

**LAPORAN PENELITIAN**  
**PELITA : 1978 - 1979**

**Penelitian Tanaman Indonesia**  
**Yang Berkhasiat Antimitosis**

R  
615.323072  
mi  
p

Dunge



oleh :

J. IGP. Santa  
Wahyo Dyatmiko  
Gunawan Indrajanto  
Noor Cholies

**FAKULTAS FARMASI**  
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**1979**

10 FEB 1983

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"  
SURABAYA

DIP 1978/1979

U62 H 83



YANG BERKHASIAT ANTIMITOSIS

(Oleh : J.IGP. Santa, Wahyu Dyatmiko,  
Gunawan Indrajanto, Noor Cholies  
Bag.Farmakognosi,Fak.Farmasi,Unair).

A B S T R A K :

Telah dilakukan penelitian tentang khasiat hambatan/anti-mitosis dari ekstrak : *Asclepias curassavica* L. (Asclepiadaceae), *Abrus precatorius* L. (Papilionaceae), *Vernonia cinerea* Less (Compositae), *Gloriosa superba* L. (Liliaceae), *Scurrula atropurpurea* (Bl) Danzer (Loranthaceae). Ekstrak dari tanaman/bagian tanaman tersebut pada konsentrasi tertentu, menghambat kegiatan mitosis dari sel-sel meristem akar *Allium cepa* secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ). Pada perlakuan dengan larutan ekstrak *Vernonia cinerea* (konsentrasi 0,5%; 1,0%) dan larutan ekstrak *Scurrula atropurpurea* (konsentrasi 2,5%) diketemukan adanya semacam "aberasi" kromosom. Pada perlakuan dengan larutan ekstrak *Gloriosa superba* (konsentrasi 2,0%) diketemukan "kelainan meta-anafase".

P E N D A H U L U A N :

Studi tentang Mitosis & hambatan Mitosis mempunyai arti yang penting pada penelitian obat-obat anti-tumor/kanker. Tiap-tiap sel, sel normal atau sel neoplastik, sedikit atau banyak akan mempunyai siklus : mitosis - istirahat - sintesa asam nukleat (DNA, RNA) & protein (6,8). Semua sel (termasuk sel-sel neoplastik) membutuhkan DNA, RNA, protein untuk pertumbuhannya (8). Telah diketahui bahwa suatu bahan/zat tertentu yang menghambat pembiakan/mitosis dari sel-sel normal, ternyata juga dapat menghambat pembiakan sel-sel kanker (13,43).

Pada khemoterapi dari kanker diusahakan terjadinya suatu hambatan terhadap suatu fase/beberapa fase dari siklus sel, terutama "siklus mitosis" dari sel-sel neoplastik (5,7,8,17,28). Ekstrak tanaman antitumor dan obat-obat sitotoksik antitumor, terutama berkhasiat menghambat sintesa asam nukleat dan enzim-enzim untuk sintesa asam tersebut (30,46). Bahan-bahan aktif yang menghambat mitosis

pada dosis tertentu dapat menghambat perkembangan sel-sel tumor/kanker, misalnya Vinblastine (VLB), Vinkristina (VCR), maitansin, mitomisin, podofilotoksin, kolkisina, steganasin, kamtotesina, marsiklasina (2,8,10,11,30,31,26).

Bahan-bahan tersebut bersifat : sitotoksik, mitostatik, antimetabolit (7,8,17,30).

Dalam perkembangan penelitian obat-obat antikanker ada kecenderungan untuk mencari bahan-bahan baru dari tanaman yang mempunyai potensi tidak terbatas dan dengan akibat sampingan yang kecil (30).

Skrining obat-obat atau bahan antitumor telah dikembangkan dengan pesat oleh National Cancer Institute, USA, sejak tahun 1957 (3,34).

Berjenis-jenis tanaman dari 317 familia telah diskriming, ekstraknya terhadap suatu "sistem tumor" (3,18,30). Ekstrak yang aktif, positif terhadap sistem tumor, diteliti lebih lanjut untuk dikembangkan menjadi obat antikanker.

Indonesia sebagai negara yang kaya akan alam nabati mempunyai potensi besar untuk pengadaan & pengembangan bahan-bahan obat, termasuk bahan obat antikanker. Berhubung dengan hal tersebut perlu dikembangkan penelitian, skrining & metoda skrining terhadap tanaman Indonesia yang diduga mempunyai khasiat obat.

Dalam studi ini akan diteliti khasiat hambatan mitosis sebagai studi pendahuluan dari penelitian tanaman obat yang berkhasiat anti-tumor/kanker.

#### TUJUAN PENELITIAN :

1. Meneliti khasiat hambatan/anti - mitosis dari ekstrak beberapa jenis tanaman Indonesia dalam hubungannya dengan penggalian sumber alam untuk pengobatan kanker/tumor.
2. Pengembangan Ilmu (Biologi Sel) dan pengembangan metoda skrining tanaman antikanker.

#### BAHAN DAN METODOLOGI PENELITIAN :

##### 1. Bahan penelitian :

Bahan tanaman yang dipakai dalam penelitian ini terdiri dari lima



jenis (spesies) tanaman yang secara khemotaksonomi diperkirakan mempunyai zat/kandungan aktif terhadap tumor/kanker. (3,11,19,30,37). Jenis-jenis tanaman ini banyak tumbuh di Indonesia. Dalam penelitian ini akan dipakai jenis-jenis yang tumbuh di daerah Jawa Timur.

1.1. Asclepias curassavica L., "kembang mas", familia Asclepiadaceae (38).

1.1.1. Deskripsi : perdu atau herba berkayu, tinggi 0,7 - 1,5 m., bergetah putih, batang bulat, daun tunggal berhadapan infloresensi umbella rasemosa, sepal 5 (orange), petal 5 (gamopetalus, merah), korona 5, stamen 5 (polonia), ovarium superior (ginostegium), buah folikulus, biji mempunyai rambut warna putih.

1.1.2. Pengumpulan bahan :

Bahan yang dipakai untuk ekstrak terdiri dari semua bagian tanaman (Asclepiadis Herba et Radix).

Tanaman dikumpulkan dari Malang, ditanam di Surabaya.

Pengambilan bahan untuk ekstrak sekitar bulan April 1978.

1.2. Abrus precatorius L., "saga", familia Papilionaceae (38).

1.2.1. Deskripsi : tanaman membelit, daun majemuk pinnatus, 12-34 anak daun, infloresensi rasemosa, bunga "papilionaceus" (bentuk kupu-kupu), ovarium superior, buah legumen, biji berwarna merah dengan bintik hitam dibagian hilum.

