

PEMANFAATAN BENALU SEBAGAI AGEN ANTIKANKER

Muthi' Ikawati*, Andy Eko Wibowo, Navista Sri Octa U. dan Rosa Adelina

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*Korespondensi : e-mail : muthi_ikawati@yahoo.co.id

Abstrak

Pola hidup yang tidak seimbang menyebabkan tingginya angka pertumbuhan kanker di dunia. Metode terapi kanker yang telah dilakukan, yaitu radiasi dan kemoterapi, belum menghasilkan *outcome* yang diinginkan. Pendekatan yang dilakukan untuk mengatasi mahalannya terapi dan besarnya efek samping yang ditimbulkan oleh terapi kanker adalah penggunaan bahan alam sebagai alternatif agen antikanker. Salah satu bahan alam yang dapat digunakan adalah benalu.

Benalu, parasit yang pada awalnya dianggap tidak bermanfaat ternyata berpotensi sebagai agen kemopreventif. Benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dan benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*) sebagaimana benalu teh (*Scurrula oortiana*) mengandung senyawa flavonoid kuersetin yang memiliki sifat antitumor. Mekanisme senyawa aktif dalam benalu tersebut kemungkinan melalui aktivitas antioksidan. Kuersetin mampu menghambat ekspresi protein p53 mutan, tirosin kinase, *heat shock protein* dan siklooksigenase, serta menunjukkan afinitas yang sama dengan tamoxifen pada estrogen reseptor. Kuersetin dapat dikombinasikan dengan agen kemoterapi, misalnya tamoxifen, cisplatin dan busulphan, sehingga dapat mengurangi besarnya dosis kemoterapi yang diperlukan dan menurunkan efek sampingnya.

Penggunaan benalu tanaman sebagai agen antikanker yang menjanjikan masih membutuhkan eksplorasi lebih lanjut, baik dari sisi budidaya maupun formulasi. Selain dapat digunakan dalam bentuk sediaan tradisional (jamu), benalu berpeluang untuk digunakan sebagai fitofarmaka. Dengan dikembangkannya benalu sebagai agen kemopreventif diharapkan dapat meringankan beban penderita kanker dan meningkatkan taraf kesehatan masyarakat.

Kata kunci : benalu, kuersetin, kanker, kemopreventif

PENDAHULUAN

Peningkatan angka kejadian kanker yang pesat dan belum adanya terapi yang dianggap tepat untuk mengatasinya memicu masyarakat pada umumnya dan peneliti pada khususnya untuk mengeksplorasi bahan-bahan alam yang dianggap potensial sebagai alternatif agen antikanker. Benalu teh (*Scurrula oortiana*) merupakan salah satu dari daftar tanaman yang telah diajukan sebagai tanaman calon fitofarmaka antikanker (Santoso, 1993). Fakta ini membuka peluang untuk pengembangan benalu lain yang masih satu famili dengan

benalu teh, antara lain benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dan benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*) dalam pengobatan kanker.

Berdasarkan pengalaman, benalu yang menempel pada tumbuhan tertentu telah digunakan dalam pengobatan tradisional. Benalu pada umumnya digunakan sebagai obat campak, sedangkan benalu pada jeruk nipis dimanfaatkan sebagai ramuan obat untuk penyakit amandel. Benalu teh dan benalu mangga sendiri digunakan sebagai obat kanker (Purnomo, 2000). Kandungan kima yang terdapat dalam benalu adalah flavonoid, tanin, asam amino, karbohidrat, alkaloid dan saponin (Anonim, 1996; Ritcher, 1992). Berdasarkan berbagai penelitian, senyawa dalam benalu yang diduga memiliki aktivitas antikanker adalah flavonoid, yaitu kuersetin yang bersifat inhibitor terhadap enzim DNA topoisomerase sel kanker (Anonim, 1996; Hegnauer, 1966).

