyawa fenol merupakan golongan dari polifenol yang dapat berfungsi sebagai antikanker.⁹

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji efek ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) terhadap invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

Bahan dan Cara

Pembuatan ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus. Pertama daun tanaman keladi tikus dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 45° C. Daun tanaman keladi tikus yang sudah kering dijadikan serbuk dengan menggunakan blender sampai halus. Pembuatan ekstrak ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam 1000 mg bubuk simplisia daun tanaman keladi tikus dalam 1000 ml etanol 70% selama 1 minggu. Selanjutnya dilakukan pemisahan zat aktif dan etanol menggunakan *vaccum evaporator*. Zat aktif dibuat stok 1 gr/ml, selanjutnya diencerkan menjadi konsentrasi 0, 25, 50, 75, 100 dan 125 µg/ml.

Persiapan biakan sel SP-C1. Sel SP-C1 dibiakkan dalam larutan RPMI-1640, FBS 10% dan antibiotik (penisilin-streptomisin 0,1%) dalam cawan petri dengan diameter 100 mm. Sel diinkubasi pada suhu 37° C dengan kelembaban udara 95% dan CO₂ 5%.

Uji hambatan invasi sel skuamosa kanker lidah manusia. Aktivitas ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus terhadap invasi sel skuamosa kanker lidah manusia (SP-C1) dievaluasi menggunakan alat *Boyden chamber*. Sel kanker yang tumbuh dipanen menggunakan Tripsin-EDTA 0,25%. Membran *polyvinyl-pyrrolidone*

(PVP) berpori 8 µm diinkubasi dalam gelatin 0,1 mg/ml selama 30 menit. Ruang bawah *Boyden chamber* diisi RPMI-1640, FBS 10% dan berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus (0, 25, 50, 75, 100 dan 125 µg/ml). Lapisan ruang bawah *Boyden chamber* menggunakan membran PVP. Ruang atas *Boyden chamber* diisi sel SP-C1. Setelah inkubasi selama 24 jam, membran PVP diambil dan dicuci menggunakan aquades. Fiksasi membran PVP yang telah dicuci menggunakan alkohol 96% dan cuci kembali dengan PBS. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan merendam membran PVP dalam *hematoxylin* selama 24 jam. Cuci membran PVP setelah direndam dalam *hematoxylin* dengan menggunakan aquades sebanyak 2x. Terakhir cuci membran PVP dengan PBS dan kemudian diusap pada kertas saring yang telah ditetesi dengan aquades. Invasi sel kanker pada membran PVP sudah dapat dihitung di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x. Pengukuran

dilakukan pada 4 bidang berbeda untuk setiap sampel.

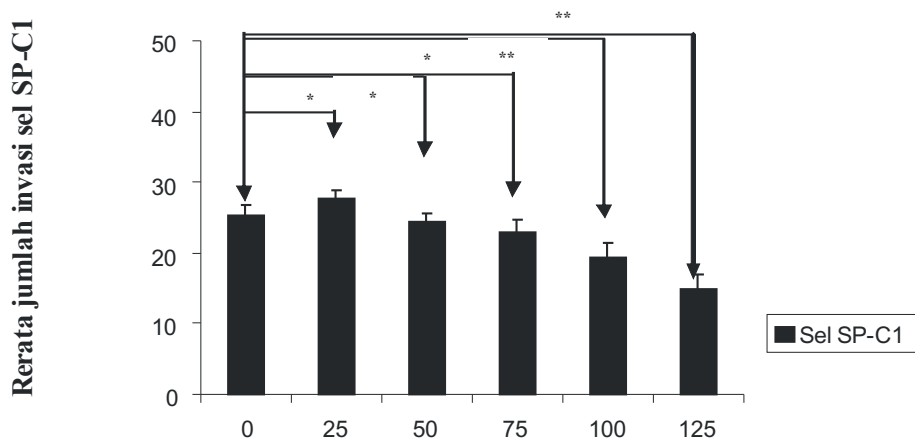
Hasil

Data rerata jumlah dan standar deviasi sel SP-C1 yang mengalami invasi setelah perlakuan dengan menggunakan ekstrak etanol daun keladi tikus dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 memperlihatkan rerata jumlah invasi sel SP-C1 setelah perlakuan dengan menggunakan ekstrak etanol daun keladi tikus yang mengalami peningkatan tidak bermakna pada konsentrasi 25 µg/ml dengan rerata $27,75 \pm 1,3$. Hal tersebut terjadi karena media pertumbuhan sel SP-C1 lebih kuat berefek dibandingkan ekstrak etanol daun keladi tikus pada konsentrasi 25 µg/ml, sehingga invasi sel SP-C1 masih terlihat lebih kuat. Konsentrasi selanjutnya menurun dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus.