1.2.2. Pengumpulan bahan :

Bagian tanaman yang dipakai untuk ekstrak ialah bijinya (Abri Semen), dikumpulkan bulan Agustus 1978 dari Pacitan (Jawa Timur).

1.3. Vernonia cinerea Less., buyung, familia Compositae (4,38).

1.3.1. Deskripsi : herba, tumbuh tegak, tinggi 0,1 - 1,6 m., daun tunggal tersebar, infloresensi kapitulium + involucre, petal 5 (gamotepalus), bagian pinggir berwarna ungu atau ros, stamen 5 (anthera melekat), ovarium inferior, buah akenus (achenus) + rambut.

1.3.2. Pengumpulan bahan :

Bagian yang dipakai untuk ekstrak ialah semua bagian tanaman (herba), dikumpulkan bulan April 1978.

1.4. Gloriosa superba L. = sungsang, familia Liliaceae (38).

1.4.1. Deskripsi : herba memanjat/membelit dengan sulur daun, tinggi 1 - 2,5 m, daun tunggal, tersebar, hampir duduk, tenda bunga 6, keriting, warna hijau yang berubah menjadi merah, stamen 6, ovarium superior, trilokularis, buah kapsula, biji dengan kulit/selaput merah oranye.

1.4.2. Pengumpulan bahan :

Bagian yang dipakai untuk ekstrak ialah bagian tuber, dikumpulkan dari daerah Pandaan (Jatim), bulan April 1978.

1.5. Scurrula atropurpurea (Bl) Danzer, benalu teh, familia Loranthaceae (19,38).

1.5.1. Deskripsi : tumbuh sebagai parasit pada pohon teh, daun tunggal berhadapan, bagian muda berwarna cokelat, infloresensia terdiri dari 4-6 bunga, sepal 4, ovarium inferior, buah berbentuk kerucut.

1.5.2. Pengumpulan bahan :

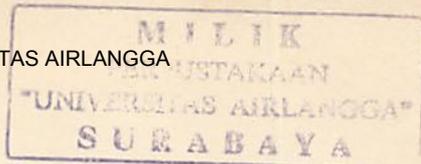
Bagian yang dipakai ekstrak ialah seluruh bagian tanaman, dikumpulkan dari perkebunan teh (P.T. Perkebunan KXIII) Wonokerto, Lumajang (Jatim), bulan April 1978.

Determinasi dan Ekstraksi :

Sebelum dilakukan ekstraksi terlebih dulu diadakan determinasi terhadap jenis-jenis tanaman yang akan dipakai penelitian yaitu dengan menggunakan "kunci determinasi" (4,38,19).

Ekstraksi dilaksanakan dengan etanol 50% (18), untuk Acclepias curassavica, Vernonia cinerea, Scurrula atropurpurea dan dengan etanol 70% untuk Abrus precatorius, Gloriosa superba. Konsentrasi larutan ekstrak : 0,5%, 1,0%, 2,0%, 2,5%, 5,0%. (Larutan ekstrak diusahakan bebas dari etanol).

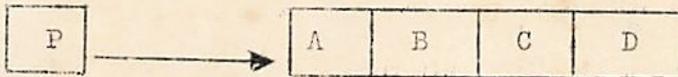




Untuk Mitosis akan dipergunakan ujung akar Allium cepa yaitu yang dikenal sebagai "Allium cepa Test" (13).

## 2. Pola penelitian :

Dalam penelitian ini dipakai "pola eksperimen" dalam laboratorium. Seluruh penelitian tersebut terdiri dari 5 (lima) seri eksperimen. Pola umum penelitian/eksperimen sebagai berikut :



P = penyemaian (kultivasi) bulbus Allium cepa dalam air keran sampai tumbuh akar-akar, selama 3 - 4 hari.

A = kelompok kontrol, penyemaian Allium cepa dalam air keran, tanpa ekstrak.

B,C,D, = penyemaian Allium cepa (berasal dari P) dalam larutan ekstrak dengan konsentrasi yang bervariasi (0,5%, 1,0%, 2,0%, atau 1,0%, 2,5%, 5,0%).

A-B-C-D = seri eksperimen untuk setiap ekstrak tanaman.

Eksperimen dilaksanakan pada temperatur kamar, pH larutan ekstrak: 6 - 7, 8.

Perlakuan untuk kelompok A,B,C,D, selama 24 jam.

Akar-akar dari kelompok A,B,C,D, dipotong sekitar jam 12.00 dan dibuat sediaan (preparat) mikroskopis menurut Wiley, 1971.. (47).

## 3. Pengumpulan data :

Data dikumpulkan melalui observasi mikroskopis dari sediaan (preparat) ujung akar Allium cepa. Kegiatan mitosis dihitung berdasarkan Indkes Mitosis per 1000 sel-sel meristem ujung akar Allium cepa (1).

## 4. Analisa data :

Data kuantitatif akan dianalisa dengan pertolongan statistik, terutama dengan Analisa Varian (27,35).

Haubatan terhadap kegiatan mitosis dinyatakan dengan menurunnya Indeks Mitosis secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ).





Gbr. 1 : *Asclepias curassavica* L. (Asclepiadaceae).



M I L I K  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA



Gbr.2. Abrus precatorius L. (Papilionaceae ).



Gbr.3. Vernonia ( Compositae ).





Gbr. 4. Gloriosa superba L., (Liliaceae ).



Gbr.5. Scurrula atropurpurea (Bl) Danzer, (Loranthaceae).

HASIL PENELITIAN :

Hasil analisis statistik dari data hasil observasi mikroskopis Indeks Mitosis untuk setiap seri eksperimen, adalah sebagai berikut :  
( lihat tabel I s/d V ).

TABEL : I.  
 IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
 PENGARUH EKSTRAK : ASCLEPIAS CURASSAVICA L. TERHADAP  
 MITOSIS AKAR ALLIUM CEPA (PERLAKUAN 24 JAM)

Konsentrasi Ekstrak		Mean I.M	S.D.	S.E.	Analisa Varian / F - test				
Kelompok	%	( % )			Sumber Variasi	D. f.	S. S.	M.S.	L S D <sub>0,01</sub>
A	0,0	13,4	0,652	0,291	Antar sampel	t - 1 = 3	418,8375	139,6125	
B	0,5	6,1	0,418	0,187	Didalam sampel- sampel	$\sum (n_i - 1) = 16$	5,9	0,3687	1,1218 =====
C	1,0	4,9	0,418	0,187					
D	2,0	0,7	0,837	0,374		N - 1 = 19	424,7375		

Keterangan :

- I.M. = Indeks Mitosis
- D.f. = Derajat Kebebasan
- S.S. = "Sums of Squares"
- M.S. = "Mean Squares"
- LSD<sub>0,01</sub> = "Least Significant Difference" (P = 0,01), antara setiap dua Mean Indeks Mitosis.

