

**KAJIAN EFEK EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) SEBAGAI ANTIKANKER  
(Studi Literatur)**

SKRIPSI

Oleh :  
**BELIA BIMA NAFISA**  
NIM. 16670067



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMUKESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2020**

**KAJIAN EFEK EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) SEBAGAI ANTIKANKER  
(Studi Literatur)**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

Oleh:  
**BELIA BIMA NAFISA**  
NIM. 16670067

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2020**

**KAJIAN EFEK EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) SEBAGAI ANTIKANKER  
(Studi Literatur)**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**BELIA BIMA NAFISA**  
NIM. 16670067

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:  
Tanggal 12 Juni 2020

Pembimbing I

Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes  
NIP. 19800203 200912 2003


Pembimbing II

drg. Anik Listivana, M.Biomed  
NIP. 19800805 200912 2001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



  
M. Saiful Hukim, M.P.L., M.Farm  
NIP. 19761214 200912 1 002

**KAJIAN EFEK EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) SEBAGAI ANTIKANKER  
(Studi Literatur)**

**SKRIPSI**

Oleh:

**BELIA BIMA NAFISA**  
NIM. 16670067

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan  
Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm)  
Tanggal: 12 Juni 2020

Ketua Penguji : drg. Anik Listiyana, M.Biomed  
NIP. 19800805 200912 2001

Anggota Penguji : drg. Arief Survadinata, Sp.Ort  
NIP. 19850720 200912 1003

: Ach. Nasichuddin M.A  
NIP. 19730705 200003 1002

: Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes  
NIP. 19800203 200912 2003



Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



Abdulkadir, M.P.I., M.Farm  
NIP. 19761214 200912 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Belia Bima Nafisa

NIM : 16670067

Program studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Kajian Efek Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Antikanker (Studi Literatur)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-banar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang membuat pernyataan,



Belia Bima Nafisa  
NIM. 16670067

## MOTTO

*“Let life blossom and be patience”*

*“Every process is not easy. Work hard, good things take time”*

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

*“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum, kecuali kaum itu mengubah nasibnya lebih dahulu”*

*(Q.S Ar-Ra'd: 11)*

## HALAMAN PERSEMBAHAN

### *Bismillahirrahmanirrahim*

Segala puji syukur terpanjatkan kehadiran Allah SWT dengan kerendahan dan ketulusan hati atas segala nikmat, taufik, rahmat dan hidayah-Mu yang tak terhitung selama proses menuntut ilmu. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW atas segala kasih sayang dan perjuangan untuk menunjukkan jalan keselamatan bagi ummat-Nya.

### *Alhamdulillahirobbil 'aalamin*

Atas ridha dan nikmat-Mu serta kemudahan yang Engkau berikan sehingga bisa terselesaikannya karya tulisan ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Teristimewa kupersembahkan tulisan ini kepada mereka berdua yang Allah pilih untukku sebagai wali, Ayah Drs. Muslim Al Karim, M.M.Pd. dan Mama Dra. Bahriyatul Ibadiyah. Terima kasih untuk segala perjuangan memberikan pendidikan yang terbaik untuk putrimu. Terimakasih karena tidak pernah berhenti mendoakan dan selalu memberikan semangat, mendukung setiap hal baik, serta mengarahkan dan membimbing. Hanya doa yang putrimu bisa berikan. Jasa mereka berdua yang takkan bisa terbalaskan hingga seumur hidup, semoga Allah SWT membalas sebagai amal jariyah sampai di akhirat nanti.

Untuk kakak tersayang, Arum Bima Azkiyah dan adik tercinta, Cahya Bima Akmala. Terimakasih karena tidak pernah bosan untuk memberikan dukungan dan bantuannya. Kalian bagian semangat dari hidupku. Tak lupa untuk sahabat-sahabat tercinta yang namanya tidak bisa disebutkan satu persatu, teman-teman Farmasi angkatan 2016 (*Farmasyifa*) dan semua pihak yang selalu memberikan bantuan dan dukungan, terimakasih untuk segala pengalaman yang telah mengajarku tentang kerjasama, perjuangan, kesederhanaan dan ketulusan.

*Jazzakumullah khairan*

**(Belia Bima Nafisa)**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan dalam jenjang perkuliahan Sarjana Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun yang penulis harapkan dari para pembaca. Selanjutnya dalam penulisan skripsi ini penulis mendapat banyak sekali bantuan dari segala pihak. Sehingga dalam kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes., Sp.Rad (K) dan Prof. Dr. dr. Bambang Parjianto, Sp.B., Sp.BP-RE selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4. Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes., Apt dan drg. Anik Listiyana, M.Biomed selaku dosen pembimbing, yang dengan sabar memberikan ilmu, pengarahan, bimbingan, nasehat, waktu, tenaga, dan petunjuk selama penyusunan skripsi.
5. Bapak drg. Arief Suryadinata, Sp.Ort selaku dosen penguji yang senantiasa memberikan evaluasi dan saran dalam penulisan skripsi.
6. Ayahanda dan Ibunda tercinta, serta kakak dan adik tercinta yang senantiasa memberikan doa, semangat dalam menuntut ilmu terutama dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
8. Teman-teman Farmasi angkatan 2016 (*Farmasyifa*) dan sahabat-sahabat tercinta yang namanya tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang selalu memberi dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Akhir kata, semoga segala bantuan dan doa dibalik penulisan skripsi ini menjadi berkah serta mendapat ganjaran dari Allah SWT.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Malang, 10 Juni 2020

Penulis

Belia Bima Nafisa

## DAFTAR ISI

|  |             |
|--|-------------|
| <b>HALAMAN JUDUL .....</b>   | <b>i</b>    |
| <b>HALAMAN PENGAJUAN .....</b>   | <b>ii</b>   |
| <b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>   | <b>iii</b>  |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>  | <b>iv</b>   |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>   | <b>v</b>    |
| <b>MOTTO .....</b>   | <b>vi</b>   |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>   | <b>vii</b>  |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>   | <b>x</b>    |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>  | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>ABSTRAK .....</b>   | <b>xv</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>xvi</b>  |
| <b>ملخص البحث.....</b>   | <b>xvii</b> |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>   | <b>1</b>    |
| 1.1 Latar Belakang.....  | 1           |
| 1.2 Rumusan Masalah .....  | 8           |
| 1.3 Tujuan .....   | 9           |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....  | 9           |
| 1.4.1 Manfaat Akademik .....   | 9           |
| 1.4.2 Manfaat Praktis .....  | 10          |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>  | <b>11</b>   |
| 2.1 Kanker .....   | 11          |
| 2.2 Siklus Sel.....  | 13          |
| 2.3 Apoptosis.....   | 17          |
| 2.4 Tanaman Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr).....                               | 18          |
| 2.4.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr).....   | 18          |
| 2.4.2 Kandungan Senyawa dan Bioaktivitas Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.)..... | 20          |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>              | <b>32</b> |
| 3.1 Kerangka Konseptual .....                        | 32        |
| 3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual .....                | 32        |
| 3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual.....                | 33        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>                | <b>36</b> |
| 4.1 Jenis Penelitian .....                           | 36        |
| 4.2 Metode Pencarian <i>Keywords</i> Literatur ..... | 36        |
| 4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Literatur .....    | 36        |
| 4.3.1 Kriteria Inklusi Literatur .....               | 36        |
| 4.3.2 Kriteria Eksklusi Literatur.....               | 37        |
| 4.4 Tabel Literatur .....                            | 37        |
| 4.5 Analisis Data.....                               | 45        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                           | <b>89</b> |



## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 4. 1 Studi empiris umbi bawang dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr) sebagai antikanker..... | 37 |
| Tabel 4. 2 Kandungan senyawa aktif ekstrak <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr ..                         | 39 |
| Tabel 4. 3 Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara <i>in vitro</i> .....                                  | 41 |
| Tabel 4. 4 Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara <i>in vivo</i> .....                                   | 43 |
| Tabel 4. 5 Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara <i>in silico</i> .....                                 | 44 |



## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 2. 1 Siklus Sel.....  | 14 |
| Gambar 2. 2 Tanaman <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.: bunga (A); umbi (B);<br>daun (C); akar (D).....  | 19 |
| Gambar 2. 3 Struktur Molekul Senyawa Flavonoid .....   | 22 |
| Gambar 2. 4 Struktur Molekul Senyawa oxyresveratrol.....   | 22 |
| Gambar 2. 5 Komponen senyawa dari <i>Eleutherine palmifolia</i> (L) Merr.: (A)<br>Elecanacin; (B) Eleutherin; (C) Eleutherol; (D) Eleutherinon; (E)<br>Eleutherinoside A ; (F). Eleuthoside B..... | 23 |
| Gambar 3. 1 Skema Kerangka Konseptual .....  | 32 |



## DAFTAR SINGKATAN

|                |  |
|----------------|--|
| ARG            | = Arginin  |
| ASP            | = Aspartat   |
| ATP            | = <i>Adenosine Tri Phosphate</i>                     |
| Bcl            | = <i>B-cell lymphoma</i>                             |
| CDKs           | = <i>Cyclin-Dependent Kinases</i>                    |
| CKIs           | = <i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitors</i>          |
| COX            | = <i>Cyclooxygenase</i>                              |
| DNA            | = <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>                      |
| ER             | = <i>Estrogen Receptor</i>                           |
| GLU            | = Glutamat   |
| ILE            | = Isoleusin  |
| LEU            | = Leusin   |
| LOX            | = <i>Lipooksigenase</i>                              |
| LYS            | = Lisin  |
| NAD+           | = <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>           |
| NF- $\kappa$ B | = <i>Nuclear Factor Kappa B</i>                      |
| PCNA           | = <i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>          |
| PI3K           | = <i>Phospat Idylinositide 3-Kinases</i>             |
| ROS            | = <i>Reactive Oxygen Species</i>                     |
| TCF            | = <i>T-Cell Factor</i>                               |
| THR            | = Treonin  |
| TNF            | = <i>Tumor Necrosis Factor</i>                       |
| VEGF           | = <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>          |
| VEGFR          | = <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> |
| ZO             | = <i>Zona Occluden</i>                               |

## ABSTRAK

Nafisa, B. B. 2020. Kajian Efek Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Antikanker. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes., Apt.; Pembimbing II: drg. Anik Listiyana, M.Biomed.

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah. Tanaman ini sudah turun temurun dipergunakan masyarakat Indonesia untuk berbagai pengobatan. Potensi bawang dayak yang memiliki berbagai aktivitas farmakologi perlu ditingkatkan penggunaannya sebagai bahan obat modern. Tujuan dilakukan studi literatur ini untuk mengulas berbagai kegunaan, kandungan metabolit sekunder dan mekanisme kerja sebagai antikanker baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*. Hasil studi literatur ini menunjukkan secara tradisional masyarakat Indonesia memanfaatkan bagian umbi tanaman ini untuk pengobatan kanker payudara, kanker usus, hipertensi, diabetes melitus, stroke, demam, disuria, radang usus, disentri, penyakit kuning, obat bisul, kista, prostat, penurunan kolesterol serta trigliserida, pelancar ASI dan gangguan seksual. Dalam pengobatan kanker secara empiris, tanaman ini digunakan dengan cara mengeringkan umbi dan mengunyahnya. Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) diketahui mengandung senyawa golongan flavonoid yaitu isoliquiritigenin, golongan polifenol yaitu oxyresveratrol dan golongan naftokuinon serta turunannya seperti elecanacin, eleutherin, eleutherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B, eletherinoside A yang memiliki aktivitas antikanker. Studi pre-klinik dengan mekanisme kerja secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) memiliki aktivitas farmakologis yaitu antikanker yang mampu menghambat *signaling* sel melalui pemacuan apoptosis dan *cell cycle arrest*. Selain itu, mekanisme kerja secara *in silico* memiliki aktivitas antikanker dari penghambatan reseptor VHR, BCL-2, VEGFR-2 dan reseptor estrogen alpha (ER $\alpha$ ).

**Kata Kunci :** *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, antikanker.

## ABSTRACT

Nafisa, B. B. 2020. Study of the Effect of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Extract as Anticancer. Thesis. Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences. State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisers I: Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes ; Advisers II: drg. Anik Listiyana, M.Biomed.

Dayak onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) is a typical plant in Central Kalimantan. This plant has been passed down for generations by Indonesian people for various treatments. The potential of dayak onions that have various pharmacological activities needs to be increased in their use as modern medicinal ingredients. The purpose of this literature study is to review the various uses, the secondary metabolites content, and the action mechanism as an anticancer both in vitro, in vivo, and in silico. The results of this literature study show that traditionally the Indonesian people use the bulbs for the treatment of breast cancer, colon cancer, hypertension, diabetes mellitus, stroke, fever, dysuria, intestinal inflammation, dysentery, jaundice, boils, cysts, prostate, cholesterol-lowering and triglycerides, breastfeeding and sexual disorders. In the empiric treatment of cancer, this plant is used by drying the bulbs and chewing it. Dayak onion bulbs (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) are known to contain flavonoid compounds wick isoliquiritigenin, polyphenols group wick oxyresveratrol and naphthoquinon group, and its derivatives such as elecanacine, eleutherine, eleutherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B, eletherinoside A which has anti-cancer activity. Pre-clinical studies with an in vitro and in vivo mechanism showed that dayak onion bulbs (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) extracts have pharmacological activities, which are anti-cancer that can inhibit cell signaling through apoptosis and cell cycle arrest. Also, the mechanism of in silico showed anti-cancer activity from the inhibition of VHR receptors, BCL-2 receptors, VEGFR-2 receptors and alpha estrogen receptors (ER $\alpha$ ).

**Keywords:** *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr, in vitro, in vivo, in silico, anti-cancer.

## ملخص البحث

نفيسا، بيليا بما. 2020. دراسة تأثير مستخلص البصل دايك (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) كمضاد للسرطان. مقال. شعبة الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولان مالك ابراهيم الإسلامية الحكومية. المشرفة الأولى: د. رائحة المطيعة، الماجستير، شقة؛ المشرفة الثانية: د. أنيك ليستيانا، الماجستير.

