

The Effectiveness of *Typhonium Flagelliforme* for Breast Cancer: A Narrative Review

Meiliana Purnama Ningrum¹, Puspita Septie Dianita², Herma Fanani Augusta³

^{1,2,3} Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

 puspita.septie@gmail.com

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers in women and the largest contributor to cancer deaths. Global Cancer Observation (GLOBOCAN) in 2018 stated that breast cancer was the most common cancer case in Indonesia, with 58,256 cases or 16.7% of a total of 348,809 cancer cases. One of the plants that can overcome the problem of breast cancer is the Rodent tuber plant (*Typhonium flagelliforme*). Rodent tuber plant has anticancer activity. The aim of this review is to examine the anticancer activity of the rat taro plant as a breast anticancer agent. The study used a literature study method with 8 research articles on rat taro plant as a breast anticancer in the last 10 years. The results of this study indicate that the Rodent tuber plant extract (*Typhonium flagelliforme*) has activity against breast cancer cells with a potential cytotoxic category that can be used as an anticancer agent because it has an IC₅₀ value <100µg / ml. Rodent tuber plant extract (*Typhonium flagelliforme*) with ethanol solvent had the strongest activity against breast cancer cells. The content of compounds in rat taro plants includes phytoestrogens, alkaloids, flavonoids, saponins, terpenoids, steroids, glycosides, linoleic acid, octadecanoic acid, hexadecanoic acid and RIP (Ribosome Inacting Protein), all of these compounds have anticancer activity.

Keywords: *Typhonium flagelliforme*; Anticancer; Breast cancer; MCF-7; T47D; MDA-MB-231

Efektivitas Tanaman Keladi Tikus Untuk Kanker Payudara: A Narrative Review

Abstrak

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang paling sering terjadi pada wanita dan penyumbang angka kematian terbanyak akibat kanker. *Global Cancer Observation* (GLOBOCAN) tahun 2018 menyatakan bahwa kanker payudara merupakan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia, yakni sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker. Salah satu tanaman yang dapat mengatasi permasalahan kanker payudara yaitu tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*). Tanaman keladi tikus memiliki aktivitas antikanker. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk mengetahui aktivitas antikanker tanaman keladi tikus sebagai agen antikanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan 8 artikel penelitian mengenai tanaman keladi tikus sebagai antikanker payudara dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) memiliki aktivitas terhadap sel kanker payudara dengan kategori sitotoksik potensial yang dapat digunakan sebagai agen antikanker karena memiliki nilai IC₅₀<100µg/ml. Ekstrak tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dengan pelarut etanol memiliki aktivitas yang paling kuat terhadap sel kanker payudara. Kandungan senyawa pada tanaman keladi tikus diantaranya senyawa fitoestrogen, alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, steroid, glikosida, asam linoleat, asam oktadekanoat, asam heksadekanoat dan RIP (*Ribosome Inacting Protein*), keseluruhan senyawa tersebut memiliki aktivitas antikanker.

Kata kunci: *Typhonium flagelliforme*; antikanker; kanker payudara; MCF-7; T47D; MDA-MB-231

1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang paling banyak dan penyumbang kematian terbanyak di kalangan wanita. Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh didalam jaringan payudara. Insiden penyakit kanker payudara semakin meningkat di negara-negara maju. Setiap tahunnya lebih dari 185.000 wanita didiagnosa menderita kanker payudara [1]. Penyebab kanker berhubungan dengan kebiasaan pola makan dan gaya hidup manusia seperti kebiasaan merokok, mengkonsumsi makanan yang mengandung bahan karsinogenik seperti *fast food*, bahan pengawet serta zat warna, dan mengkonsumsi makanan tinggi lemak [2].

WHO mengungkapkan kanker adalah penyebab utama kedua kematian secara global setelah penyakit kardiovaskular. Tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru kanker dan 9,6 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Kanker payudara, kanker prostat dan kanker paru merupakan jenis kanker dengan presentase kasus baru tertinggi, sementara itu, kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker [3]. Menurut *Global Cancer Observation* (GLOBOCAN) tahun 2018 menyatakan bahwa kanker payudara merupakan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia, yakni sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KemenkesRI) menyatakan, angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian akibat kanker payudara yakni mencapai 17 orang per 100.000 penduduk [1].

Metode pengobatan kanker yang banyak digunakan saat ini adalah metode kemoterapi, radiasi, dan operasi. Metode-metode tersebut bertujuan untuk mengangkat jaringan sel kanker atau untuk mematikan sel kanker. Akan tetapi metode-metode tersebut belum maksimal, bahkan memberikan efek samping pada sel normal yang berada disekitar sel kanker atau organ lain [5]. Menurut *American Cancer Society* (2016) pengobatan kanker selama ini masih memberikan efek yang tidak diinginkan seperti rasa mual, muntah, sariawan, kerusakan kuku, dan kerontokan rambut. Untuk menghindari efek samping tersebut orang-orang mulai beralih ke obat-obatan herbal. Obat herbal diketahui lebih aman bagi tubuh pasien [6]. Peran utama obat herbal dalam penyembuhan kanker yaitu meningkatkan daya tahan tubuh pasien dan melokalisasi sel-sel kanker. Sel-sel kanker akhirnya menjadi tidak mudah menyebar. Salah satu tanaman obat yang digunakan untuk pengobatan kanker adalah tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dimana secara empiris, masyarakat Indonesia menggunakan tanaman tersebut untuk mengobati penyakit kanker atau tumor [7], dengan adanya potensi alam ini maka perlu dimanfaatkan oleh masyarakat guna menemukan jalur pengobatan mandiri sehingga dibutuhkan bekal pemahaman terkait tumbuhan obat (**Gambar 1**) [8].