<u>Urutan/Ranking</u>	<u>Indeks Mitosis</u> :	13,4	6,1	4,9	0,7
		( A )	( B )	( C )	( D )

Berdasarkan Analisa Varian, ternyata setiap dua Mean I.M. berbeda secara signifikan (  $P \leq 0,01$  )

## TABEL PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

PENGARUH EKSTRAK : ABRUS PRECATORIUS TERHADAP  
MITOSIS AKAR ALLIUM CEPA (PERLAKUAN 24 JAM)

Konsentrasi Ekstrak	Mean I.M.	S.D.	S.E.	Analisa Varian / F - test				
				Sumber Variasi	D. f.	S. S.	M. S.	LSD <sub>0,01</sub>
A	12,6	0,652	0,292	Antar sampel	t - 1 = 3	303,7375	101,245	
B	9,3	0,759	0,339	Didalam sampel	$\sum (n_i - 1) = 16$	4,5	0,281	0,9797
C	4,4	0,224	0,100	T o t a l	$- N - 1 = 19$	308,2375		
D	2,8	0,274	0,122					

## Keterangan :

I.M. = Indeks Mitosis

D.f. = Derajat Kebebasan

S.S. = "Sums of Squares"

M.S. = "Mean Squares"

LSD<sub>0,01</sub> = "Least Significant Difference" ( P = 0,01 )

Urutan/Ranking	Indeks Mitosis :	12,6	9,3	4,4	2,8
		( A )	( B )	( C )	( D )

Berdasarkan Analisa Varian, ternyata setiap dua Mean Indeks Mitosis berbeda secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ).

TABEL : III.  
 IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
 PENGARUH EKSTRAK : VERNONIA CINEREA TERHADAP  
 MITOSIS AKAR ALLIUM CEPA (PERLAKUAN 24 JAM)

Konsentrasi Ekstrak		Mean I.M.	Analisa Varian / F - test						
Kelompok	%	( % )	S.D.	S.E.	Sumber Variasi	D. f.	S. S.	M.S.	LSD <sub>0,01</sub>
A	0,0	12,7	0,447	0,199	Antar sampel	t - 1 = 3	203,8	67,93	
B	0,5	9,1	1,084	0,485	Didalam sampel	$\sum(n_i - 1) = 16$	13,9	0,87	<u><u><u>1,723</u></u></u>
C	1,0	7,1	0,962	0,430	Total	N - 1 = 19	217,7		
D	2,0	3,9	1,084	0,485					

Keterangan :

- I.M. = Indeks Mitosis
- D.f. = Derajat Kebebasan
- S.S. = "Sums of Squares"
- M.S. = "Mean Squeres"
- LSD<sub>0,01</sub> = "Least Significant Difference" (P = 0,01)

<u>Urutan/Ranking</u>	<u>Indeks Mitosis</u>	:	12,7	9,1	7,1	3,9
			( A )	( B )	( C )	( D )

Berdasarkan Analisa Varian, ternyata setiap dua Mean Indeks Mitosis berbeda secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ).



TABEL : IV.  
 IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
 PENGARUH EKSTRAK : GLORIOSA SUPERBA TERHADAP  
 MITOSIS AKAR ALLIUM CEPA (PERLAKUAN 24 JAM)

Konsentrasi Ekstrak		Mean I.M.	Analisa Varian / F - test						
Kelompok	%	( % )	S.D.	S.E.	Sumber Variasi	D. f.	S.S.	M.S.	LSD <sub>0,01</sub>
A	0,0	13,9	0,742	0,332	Antar sampel	$t - 1 = 3$	221,65	73,883	1,378 =====
B	0,5	9,1	1,084	0,485	Didalam sampel	$\sum (n_i - 1) = 16$	8,9	0,556	
C	1,0	6,2	0,570	0,256	T o t a l		$N - 1 = 19$	230,55	
D	2,0	5,4	0,418	0,187					

Keterangan :

- I.M. = Indeks Mitosis
- D.f. = Derajat Kebebasan
- S.S. = "Sums of Squares"
- M.S. = "Mean Squares"
- LSD<sub>0,01</sub> = "least Significant Difference" , ( P = 0,01 ).

<u>Urutan/Ranking</u>	<u>Indeks Mitosis</u> :	13,9	9,1	6,2	5,4
		( A )	( B )	( C	D )

Berdasarkan Analisa Varian, ternyata setiap dua Mean Indeks Mitosis berbeda secara signifikan ( $P < 0,01$ ), kecuali antara dua Mean I.M. yang diberi garis dibawahnya (CD).

PENGARUH EKSTRAK : SCURRULA ATROPURPUREA TERHADAP  
MITOSIS AKAR ALLIUM CEPA (PERLAKUAN 24 JAM)

Konsentrasi Ekstrak:		Mean I.M.	Analisa Varian / F - test						
			S.D.	S.E.					
Kelompok	%	( % )			Sumber Variasi	D. f.	S.S.	M.S.	LSD <sub>0,01</sub>
A	0,0	11,1	0,652	0,219	Antar sampel	t - 1 = 3	220,787	86,929	
B	1,0	4,1	0,652	0,219	Didalam sampel	$\sum (n_i - 1) = 16$	8,2	0,512	0,9797
C	2,5	3,2	0,837	0,374	Total	N - 1 = 19	268,987		
D	5,0	1,7	0,716	0,320					

Keterangan :

