

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita wanita dan akan meningkat setiap tahunnya (Jemal *et al.*, 2010). Jumlah kejadian kanker payudara di seluruh dunia hingga tahun 2012 sebanyak 1,7 juta dan 24% dari semua kejadian kanker payudara terjadi di wilayah Asia-Pasifik. Indonesia menempati posisi ketiga setelah China dan Jepang dengan angka kematian terbesar karena kanker payudara (Youlden *et al.*, 2014). Kejadian kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks pada wanita (Tjindarbuni *and* Mangunkusumo, 2002).

Penanganan kanker payudara dilakukan melalui operasi, kemoterapi, terapi hormon dan terapi radiasi (Walsh *and* O'Higgins, 2000). Penggunaan agen kemoterapi masih menjadi prioritas utama dalam pengobatan kanker payudara. Salah satu agen kemoterapi yang dikenal efektif mengobati kanker payudara adalah doksorubisin (Arcamone, 1981). Doksorubisin dapat menghambat siklus sel di fase G1 dan G2 kemudian diikuti apoptosis (Minotti *et al.*, 2004). Namun penggunaan doksorubisin dalam jangka panjang menimbulkan beberapa efek samping termasuk menyebabkan toksisitas pada jantung, hati dan ginjal serta resistensi obat (Tacar *et al.*, 2012). Efek samping dari doksorubisin diantaranya *cardiomyopathy* dan *congestive heart failure* yang dapat menyebabkan kematian (Octavia *et al.*, 2012). Efek samping tersebut berkorelasi positif dengan dosis

kumulatif doksorubisin yang diberikan, sehingga pemberian doksorubisin terbatas oleh dosis dan lama pemberian (Torti *et al.*, 1983).

Salah satu pendekatan yang dikembangkan untuk mengatasi efek samping dari doksorubisin tersebut adalah dengan kokemoterapi. Kokemoterapi merupakan kombinasi dari agen kemoterapi dengan agen kemopreventif untuk mengatasi resistensi obat, meningkatkan efikasi dan mengurangi toksisitas (Sarkar *and* Li, 2006). Agen kemopreventif dapat ditemukan melalui eksplorasi bahan alam terutama tumbuhan. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai agen kemopreventif adalah daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.). Ekstrak metanolik daun kenikir memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D (Pebriana dkk., 2008). Abas *et al.*, (2003) menyebutkan bahwa ekstrak metanolik daun kenikir mengandung kuersetin. Kuersetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai agen antikanker (Lopez-Lazaro, 2002). Senyawa flavonoid dapat larut dalam pelarut metanol (Iloki-Assanga *et al.*, 2015). Kuersetin dapat mengakumulasi sel kanker payudara SK-Br3 pada fase G2/M melalui aktivasi Chk1, cyclin B1 dan induksi fosforilasi Cdc25c (Li *et al.*, 2013). Senyawa kuersetin dalam kulit ari dan biji tartary buckwheat mampu meningkatkan akumulasi sel HepG2 pada fase G2/M (Li *et al.*, 2014).

Kombinasi kuersetin dan doksorubisin menyebabkan akumulasi sel HT29 di fase G2/M (Atashpour *et al.*, 2015). Fita (2016) menyebutkan bahwa kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan doksorubisin mampu menghasilkan efek sitotoksik yang sinergis kuat pada sel kanker payudara T47D dengan nilai *Combination Index* (CI) sebesar 0,2 (129,67 µg/ml-41 nM) dan 0,3 (194,50

$\mu\text{g/ml}$ -41 nM). Hasil penelitian tersebut perlu ditindaklanjuti dengan penelusuran mekanisme molekuler sehingga dapat ditemukan dasar yang kuat untuk mengembangkan potensi daun kenikir sebagai agen kemopreventif. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh dari kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan doksorubisin dalam memodulasi siklus sel kanker payudara T47D.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan penelitian yaitu apakah kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dan doksorubisin berpengaruh terhadap modulasi siklus sel kanker payudara T47D?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dan doksorubisin terhadap modulasi siklus sel kanker payudara T47D.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, yakni :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan doksorubisin terhadap modulasi siklus sel kanker payudara T47D.
2. Menambah data ilmiah mengenai potensi daun kenikir sebagai agen pendamping kemoterapi.