بصل دايك (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) هو نبات نموذجي في كاليمانتان الوسطية. قد استخدم الشعب الإندونيسي هذا النبات وراثيا لعلاجات مختلفة. يجب زيادة إمكانات بصل دايك التي لها أنشطة دوائية مختلفة في استخدامها كمكونات طبية حديثة. الغرض من هذه الدراسة الأدبية هو مراجعة الاستخدامات المختلفة ومحتوى المستقبلات الثانوية وآلية العمل كمضاد للسرطان سواء في المختبر أو في الجسم الحي وفي السليكو. تظهر نتائج هذه الدراسة الأدبية أن الشعب الإندونيسي يستخدم تقليدياً درنات هذا النبات لعلاج سرطان الثدي وسرطان القولون وارتفاع ضغط الدم ومرض السكري والسكتة الدماغية والحمى وعسر البول والتهاب الأمعاء والزحار واليرقان والغليان والخراجات والبروستات وخفض نسبة الكوليسترول والدهون الثلاثية والرضاعة الطبيعية والاضطرابات الجنسية. في العلاج التجريبي للسرطان، يتم استخدام هذا النبات عن طريق تجفيف الدرنات ومضغه. من المعروف أن لمبات البصل (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) تحتوي على مركبات الفلافونويد التي تعمل على عزل مركب الفيكيروجينين، فئة البوليفينول التي تحتوي على أوكسي سيفيراترول ومجموعة eleuthoside, eleutherinon, eleutherinol, eleutherol, eleutherin, elecanacin, naftokuinon, eleutherinoside A, B. تظهر دراسات ما قبل السريرية باستخدام آلية عمل في المختبر وفي الجسم الحي أن مستخلصات جذور بصل دايك (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) لها أنشطة دوائية، وهي مضادة للسرطان قادرة على تثبيط إشارات الخلية من خلال موت الخلايا المبرمج وتوقيف دورة الخلية. بالإضافة إلى ذلك، فإن آلية العمل في السليكو لها نشاط مضاد للسرطان من تثبيط مستقبلات VEGFR-2، BCL-2، VHR ومستقبلات ألفا الاستروجين (ER $\alpha$ ).

الكلمة الرئيسية : *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr ، in vitro ، in vivo ، in silico ، antiancancer

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Negara Indonesia telah mengalami transisi epidemiologi kejadian penyakit dengan ditandai adanya penurunan angka kejadian penyakit menular tertentu dan peningkatan angka kejadian berbagai jenis penyakit tidak menular. Salah satu jenis penyakit tidak menular dengan angka kejadian yang cenderung meningkat setiap tahunnya adalah kanker (Dewi dan Hendrati, 2015). Kanker adalah suatu penyakit yang tidak menular dengan ditandai adanya pertumbuhan sel yang tidak normal atau terus menerus dan tidak terkendali yang juga dapat merusak jaringan sekitarnya serta dapat menjalar ke tempat yang jauh dari asalnya (Arafah dan Notobroto, 2017).

Sekitar sepuluh juta orang di seluruh dunia setiap tahunnya meninggal karena kanker. Pada tahun 2005 sampai tahun 2015 angka kematian karena kanker di seluruh dunia telah meningkat sekitar 17% (Yang dkk., 2019). Berdasarkan data RISKESDES (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk, artinya ada 1-2 orang dari 1000 orang yang sakit kanker. Prevalensi kanker tertinggi yaitu di Daerah Istimewa Yogyakarta dengan 4,86 per 1000 penduduk, setelah itu Sumatera Barat 2,47 per 1000 penduduk, Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk dan Daerah Khusus Ibu Kota Jakarta dengan 2,33 per 1000 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Perkembangan kanker tidak hanya karena ketidakseimbangan hormon tetapi juga didukung dengan adanya faktor resiko lain seperti faktor genetik, diet atau gaya hidup buruk, faktor reproduksi lainnya dan adanya faktor lingkungan sekitar (Rasjidi, 2009). Penderita kanker akan menghadapi masalah dalam menentukan pilihan pengobatan menggunakan terapi modern atau terapi alternatif dengan banyaknya pertimbangan seperti masalah fisik, sosial, psikologis, spiritual dan tentunya finansial (Rahayuwati dkk., 2017). Terjadinya disregulasi siklus sel dan penurunan apoptosis sel menjadi salah satu penyebab sel kanker berkembang. Oleh karena itu, memerlukan adanya pengobatan untuk mencegah penyebaran sel kanker ke jaringan-jaringan yang ada di sekitarnya. Secara umum, terapi kanker secara medis dapat dilakukan melalui operasi, terapi hormonal, radioterapi atau kemoterapi (Sun dkk., 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu cara penanganan medis pada penderita kanker dengan menggunakan obat (Manik, 2016). Obat dapat dimasukkan melalui infus vena, suntikan, dalam bentuk pil atau cairan. Meskipun obat ini membunuh sel-sel kanker, obat ini juga dapat merusak beberapa sel normal yang dapat menimbulkan efek samping. Efek samping kemoterapi bervariasi tergantung dari regimen kemoterapi yang diberikan (Yudissanta dan Ratna, 2012). Namun, belum didapatkan hasil yang optimal dari terapi tersebut. Kegagalan yang sering terjadi dalam pengobatan kanker melalui kemoterapi yaitu disebabkan karena rendahnya selektifitas obat-obat antikanker terhadap sel normal. Selain itu, kegagalan kemoterapi tersebut juga disebabkan karena resistensi sel kanker terhadap agen-agen kemoterapi. Fenomena resistensi tersebut membawa konsekuensi pada

semakin meningkatnya dosis terapi. Hal tersebut dapat disebut sebagai fenomena *Multi Drug Resistance* (MDR) yang dapat meningkatkan tingkat toksisitas obat yang digunakan untuk terapi (Muti'ah dkk, 2017).

Penderita kanker memandang pengobatan medis kanker dengan menggunakan bahan sintetis dapat menimbulkan efek samping yang negatif, sehingga muncul kekhawatiran ketika melakukan pengobatan dengan bahan sintetis (Rahayuwati dkk, 2017). Kekhawatiran mengenai efek yang ditimbulkan dalam pengobatan medis mendorong penderita kanker untuk melakukan terapi alternatif yaitu pengobatan herbal. Penderita kanker banyak yang berminat melakukan pengobatan herbal karena pengobatan herbal juga efektif dengan efek samping lebih rendah dan sesuai untuk penyakit-penyakit metabolik dan degeneratif (Katno dan Pramono, 2017). Alasan lain pemilihan pengobatan herbal yaitu karena mudah didapat dan harganya relatif murah. Pengobatan herbal dapat dilakukan dengan memanfaatkan tumbuh-tumbuhan yang sangat melimpah di sekitar kita.

Dalam al-Qur'an dijelaskan bahwa Allah SWT telah menumbuhkan tanaman untuk dapat dimanfaatkan oleh manusia. Seperti yang telah dijelaskan Allah SWT dalam surah Asy-Syu'ara (26) : 7 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ بَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: *“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”*

Dalam tafsir Al-Mishbah dijelaskan bahwa pada surah Asy-Syu'ara ayat 7 terdapat kandungan yang berisi tentang keutamaan berfikir, merenungi dan mengamati sebagian ciptaan Allah di bumi. Apabila seorang hamba bersedia

merenungi dan mengamati sebagian ciptaan Allah di bumi, niscaya akan mendapatkan petunjuk. Allah lah Tuhan yang Maha Esa dan Maha Kuasa yang telah mengeluarkan dari bumi beraneka ragam tumbuh-tumbuhan yang mendatangkan manfaat (Shihab, 2008).

Pada QS. Asy-Syu'ara ayat 7, menurut tafsir Al Qurthubi ada tiga kata yang ditekankan yaitu kata "yarau" yang artinya memperhatikan, kata "zaujin" yang artinya tumbuh-tumbuhan dan kata "karim" yang artinya baik dan mulia. Dalam ayat tersebut kita sebagai manusia diperintahkan untuk memperhatikan tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia yang telah Allah tumbuhkan di bumi ini. Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat diartikan tumbuhan yang memiliki berbagai manfaat di dalamnya (Al-Qurthubi, 2009).

Berdasarkan firman Allah SWT dalam QS. Asy-Syu'ara ayat 7, mengingatkan agar manusia sebagai makhluk yang berilmu untuk mempelajari bagaimana cara agar tumbuh-tumbuhan yang telah diciptakan Allah SWT dapat bermanfaat bagi kelangsungan hidup. Salah satu manfaat tumbuh-tumbuhan adalah dapat digunakan sebagai obat-obatan yang bermanfaat dalam upaya penyembuhan penyakit. Salah satu tumbuhan yang bisa diambil manfaatnya adalah bawang dayak. Bagian umbi dari bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dapat berkhasiat sebagai obat. Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) ini merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah yang berasal dari Amerika tropis yang secara empiris umbinya berkhasiat untuk mengobati berbagai penyakit seperti luka, sakit kuning, batuk, sakit perut, disentri, diare berdarah, radang poros usus, kanker

payudara, kanker colon, obat bisul dan perangsang muntah (Puspadewi dkk., 2013). Hal ini diperkuat juga bahwa bulbus bawang dayak banyak dimanfaatkan sebagai obat untuk mengatasi gangguan jantung, meningkatkan daya tahan tubuh, sebagai antiinflamasi, antitumor serta dapat menghentikan pendarahan (Saptowalyono, 2007).

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid (Hidayah dkk., 2015). Flavonoid merupakan senyawa yang terbukti dapat menghambat proliferasi beberapa sel kanker (Mardiyaningsih dan Ismiyati, 2014). Selain itu, umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya seperti elecanacin, eleutherin, eletherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B dan eletherinoside A (Narko dkk., 2017). Naftokuinon diketahui memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang banyak disimpan di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula dkk., 2005). Menurut Muti'ah dkk (2019), umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan polifenol, yaitu oxyresveratrol.

Studi pre klinik efek antikanker dari tanaman umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) telah banyak dilakukan sebagai agen antikanker, diantaranya studi pre klinik baik secara *in vitro*, *in vivo* maupun *in silico* pada kanker pankreas, kanker serviks, kanker kolon dan kanker payudara. Beberapa studi *in vitro* telah menunjukkan ada beragam efek antikanker dari flavonoid seperti inhibisi pertumbuhan sel dan aktifitas protein-kinase, induksi apoptosis,

berkurangnya sekresi matriks metalloproteinase dan menghambat penyebaran tumor (Tussanti dkk., 2014).

Umbi bawang dayak memiliki efek sitotoksik pada sel T47D (Fitri dkk., 2014). Sel T47D adalah salah satu model sel kanker payudara yang mengalami mutasi p53 sehingga resisten terhadap mekanisme apoptosis. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai  $IC_{50}$  255,363  $\mu\text{g/mL}$  (Putri dan Haryoto, 2018). Penelitian lain juga membuktikan bahwa senyawa naftokuinon dalam umbi bawang dayak juga diketahui menghambat transkripsi TCF /  $\beta$ -catenin dalam sel kanker kolon SW480 (Li dkk., 2009). Berdasarkan penelitian Muti'ah dkk (2018), ekstrak etanol umbi bawang dayak mampu menghambat pertumbuhan sel kanker serviks *Hela* dengan  $IC_{50}$  40,36  $\mu\text{g/mL}$ .

Beberapa studi *in vivo* juga telah menunjukkan adanya efek antikanker dari tanaman umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr). Hasil penelitian Sari (2019), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan dosis 0,50 mg/20gBB dapat meningkatkan panjang kripta dan jumlah sel goblet secara signifikan serta dapat menurunkan skor histopatologi hepar pada kanker kolon. Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan dosis 1 mg/20gBB dapat meningkatkan aktivitas apoptosis sel kanker kolon melalui ekspresi caspase-3 dan TNF- $\alpha$  (Firsyaradha, 2019).

Beberapa studi *in silico* juga telah menunjukkan adanya efek antikanker dari tanaman umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr). Berdasarkan penelitian Amelia dkk (2015), senyawa eleutherinol dalam umbi bawang dayak juga dapat menghambat reseptor estrogen alpha ( $ER\alpha$ ) kanker payudara dengan nilai ikatan energi sebesar -6,43 kkal/mol terhadap reseptor 3ERT. Penelitian lain juga membuktikan bahwa, senyawa eleutherinoside A dalam umbi bawang dayak mampu menghambat pertumbuhan kanker serviks dengan nilai ikatan energi sebesar -9,55 kkal/mol terhadap reseptor 5UU1 dan nilai ikatan energi sebesar -7,63 kkal/mol terhadap reseptor 3ERT yang mana lebih baik dibandingkan 5 Fluorourasil sebagai obat pembanding (Narko dkk., 2017).

Hasil dari beberapa penelitian yang telah dilakukan dapat menjadi acuan bahwa ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) berpotensi sebagai agen antikanker. Sehingga, ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) layak untuk dilakukan penelitian lebih lanjut, karena belum adanya penelitian secara klinik penggunaan ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr). Yang mana uji klinik dilakukan pada manusia untuk mempelajari efek farmakodinamik, farmakokinetik dan efek samping suatu obat.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan kajian efek ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker. Penelitian ini dilatarbelakangi oleh beberapa masyarakat Indonesia yang telah merasakan efektivitas umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) secara empiris dan berbagai penelitian melalui uji pre klinik baik secara *in vitro*, *in*

*vivo* maupun *in silico* dari umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai obat antikanker. Oleh karena itu, penting untuk mengkaji efek ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker secara empiris dan efek ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker baik secara *in vitro*, *in vivo* maupun *in silico* untuk mengetahui mekanisme kerja dari kandungan senyawa kimia yang dimiliki umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr), sehingga dapat dijadikan acuan pembuktian ilmiah secara klinik dalam bentuk dosis yang bisa digunakan pada manusia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah studi empiris tentang umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) ?
2. Bagaimana kajian kandungan senyawa kimia dari ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) ?
3. Bagaimanakah studi ilmiah tentang efek antikanker dan mekanisme kerja baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*?