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Farida (2014) tanaman keladi tikus (*Thyponium flagelliforme*) merupakan salah satu jenis tumbuhan liar yang dilaporkan sebagai obat tradisional untuk pengobatan kanker. Beberapa orang yang memilih mengkonsumsi jus keladi tikus, telah melaporkan efek yang menguntungkan untuk melawan kanker. Beberapa pasien kanker mengklaim bahwa mereka telah sembuh dan merasa lebih sehat setelah mengkonsumsi jus keladi tikus [16]. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan penulis akan melakukan review artikel dan membahas efektivitas tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) untuk kanker payudara, mekanisme kandungan fitokimia, aktivitas antikanker pada ekstrak tanaman keladi tikus karena mampu dijadikan sebagai agen antikanker payudara, sehingga diharapkan dari penjelasan dalam review ini dapat memberikan differensiasi bentuk literature farmasi khususnya

pada pengobatan kanker serta meningkatkan pemanfaatan tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) menjadi sediaan obat dari bahan alam di masa yang akan datang.



Gambar 1. Tanaman keladi tikus

2. Metode

Penelitian ini menggunakan metode narrative review. Menurut Okoli (2011) Review literatur atau Narrative Review merupakan metode sistematis, eksplisit dan reproduisibel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap karya-karya hasil penelitian dan hasil pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti dan praktisi [17].

2.1. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah artikel ilmiah terkait dengan efektivitas tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) untuk kesehatan payudara dengan pendekatan antikanker.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperti populasi namun sesuai dengan kriteria inklusi.

2.1.1 Kriteria Inklusi

- a. Penelitian yang dipublikasikan pada rentang 2011-2021
- b. Artikel berbahasa Inggris
- c. Artikel full text
- d. Original artikel
- e. Antikanker payudara
- f. Ekstrak *Typhonium flagelliforme*
- g. Semua bagian tanaman *Typhonium flagelliforme*

2.1.2 Kriteria Eksklusi

- a. Artikel tidak relevan
- b. Artikel bukan full text
- c. Duplikasi
- d. Review artikel
- e. Bukan tanaman *Typhonium flagelliforme*
- f. Tahun publikasi sebelum 2011

2.2. Pengumpulan Data

2.2.1 Sumber Data

Sumber data didapatkan dari jurnal dan laporan yang dicari di Google Scholar.

2.2.2 Strategi Pencarian

Langkah awal yaitu dengan mencari jurnal di Google Scholar dengan memasukkan kata kunci: ("*Typhonium flagelliforme* AND breast cancer")

2.2.3 Pengumpulan dan Ekstraksi Artikel

Jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dikumpulkan dan dibuat ringkasan jurnal meliputi penulis, bagian tanaman, kandungan kimia, pelarut yang digunakan, jenis sel kanker dan hasil. Review artikel ini di sintesis pada tabel menggunakan metode narative review dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi yang sejenis untuk menjawab tujuan penelitian. Ringkasan jurnal penelitian tersebut dimasukan ke

dalam tabel diurutkan sesuai tahun terbit jurnal dan sesuai dengan format yang ditentukan meliputi penulis, bagian tanaman, kandungan kimia, pelarut yang di gunakan, jenis sel kanker dan hasil. Kemudian untuk lebih memperjelas analisis abstrak dan full text jurnal dibaca dan dicermati. Ringkasan jurnal tersebut kemudian dianalisis terhadap isi yang terdapat dalam tujuan penelitian. Analisis yang digunakan menggunakan analisis isi jurnal, kemudian data yang sudah terkumpul dicari persamaan dan perbedaannya (**Gambar 2**).

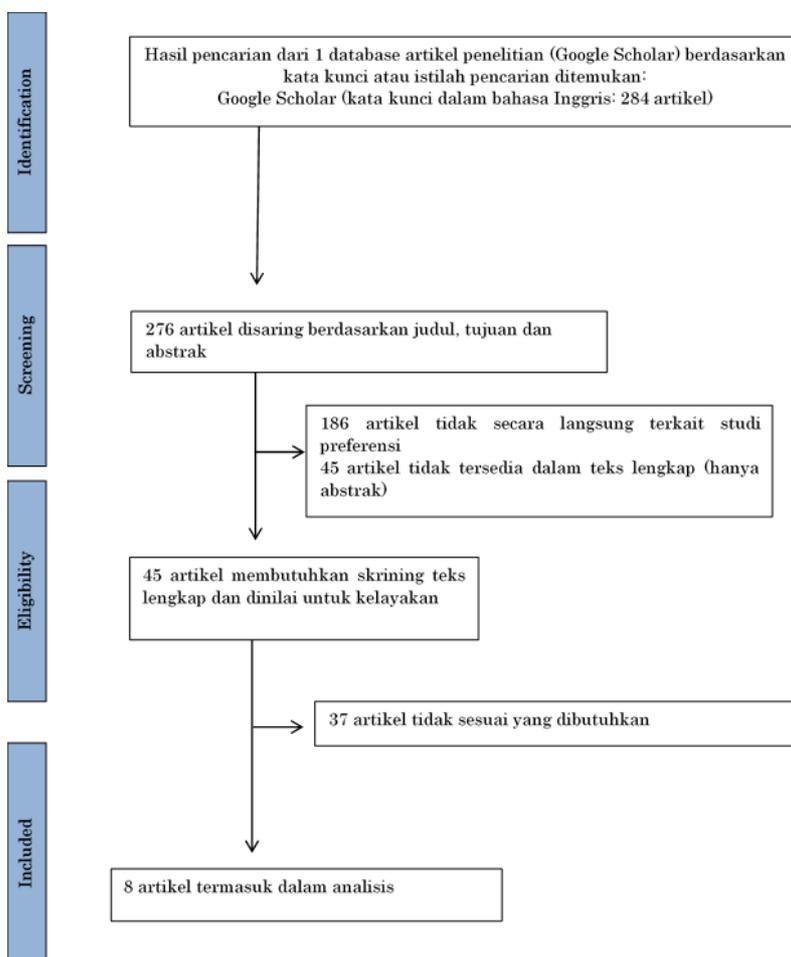
2.3 Analisis Data

2.3.1 Analisis Data

Analisa data menggunakan analisa review artikel dengan mengumpulkan data untuk mendapatkan teori maupun temuan-temuan yang dapat digunakan sebagai hasil atau kesimpulan untuk dapat menjawab tujuan penelitian.

