

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara diartikan sebagai keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Kanker payudara merupakan salah satu tipe kanker yang paling banyak menyebabkan kematian di dunia setelah kanker paru-paru, kanker perut, kanker hati, dan kanker usus (Jemal *et al.*, 2009). Persentase kematian terhadap kanker di Indonesia pada tahun 2014 adalah sebesar 0,6% dan kanker payudara berada di urutan pertama dengan jumlah kematian sebanyak 48.998 kejadian (WHO, 2014).

Tindakan medis untuk mengobati kanker biasanya menggunakan kemoterapi, operasi, dan radioterapi, namun banyak menimbulkan efek samping dan biaya yang dibutuhkan tinggi, sehingga diperlukan pengobatan menggunakan alternatif lainnya (Arifianti *et al.*, 2014). Alternatif yang dapat digunakan adalah dengan melalui pendekatan ko-kemoterapi yaitu kombinasi penggunaan agen kemoterapi dengan bahan alam maupun sintetis (Meiyanto, 2012). Obat-obat dari bahan alam Indonesia yang telah diketahui berpotensi dalam melawan sel kanker yaitu alkaloid vinka (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin), takson (paklitaksel, dosetaksel), podofilotoksin dan turunannya (topotekan, irinotekan), serta antrasiklin (doksorubisin, daunorubisin, epirubisin dan idarubisin) (Safarzadeh *et al.*, 2014).

Salah satu tanaman obat Indonesia yang telah dikenal sebagai alternatif pengobatan pada penyakit kanker adalah bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.). Tanaman bawang dayak sering digunakan sebagai obat tradisional terutama pada pengobatan kanker payudara oleh masyarakat borneo (Kalimantan) (Kuntorini, 2010). Bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) diketahui memiliki kandungan senyawa seperti *eleutherine*, *elecanacine*, *eleutherol*, dan *eleutherinone* (Hara *et al.*, 1997). Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas antikanker dari umbi bawang dayak. Hasil penelitian menunjukkan

bahwa ekstrak umbi bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik paling tinggi terhadap sel T47D pada fraksi semipolar dengan nilai IC_{50} 147,124 $\mu\text{g/mL}$ (Fitri *et al.*, 2014). Sudarmawan (2009) juga membuktikan bahwa umbi bawang dayak memiliki aktivitas antikanker terhadap sel T47D ditunjukkan dengan nilai IC_{50} untuk fraksi etanol sebesar 125 $\mu\text{g/mL}$.

Tanaman obat lainnya yang telah digunakan sebagai agen pada pengobatan kanker adalah tanaman sirsak. Bagian dari tanaman sirsak yang dikenal dalam pengobatan kanker adalah daun, buah serta biji dan telah dibuktikan memiliki efek antikanker terhadap sel kanker payudara T47D (Fidianingsih & Handayani, 2014). Kandungan senyawa dalam buah sirsak diantaranya alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol dan steroid tak jenuh serta steroid bebas (Arifianti *et al.*, 2014). *Annonaceous acetogenins* merupakan senyawa golongan flavonoid yang berperan dalam aktivitas antikanker pada biji sirsak dan merupakan senyawa aktif yang terdapat pada daun, buah dan biji sirsak (Taylor, 2002). Salah satu bagian dari tumbuhan sirsak yang telah diketahui memiliki aktivitas antikanker adalah biji sirsak. Biji sirsak memiliki aktivitas antikanker terhadap sel T47D yang dibuktikan dengan nilai IC_{50} sebesar $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/mL}$ (Arifianti *et al.*, 2014) dan 87,711 $\mu\text{g/mL}$ (Widodo, 2013).

Agen kemoterapi yang sering digunakan sebagai pengobatan pada kanker payudara diantaranya golongan antimetabolit (metotreksat, 6-merkaptopurin), antrasiklin antibiotik (doksorubisin, epirubisin), agen pengalkilasi (carboplatin, cisplatin), penghambat topoisomerase (etoposid, irinotekan) dan agen aktif tubulin (vinkristin, vinblastin, paklitaksel dan doksetaksel) (DiPiro *et al.*, 2008). Salah satu obat yang sering digunakan pada kanker payudara adalah metotreksat. Metotreksat merupakan senyawa yang secara luas digunakan untuk pengobatan kanker terutama pada wanita yang mengalami kanker pada tahap metastasis koriokarsinoma (Hertz *et al.*, 1961). Metotreksat bebas (*Free MTX*) setelah diuji aktivitas antikanker pada sel T47D menunjukkan nilai IC_{50} yaitu sebesar $78.23 \pm 3.12 \text{ nM}$ ($0,034\text{-}0,037 \mu\text{g/mL}$) (Taheri *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian diatas dapat diketahui bahwa umbi bawang dayak, biji sirsak dan metotreksat masing-masing memiliki aktivitas terhadap sel kanker