### 1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui studi empiris tentang umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr).
2. Untuk mengetahui kajian kandungan senyawa kimia dari ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr).
3. Untuk mengetahui studi ilmiah tentang efek antikanker dan mekanisme kerja baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

##### 1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Mendapatkan dasar teori untuk meningkatkan khasanah ilmu pengetahuan masyarakat dalam memanfaatkan umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker berbasis bahan alam dan memberikan kajian informasi mengenai efektivitas umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker.

##### 2. Bagi Peneliti

Menambah wawasan dan motivasi untuk berpikir kritis dalam memberikan penjelasan secara ilmiah mengenai efek umbi bawang Dayak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker.

## 1.4.2 Manfaat Praktis

### 1. Bagi Masyarakat

Memberikan kontribusi tambahan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang pemanfaatan umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker berbasis bahan alam agar dapat digunakan sebagai obat.

### 2. Bagi Peneliti Lain

Memberikan kontribusi dasar pemikiran untuk dilakukan penelitian selanjutnya tentang pengembangan obat baru dari umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker**

Kanker didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak normal dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA, menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel yang disebabkan oleh zat karsinogen (Krishna dan Hyashi, 2000).

Karsinogen (pemicu kanker) eksogen (dari luar) dan proses biologik endogen dapat menyebabkan mutasi pada untaian DNA berupa delesi, insersi atau substitusi basa baik transisi maupun transversi. Mekanisme endogen kerusakan DNA tersebut adalah fenomena deaminasi 5-metilsitonin. Metilasi DNA merupakan mekanisme epigenetik yang melibatkan pengaturan ekspresi suatu gen. Studi spektrum mutasi menyatakan adanya corak khas dari perubahan DNA yang diinduksi oleh mutagen endogen dan eksogen tertentu pada gen yang berhubungan dengan kanker (Vakahangas dkk., 1992).

Terjadinya proses karsinogenik diawali dengan 4 fase yaitu fase inisiasi, promosi, progresi serta metastasis. Fase inisiasi yaitu proses yang melibatkan sel targetoleh rangsaangan karsinogen yang menyebabkan pertumbuhan gen yang reversible. Sel yang terinisiasi belum dapat dideteksi sebelum terjadi perubahan

pada fenotip (Muliarta dkk, 2011). Fase inisiasi akan berlanjut menjadi fase promosi yaitu apabila sel yang sudah terinisiasi terpapar oleh promotor seperti faktor pertumbuhan dan infeksi virus sehingga sel akan berkembang menjadi preneoplasia. Pada sel preneoplasia akan terjadi transformasi urutan DNA sel sehingga ekspresi protein yang dikode gen tersebut ikut berubah. Proses progresi yaitu terjadinya pengaktifan mutasi dari onkogen atau inaktivasi mutasi dari tumor suppressor gen. Selanjutnya yaitu fase metastasis yang terdiri dari tahap pemisahan, termasuk pemisahan sel kanker dari tumor induk, kemudian masuk menuju sirkulasi sistemik atau kelenjar limfa sehingga dapat menginvasi jaringan baru (Muti'ah, 2014).

Sel kanker bersifat ganas dapat berasal atau tumbuh dari setiap jenis sel di tubuh manusia (Arafah dan Notobroto, 2017). Pengobatan kanker sangat tergantung pada jenis, lokasi dan tingkat penyebarannya. Kesehatan umum dan preferensi pasien juga menjadi bahan pertimbangan (Yudissanta dan Ratna, 2012). Adanya riwayat keluarga yang mengidap kanker, terutama kanker dari satu jenis adalah faktor resiko tertinggi kanker. Kecenderungan genetik untuk karsinogenesis mungkin disebabkan oleh rapuhnya gen-gen regulator, kerentanan terhadap inisiatordan promoter tertentu, kesalahan enzim pengkoreksi, atau gagalnya fungsi sistem imun (Corwin, 2000)

Salah satu sifat kanker yang khas yaitu kemampuan untuk menyebar dari bagian tubuh yang satu ke bagian tubuh yang lain. Tidak semua sel kanker memiliki kemampuan untuk menyebar, namun setiap sebuah sel kanker membelah maka akan cenderung membentuk sebuah koloni atau klon sel anak yang memiliki

kemampuan metastasis. Kanker primer dapat metastasis ke organ yang berbeda kendati terdapat pola penyebaran yang sudah pasti bagi banyak jenis kanker. Hal ini berarti bahwa metastasis hanya dapat tumbuh di lingkungan tertentu (Chang dkk., 2006).

Adapun kanker menurut tempat pertumbuhannya dibagi beberapa jenis yaitu (Adi, 2007):

1. Karsinoma yaitu sel yang muncul pada lapisan pembatas organ (misalnya kanker kulit, kanker kolon, dan kanker mamae).
2. Sarcoma yaitu kanker yang timbul dari jaringan ikat (misalnya kanker tulang).
3. Leukemia yaitu jumlah sel dalam darah putih meningkat (misalnya kanker darah putih).
4. Lymphoma yaitu kanker yang timbul pada jaringan limfa (misalnya limfosarkoma).

## 2.2 Siklus Sel

Sebagian besar sel dalam tubuh tidak mengalami pembelahan pada keadaan tertentu (fase G<sub>0</sub> dalam siklus sel). Namun, sel dapat dirangsang oleh faktor hormon pertumbuhan untuk memasuki siklus pembelahan. Hal ini mengakibatkan sel membelah menjadi dua anak sel yang masing-masing mengandung *copy* DNA yang identik dari sel asal. Terdapat beberapa fase dalam siklus sel ini, fase pertama (fase G<sub>1</sub>) merupakan fase ketika protein dan asam ribonukleat disintesis sebagai persiapan untuk replikasi (proses duplikasi atau reproduksi) DNA. Pada fase akhir ini terdapat titik *checkpoint* atau titik retriksi (R), yang menentukan apakah sebuah

sel akan memasuki fase berikutnya dalam siklus sel, yaitu fase S. Pada fase S ini terjadi replikasi DNA. Setelah itu, akan terjadi fase G<sub>2</sub> sebagai persiapan fase mitosis (M). Fase G<sub>2</sub> memiliki *checkpoint* untuk menentukan apakah sel tersebut akan masuk ke dalam fase mitosis. Fase mitosis merupakan fase terbentuknya kumparan monomer fibrin (material yang terjadi karena kerja trombin pada fibrinogen) yang menggambar *copy* dari perangkat kromosom yang diduplikasi ke sisi sel yang berlawanan sebagai persiapan untuk membentuk dua sel anak. Perjalanan siklus sel bergantung pada banyak faktor, misalnya protein yang dinamakan *cycline dependent kinase* yang mengendalikan transisi di sepanjang siklus sel (Chang dkk., 2006).



**Gambar 2. 1** Siklus Sel

Regulasi siklus sel diatur oleh tiga jenis gen, yaitu *proto-oncogen*, *oncogen* dan *supressor genes* (Nair dan Peate, 2015). Gen *oncogen* dan *supressor genes* bekerja untuk mengatur perkembangan sel dalam rangka menjaga integritas tubuh. Kerusakan pada gen-gen tersebut beresiko terjadinya kanker atau proliferasi secara berlebihan (Muti'ah, 2014). *Oncogen* juga diterjemahkan sebagai gen penyebab kanker. Di dalam tubuh, terdapat gen normal yang dinamakan *proto-oncogen*.

Produk gen ini mengatur mengatur proliferasi dan pertumbuhan sel. *Oncogen* dapat dicetuskan oleh mutasi dalam *proto-oncogen* atau oleh virus yang menyisipkan *oncogen* ke dalam sel. Produk *oncogen* berperilaku abnormal atau bersifat *overekspresi* dan menyebabkan sel membelah tanpa menunggu sinyal tubuh normal. Produk *oncogen* dapat bekerja dalam sitoplasma sel untuk memutus sinyal dari faktor pertumbuhan atau dalam nukleus untuk mengubah kendali transkripsi gen. Selain itu, *supressor genes* juga merupakan bagian dari DNA sel normal, tetapi memiliki fungsi yang berlawanan dengan *proto-oncogen*, yaitu menekan pertumbuhan. Dalam tubuh normal, sel tua harus mati untuk digantikan dengan sel baru. Sel tersebut diprogram untuk mati dan proses ini disebut dengan apoptosis (Chang dkk., 2006).

Siklus sel dikontrol oleh beberapa protein yang bertindak sebagai regulator, antara lain:

a. *Cyclin*

Jenis-jenis *cyclin* utama dalam siklus sel yaitu *cyclin* D, E, A dan B. *Cyclin* diekspresikan secara periodik sehingga konsentrasi *cyclin* berubah-ubah pada setiap siklus sel. Tetapi, pada *cyclin* D tidak diekspresikan secara periodik melainkan selalu disintesis selama ada stimulasi *growth factor* (Muti'ah, 2014).

b. *Cyclin-dependent kinases* (CDKs)

Jenis-jenis *cyclin* utama dalam siklus sel adalah Cdk 4, 6, 2 dan 1. CDKs merupakan serin protein kinase atau treonin yang harus berikatan dengan *cyclin* untuk aktivitasnya. Konsentrasi CDKs relatif konstan selama siklus sel berlangsung. CDKs dalam keadaan bebas (tidak berikatan) bersifat *inactive*

karena *catalytic site*, yaitu tempat ATP dan substrat berikatan telah diblok oleh ujung C-terminal dari CKIs. *Cyclin* akan menghilangkan pemblokkan tersebut. Saat diaktifkan, CDKs akan memacu proses *downstream* dengan cara menfosforilasi protein spesifik (Muti'ah, 2014).

c. *Cyclin dependent kinase inhibitors* (CKIs)

CKIs dikelompokkan dalam dua kelompok protein, yaitu INK4 (p15, p16, p18 dan p19) dan CIP/KIP (p21, p27, p57). CKIs merupakan protein yang dapat menghambat aktivitas CDKs dengan cara berikatan dengan CDKs. Kelompok protein INK4 membentuk kompleks yang stabil dengan CDKs sehingga dapat menghambat CDKs berikatan dengan *cyclin* D. INK4 berperan dalam menghambat progresi fase G1, sedangkan CIP/KIP berperan dalam meregulasi fase G1 dan fase S dengan cara menghambat kompleks G1 *cyclin*-CDKs dan *cyclin* CDKs1. Protein p21 yang masuk ke dalam kelompok protein CIP/KIP berperan dalam menghambat sintesis DNA dengan menonaktifkan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA). Ekspresi p21 diregulasi oleh p53 karena p53 merupakan faktor transkripsi untuk p21. Inhibitor CDKs ini berperan penting dalam memacu *cell cycle arrest* pada fase G1. Hal tersebut menunjukkan bahwa p53 menyebabkan G1 *arrest* secara tidak langsung (Muti'ah, 2014).

Gen p53 merupakan salah satu *gen tumor suppressor* yang meregulasi siklus sel. Gen p53 berperan dalam perbaikan DNA dan pemacuan apoptosis. Gen p53 mencegah terjadinya replikasi DNA yang rusak pada sel-sel normal dan mendorong program penghancuran sendiri sel (apoptosis) yang mengandung

DNA yang tidak normal. Gen p53 ini memberikan 3 efek, yaitu perbaikan DNA, penghentian sintesis DNA dan pemacuan apoptosis (Muti'ah, 2014).

### **2.3 Apoptosis**

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel secara terprogram. Apoptosis yang terprogram ini memiliki dua fungsi terhadap tubuh, yaitu pelepasan sel rusak yang dapat membahayakan tubuh dan juga sebagai perbaikan jaringan. Secara fisiologis, apoptosis berfungsi untuk mengeliminasi sel-sel yang tidak diinginkan atau sel-sel yang tidak berguna selama proses pertumbuhan sel dan proses biologis normal lainnya. Apoptosis dapat dilihat melalui pengamatan secara fisiologis, yaitu berupa pengkerutan sel, kerusakan membran plasma dan kondensasi kromatin. Sel-sel yang telah mati melalui program apoptosis ini tidak kehilangan kandungan internal sel dan juga tidak menimbulkan respon inflamasi. Jika program apoptosis selesai, maka sel akan menjadi kepingan-kepingan sel mati yang disebut dengan badan apoptosis. Badan apoptosis tersebut akan segera dikenali oleh sel makrofag untuk dimakan (Muti'ah, 2014).

Apoptosis berbeda dengan nekrosis. Nekrosis merupakan bentuk kematian sel yang terjadi karena sel yang terluka secara akut. Nekrosis ditandai dengan adanya peningkatan volume sel dan kehilangan tekanan membran. Nekrosis disebabkan karena adanya pelepasan enzim lisis lisosomal seperti protease dan nuklease, sehingga sel-sel mengalami lisis yang kemudian diikuti dengan respon inflamasi. Sedangkan, apoptosis terjadi dalam proses yang diatur sedemikian rupa yang secara umum memberi keuntungan selama siklus kehidupan suatu organisme (Muti'ah, 2014).