I.M. = Indeks Mitosis

D.f. = Derajat Kebebasan

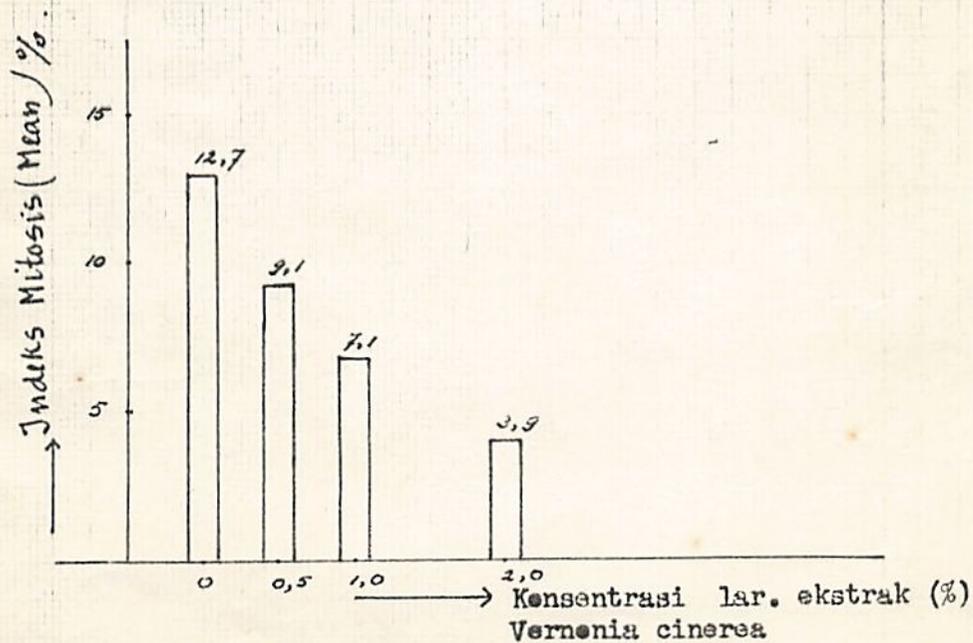
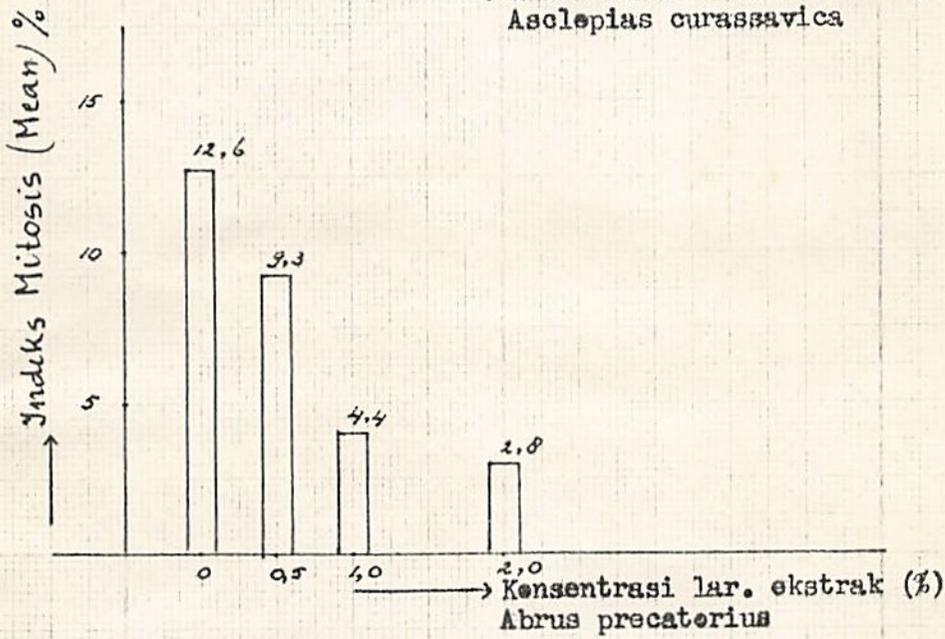
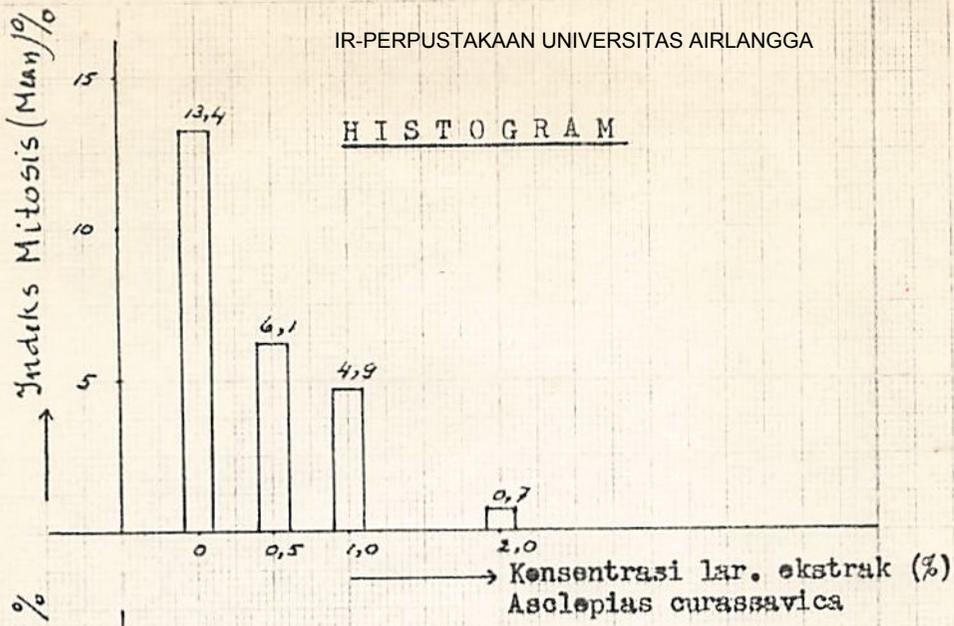
S.S. = "Sums of Squares"

M.S. = "Mean Squares"

