

REVIEW ARTIKEL : TUMBUHAN DENGAN AKTIVITAS ANTI KANKER PAYUDARA

Luthfi Utami Setyawati, Norisca Aliza Putriana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

luthfi.utamis@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara menjadi prevalensi penyakit kanker terbesar di Indonesia setelah kanker serviks. Kanker payudara juga merupakan salah satu penyebab kematian akibat kanker yang paling banyak. Penanganan kanker melalui tindakan operasi, radioterapi, dan kemoterapi seringkali menimbulkan efek samping yang serius serta residual morbiditas. Tumbuhan herbal dapat dijadikan sebagai alternatif karena dianggap lebih aman daripada penggunaan bahan kimia. Penulisan *review* artikel ini menggunakan metode studi pustaka. Dalam *review* ini dibahas mengenai beberapa tumbuhan dengan aktifitas anti kanker payudara. Dari hasil kupasan artikel didapatkan beberapa tumbuhan dengan aktifitas anti kanker payudara ini yaitu *P. persica* var. Rich Lady, *Z. jujube*, *M. indica* Linn., *P. granatum*, *V. macrocarpon*, *Mentha* spp., *C. sinensis*, *C. roseus*, *W. somnifera*, *T. robinophila* Murr., *A. membranaceus*, *U. dioica*, *A. muricata* Linn., dan *G. mangostana* Linn. Yang memiliki berbagai macam aktifitas seperti anti-proliferatif dan/atau apoptosis sel kanker payudara MCF 7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, SK-BR-3, 4T1 dan T47D.

Kata kunci: kanker payudara, tumbuhan herbal, aktivitas anti kanker payudara

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in Indonesia after cervix cancer. Breast cancer is also one of the leading causes of cancer deaths. Treatment of cancer through surgery, radiotherapy, and chemotherapy often leads to serious side effects and residual morbidity. Herbal plants can be used as an alternative because it is considered more safe than the use of chemicals. This review summarized some plants with anti breast cancer activity. This review is written using literature study method. The results from this review obtained some plants with anti breast cancer activity are P. persica var. Rich Lady, Z. jujube, M. indica Linn., P. granatum, V. macrocarpon, Mentha spp., C. sinensis, C. roseus, W. somnifera, T. robinophila Murr., A. membranaceus, U. dioica, A. muricata Linn., dan G. mangostana Linn. It has various activities such as anti proliferative and/or apoptotic of breast cancer cells MCF 7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, SK BR-3, 4T1 and T47D.

Keywords: breast cancer, herbal plants, anti breast cancer activity

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Kanker telah menjadi penyebab kematian utama di Indonesia pada tahun 2012 dengan prevalensi $\pm 8,2$ juta kematian. Organisasi Penanggulangan Kanker Dunia

dan Badan Kesehatan Dunia memprediksikan bahwa pada tahun 2030 peningkatan kejadian kanker di dunia akan mencapai 300 persen (Kemenkes RI, 2016). Berdasarkan data Riskesdas 2013,

prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,4% atau sekitar 347.000 jiwa. Kanker serviks dan kanker payudara menjadi prevalensi penyakit kanker terbesar di Indonesia dengan jumlah masing-masing 0,8% dan 0,5% dari total penduduk Indonesia (Depkes RI, 2015). Pada tahun 2014, kematian akibat kanker payudara merupakan penyebab kematian akibat kanker terbesar yang mencapai 21,4% atau setara dengan 92.200 kasus kematian (WHO, 2014).