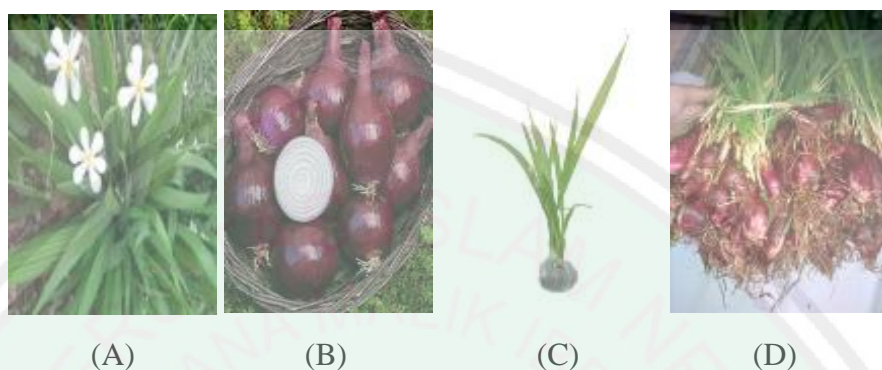
Apoptosis memiliki peran penting dalam proses fisiologis dalam perkembangan, pemeliharaan homeostasis dan pertahanan organisme multiseluler (Hadi, 2011). Pada prinsipnya apoptosis melalui 2 jalur, yaitu jalur intrinsik (melalui mitokondria) dan jalur ekstrinsik (melalui *death receptor*) pada permukaan membran sel. Apoptosis melalui jalur intrinsik diaktivasi oleh berbagai stimuli, antara lain radiasi, radikal bebas, infeksi virus, kemoterapi dan faktor pertumbuhan. Regulasi apoptosis melalui jalur intrinsik ini dijalankan oleh protein yang bersifat antiapoptosis (Bcl-1 dan Bc-x1) dan pro-apoptosis (Bak dan Bax). Sedangkan, jalur apoptosis yang melalui jalur ekstrinsik yaitu melalui *death receptor* yang terdapat pada permukaan membran sel diantaranya yaitu, TNF, CD95 (Fas) dan TNF *related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) *receptor*. Aktivasi CD95 (Fas) dan TNF *receptor* menyebabkan aktivasi *caspade* 8 yang selanjutnya memicu aktivasi *caspade* 3. Aktivasi *caspade* tersebut akan memicu kerusakan mitokondria (Muti'ah, 2014).

#### **2.4 Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr)**

##### **2.4.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr)**

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah. Tanaman ini sudah turun temurun dipergunakan masyarakat Dayak sebagai tanaman obat. Potensi bawang dayak sebagai tanaman obat multi fungsi sangat besar sehingga perlu ditingkatkan penggunaannya sebagai bahan obat modern (Yuswi, 2007). *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. memiliki beberapa nama berbeda di Indonesia, yaitu bawang hantu atau bawang makkah (Kalimantan),

bawang kapal (Sumatera), babawangan beureum (Sunda, Jawa Barat) (Puspadewi dkk, 2013), bawang hutan sebutan dari daerah Sulawesi Tengah (Sharon dkk, 2013).



**Gambar 2. 2** Tanaman *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.: bunga (A); umbi (B); daun (C); akar (D).

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) memiliki bunga tipe majemuk berwarna putih, mungil, dan berkelopak lima. Umbi bawang dayak menyerupai umbi bawang merah. Bentuk umbi bawang dayak berlapis-lapis, tetapi tiap lapisan memiliki ketebalan yang berbeda dengan bawang merah yang lapisan bulbusnya agak lembek. Ciri khas dari umbi bawang dayak adalah tidak berbau menyengat dan mengeluarkan zat yang menyebabkan mata pedih seperti bawang merah. Memiliki daun tunggal seperti daun ilalang dengan garis-garis yang searah, menyerupai palem, berbentuk pita sepanjang 15-20 cm dan lebar 3-5 cm dengan ujung dan pangkal runcing, tepi rata, dan berwarna hijau. Bawang dayak merupakan salah satu jenis anggrek tanah dengan bagian pangkal umbinya tumbuh daun yang menjulang sejajar. Akar bawang dayak serabut berwarna coklat muda (Backer, 1965).

Dalam ilmu taksonomi, berikut adalah klasifikasi dari bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) (Depkes RI, 2001) :

|            |   |
|------------|---|
| Kingdom    | : Plantae                                 |
| Divisi     | : Spermatophyta                           |
| Sub divisi | : Angiospermae                            |
| Class      | : Monocotyledonae                         |
| Ordo       | : Liliales                                |
| Famili     | : Iridaceae                               |
| Genus      | : Eleutherine                             |
| Spesies    | : <i>Eleutherine palmifolia</i> (L) Merr. |

#### **2.4.2 Kandungan Senyawa dan Bioaktivitas Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.)**

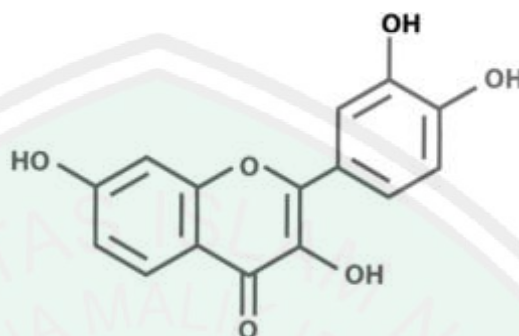
Ditinjau dari kandungan kimianya, potensi umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) sebagai tanaman obat multifungsi sangat besar. Penggunaannya sebagai bahan tambahan pada masakan juga semakin populer. Secara empiris, umbinya bersifat diuretik, astringen, pencahar, analgetik, mengobati luka, sakit kuning, batuk, mencret berdarah, sakit perut, disentri, radang poros usus, kanker colon, kanker payudara, perangsang muntah, dan obat bisul. Daunnya berkhasiat sebagai obat bagi wanita yang nifas. Hasil penapisan fitokimia pada bagian umbi menunjukkan adanya kandungan metabolit sekunder antara lain : alkaloid, glikosida, flavanoid, fenolik, kuinon, steroid, zat tanin dan minyak atsiri (Puspadewi dkk., 2013).

Salah satu senyawa bioaktif dalam umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) adalah flavonoid. Flavonoid adalah senyawa yang terbukti menghambat proliferasi sel kanker (Muti'ah dkk., 2019). Flavonoid berperan penting pada pengobatan kanker dapat ditunjukkan dengan adanya inaktivasi karsinogen, antiproliferasi, penghambatan siklus sel, induksi apoptosis dan diferensiasi, inhibisi angiogenesis, serta pembalikan resistensi multi-obat atau kombinasi dari mekanisme – mekanisme tersebut (Aulia, 2003). Menurut studi epidemiologi, senyawa flavonoid menunjukkan peranan pentingnya dalam pengobatan kanker yang ditunjukkan dengan adanya interaksi senyawa flavonoid terhadap gen dan enzim yang berperan dalam antiproliferasi, siklus sel dan apoptosis (Yerlikaya dkk., 2017). Flavonoid dan derivatnya terbukti memiliki aktivitas biologi yang signifikan sebagai kanker preventif dan kemoterapi yang baik (Mierziak dkk., 2014).

Aktivitas antikanker dilakukan dengan cara menghambat proliferasi sel melalui proses inhibisi aktivitas kanker pada jalur K-Ras pada jalur PI3K. Jalur ini memiliki peranan pada tingkat intraseluler dalam pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi dan perkembangan kanker (Chen dkk, 2009). Enzim COX-2 dapat bertindak merubah asam arakidonat pada membran fosfolipid menjadi prostaglandin pada proses peradangan. Prostaglandin sendiri bertindak sebagai mediator inflamasi untuk sel-sel radang seperti neutrophil (Suryani dkk, 2013).

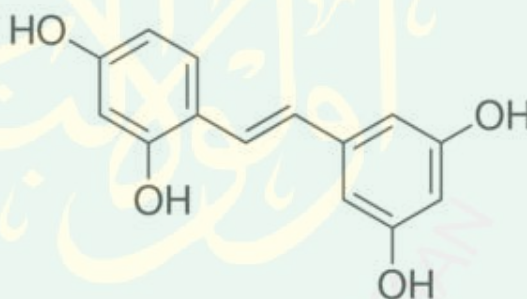
Flavonoid merupakan golongan senyawa fenolik dengan struktur kimia C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tumbuhan. Kerangka flavonoid terdiri dari satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B dan cincin tengah. Cincin tengah tersebut berbentuk heterosiklik yang mengandung oksigen dan dalam bentuk

teroksidasi dapat dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub bagian golongan flavonoid lainnya (Redha, 2010).



**Gambar 2. 3** Struktur Molekul Senyawa Flavonoid

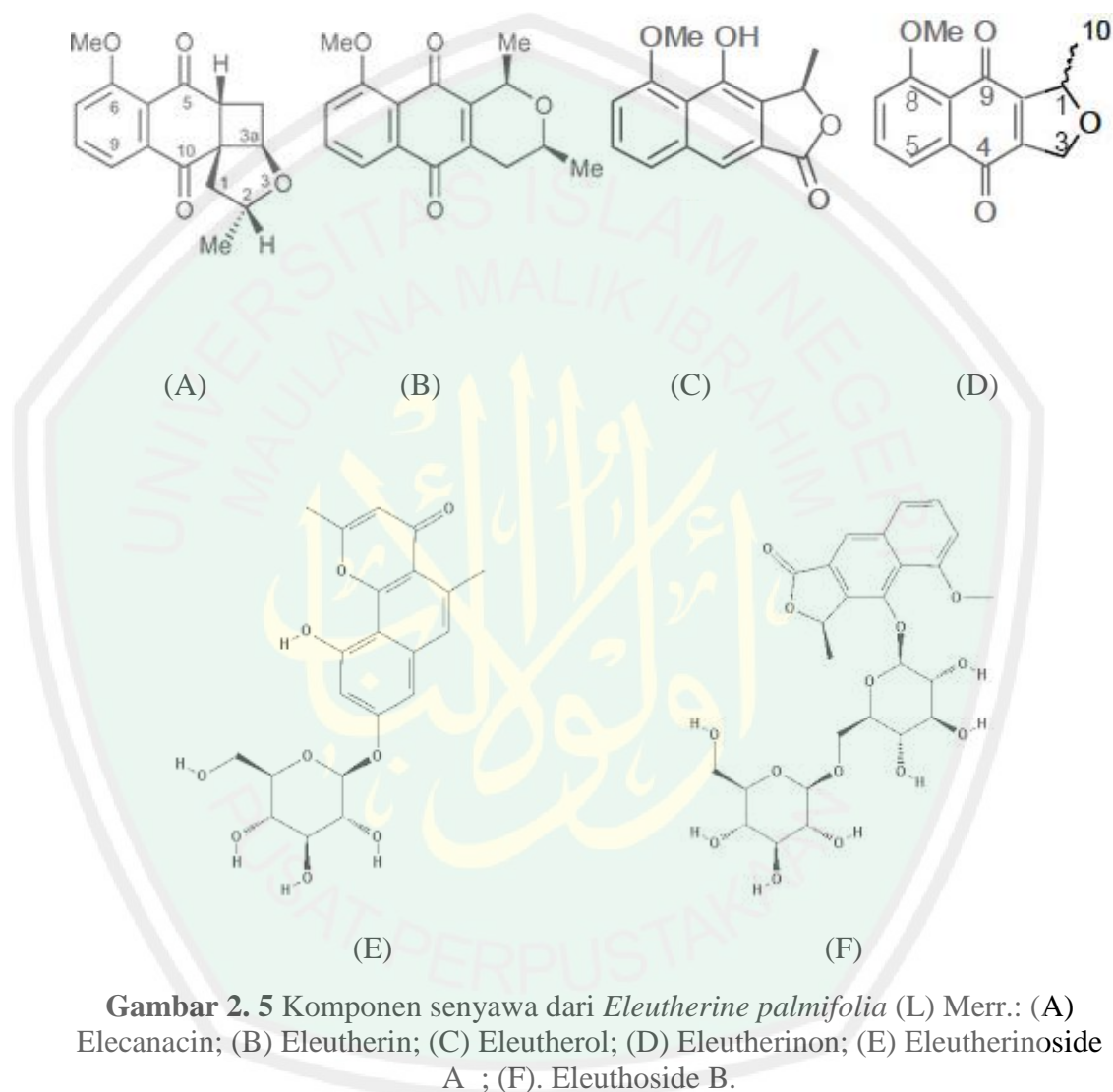
Selain itu, Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan polifenol, yaitu oxyresveratrol (Muti'ah dkk., 2019).



**Gambar 2. 4** Struktur Molekul Senyawa oxyresveratrol

Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon serta turunannya seperti elecanacin, eleutherin, eletherol, eleutherinon (Hidayah dkk., 2015). Naftokuinon memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula dkk., 2005). Selain itu, senyawa turunan naftokuinon bersifat sangat toksik, umumnya digunakan sebagai antimikrobia, antifungal, antiviral dan antiparasit (Kuntorini dkk., 2010). Struktur

dari beberapa senyawa kimia turunan golongan naftokuinon dari umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) dapat dilihat pada gambar berikut



## 2.5 Studi Pre Klinik

### 2.5.1 *In Vitro*

Pada prinsipnya uji *in vitro* merupakan jenis uji yang dilakukan dalam tabung reaksi, piring kultur sel atau di luar tubuh makhluk hidup. Uji *in vitro* mensyaratkan adanya kontak antara bahan atau suatu komponen bahan dengan sel, enzim, atau isolasi dari suatu sistem biologi. Proses kontak dapat terjadi secara langsung, dalam arti bahan langsung berkontak dengan dengan sistem sel tanpa adanya barrier atau dengan menggunakan barrier. Uji *in vitro* dapat digunakan untuk mengetahui sitotoksisitas atau pertumbuhan sel, metabolisme fungsi sel atau untuk mengetahui pengaruh suatu bahan terhadap genetik sel (Pratiwi, 2008).

Ada beberapa keuntungan dari pemeriksaan *in vitro* dibandingkan dengan jenis pemeriksaan biokompatibilitas lainnya, antara lain membutuhkan waktu yang relatif singkat, membutuhkan biaya yang relatif sedikit dan dapat dilakukan standarisasi dan bisa dilakukan kontrol. Sebaliknya, kerugian dari pemeriksaan *in vitro* antara lain, tidak adanya relevansinya dengan kegunaannya secara *in vivo* di kemudian hari. Selain itu, kerugian lainnya adalah tidak adanya mekanisme inflamasi dalam kondisi *in vitro*. Hal yang penting diketahui adalah bahwa dari hasil pemeriksaan *in vitro* saja jarang bisa untuk mengetahui biokompatibilitas suatu bahan (Pratiwi, 2008).