E. Tinjauan Pustaka

1. Kanker Payudara

Kanker menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Jenis kanker yang paling banyak diderita wanita adalah kanker payudara (Tjindarbumi *and* Mangunkusumo, 2002). Kanker payudara terjadi pada jaringan epitelia payudara sehingga digolongkan sebagai karsinoma. Penelitian menunjukkan bahwa sistem endokrin yang mengontrol perkembangan payudara mempengaruhi risiko terjadinya kanker payudara. Keseimbangan antara proliferasi, diferensiasi dan kematian sel-sel kelenjar payudara berperan penting dalam proses perkembangan tersebut. Akumulasi sejumlah mutasi menyebabkan sel membelah secara berlebihan menjadi tidak sensitif terhadap kontrol seluler. Gangguan dalam keseimbangan ini akan dapat mengakibatkan terjadinya kanker (Kumar *et al.*, 2000).

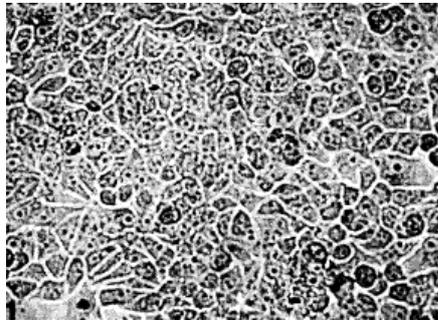
Sel kanker mampu mencukupi sinyal pertumbuhan sendiri, sehingga untuk berproliferasi tidak tergantung pada sinyal mitogenik dari lingkungannya. Sel ini juga tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan. Akibatnya sel kanker akan terus berproliferasi. Kemampuan berproliferasi sel kanker juga diakibatkan oleh adanya enzim telomerase yang mampu menjaga integritas kromosom, sehingga membuat sel ini menjadi immortal. Sel kanker mampu menghindari dari program bunuh diri sel (apoptosis), memacu pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) serta dapat berpindah ke jaringan lain (metastasis) (Hanahan *and* Weinberg, 2011).

Pertumbuhan dan perkembangan kanker payudara melibatkan beberapa jalur seluler yaitu jalur MAPK, RB/E2F, PI3K/AKT/mTOR, dan TP53. Mekanisme molekuler dari jalur tersebut dipengaruhi oleh berbagai macam gen, diantaranya mutasi gen yang berperan dalam pertumbuhan sel dan proliferasi termasuk onkogen HER2, c-MYC, RAS, gen ER, gen yang berperan dalam siklus sel yaitu cyclin D1 dan E, gen tumor supresor RB, TP53, dan PTEN, serta BRCA1 dan 2 (Suter *and* Marcum, 2007). Perubahan ekspresi maupun fungsi dari gen tumor supresor BRCA1, BRCA2 dan p53 tidak sepenuhnya bertanggungjawab dalam tingginya prevalensi kanker payudara. Mutasi atau ketiadaan BRCA1 terdapat pada kurang dari 10% kejadian kanker payudara, sementara itu mutasi p53 terjadi pada lebih dari 30% kejadian kanker payudara. Kehilangan fungsi dari IRF-1 (*Interferon Regulatory Factor-1*) juga berperan penting dalam terjadinya kanker payudara (Bouker *et al.*, 2005).

2. Sel T47D

Sel T47D adalah salah satu jenis sel kanker payudara yang sering digunakan dalam penelitian yang mengekspresikan reseptor estrogen atau ER positif (Holliday *and* Speirs, 2011). Sel kanker payudara T47D merupakan *continuous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun (Keydar *et al.*, 1979). *Continuous cell line* sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi

kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003). Sel kanker payudara T47D (Gambar 1) memiliki morfologi seperti sel epitel.



