

**EFEK SITOTOKSIK DAN ANTIPROLIFERATIF EKSTRAK ETANOL UMBI  
UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas L*)  
TERHADAP SEL LINE KANKER PAYUDARA T47D**

<sup>1</sup>I Wayan Sumardika, <sup>1</sup>Agung Wiwiek Indrayani, <sup>1</sup>I Made Jawi, <sup>2</sup>Dewa Ngurah Suprpta, <sup>3</sup>Losen Adnyana  
<sup>1</sup>Bagian Farmakologi FK Unud, <sup>2</sup>Fakultas Pertanian Unud,  
<sup>3</sup>Divisi Dermatologi Onkologi Medik Ilmu Penyakit Dalam FK Unud  
Email: sdikaroxz@gmail.com

ABSTRACT

Cancer is still one of the leading death causes worldwide. Consuming antioxidants can reduce the cancer incidence. Anthocyanin that contained in purple sweet potatoes can inhibit DNA damages. In order to prove the activity of purple sweet potatoes on cancer cell, it is necessary to have some direct research on cancer cell line.

This study is a simple experimental research method. The activities of the anticancer are evaluated from cytotoxic and antiproliferative effects on cell line breast cancer T47D. Cytotoxic effects is examined with cultured cell stained with tryphan blue exclusion. Each well are contain of 36,000 cells, which is given ethanol extract purple sweet potatoes with 10 dose variation starting from 500 µg/mL up to 10,000 µg/mL replicated three times, then the inhibitory percentage is calculated. Antiproliferative activity is evaluated by incubating cancer cells that have been given ethanol extract purple sweet potatoes in 3 doses variation; 500, 1,000 and 2,000 µg/ml in 24, 48 and 72 hours.

Result of this study showed that ethanol extract purple sweet potatoes had cytotoxic activities on T47D breast cancer cell line in these dose variations, 500; 1,000; 2,000; 3,000; 4,000; 5,000; 6,000; 7,000; 8,000; 9,000 and 10,000 µg/ml. The cytotoxic activity on each of dose variations above are 27.56; 42.67; 57.78; 66.67; 72.44; 79.56; 85.33; 87.56; 92.44; 100; and 100 %. Ethanol extract purple sweet potatoes showed antiproliferative activities on T47D breast cancer cells in 24, 48, 72 hours incubation in concentrations 500; 1,000; and 2,000 µg/ml; those are 35,700; 29,800; 25,500 cells (24 hours); 72,500; 60,300; 52,600 cells (48 hours); 149,500; 122,600; 107,300 cells (72 hours). In conclusion, ethanol extract purple sweet potatoes had cytotoxic and antiproliferative activities on cell line breast cancer T47D.

Keywords: ethanol, extract purple sweet potatoes, breast cancer

PENDAHULUAN

Kanker ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, yang dapat menginvasi jaringan sekitarnya dan bermetastasis ke bagian tubuh yang lain. Kematian merupakan akibat paling utama dari kanker.<sup>1</sup> Kanker merupakan penyakit penyebab kematian kedua di dunia setelah penyakit jantung dan pembuluh darah.<sup>2</sup> Insiden kanker di Indonesia diperkirakan 100 orang

perseribu penduduk pertahun atau sekitar 200.000 penduduk per tahun. Pada survei kesehatan rumah tangga yang diselenggarakan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Litbangkes), ditemukan 1,4% dari seluruh kematian disebabkan oleh kanker. Angka ini meningkat menjadi 3,4 % pada tahun 1980 dan 4,3 % pada tahun 1986.<sup>3</sup> Diantara sepuluh kanker primer pada wanita di Indonesia, kanker leher rahim menempati posisi pertama (28,66%), kemudian diikuti

oleh kanker payudara (17,77%).<sup>4</sup> Tiga puluh persen dari seluruh kanker pada wanita adalah kanker payudara.<sup>5</sup> Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering diderita wanita Amerika Serikat dan merupakan penyebab kematian antara umur 20 sampai dengan 59 tahun.<sup>6,7</sup> Angka harapan hidup akan meningkat sebesar 80% jika kanker ini diterapi secara dini.<sup>8</sup>

Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara kejadian kanker dengan makanan. Data ini menyebabkan timbulnya pemikiran bahwa dalam makanan tertentu terkandung bahan yang dapat mencegah terjadinya kanker. Salah satu bahan yang banyak diteliti adalah bahan antioksidan dalam makanan.<sup>8</sup>

Antioksidan adalah bahan yang dapat menangkap elektron bebas yang dilepaskan oleh radikal bebas tanpa menyebabkan instabilitas pada molekul itu sendiri, sehingga dapat mengurangi kerusakan DNA.<sup>10</sup> Dengan demikian diasumsikan bahwa onkogenesis pada fase sangat awal dapat dicegah dengan pemberian antioksidan.<sup>9</sup>

Flavonoid merupakan salah satu bentuk antioksidan. Salah satu flavonoid yang penting adalah antosianin. Umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas*) merupakan salah satu bahan makanan yang memiliki kandungan senyawa antioksidan yang sangat tinggi, yaitu isoflavonoid. Umbi ubi jalar ungu telah banyak digunakan untuk konsumsi sehari-hari.

Adanya kenyataan bahwa kanker bisa dicegah dengan antioksidan, maka memberikan kemungkinan penggunaan umbi ubi jalar ungu yang mengandung antioksidan untuk mencegah kanker. Untuk membuktikan secara ilmiah aktivitas umbi ubi jalar ungu maka selanjutnya perlu dilakukan pengujian secara langsung terhadap sel kanker.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan *post test with control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian

dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada dengan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu sebagai bahan uji utama dan doxorubicine sebagai kontrol positif. Awalnya dilakukan determinasi tanaman umbi ubi jalar ungu, kemudian dilakukan pembuatan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu.

Persiapan yang dilakukan sebelum pemeriksaan uji sitotoksitas dan antiproliferatif adalah pembuatan larutan stok bahan uji ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu, pembuatan media RPMI 1640, pengaktifan sel kanker payudara T47D, dan pembiakan sel kanker payudara T47D. Pemeriksaan uji sitotoksik pada sel kanker payudara T47D menggunakan metode *trypan blue exclusion assay*.

Uji penghambatan proliferasi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu pada sel kanker payudara T47D dilakukan dengan menginkubasikan sel kanker yang akan diberi perlakuan selama 24 jam pada microplate 96 sumuran di dalam inkubator CO<sub>2</sub> 5% 37°C, dengan jumlah sel 20.000 tiap-tiap sumuran. Dilakukan penghitungan jumlah sel sebelum diberi perlakuan atau pada jam ke-0. Selanjutnya diberikan bahan uji dengan variasi tiga konsentrasi. Sebagai kontrol negatif digunakan sel kanker yang diberi media RPMI 1640 tanpa perlakuan. Untuk tiap konsentrasi dilakukan tiga ulangan (triplikat). Sel kanker yang telah diberi perlakuan ini diinkubasi selama 24, 48, dan 72 jam kemudian dihitung pertumbuhan sel secara visual tiap 24, 48, dan 72 jam.

Persentase penghambatan dihitung dengan persamaan berikut [(jumlah sel hidup pada kelompok kontrol - jumlah sel hidup pada kelompok perlakuan)/jumlah sel hidup pada kelompok kontrol] x 100%. Perbedaan persentase penghambatan sel diantara masing-masing kelompok perlakuan diuji secara statistik dengan menggunakan uji-t. Jumlah pertumbuhan sel untuk masing-masing konsentrasi setiap bahan uji dan kontrol ditentukan, kemudian ditentukan persamaan linier sehingga didapat nilai *doubling time*. Nilai *doubling time* diuji secara statistik dengan menggunakan uji Anova dengan *Confidence Interval* 95%, kemudian dilanjutkan dengan *Tukey-HSD*.

## HASIL

### 1. Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu Bersifat Sitotoksik terhadap Sel Kanker Payudara T47D dengan metode *trypan blue exclusion assay*.