T47D dibuktikan dengan nilai IC_{50} . Penelitian mengenai kombinasi antara umbi bawang dayak dan biji sirsak dengan obat metotreksat saat ini masih belum ditemukan. Penelitian mengenai kombinasi antara ekstrak etanol umbi bawang dayak dan biji sirsak dengan obat metotreksat diharapkan dapat menaikkan efek sitotoksik terhadap sel kanker T47D dibandingkan apabila masing-masing agen digunakan secara tunggal. Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian terhadap aktivitas antikanker kombinasi ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dan biji sirsak (*Annona muricata*) dengan metotreksat terhadap sel T47D.

A. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Berapa nilai IC_{50} dari ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dan biji sirsak (*Annona muricata*) ?
2. Berapa nilai Indeks Kombinasi (IK) dari ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dengan metotreksat ?
3. Berapa nilai Indeks Kombinasi (IK) dari ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata*) dengan metotreksat ?
4. Bagaimana hasil fitokimia ekstrak etanol umbi bawang dayak dan biji sirsak ?

B. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui nilai IC_{50} dari ekstrak etanol umbi bawang dayak dan biji sirsak.
2. Mengetahui nilai Indeks Kombinasi (IK) dari ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dengan metotreksat.
3. Mengetahui nilai Indeks Kombinasi (IK) dari ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata*) dengan metotreksat.
4. Mengetahui fitokimia ekstrak etanol umbi bawang dayak dan biji sirsak.

D. Tinjauan Pustaka

1. Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.)

a. Taksonomi Bawang Dayak



Gambar 1. Tumbuhan Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.)

Taksonomi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) dapat dijelaskan sebagai berikut: (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Jilid II, 2001)

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Ordo : Liliales

Famili : Liliaceae

Genus : *Eleutherine*

Spesies : *Eleutherine americana* Merr. ex K. Heyne

Sinonim dari *E. americana* Merr.: *Eleutherine bulbosa* (Mill.); *Eleutherine palmifolia* (Merr.), *Eleutherine anomala* Herb.; *Eleutherine longifolia* Gagnep.; *Eleutherine plicata* (Sw.) Herb.; *Eleutherine plicata* Herb. (Kew, 2015).

b. Kandungan Kimia

Umbi bawang sabrang atau sering dikenal sebagai bawang dayak atau bawang hantu (*ghost onion*) merupakan tanaman khas dari Kalimantan Tengah. Tanaman ini sering digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat dayak pada pengobatan beberapa macam penyakit seperti kanker payudara dan kolon, hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterol dan stroke (Galingging, 2009). Penelitian telah menunjukkan bahwa *Eleutherine bulbosa* (Mill) Urb. mengandung naftokuinon dan derivatnya seperti *elecanacine*, *eleutherine*, *eleutherol*, dan *eleuthernon* (Hara *et al.*, 1997). Naftokuinon memiliki aktivitas biologis sebagai antimikroba, antivirus, antiinflamasi, antiparasitik. Naftokuinon juga memiliki aktivitas antikanker dan antioksidan yang biasanya dapat ditemukan dalam bentuk glikosida pada sel vakuola tumbuhan (Babula *et al.*, 2005). Kandungan kimia yang terdapat dalam bawang dayak adalah flavonoid dan polifenol (Depkes RI, 2001)

2. Sirsak (*Annona muricata*)

a. Taksonomi Sirsak



Gambar 2. Tumbuhan Sirsak (*Annona muricata*)

Taksonomi tumbuhan sirsak dapat dijelaskan sebagai berikut: (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Jilid II, 2001)

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Ordo : Ranunculales
 Famili : Annonaceae
 Genus : *Annona*
 Spesies : *Annona muricata* L.

b. Kandungan Kimia

Tumbuhan sirsak (*Annona muricata*) merupakan salah satu jenis tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat-obatan. Tumbuhan sirsak dapat digunakan sebagai pengobatan pada berbagai penyakit seperti gatal-gatal pada kulit hingga tumor dan kanker. Bagian tumbuhan seperti buah, daun, akar, biji, bunga serta kulit batang merupakan bagian dari tumbuhan sirsak yang dapat digunakan sebagai obat (Ardraviz, 2012). Kandungan kimia yang terdapat dalam buah sirsak adalah alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol dan steroid tak jenuh serta steroid bebas (Arifianti *et al.*, 2014).