2.3.2 Penyajian data

Data disajikan dalam bentuk tabel dimana isi tabel mencakup penulis, bagian tanaman, kandungan kimia, pelarut yang di gunakan, jenis sel kanker dan hasil (**Tabel 1**).



Gambar 2. Prisma diagram

3. Hasil dan Pembahasan

Literatur review ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) untuk kanker payudara. Berdasarkan pencarian literature yang telah dilakukan menghasilkan 8 artikel dengan objek review artikel meliputi penulis, bagian tanaman, kandungan kimia, pelarut yang di gunakan, jenis sel kanker dan hasil yang sesuai dengan kriteria inklusi, kemudian artikel yang di dapat dianalisis sesuai dengan tema yang ingin dibahas. Berdasarkan hasil studi yang sesuai literature review adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Penyajian data hasil analisis

Penulis	Judul	Bagian tanaman	Kandungan kimia	Pelarut yang digunakan	Metode	Jenis sel kanker	Hasil
(Nurrochmad et al., 2011)	<i>Anti Cancer Activity of Rodent Tuber (Typhonium flagelliforme (lodd.) Blume on Human Breast Cancer t47d Cells</i>	Umbi	Senyawa fitoestrogen	Etanol	MTT assay	Sel T47D	Ekstrak umbi Typhonium flagelliforme menghambat proliferasi sel T47D dengan nilai IC 50 nilai 632 µg / mL. Uji poliferasi menunjukkan bahwa ekstrak menginduksi proliferasi sel pada kadar kurang dari 250 µg / mL dan penghambatan proliferasi sel atau sitotoksik untuk konsentrasi di atas 250 µg / mL.
(Putra, Tjahjono, et al., 2012)	<i>The Effectiveness of Typhonium flagelliforme Tuber Extract of Diclorometanolic fraction on The Inhibition of Proliferation of MCF-7 Human Breast Cancer Cell-Line</i>	Umbi dan daun	Alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan steroid	Heksana, diklorometana, dan etanol	MTT assay	Sel MCF-7	Ekstrak umbi Typhonium flagelliforme fraksi DCM lebih efektif dalam menghambat proliferasi sel MCF-7 dibandingkan ekstrak umbi fraksi heksanolik, umbi fraksi etanolik, daun fraksi DCM, daun fraksi etanolik dan daun fraksi heksanolik. Nilai IC50 ekstrak umbi dan daun keladi tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i>) fraksi diklorometan sebesar 63,08 µg/ml dan 68,65 µg/ml.
(Purwaningsih et al., 2014)	<i>Cytotoxicity assay of Typhonium flagelliforme Lodd against breast and cervical cancer cells</i>	Semua bagian tanaman	Alkaloid, RIPs, saponin, steroid dan glikosida	Etanol	MTT assay	Sel MCF-7	Ekstrak ethanol tanaman keladi tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i> Lodd) memiliki potensi sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC50 5,59 µg/ml. Penghambatan maksimum terjadi pada konsentrasi 7,1825 µg /ml, persen penghambatan menjadi 94,61 ± 10,21%.
(Khirus Nasir & Mohd Bohari, 2015)	<i>Typhonium flagelliforme decreases protein expression in murine breast cancer</i>	Daun	Flavonoid	Metanol	MTT assay	MDA-MB-231	Ekstrak metanol daun flagelliforme terhadap sel kanker payudara (MDA-MB-231) yaitu dengan nilai IC50 110 µg/mL.

Penulis	Judul	Bagian tanaman	Kandungan kimia	Pelarut yang digunakan	Metode	Jenis sel kanker	Hasil
(Alfara bi et al., 2015)	<i>Antiproliferation Activity of Tuber Protein from Typhonium Flagelliforme (Lodd.) Blume on MCF-7 Cell Line</i>	Umbi	Protein Lektin	NaCl	MTT assay	Sel MCF-7	Ekstrak protein umbi memiliki nilai LC50 90,78 ppm.
(Sianip ar et al., 2019)	<i>In Vitro Cytotoxic Activity Of Rodent Tuber Mutant Plant (Typhonium Flagelliforme Lodd.) Against To MCF-7 Breast Cancer Cell Line</i>	Umbi	Asam stearat, asam palmitat, metil ester asam heksadekanoat	Etanol	MTT assay	Sel MCF-7	Semua ekstrak umbi dari dua klon mutan menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel MCF-7. Klon mutan KB 6-9-5 memiliki nilai IC50 7,043 µg / mL dan nilai IC50 sebesar 12,482 µg / mL dari KB 6-1-3-4.
(Purwaningsih et al., 2020)	<i>Cytotoxicity of Pheophorbide and Andrographolide Combination on MCF-7 Cancer Cell Culture</i>	Protein of tanaman	Pheophorbide	-	-	Sel MCF-7	Ekstrak <i>Typhonium flagelliforme</i> dengan nilai IC50 5ug mL mampu melawan sel MCF-7. Hasil penelitian ini menggunakan bahan aktif <i>pheophorbide</i> yang terkandung di dalam <i>Typhonium flagelliforme</i> menunjukkan bahwa dalam kisaran dosis 2-8 uM mampu menurunkan viabilitas sel MCF-7 sebesar 70% -80%.
(Putra et al., 2020)	<i>Typhonium Flagelliforme Extract Induce Apoptosis in Breast Cancer Stem Cells by Suppressing Survivin</i>	Umbi	Asam linoleat	Diklorometana	MTT assay	bCSC turunan dari sel MCF-7	Ekstrak DCM umbi <i>Typhonium flagelliforme</i> dapat meningkatkan apoptosis di BCSCs dengan mengurangi ekspresi survivin sebagai protein anti-apoptosis dan meningkatkan ekspresi caspase-9 dan caspase-3 sebagai pro-apoptosis protein dengan nilai IC 50 50,89 µg / mL.