Penghitungan sel yang mengalami kematian diamati secara visual dengan metode *trypan blue exclusion assay*. Metode ini memungkinkan untuk membedakan antara sel yang hidup dengan sel yang



Gambar 1. Morfologi sel kanker payudara T47D dengan pewarnaan menggunakan biru tripan. Mikroskop binokuler pembesaran 10X. Sel hidup tampak bersinar dan transparan (tanda panah biru) sedangkan sel mati berwarna hitam (tanda panah hitam).

mati karena *trypan blue* adalah zat warna yang hanya bisa menembus membran sel yang mati. Sel yang hidup (*viabel*) akan tampak membulat, berwarna putih mengkilat, dan bersinar. Sel yang mati (*non viabel*) akan berwarna biru tua dan ukurannya lebih besar daripada sel hidup. Gambaran sel yang hidup dan mati setelah mendapat ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1 merupakan gambar sel kanker payudara T47D setelah diberikan bahan uji yakni ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dan yang tidak diberikan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu setelah diberikan biru tripan. Pada penelitian ini masing-masing subyek dilakukan replikasi tiga kali dan kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel kanker servik yang hidup untuk tiap-tiap kelompok. Persentase penghambatan pertumbuhan sel kanker servik SiHa didapat dengan membandingkan

sel yang hidup pada perlakuan dengan bahan uji dan sel hidup pada kelompok tanpa perlakuan. Data hasil pengukuran aktivitas sitotoksik ekstrak etanol urbi ubi jalar ungu pada sel kanker payudara T47D dengan metode *trypan blue exclusion assay* dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2. Tabel 1 menggambarkan jumlah sel yang mengalami kematian setelah diberikan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dibandingkan dengan kontrol negatif.



Tabel 1. Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol umbi jalar ungu pada sel kanker payudara T47D

Dosis Senyawa Uji (µg/mL)	Jumlah sel yang mengalami kematian				Rata-rata sel yang mati
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III		
500	5000	5.500	5.000	5.166,66	
1.000	8.000	8.500	8.000	8.166,67	
2.000	10.500	10.500	10.500	10.500,00	
3.000	12.500	12.500	12.500	12.500,00	
Ekstrak Ubi Jalar Ungu 4.000	13.500	13.500	13.500	13.500,00	
5.000	15.000	15.000	15.500	15.166,66	
6.000	16.000	16.000	16.000	16.000,00	
7.000	16.500	16.500	16.500	16.500,00	
8.000	17.500	17.500	17.500	17.500,00	
9.000	20.500	20.000	20.500	20.333,33	
10.000	20.000	20.000	20.000	20.000,00	
Kontrol negatif	37.000	37.000	37.000	37.000,00	

Tabel 2 menggambarkan jumlah sel yang mengalami kematian setelah diberikan doxorubicine.

Tabel 2. Rerata jumlah sel kanker payudara T47D yang hidup dan persentase penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara T47D setelah perlakuan dengan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu

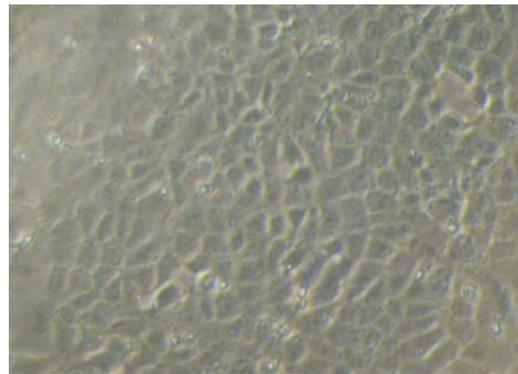
Bahan Uji	Konsentrasi (µg/mL)	Jumlah Sel Kanker Hidup	Hambatan (%± SD)
Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu	10.000	0	100
	9.000	0	100
	8.000	2.833,33	92,44
	7.000	4.666,67	87,56
	6.000	5.500,00	85,33
	5.000	7.666,67	79,56
	4.000	10.333,33	72,44
	3.000	12.500,00	66,67
	2.000	15.833,33	57,78
	1.000	21.500,00	42,67
Doksorubisin	500	27.166,67	27,56
	120	0	100
	60	0	100
	30	1.333	96,44
	15	3.333	91,11
	7,5	5.667	84,89
	3,75	6.900	81,60
	1,875	10.000	73,33
Kontrol negatif	0,93575	13.950	62,80
	0,46875	17.833	52,45
Kontrol negatif	0	37.500	0

