

# **POTENSI DAYA HAMBAT EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) TERHADAP INVASI SEL KANKER LIDAH MANUSIA (SP-C1) *In Vitro***

## ***Effects of Ethanol Extracts of Leaves Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) on Human Tongue Cancer Cell Invasion (SP-C1) In Vitro***

Mashobihul Qisthi<sup>1</sup>, Ana Medawati<sup>2</sup>, Supriatno<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, <sup>2</sup>Bagian Biomedik Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, <sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

### **Abstract**

*Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) is one of medical plants that used to prevent human cancer . Binahong leaves contain flavonoid and polifenol active compound and it can inhibit the invasion of cancer. The aim this study was to examine the potency of binahong ( *Anredera cordifolia* ( Tenore ) Steenis ) leaves ethanolic extract toward invasion of human oral tongue cancer cells 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 inhibitad by ethanolic extract of *Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis leaves in concentrations (0, 50, 100, 200, 300, 400, 500 µg/ml). The sample were then incubated in 24 hours. As control was carried out by Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). Boyden chamber kit were used in the study. Result of the study showed that ethanolic extract of *Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis leaves was markedly inhibit the invasion of SP-C1 cell. The concentration of 200 ug/ml was found ethanolic extract of *Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis leaves has more to inhibit potency the invasion of SP-C1 cell. Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) leaves ethanolic extract had potency toward the invasion of human oral tongue cancer cell SP-C1.*

*Key words: Invasion ,the human oral tongue cancer cell, *Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis leaves, Boyden chamber*

### **Abstrak**

Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan masyarakat untuk mencegah penyakit kanker. Daun binahong mengandung senyawa aktif flavonoid dan polifenol yang dapat menghambat invasi sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk menguji daya hambat invasi menggunakan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) pada sel kanker lidah manusia *Supri's clone* (SP-C1). Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris murni terhadap sel kanker lidah manusia SP-C1 yang diberi perlakuan dengan ekstrak etanolik daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). Biakan sel SP-C1 diinkubasi dengan ekstrak etanol daun binahong dalam berbagai konsentrasi (0, 50, 100, 200, 300, 400, 500 µg/ml) selama 24 jam, sebagai kontrol digunakan biakan sel SP-C1 dalam media *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM). Alat ukur yang digunakan untuk mengetahui aktivitas invasi sel SP-C1 setelah diberi perlakuan ekstrak etanol daun binahong menggunakan alat *Boyden Chamber*. Hasil penelitian menunjukkan penurunan jumlah biakan

sel SP-C1 secara signifikan terlihat pada perlakuan menggunakan ekstrak etanolik daun binahong konsentrasi 200 µg/ml dibandingkan kontrol maupun kelompok perlakuan. Ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) berpotensi menghambat invasi sel kanker lidah manusia SP-C1.

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

## **Pendahuluan**

Kanker atau neoplasma adalah jaringan abnormal yang pertumbuhannya tidak terorganisasi dan pada umumnya membentuk suatu massa yang jelas. Salah satu dari sepuluh lokasi tubuh yang paling sering terserang kanker adalah rongga mulut. Kanker rongga mulut dapat menginvasi jaringan sekitar, berkembang sampai daerah endotel dan dapat bermetastasis ke bagian tubuh lain. Pada stadium lanjut kanker rongga mulut mempunyai tingkat kematian yang tinggi, maka deteksi dini merupakan hal yang terpenting untuk menentukan keselamatan dan perawatan jiwa penderita.<sup>1</sup>

Lebih dari 90% karsinoma rongga mulut merupakan karsinoma sel skuamosa.<sup>1</sup> Sekitar 75% insidensi kanker lidah terletak di bagian ventral terutama di lateral lidah dan 25% terletak di basis lidah.<sup>2</sup> Gejala yang dialami penderita karsinoma lidah tergantung pada letak kanker. Bila kanker terletak pada 2/3 depan lidah, keluhan utama adalah adanya massa yang sering kali tidak terasa sakit. Bila karsinoma lidah muncul pada 1/3 bagian belakang lidah, kanker tidak selalu diketahui oleh penderita dan rasa sakit yang timbul biasanya dihubungkan dengan sakit pada tenggorokan.<sup>3</sup>