Keladi tikus merupakan salah satu tanaman yang telah digunakan secara tradisional untuk penyembuhan kanker di Indonesia. Studi eksperimental yang dilakukan oleh Purwaningsih (2017) menemukan bahwa tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) merupakan salah satu tumbuhan yang menghasilkan metabolit sekunder senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antikanker seperti alkaloid, terpenoid dan flavonoid. Daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) mengandung RIPs (*Ribosom Inactivating Protein*) [18]. Mengandung *Pheophorbide* [12] mengandung protein lektin [13] mengandung asam linoleat [14] asam oktadekanoat dan asam heksadekanoat [15].

Hasil penelitian memperlihatkan kemampuan tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dalam menghambat proliferasi sel MCF-7. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Alfarabi et al (2015) yang menunjukkan bahwa ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) berhasil menghambat proliferasi kanker sel MCF-7. Hasil uji antiproliferatif dengan metode MTT menunjukkan ekstrak protein umbi keladi tikus dari Solok yaitu LC50 90,78 ppm dan ekstrak umbi keladi tikus dari Bogor menghasilkan nilai LC50 130,93 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) bersifat toksik terhadap sel kanker MCF-7. Hal ini merujuk pada pernyataan Batubara et al (2013) kategori toksisitas berdasarkan nilai LC50 yaitu sangat toksik apabila nilai LC50 < 30 ppm, bersifat toksik apabila nilai LC50 30-1000 ppm dan bersifat tidak toksik apabila nilai LC50 > 1000 ppm. Data ini menunjukkan ekstrak protein umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dari Solok lebih mampu menghambat perkembangbiakan sel MCF-7 dari pada ekstrak umbi keladi tikus dari Bogor. Ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) juga diuji terhadap sel normal (*fibroblast*). Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui efek toksik dari ekstrak tersebut terhadap sel fibroblast sebagai sel normal pada manusia. Ekstrak diuji untuk evaluasi farmakologis menggunakan sel kanker MCF-7 dan sel fibroblast. Ekstrak protein umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) berhasil menghambat proliferasi MCF-7 dan tidak beracun bagi sel fibroblast. Diketahui bahwa lektin dapat menghambat atau merangsang pertumbuhan sel. Hal ini terjadi karena adanya perbedaan interaksi lektin pada permukaan sel yang disebabkan oleh perbedaan komposisi gula dari glikoprotein pada permukaan sel kanker dan pada sel normal [13].

Peranan *typhonium flagelliforme* baik ekstrak umbi maupun daun dan batang terhadap sel kanker payudara sendiri baru dilakukan pada penelitian [19] dengan pelarut etanol terhadap sel MCF-7 secara invitro dan menghasilkan nilai IC50=89,15 µg/ml sedangkan dengan pelarut diklorometan dan heksan baru dilakukan dalam penelitian Putra et al (2012) penelitian ini bertujuan mengetahui potensi efektivitas ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) fraksi diklorometan, fraksi etanolik dan heksanolik dalam menghambat pertumbuhan sel MCF-7 dan dibandingkan dengan ekstrak daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) fraksi diklorometan, fraksi etanolik dan heksanolik. Hasil yang ditunjukkan dalam penelitian ini yaitu hasil ekstraksi menggunakan berbagai pelarut dengan polaritas yang berbeda memperlihatkan bahwa senyawa semi polar yang terkandung dalam ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dengan fraksi diklorometan lebih baik dalam menghambat proliferasi sel MCF-7 kanker payudara, dibandingkan dengan senyawa polar dalam ekstrak etanol dan senyawa non polar dalam ekstrak heksan. Diketahui bahwa nilai IC50 ekstrak umbi dan daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) fraksi diklorometan sebesar 63,08 µg/ml dan 68,65 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) fraksi diklorometan termasuk kedalam kategori sitotoksik potensial yang dapat digunakan sebagai agen antikanker karena memiliki nilai IC50<100µg/ml. Menurut Tusanti et al (2014) suatu ekstrak dikatakan potensial apabila menghasilkan nilai IC50<100µg/ml [20].

Penelitian lanjutan ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dilakukan oleh Purwaningsih et al (2014) dengan pelarut etanol dan pengenceran dengan DMSO. DMSO dipilih karena dapat cepat meresap didalam epitel sampel tanpa merusak sel [21]. Penghambatan sel HeLa dan sel MCF-7 cenderung meningkat dengan semakin tingginya pengenceran ekstrak keladi tikus. Terhadap sel HeLa menghasilkan nilai IC50 sebesar 30,19 µg / ml dan untuk sel MCF-7 dan 5,59 µg / ml. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) lebih toksik terhadap sel MCF-7 dibandingkan terhadap sel HeLa. Kategori ketoksikan keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap sel MCF-7 termasuk dalam kategori sitotoksik potensial karena nilai IC50 yang di hasilkan <100µg/mL. Seperti diketahui, sel HeLa umumnya digunakan

untuk pemeriksaan kanker serviks secara *in vitro*, sedangkan sel MCF-7 biasanya digunakan untuk pemeriksaan sel kanker payudara. Hal ini menunjukkan ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) memiliki potensi antikanker yang lebih besar terhadap sel kanker payudara dibandingkan melawan sel kanker serviks. Ekstrak keladi tikus mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan meningkatkan apoptosis [11].