Pada Tabel 1 di atas terlihat secara umum peningkatan konsentrasi bahan uji akan menyebabkan peningkatan persentase kematian sel kanker. Pada analisis statistik menggunakan uji Anova ( $p < 0,05$ ) untuk mengetahui jumlah sel yang mengalami kematian, ternyata ditemukan perbedaan yang bermakna pada masing-masing konsentrasi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu.

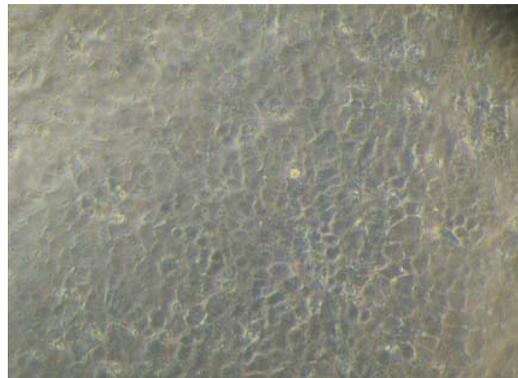
Pada Tabel 2 terlihat bahwa meningkatnya konsentrasi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu, jumlah sel kanker payudara T47D yang hidup menurun yang disertai peningkatan persentase penghambatan pertumbuhan sel kanker. Pada analisis statistik menggunakan uji Anova ( $p < 0,05$ ) untuk mengetahui jumlah sel yang hidup ditemukan perbedaan yang bermakna pada masing-masing konsentrasi ekstrak

etanol umbi ubi jalar ungu. Hal serupa ditemukan pula pada persentase penghambatan pertumbuhan sel kanker yang menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan menggunakan uji Anova ( $p < 0,05$ ).

Di bawah ini merupakan gambaran sel kontrol dan sel yang telah diberikan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu. Terlihat sel dengan konsentrasi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu konsentrasi terendah sampai tertinggi dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.

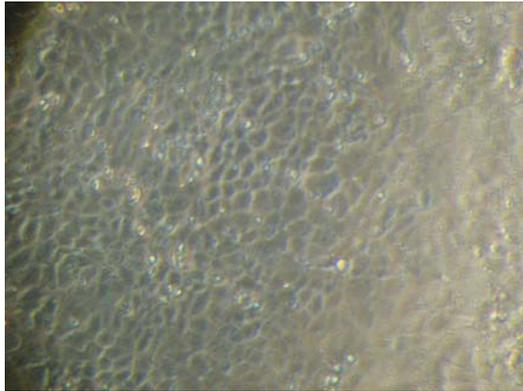


Gambar 2. Sel T47D Kontrol



Gambar 3. Sel T47D + 500 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu

Gambar berikut ini menunjukkan morfologi sel kanker payudara T47D dilihat dibawah *inverted microscope*. Terlihat sel dengan konsentrasi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu konsentrasi terendah sampai tertinggi dapat dilihat pada gambar 4 sampai 13.



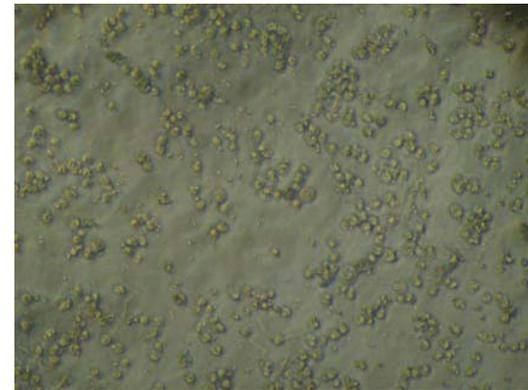
Gambar 4. Sel T47D + 1.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