PERKEMBANGAN PENELITIAN BENALU

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam rangka mengeksplorasi pengembangan benalu sebagai senyawa antikanker. Nararto (1996) menyatakan bahwa isolat flavonoid dari benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dapat menghambat pertumbuhan larva udang *Artemia salina* Leach., suatu metode skrining awal agen antikanker. Isolat flavonoid tersebut dengan dosis 2,44 mg/0,2 ml mampu menghambat pertumbuhan kanker pada mencit yang diinduksi dengan benzo(a)piren pada daerah interskapuler ($p < 0,05$) (Sukardiman, 1999).

Artanti, *et al.* (2003) melakukan pengujian aktivitas antioksidan benalu mangga dan benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*). Hasil skrining benalu tersebut menunjukkan bahwa dengan metode DPPH *free radical scavenging activity* (Yen and Chen, 1995) yang dimodifikasi, semua ekstrak air dan etanol yang diuji aktif sebagai antioksidan dengan $IC_{50} < 50$ μ g/ml. Uji toksisitas dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menunjukkan bahwa ekstrak etanol benalu relatif lebih bersifat toksik dibanding ekstrak airnya. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan senyawa yang aktif sebagai antioksidan tidak selalu bersifat toksik terhadap larva *Artemia salina* Leach.. Uji sitotoksitas dilakukan dengan menggunakan sel kanker melanoma B16, dimana ekstrak air benalu nangkak menunjukkan aktivitas sitotoksik yang paling tinggi. Kromatografi lapis tipis (KLT) dan *high pressure liquid chromatography* (HPLC) menunjukkan bahwa kedua benalu tersebut mengandung senyawa yang serupa namun memiliki profil kromatogram yang berbeda.

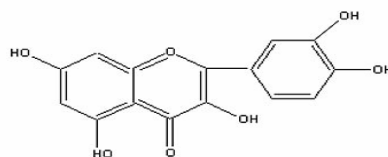
Jamilah (2003) menemukan bahwa ekstrak air dan ekstrak etanol benalu spesies *Dendrophthoe pentandra* yang tumbuh pada berbagai inang memiliki senyawa utama yang sama. Senyawa tersebut diperkirakan merupakan senyawa kuersetin, yaitu suatu senyawa

flavanol glikosida yang merupakan market taksonomi dari famili *Loranthaceae*. Senyawa yang sama juga telah diisolasi dari benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*). Senyawa inilah yang kemudian dimungkinkan sebagai senyawa aktif yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antikanker benalu.

AKTIFITAS SENYAWA DALAM BENALU SEBAGAI ANTIKANKER

Benalu yang merupakan tanaman parasit, ternyata berpotensi sebagai antikanker. Senyawa yang terkandung dalam benalu dan kemungkinan beraktivitas antikanker adalah flavonoid, tanin dan asam amino (Anonim, 1996). Kuersetin merupakan senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam benalu tersebut (Anonim 1996; Hegnauer, 1966; Jamilah, 2003).

Flavonoid adalah senyawa polifenol yang banyak terdapat pada sayuran dan buah-buahan. Flavonoid telah menunjukkan perannya sebagai antioksidan, antimutagenik, antineoplastik dan aktifitas vasodilatator (Miller, 1996). Menurut Lamson, *et al.* (2000) kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) termasuk molekul yang banyak ditemukan di alam. Kuersetin merupakan suatu aglikon yang apabila berikatan dengan glikonnya akan menjadi suatu glikosida. Senyawa ini dapat beraksi sebagai antikanker pada regulasi siklus sel, berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dan menghambat enzim tirosin kinase. Kuersetin juga memiliki aktivitas antioksidan yang dimungkinkan oleh komponen fenoliknya yang sangat reaktif. Kuersetin akan mengikat spesies radikal bebas sehingga dapat mengurangi reaktivitas radikal bebas tersebut.



Gambar 1. Senyawa kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone)

Kuersetin merupakan kandungan utama dari flavonoid benalu. Kadar kuersetin yang teridentifikasi dalam benalu yang didapat dari inang teh masing-masing sebesar 2,7 mg/g dan 9,6 mg/g untuk *Macrosolen avenis* dan *Scurrula oortiana*. Sedangkan kadar kuersetin untuk *Scurrula oortiana* dari beunying sebesar 6,1 mg/g; *Scurrula parasitica* dari jure 5,1 mg/g;

Scurrula Montana dari cantigi wungu 8,4 mg/g; *Scurrula ferruginea* dari kopi sebesar 9,1 mg/g; *Dendrophthoe pentandra* dari puring sebesar 35,1 mg/g; dan *Dendrophthoe pentandra* dari randu sebesar 39,8 mg/g (Rosidah, *et al.*, 1999).