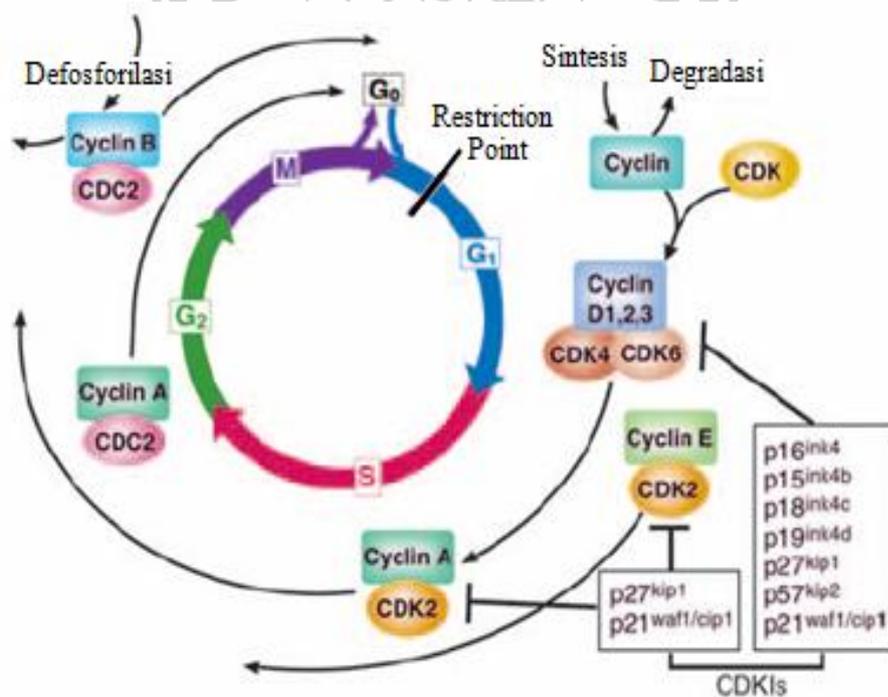
Gambar 1. Morfologi Sel Kanker Payudara T47D (Hay *et al.*, 1994)

Sel ini dikulturkan dalam media DMEM yang mengandung *fetal bovine serum* (FBS) 10% dan 1% antibiotik Penicilin-Streptomycin serta 0,5% fungizone (Nugroho *et al.*, 2013). Sel kanker payudara T47D merupakan sel yang sensitif terhadap doksorubisin (Clynes, 1994). Sel ini mengekspresikan protein p53 yang termutasi sehingga terjadi pengurangan respon terhadap agen yang menginduksi apoptosis dan kemungkinan terjadi resisten terhadap obat antineoplastik yang memiliki target kerusakan DNA (Crawford *and* Bowen, 2002).

3. Siklus Sel

Siklus sel menggambarkan serangkaian peristiwa yang terintegrasi secara erat untuk memberikan kontrol terhadap pertumbuhan dan proliferasi sel. Ketidaksetimbangan fungsi program siklus sel dan apoptosis di dalam sel yang telah termutasi memainkan peran penting dalam perkembangan sel tersebut menjadi sel kanker (King, 2000). Mekanisme siklus sel terbagi ke dalam empat fase utama, yaitu fase G1, fase S (*synthesis phase*), fase G2, dan