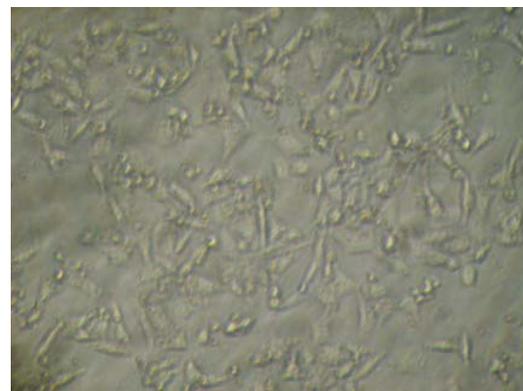
Gambar 7. Sel T47D + 4.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



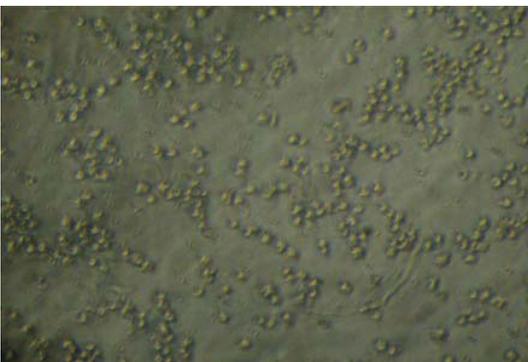
Gambar 5. Sel T47D + 2.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



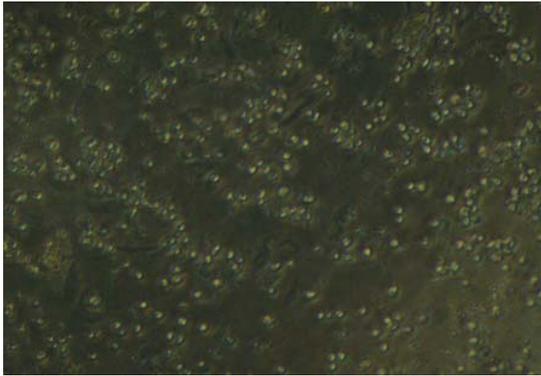
Gambar 8. Sel T47D + 5.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



Gambar 6. Sel T47D + 3.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



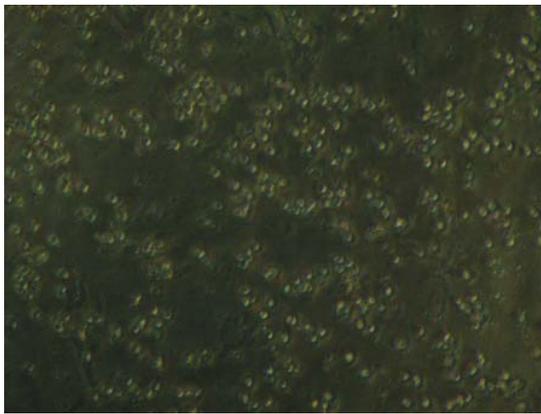
Gambar 9. Sel T47D + 6.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



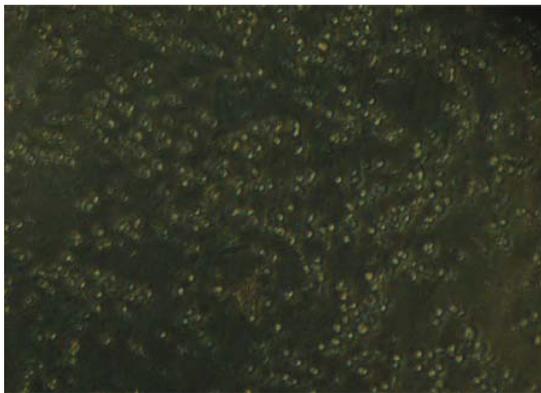
Gambar 10. Sel T47D + 7.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



Gambar 13. Sel T47D + 10.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



Gambar 11. Sel T47D + 8.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu



Gambar 12. Sel T47D + 9.000 µg/mL Ekstrak Etanol Umbi Ubi Jalar Ungu

## 2. Ekstrak etanol ubi jalar ungu menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D

Untuk menilai apakah ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu memiliki aktivitas penghambatan proliferasi sel maka diberikan perlakuan yang sama dengan uji sitotoksik. Bahan uji digunakan tiga konsentrasi yaitu 500, 1.000 dan 2.000 µg/ml. Penghitungan jumlah sel kanker payudara T47D juga menggunakan *tripan blue* seperti halnya pada uji sitotoksik. Jumlah sel pada kultur sel kanker dihitung secara visual setelah diinkubasi dengan bahan uji selama 0, 24, 48, dan 72 jam. Data lengkap pertumbuhan sel kanker setelah perlakuan dengan bahan uji untuk masing-masing masa inkubasi ditampilkan pada tabel 3 sampai 5.