Kuersetin merupakan molekul flavanol yang terdapat pada benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) (Han, *et al.*, 2007). Molekul flavanol merupakan salah satu jenis flavonoid yang aktif sebagai antioksidan (Partt, 1992). Sifat antioksidan dari senyawa kuersetin mampu menghambat proses karsinogenesis. Senyawa karsinogen merupakan senyawa yang mampu mengoksidasi DNA sehingga terjadi mutasi (Kakizoe, 2003).

Kuersetin sebagai antioksidan dapat mencegah terjadinya oksidasi pada fase inisiasi maupun propagasi. Pada tahap inisiasi kuersetin mampu menstabilkan radikal bebas yang dibentuk oleh senyawa karsinogen seperti radikal oksigen, peroksida dan superoksida (Gordon, 1990). Kuersetin menstabilkan senyawa-senyawa tersebut melalui reaksi hidrogenasi maupun pembentukan kompleks (Ren, *et al.*, 2003). Melalui reaksi tersebut radikal bebas diubah menjadi bentuk yang lebih stabil sehingga tidak mampu mengoksidasi DNA. Selain itu, didapatkan turunan radikal antioksidan yang relatif memiliki keadaan yang lebih stabil dibandingkan radikal bebas yang dibentuk senyawa karsinogen tadi (Gordon, 1990). Meskipun demikian radikal kuersetin memiliki energi untuk bereaksi dengan radikal antioksidan lain. Radikal-radikal antioksidan dari kuersetin dapat saling bereaksi membentuk produk nonradikal (Hamilton, 1983). Pada tahap propagasi kuersetin mencegah autooksidasi, yaitu mencegah pembentukan radikal peroksida melalui pengikatan senyawa radikal secara cepat agar tidak berikatan dengan oksigen. Dengan adanya kuersetin maka reaksi oksigenasi yang berjalan secara cepat dapat dicegah sehingga pembentukan radikal peroksida pun dapat dicegah. Kuersetin juga berikatan dengan radikal peroksida yang telah terbentuk dan menstabilkannya sehingga reaksi autooksidasi yang secara cepat dan berantai dapat dihambat.

Kuersetin juga berperan dalam menekan ekspresi mutan protein p53. Pada kondisi *wild type*, protein ini merupakan protein yang penting dalam kontrol siklus sel, yaitu dengan memacu sel untuk berhenti (*arrested*) atau apoptosis. Namun apabila terjadi mutasi maka protein ini menjadi sebuah penanda abnormalitas yaitu siklus memacu sel ke fase G2-M (penggandaan sel) dan apabila sel terus menerus pada fase ini maka akan terjadi proliferasi (pembelahan tak terkendali). Kuersetin dalam konsentrasi serum 248 μM dapat menekan ekspresi dari mutan protein p53 yang dibentuk oleh sel kanker payudara sampai tidak terdeteksi pada sel tersebut (Lamson, *et al.*, 2000).

Kuersetin merupakan senyawa pertama yang mampu menghambat tirosin kinase pada uji preklinik tahap satu (Klohs, *et al.*, 1997). Dengan dihambatnya ekspresi tirosin kinase

maka kemampuan sel untuk onkogenesis melalui kemampuan mengatur pertumbuhan di luar normal dapat dihambat. Disamping itu obat yang bekerja dengan target tirosin kinase apabila dipandang pada kemoterapi konvensional memiliki kemungkinan sebagai agen antitumor tanpa efek samping sitotoksik terhadap sel normal (Klohs, 1997).