Strategi terapeutik seperti operasi, radioterapi, dan kemoterapi untuk mengobati penyakit kanker seringkali menimbulkan efek samping yang serius serta residual morbiditas (Adhvaryu, *et al.*, 2008). Banyak yang menyarankan penggunaan tumbuhan sebagai alternatif pengobatan modern. Banyak juga ketertarikan di antara para ahli onkologi untuk mengembangkan agen anti kanker dari tumbuhan (Hoshyar, *et al.*, 20015; Mishra, *et al.*, 2011; Sadiq, *et al.*, 2008). Bahan alam dianggap dianggap lebih aman daripada pengobatan dengan bahan kimia (Tabrizi, *et al.*, 2003).¹ Beberapa penelitian, baik in vitro maupun in vivo telah dilakukan untuk membuktikan bahwa ekstrak dari beberapa tumbuhan herbal memiliki aktifitas anti kanker (Noratto, *et al.*, 2009; Noratto, *et al.*, 2014; Abedini, *et al.*, 2016; Hoshyar, *et al.*, 2015; Modaeinama, *et al.*, 2015). Review jurnal ini bertujuan untuk

memberikan informasi mengenai beberapa tumbuhan yang berpotensi menjadi alternatif pengobatan kanker payudara beserta kandungan dan aktifitas anti kankernya.

METODE

Data yang digunakan dalam penulisan *review* artikel ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka, baik yang berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrumen pencarian pustaka berbasis online seperti *NCBI-PubMed*, *Google Scholar*, *Sciencedirect*, *Researchgate*, *Elsevier* dan *Spinger*. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “*breast cancer*”, “*herbs for breast cancer*”, “*herbal medicine for breast cancer*” dan “*alternative drugs for breast cancer*”. Pustaka yang telah didapat kemudian disusun sesuai dengan kerangka, data tumbuhan dengan aktifitas anti kanker payudara disusun dalam bentuk tabel, serta penulisan *review* artikel dilakukan sesuai dengan format yang diberikan. Dari hasil studi literatur, diperoleh 21 jurnal yang memuat informasi mengenai tumbuhan dengan aktifitas anti kanker payudara yang akan ditampilkan pada **Tabel 1** serta beberapa sumber yang memuat informasi mengenai kondisi penyakit kanker payudara di Indonesia.

Tabel 1 Tumbuhan dengan Aktivitas Anti Kanker Payudara

No	Nama Tumbuhan	Bagian Tumbuhan	Tipe Ekstrak	Kandungan Kimia	Mekanisme	Referensi
1	<i>Prunus persica</i> var. Rich Lady	buah	metanol	asam fenolat, antosianiin, flavonol, prosianidin	inhibisi pertumbuhan tumor dan metastatis sel MDA-MB-435	(Noratto, <i>et al.</i> , 2009; Noratto, <i>et al.</i> , 2014)
2	<i>Ziziphus Jujube</i>	buah	air	antioksidan	anti-proliferatif sel MCF-7	(Abedini, <i>et al.</i> , 2016; Hoshyar, <i>et al.</i> , 2015)
3	<i>Mangifera indica</i> Linn.	biji	etanol	antioksidan	anti proliferatif sel MDA-MB-231 dan MCF-7	(Abdullah, <i>et al.</i> , 2014)
4	<i>Punica granatum</i>	biji	metanol	antioksidan, flavonoid, fenol	anti-proliferatif sel MCF-7	(Modaeina ma, <i>et al.</i> , 2015)
5	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	buah	aseton	fenolat, flavonoid, katekin, antosianin	induksi penghentian fase G1 dan apoptosis sel MCF-7	(Sun dan Liu, 2006)
6	<i>Mentha Spp.</i>	seluruh bagian tumbuhan	metanol	fenol	anti proliferatif sel MCF-7	(Sharma, <i>et al.</i> , 2013; Al-Ali, <i>et al.</i> , 2013)
7	<i>Camellia sinensis</i>	daun	air	polifenol	anti proliferatif dan apoptosis sel 4T1	(Mbuthia, <i>et al.</i> , 2017)
8	<i>Catharanthus roseus</i>	daun	metanol	alkaloid	anti invasif sel MDA-MB-231 serta menekan aktifitas MMP 2 dan MMP 9	(Eltayeb, <i>et al.</i> , 2016)
9	<i>Withania somnifera</i>	akar	etanol	withaferin A	anti proliferatif sel MDA-MB-231 dan mengurangi ekspresi sitokin CCL2	(Khazal dan Hill, 2015; Szarc, <i>et al.</i> , 2014)