Tabel 1. Rerata Jumlah dan Standar Deviasi Sel SP-C1 yang Mengalami Invasi pada Membran *Polyvinyl-Pyrrolidone* (PVP).

Konsentrasi ekstrak	Rerata jumlah invasi	Standar deviasi
0 µg/ml	25,25	1,7
25 µg/ml	27,75	1,3
50 µg/ml	24,50	1,3
75 µg/ml	23,00	1,8
100 µg/ml	19,50	2,1
125 µg/ml	15,00	2,2



Gambar 1. Grafik Rerata Jumlah Invasi Sel SP-C1 setelah Perlakuan dengan Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus Konsentrasi 25, 50, 75, 100, dan 125 µg/ml Selama Inkubasi 24 jam.

Konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus pada Tabel 1 yang menunjukkan hasil paling efektif dalam menghambat invasi sel SP-C1 adalah 125 µg/ml dengan rerata jumlah invasi sel SP-C1 15.00 ± 2.2. Hasil penelitian lebih jelasnya dapat di lihat pada Gambar 1.

Invasi sel SP-C1 pada gambar 5 diketahui mulai mengalami penurunan dari konsentrasi 50 µg/ml sampai konsentrasi tertinggi (125 µg/ml). Perbedaan paling bermakna terdapat pada konsentrasi 125 µg/ml dengan rerata jumlah invasi sel SP-C1 15,00. Rerata jumlah invasi sel SP-C1 paling banyak adalah 27,75 pada sel SP-C1 yang diberi perlakuan menggunakan ekstrak etanol daun keladi tikus dengan konsentrasi 25 µg/ml.

Analisis statistik hasil penelitian daya hambat ekstrak etanol daun keladi tikus terhadap invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) dilakukan dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui

data terdistribusi normal atau tidak. Selanjutnya dilakukan uji Analisis Varian (ANOVA) satu jalur dan uji LSD dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Pada Tabel 2 terlihat angka signifikansi *Shapiro-Wilk* $p > 0,05$, maka data tersebut dikatakan terdistribusi normal. Langkah selanjutnya adalah melakukan uji varians data.

Pada Tabel 3 terlihat angka signifikansi 0,864 ($p > 0,05$), maka data tersebut dikatakan mempunyai varians sama, sehingga untuk menilai tingkat signifikansi invasi sel SP-C1 dilakukan uji parametrik ANOVA (Analisis Varian) satu jalur.

Hasil uji ANOVA satu jalur pada Tabel 4 menunjukkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang sangat bermakna dari jumlah sel SP-C1 yang mengalami invasi setelah diberi berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus.

Tabel 2. Uji Normalitas Data

Konsentrasi Ekstrak	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
0 µg/ml	0,971	4	0,850
25 µg/ml	0,895	4	0,406
50 µg/ml	0,993	4	0,972
75 µg/ml	0,950	4	0,714
100 µg/ml	0,998	4	0,995
125 µg/ml	0,927	4	0,577

Tabel 3. Uji Homogenitas Varians

Levene Statistic	df1	Df2	Sig.
0,368	5	18	0,864

Tabel 4. Hasil Uji ANOVA Satu Jalur

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	418,500	5	83,700	27,146	0,000
Within Groups	55,500	18	3,083		
Total	474,000	23			

Tabel 5. Uji LSD

Kelompok konsentrasi	0 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	75 µg/ml	100 µg/ml	125 µg/ml
0 µg/ml	-----	0,059	0,553	0,087	0,000(*)	0,000(*)
25 µg/ml	0,059	-----	0,017(*)	0,001(*)	0,000(*)	0,000(*)
50 µg/ml	0,553	0,017(*)	-----	0,243	0,001(*)	0,000(*)
75 µg/ml	0,087	0,001(*)	0,243	-----	0,011(*)	0,000(*)
100 µg/ml	0,000(*)	0,000(*)	0,001(*)	0,011(*)	-----	0,002(*)
125 µg/ml	0,000(*)	0,000(*)	0,000(*)	0,000(*)	0,002(*)	-----

Keterangan : * perbedaan rerata signifikansi pada tingkat kepercayaan 95%.

Hasil dari uji LSD pada Tabel 5 memperlihatkan adanya tanda (*) dibelakang angka berarti terdapat perbedaan rata-rata antara masing-masing konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus, jika nilai signifikansi menunjukkan $p < 0,05$.