Tabel 3. Hasil pertumbuhan sel kanker payudara T47D setelah pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu masa inkubasi 24 jam

Konsentrasi (µg/ml)	Jumlah Sel Kanker Payudara T47D Hidup ( $10^4$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
Kontrol negatif	4,2	4,25	4,2
500	3,6	3,55	3,55
1.000	3,00	2,95	3,0
2.000	2,55	2,55	2,55

Tabel 4. Hasil pertumbuhan sel kanker payudara T47D setelah pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu masa inkubasi 48 jam

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah Sel Kanker Payudara T47D Hidup ( $10^4$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
Kontrol negatif	8,50	8,0	8,50
500	7,25	7,25	7,25
1.000	6,00	6,00	6,10
2.000	5,30	5,25	5,25

Tabel 5. Hasil pertumbuhan sel kanker payudara T47D setelah pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu masa inkubasi 72 jam

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah Sel Kanker Payudara T47D Hidup ( $10^4$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
Kontrol negatif	17,1	17,15	17,1
500	14,9	15,00	14,95
1.000	12,25	12,30	12,25
2.000	10,75	10,70	10,75

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan uji efek antikanker (sitotoksik dan antiproliferatif) dari ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu terhadap sel kanker payudara T47D. Umbi ubi jalar ungu mengandung antosianin yang tinggi yakni 110 mg/100 gram sampai 210 mg/100 gram umbi segar.<sup>11</sup> Antosianin merupakan salah satu antioksidan yang diperkirakan mempunyai mekanisme antikanker. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D. Efek sitotoksik ini dapat disebabkan karena kandungan senyawa aktif pada umbi ubi jalar ungu yaitu antosianin. Pada penelitian ini juga terlihat bahwa ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

Pada proliferasi sel mamalia, replikasi gen dapat dibagi menjadi 4 fase siklus sel. Fase pertama disebut  $G_1$  (gap 1) dimana sel mengalami perubahan biokimia untuk menyiapkan diri memasuki fase S (fase dimana DNA baru akan disintesa). Pada fase S sel akan membuat salinan material genetik yang lengkap

dan kemudian menyiapkan fase persiapan berikutnya yaitu  $G_2$  sebelum memasuki fase M (mitosis). Selama mitosis suatu sel yang berproliferasi akan bersiap diri masuk fase  $G_1$  untuk menyiapkan replikasi lebih jauh. Oleh karena replikasi sel ini merupakan proses yang rumit dan ireversibel, maka sel eukariot melibatkan beberapa *checkpoints*. Melalui langkah ini maka sel normal dapat memastikan sintesis DNA tidak terinisiasi atau tidak dilanjutkan bila berada pada kondisi yang tidak diinginkan serta kromosom tidak berkondensasi dan memisahkan diri sampai gen siap untuk replikasi selanjutnya dan melakukan mitosis. Kehilangan kontrol *checkpoints* ini akan membawa efek yang tidak diinginkan yaitu adanya variasi abnormalitas pada gen terutama yang terjadi pada sel kanker.<sup>12</sup>

Sel yang mengalami proliferasi memiliki pilihan fase yaitu  $G_0$ . Masuk ke fase  $G_0$  dari  $G_1$  adalah pilihan penting pada perkembangan sel. Secara *in vitro* diperlukan *growth factor* yang adekuat untuk dapat masuk dari fase  $G_1$  ke S. Titik ini disebut juga *restriction point*. Bila lingkungan seluler tidak mencukupi untuk melewati *restriction point* maka akan kembali ke fase  $G_0$ .<sup>12,13</sup>