Sampai saat ini perawatan kanker lidah masih dilakukan secara konvensional seperti kemoterapi, radioterapi, pembedahan dan kombinasi, tetapi hasilnya masih belum menunjukkan lamanya hidup penderita secara signifikan, oleh sebab itu diperlukan strategi terapi baru untuk menghambat pertumbuhan sel secara efektif dan efisien tanpa efek samping besar.<sup>4</sup> Selain pengobatan konvensional, dapat dilakukan pengobatan non konvensional dengan memanfaatkan potensi alam. Pengobatan non konvensional dinilai lebih aman dan

banyak dipilih. Beberapa faktor yang melatar belakangi pengobatan non konvensional lebih dipilih, seperti takut atau trauma dengan pengobatan konvensional terutama pembedahan, kondisi sosial ekonomi yang tidak mendukung, dan tidak tahan terhadap efek dari kemoterapi.<sup>5</sup>

Salah satu jenis pengobatan yang dapat dijadikan alternatif adalah dengan menggunakan tanaman obat. Salah satu tanaman yang menarik untuk diteliti sebagai pengobatan penyakit kanker adalah tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis).<sup>6</sup> Binahong mengandung zat antioksidan yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan memulihkan pengerasan pada dinding arteri, diantaranya saponin, alkaloid dan polifenol.<sup>7</sup> Polifenol mengandung flavonoid yang bersifat antioksidan yang dapat menurunkan resiko penyakit kronis termasuk sel kanker dengan target *chemopreventif* menghambat proses karsinogenesis pada tahap permulaan, peningkatan dan perkembangan kanker dengan modulasi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, angiogenesis dan metastasis.<sup>8</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek ekstrak etanol daun tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

### **Bahan dan Cara**

Pembuatan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). Pertama daun tanaman binahong dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 45° C. Daun binahong yang sudah kering dijadikan serbuk dengan menggunakan alat serbuk sampai halus. Pembuatan ekstrak ini menggunakan cara maserasi, yaitu dengan merendam 129,17 gram bubuk simplisia daun binahong dalam 700 ml etanol 70% selama 3 hari. Selanjutnya dilakukan pemisahan zat aktif dan etanol menggunakan *vaccum evaporator*. Zat aktif dibuat stok 50 mg/ml, selanjutnya diencerkan menjadi konsentrasi 0, 50, 100, 200, 300, 400, 500 µg/ml.

Persiapan biakan sel SP-C1. Sel SP-C1 dibiakkan dalam larutan *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), *Foetal Bovine Serum* (FBS) 10% dan antibiotik (penisilin-streptomisin 0,1%) dalam *flask*. Sel diinkubasi pada suhu 37° C dengan kelembaban udara 95% dan CO<sub>2</sub> 5%.

Uji hambatan invasi sel skuamosa kanker lidah manusia. Aktivitas ekstrak etanol daun tanaman binahong 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 *Polyvinylidene fluoride* (PVDF) berpori 5µm diinkubasi dalam gelatin 0,1 mg/ml selama 30 menit. Ruang bawah *Boyden chamber* diisi DMEM, FBS 10% dan berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (0, 50, 100, 200, 300, 400, 500 µg/ml). Ruang bawah *Boyden chamber* dilapisi menggunakan membran PVDF. Ruang atas *Boyden chamber* diisi sel SP-C1. Setelah diinkubasi selama 24 jam, membran PVDF diambil dan dicuci menggunakan *Phosphate Buffer Saline* (PBS). Fiksasi membran PVDF yang telah dicuci menggunakan methanol dan di cuci kembali dengan aquades. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan merendam membran PVDF dalam *hematoxylin* selama 24 jam. Cuci membran PVDF setelah direndam dalam *hematoxylin* dengan menggunakan aquades sebanyak 2x. Terakhir cuci membran PVDF dengan PBS dan kemudian diusap pada kertas saring yang telah ditetesi aquades. Invasi sel kanker pada membran PVDF sudah dapat dihitung di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400X. Pengukuran dilakukan pada 2 bidang berbeda untuk setiap sampel.