No	Nama Tumbuhan	Bagian Tumbuhan	Tipe Ekstrak	Kandungan Kimia	Mekanisme	Referensi
10	<i>Trametes robiniophila</i> Murr.	seluruh bagian tumbuhan	air	proteoglikan	inhibisi viabilitas dan menghambat migrasi sel sel MCF-7 dan MDA-MB-231, induksi penghentian fase G0/G1 sel MCF-7, apoptosis sel MCF-7 dan MDA-MB-231	(Zhang, <i>et al.</i> , 2010)
11	<i>Astragalus membranaceus</i>	akar	air	kampanulin, ononin, kalikosin dan formononeti n	anti proliferaatif dan menginduksi apoptosis sel MCF-7, SK-BR-3 dan MDA-MB-231	(Zhou, <i>et al.</i> , 2018)
12	<i>Urtica dioica</i>	daun	air	antioksidan	anti proliferaatif MCF-7 serta apoptosis sel MCF-7	(Fattahi, <i>et al.</i> , 2013)
13	<i>Annona muricata</i> Linn.	daun	air	asetogenin	anti proliferaatif sel MCF 7, MDA-MB231, dan 4 T1, induksi apoptosis sel 4T1, mengurangi inflamasi akibat kanker	(Syed Najmuddin, <i>et al.</i> , 2016)
14	<i>Garcinia mangostana</i> Linn.	kulit		α -mangostin	anti-proliferaatif dan induksi apoptosis sel T47D	(Kritsanawong, <i>et al.</i> 2016)

PEMBAHASAN

Kanker payudara menjadi prevalensi penyakit kanker terbesar di Indonesia setelah kanker serviks (Depkes RI, 2015). Penanganan kanker melalui tindakan operasi, radioterapi, dan kemoterapi seringkali menimbulkan efek samping yang serius serta residual morbiditas (Adhvaryu, *et al.*, 2008).

Tumbuhan herbal menjadi pilihan alternatif yang dapat dipilih untuk mengatasi penyakit kanker. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui konstituen aktif pada suatu tumbuhan serta membuktikan aktifitas anti kanker payudara. Beberapa tumbuhan tersebut adalah sebagai berikut.

1. *Prunus persica* var. *Rich Lady*

Penelitian yang dilakukan oleh Norrato *et al.* (2014) membuktikan bahwa buah peach mampu menghambat metastatis sel kanker payudara MDA-MB-435. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak peach dengan dosis 0,8 dan 1,6 mg/hari mampu menghambat pertumbuhan tumor kanker payudara MDA-MB-435. Selain itu, ekstrak peach mampu menghambat ekspresi gen MMP terutama MMP-2, MMP-13 dan MMP-3 yang berperan dalam proses metastatis dan invasi sel kanker payudara (Norrato, *et al.*, 2014).

2. *Ziziphus jujube*

Penelitian yang dilakukan oleh Abedini *et al.* (2016) membuktikan bahwa buah jujube memiliki efek anti-proliferatif sel kanker payudara MCF-7. Pemberian ekstrak jujube secara signifikan menurunkan proliferasi sel MCF-7 setelah 24 dan 48 jam dengan dosis 0,25-1 mg/mL dan 1,25-3 mg/mL serta 72 jam dengan dosis 0,25-3 mg/mL. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jujube dosis 0,25-1 mg/mL setelah 24 jam mampu menghambat proliferasi sel MCF-7 dengan nilai konsentrasi inhibisi 50% (IC₅₀) terbaik, yaitu $1,8 \pm 0,08$ mg/mL (Abedini, *et al.*, 2016).

3. *Mangifera indica* L.

Penelitian Abdullah *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji mangga mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara MDA-MB-231 and MCF-7. Kandungan antioksidan ekstrak etanol biji mangga mampu memberikan nilai IC₅₀ sebesar 30 dan 15 µg/mL setelah 72 jam pemberian dosis ekstrak sebesar 10-1000 µg/mL. Kandungan hidroksitoluen butilat merupakan antioksidan yang paling melimpah, yaitu mencapai 44,65% (Abdullah, *et al.*, 2014).