Salah satu abnormalitas *phenotypic* yang sering patognomonis pada semua sel kanker adalah terjadinya disregulasi pada kontrol siklus sel dimana sel kanker akan bereplikasi lebih cepat dibanding sel normal.<sup>14</sup> Timbulnya pertumbuhan yang tidak normal pada kanker disebabkan karena dua faktor yaitu kurangnya respons kontrol terhadap signal yang biasanya secara normal menyebabkan sel akan berhenti untuk tidak melanjutkan siklus sel dan kurangnya program kematian sel yang berespons terhadap stimulus yang sesuai atau stres.<sup>15,16</sup> Transformasi dari sebuah sel normal menjadi sel tumor tampaknya tergantung pada mutasi pada produk gen yang penting didalam signal integrasi ekstraselular dan intraselular terhadap siklus sel dan mesin kematian sel dan pada semua produk gen yang terlibat secara langsung mengontrol progresi siklus sel. Kehilangan beberapa fungsi tersebut akan menyebabkan kehilangan sistem pengaturan signal pertumbuhan sel.<sup>13</sup>

Umbi ubi jalar ungu telah digunakan secara empiris oleh masyarakat untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk kanker. Pada penelitian ini, dapat dibuktikan secara *in vitro* bahwa ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dapat menimbulkan efek sitotoksik dan antiproliferasi pada sel kanker payudara T47D. Namun perlu penelitian lebih lanjut baik secara *in vivo* dan uji klinik sebagai landasan penggunaan umbi ubi jalar ungu sebagai anti kanker.

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D. Ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu juga dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D secara *in vitro*.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu terhadap sel kanker secara *in vivo* dan uji klinik agar dapat digunakan sebagai landasan penggunaan umbi ubi jalar ungu sebagai antikanker. Pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu yang mengandung berbagai senyawa aktif. Oleh karena itu perlu dilakukan isolasi senyawa aktif yang berperan sebagai antikanker.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. King RJB. Cancer biology. 2<sup>nd</sup> ed. England: Pearson Education Limited; 2002.
2. Tjay TH dan Rahardja K. Obat-obat penting. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 2002.
3. Dalimartha S. Ramuan tradisional untuk pengobatan kanker. Jakarta: Penebar Swadaya; 2002.
4. Tjindarbumi D and Mangunkusomo R. Cancer in Indonesia, present, and future. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(1);S17-S21.
5. Canto MT, Anderson WE, and Brawley O. Geographic variation in breast cancer mortality for white and black women. *Cancer J Clin* 2001;51(8);367-70.
6. Kramer R and Brown P. Should tamoxifen be used in breast cancer prevention? *Drug Safety* 2004;27(13);979-89.
7. Wilcken H, Hornbockle J, and Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *The Cochrane Collaboration* 2005;1-6.
8. Anonim. Effective health care, the management of primary breast cancer. ISSN 1996;2(6);0288-0965.
9. Bakta IM. Antioksidan dan kanker. Simposium Antioksidan IDI. Bali: IDI Bali; 6 Maret 2004.
10. Young LS and Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54;176-86.
11. Suprpta DN, dkk. Kajian aspek pembibitan, budidaya dan pemanfaatan umbi-umbian sebagai sumber pangan alternatif. Laporan hasil penelitian. Kerjasama BAPEDA Propinsi Bali dengan Fakultas Pertanian UNUD; 2004.
12. Kastan MB and Skapek SX. Molecular biology of cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *The cell cycle in cancer principle & practice of oncology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippicott Williams &Wilkins; 2001.p.91-102.
13. Sukardja IDG. *Onkologi klinik*. Surabaya: Airlangga University Press; 2000.
14. Sismindari. Cytotoxic effects of methanol extract isolated from *erythrina fusca* lour leaves on cancer cell-lines. *BI Ked* 2003;35(2);5-8.
15. Aswin S. Biologi molekuler kematian sel terprogram. Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam. Yogyakarta: FK UGM; 13-14 September 2002.
16. Utoro T. Kematian sel terprogram (apoptosis). Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam. Yogyakarta: FK UGM; 13-14 September 2002.