Diskusi

Tanaman keladi tikus adalah tanaman sejenis talas setinggi 25 cm hingga 30 cm, termasuk tumbuhan semak, menyukai tempat lembab yang tak terkena sinar matahari langsung. Tanaman keladi tikus ini berbatang basah, biasanya tumbuh di tempat terbuka pada ketinggian 1000 meter di atas permukaan laut. Bentuk daun dari tanaman keladi tikus bulat dengan ujung runcing berbentuk jantung, berwarna hijau segar. Umbi tanaman keladi tikus berbentuk bulat rata sebesar buah pala. Habitat hidup dari tanaman keladi tikus di Malaysia, Korea bagian selatan, dan Indonesia. Di Indonesia penyebaran tanaman keladi tikus terdapat di sepanjang pulau Jawa, sebagian Kalimantan dan Sumatra dan Papua.¹¹

Berdasarkan laporan dari lembaga penelitian di Malaysia membuktikan bahwa sari tanaman keladi tikus dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, menghancurkan sel kanker dan menghilangkan efek buruk kemoterapi.⁵ Bagian dari tanaman keladi tikus yang paling banyak digunakan sebagai obat antikanker adalah daun, batang, dan umbi. Senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman keladi tikus mampu memacu

mekanisme alamiah tubuh, sehingga memperkuat daya tahan tubuh untuk menghambat pertumbuhan sel kanker.⁷

Penelitian lain tentang ekstrak daun tanaman keladi tikus oleh Mohan dkk. pada tahun 2008 menyatakan bahwa senyawa aktif pada daun tanaman tersebut terbukti efektif sebagai antioksidan.¹⁰ Antioksidan merupakan zat dengan kemampuan mematikan secara langsung sel-sel kanker.⁷

Hasil penelitian hambatan invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) menggunakan ekstrak etanol daun keladi tikus *in vitro* menunjukkan rerata jumlah invasi sel SP-C1 mengalami peningkatan tidak bermakna pada konsentrasi 25 µg/ml dengan rata-rata jumlah invasi sel SP-C1 $27,75 \pm 1,3$. Hal tersebut terjadi karena media pertumbuhan sel SP-C1 lebih kuat berefek dibandingkan konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus 25 µg/ml, sehingga invasi sel SP-C1 masih terlihat lebih kuat. Penurunan rerata jumlah invasi sel SP-C1 mulai terlihat pada konsentrasi ekstrak etanol daun keladi tikus dari 50 µg/ml sampai konsentrasi tertinggi (125 µg/ml). Penelitian ini sejalan dengan laporan Choon *et al.* Pada tahun 2008 yang membuktikan bahwa konsentrasi tertinggi (100 µg/ml) dari ekstrak tanaman *Typhonium flagelliforme* Lodd. mempunyai kemampuan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru manusia (NCL-H23) >85%.¹² Mohan dkk. juga melaporkan kemampuan ekstrak daun *Typhonium flagelliforme* Lodd. sebagai antikanker sel darah manusia (sel

T4-lymphoblastoid) dengan konsentrasi yang paling berpotensi adalah 10,8 dan 5,8 µg/ml.¹³ Sesuai data hasil perhitungan statistik dari penelitian hambatan invasi sel SP-C1 menggunakan ekstrak etanol daun keladi tikus yang paling efektif adalah konsentrasi 125 µg/ml dengan rata-rata jumlah invasi sel SP-C1 $15,00 \pm 2,2$. Hasil penelitian ini yang diperoleh dengan perhitungan statistik menggunakan Analisis Varian (ANOVA) satu jalur menunjukkan adanya perbedaan yang sangat bermakna antara konsentrasi 25, 50, 75, 100, dan 125 µg/ml dengan $p=0,000$.

Invasi sel kanker di rongga mulut merupakan suatu proses pertumbuhan yang kompleks, yang melibatkan interaksi spesifik antara sel kanker dengan matriks ekstraseluler.² Matriks ekstraseluler merupakan penghalang utama bagi invasi sel kanker. Invasi sel kanker dengan mencerna dan berinteraksi dengan matriks ekstraseluler untuk menembus membrana basalis. Matriks ekstraseluler terdiri dari kolagen, proteoglikan dan glikoprotein seperti laminin, fibronectin dan elastin. Sebelum sel kanker melepaskan diri dari matriks ekstraseluler, protein adhesi dari matriks ekstraseluler akan didegradasi terlebih dahulu oleh enzim protease.¹⁴

Faktor penting dalam pertahanan terhadap daya invasi dari sel kanker di rongga mulut adalah ketahanan membrana basalis. Mekanisme penetrasi awal dari invasi kanker rongga mulut melalui membrana basalis terjadi dalam 3 tahap. Tahap pertama adalah pengikatan dengan matriks ekstraseluler. Ikatan awal sel kanker di rongga mulut dengan matriks ekstraseluler melibatkan integrin dan komponen matriks jaringan seperti fibronectin, laminin, proteoglikan, dan kolagen yang bertindak sebagai barier. Tahap kedua terjadi kerusakan matriks ekstraseluler dan dilanjutkan sekresi enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) oleh sel kanker rongga mulut yang merusak komponen matriks jaringan. Tahap ketiga adalah pergerakan melalui jaringan interstisial. Begitu sel kanker terlepas dari matriks ekstraseluler, sel kanker menembus sistem sirkulasi darah dan limfatik dengan menembus membrana basalis terlebih dahulu. Sel kanker di rongga mulut

menembus barier membrana basalis dan menyebar melalui jaringan ikat subepitel di bawahnya dengan dibantu oleh enzim *matrix metalloproteinase* (MMP). Terjadinya pengulangan pengikatan dan lisis matriks ekstraseluler mengakibatkan sel kanker di rongga mulut dapat berpenetrasi lebih jauh ke jaringan ekstraseluler sekitarnya.²