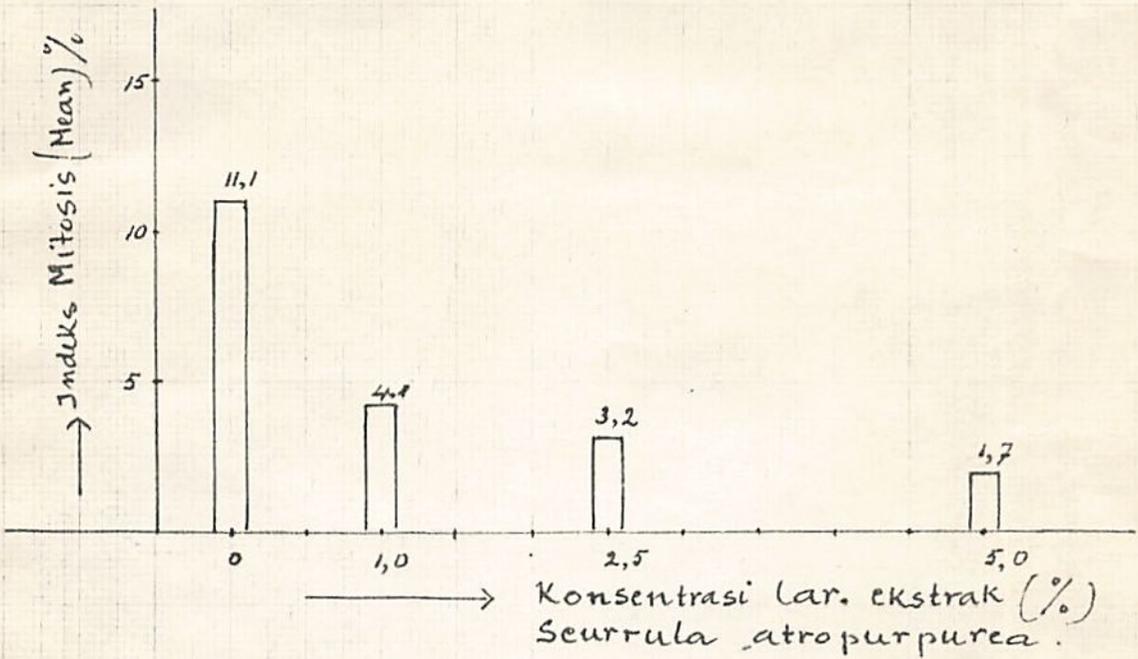
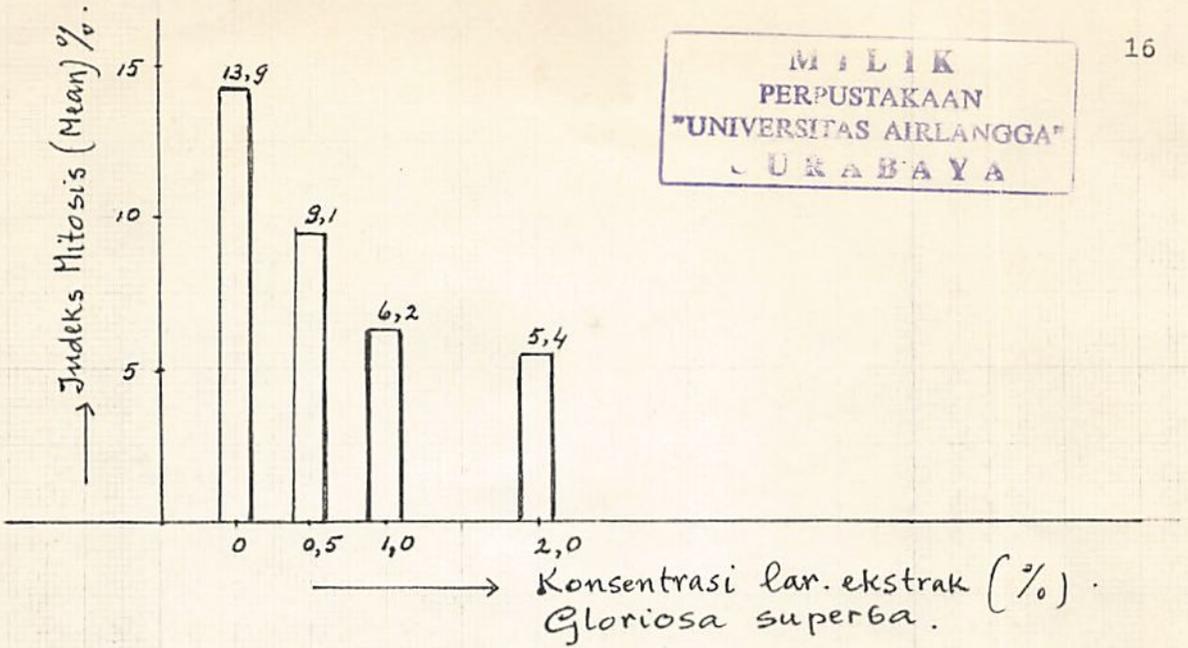
LSD<sub>0,01</sub> = "Least Significant Difference" , ( P = 0,01 )

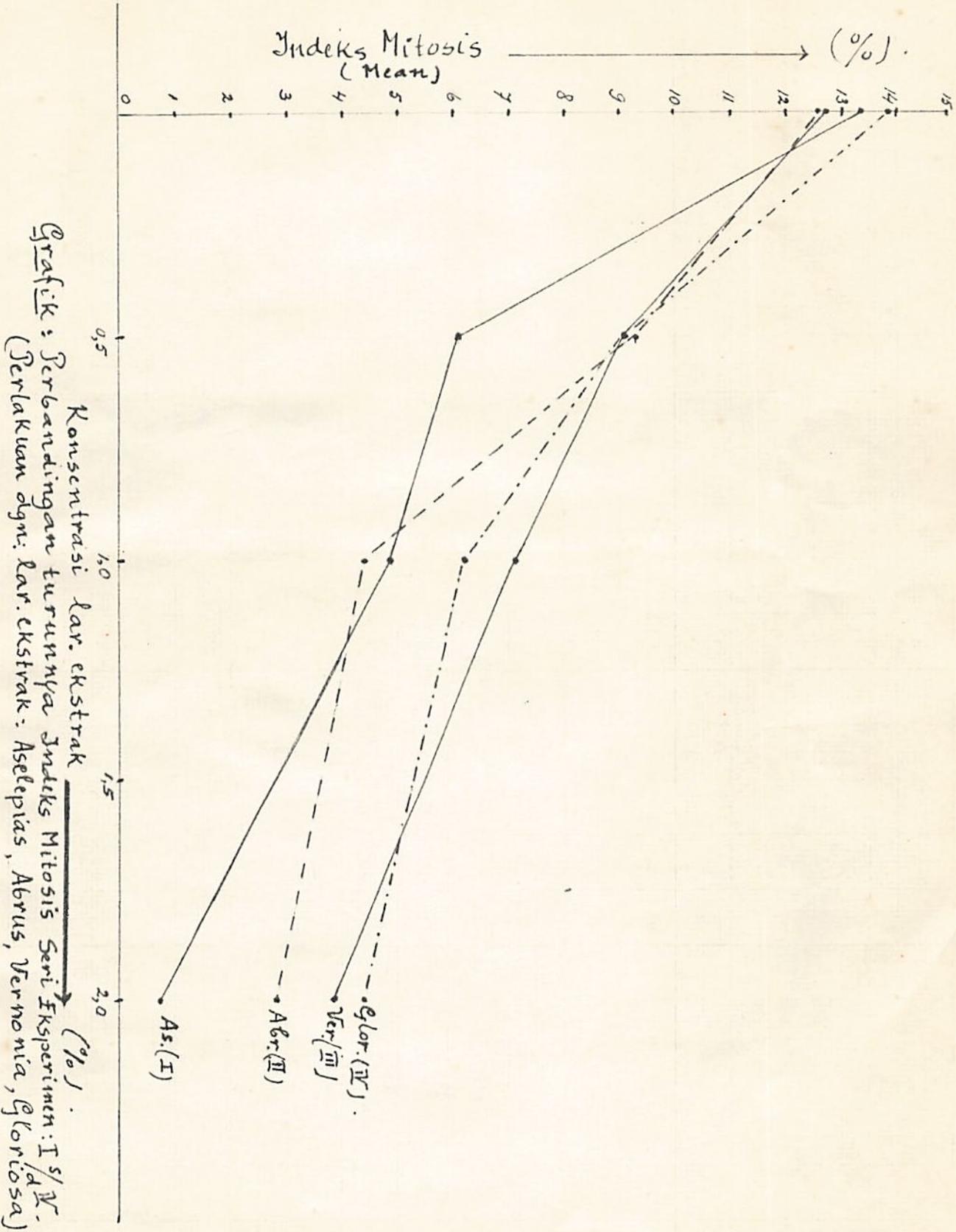
Urutan/Ranking Indeks Mitosis : 11,1      4,1      3,2      1,7  
( A )      ( B      C )      ( D )