Secara umum buah sirsak mengandung banyak karbohidrat, terutama fruktosa. Biji sirsak bersifat racun dan dapat berfungsi sebagai insektisida alami, sama seperti biji srikaya. Daun sirsak memiliki kemampuan dalam menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis serta fungsi lainnya seperti antidiare, analgetik, antidisentri, antiasma, *anthelmentic*, dilatasi pembuluh darah, stimulasi pencernaan, dan mengurangi depresi (Mc Laughlin, 2008).

3. Kanker

a. Definisi

Kanker (neoplasma, tumor, atau malignansi) merupakan kelompok penyakit yang memiliki karakteristik pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal secara tidak terkontrol. *Metastase* tumor menuju ke tempat yang jauh umumnya

memiliki efek yang lebih besar dibandingkan tumor primer pada kejadian komplikasi dan kualitas hidup serta kematian pasien. Sel kanker tidak merespon proses normal yang mengatur pertumbuhan, fungsi dan kelangsungan hidup sel, dan juga tidak dapat membawa fungsi fisiologis dari bagian diferensiasi normal suatu sel (pematangan sel).

Sel kanker biasanya dideskripsikan sebagai sel yang memiliki aktivitas diferensiasi yang rendah dan belum matang. Karakteristik lain dari sel kanker yaitu kemampuan dalam menyerang jaringan normal yang berdekatan dan berubah dari tumor primer (*metastasize*) dan berjalan melewati darah atau limfe untuk membentuk tumor baru (*metastase*) di tempat yang jauh. Sel kanker memiliki kemampuan dalam merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan pembelahan sel secara terus-menerus dapat berkontribusi dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel yang berjalan terus (Allbredge *et al.*, 2013).

Metastasis adalah proses pertumbuhan dari kanker yang sama dan ditemukan tidak jauh dari tumor primer. Kanker biasanya menyebar melalui dua jalur: hematogenous (melalui aliran darah) atau melalui limfatik (pengaliran melalui nodus limfa terdekat). Sel berbahaya yang bergerak dari tumor primer menemukan lingkungan yang sesuai untuk tumbuh. Sel yang berbahaya telah dipercaya dalam mensekresikan mediator yang merangsang pembentukan pembuluh darah untuk tumbuh dan persediaan oksigen, proses tersebut merupakan angiogenesis. Lokasi metastasis umumnya terdapat pada otak, tulang, paru-paru, dan hati. Maka dari itu, pasien perlu sadar dan diberikan edukasi bahwa sel kanker payudara dapat melakukan *metastasize* ke otak, sehingga kemungkinan seorang individu tidak memiliki kanker otak dan kanker payudara namun sel kanker payudara yang melakukan metastasis ke otak (DiPiro *et al.*, 2008).

4. Kanker Payudara

Karsinoma payudara merupakan jenis kanker yang ganas, berasal dari sel epitel yang melapisi duktus atau lobulus (Mcdonald, *et al.*, 1997). Payudara tersusun atas berbagai macam struktur yang berbeda termasuk lemak, otot, saluran

dan lobulus. Lobulus berasal dari jaringan glandular yang berbentuk seperti formasi jari untuk membentuk lobulus dari sel epitel berlapis dua. Saluran yang terhubung dengan lobulus merupakan saluran penseksresi susu menuju puting susu. Kanker payudara diartikan berdasarkan dimana tumor berasal. Dua macam tipe histologi kanker payudara yang paling umum adalah karsinoma duktal dan lobular. Tumor duktal juga dapat diklasifikasikan sebagai *invasive ductal carcinoma* apabila tumor menyerang melalui dasar membran dari saluran, atau *ductal carcinoma in situ* (DCIS), apabila tidak menyerang dasar membran (DiPiro *et al.*, 2008).

Menurut ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) tahun 2003, pasien yang memiliki faktor terhadap predisposisi karsinoma payudara adalah:

- a. Usia diatas 30 tahun
- b. Usia diatas 25 tahun yang anggota keluarganya: ibu, saudara perempuan ibu, saudara perempuan satu ibu pernah menderita kanker payudara
- c. Tidak menikah
- d. Menikah tetapi tidak pernah melahirkan anak
- e. Melahirkan anak pertama sesudah umur 35 tahun
- f. Tidak pernah menyusui anak
- g. Mengalami trauma berulang kali pada payudara
- h. Mengalami lesi fibrokistik yang luas
- i. Menarche pada usia yang sangat muda
- j. Mengalami radiasi sebelumnya pada payudara
- k. Cenderung ke obesitas
- l. Pernah operasi pada payudara atau alat reproduksi
- m. Pernah mendapatkan terapi hormonal yang lama
- n. Beban mental/ stres yang berat
- o. Usia menopause lebih dari 55 tahun
- p. Mempunyai karsinoma payudara kontralateral
- q. Diet tinggi lemak