Penelitian Sianipar (2019) dengan menggunakan kloning ekstrak umbi tanaman keladi tikus, dengan pelarut etanol terhadap sel kanker payudara sel MCF-7. Jenis KB 6-1-3-4 dan KB 6-9-5 berperan penting dan berpotensi sebagai agen antikanker pada sel kanker payudara. Asam oktadekanoat (asam stearat) dan asam heksadekanoat (asam palmitat) merupakan senyawa bioaktif yang berperan penting sebagai antikanker. Uji sitotoksitas menggunakan MTT assay pada sel kanker MCF-7 diperoleh klon mutan KB 6-9-5 memiliki nilai IC₅₀ 7,043 µg / mL dan nilai IC₅₀ sebesar 12,482 µg / mL dari KB 6-1-3-4. Semua senyawa umbi dari dua klon mutan menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel MCF-7. Menurut U.S. National Cancer Institute (NCI), suatu senyawa memiliki aktivitas sitotoksik dan berpotensi jika memiliki nilai IC₅₀ <20 µg / mL.

Penelitian ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) yang mampu menghambat proliferasi sel MCF-7 diteruskan oleh Purwaningsih (2020) penelitian keterbaruan ini dilakukan tidak menggunakan umbi atau herba keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*), melainkan menggunakan bahan protein aktif yang terkandung didalamnya yaitu pheophorbide, penelitian ini mengkombinasikan *pheophorbide* (*Typhonium flagelliforme*) dan *andrographolide* (*Andrographis paniculata*) pada kultur sel kanker payudara MCF-7. Perlakuan terpisah *pheophorbide* dan *andrographolide* pada dosis terbesar yang digunakan menunjukkan perbedaan viabilitas sel antara sel MCF-7 dan sel normal manusia. Hasil menunjukkan *pheophorbide* memiliki toksisitas yang lebih tinggi pada sel kanker MCF-7 dibandingkan dengan sel normal manusia. Sebaliknya, perlakuan *andrographolide* menunjukkan toksisitas yang lebih tinggi terhadap sel fibroblast. Nilai IC₅₀ protein *pheophorbide* menghasilkan nilai 5µg/ml. Data ini menunjukkan bahwa protein *pheophorbide* pada keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) termasuk kedalam kategori sangat toksik terhadap sel kanker payudara MCF-7. National Cancer Institute (NCI) mengelompokkan suatu senyawa tergolong antikanker dalam kategori sangat toksik jika nilai IC₅₀ ≤ 20 µg/ml. Protein aktif *pheophorbide* yang terkandung di dalam keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) mampu menurunkan viabilitas sel MCF-7 sebesar 70% - 80%. Hal ini menunjukkan bahwa bahan aktif tersebut mempunyai aktivitas anti kanker yang lebih unggul dibandingkan ekstrak tumbuhan keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) [12].

Penelitian Nurrochmad (2011) melakukan penelitian dengan ekstrak etanol umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap sel kanker payudara T47D. Hasil yang didapat nilai IC₅₀ ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) yaitu 632µg/ml. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap sel T47D termasuk kedalam kategori sitotoksik moderat. Menurut Tusanti et al (2014) sitotoksik moderat memiliki nilai IC₅₀<1000µg/ml, sitotoksik moderat dapat dimanfaatkan untuk kemoprevensi yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) perlu di murnikan lagi untuk mendapatkan antikanker yang lebih efektif aktivitasnya terhadap sel kanker payudara T47D [10].

Penelitian ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) tidak hanya dilakukan terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan sel T47D, penelitian keterbaruan dilakukan oleh Khiru Nasir et al (2015) menggunakan pelarut metanol dengan mengkombinasikan *Typhonium flagelliforme* dan *Clinacanthus nutans* pada sel kanker payudara MDA-MB-231 dengan uji MTT yang digunakan untuk mengetahui efek sitotoksitas *Typhonium flagelliforme* dan *Clinacanthus nutans* terhadap sel MDA-MB231 dan sel CHO (sel normal) yang berperan sebagai kontrol positif. Hasil penelitian ini mengungkapkan ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) menunjukkan adanya efek sitotoksik yang lebih tinggi pada sel MDA-MB-231 dengan nilai IC₅₀ 110µg/ml dibandingkan dengan *Clinacanthus nutans* dengan nilai IC₅₀ 170 µg/ml. Kemudian, nilai IC₅₀ masing-masing ekstrak *Typhonium flagelliforme* dan *Clinacanthus nutans* terhadap sel CHO (sel normal) yaitu 100 µg/mL dan 240 µg/mL. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak *Typhonium flagelliforme* dan *Clinacanthus nutans* terhadap sel MDA-MB231 termasuk kedalam kategori moderat atau cukup aktif dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Menurut Tusanti

(2014) sitotoksik moderat memiliki nilai IC₅₀ <1000µg/ml, sitotoksik moderat dapat dimanfaatkan untuk kemoprevensi yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker [22].

Berdasarkan hasil ini, keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) mewakili efek toksisitas yang lebih tinggi pada CHO dibandingkan dengan sel MDA-MB-231. Dengan demikian, dapat dijadikan referensi bagi penelitian selanjutnya untuk mengganti sel CHO (sel normal) yang digunakan sebagai kontrol positif dapat diganti dengan garis sel payudara normal seperti HCC1395 (saluran payudara epitel sel payudara normal) untuk memahami dengan jelas efek toksisitas dari sel payudara ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) terhadap sel payudara normal. Selain itu, identifikasi senyawa potensial yang dapat menghambat pertumbuhan sel MDA-MB-231 juga diperlukan untuk penelitian selanjutnya[4].