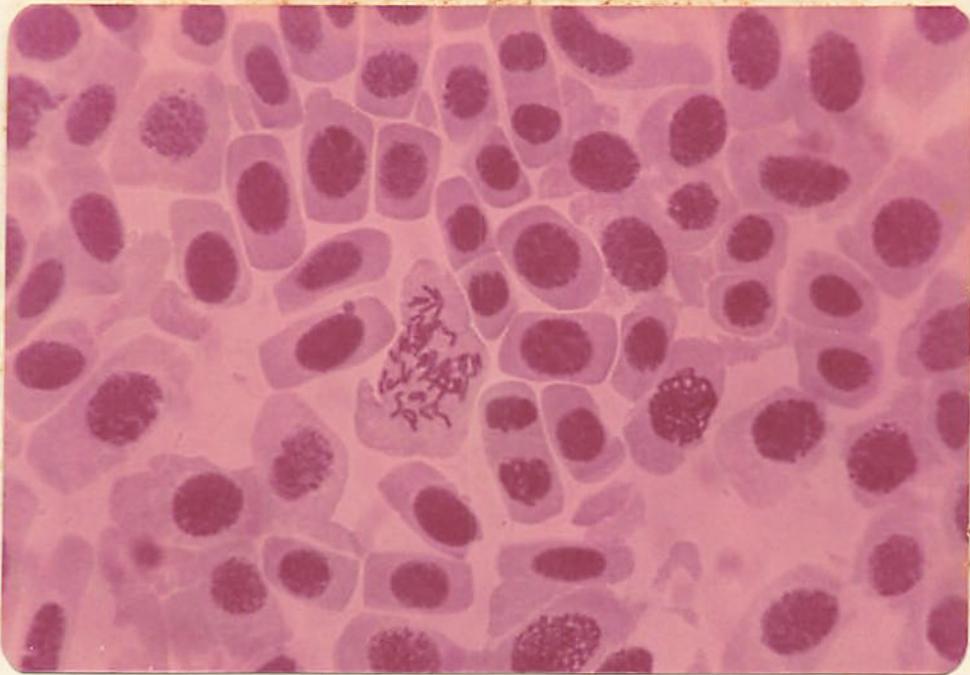
Berdasarkan Analisa Varian, ternyata setiap dua Mean Indeks Mitosis berbeda secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ), kecuali antara dua Mean I.M. yang diberi garis dibawahnya (BC).



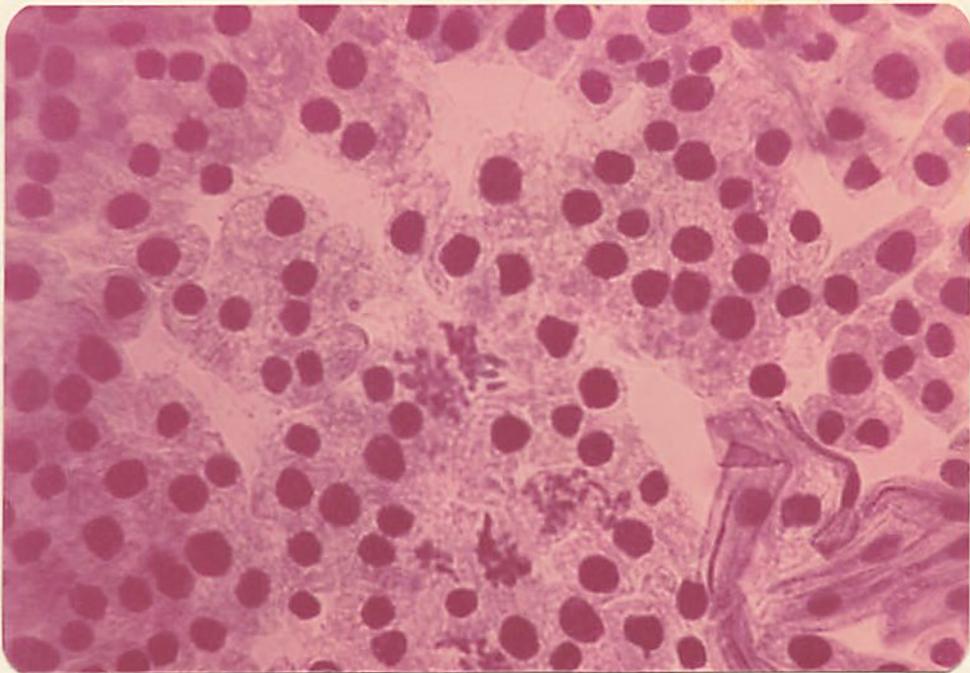
MILIK  
PERPUSTAKAAN  
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"  
SURABAYA