fase M (mitosis). Fase G1 adalah fase gap pertama di mana sel mempersiapkan diri untuk proses replikasi DNA. Selama fase G1 sel mengintegrasikan sinyal mitogenik dan inhibitor pertumbuhan serta melalui *restriction point* memastikan siklus sel berlanjut, berhenti atau keluar. Fase selanjutnya terjadi sintesis DNA (fase S), kemudian sel siap memasuki fase G2. Fase gap kedua ini, sel mempersiapkan diri untuk proses pembelahan, kemudian masuk ke fase M. Fase M merupakan fase mitosis, sel mengalami pembelahan (sitokinesis) menjadi dua sel identik. Setelah fase mitosis, sel dapat kembali ke fase G1 untuk melanjutkan siklus sel atau menuju fase G0 (*quiescent cells*) yaitu sel tidak membelah namun fungsi dan pertumbuhan seluler tetap aktif terjadi. Sel pada fase G0 dapat memasuki fase G1 ketika merespon adanya sinyal pertumbuhan (Diaz-Moralli *et al.*, 2013). Regulasi siklus sel dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Regulasi Siklus Sel (Schwartz and Shah, 2005)

Regulator siklus sel terdiri dari dua macam yaitu regulator positif berfungsi untuk memacu siklus sel dan regulator negatif berfungsi untuk menghambat siklus sel. Regulator positif siklus sel berupa protein kinase heterodimer yang terdiri dari subunit katalitik dan subunit regulator. Subunit katalitik yaitu *Cyclin Dependent Kinase/CDK* akan teraktivasi ketika membentuk kompleks dengan subunit regulator yang disebut cyclin. Kompleks cyclin-CDK akan terfosforilasi pada tempat spesifik CDK oleh CDK7/cyclin H yang disebut juga *CDK-Activating Kinase (CAK)*. Kompleks cyclin-CDK yang terbentuk berbeda pada tiap fase dalam siklus sel, tergantung dari cyclin yang diikat. Kompleks cyclin-CDK tertentu akan tersedia dalam jumlah besar ketika fase yang bersangkutan sedang diaktifkan. Sebaliknya, kompleks tersebut akan terdegradasi dengan disertai terbentuknya kompleks cyclin-CDK yang lain ketika akan memasuki fase berikutnya (Diaz-Moralli *et al.*, 2013).

Fase G1 diaktivasi oleh cyclin D/CDK4/6, fase S diaktivasi oleh cyclin A/CDK2, kompleks cyclin A/CDK1 (disebut juga CDC2) mengatur fase G2, sedangkan terjadinya mitosis (fase M) diatur oleh kompleks cyclin B/CDK1 (DiPaola, 2002). Ketika ada sinyal pertumbuhan seperti induksi mitogen akan menginduksi ekspresi Cyclin D membentuk kompleks yang aktif dengan CDK4/6 sehingga menyebabkan sel keluar dari fase G0 dan memasuki fase G1 (Molinari, 2000). Kompleks Cyclin D/CDK4/6 akan memfosforilasi pRb sehingga menyebabkan lepasnya E2F dari kompleks pRb-E2F. Protein E2F merupakan faktor transkripsi Cyclin E, Cyclin A, dan protein-protein lainnya

yang terlibat dalam regulasi *cell cycle*. Cyclin E dan Cyclin A akan membentuk kompleks dengan CDK2 dan melanjutkan fosforilasi pRb (King, 2000).

Regulator negatif terdiri dari CDK *inhibitors* (CDKIs) yaitu CIP/KIP (p21, p27, p57) dan INK 4 (p15, p16, p18, p19). INK4 mengikat dan menghambat cyclin D sehingga tidak terbentuk kompleks dengan CDK2, -4, dan -6. Protein CIP/KIP menghambat terbentuknya kompleks cyclin E/CDK2 dan cyclin A/CDK2. Ekspresi protein CIP/KIP dipacu oleh p53. Protein p53 merupakan protein yang penting dalam kontrol siklus sel dengan memacu sel untuk berhenti (*arrested*) atau apoptosis (Schwartz and Shah, 2005).