Pada kultur sel melanoma manusia, kuersetin diketahui memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan sel yang mirip dengan tamoxifen (Piantelli, 1995). Selain itu kuersetin juga memiliki afinitas yang sama pula dengan tamoxifen dan diethylstilbestrol dimana ketiganya ditemukan pada sisi ER II. Dibandingkan dengan tamoxifen, kuersetin ternyata lebih poten yang ditunjukkan oleh nilai IC_{50} yaitu 7 nM, lebih kecil daripada tamoxifen 9 nM (Piantelli, 1995). Kuersetin juga mampu menaikkan efikasi terapeutik dari cisplatin baik secara uji *in vivo* maupun *in vitro*. Pada tikus yang diinduksi kanker, pemberian kuersetin 20 mg/kg dengan cisplatin 3 mg/kg secara intraperitoneal mampu mengurangi pertumbuhan tumor secara signifikan dibandingkan pemberian cisplatin tunggal (Hofmann, *et al.*, 1990). Kuersetin melindungi sel renal tubular yang normal dari toksisitas cisplatin (Kuhlman, *et al.*, 1998). Dalam uji *in vitro*, kuersetin bekerja secara sinergi dengan busulphan dalam melawan sel leukemia manusia. Dengan perbandingan antara kuersetin dan busulphan 1 : 1 dan 3 : 1 dipastikan dapat mengurangi sitotoksik dari pemberian busulphan (Hofmann, *et al.*, 1989). Kuersetin juga dapat digunakan sebagai antiinflamasi dan anti alergi sehingga dapat menaikkan imunitas. Kuersetin lebih selektif menghambat COX (siklooksigenase) dari pada lipooksigenase, sehingga dapat dikembangkan sebagai agen inhibitor COX yang merupakan agen kemoterapeutik yang berpotensi terutama pada kanker kolon (Taketo, 1998).

Kuersetin mampu menghambat produksi *heat shock protein* (HSP) pada banyak sel kanker yang ganas, termasuk kanker payudara (Hansen, *et al.*, 1997), leukemia (Elia, 1996) dan kanker kolon (Koishi, *et al.*, 1992). *Heat shock protein* sendiri terbentuk melalui ikatan kompleks dengan mutan p53. Penghambatan HSP menginduksi sel tumor yang mulanya mampu melewati mekanisme normal dari siklus sel istirahat (Go) menjadi tidak mampu melewatinya. Selain itu HSP yang menyebabkan sel kanker mampu berkembang dan hidup pada kondisi berbeda (sirkulasi rendah, demam) serta berasosiasi dengan penyakit lain untuk bertahan hidup (Ciocca, 1993) mampu dihentikan. *Heat shock protein* pada kanker payudara menyebabkan obat kemoterapi menjadi resisten (Oesterreich, 1993). Dengan adanya kuersetin, maka resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi dapat dihambat sehingga kuersetin cocok digunakan sebagai pendamping kemoterapi dalam terapi kanker.

Berdasarkan fakta-fakta tersebut, maka kuersetin yang banyak terkandung dalam benalu sangat berpotensi dikembangkan sebagai obat antikanker, baik sebagai agen

kemoprevensi maupun agen pendamping kemoterapi (kokemoterapi). Pengembangan dan pembudidayaan lebih lanjut benalu serta pengolahannya menjadi suatu produk yang memiliki khasiat optimal perlu dilakukan sehingga didapatkan agen kemoterapi yang menjanjikan.

PENGEMBANGAN BENALU SEBAGAI AGEN ANTIKANKER

Tanaman benalu yang tadinya hanya dikenal sebagai tanaman pengganggu atau parasit pada tanaman lain setelah diketahui kandungannya akan senyawa antikanker, maka perlu diinformasikan kepada masyarakat umum tentang khasiat tersebut. Penginformasian dalam masyarakat juga perlu disertai informasi bagaimana cara memanfaatkan benalu secara sederhana sebagai obat tradisional atau jamu, baik pembuatannya maupun cara penggunaannya.