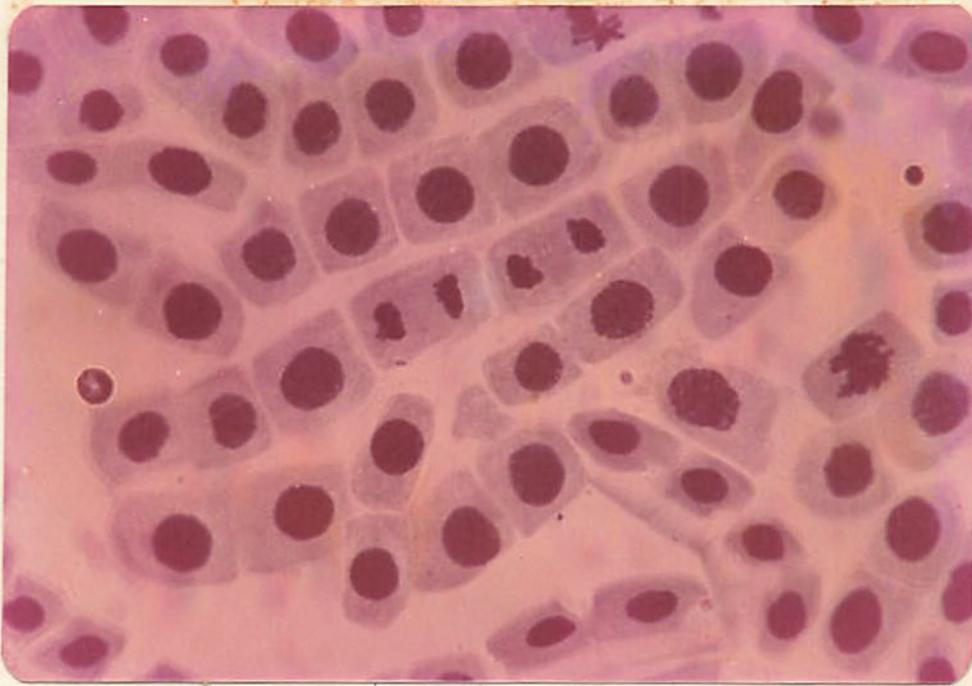




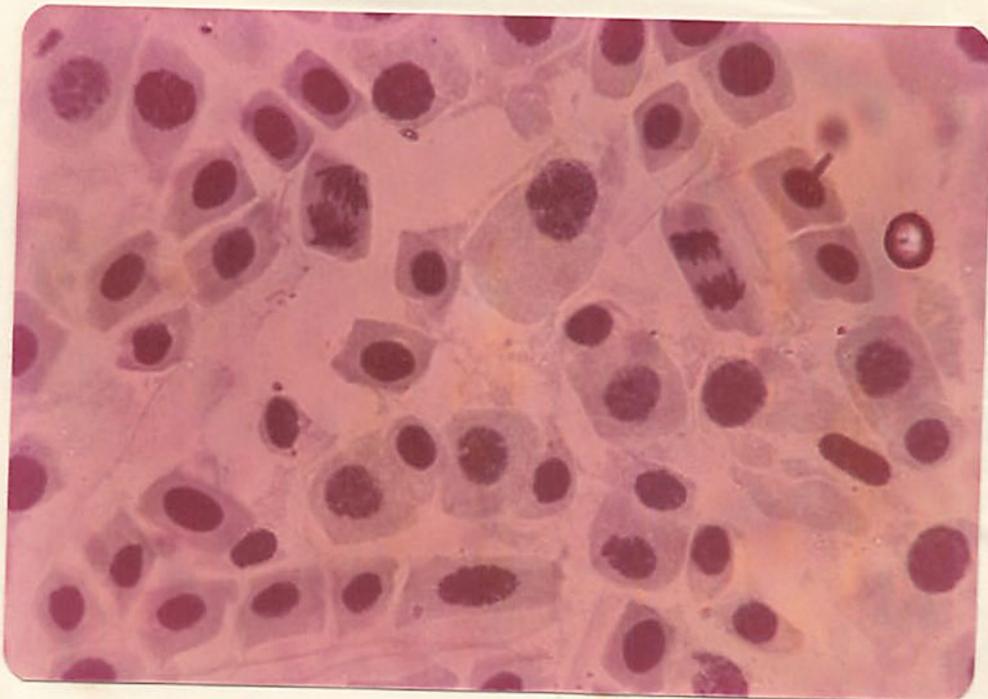
Gbr. 6. Kelsinan Meta-anafase  
(Perlakuan dengan larutan ekstrak Gloriosa 2%).



Gbr. 7. Kelsinan/kerusakan kromosom  
(Perlakuan dengan larutan ekstrak Scurrula 2½%).



Gbr.8. Inter-, pro-, meta-, telo-fase.  
(kelompok kontrol).



Gbr.9. Inter-, pro-, ana-fase.  
(Kelompok kontrol).



K E S I M P U L A N :1. Hambatan Mitosis :

- 1.1. Ekstrak dari : Asclepias curassavica L. (Asclepiadaceae), Abrus precatorius L. (Papilionaceae), Vernonia cinerea Less (Compositae), Gloriosa superba L. (Liliaceae), pada konsentrasi 0,5%, 1%, 2% dan ekstrak dari Scurrula atropurpurea (Bl) Danzer (Loranthaceae) pada konsentrasi 1%, 2,5%, 5%, menghambat mitosis sel-sel meristem ujung akar Allium cepa secara signifikan ( $P \leq 0,01$ ).
- 1.2. Kenaikan konsentrasi larutan ekstrak pada tiap-tiap kelompok eksperimen dari semua seri eksperimen, diikuti dengan menurunnya Indeks Mitosis. Khusus pada kelompok eksperimen yang mendapat perlakuan larutan ekstrak Gloriosa superba & Scurrula atropurpurea, kenaikan konsentrasi juga diikuti dengan menurunnya Indeks Mitosis, tetapi tidak selalu signifikan ( $P = 0,01$ ).
- 1.3. Pada konsentrasi tertentu (2%) larutan ekstrak Asclepias curassavica menunjukkan gejala menghambat mitosis (mitotik inhibitor) yang terkuat diantara ekstrak tanaman tersebut diatas.

2. Beberapa kelainan :

- 2.1. Pada perlakuan dengan larutan ekstrak Vernonia cinerea (konsentrasi 0,5%, 1%) dan ekstrak Scurrula atropurpurea (konsentrasi 2,5%) diketemukan adanya sejenis "aberasi kromosom".
- 2.2. Pada perlakuan dengan larutan ekstrak Gloriosa superba (konsentrasi 2%) diketemukan "kelainan meta-anafase" yang memberi petunjuk rusaknya aparatus Mitosis.



DAFTAR KEPUSTAKAAN/REFERENSI

1. Altman, Philip L., and Dorothy S. Dittner. 1972. *Biology Data Book*. Maryland, Second, ed., vol.I, 119 - 296, 672 - 743.
2. Achenbach, H. 1977. *Progress in the Chemistry of Alkaloids with Pharmacological or Biological Activities*. Springer Verlag, Berlin, Heiderberg, New York.
3. Barclay, Arthur S., Robert E. Perdue, Jr. 1976. *Distribution of Anti-cancer Activity in Higher Plants*. *Cancer Treat Rep* 60 : 1081 - 113.
4. Backer, C.A. 1968. *Flora of Java*. Wolters, Noordhoff, N.V. Groningen.
5. Bhuyan, B.K., L.G. Scheidt, and T.J. Fraser. 1972. *Cell Cycle Phase Specificity of Anticancer Agents*. *Cancer Research* 32 : 398 - 407.
6. Braun, Armin C. 1969. *The Cancer Problem*. Columbia University Press, New York, London.
7. Brule, G. 1973. *Drug Therapy of Cancer*. WHO, Geneva, 450 - 452.
8. Colls, B.M. 1974. *Chemotherapy of Cancer*. *Asian J. Mod. Med.* 10 : 450 - 452.
9. Cowdry, E.V. 1955. *Cancer Cells*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London.
10. Cordell, G.A. 1977. *Recent Experimental & Clinical Data Concerning Anti tumor & Cytotoxic Agents from Plants*. Springer Verlag, Berlin Heiderberg, New York.
11. Cordell, G.A., and Norman R. Farnworth. 1976. *Experimental Antitumor Agents from Plants, 1974 - 76*. *Lloydia*, 40 : 1 - 36.
12. Datur, J.F. 1964. *Medical Plants of India and Pakistan*. D.B. Taraporevala Sons & Co, Trivete LTD, Bombooy.
13. Eigsti, O.J.P. Dustin, Jr. 1957. *Colchicine*. The Iowa State College-Press.
14. Farnsworth, N.R., A.S. Bingel. 1977. *Problem and Prospects of Discovering New Drugs from Higher Plants by Pharmacological Screening*. Springer Verlag, Berlin Heiderberg, New York.