Induksi p53 karena kerusakan pada beberapa tipe sel atau kondisi fisiologis tertentu cenderung memacu sel untuk apoptosis daripada istirahat di fase G1. Hilangnya sinyal apoptosis akan menyebabkan instabilitas genomik dan tumorigenesis karena tidak adanya mekanisme eliminasi sel dengan kerusakan genetik. Hal ini dapat terjadi pada progresi karsinogenesis tahap awal yang mengarah terjadinya kerusakan sel genetik yang terus berlanjut. *Cell cycle arrested* menggambarkan mekanisme pertahanan hidup sehingga sel memiliki kesempatan untuk memperbaiki kerusakan DNA. Ketika *checkpoint* tidak berfungsi dan perbaikan DNA belum selesai, maka terjadi aktivasi sinyal apoptosis yang mengarah pada kematian sel (Schwartz and Shah, 2005).

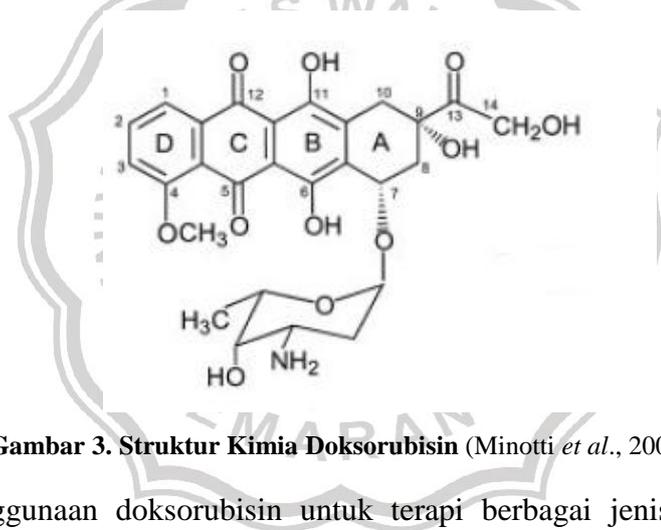
4. Doksorubisin

Doksorubisin merupakan agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam terapi kanker payudara. Doksorubisin termasuk golongan antibiotik antrasiklin yang diisolasi dari *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Minotti *et al.*, 2004). Aktivitas antikanker doksorubisin yaitu melalui mekanisme interkalasi DNA sehingga menghambat sintesis DNA dan proses transkripsi serta menghambat aktivitas enzim topoisomerase II. Metabolisme doksorubisin menghasilkan radikal bebas terutama ROS (*reactive oxygen spesies*). Pembentukan radikal bebas ini akan menginisiasi serangkaian reaksi yang dapat merusak struktur penting dan integritas sel, sehingga sel akan mengalami kematian (Thorn *et al.*, 2011).

Enzim topoisomerase adalah enzim yang dapat berikatan pada DNA guna membuka untai ganda DNA. Penghambatan enzim topoisomerase II menyebabkan kerusakan DNA yang diikuti penghambatan siklus sel di fase G1 dan G2 kemudian diikuti apoptosis (Minotti *et al.*, 2004). Peningkatan akumulasi sel di fase G2 oleh doksorubisin terkait dengan adanya gangguan aktivitas dari p34^{cdc2}/cyclin B, sedangkan akumulasi sel di fase G1 terjadi karena aktivitas CDK-*inhibitory* P16^{INK4A} (Gewirtz, 1999).

Efektivitas klinis doksorubisin berhubungan dengan konsentrasi obat aktual yang dicapai pada pasien yang menjalani pengobatan. Dosis doksorubisin pada pemberian bolus bervariasi antara 15-90 mg/m² dengan konsentrasi maksimal dalam plasma sekitar 5 µM, sedangkan konsentrasi terendah sekitar 0,3 µM. Umumnya konsentrasi awal dalam plasma turun