### 2.5.2 *In Vivo*

Uji *in vivo* secara biologis biasanya menggunakan hewan coba untuk membantu menjalankan penelitian-penelitian yang tidak bisa secara langsung dilakukan dalam tubuh manusia dengan asumsi semua jaringan, sel-sel penyusun

tubuh, serta enzim-enzim ada dalam tubuh hewan coba tersebut memiliki kesamaan dengan manusia. Uji *in vivo* biasanya menggunakan binatang mamalia seperti tikus, kelinci, marmot atau kera. Uji *in vivo* dengan menggunakan binatang coba menimbulkan banyak interaksi yang sifatnya kompleks dalam menimbulkan terjadinya respon biologik. Sebagai contoh, suatu respon imun akan terjadi pada sistem tubuh hewan, hal mana pasti akan sukar terlihat pada sistem biakan sel. Oleh karena itu, respon biologik pada pemeriksaan *in vivo* secara umum lebih relevan dibandingkan dengan pemeriksaan *in vitro* (Ridwan, 2013).

Tikus putih (*Rattus Norvegicus*) adalah hewan percobaan yang paling banyak digunakan. Terdapat lima macam basic stock tikus putih (*Albino Norway rat, Rattus morvegicus*) yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium, yaitu *Long Evans, Osborne Mendel, Shermom, Sporgue Dawley*, dan *Wistar*, beberapa sifat tikus percobaan adalah (Ridwan, 2013):

1. *Noctural*, berarti aktif pada malam hari dan tidur pada siang hari.
2. Tidak mempunyai kantung empedu (gali blader).
3. Tidak dapat mengeluarkan isi perutnya (muntah).
4. Tidak pernah berhenti tumbuh, walaupun kecepatannya menurun setelah berumur 100 hari.

### **2.5.3 In Silico**

Salah satu metode pengembangan obat paling mutakhir berdasarkan pendekatan adalah secara komputasi (*in silico*). Metode komputasi memberikan hasil pengujian yang jauh lebih memadai dari prediksi teoritis, mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman. Metode yang digunakan dalam mempelajari interaksi tersebut yakni *molecular docking*. *Docking* merupakan suatu perlakuan dimana suatu senyawa lainnya dan pada saat yang bersamaan dilakukan perhitungan energi interaksi dari beberapa orientasi yang sama dari keduanya. Suatu prosedur *docking* digunakan sebagai acuan untuk menentukan orientasi yang baik dari senyawa terhadap senyawa lainnya yang bersifat relatif (Hamzah, 2015).

Molekular *docker* adalah alat komputasi yang banyak digunakan untuk studi molekuler, yang bertujuan untuk memprediksi pengikatan dan afinitas pengikatan secara kompleks yang dibentuk oleh dua atau lebih molekul penyusun dengan struktur yang diketahui. Sebuah tipe penting dari docking molekuler adalah *docking protein-ligand* karena sifat terapeutiknya aplikasi dalam desain obat berbasis struktur modern (Iqbal, 2014).

## 2.6 Manfaat Tanaman dalam Al – Qur'an

Berbagai macam tumbuh-tumbuhan telah Allah SWT ciptakan sebagai salah satu diantara tanda-tanda akan kekuasaan-Nya. Telah Allah SWT jelaskan dalam surah Thaha (20) : 53 sebagai berikut:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَوَسَّلَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً ۖ فَآخْرَجْنَا بِهِ ۖ  
أَنْوَاجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّىٰ

Artinya : *“(Tuhan) yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu, dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit. Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan”*.

Dalam tafsir Al-Mishbah oleh Muhammad Quraish Shihab, makna dari surah Thaha ayat 53 sebagai berikut : Dialah Tuhan yang menganugerahkan nikmat kehidupan dan pemeliharaan kepada hamba-hamba-Nya. Dengan kekuasaan-Nya, Dia telah menjadikan bumi sebagai hamparan untukmu, membuka jalan-jalan untuk kamu lalui dan menurunkan hujan di atas bumi sehingga terciptalah sungai-sungai. Dengan air itu Allah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang berbeda-beda warna, rasa dan manfaatnya. Ada yang berwarna putih dan hitam, ada pula yang rasanya manis dan pahit (Shihab, 2008).

Pada QS. Thaha ayat 53, menurut tafsir Ibnu Katsir oleh Ismail bin Umar Al-Quraisyi bin Katsir Al-Bashri Ad-Dimasyqi yaitu mahdan (bukan mihadan) yang artinya tempat menetap bagi kalian; kalian dapat berdiri, tidur, dan bepergian di permukaannya. dan Yang telah menjadikan bagi kalian di bumi itu jalan-jalan. Yakni Dia telah menjadikan bagi kalian jalan-jalan agar kalian dapat berjalan di segala penjurunya. Adapun firman Allah SWT: “dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam”. Yaitu berbagai macam tetumbuhan berupa tanam-tanaman dan buah-buahan, ada yang rasanya masam, ada yang manis, dan ada yang pahit, serta berbagai jenis lainnya dari hasil tanam-tanaman dan buah-buahan (Ad-Dimasyqi, 2005).

Selanjutnya dalam tafsir Jalalain oleh Imam Jalaluddin al-Mahalli & Imam Jalaluddin as-Suyuthi, makna dari surah Thaha ayat 53 sebagai berikut: “Dia” yaitu yang telah menjadikan bagi kalian, di antara sekian banyak makhluk-Nya. “bumi sebagai hamparan”, yaitu tempat berpijak. “dan Dia memudahkan”, yang artinya mempermudah. “bagi kalian di bumi itu jalan-jalan”, yang artinya tempat-tempat untuk berjalan. “dan Dia menurunkan dari langit air hujan”, yakni merupakan hujan. Allah berfirman menggambarkan apa yang telah disebutkan-Nya itu sebagai nikmat dari-Nya, kepada Nabi Musa dan dianggap sebagai khithab untuk penduduk Mekah. “Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis”, yang artinya bermacam-macam yaitu tumbuh-tumbuhan yang beraneka ragam. Lafal Syattaa ini menjadi kata sifat daripada lafal Azwajaan, maksudnya, yang berbeda-beda warna dan rasa serta lain-lainnya. Lafal syattaa ini adalah bentuk jamak dari lafal Syatiitun, wazannya sama dengan lafal Mardhaa sebagai jamak dari lafal Mariidhun. Ia berasal dari kata kerja Syatta artinya Tafarraqa atau berbeda-beda (al-Mahalli dan as-Suyuthi, 2007).

Tumbuhan sendiri merupakan salah satu ciptaan Allah SWT yang paling banyak dimanfaatkan oleh manusia, karena manusia dengan tumbuhan sangat erat kaitannya dalam kehidupan. Keberadaan suatu tumbuhan merupakan berkah dan nikmat yang diberikan Allah SWT kepada seluruh makhluk-Nya agar dapat dimanfaatkan, seperti digunakan sebagai makanan maupun dikembangkan sebagai obat. Telah Allah SWT jelaskan dalam surah Qaf (50) : 7 sebagai berikut:

وَالْأَرْضَ مَدَدْنَاهَا وَأَلْقَيْنَا فِيهَا رَوَاسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ بَهِيجٍ

Artinya: *“Dan bumi yang Kami hamparkan dan Kami pancangkan di atasnya gunung-gunung yang kokoh dan Kami tumbuhkan di atasnya tanaman-tanaman yang indah”*.

Dalam Tafsir Al-Mukhtashar oleh Syaikh Dr. Shalih bin Abdullah bin Humaid (Imam Masjidil Haram), makna dari surah Qaf ayat 7 yaitu, Allah SWT berfirman: Dan Kami luaskan dan bentangkan bumi, lalu Kami jadikan gunung-gunung yang kokoh agar bumi tidak miring bersama penduduknya. Kami juga menumbuhkan di atasnya semua jenis tanaman yang indah dan bermanfaat, yang menenangkan dan membuat kagum orang yang memandangnya (Al-Humaid, 2005).

Menurut tafsir An-Nafahat Al-Makkiyah oleh Syaikh Muhammad bin Shalih asy-Syawi, surah Qaf ayat 7 memiliki makna sebagai berikut: Dan agar mereka memperhatikan bumi bagaimanakah Kami membentangkan serta meluaskannya hingga memungkinkan semua yang hidup untuk menempatnya serta bersiap-siap mengumpulkan seluruh kepentingannya. Allah juga mengokohkan bumi dengan gunung-gunung agar aman dari guncangan dan gelombang, *“dan Kami tumbuhkan padanya segala macam tanaman yang indah dipandang mata”*. Artinya, dari seluruh jenis tanaman yang membuat orang-orang yang memandangnya senang dan kagum, membuat orang yang memandang tanaman-tanaman itu senang dan untuk dimakan oleh manusia, binatang ternak mereka, serta untuk berbagai kepentingan dan kemanfaatan untuk mereka (Asy-Syawi, 2005).

Selanjutnya dalam tafsir As-Sa'di oleh Syaikh Abdurrahman bin Nashir As-Sa'di, seorang pakar tafsir abad 14 H, surah Qaf ayat 7 mengandung makna yaitu Allah melapangkannya dan meluaskannya agar semua makhluk hidup dapat tinggal

di atasnya dan dapat menetap serta Dia menyiapkan semua maslahatnya, dan menancapkan gunung-gunung agar tidak goncang. Yang menyenangkan orang yang melihatnya dan membuat tercengang orang yang memandangnya serta menyejukkan pandangannya. Tanaman-tanaman tersebut dapat dimakan manusia, dimakan hewan serta memberikan manfaat bagi mereka. Terlebih dengan kebun-kebun yang terdapat buah-buahan yang enak dimakan seperti anggur, delima, jeruk, apel dan buah-buahan lainnya. Adapula pohon kurma yang menjulang tinggi ke langit yang mempunyai mayang yang bersusun-susun yang di tangkainya terdapat rezeki bagi hamba, dimana mereka dapat memakannya dan menyimpannya. Belum lagi dengan apa yang Allah keluarkan dengan hujan dan yang dihasilkan dari sungai-sungai yang mengalir di permukaan bumi, dan dari biji-biji yang ada di bumi yang dapat dipanen seperti beras, gandum, jagung, dsb. Maka dengan memperhatikan semua itu terdapat pelajaran yang dengannya seseorang dapat melihat dari butanya kebodohan sekaligus sebagai pengingat terhadap hal yang bermanfaat pada agama dan dunianya, dan ia pun dapat mengingat apa yang Allah dan Rasul-Nya beritakan, namun hal itu tidak untuk semua orang, bahkan hanya untuk hamba yang kembali (tunduk Allah). Kesimpulannya, bahwa apa yang tampak di alam semesta berupa penciptaan yang besar, indah dan rapi terdapat dalil yang menunjukkan sempurnanya kekuasaan Allah, kebijaksanaan-Nya dan ilmu-Nya. Demikian pula apa yang ada di sana berupa manfaat dan maslahat bagi hamba terdapat dalil yang menunjukkan luasnya rahmat Allah dan meratanya kepemurahan-Nya. Apa yang tampak di sana berupa besarnya ciptaan Allah, rapih dan indahny terdapat dalil yang menunjukkan bahwa Allah Ta'ala Maha Esa,

Tuhan yang semuanya bergantung kepada-Nya, Dia tidak beranak dan tidak pula diperanakkan dan tidak ada seorang pun yang setara dengan Dia, dan bahwa tidak ada yang berhak diibadahi, diberikan kehinaan dan dicintai selain Allah Ta'ala (As-Sa'di, 2015).



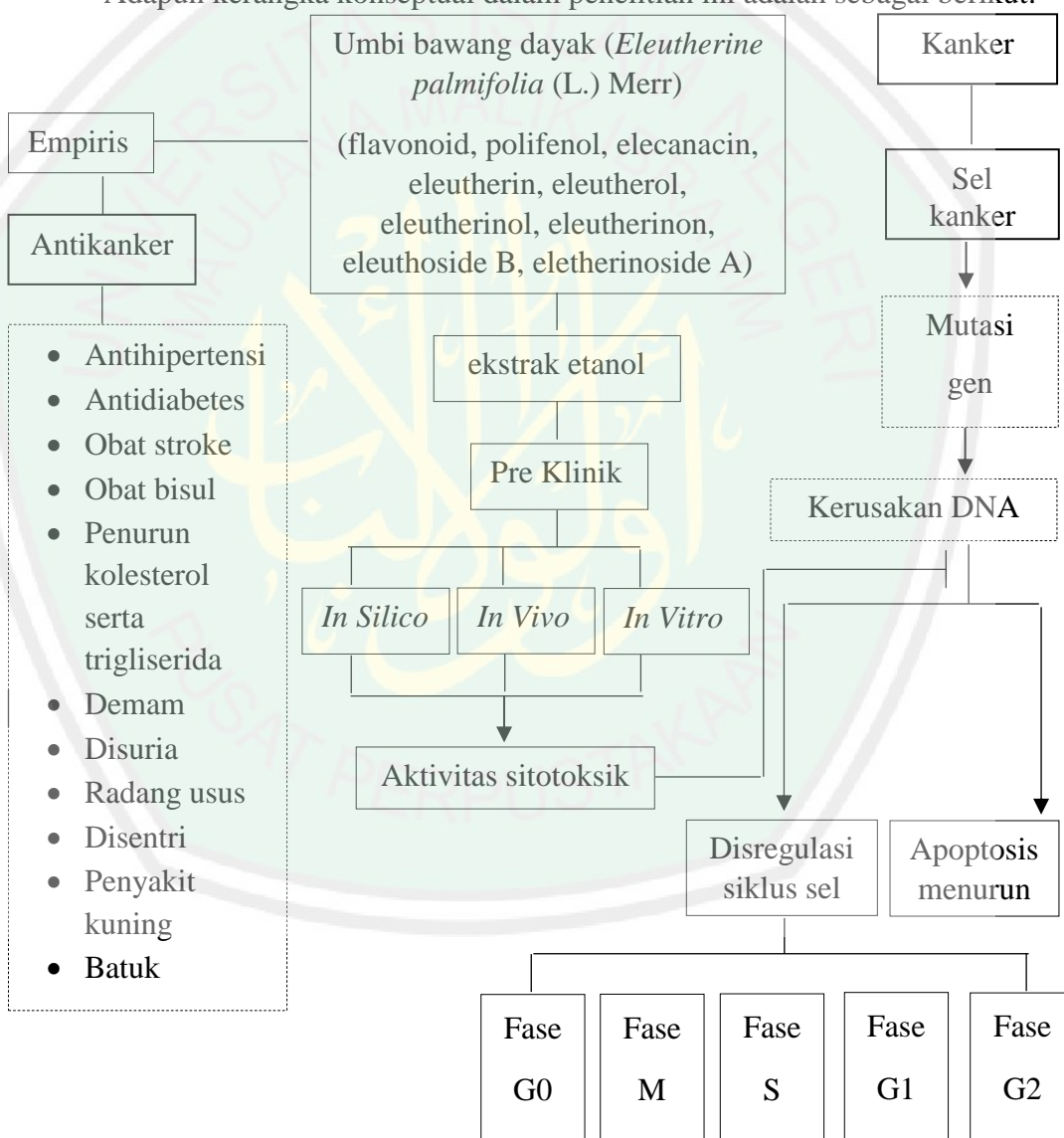
### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konseptual

##### 3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual

Adapun kerangka konseptual dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 3. 1 Skema Kerangka Konseptual

Keterangan:



: diteliti



: tidak diteliti



: mempengaruhi/menyebabkan



: menghambat

### 3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Kanker merupakan suatu penyakit akibat adanya pertumbuhan yang abnormal dari sel-sel jaringan tubuh yang mengakibatkan penyebaran penyakit ke jaringan-jaringan normal. Sel kanker menyebabkan mutasi pada gen. Ketika gen bermutasi, pertumbuhan sel menjadi abnormal dan tidak terkontrol sehingga menyebabkan kerusakan DNA. Adanya kerusakan DNA ini dapat menyebabkan disregulasi siklus sel serta kemampuan apoptosis sel menurun. Disregulasi sel merupakan suatu proses pembelahan pada sel yang berjalan tidak normal. Sedangkan, apoptosis merupakan kematian sel secara terprogram yang bertujuan untuk memperbaiki jaringan.