5. Sel T47D

Sel T47D merupakan suatu *continuous cell line* yang berasal dari isolasi terhadap jaringan tumor duktal payudara seorang wanita dengan usia 54 tahun. Pada penelitian *in vitro*, *continuous cell line* sering digunakan karena penangannya yang mudah, memiliki kemampuan replikasi tidak terbatas, memiliki homogenitas tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock*. Sel T47D dikultur pada media DMEM + 10% FBS + 2 mM L-Glutamin lalu di inkubasi pada inkubator CO₂ 5% dengan suhu 37 °C. Jenis sel kanker payudara T47D mengekspresikan protein p-53 yang mengalami mutasi. *Missence mutation* terjadi pada residu 194 (pada *zinc-binding domain*, L2), sehingga p-53 tidak dapat melakukan ikatan terhadap *response element* yang terdapat pada DNA. Kejadian tersebut menyebabkan berkurang bahkan hilangnya kemampuan protein p-53 untuk melakukan regulasi siklus sel. Sel T47D merupakan jenis sel kanker payudara ER/PR-Positif. Proliferasi dari sel T47D dapat meningkat dengan adanya induksi esterogen eksogen (CCRC, 2017).

6. Metotreksat

Metotreksat merupakan senyawa yang secara luas digunakan untuk pengobatan kanker terutama pada wanita yang mengalami kanker pada tahap metastasis koriokarsinoma (Hertz *et al.*, 1961). Metotreksat merupakan golongan obat antimetabolit yang bekerja dengan cara masuk dalam materi pembentuk inti sel baru atau berikatan dengan berbagai enzim vital dalam sel secara tetap sehingga mencegah proses pembelahan sel yang normal (Badan POM RI, 2008).

Indikasi metotreksat yang tertera pada label adalah sebagai pengobatan pada neoplasma tropoblastik; leukimia; psoriasis; *rheumatoid arthritis* (RA), termasuk *polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis* (JRA); karsinoma pada payudara, kepala dan leher, serta paru-paru; osteosarkoma; sarkoma pada jaringan lunak; karsinoma pada saluran gastrointestinal, esofagus, testis; limfoma. Metotreksat merupakan antimetabolit folat yang memiliki mekanisme menghambat sintesis DNA. Ikatan metotreksat dengan *dihydrofolate* reduktase yang takterbalikkan, menghambat pembentukan folat yang tereduksi, dan

thymidylate sintase, menghasilkan efek penghambatan pada sintesis purin dan *thymidylic acid*. Metroteksat bersifat spesifik terhadap siklus sel terutama fase S pada siklus sel (Aberg *et al.*, 2008).

5. MTT Assay

Microculture Tetrazolium Salt (MTT) Assay merupakan suatu metode yang memiliki mekanisme dalam mereduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4,5-dimetil thiazol-2il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) oleh sistem reduktase. Rantai respirasi di dalam mitokondria sel-sel yang hidup mengandung suksinat tetrazolium yang membentuk kristal formazan berwarna ungu dan tidak larut air. Reagen *stopper* ditambahkan untuk melarutkan kristal ungu formazan yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan ELISA *reader*. Intensitas warna ungu yang terbentuk adalah proporsional atau setara dengan jumlah sel hidup. Apabila intensitas warna ungu yang dihasilkan semakin besar, maka jumlah sel yang hidup semakin banyak (Meiyanto *et al.*, 2017).

6. Ko-Kemoterapi

Ko-kemoterapi merupakan suatu pendekatan dalam pengobatan antikanker dengan melalui kombinasi antara agen kemoterapi dengan agen kemopreventif untuk meningkatkan efikasi dibandingkan jika suatu agen kemoterapi hanya diberikan secara tunggal serta untuk menurunkan toksisitas terhadap jaringan normal (Meiyanto, 2012). Kemoprevensi memiliki pengertian sebagai suatu usaha dalam penggunaan agen kemopreventif baik yang berasal dari bahan alam maupun sintesis, baik tunggal maupun campuran untuk mencegah, menghambat dan mengembalikan fungsi normal proses perkembangan penyakit (Surh, 1999; Meiyanto, 2012). Penelitian mengenai ko-kemoterapi telah dilakukan oleh Maryuti, *et al.* (2011) dengan judul “Sinergisitas efek sitotoksik kombinasi arekolin dan doksorubisin pada sel kanker serviks HeLa” dalam rangka mengurangi toksisitas doksorubisin yang biasanya dikaitkan *dose-dependent toxicity*. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa arekolin memiliki potensi sebagai agen ko-kemoterapi ditunjukkan dengan nilai sinergis