Breast cancer stem cells (bCSCs) merupakan sel induk pemicu kanker di dalam kanker payudara. Mekanisme bCSC dengan cara mengembangkan resistensi apoptosis dengan mengekspresikan survivin dan menekan ekspresi caspase-9 dan caspase-3. Ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) diduga dapat menginduksi bCSC, hal ini di buktikan dengan adanya penelitian yang dilakukan oleh Putra et al (2020) menghasilkan nilai IC₅₀ 50,89 µg/ml, dan apoptosis yang diinduksi secara signifikan di bCSCs (P < 0,001). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak DCM *Typhonium flagelliforme* terhadap sel bCSC termasuk kedalam kategori sitotoksik potensial yang dapat digunakan sebagai agen antikanker karena memiliki nilai IC₅₀<100µg/ml. Menurut Tusanti et al (2014) suatu ekstrak dikatakan potensial apabila menghasilkan nilai IC₅₀<100µg/ml (Tusanti et al., 2014). Keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) juga secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi survivin di bCSCs (P < 0,001) dan meningkatkan tingkat ekspresi caspase 9 dan caspase 3 (P < 0,001). Hal ini menunjukkan bahwa keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dapat menekan ekspresi survivin di bCSCs, menghasilkan peningkatan caspase-9 dan caspase-3 dan meningkatkan apoptosis. Temuan ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh penelitian lain yaitu Li S et al (2017) yang menemukan bahwa penurunan tingkat survivin dapat menyebabkan peningkatan tingkat caspase-9 dan caspase-3. Temuan ini menunjukkan bahwa keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dapat menginduksi apoptosis sel bCSCs[14].

Bedasarkan pada tabel kandungan kimia pada keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) positif mengandung senyawa fitoestrogen, alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid, steroid, glikosida, asam linoleat, asam oktadekanoat, asam heksadekanoat dan RIP (*Ribosome Inactivating Protein*). Keseluruhan senyawa tersebut efektif sebagai antikanker. Terjadinya hambatan proliferasi sel MCF-7 kanker payudara diduga akibat kandungan senyawa asam linoleat terkonjugasi yang terkandung dalam konsentrasi tinggi pada ekstrak umbi keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*). Mekanisme asam linoleat dengan cara menginduksi apoptosis sel kanker payudara baik pada in vivo model hewan, maupun secara in vitro pada beberapa sel kanker. Asam linoleat juga diketahui mampu menginduksi apoptosis di bCSCs dan di sebagian besar sel kanker. Penelitian Arab et al (2016) telah melaporkan bahwa keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) mengandung asam linoleat, yang dapat menyebabkan apoptosis di sebagian besar sel kanker [23].

Senyawa lain sebagai antikanker yaitu flavonoid, penelitian Sghaier et al (2011) memberikan bukti bahwa flavonoid, senyawa yang sering ditemukan pada tumbuhan, mampu menghambat proliferasi in vivo sel kanker hematopoietik dan sel kanker payudara [25]. RIP (*Ribosome inactivating protein*) merupakan sekelompok protein yang terkandung didalam keladi tikus ini memiliki mekanisme aktivitas kerja yang dapat memotong DNA atau RNA sel kanker yang dapat menonaktifkan dan menghalangi pertumbuhan sel kanker tanpa merusak jaringan di sekitarnya RIPs juga mampu menghambat pertumbuhan sel kanker [18].

Mekanisme alkaloid dalam menghambat proliferasi sel dengan dilakukan dengan cara mempengaruhi dinamika mikrotubulus selama proses mitosis, sehingga menyebabkan proses mitosis terhambat dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Senyawa alkaloid akan menghambat sel kanker T47D pada fase G1 dengan meningkatkan p53 yang merupakan protein penghambat sel kanker, sedangkan senyawa steroid menghambat sel kanker T47D pada fase G1 dengan meningkatkan p21 yang merupakan protein penghambat sel kanker [27]. Senyawa *pheophorbide* menyebabkan fragmentasi DNA dan induksi apoptosis sel menyebabkan penghambatan proliferasi sel [28]. Kandungan fitoestrogen dalam tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) yang berpotensi sebagai antikanker yaitu

genestein. Menurut Marquez et al (2015) genestein merupakan inhibitor kuat untuk protein tirosin kinase yang dapat mempengaruhi faktor pertumbuhan yang mengatur proliferasi sel. Mekanisme saponin sama dengan steroid yang menghambat mekanisme pembelahan dan memicu apoptosis sel kanker [29].

Mekanisme terpenoid terhadap sel kanker mampu menghambat enzim topoisomerase pada sel mamalia. Inhibitor enzim topoisomerase akan menstabilkan kompleks topoisomerase dan membuat DNA terpotong yang akhirnya menyebabkan kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA ini dapat menyebabkan terekspresinya protein proapoptosis yang dapat memacu terjadinya apoptosis [30]. Asam oktadekanoat atau asam stearat dilaporkan dapat menghambat perkembangannya sel kanker payudara manusia dalam proliferasi in vitro dan in vivo. Asam stearat juga telah terbukti menginduksi apoptosis sel kanker payudara dan menghambat siklus sel tumor payudara. Menariknya, studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa asam stearat memiliki potensi untuk mencegah dan mengobati kanker payudara [31]. Penelitian Sianipar (2019) menunjukkan bahwa asam lemak dari asam oktadekanoat dan asam heksadekanoat bertanggung jawab sebagai aktivitas farmakologis dan ekstraknya keladi tikus mampu menjadi agen kemopreventif yang menyebabkan penghambatan siklus pertumbuhan sel kanker [15].

Keseluruhan perbandingan antara pelarut ekstraksi, dan ekstrak bagian tanaman yang digunakan pada tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dapat disimpulkan bahwa semua bagian tanaman keladi tikus memiliki aktivitas antikanker. Aktivitas antikanker berpotensi apabila nilai $IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$. Hal ini sesuai dengan penelitian Purwaningsih et al (2020) yang menyatakan bahwa suatu ekstrak bisa dikatakan memiliki potensi sitotoksik terhadap sel apabila memiliki $IC_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$. Diperkuat oleh Tusanti (2014) sitotoksitas suatu ekstrak dapat dikelompokkan menjadi tiga bagian yaitu: (1) sitotoksik potensial jika $IC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$ (2) sitotoksik moderat jika $IC_{50} < 1000 \mu\text{g/ml}$ (3) tidak toksik jika $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/ml}$. Kelompok ekstrak dengan sitotoksitas potensial dapat digunakan sebagai agen antikanker sedangkan sitotoksitas moderat dapat dimanfaatkan sebagai agen kemoprevensi yang dapat mencegah dan menghambat pertumbuhan sel kanker [22].