Pengobatan secara medis memunculkan kekhawatiran penderita kanker terkait efek samping negatif yang akan ditimbulkan, sehingga mendorong penderita kanker untuk mencari terapi alternatif yaitu melalui pengobatan herbal. Salah satunya dengan menggunakan umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai pilihan obat herbal. Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder antara lain golongan

flavonoid, golongan polifenol dan golongan naftokuinon. Umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, yang terbukti dapat menghambat proliferasi beberapa sel kanker. Selain itu, umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya seperti elecanacin, eleutherin, eleutherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B dan eletherinoside A. Sedangkan golongan naftokuinon dapat membunuh atau menginduksi kematian sel (apoptosis) dengan lebih dari satu mekanisme.

Secara empiris masyarakat Indonesia memanfaatkan bagian umbi tanaman bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) untuk pengobatan kanker payudara, kanker usus, hipertensi, diabetes melitus, stroke, obat bisul, penurunan kolesterol serta trigliserida, demam, disuria, radang usus, disentri dan penyakit kuning. Dalam pengobatan kanker secara empiris, umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) digunakan dengan cara mengeringkan umbi dan mengunyahnya. Berdasarkan bukti secara empiris yang telah dirasakan keefektivitasannya, maka perlu pembuktian secara ilmiah yaitu dengan mengkaji uji pre klinik baik secara *in vitro*, *in vivo* maupun *in silico* dari umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai obat antikanker dari berbagai penelitian.

Uji pre klinik umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai agen antikanker telah banyak dilakukan baik secara *in vitro*, *in vivo* maupun *in silico*. Proses uji pre klinik yang telah dilakukan melalui tahap pembuatan ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan ekstraksi menggunakan pelarut. Etanol merupakan pelarut universal yang dapat melarutkan

hampir semua senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia dan memiliki nilai toksisitas yang lebih rendah jika dibandingkan pelarut organik lainnya. Hasil yang diperoleh dari studi pre klinik ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai agen antikanker baik secara *in vitro*, *in vivo* maupun *in silico* berfungsi untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol 96% umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) yang mempengaruhi aktivitas sitotoksik dalam menghambat disregulasi siklus sel serta penurunan apoptosis sel kanker.



## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan studi literatur yang mencari database dari berbagai referensi atau literatur, seperti jurnal penelitian ilmiah, *review* jurnal, skripsi dan buku.

#### **4.2 Metode Pencarian *Keywords* Literatur**

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan *keywords: Eleutherine palmifolia* (L.) Merr, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, antikanker. Database internasional dapat diambil dari referensi atau literatur yang dipublikasikan pada *PubMed*, *NCBI*, *PLoS*, *SciELO*, *Crossref*, *Library Genesis* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata sambung *and* dan *nor*. Database dalam negeri dapat diambil dari referensi atau literatur yang dipublikasikan pada Depkes RI, Kemenkes RI dan Google Cendekia .

#### **4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Literatur**

##### **4.3.1 Kriteria Inklusi Literatur**

- Tanggal publikasi literatur pada tahun 2005 sampai 2020
- Bahasa publikasi literatur yaitu Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
- Biografi tanaman berasal dari wilayah Indonesia
- Literatur yang merujuk sebagai agen antikanker

- Bahan yang digunakan yaitu ekstrak dan fraksi umbi bawang dayak
- Pelarut yang digunakan ekstraksi yaitu etanol
- Pelarut yang digunakan fraksi yaitu kloroform dan etil asetat

#### 4.3.2 Kriteria Eksklusi Literatur

- Tanggal publikasi literatur sebelum tahun 2005
- Bahasa publikasi literatur selain Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
- Biografi tanaman berasal dari selain wilayah Indonesia
- Literatur yang merujuk selain sebagai agen antikanker
- Bahan selain ekstrak dan fraksi umbi bawang dayak
- Pelarut yang digunakan ekstraksi selain etanol
- Pelarut yang digunakan fraksi selain kloroform dan etil asetat

#### 4.4 Tabel Literatur

**Tabel 4. 1** Studi empiris umbi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai antikanker

| No. | Penulis                                | Judul  | Nama Literatur                                     | Vol/No/Tahun |
|-----|--|--|--|--------------|
| 1.  | Wigati, Dyan dan Ryan, Radix Rahardian | Penetapan Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Hasil Perkolasi Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.)Merr)           | Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)     | 15/2/2018    |
| 2.  | Fitri, Yanti dkk.                      | <i>Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion Extract (Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.) on Breast Cancer Cells</i> | <i>International Journal of PharmTech Research</i> | 6/4/2014     |
| 3.  | Lestari, D dkk.                        | <i>Antioxidant and Anticancer Activity of Eleutherine bulbosa</i>  | <i>Journal of Physics: Conference Series</i>       | -/1277/2019  |

|     |  |  |   |           |
|-----|--|--|---|-----------|
|     |  | (Mill.) Urb on<br><i>Leukemia Cells</i> L1210  |   |           |
| 4.  | Hidayah,<br>Anita Sarah<br>dkk.  | Uji Aktivitas<br>Antioksidan Umbi<br>Bawang Dayak<br>( <i>Eleutherine bulbosa</i><br>Merr.)  | Prosiding<br>Penelitian<br>SPeSIA Unisba                                      | -/-/2015  |
| 5.  | Prayitno,<br>Budi dkk.   | Optimasi Potensi<br>Bawang Dayak<br>( <i>Eleutherine sp.</i> )<br>sebagai Bahan Obat<br>Alternatif   | Jurnal<br>Pendidikan<br>Hayati  | 4/3/2018  |
| 6.  | Pratama,<br>Mohammad<br>Rizki Fadhil<br>dan Isna,<br>Rasdianah<br>Aziz | <i>Molecular Docking of<br/>Bawang Dayak<br/>(Eleutherine bulbosa)<br/>Secondary Metabolites<br/>as Bacterial Cell Wall<br/>Synthesis Inhibitor</i>                                | <i>Ist<br/>International<br/>Conference on<br/>Science and<br/>Technology</i> | -/-/2019  |
| 7.  | Ahmad,<br>Islamudin<br>dkk.  | <i>Oral Glucose<br/>Tolerance Activity of<br/>Bawang Dayak<br/>(Eleutherine<br/>palmifolia L. Merr.)<br/>Bulbs Extract Based<br/>on the Use of different<br/>Extraction Method</i> | <i>Pharmacognosy<br/>Journal</i>  | 10/1/2018 |
| 8.  | Insanu,<br>Muhamad<br>dkk.   | <i>Recent Studies on<br/>Phytochemicals and<br/>Pharmacological<br/>Effects of Eleutherine<br/>americana Merr</i>  | <i>Procedia<br/>Chemistry</i>   | 13/-/2014 |
| 9.  | Puspadewi,<br>Ririn dkk.   | Khasiat Umbi Bawang<br>Dayak ( <i>Eleutherine<br/>palmifolia</i> (L.) Merr.)<br>sebagai Herbal<br>Antimikroba Kulit  | Kartika Jurnal<br>Ilmiah Farmasi  | 1/1/2013  |
| 10. | Naspiah,<br>Nisa dkk.  | Artikel Ulasan:<br>Bawang Tiwai<br>( <i>Eleutherine<br/>americana</i> Merr.),<br>Tanaman Multiguna   | <i>Indonesian<br/>Journal of<br/>Applied<br/>Sciences (IJAS)</i>              | 4/2/2014  |
| 11. | Nascimento,<br>M.S dkk.  | <i>Characterisation Of<br/>Isoeleutherine In<br/>Aqueous Extract Of<br/>Eleutherine Plicata</i>  | <i>International<br/>Journal of<br/>Pharmaceutical</i>                        | 3/4/2012  |

|     |                              |   |                              |          |
|-----|------------------------------|---|------------------------------|----------|
|     |                              | <i>Herb, Iridaceae, Active Against Entamoeba Hystolitica/ Entamoeba Dispar In-Vitro</i>   | <i>Sciences and Research</i> |          |
| 12. | Sudarmawan, Ivan Hendra dkk. | Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> ) terhadap Ekspresi p53 Mutan pada Galur Sel Kanker Payudara T47D | Biofarmasi                   | 8/1/2010 |

**Tabel 4. 2** Kandungan senyawa aktif ekstrak *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr

| No | Penulis                   | Judul   | Nama Literatur                     | Vol/No/Tahun |
|----|---------------------------|---|------------------------------------|--------------|
| 1. | Narko, Tedjo dkk.         | <i>Molecular Docking Study of Bulb Of Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr) Compound as Anti Cervical Cancer</i>       | Jurnal Ilmiah Farmako Bahari       | 8/2/2017     |
| 2. | Hidayah, Anita Sarah dkk. | Uji Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine bulbosa</i> Merr.)   | Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba | -/-/2015     |
| 3. | Prayitno, Budi dkk.       | Optimasi Potensi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine sp.</i> ) sebagai Bahan Obat Alternatif  | Jurnal Pendidikan Hayati           | 4/3/2018     |
| 4. | Chen, De-Li dkk.          | <i>New Naphthalene Derivatives from the Bulbs of Eleutherine americana with Their Protective Effect on the Injury of HUVECs</i> | <i>Molecules</i>                   | 23/-/2018    |

|     |                             |  |  |           |
|-----|-----------------------------|--|--|-----------|
| 5.  | Mahabusarakam, Wilawan dkk. | <i>Naphthoquinones, Anthraquinones and Naphthalene Derivatives from The Bulbs of Eleutherine Americana</i>   | <i>Planta Med</i>  | 76/-/2010 |
| 6.  | Poerwosusanta, Hery dkk.    | Potensi Ekstrak Bawang Dayak ( <i>Eleutherine Sp</i> ) sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT) pada Pengobatan Medis  | <i>Jurnal Ilmiah Ibnu Sina</i>                                       | 3/2/2018  |
| 7.  | Insanu, Muhamad dkk.        | <i>Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of Eleutherine americana Merr</i>  | <i>Procedia Chemistry</i>  | 13/-/2014 |
| 8.  | Li, Xiaofan dkk.            | New Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Inhibitors Isolated from <i>Eleutherine palmifolia</i>   | <i>Chemistry An Asian Journal</i>                                    | 4/-/2009  |
| 9.  | Nascimento, M.S dkk.        | <i>Characterisation Of Isoeleutherine In Aqueous Extract Of Eleutherine Plicata Herb, Iridaceae, Active Against Entamoeba Hystolitica/ Entamoeba Dispar In-Vitro</i> | <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research</i> | 3/4/2012  |
| 10. | Naspiah, Nisa dkk.          | Artikel Ulasan: Bawang Tiwai ( <i>Eleutherine americana Merr.</i> ), Tanaman Multiguna   | <i>Indonesian Journal of Applied Sciences (IJAS)</i>                 | 4/2/2014  |
| 11. | Ha, Le Minh dkk.            | Chemical Constituents of the Rhizome of <i>Eleutherine bulbosa</i> and Their Inhibitory Effect on the Pro-   | <i>Bull. Korean Chem. Soc</i>  | 34/2/2013 |

|     |                               |   |                                       |           |
|-----|-------------------------------|---|---------------------------------------|-----------|
|     |                               | Inflammatory Cytokines Production in Lipopolysaccharide-Stimulated Bone Marrow-derived Dendritic Cells  |                                       |           |
| 12. | Minggarwati, Trian Sidha dkk. | Uji Aktivitas Antikanker dan Identifikasi Senyawa Aktif dari Fraksi Umbi Bawang Sabrang ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.) terhadap Sel Kanker Serviks <i>Hela</i> | Skripsi                               | -/-/2017  |
| 13. | Muti'ah, Roihatul dkk.        | <i>Metabolite Fingerprinting of Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr. By HPTLC-Densitometry and Its Correlation with Anticancer Activities and In Vitro Toxicity            | <i>Indonesian Journal of Pharmacy</i> | 30/3/2019 |
| 14. | Wang, Hao dkk.                | <i>Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway</i>   | <i>PLoS One</i>                       | 8/-/2013  |