## **Hasil**

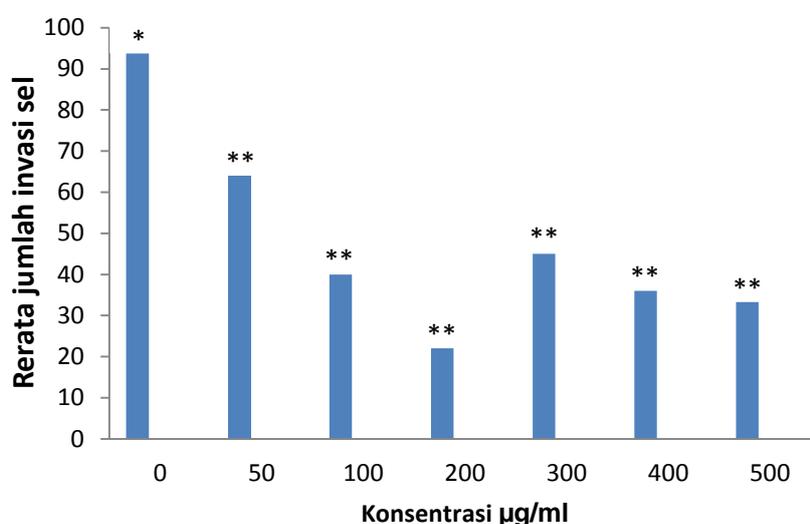
Data rerata jumlah dan standar deviasi sel SP-C1 yang mengalami invasi setelah perlakuan dengan menggunakan ekstrak etanol daun binahong dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data rerata dan simpangan baku jumlah invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 menggunakan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan berbagai konsentrasi

Konsentrasi ekstrak	Rerata jumlah invasi	Standar deviasi
0 µg/ml	94	2.7
50 µg/ml	64	9.2
100 µg/ml	40.33	4.3
200 µg/ml	22.25	4.1
300 µg/ml	45.33	11.4
400 µg/ml	36.41	10.6
500 µg/ml	37	6.2

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 yang mendapatkan perlakuan ekstrak etanol daun binahong lebih sedikit dibandingkan kontrol. Artinya hambatan invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 dapat dilakukan menggunakan ekstrak etanol daun binahong.

Konsentrasi ekstrak etanol daun binahong pada tabel 1 yang menunjukkan hasil paling efektif dalam menghambat invasi sel SP-C1 adalah 200 µg/ml dengan rerata jumlah invasi sel SP-C1  $22.25 \pm 4.1$ . Hasil penelitian lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik rerata dan standar deviasi jumlah invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 menggunakan berbagai konsentrasi ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis)

Invasi sel SP-C1 pada gambar 1 diketahui mulai mengalami penurunan dari konsentrasi 50 µg/ml sampai konsentrasi tertinggi (500 µg/ml). Perbedaan paling bermakna terdapat pada konsentrasi 200 µg/ml dengan rerata jumlah invasi sel SP-C1 22.25. Rerata

jumlah invasi sel SP-C1 paling banyak adalah 45.33 pada sel SP-C1 yang diberi perlakuan menggunakan ekstrak etanol daun binahong dengan konsentrasi 300 µg/ml.

Analisis statistik hasil penelitian daya hambat ekstrak etanol daun binahong 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 *Least Significant Difference* (LSD) dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ .

Tabel 2. Uji Normalitas Data

Konsentrasi Ekstrak	<i>Shapiro-Wilk</i>		
	<i>Statistic</i>	<i>Df</i>	<i>Sig.</i>
0 µg/ml	0.903	12	0.175
50 µg/ml	0.948	12	0.601
100 µg/ml	0.975	12	0.953
200 µg/ml	0.940	12	0.497
300 µg/ml	0.940	12	0.503
400 µg/ml	0.961	12	0.792
500 µg/ml	.969	12	.895

Pada tabel 2 terlihat angka signifikansi *Shapiro-Wilk*  $p < 0.05$ , maka data tersebut dikatakan terdistribusi normal. Selanjutnya untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna (signifikan) terhadap daya hambat invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 setelah perlakuan menggunakan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan berbagai konsentrasi dilakukan analisis ANOVA Satu Jalur.