4. *Punica granatum*

Penelitian Modaeinama *et al.* (2015) membuktikan bahwa kandungan antioksidan pada ekstrak metanol biji delima mempunyai efek anti-proliferatif terhadap sel kanker payudara MCF-7 pada pemberian dosis 5-1000 µg/mL. Pemberian dosis ekstrak sebesar 5 µg/mL setelah 72 jam mampu memberikan penghambatan pertumbuhan sel kanker terbaik, yaitu sebesar 83,7±43%, sedangkan untuk penghambatan pertumbuhan rata-rata sel kanker adalah 81,03±4,8% (Modaeinama, *et al.*, 2015).

5. *Vaccinium macrocarpon*

Penelitian Sun dan Liu (2006) menunjukkan bahwa kandungan pada ekstrak cranberry mampu menginduksi penghentian fase G1 dan apoptosis sel kanker payudara MCF-7. Pada pemberian dosis 5-30 mg/mL ekstrak *V. macrocarpon* (median dosis efektif (EC50) sebesar 28,6±6,1 mg/mL) mampu menghambat proliferasi sel MCF-7 secara signifikan. Sedangkan setelah 4 jam pemberian dosis 50 mg/mL ekstrak cranberry mampu menyebabkan apoptosis pada sel MCF-7 sebesar 9,7% (25% lebih besar jika dibandingkan dengan kontrol). Pemberian dosis 10-50 mg/mL ekstrak cranberry juga diketahui mampu menghentian fase G1 pada sel MCF-7 secara signifikan (Sun dan Liu, 2006).

6. *Mentha spp.*(*Mentha arvensis*, *M. longifolia*, *M. spicata* dan *M. viridis*)

Penelitian yang dilakukan oleh Sharma *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak metanol tumbuhan mint mampu mencegah proliferasi sel MCF-7 pada pemberian dosis 100 µg/mL. Dari keempat tumbuhan yang diuji, ekstrak metanol *M. longifolia* diketahui memiliki penghambatan pertumbuhan sel kanker terbaik, yaitu sebesar 84% terhadap sel kanker MCF-7, diikuti oleh *M. arvensis*, *M. spicata* dan *M. viridis* dengan inhibisi pertumbuhan sebesar 76%, 75%, dan 70% (Sharma, *et al.*, 2013).

7. *Camellia sinensis*

Penelitian yang dilakukan oleh Mbuthia *et al.* (2017) pada teh hijau, hitam dan ungu memperlihatkan bahwa semuanya memiliki aktifitas anti proliferasi sel 4T1 dengan IC50 terbaik sebesar 13,12 µg/mL untuk teh hijau, sedangkan IC50 teh hitam dan teh ungu berturut-turut sebesar 44,04 dan 29,27 µg/mL (Mbuthia, *et al.*, 2017). Kandungan antioksidan dan polifenol pada teh seperti galat epikatekin (EGCG) serta kuersetin turut berperan dalam proses apoptosis sel kanker (Liu, *et al.*, 1998; Hafeez, *et al.*, 2006; Rice-Evans, *et al.*, 1996). Mekanisme apoptosis *Camellia sinensis* diketahui karena adanya peningkatan gen Casp8,

Casp9, Casp3, Casp6, Casp8AP2, Aifm1, Aifm2 dan Apopt1 yang berperan aktif dalam proses apoptosis (Mbuthia, *et al.*, 2017).

8. *Catharanthus roseus*

Eltayeb *et al.* (2016) membuktikan bahwa ekstrak tumbuhan tapak dara mampu memberikan efek anti invasif terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231. Hasil menunjukkan bahwa pada dosis 10 µg/mL, ekstrak *C. roseus* telah mampu menghambat invasi sel MDA-MB-231 dan pada dosis 200 µg/mL mampu menghambat aktifitas MMP 9 dan MMP 2 pada sel MDA-MB-231 sebesar 87,9 dan 45,7%. Semakin besar dosis yang diberikan, aktifitas inhibisi yang diberikan juga semakin besar (Eltayeb, *et al.*, 2016).