National Cancer Institute (NCI) mengelompokkan suatu senyawa tergolong antikanker yang terdiri atas 4 kategori yaitu (1) jika nilai $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ termasuk dalam kategori sangat toksik (berpotensi), (2) jika nilai IC_{50} masuk dalam range 21-200 $\mu\text{g/mL}$ termasuk dalam kategori sitotoksik moderat atau cukup aktif, (3) jika nilai IC_{50} masuk dalam range 201-500 $\mu\text{g/mL}$ termasuk dalam kategori sitotoksik lemah dan (4) jika nilai $IC_{50} \geq 500 \mu\text{g/mL}$ termasuk kategori tidak toksik [32]. Dengan kata lain semakin kecil nilai IC_{50} yang dihasilkan suatu senyawa maka semakin besar aktivitas sitotoksiknya.

4. Kesimpulan

Bedasarkan studi literatur diketahui bahwa tanaman keladi tikus berpotensi dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif yang memiliki aktivitas antikanker. Tanaman keladi tikus berpotensi dijadikan sebagai agen antikanker terhadap sel kanker payudara T47D dan MCF-7, serta sebagai agen kemoprevensi terhadap sel kanker payudara MDA-MB231. Ekstrak tanaman keladi tikus dengan pelarut etanol terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC_{50} 5,59 $\mu\text{g/ml}$ memiliki tingkat toksisitas yang paling berpotensi untuk dijadikan sebagai agen antikanker. Penelitian ini masih dalam tahap awal, oleh karena itu diperlukan penelitian yang lebih lanjut terkait dengan potensi tanaman keladi tikus sebagai agen antikanker, misalnya melalui uji klinis yang mana menjadi sediaan obat dari bahan alam di masa yang akan datang.

Ucapan Terimakasih

Publikasi ini dibiayai oleh Universitas Muhammadiyah Magelang.

Referensi

- [1] Kemenkes RI, "Kementerian Kesehatan Republik Indonesia," 2015.
- [2] S. Rahayu, F. S. Nugraha, and M. J. Shidiq, "Analisis Tingkat Keberhasilan Cryoterapy Menggunakan Neural Network," *J. Pilar Nusa Mandiri*, vol. 15, no. 2, pp. 141–148, 2019, doi: 10.33480/pilar.v15i2.599.

- [3] A. P. Mazna, Y. Riastiti, and A. Iskandar, "Hubungan Tingkat Pengetahuan Kanker Dengan Tingkat Kepatuhan Radioterapi Pada Pasien Kanker Di Instalasi Radioterapi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda," *Med. Heal. Sci. J.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–5, 2020.
- [4] N. A. Khiru Nasir and S. P. Mohd Bohari, "Cytotoxicity Effects of Typhonium Flagelliforme and Clinacanthus Nutans on Breast Cancer Cells," *J. Teknol.*, vol. 77, no. 31, pp. 45–50, 2015, doi: 10.11113/jt.v77.6902.
- [5] Syafruddin, Suriani, Nahdawati, and S. R. Pakadang, "Pengaruh Ekstrak Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Terhadap Aktivitas Antimutagenik Pada Mencit (*Mus musculus*) dengan Menggunakan Metode Mikronukleus Assay," *Media Farm.*, vol. 14, no. 1, pp. 35–44, 2018, doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [6] R. M. Zafrial and R. Amalia, "Artikel Tinjauan : Anti Kanker dari Tanaman Herbal," *J. Ilm. Farm. Indones.*, vol. 16, no. 1, pp. 15–23, 2018, [Online]. Available: <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/viewFile/17332/pdf>.
- [7] E. Purwaningsih, E. Widayanti, and Y. Suciati, "Cytotoxicity assay of *Typhonium flagelliforme* Lodd against breast and cervical cancer cells," *Universa Med.*, vol. 33, no. 2, pp. 75–82, 2014, [Online]. Available: <https://univmed.org/ejurnal/index.php/medicina/article/download/7/6>.
- [8] D. B. Pambudi, N. N. Fajriyah, and R. A. Maharisti, "Test of α -Amylase Inhibition Activity in Ethanol Extract of Fennel Leaves (*Foeniculum vulgare* Mill.) Using Elisa Reader," *Urecol Journal. Part C Heal. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2021.
- [9] M. Singh, D. Kumar, S. Deepak, and G. Singh, "Typhonium Flagelliforme: a multipurpose plant," *Int. Res. J. Pharm.*, vol. 4, no. June 2014, pp. 45–48, 2013, doi: 10.7897/2230-8407.04308.
- [10] A. Nurrochmad, E. Lukitaningsih, and E. Meiyanto, "Anti Cancer Activity of Rodent Tuber (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume on Human Breast Cancer t47d Cells," *Int. J. Phytomedicine*, vol. 3, pp. 138–146, 2011, [Online]. Available: <http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/wp-content/uploads/63889703.pdf>.
- [11] E. Purwaningsih, E. Widayanti, and Y. Suciati, "Cytotoxicity assay of *Typhonium flagelliforme* Lodd Against Breast and Cervical Cancer Cells," *Universa Med.*, vol. 33, no. 2, pp. 75–82, 2014.
- [12] E. Purwaningsih, T. Susmiarsih, and I. Kusuma, "Cytotoxicity of Pheophorbide and Andrographolide Combination on MCF-7 Cancer Cell Culture," *J. Herbs, Spices Med. Plants*, vol. 26, no. 2, pp. 148–154, 2020, doi: 10.1080/10496475.2019.1688747.
- [13] M. Alfarabi, S. Rosmalawati, M. Bintang, Miftahudin, E. Rofa'ani, and Chaidir, "Antiproliferation Activity of Tuber Protein from *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume on MCF-7 Cell Line," *Int. J. Biosci.*, vol. 6, no. 12, pp. 52–60, 2015, doi: 10.12692/ijb/6.12.52-60.
- [14] A. Putra, I. Riwanto, S. Putra, and I. Wijaya, "Typhonium Flagelliforme Extract Induce Apoptosis in Breast Cancer Stem Cells by Suppressing Survivin," *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 14, no. 7, pp. 1525–1534, 2020, doi: 10.4103/jcrt.JCRT.
- [15] N. F. Sianipar, K. Assidqi, R. Purnamaningsih, and T. Herlina, "In Vitro Cytotoxic Activity of Rodent Tuber Mutant Plant (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) Against To MCF-7 Breast Cancer Cell Line," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 185–189, 2019, doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i3.29651.
- [16] Y. Farida, W. P. Suwarso, and W. Sumaryono, "Biological Activity Test of Extracts and Fractions There of Keladi Tikus Leaves (*Typhonium flagelliforme* Lodd) Blume," *Proc. 2nd Int. Symp. Temulawak 40th Natl. Semin. Indones. Med. Plants*, vol. May, no. 26–27, p. Bogor-Indonesia, 2011.
- [17] T. Rahayu, S. Syafril, I. S. Wekke, and R. Erlinda, "Teknik Menulis Review Literatur Dalam Sebuah Artikel Ilmiah," no. September, pp. 1–16, 2019, doi: 10.31227/osf.io/z6m2y.
- [18] E. Purwaningsih, Y. Suciati, and E. Widayanti, "Anticancer Effect of a *Typhonium flagelliforme* L. in Raji Cells Through Telomerase Expression," *Indones. J. Cancer Chemoprevention*, vol. 8, no. 1, p. 15, 2017, doi: 10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss1pp15-20.
- [19] L. Widowati and H. Mudahar, "Ujiaktivitas ekstrak etanol 50% umbi keladi tikus (*typhoniumflagelliforme* (lood) bi) terhadap sel kanker payudara mcf-7 in vitro," vol. XIX, pp. 3–8, 2009.