15. Fodstad, Oystein, Sjur Olsnes, Alexander Pihl.\* Inhibitory Effect of Abrin & Ricin on the Growth of Transplantable Murine Tumors and of Abrin on Human Cancers in Nude Mice. *Cancer Research* 37 : 4559 - 4567. \*1977.
16. Fornelli, Franca, et al. 1978. Effects of Adriamycin on DNA Synthesis in Mouse and Rat Heart. *Cancer Res.* 38 : 3286 - 3292.
17. Greenwald, Edward S. 1973. *Cancer Chemotherapy*, second ed. Medical Examination Publishing Co. Inc. USA.
18. Hartwell, Jonothan, L. 1976. Types of Anticancer Agents Isolated from Plants. *Cancer Treat Rep* 60 : 1031 - 1067.
19. Hegnauer, H. 1976. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Band 4, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart.
20. Henning, Henry, Delores Michael, and Elroy Patterson, 1973. Enhancement of Skin Tumorigenesis by a single Application of Croton Oil before or soon after Initiation by Urethan. *Cancer Res.* 33 : 3130 - 3134.
21. Herout, V. 1971. *Chemotaxonomy of the Family Compositae*. Springer Verlag, Berlin, Heiderberg, New York, 93 - 107.
22. Hocking, George M. 1976. *Asclepiasdis Curassaviceae Herba et Radix*, *Quart. J. Crude Drug Res.* 14 : 61 - 63.
23. Huang, C., You Hou, J.J. Wang, 1973. Effects of Antitumor Agent, Epidophyllotoxin on Growth and Chromosomes in Human Hematopoietic Cell Lines. *Cancer Res.* 33 : 3123 - 3129.
24. Kimler, Bruce F., Martin H. Schnoderman. 1977. Screening of Cancer Chemotherapeutic Agents with the Mitotic Selection Procedure. ↵
25. Kuo-Hsiung Lee, et al., 1977. Antitumor Sesquiterpene Lactones from *Helenium Microcephalum*. *Phytochemistry*, 16 : 393 - 395.
26. Klener, Povel. 1974. *Vinca Alkaloids*. Universita Karlova. Praha.



27. Martin, A.N. 1975. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.
28. Masaru Oguro, Geoffrey A. Cordell, and Norman R. Farnsworth. 1978. Anticancer Sesquiterpen Lactones of *Michelia compressa* (Magnoliaceae) *Phytochemistry* 17 : 957 - 996).
29. Niyamoto, Tadaaki, et al. 1978. Effectiveness of Sequential Combination of Bleomycine and Mitomycin-C on the Advanced Cervical Cancer 41 : 403 - 414.
30. Oliver Bever, B. 1971. Vegetable Drugs for Cancer Therapy. *Quart. J. of Crude Drug Research* 11 : 1665 - 1680.
31. Regina Wen-Jen Wang, et al. 1977. Antimitotic & Antitubulin Activity of Tumor Inhibitor Stegenacin. *Cancer Res.* 37 : 3071 - 3079.
32. Recher, Louis, Hilary Chan, Letty Briggs, and Nikko Parry. 1972. Ultrastructural Changes Inducible with the Plant Alkaloid Camptothecin. *Cancer Research* 32 : 2495 - 2501.
33. Russel, J.A., et al. 1978. Combination Chemotherapy of Metastatic Breast Cancer in Vincristine, Adriamycin, and Prednisolone. *Cancer Res.* 41 : 396.
34. Schepartz, Saul A. 1977. Antitumor Screening Procedures of the National Cancer Institute. *The Javene Journal of Antibiotics.* XXX Suppl. : S 35 - S 40.
35. Snedecor, G.W. & Cochran WG, *Statistic Methods*, 6<sup>th</sup> edition, The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA.
36. Sudorman Mardisiwojo, et al. 1968. *Cabe Puyang*, jild I, II. Karta Wreda, Jakarta.
37. Sticker, O. 1977. *Plant Mono -, Di- and Sesquiterpenoids with Pharmacological and Therapeutic Activity*. Springer Verlag, Berlin - Heiderberg, New York.
38. Steenis, J. van, 1975. *Flora of Java*. PT Pradnya Paramita, Jakarta.



39. Strong, James E, Stanley T. Crook. 1978. DNA Breakage by Thallysomy-  
cin. *Cancer Res.* 38 : 3322 - 3326.
40. Syed, Ibrahim. 1976. The Effect of Caffeine. *Journal of the American  
Pharmateutical Association.* NS 16 : 568 - 572.
41. Stryckmans, PA., J. Manaster, and M. Soequet 1970. The Effect of  
Deunomycine on Proliferation and Survival of Human Leukemic Blast in  
vivo Recent Result in Cancer Research. Springer Verlag, Berlin,  
New York, Heiderberg.
42. Theiss, Jeffrey C, and Michael B. Shimkin. 1978. Inhibiting Effect  
of Caffeine on Urethan - induced Lung Tumors in Strain A Mice.  
*Cancer Res.* 38 : 1757 - 1761.
43. Tsuboi, Kenneth K., and Linda K. Kwong. 1978. Antiprolitive Agents  
and Differential Survival between Normal and Cancer Cells.  
*Cancer Research* 38 : 3745 - 3750.
44. Valeriote, Fredick, Teresa Vietti, and Sandra Tolen. 1973. Kinetics  
of the Lethal Effect of Actinomycin D on Normal and Leukemic Cells.  
*Cancer Res.* 33 : 2658 - 2666.
45. Vester, Frederic, et al. 1968. The Inhibitory Influence of Basic  
Proteins from *Viscum album* on RNA Synthesis in Yoshida Ascites Cells.  
*Chemical Abstracts* 69, No. 9.
46. Wilson, Andrew, et al. 1975. *Applied Pharmacology* Churchill, Living-  
stone, London, New York.
47. Willey, R.L. 1971. *Microtechniques*, Mac Millan Publishing Co, Inc.  
New York.