9. *Withania somnifera*

Ashwagandha/ginseng India terbukti memiliki khasiat sebagai anti kanker payudara. Penelitian Khazal dan Hill (2015) menunjukkan bahwa ekstrak etanol akar ashwagandha memiliki efek anti proliferasi sel MDA-MB-231 dan mengurangi ekspresi sitokin CCL2 yang terkait dengan metastasis. Pada pemberian dosis 50 dan 100 µg/mL, viabilitas sel MDA-MB-231 berkurang sebesar 75% dan 88% jika dibandingkan dengan kontrol. Proliferasi sel MDA-MB-231 yang

dixenograftikan pada tikus uji juga dapat dihambat sehingga menyebabkan pengurangan ukuran sel kanker sebesar 60% dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati setelah 8 minggu perlakuan. Selain itu, ekstrak ashwagandha juga mampu menyebabkan pengurangan 75% ekspresi *chemokine* CCL2 yang berkaitan dengan proses metastatis (Khazal dan Hill, 2015).

10. *Trametes robiniophila* Murr. (Huaier)

Penelitian Zhang *et al.* (2010) membuktikan bahwa jamur huaier mampu berperan dalam inhibisi viabilitas sel MCF-7 dan MDA-MB-231 yang tergantung pada dosis dan waktu. Setelah pemberian ekstrak 4 mg/mL setelah 72 jam mampu sel MDA-MB-231 mengalami penurunan viabilitas sebesar 80% dan 42% untuk sel MCF-7. Selain itu huaier juga mampu menghambat migrasi pada sel sel MCF-7 dan MDA-MB-231 serta menginduksi penghentian fase G0/G1 pada sel MCF-7. Selain itu dari penelitian Zhang *et al.* (2010) diketahui bahwa pemberian ekstrak huaier dapat meningkatkan caspase-3 secara signifikan yang berperan dalam mekanisme apoptosis sel MCF-7 dan MDA-MB-231 (Zhang, *et al.*, 2010).

11. *Astragalus membranaceus*

Penelitian Zhao *et al.* (2018) menunjukkan bahwa ekstrak air akar astragalus mampu mencegah proliferasi dan menginduksi apoptosis sel MCF-7, SK-BR-3 and MDA-MB-231 melalui jalur PI3K/AKT/mTOR. Pada pemberian dosis ekstrak sebesar 25 µg/ml dan 50 µg/mL setelah 48 jam, apoptosis sel kanker secara signifikan meningkat jika dibandingkan dengan kontrol. Pemberian ekstrak astragalus mampu menurunkan ekspresi p-PI3K, p-GS3Kβ, p-AKT and p-mTOR yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker sehingga mampu menginduksi apoptosis (Zhao, *et al.*, 2018).

12. *Urtica dioica* (stinging nettle)

Penelitian Fattahi *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak air daun *U. dioica* memiliki aktifitas anti proliferasi sel MCF-7 dengan IC₅₀ 2 mg/mL setelah 72 jam pemberian ekstrak. Selain itu mekanisme apoptosis dapat diketahui, yaitu melalui peningkatan jumlah calpain 1, calpastatin, caspase 3, caspase 9, Bax dan Bcl-2 (Fattahi, *et al.*, 2013).

13. *Annona muricata* Linn.

Penelitian Syed Najmuddin *et al.* (2016) menunjukkan bahwa ekstrak air daun sirsak mampu memberikan efek anti proliferasi terhadap sel MCF 7, MDA-MB231, dan 4 T1 dengan nilai IC₅₀ masing-masing 220, 350 dan 250

µg/mL. Selain itu, Najmuddin *et al.* (2016) juga berhasil membuktikan bahwa ekstrak air daun *A. muricata* juga mampu menginduksi penghentian fase G₀/G₁, menyebabkan apoptosis sel 4T1, mencegah migrasi sel kanker 4T1 hingga 69% sehingga tumbuhan ini sangat berpotensi sebagai anti kanker payudara (Syed Najmuddin, *et al.*, 2016).

14. *Garcinia mangostana* Linn.