Dengan adanya data bahwa benalu teh (*Scurrula oortiana*) telah masuk daftar calon fitofarmaka maka peluang benalu lain yang masih satu famili dengan benalu teh untuk dikembangkan menjadi fitofarmaka semakin besar, misalnya benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Hal ini didukung dari segi ketoksikan, dimana kedua benalu tersebut relatif tidak toksik. Pada benalu mangga didapatkan LD₅₀ semu sebesar 16,0962 g/kg BB terhadap mencit (Khakim, 2000), LD₅₀ dari benalu teh > 5 g/kg bb (Winarno, 2000). Bila dilihat dari kadar kuersetinnya, maka benalu mangga lebih menjanjikan sebagai fitofarmaka daripada benalu teh karena kadar kuersetin dari benalu mangga sebesar 39,8 mg/g lebih tinggi daripada benalu teh yang kadarnya hanya mencapai 9,6 mg/g (Rosidah, *et al.*, 1999). Dengan kandungan kuersetin yang jauh lebih besar daripada benalu teh maka benalu mangga memiliki nilai ekonomis tersendiri untuk dijadikan sebagai fitofarmaka.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap benalu mangga sebagai langkah awal menuju fitofarmaka antara lain adalah studi fitokimia untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktifnya. Dari uji ini diketahui bahwa benalu mangga mengandung flavonoid kuersetin, meso-inositol, rutin, dan tanin (Lestiyorini, 2007). Uji selektivitas sitotoksitas benalu mangga menunjukkan bahwa pada konsentrasi 100 ppm baik ekstrak etanolik maupun ekstrak air tidak menunjukkan sifat sitotoksik pada sel normal (viabilitas sel B16 < 0%) (Artanti, *et al.*, 2003). Uji ketoksikan akut pada benalu mangga tidak diperoleh dosis yang menyebabkan kematian hewan uji, sehingga hanya dapat ditemukan LD₅₀ semu untuk mencit sebesar 16,0962 g/kg BB (Khakim, 2000). Uji farmakologis isolat flavonoid menunjukkan bahwa benalu mangga memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan kanker pada mencit dengan dosis 12,2 mg/ml (Sukardiman, 1999). Uji farmakologis mengenai potensi, efikasi,

serta aktifitas kuersetin dari benalu mangga juga telah dilakukan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi seperti telah disebutkan di atas.

Dengan telah dilakukan serangkaian penelitian tersebut, maka arah benalu mangga menjadi fitofarmaka semakin jelas. Meskipun demikian, untuk mewujudkan benalu mangga sebagai fitofarmaka masih dibutuhkan langkah yang panjang. Selain harus dilakukan penentuan formula, dan konfirmasi identitas formula, tentunya harus dilakukan uji klinis pada manusia. Sebagai obat tradisional yang akan bergerak menuju fitofarmaka, tentunya dibutuhkan biaya yang tidak sedikit. Solusi yang ditawarkan adalah benalu mangga dijadikan Obat Herbal Terstandar (OHT) terlebih dahulu. Apabila hal ini terlaksana, maka jelas akan memberikan suatu nilai positif bagi perkembangan fitofarmaka. Biaya dapat ditekan sedemikian rupa karena beberapa langkah uji telah dilakukan, seperti standarisasi kandungan dan uji klinis. Selain itu dengan dijadikannya benalu sebagai OHT maka publikasi pada masyarakat luas tentang manfaat benalu juga dapat tercapai.

SIMPULAN

Kuersetin yang terkandung dalam benalu merupakan agen yang cukup menjanjikan untuk dikembangkan sebagai antikanker. Kuersetin dalam aksi tunggalnya menunjukkan aktivitas antioksidan yang dapat dimanfaatkan sebagai agen kemoprevensi. Penghambatan COX yang selektif memungkinkan pengembangan kuersetin dari benalu sebagai agen terapi kanker, khususnya kanker kolon. Kuersetin juga dapat diarahkan sebagai agen kokemoterapi, yaitu sebagai agen pendamping kemoterapi konvensional, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi sekaligus menurunkan resistensi dan efek sampingnya.