yang dihasilkan dari kombinasi antara kedua agen tersebut. Penelitian lain juga telah dilakukan oleh Fita, *et al.* (2015) mengenai uji kombinasi antara obat doksorubisin dengan ekstrak metanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) terhadap sel kanker payudara T47D. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi antara ekstrak metanol daun kenikir dan doksorubisin pada konsentrasi 130 µg/mL-41 nM; 195 µg/mL-41 nM; dan 130 µg/mL-27,33 nM menunjukkan hasil yang singergis ditunjukkan dengan nilai indeks kombinasi secara berturut-turut adalah 0,2; 0,3 dan 0,3.

E. Landasan Teori

Penelitian telah dilakukan untuk menetapkan efek sitotoksik dari bawang sabrang [(*Eleutherine bulbosa* (Mill)) sinonim dari *Eleutherine americana* Merr] dan siklus sel pada sel T47D menggunakan metode MTT. Uji sitotoksik pada penelitian mengenai efek pada inhibisi siklus dan apoptosis sel pada ekstrak bawang sabrang (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) pada sel kanker payudara menghasilkan nilai IC_{50} untuk ekstrak dengan pelarut n-heksana, etil asetat dan etanol secara berturut-turut yaitu 265,023 $\mu\text{g/mL}$; 147,124 $\mu\text{g/mL}$ dan 3782,29 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan penelitian tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak bawang sabrang dengan pelarut etil asetat memiliki aktivitas antikanker paling tinggi dengan nilai IC_{50} 147,124 $\mu\text{g/mL}$ (Fitri *et al.*, 2014). Uji fitokimia menunjukkan bahwa senyawa yang terkandung dalam umbi bawang dayak adalah flavonoid dan polifenol (Depkes RI, 2001).

Penelitian terhadap efek sitotoksik dari ekstrak biji *Annona muricata* terhadap sel kanker mamalia T47D, HeLa, WiDr dan Raji telah dilakukan dengan menggunakan metode MTT assay. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji *A. muricata* memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai IC_{50} adalah $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/mL}$; $8,91 \pm 4,49 \mu\text{g/mL}$; $40,06 \pm 3,12 \mu\text{g/mL}$ dan $11,24 \pm 4,53 \mu\text{g/mL}$ untuk sel T47D, HeLa, WiDr dan Raji secara berturut-turut. Berdasarkan data di atas maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji sirsak memiliki efek sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC_{50} adalah $20,36 \pm 1,58 \mu\text{g/mL}$ (Arifianti *et al.*, 2014). Penelitian lainnya juga telah dilakukan oleh Widodo (2013) mengenai sitotoksisitas fraksi semipolar ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel T47D dan profil kromatogramnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji sirsak mempunyai aktivitas antikanker dengan nilai IC_{50} sebesar 87,711 $\mu\text{g/mL}$. Uji fitokimia yang dilakukan oleh Arifianti (2014) menyebutkan bahwa kandungan senyawa yang terdapat dalam biji sirsak adalah alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, steroid tak jenuh dan steroid bebas.

Taheri *et al.* (2011) telah membuat penelitian mengenai “Enhanced Anti-Tumoral Activity of Methotrexate-Human Serum Albumin Conjugated Nanoparticles by Targeting with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

(LHRH) *Peptide*". Nilai IC_{50} didapatkan dari pengujian terhadap metotreksat bebas, nanopartikel *MTX-HSA*, nanopartikel *LHRH targeted MTX-HSA* rendah, sedang dan tinggi pada *LHRH receptor positive* sel T47D dan *LHRH receptor negative* sel SKOV3 setelah 24 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metotreksat tunggal (ditunjukkan oleh *free MTX*) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 78.23 ± 3.12 nM (0,034-0,037 μ g/mL).

F. Hipotesis

1. Ekstrak etanol bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.), ekstrak etanol biji sirsak (*Annona muricata*) dan metotreksat memiliki aktivitas antikanker terhadap sel T47D.
2. Kombinasi ekstrak etanol bawang dayak dengan metotreksat, dan kombinasi ekstrak etanol biji sirsak dengan metotreksat memiliki efek sinergis terhadap sel T47D.
3. Golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak umbi bawang dayak adalah flavonoid dan polifenol, sedangkan golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak biji sirsak adalah senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, steroid tak jenuh dan steroid bebas.