- [20] A. Putra, Tjahyono, and Winarto, "Efektivitas Ekstrak Umbi Typhonium flagelliforme Fraksi Diklorometanolik dalam Menghambat Proliferasi Sel MCF-7 Kanker Payudara," *J. Indones. Med. Assoc.*, vol. 62, no. 1, pp. 5–10, 2012.
- [21] Z. S. Kusumawati, A. Syarifuddin, I. W. Hidayat, and R. Wijayatri, "PENAPISAN FRAKSI TERAKTIF BIJI PEPAYA TERHADAP BAKTERI Staphylococcus aureus DAN UJI KLT BIOAUTOGRAFI," *Borobudur Pharm. Rev.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–11, 2021.
- [22] I. Tusanti, A. Johan, and R. Kisdjamiatun, "Sitotoksisitas in vitro ekstrak etanolik buah parijoto (*Medinilla speciosa*, reinw.ex bl.) terhadap sel kanker payudara T47D," *J. Gizi Indones. (The Indones. J. Nutr.)*, vol. 2, no. 2, pp. 53–58, 2014, doi: 10.14710/jgi.2.2.53-58.
- [23] A. Arab, S. Akbarian, R. Ghiyasvand, and M. Miraghajani, "The effects of conjugated linoleic acids on breast cancer: A systematic review," *Adv. Biomed. Res.*, vol. 5, no. 1, p. 115, 2016, doi: 10.4103/2277-9175.185573.
- [24] A. Fatima and H. F. Yee, "In silico screening of mutated K-ras inhibitors from malaysian Typhonium flagelliforme for non-small cell lung cancer," *Adv. Bioinformatics*, vol. 2014, no. July, 2014, doi: 10.1155/2014/431696.
- [25] Chodidjah, T. Nasihun, E. Widayati, and E. Goenarwo, "Typhonium flagelliforme decreases protein expression in murine breast cancer," *Universa Med.*, vol. 33, no. 3, pp. 163–170, 2014.
- [26] D. Ravishankar, A. K. Rajora, F. Greco, and H. M. I. Osborn, "Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 45, no. 12, pp. 2821–2831, 2013, doi: 10.1016/j.biocel.2013.10.004.
- [27] P. Sisodia and K. Hasan, "Corrosion Inhibition of Mild Steel by Phytochemicals in Acidic Media," *J. Bio-Tribo-Corrosion*, vol. 7, no. 1, 2013, doi: 10.1007/s40735-020-00439-7.
- [28] E. Katrin, H. Winarno, Susanto, and F. N., "Karakteristika dan Khasiat Daun Keladi Tikus (*Typhonium divaricatum* (L.) Decne) Iradiasi," *J. Ilm. Apl. Isot. dan Radiasi*, vol. 8, no. 1, pp. 31–35, 2012, [Online]. Available: <http://jurnal.batan.go.id/index.php/jair/article/view/492>.
- [29] N. M. Putram, I. Setyaningsih, K. Tarman, and M. Nursid, "Anticancer Activity from Active Fraction of Sea Cucumber," vol. 20, pp. 53–62, 2017.
- [30] A. Putra, Tjahjono, and Winarto, "Ekstrak Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Fraksi Diklorometanolik dan Ekspresi Caspase-3 dan p21 Cell-Line Kanker Payudara MCF-7," *Media Med. Indones.*, vol. 46, no. 14, pp. 6–11, 2012.
- [31] C. Li *et al.*, "Prevention of carcinogenesis and inhibition of breast cancer tumor burden by dietary stearate," *Carcinogenesis*, vol. 32, no. 8, pp. 1251–1258, 2011, doi: 10.1093/carcin/bgr092.
- [32] E.-S. Abdel-Hameed, S. Bazaid, M. Shohayeb, M. El-Sayed, and E. Eman, "Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif, Saudi Arabia," *European J. Med. Plants*, vol. 2, no. 2, pp. 93–112, 2012, doi: 10.9734/ejmp/2012/1040.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)