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa ekstrak etanol daun keladi tikus mempunyai efek farmakologis antikanker terhadap invasi sel SP-C1 yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan. Hasil penelitian ini juga telah menjawab hipotesis yang dikemukakan di tinjauan pustaka, yaitu ekstrak etanol daun tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) dapat menghambat invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

Kesimpulan

Daya hambat ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) terhadap invasi sel SP-C1 menunjukkan : Ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) mempunyai kemampuan menghambat invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) dengan konsentrasi yang paling berpotensi adalah 125 µg/ml.

Saran

Penelitian ini dilakukan secara *in vitro*, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan beberapa hal sebagai berikut :

1. Perlu adanya penelitian sifat antikanker ekstrak etanol daun keladi tikus terhadap sel SP-C1 secara *in vivo* pada hewan coba sebelum digunakan sebagai obat berstandar pada manusia.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan senyawa aktif yang berfungsi sebagai antikanker pada ekstrak etanol daun keladi tikus.
3. Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak etanol daun keladi tikus terhadap sel kanker rongga mulut di tempat lainnya.

Daftar Pustaka

1. Rose, L.F., & Kaye., D. 1997. *Buku Ajar Penyakit Dalam untuk Kedokteran Gigi* (W. Kusuma, penerjemah). Jilid 1. Edisi 2. Jakarta: Binarupa Aksara. h. 503, 511-512. (Buku asli diterbitkan 1996).
2. Sudiono, J. (2008). *Pemeriksaan Patologi Untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Cet. 1. Jakarta: EGC. h. vi, 1, 10-14, 32-38.
3. Scully, C. 2004. *Oral and Maxillofacial Medicine, The Basis of Diagnosis and Treatment*. Edinburgh: Elsevier Limited. pp. 231.
4. Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W.I., & Setiowulan, W. 1999. *Kapita Selekta Kedokteran*. Jilid 1. Edisi 3. Cet. 1. Jakarta: Media Aesculapius. h. 172-173.
5. Mangan, Y. 2005. *Cara Bijak Menaklukkan Kanker*. Cet. 1. Jakarta: Agro Media Pustaka. h. iii & 58-59.
6. Sonis, S.T., Fazio, R.C., & Fang, L. Shu-Tung. 2003. *Oral Medicine Secret*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc. pp. 228-229.
7. Mardiana, L. 2008. *Kanker Pada Wanita: Pencegahan dan Pengobatan Dengan Tanaman Obat*. Cet. 6. Jakarta: Penebar Swadaya. h. vi, 5 & 55-56.
8. Syahid, S.F., & Kristina, N.N. 2007. Induksi dan Regenerasi Kalus Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*. Lodd.) Secara in vitro. *Jurnal Littri*, 13(4), h. 142-146.
9. Daris, A. 2008. Fitokimia Mencegah Penyakit Degeneratif (Versi elektronik). *Majalah Medisina*, 2 (4).
10. Mohan, S., Abdul, A.B., Wahab, S.I.A., Al-Zubairi, A.S., Elhassan, M.M., & Yousif, M. 2008. Investigations of Antioxidant and Antibacterial Activities of *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume Leaves. *Research Journal of Pharmacology*, 2 (4), pp. 47-51.
11. Harfia, M. 2006. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 50% Umbi Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* (Lood.) Bl) terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7 Cell line) secara in vitro. Puslitbang Biomedis dan Farmasi. Badan Litbang Kesehatan.
12. Choon, S.L., Rosemal., H.M.H. Nair, N.K. Majid, M.I.A. Mansor, S.M. & 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, pp.14-20.
13. Mohan, S., Bustamam, A., Ibrahim, S., Al-Zubairi, A.S., & Aspollah, M. 2008. Anticancerous Effect of *Typhonium flagelliforme* on Human T4-Lymphoblastoid Cell Line CEM-ss. *Research Journal of Pharmacology*, 3, pp 449-456.
14. Aziz, M.F., Andrijono., & Saifuddin, A.B. 2006. *Onkologi Ginekologi*. Edisi 1. Cet. 1. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. h. 64-72.