Penelitian Kritsanawong *et al.* (2016) membuktikan bahwa α-mangostin dari ekstrak kulit manggis mampu menurunkan viabilitas sel T47D pada IC₅₀ 7,5±0,5 µM setelah pemberian ekstrak 24 jam. Kritsanawong *et al.* (2016) juga menunjukkan bahwa α-mangostin mampu menghambat proliferasi serta menginduksi apoptosis sel T47D melalui jalur persinyalan HER2/PI3K/Akt dan MAPK (Kritsanawong, *et al.*, 2016).

SIMPULAN

Banyak tumbuhan yang telah diteliti memiliki aktifitas anti kanker payudara di antaranya yaitu *P. persica* var. Rich Lady, *Z. jujube*, *M. indica* L., *P. granatum*, *V. macrocarpon*, *Mentha spp.*, *C. sinensis*, *C. roseus*, *W. somnifera*, *T. robinophila* Murr., *A. membranaceus*, *U. dioica*, *A. muricata* Linn., dan *G. mangostana* Linn.

dengan berbagai macam aktifitas seperti anti-proliferatif dan/atau apoptosis sel kanker payudara MCF 7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, SK-BR-3, 4T1 dan T47D.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, Al-Shwyeh Hussah, Mohammed, A.S., Abdullah, R., Mirghani, Mohamed Elwathig Saeed, dan Al-Qubaisi, Mothanna. 2014. Cytotoxic effects of *Mangifera indica* L. kernel extract on human breast cancer (MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines) and bioactive constituents in the crude extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14:199.
- Abedini, M.R., Erfanian N., Nazem, H., Jamali, S., dan Hoshyar, R. 2016. Anti-proliferative and apoptotic effects of *Ziziphus Jujube* on cervical and breast cancer cells. *Avicenna J Phytomed*, 6 (2): 142-148.
- Adhvaryu, M.R., Reddy, N., Parabia, M.H. 2008. Anti-tumor activity of four ayurvedic herbs in dalton lymphoma ascites bearing mice and their short-term in vitro cytotoxicity on DLA-cell-line. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 5 : 409-418.
- Al-Ali, K.H., El-Beshbishy, H.A., El-Badry, A.A., dan Alkhalaf, M. 2013. Cytotoxic activity of methanolic extract of *Mentha longifolia* and *Ocimum basilicum* against human breast cancer. *Pakistan Journal of Biological Science*, 16(23) : 1744–1750.
- Depkes RI. (2015). *Infodatin : stop kanker-situasi penyakit kanker* [online]. Available online at www.depkes.go.id/resource/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf (verified May 19, 2018).
- Eltayeb, Nagla Mustafa, Ng, S.Y., Ismail, Z., dan Salhimi, S.M. 2016. Anti-invasive effect of *Catharanthus roseus* extract on highly metastatic human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Jurnal Teknologi (Sciences & Engineering)*, 78: 35–40.
- Fattahi, S., Ardekani, A.M., Zabihi, E., Abedian, Z., Mostafazadeh, A., Pourbagher, R., dan Akhavan-Niaki, H. 2013. Antioxidant and apoptotic effects of an aqueous extract of *Urtica dioica* on the MCF-7 human breast cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14 (9): 5317-5323.
- Hafeez, B.B., Ahmed, S., Wang, N., dan Gupta, S. 2006. Green tea polyphenols-induced apoptosis in human osteosarcoma SAOS-2 cells involves a caspase dependent mechanism with downregulation of nuclear factor- κ B. *Tox App Pharma*, 216:11–9.
- Hoshyar, R., Mohaghegh, Z., Torabi, N., dan Abolghasemi, A. 2015. Antitumor activity of aqueous extract of *Ziziphus jujube* fruit in breast cancer: an in vitro and in vivo study. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 4(2): 116-122.
- Kemenkes RI. 2016. *Bulan peduli kanker payudara* [online]. Available online at www.pusdatin.kemkes.go.id/article/view/17020100002/bulan-peduli-kanker-payudara.html (verified May 19, 2018).
- Khazal, Kamel F. dan Hill, Donald L. 2015. *Withania somnifera* extract reduces the invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer and inhibits cytokines associated with metastasis. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 1 (2) : 94-100.
- Kritsanawong, S., Innajak, S., Imoto, M. dan Watanapokasin, R. 2016. Antiproliferative and apoptosis induction of α -mangostin in T47D breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 48: 2155-2165.