Tabel 3. Hasil analisis uji ANOVA Satu Jalur

	<i>Sum of Squares</i>	<i>df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
<i>Between Groups</i>	40254.452	6	6709.075	114.027	.000
<i>Within Groups</i>	4530.500	77	58.838		
Total	44784.952	83			

Hasil analisis Anova Satu Jalur pada tabel 3 menunjukkan bahwa nilai probabilitas adalah  $P = 0.000$  yang berarti terdapat perbedaan sangat bermakna (signifikan)

terhadap daya hambat invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 setelah diberi perlakuan menggunakan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan berbagai konsentrasi.

Tabel 4. Uji LSD

Kelompok konsentrasi	0 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	300 µg/ml	400 µg/ml	500 µg/ml
0 µg/ml	-----	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
50 µg/ml	0.000*	-----	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
100 µg/ml	0.000*	0.000*	-----	0.000*	0.114	0.215	0.290*
200 µg/ml	0.000*	0.000*	0.000*	-----	0.000*	0.000*	0.000*
300 µg/ml	0.000*	0.000*	0.114	0.000*	-----	0.006*	0.009*
400 µg/ml	0.000*	0.000*	0.215	0.000*	0.006*	-----	0.853
500 µg/ml	0.000*	0.000*	0.290	0.000*	0.009*	0.853	-----

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

Hasil uji LSD pada tabel 4 memperlihatkan adanya tanda (\*) dibelakang angka berarti terdapat perbedaan rata-rata antara masing-masing konsentrasi ekstrak etanol daun binahong, jika nilai signifikansi menunjukkan  $p < 0.05$ .

## Diskusi

Aktifitas farmakologi dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, analgesi dan anti-oksidan. Penyakit kanker merupakan akibat dari radikal bebas yang terdapat dalam tubuh. Namun zat radikal bebas dalam tubuh dapat diuraikan dengan senyawa zat antioksidan. Flavonoid dikatakan sebagai antioksidan alami karena dapat menangkap radikal bebas dengan membebaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya.<sup>9</sup> Dengan sifat antioksidan tersebut, flavonoid memiliki potensi untuk menghambat proses inisiasi karsinogenesis dengan cara menghambat aktivasi karsinogen pemicu kanker.<sup>10</sup>

Proses penghambatan invasi sel kanker oleh flavonoid mempunyai mekanisme penghambatan pada *matrix metalloproteinase* (MMP). MMP adalah kelompok enzim dari *AN 2+-dependent endopeptidases* yang mampu memecah molekul matriks ekstraseluler dan

membran basal sehingga sel-sel endotel mampu bermigrasi ke jaringan sekitarnya. Adanya penyimpangan pada aktivitas MMP menyebabkan kondisi destruktif patologis seperti pada kanker.<sup>12</sup>

Hasil penelitian “Potensi daya hambat ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) *in vitro*” menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dapat menghambat invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1). Dari data yang diolah dengan perhitungan statistik menggunakan Anova Satu Jalur menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekstrak etanol daun binahong konsentrasi 50, 100, 200, 300, 400, 500 µg/ml terhadap hambatan invasi sel kanker lidah manusia SP-C1 dengan  $p=0.000$ . Hambatan invasi mulai terjadi pada konsentrasi 50, 100, 200, 300, 400 dan 500 µg/ml. Sesuai data hasil perhitungan statistik dari penelitian hambatan invasi sel SP-C1 menggunakan ekstrak etanol daun binahong yang paling efektif adalah konsentrasi 200 µg/ml dengan rata-rata jumlah invasi sel SP-C1  $22.25 \pm 4.1$ .

Istilah invasi pada umumnya digunakan untuk menyatakan sel yang memiliki kemampuan untuk lepas dari tumor primer, masuk kedalam aliran darah atau kelenjar limfe, kemudian membentuk tumor sekunder atau metastasis di organ tubuh yang lain.<sup>11</sup> Salah satu sifat terpenting kanker adalah kemampuan untuk tumbuh infiltratif ke dalam jaringan sekitarnya.<sup>2</sup>

Invasi sel kanker rongga mulut pada lidah merupakan suatu proses pertumbuhan yang kompleks, yang melibatkan interaksi spesifik antara sel kanker dengan matriks ekstraseluler.<sup>1</sup> Matriks ekstraseluler merupakan penghalang utama bagi invasi sel kanker. Invasi sel kanker dengan mencerna dan berinteraksi dengan matriks ekstraseluler untuk menembus membran basal. 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.<sup>11</sup>