**Tabel 4. 3** Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara *in vitro*

| No. | Penulis                                   | Judul  | Nama Literatur                        | Vol/No/Tahun |
|-----|---|--|---------------------------------------|--------------|
| 1.  | Putri, Erika<br>Nuur Anisa dan<br>Haryoto | Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine</i> | <i>University Research Colloquium</i> | -/-/2018     |

|    |                                    |  |  |           |
|----|------------------------------------|--|--|-----------|
|    |                                    | <i>americana</i> Merr.)<br>Terhadap Sel<br>Kanker Payudara<br>T47D   |  |           |
| 2. | Sudarmawan,<br>Ivan Hendra<br>dkk. | Pengaruh<br>Pemberian Fraksi<br>Etanolik dan<br>Petroleum Eter<br>Ekstrak Umbi<br>Bawang Dayak<br>( <i>Eleutherine<br/>palmifolia</i> )<br>terhadap Ekspresi<br>p53 Mutan pada<br>Galur Sel Kanker<br>Payudara T47D  | Biofarmasi   | 8/1/2010  |
| 3. | Li, Xiaofan<br>dkk.                | <i>New Wnt/<math>\beta</math>-<br/>Catenin Signaling<br/>Inhibitors Isolated<br/>from Eleutherine<br/>palmifolia</i>   | <i>Chemistry An<br/>Asian Journal</i>                        | 4/-/2009  |
| 4. | Yusni,<br>Mohammad Ali             | Perbedaan<br>Pengaruh<br>Pemberian Fraksi<br>Etanolik Bawang<br>Dayak<br>( <i>Eleutherine<br/>palmifolia</i> L.<br>Merr) dengan 5-<br>Fluorouracil<br>terhadap<br>Penghambatan<br>Pertumbuhan<br>Galur Sel<br>Karsinoma Kolon<br>HT29 dan<br>Ekspresi P53<br>Mutan | Skripsi  | -/-/2008  |
| 5. | Muti'ah,<br>Roihatul dkk.          | <i>Activity of Inhibit<br/>The Cell Cycle<br/>and Induct<br/>Apoptosis in HeLa<br/>Cancer Cell with<br/>Combination of<br/>Sabrang onion<br/>(Eleutherine</i>  | <i>Journal of<br/>Applied<br/>Pharmaceutical<br/>Science</i> | 8/10/2018 |

|    |                           |  |   |           |
|----|---------------------------|--|---|-----------|
|    |                           | <i>palmifolia</i> (L.) Merr) and Starfruit Mistletoe ( <i>Macrosolen cochinchinensis</i> (Lour.) Tiegh)  |   |           |
| 6. | Muti'ah,<br>Roihatul dkk. | <i>Compound Identification and Anticancer Activity of Ethyl Acetate Fraction from Bawang Sabrang (Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.) on HeLa Cervical Cancer Cell Line | <i>Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention</i> | 10/3/2019 |

**Tabel 4. 4** Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara *in vivo*

| No. | Penulis                     | Judul   | Nama Literatur | Vol/No/Tahun |
|-----|-----------------------------|---|----------------|--------------|
| 1.  | Sari, Riza Ambar            | Pengaruh Pemberian Tablet Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.) terhadap Histopatologi Kolon dan Tingkat Toksisitas Hepar Model Hewan Coba Kanker Kolon yang Diinduksi AOM/DSS | Skripsi        | -/-/2019     |
| 2.  | Firsyaradha,<br>Wahyi Yucha | Pengaruh Pemberian Tablet Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr) terhadap Apoptosis Sel  | Skripsi        | -/-/2019     |

|    |   |   |  |          |
|----|---|---|--|----------|
|    |   | Kanker Kolon pada Model Hewan Coba yang Diinduksi AOM DSS   |  |          |
| 3. | Wijayanti, Sudarma Dita dan Noor, Hasyati | Potensi Ekstrak Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.) dalam Mencegah Ulcerative Colitis pada Mencit yang Diinduksi DSS (Dextran Sulphate Sodium). | Jurnal Ilmu Pangan dan Hasil Pertanian | 2/1/2018 |
| 4. | Lestari, Dwi dkk.                         | Uji <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> (BSLT) Umbi Bawang Tiwai ( <i>Eleutherine bulbosa</i> (Mill.) Urb) dan Uji Toksisitas Akut Fraksi Aktif                            | Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia     | 1/1/2019 |

**Tabel 4. 5** Studi pre-klinik dan mekanisme kerja secara *in silico*

| No. | Penulis            | Judul   | Nama Literatur   | Vol/No/Tahun |
|-----|--------------------|---|--|--------------|
| 1.  | Amelia, Tasia dkk. | <i>In Silico Study of The Component of Eleutherine americana MERR. on Human Estrogen Reseptor Alpha as Potential Anti-Breast Cancer</i> | <i>International Conference on Computation for Science and Technology.</i> | -/-/2015     |
| 2.  | Narko, Tedjo dkk.  | <i>Molecular Docking Study of Bulb Of Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr) Compound as Anti Servical Cancer</i>               | Jurnal Ilmiah Farmako Bahari   | 8/2/2017     |

|    |                           |  |   |           |
|----|---------------------------|--|---|-----------|
| 3. | Muti'ah,<br>Roihatul dkk. | <i>In Silico Prediction<br/>of Isoliquiritigenin<br/>and Oxyresveratrol<br/>Compounds to<br/>BCL-2 dan VEGF-<br/>2 Receptors</i> | <i>Indonesian<br/>Journal of<br/>Cancer<br/>Chemoprevention</i> | 10/2/2019 |
|----|---------------------------|--|---|-----------|

#### 4.5 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan cara menggabungkan sumber referensi yang terkait dan literatur yang memadai serta membantu dalam pengumpulan data dengan memberikan pemahaman dan penjelasan secukupnya. Hasilnya juga dapat disajikan dalam bentuk tabel.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5*. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafi'i.
- Adi, L. T. 2007. *Sehat Berdasarkan Golongan Darah*. Jakarta: Agro pustaka.
- Ad-Dimasyqi, Ismail bin Umar Al-Quraisyi bin Katsir Al-Bashri. 2005. *Tafsir Ibnu Katsir Juz 20*. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Agata, A., Widiastuti, E.L., Susanto, G.N., Sutyarso. 2016. Respon Histopatologis Hepar Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Benzo ( $\alpha$ ) Piren terhadap Pemberian Taurin dan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*). *Jurnal Natur Indonesia*. Volume 16, Nomor 2: 54-63.
- Ahmad, I., Neneng, S. S. A., Niken, I., Yurika, S., Laode, R., Abdul, M. 2018. Oral Glucose Tolerance Activity of Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr.) Bulbs Extract Based on the Use of different Extraction Method. *Pharmacognosy Journal*. Volume 10, Issue 1: 49-54.
- Al-Humaid, Shalih bin Abdullah. 2005 *Mukhtashar Tafsir*. Kuwait: Maktabah Sabi'ah.
- Al-Mahalli, Imam Jalaluddin dan as-Suyuthi, Jalaluddin. 2007. *Tafsir Jalalain. Terj. Bahrin Abu Bakar*. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Al-Qarni, 'Aidh bin Abdullah. 2010. *al-Tafsir al-Muyassar*. Riyadh: Maktabah Obeikan.
- Al-Qurthubi, Syaikh Imam. 2009. *Tafsir Al Qurthubi Jilid 16, terj. Akhmad Khatib*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Amelia, T., Dina, P., Romsiah, Daryono, H. T. 2015. *In Silico* Study of The Component of *Eleutherine americana* MERR. on Human Estrogen Reseptor Alpha as Potential Anti-Breast Cancer. *International Conference on Computation for Science and Technology*.
- Arafah, A. B. R. dan Notobroto, H. B. 2017. Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *The Indonesian Journal Of Public Health*. Volume 12, Nomor 2: 143–153.arafah
- As-Sa'di, Syaikh Abdurrahman bin Nashir. 2015. *Tafsir Al-Qur'an jilid 7*. Jakarta: Darul Haq.
- Asy-Syaw, Syaikh Muhammad bin Shalih. 2005. *An-Nafahat Al-Makiyyah dalam Tafsir Kitab Rabb Al-Bariyah*. Bandung: Ma'had Al-Imarat.

- Aulia, Nuniek. 2003. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Umbi Bawang Dayak(*Eleutherine palmifolia* (L), Merr ) terhadap *Shigella Dysentriae* dan *Escheria colli*. Skripsi. UII Yogyakarta.
- Azra, Azzumardi.1999. *Esai-Esai Intelektual Muslim dan Pendidikan Islam*. Jakarta: Logos
- Babula, V ., Mikelova, R., Patesil, D., Adam, V., Kizek, R., Havel, L., dkk. 2005. Simultaneous Determination of 1,4 Naphtoquinone, Lawsone, Juglone and Plumbgin by Liquid Chromathography With UV Detection. *Biomed Paper*. Volume 149. Hlm 1.
- Backer, C.A., and R. C. Bachuizen Van Den Brink. 1968. *Flora Of Java (Spermatophytes Only)*. Volume 3.
- Chang, E., Daly, J., Elliott, D. 2006. *Patofisiologi Aplikasi pada Praktik Keperawatan*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Chatsumpun, N., Chuanasa, T., Sritularak, B., Lipipun, V., Jongbunprasert, V., Ruchirawat, S., dkk. 2016. Oxyresveratrol: Structural Modification and Evaluation of Biological Activities. *Molecules*. Volume 21, Nomor 4.
- Chen, D. L., Mei, G. H., Yang-Yang, L., Rong, T. L., Meng, Y., Xu-Dong, dkk. 2018. New Naphthalene Derivatives from the Bulbs of *Eleutherine americana* with Their Protective Effect on the Injury of HUVECs. *Molecules*. Volume 23.
- Chen, J dan Huang, X. F. 2009. The Signal Pathways in Azoxymethane-Induced Colon Cancer and Preventive Implications. *Cancer Biology Therapy*. Volume 8, Nomor 14:1313-1317.
- Childs, A.C., Phaneuf, S.L., Dirks, A.J., Phillips, T., Leeuwenburgh. 2002. Doxorubicin Treatment *in Vivo* Causes Cytochrome c Release and Cardiomyocyte Apoptosis, As Well As Increased Mitochondrial Efficiency, Superoxide Dismutase Activity, and Bcl-2:Bax Ratio. *Cancer Research*. Volume 62.
- Corwin, Elizabeth J. 2000. *Buku Saku Patofisiologi (Handbook of Pathophysiology)*. Jakarta: EGC.
- Crowford, K. W. 2002. Sigma-2 Receptor Agonists Activate a Novel Apoptotic Pathway and Potentiate Antineoplastic Drugs in Breast Tumor Cell Lines. *Cancer Research*. Volume 62.
- Depkes RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia. Jilid 2*. Jakarta: Departemen Kesehatan Dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia.

- Dewi, G. A. T. dan Hendrati, L. Y. 2015. Analisis Risiko Kanker Payudara Berdasar Riwayat Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Dan Usia *Menarche*. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. Volume 3, Nomor 1: 12–23.
- Dewi, Kadek Pramesti dan Winarti, Ni Wayan. Peran Mutasi Gen p53 pada Karsinogenesis Sel Basal Kulit. *Medicina*. Volume 45, Nomor 1.
- Firsyaradha, W. Y. 2019. Pengaruh Pemberian Tablet Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Apoptosis Sel Kanker Kolon pada Model Hewan Coba yang Diinduksi AOM DSS. *Skripsi Belum Diterbitkan*. Malang: Program Studi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Fitri, Y., Rosidah, E. S. 2014. Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion Extract (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) on Breast Cancer Cells. *International Journal of PharmTech Research*. Volume 6, Nomor 4.
- Greenwald, P. 2002. Cancer Chemoprevention. *British Medical Journal*. Volume 324.
- Hamzah, Nursalam. 2015 .Studi Farmakofor Dan *Docking* Molekul Reseptor  $\Sigma 2$  Sebagai Target Pengobatan Kanker Payudara. *JF FIK UINAM*. Volume 3, Nomor 1.
- Ha, L. M., Do, T. T. H., Phan, V. K., Chau, V. M., Nguyen, T. H. V., Nguyen, X. N., dkk. 2013. Chemical Constituents of the Rhizome of *Eleutherine bulbosa* and Their Inhibitory Effect on the Pro-Inflammatory Cytokines Production in Lipopolysaccharide-Stimulated Bone Marrow-derived Dendritic Cells. *Bull. Korean Chem. Soc.* Volume 34, Issue 2.
- Han, X., Pan, J., Ren, D., Cheng, Y., Fan, P., and Lou, H. 2008. Naringenin-7-O-Glucoside Protects Against Doxorubicin-Induced Toxicity In H9c2 Cardiomyocytes By Induction Of Endogenous Antioxidant Enzymes. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 46.
- Head, K. A. and Jurenka, J. S., 2003. Inflammatory Bowel Disease Part I: Ulcerative Colitis–pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Altern. Med. Rev.* Volume 8: 247–283.
- Hidayah, A. S., Kiki, M., Leni., P. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* Merr.). *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*.
- Hwang, D., Jo, H., Ma, S.H., Lim, Y.H. 2018. Oxyresveratrol Stimulates Mucin Production in an NAD<sup>+</sup>-dependent Manner in Human Intestinal Goblet Cell. *Food and Chemical Toxicology*.

