

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan angka kejadian dan tingkat kematian yang terus meningkat setiap tahun. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN, 2022) menunjukkan bahwa kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan di Indonesia, mencapai 66.271 kasus baru dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan (1). Secara biologis, kanker payudara muncul akibat proliferasi abnormal sel epitel kelenjar mammae yang terjadi karena gangguan regulasi siklus sel dan apoptosis. Siklus sel berfungsi menjaga keseimbangan antara pembelahan dan kematian sel. Deregulasi pada protein pengatur seperti *Cyclin* dan *Cyclin-Dependent Kinase* (CDK) menyebabkan sel kehilangan kendali pertumbuhan dan terus mengalami proliferasi tanpa henti, yang merupakan ciri khas karsinogenesis (2). Oleh karena itu, analisis siklus sel menjadi pendekatan penting dalam penelitian antikanker untuk mengidentifikasi fase sel yang terhambat akibat pengaruh agen sitotoksik.

Kompleksitas patogenesis kanker payudara ini menuntut pencarian strategi terapi yang lebih efektif, selektif, dan aman untuk mengatasi resistensi obat dan meminimalkan efek samping terapi yang masih menjadi tantangan besar dalam pengobatan kanker. Paclitaxel merupakan salah satu obat kemoterapi lini utama kanker payudara, yang bekerja dengan menstabilkan mikrotubulus sehingga menghambat proses mitosis pada fase G₂/M dan akhirnya menginduksi apoptosis. Namun, efektivitas Paclitaxel sering menurun akibat resistensi sel kanker melalui berbagai mekanisme seperti overekspresi pompa *efflux* ABCB1/P-gp, perubahan isoform β -tubulin, serta aktivasi jalur *survival* PI3K/Akt dan MAPK/ERK (3). Selain itu, penggunaan Paclitaxel juga sering menimbulkan efek samping berat seperti neuropati perifer, mielosupresi, stomatitis, dan berbagai manifestasi toksik lain yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien (4). Keterbatasan ini mendorong pengembangan terapi kombinasi, yaitu penggunaan dua agen antikanker untuk meningkatkan efektivitas, mengatasi resistensi, dan menurunkan toksisitas melalui mekanisme sinergis (5).

Di sisi lain, tanaman *Garcinia cowa* atau asam kandis merupakan sumber metabolit sekunder penting seperti xanton, flavonoid, dan benzofenon yang diketahui memiliki aktivitas biologis relevan terhadap sel kanker (6). Ekstrak etanol daun *Garcinia cowa* terbukti memiliki aktivitas sitotoksik sangat kuat terhadap sel kanker payudara T47D dengan nilai IC_{50} $6,13 \pm 3,51 \mu\text{g/mL}$ serta memicu perubahan morfologi sel kanker (7). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekstrak daun *Garcinia cowa* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7/HER2 dengan mekanisme *cell cycle arrest* pada fase G_2/M dan induksi apoptosis, yang mengindikasikan potensi antikanker kuat dan selektif (6).

Secara lebih spesifik, berbagai senyawa xanton yang diisolasi dari daun *Garcinia cowa* dilaporkan mampu menginduksi *cell cycle arrest* pada fase G_0/G_1 , S, atau G_2/M , serta memicu apoptosis dan autofagi melalui aktivasi jalur mitokondria dan enzim kaspase (8). Aktivitas ini sangat relevan terhadap mekanisme kerja Paclitaxel yang juga menargetkan fase G_2/M , sehingga memungkinkan terjadinya sinergisme biologis. Senyawa turunan xanton bahkan diketahui memiliki toksisitas rendah terhadap sel normal, sehingga berpotensi meningkatkan keamanan terapi jika dikombinasikan dengan kemoterapi konvensional (9). Flavonoid yang banyak ditemukan pada *G. cowa* juga dilaporkan dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap Paclitaxel, menghambat resistensi, serta memperkuat jalur apoptosis melalui peningkatan ekspresi p53 dan aktivasi kaspase (10). Dengan demikian, kombinasi Paclitaxel dan metabolit semi polar dalam fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* sangat berpotensi menghasilkan efek sinergis yang menguntungkan. Namun, hingga saat ini belum ada penelitian yang mengkaji secara mendalam efek kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* (FEADGC) dan Paclitaxel terhadap profil siklus sel pada sel kanker payudara T47D. Hal ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut.

Sel kanker payudara T47D merupakan model penelitian relevan karena termasuk subtipe luminal A (ER+, PR+, HER2-) yang masih memiliki regulasi siklus sel dan apoptosis fungsional, sehingga respons terhadap agen yang memengaruhi fase G_2/M dapat diamati dengan jelas (11). Dengan karakteristik tersebut, sel T47D menjadi model ideal untuk mengevaluasi bagaimana kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel memengaruhi distribusi siklus

sel, *cell cycle arrest*, serta potensi induksi apoptosis melalui analisis *flow cytometry*, suatu metode yang mampu mengukur kandungan DNA sel untuk membedakan fase G_0/G_1 , S, dan G_2/M secara kuantitatif (12).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian mengenai “Efek kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel terhadap siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro*” menjadi penting untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mendalam mengenai potensi sinergisme kedua agen tersebut dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui pengaturan siklus sel, serta membuka peluang pengembangan strategi terapi kombinasi berbasis bahan alam untuk meningkatkan efektivitas kemoterapi kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel dapat meningkatkan penghambatan siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dibandingkan perlakuan tunggal?
2. Apakah terdapat perbedaan diantara dua konsentrasi kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel, yaitu konsentrasi 30 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm Paclitaxel dan konsentrasi 15 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm Paclitaxel, dalam menghambat siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengkaji potensi kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel dalam menghambat siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dibandingkan perlakuan tunggal.
2. Mengevaluasi perbedaan antara dua konsentrasi kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel, yaitu konsentrasi 30 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm Paclitaxel dan konsentrasi 15 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm

Paclitaxel, dalam menghambat siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro*.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel dapat meningkatkan penghambatan siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dibandingkan perlakuan tunggal.
2. Terdapat perbedaan diantara dua konsentrasi kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan Paclitaxel, yaitu konsentrasi 30 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm Paclitaxel dan konsentrasi 15 ppm fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* yang dikombinasikan dengan konsentrasi 0,00175 ppm Paclitaxel, dimana salah satu kombinasi menunjukkan efek sinergis lebih besar dalam menghambat siklus sel kanker payudara T47D secara *in vitro*.