SARAN

Untuk pengoptimalan pengembangan kuersetin dari benalu sebagai agen antikanker perlu dilakukan uji kombinasinya dengan berbagai agen kemoterapi pada berbagai jenis kanker, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1996. Laporan Pengkajian Tahun Anggaran 1996 / 1997, Kapsulisasi Ekstrak Daun Benalu di Daerah Istimewa Yogyakarta, sentra P3T Propinsi D.I. Yogyakarta.
- Ciocca DR, Clark GM, Tandon AK,. 1993. Heat shock protein hsp70 in patients with axillary lymph node-negative breast cancer : prognostic implications. *J Natl cancer Inst*;85:570-574.
- Elia G, Amici C, Rossi A, Santoro MG. 1996. Modulation of prostaglandin A1-induced thermotolerance by quarcetin in human leukemic cells: role of heat shock protein 70. *cancer Res*;56:210-217.
- Gordon, M.H. 1990. The mechanism of antioxidants action in vitro. Di dalam: B.J.F. Hudson, editor. Food Antioxidants. Elsevier Applied Science. London.
- Hamilton, R.J. 1983. The chemistry of rancidity in foods. Di dalam: J.C. Allen dan R.J. Hamilton, editor. Rancidity in Foods. Applied science Publishers. London.
- Hansen RK, Oesterreich S, Lemieux P,. 1997. Quarcetin inhibits heat shock protein induction but not heat shock factor DNA-binding in human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*;239:851-856.
- Hofmann J, Fiebig HH, Winterhalter BR,. 1990. Enhancement of the antiproliferative activity of cis-diamminedichloroplatinum(II) by quarcetin. *Int J cancer*;45:536-539.
- Hoffman R, Graham L, Newlands ES. 1989. Enhanced anti-proliferative action of busulphan by quarcetin on the human leukaemia cell line K562. *Br J Cancer*;59:347-348.
- Khakim, Abdul. 2000. ketoksikan akut ekstrak air daun benalu (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. dan *Dendrophthoe falcata* (L.f). Ertingsh) pada mencit jantan dan uji kandungan kimia, skripsi. Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Klohs WD, Fry DW, Kraker AJ. 1997. Inhibitors of tyrosine kinase. *Curr Opin Oncol*;9:562-568.
- Koishi M, Hosokawa N, Sato M. 1992. Querce-tin, an inhibitor of heat shock protein synthesis, inhibits the acquisition of thermotolerance in a human colon carcinoma cell line. *Jpn J cancer Res*;83:1216-1222.
- Kuhlman MK, Horsch E, Burkhardt G,. 1998. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid querce-tin. *Arch Toxicol*;72:536-540.
- Lamson, Davis W, MS, ND, and Brignall, Matthew S. ND. 2000. Antioxidants and cancer III: Quercetin, *Alternative Medicine Review* Volume 5 Number 3
- Nararto. 1996. Uji praskrining isolat flavonoid dari herba benalu mangga (*Dendrophthae petandra*). Skripsi Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya.
- Oesterreich S, Weng CN, Qui M, et al. 1993. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Cancer Res*;53:4443-4448.
- Partt, D.E. 1992. Natural Antioxidants From Plant Material. Di dalam : M.T. Huang, C.T. Ho, dan C.Y. Lee, editor. Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health H. American Society, Washington DC.

- Piantelli M, Maggiano N, Ricci R, et al. 1995. Tamoxifen and quercetin interact with type II estrogen binding sites and inhibit the growth of human melanoma cells. *J Invest Dermatol*;105:248-253.
- Purnomo, B.. 2000. Uji Ketoksikan Akut Fraksi Etanol Daun Benalu (*Dendrothoe Sp*) Pada Mencit Jantan Dan Uji Kandungan Kimia, Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Rosidah, S. Yulinah, Elin, S. Gana. 1999. Uji Aktivitas Antiradang pada Tikus Galur Wistar dan Telaah Fitokimia Ekstrak Daun Babadotan dan Ekstrak Rimpang Jahe. <http://bahan-alam.fa.itb.ac.id>. [18 Maret 2008]
- Santoso, S.O. 1993. Perkembangan Obat Tradisional dan Ilmu Kedokteran di Indonesia dan Upaya Pengembangannya sebagai Obat Alternatif. Pidato Pengukuhan pada Upacara Penerimaan Jabatan sebagai Guru Besar dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 4 September 1993.
- Sukardiman. 1999. Efek Antikanker Isolat Flavonoid dari Herba Benalu Mangga (*Dendrothoe petandra*), skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya
- Taketo MM. 1998. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II). *J Natl Cancer Inst*;90:1609-620.