- Insanu, M., Siti, K., Rika, H. 2014. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine americana* Merr. *Procedia Chemistry*. Volume 13: 221 – 228.
- Iqbal, Nida dan Naveed, I. 2014. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) In Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*. Volume 1.
- Jo, H., Hwang, D., Kim, J.K., Lim, Y.H. 2017. Oxyresveratrol Improves Tight Junction Integrity Through the PKC and MAPK Signalling Pathways in Caco-2 Cells. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 108: 203-213.
- Jumain, Syahrini, Farid, F.T. 2018. Uji Toksisitas Akut dan LD<sub>50</sub> Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) pada Mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*. Volume 14, Nomor 1.
- Katno dan Pramono S. 2017. *Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Yogyakarta: Balai Penelitian Obat Tawangmangu, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
- Kemkes RI. 2018. *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. Jakarta: Keputusan Menteri kesehatan Republik Indonesia.
- Kopustinskiene, D. M., Valdas, J., Arunas, S. and Jurga, B. 2020. Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*. Volume 12.
- Kuntorini, E. M., Maria, D. A., Hartanto, N. 2010. Struktur Anatomi dan Aktivitas Antioksidan Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* Merr.) dari Daerah Kalimantan Selatan. *Berk. Penel. Hayati*. Volume 16, Nomor 1.
- Lee, D.H., Park, K.I., Park, H.S., Kang, S.R., Nagappan, A., Kim, J.A., dkk. 2012. Flavonoids Isolated from Korea *Citrus aurantium* L. Induce G2/M Phase Arrest and Apoptosis in Human Gastric Cancer AGS Cell. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 1, Nomor 11.
- Lestari, D., Rudi, K., Eva, M. 2019. Antioxidant and Anticancer Activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb on Leukemia Cells L1210. *Journal of Physics: Conference Series*. Issue 1277.
- Lestari, D., Rudi, K., Eva, M. 2019. Uji Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) dan Uji Toksisitas Akut Fraksi Aktif. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*. Volume 1, Nomor 1.
- Li X., Ohtsuki T., Koyano T., Kowithayakorn T., Ishibashi M. 2009. New Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Inhibitors Isolated from *Eleutherine palmifolia*. *Chemistry An Asian Journal*. Volume 4: 540-547.

- Lindholm, P. 2005. *Cytotoxic Compounds Of Plant Origin-Biological and Chemical Diversity*. Sweden: Uppsala University.
- Mahabusarakam, W., Hemtasin, C., Chakthong, S., Voravuthikunchai, S.P., Olawumi, I.B. 2010. Naphthoquinones, Anthraquinones and Naphthalene Derivatives from The Bulbs of *Eleutherine americana*. *Planta Med.* Volume 76.
- Manik, Marisa Junianti. 2016. Kejadian Ekstravasasi Obat Kemoterapi pada Pasien Kanker. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. Volume 11, Nomor 3.
- Mardiyaningsih, Ana and Ismiyati, Nur. 2014. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanolik Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) pada Sel Kanker Leher Rahim HeLa. *Traditional Medicine Journal*. Volume 19, Nomor 1.
- Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnam, J. E., Jacobsen, L. B., Nichols, D., McLaughlin, J. L. 1982. Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Medica*. Volume 45: 31-34.
- Mierziak, J., Kostyn, K., Kulma, A. 2014. Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with the Environment. *Molecules*. Volume 19, Nomor 10.
- Minggarwati, T.S. 2017. Uji Aktivitas Antikanker dan Identifikasi Senyawa Aktif dari Fraksi Umbi Bawang Sabrang (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) terhadap Sel Kanker Serviks *Hela*. *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Muchtaridi, M., Dermawan, D., Yusuf, M. 2018. Molecular Docking, 3D Structure Based Pharmacophore Modeling, and ADME Prediction of Alpha Mangostin and Its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha. *J. Young Pharm.* Volume 10, Issue 3.
- Muliarta, I Ketut. 2011. *Pedoman Teknis Pengolahan Limbah untuk Industri Kecil*. Jakarta: Kementerian Lingkungan Hidup RI.
- Muti'ah, R. 2014. *Pengembangan Fitofarmaka Antikanker (Panduan dan Teknik Pengembangan Obat Herbal Indonesia Menjadi Fitofarmaka)*. Malang: UIN Maliki Press.
- Muti'ah, R., Anik, L., Arief, S. 2017. Aktivitas Antikanker Kombinasi Ekstrak Benalu Belimbing (*Macrosolen cochinchinensis*) dan Bawang Sabrang (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr.) pada Sel Kanker Serviks (SEL HeLa). *Traditional Medicine Journal*. Volume 22, Nomor 3.
- Muti'ah, R., Anik, L., Arief, S., Rahmi, A., Abdul, H., Wirda, A., dkk. 2018. Activity of Inhibit The Cell Cycle and Induct Apoptosis in HeLa Cancer Cell with Combination of Sabrang onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) and Starfruit Mistletoe (*Macrosolen cochinchinensis* (Lour.) Tiegh). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Volume 8, Nomor 10: 122-128.

- Mutiah, R., Trian, S. M., Risma, A. K., Erna, S. 2019. Compound Identification and Anticancer Activity of Ethyl Acetate Fraction from Bawang Sabrang (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) on HeLa Cervical Cancer Cell Line. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. Volume 10, Nomor 3.
- Muti'ah, R., Chorida, M. H. Burhan, M. Z. A, Weka, S. B. Rahmi, A., Yen Yan A. I, dkk. 2019. Metabolite *Fingerprinting* of *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. By HPTLC-Densitometry and Its Correlation with Anticancer Activities and In Vitro Toxicity. *Indonesian Journal of Pharmacy*. Volume 30, Nomor 3: 157-166.
- Muti'ah, R., Muhammad, F. H., Yen, Y. A. I., Burhan, M. 2019. In Silico Prediction of Isoliquiritigenin and Oxyresveratrol Compounds to BCL-2 dan VEGF-2 Receptors. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. Volume 10, Nomor 2.
- Nair, Muralitharan dan Peate, Ian. 2015. *Dasar-Dasar Patofisiologi Terapan Panduan Penting untuk Mahasiswa Keperawatan dan Kesehatan*. Jakarta: Bumi Medika.
- Narko, T., Benny, P., Riska, P., Dang, S., Faridhatul, K. 2017. Molecular Docking Study of Bulb Of Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) Compound as Anti Cervical Cancer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. Volume 8, Issue 2: 1-14.
- Nascimento, M. S., Vieira, J. M. S., Malheiros, L. C. S., Silva, J. O. C., Rodrigues, L. C. S. And Barbosa, W. L. R. 2012. Characterisation Of Isoeleutherine In Aqueous Extract Of *Eleutherine plicata* Herb, Iridaceae, Active Against *Entamoeba Hystolitica/ Entamoeba Dispar* In-Vitro. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Volume 3, Issue 4: 1096-1100.
- Naspiah, N., Yoppi, I., Moelyono, M. W. 2014. Artikel Ulasan: Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.), Tanaman Multiguna. *Indonesian Journal of Applied Sciences (IJAS)*. Volume 4, Nomor 2.
- Noori, R. H., and Spanagel, R. 2013. In Silico Pharmacology: Drug Design and Discovery's Gate to The Future. *Springer Open Journal*. Volume 1, Issue 1.
- Pan, Y., Li, Y., Zhao, H., Zheng, J., Xu, H., Wei, G., dkk. 2002. Bioadhesive Polysaccharide in Protein Delivery System: Chitosan Nanoparticles Improve The Intestinal Absorption of Insulin In Vivo, *International Journal of Pharmaceutics*, 249: 139–147.

- Pereyra, C. E., Rafael, F. D., Sabrina, B. F., Luciano, P. G., Floriano, P. S. 2019. The Diverse Mechanisms and Anticancer Potential of Naphthoquinones. *Cancer Cell International*. Volume 19, Issue 207.
- Poerwosusanta, H., Mulyohadi, A., Zairin, N., Karyono, M., Edi, W. 2018. Potensi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine* Sp) sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT) pada Pengobatan Medis. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. Volume 3, Nomor 2: 242-251.
- Pratama, M., R., F. and Isna, R., A. 2019. Molecular Docking of Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) Secondary Metabolites as Bacterial Cell Wall Synthesis Inhibitor. *1st International Conference on Science and Technology*.
- Pratiwi, S. T. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Erlangga, 17-18.
- Prayitno, B., Bayu, H. M., Lagiono. 2018. Optimasi Potensi Bawang Dayak (*Eleutherine sp.*) sebagai Bahan Obat Alternatif. *Jurnal Pendidikan Hayati*. Volume 4, Nomor 3: 149 – 158.
- Puspadewi, R., Putranti, A., Rizka, M. 2013. Khasiat Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) sebagai Herbal Antimikroba Kulit. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. Volume 1, Nomor 1: 31-37.
- Putri, Erika Nur Anisa dan Haryoto. 2018. Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *University Research Colloquium*.
- Putri, H. 2014. Preparasi Sampel untuk Siklus Sel dengan Metode *Flowcytometry*. *Cancer Chemoprevention Research*.
- Rahayuwati, Laili., Ibrarim, Kusman & Komariah, Maria. 2017. Pilihan Pengobatan Pasien Kanker Payudara Masa Kemoterapi: Studi Kasus. *Jurnal Keperawatan Indonesia*. Volume 20, Nomor 2:118-127.
- Rasjidi, Imam. 2007. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Ginekologi Berdasarkan Evidence Base*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Redha, A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Perannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Berlian*. Volume 9, Nomor 2.
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., dan Zhan, L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Med Res Rev*. Volume 23, Nomor 4: 519-534.
- Reo, A. R., Berhimpon, S. Montolalu, R. 2017. Metabolit Sekunder Gorgonia (*Paramuricea clavata*). *Jurnal Ilmiah Platax*. Volume 5, Nomor 1.

- Ridwan, E. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc*. Volume 63, Nomor 3: 112-6.
- Rohman A. 2014. *Statistika dan Kemometrika Dasar dalam Analisis Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Saptowalyono CA. 2007. *Bawang Dayak, Tanaman Obat Kanker yang Belum Tergarap*. www.kompas.
- Sari, R. A. 2019. Pengaruh Pemberian Tablet Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) terhadap Histopatologi Kolon dan Tingkat Toksisitas Hepar Model Hewan Coba Kanker Kolon yang Diinduksi AOM/DSS. *Skripsi Belum Diterbitkan*. Malang: Program Studi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Sharon N., Anam S., Yuliet. 2013. Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Etanol Bawang Hutan (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.). *Online Jurnal of Natural Science*. Volume 2, Nomor 3.
- Shihab, M. Quraish. 2008. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Shoichet, B and Alvarez, J. 2004. *Virtual screening in drug discovery*. CRC press.
- Silveira, G. F. 2015. Evolution of Flow Cytometry Technology. *Journal of Microbial and Biochemical Technology*. Volume 7, Nomor 4.
- Sudarmawan, I. H. 2009. Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.), Merr) terhadap Ekspresi p53 Mutan Galur Sel Kanker Payudara T47D. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret.
- Sudarmawan, I. H., Djoko, D., Ambar, M., Dyah, R. B. 2010. Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) terhadap Ekspresi p53 Mutan pada Galur Sel Kanker Payudara T47D. *Biofarmasi*. Volume 8, Nomor 1: 17-26.
- Sun, Y., Zhao Zhao, Zhang-Nv, Y., Fang, X., Hang-Jing, L., dkk. 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal Biological Sciences*. Volume 13, Nomor 11: 1387–1397.
- Sutedjo, I. R. 2016. Ekstrak Etanolik Awar-awar (*Ficus septica*) Sebagai Agen Kemopreventif Selektif Pada Berbagai Macam Sel Kanker. *Nurse Line Journal*. Volume 1, Nomor 2.
- Tussanti, Iin, Andrew, J., Kisdjamiatun. 2014. Sitotoksisitas *In Vitro* Ekstrak Etanolik Buah Parijoto (*Medinilla speciosa*, reinw.ex bl.) terhadap Sel

- Kanker Payudara T47D. *Jurnal Gizi Indonesia*. Vol. 2, No. 2. ISSN : 1858-4942.
- Utami, Sri. 2012. *Aku Sembuh dari Kanker Payudara, Mendeteksi Gejala Dini, Pencegahan, dan Pengobatan*. Jakarta: Oryza.
- Vakahangas, dkk. 1992. Mutations of p53 and Ras Genes in Randon-Associated Lung Cancer from Uranium Miners. *The Lancet*. Volume, 339: 576-580.
- Vyas, V., Anurekha, J., Avijeet, J., Arun, G. 2008. Virtual Screening: A Fast Tool for Drug Design. *Sci Pharm*. Volume 76: 333–360.
- Wang, Z, Wang, N., Han, S., Wang, D., Mo, S., Yu, L. 2013. Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway. *PLoS One*. Volume 8.
- Wei, J., Chen, J.R., Pais, E.M.A., Wang, T.Y., Miao, L., Li. 2017. Oxyresveratrol is a Phytoestrogen Exerting Anti-inflammatory Effect Through NF-KappaB and Estrogen Repair Signaling. *Inflammation*. Volume 40, Issue 4: 1285-1296.
- Wigati, D. dan Ryan, R. R. 2018. Penetapan Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Hasil Perkolasi Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)Merr). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*. Volume 15, Nomor 2: 36–40.
- Wijayanti, Sudarma Dita dan Noor, Hasyati. 2018. Potensi Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) dalam Mencegah Ulcerative Colitis pada Mencit yang Diinduksi DSS (Dextran Sulphate Sodium). *Jurnal Ilmu Pangan dan Hasil Pertanian*. Volume 2, Nomor 1.
- Yerlikaya, P, O., Arisan, E. D., Gurkan, A. C., Unsul, N. P. 2017. Breast Cancer and Flavonoids as Treatment Strategy. *From Biology to Medicine*.
- Yudissanta, A. dan Ratna, M. 2012. Analisis Pemakaian Kemoterapi Pada Kasus Kanker Payudara Dengan Menggunakan Metode Regresi Logistik Multinomial (Studi Kasus Pasien Di Rumah Sakit “X” Surabaya). *Jurnal Sains Dan Seni ITS*. Volume 1, Nomor 1.
- Yusni, Mohammad Ali. 2008. Perbedaan Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) dengan 5-Fluorouracil terhadap Penghambatan Pertumbuhan Galur Sel Karsinoma Kolon HT29 dan Ekspresi P53 Mutan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Yuswi, Nusa Claudea Riane. 2017. Ekstraksi Antioksidan Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*) Dengan Metode Ultrasonic Bath (Kajian Jenis Pelarut Dan Lama Ekstraksi). *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*. Volume 5, Nomor 1: 71-79.

Zuhud, E. A. M. 2011. *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Jakarta : PT. Agromedia.