dikisaran 1-2 μM . Konsentrasi plasma menurun dengan cepat dikisaran 25-250 nM dalam 1 jam, sama dengan konsentrasi yang dicapai dan dipertahankan dengan infus (Gewirtz, 1999). *Clearance* normal doxorubisin diantara 324-809 ml/min/m². Setengah dari obat diekskresikan melalui empedu dalam waktu 5-7 hari pengobatan, sementara itu hanya 5-12% dari obat yang muncul melalui urin pasien, 3% obat muncul dalam urin dalam bentuk doxorubicinol. Setelah 24 jam, 10-20% dari obat diekskresikan melalui tinja dan 50% diekskresikan setelah 150 jam (Tacar *et al.*, 2012). Struktur kimia doxorubisin dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Doxorubisin (Minotti *et al.*, 2004)

Penggunaan doxorubisin untuk terapi berbagai jenis kanker dalam klinik dibatasi oleh timbulnya efek samping berupa *cardiomyopathy* yang dapat berkembang ke arah gagal jantung kongestif yang ireversibel (Lee and Nan, 2012). Doxorubisin mempengaruhi pertumbuhan berbagai jenis sel sehat di dalam tubuh sehingga menyebabkan toksisitas pada jantung, hati dan ginjal (Tacar *et al.*, 2012). Pemaparan sel kanker payudara T47D dengan doxorubisin selama 24 jam menyebabkan peningkatan kadar protein kinase Akt yang terfosforilasi sehingga kemampuan dalam memacu apoptosis akan

menurun. Peningkatan kadar protein kinase Akt yang terfosforilasi tergantung pada dosis doksorubisin dan waktu pemaparan (Li *et al.*, 2005). Penelitian Davis *et al.*, (2003) menunjukkan bahwa ekspresi Bcl-2 dan aktivasi Raf-1 yang berlebihan berperan dalam timbulnya resistensi sel kanker payudara MCF-7 terhadap doksorubisin yang diperkirakan terjadi melalui jalur Raf/MEK/ERK.

Salah satu cara dalam menanggulangi keterbatasan kemoterapi yaitu dengan mengkombinasikan agen kemoterapi dengan agen kemopreventif. Kombinasi dengan agen kemopreventif merupakan salah satu strategi yang efektif dalam meningkatkan potensi dan meminimumkan efek samping agen kemoterapi (Sarkar *and* Li, 2006).

5. Tanaman Kenikir

Tanaman kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) merupakan tanaman tropis yang berasal dari Amerika Tengah dan tumbuh liar di Indonesia serta negara Asia Tenggara lainnya. Daun kenikir yang masih muda dan pucuknya biasa digunakan untuk penyedap dan merangsang nafsu makan dengan dimakan mentah-mentah atau direbus (Priyati, 2010). Tanaman kenikir juga banyak digunakan sebagai obat tradisional di wilayah Asia Tenggara (Cheng *et al.*, 2015). Kenikir berasal dari keluarga Asteraceae yang termasuk tanaman perdu dengan tinggi tanaman sekitar 75-100 cm. Ciri-ciri daun kenikir adalah daun majemuk, helaian daun menyirip rangkap 3-4 atau berbagai menyirip, ujung runcing, tepi rata, panjang 15-25 cm, berwarna hijau (Backer *and* Bakhuizen, 1965). Tanaman kenikir dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Tanaman Kenikir

Klasifikasi tanaman kenikir (Backer *and* Bakhuizen, 1965) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Asteridae
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: <i>Cosmos</i>
Spesies	: <i>Cosmos caudatus</i> Kunth.

Daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) mengandung senyawa bioaktif seperti katekin, asam neoklorogenik, asam kriptoklorogenik, asam kafeat, asam askorbat, kuersetin, beta karoten, antosianin, asam ferulik dan asam klorogenik (Bunawan *et al.*, 2014). Abas *et al.*, (2003) menyebutkan bahwa ekstrak metanolik daun kenikir mengandung kuersetin, kuersetin 3-*O*- β -D-arabinofuranoside, kursetin 3-*O*- α -D-rhamnoside, dan kuersetin 3-*O*- β -D-

glukoside. Penelitian menunjukkan bahwa kenikir berkhasiat sebagai antidiabetes, antihipertensi, anti-inflamasi, anti-osteoporosis, antimikroba, antifungi, dan antioksidan. Aktivitas farmakologis tersebut dikaitkan dengan kandungan senyawa flavonoid dan polifenol dari kenikir (Cheng *et al.*, 2015).