- Liu, M., Pelling, J.C., Ju J., Chu, E., dan Brash, D.E. 1998. Antioxidant action via p53-mediated apoptosis. *Cancer Res*, 58:1723–9.
- Mbuthia, Karori S., Mireji, P.O., Ngure, R.M., Stomeo, F., Kyallo, M., Muoki, C. dan Wachira, F.N. 2017. tea (*Camellia sinensis*) infusions ameliorate cancer in 4TI metastatic breast cancer model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17:202.
- Mishra, T., Khullar, M., Bhatia, A. 2011. Anticancer potential of aqueous ethanol seed extract of *Z.Z.Jujube mauritiana* against cancer cell lines and ehrlich ascites carcinoma. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 8 : 1-11.
- Modaeinama, S., Abasi, M., Abbasi, M.M., dan JahanbanEsfahlan, R. 2015. Anti tumoral properties of *Punica Granatum* (pomegranate) peel extract on different human cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (14): 5697-5701.
- Noratto, Giuliana, Porter, W., Byrne, D., dan Cisneros-Zevallos, L. 2009. Identifying peach and plum polyphenols with chemopreventive potential against estrogen-independent breast cancer cells. *J Agric Food Chem*, 57: 5219-5226.
- Noratto, Giuliana, Porter, W., Byrne, D., dan Cisneros-Zevallos, L. 2014. Polyphenolics from peach (*Prunus persica* var. Rich Lady) inhibit tumor growth and metastasis of MDA-MB-435 breast cancer cells in vivo. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1-19.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., dan Paganga, G. 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology*, 20:933–56.
- Sadiq, Y., Alexander, A.B., Abdulkarim, A. 2008. Effect of *Z.Z.Jujube mauritiana* (L.) seed extracts on spatial recognition memory of rats as measured by the Y-maze test. *J Natural Products*, 2:31-39.
- Sharma, Vikas, Hussain, S., Gupta, M., dan Saxena, A.K. 2013. In vitro anticancer activity of extracts of *Mentha Spp.* against human cancer cells. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 51: 416-419.
- Sun, J., Liu, R.H. 2006. Cranberry phytochemical extracts induce cell cycle arrest and apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Lett*, 241: 124–134.
- Syed Najmuddin, U.F.Y., Romli, M.F., Hamid, M., Alitheen, N.B. dan Rahman, N.M.A.N.A. 2016. Anti-cancer effect of *Annona muricata* Linn leaves crude extract (amce) on breast cancer cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16:311.
- Szarc, vel Szic K, Op, de Beeck K, Ratman, D, Wouters, A, Beck, IM, Declerck, K, Heyninck, K, Fransen, E, Bracke, M, De, Bosscher K, Lardon, F, Van, Camp G, Vanden, Berghe W. 2014. Pharmacological levels of withaferin A (*Withania somnifera*) trigger clinically relevant anticancer effects specific to triple negative breast cancer cells. *PLoS One*, 9(2) : e87850.
- Tabrizi, H., Mortazavi, S. A. dan Kamalinejad, M. 2003. An in vitro evaluation of various *Rosa damascena* flower extracts as a natural antisolar agent. *International Journal of Cosmetic Science*, 25 : 259–265.
- WHO. 2014. Cancer country profiles : Indonesia [online]. Available at www.who.int. (verified June 30, 2018).

- Zhang, N., Kong, X., Yan, S., Yuan, C. dan Yang, Qifeng. 2010. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis. *Cancer Sci*, 101 (11) : 2375–2383.
- Zhou, Ruijuan, Chen, H., Chen, J., Chen, X., Wen, Y. dan Xu, L. 2018. Extract from *Astragalus membranaceus* inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18:83.