Faktor penting dalam pertahanan terhadap daya invasi dari sel kanker rongga mulut pada lidah adalah keutuhan membrana basalis. Mekanisme penetrasi awal dari invasi sel kanker rongga mulut melalui membrana basalis terjadi dalam 3 tahap.<sup>1</sup> Tahap pertama adalah sel kanker menempel lebih dahulu dengan membrana basalis, dalam hal ini yang berperan adalah reseptor laminin yaitu suatu protein permukaan sel yang mengikat komponen laminin dari membrana basalis. Tahap kedua dihancurkannya komponen membrana basalis oleh proteolisis lokal, dalam hal ini kolagenase tipe IV. Enzim *Matrix metalloproteinase* (MMPs) merupakan proteolisis lokal yang secara spesifik menghancurkan kolagenase tipe IV dari membrana basalis. Tahap ketiga terjadinya migrasi sel kanker melalui matriks ekstraseluler yang telah rusak.<sup>11</sup> 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 barrier membrana basalis dan menyebar melalui jaringan ikat subepitel dibawahnya dengan dibantu oleh enzim *Matrix metalloproteinase* (MMPs). Terjadinya pengulangan pengikatan dan lisis matriks ekstraseluler mengakibatkan sel kanker di rongga mulut dapat berpenetrasi lebih jauh ke jaringan ekstraseluler sekitarnya.<sup>1</sup>

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa ekstrak etanol daun binahong 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 binahong binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dapat menghambat invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

## **Kesimpulan**

Daya hambat ekstrak etanol daun binahong binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap invasi sel SP-C1 menunjukkan : ekstrak etanol daun binahong binahong

(*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) mempunyai kemampuan menghambat invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) dengan konsentrasi yang paling berpotensi adalah 200 µg/ml.

### Saran

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

1. Perlu adanya penelitian sifat antikanker ekstrak etanol daun binahong 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 binahong.
3. Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak etanol daun binahong terhadap sel kanker rongga mulut di tempat lain.

### Daftar Pustaka

1. Sudiono, J. (2008). *Pemeriksaan Patologi Untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Cet. 1. Jakarta: EGC. h. Vi, 1, 10, 12, 34-38, 49, dan 57.
2. Velde, C.J.H., Bosman, F.T., & Wagener, D.J.Th. (1999). *Onkologi* (Arjono, penerjemah). Edisi 5. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. h. 277-280.
3. Pinborg, J.J. (1994). *Kanker dan Prakanker Rongga Mulut*. Jakarta: EGC. h. 76-78.
4. Supriatno, & Yuletnawati, S. (2006). Aktivasi Antikanker Cepharatine Pada Kanker Lidah Manusia *in vitro* (tinjauan proliferasi, invasi dan metastasis sel). *Maj. Ked. Ggii*, 13(2): 141-145.
5. Mangan, Y. (2005). *Cara Bijak Menaklukkan Kanker*. Jakarta : Agromedia Pustaka. h. 59.
6. Dalimartha, Setiawan. (2007). *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Kanker*. Jakarta: Penebar Swadaya
7. Rachmawati, S. (2008). *Studi makroskopi, dan skrining fitokimia daun Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis. Airlangga University.
8. Ramos, C. C. F., Freitas, R.A., dan Querioz, L. M. G. 2007. Correlation of Clinical, Histological, and Cytokeratin Profiles of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With

9. Susetya, D. (2012). *Khasiat & Manfaat Daun Ajaib Binahong*. Yogyakarta : Pustaka Baru Press. h. 15-31.
10. Meiyanto, E ., Susidarti R. A., Handayani S., Rahmi F. (2008). Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (*Areca Catechu L.*) Mampu Menghambat Proliferasi dan Memacu Apoptosis Sel MCF-7. *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(1)
11. Aziz, M.F., Andrijono., & Saifuddin, A.B. (2006). *Onkologi Ginekologi*. Edisi 1. Cet. 1. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. h. 28, 60.
12. Revianti, S., & Parisihni, K. (2005). Peranan MMPS pada metastasis karsinoma sel skuamosa rongga mulut. *Jurnal PDGI*. Edisi Khusus Tahun ke-55, 232-236.