Daun kenikir juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa jenis *cell line* seperti sel HeLa dengan nilai IC_{50} 0,1 mg/ml (Ali *et al.*, 1996), sel leukemia P388 dengan nilai IC_{50} 25 μ g/ml (Lee and Vairappan, 2011), sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} 778,05 μ g/ml (Fita, 2016) dan 344,91 μ g/ml (Pebriana dkk., 2008). Kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan doksorubisin mampu menghasilkan efek sitotoksik yang sinergis kuat pada sel kanker payudara T47D dengan nilai indek kombinasi 0,2 (129,67 μ g/ml-41 nM) dan 0,3 (194,50 μ g/ml-41 nM) (Fita, 2016).

Senyawa flavonoid dapat digunakan untuk pencegahan atau pengobatan kanker. Salah satu senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai agen antikanker adalah kuersetin (Lopez-Lazaro, 2002). Kuersetin mampu menghambat siklus sel di fase G1/S pada sel kanker kolon dan sel kanker leukemia serta dapat menghambat di fase G2/M pada sel kanker payudara dan sel kanker laring (Casagrande and Darbon, 2001). Kuersetin menyebabkan akumulasi di fase G2/M pada sel kanker payudara MCF-7 dengan regulasi cyclin B1, *downregulation cdc2*, dan induksi *Cdk-inhibitor p21* (Choi *et al.*, 2001). Li *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa kuersetin mampu menyebabkan akumulasi sel kanker payudara SK-Br3 pada fase G2/M melalui aktivasi Chk1, cyclin B1 dan induksi fosforilasi Cdc25c.

Kombinasi kuersetin dan doksorubisin mengakumulasi sel HT29 di fase G2/M karena peningkatan cyclin B dan penurunan cyclin E, cyclin D, E2F1, E2F2 (Atashpour *et al.*, 2015).

F. Landasan Teori

Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional dan mengandung senyawa bioaktif salah satunya yaitu kuersetin (Cheng *et al.*, 2015). Kuersetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai agen antikanker (Lopez-Lazaro, 2002). Kuersetin mampu menyebabkan akumulasi di fase G2/M pada sel kanker payudara MCF-7 dengan regulasi cyclin B1, *downregulation* cdc2, dan induksi Cdk-*inhibitor* p21 (Choi *et al.*, 2001). Atashpour *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa kuersetin dapat meningkatkan efikasi dari kemoterapi doksorubisin dosis rendah dalam menghambat proliferasi sel, menginduksi *cell cycle arrest* dan apoptosis pada sel kanker kolon HT-29. Berdasarkan penelitian Fita (2016) kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan doksorubisin menghasilkan efek sitotoksik yang sinergis kuat pada sel kanker payudara T47D. Doksorubisin merupakan agen kemoterapi yang efektif dalam mengobati kanker payudara (Arcamone, 1981). Doksorubisin menghambatan siklus sel di fase G1 dan G2 karena adanya kerusakan DNA yang diakibatkan oleh penghambatan enzim topoisomerase II (Minotti *et al.*, 2004). Berdasarkan mekanisme aksi penghambatan siklus sel tersebut, diharapkan bahwa kombinasi ekstrak metanolik

daun kenikir dan doksorubisin mampu menghambat siklus sel kanker payudara T47D.

G. Hipotesis

Berdasarkan uraian tersebut maka dapat dirumuskan hipotesis yaitu kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) dan doksorubisin berpengaruh terhadap modulasi siklus sel kanker payudara T47D.

