

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia penyakit ini ditandai oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, yang tumbuh dengan sangat cepat dan tidak terkontrol, serta dapat menyebar dan menekan jaringan tubuh lainnya, sehingga memengaruhi fungsi organ (1). Jumlah kasus baru kanker di seluruh dunia hampir mencapai 12,7 juta dan diperkirakan akan meningkat menjadi 21,4 juta pada tahun 2030. Dari jumlah tersebut, sekitar 5,6 juta kasus terjadi di negara maju, sementara 7,1 juta kasus ada di negara berkembang. Di Indonesia, jumlah penderita kanker sangat tinggi, yang dapat dilihat dari berbagai data yang dipublikasikan oleh pemerintah dan lembaga-lembaga kanker. Menurut hasil Riskedas 2018, prevalensi kanker meningkat dari 1,4% menjadi 1,8%. Bahkan, WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2030, jumlah penderita kanker di Indonesia akan meningkat hingga 7 kali lipat (1).

Kanker payudara adalah salah satu penyakit yang sulit untuk disembuhkan. Berdasarkan data dari Kemenkes RI pada tahun 2020, jumlah kematian akibat kanker payudara mencapai 22.430 orang, sementara jumlah kasus baru yang terdeteksi mencapai 65.858 orang, di mana sekitar 60-70% pasien didiagnosis pada stadium lanjut (III dan IV). Hal ini menyebabkan beban biaya yang besar dan kualitas hidup yang rendah bagi para penderitanya (2). Di Indonesia, diperkirakan terdapat 100 kasus baru kanker per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Dengan jumlah penduduk sekitar 237 juta, ini berarti ada sekitar 237.000 penderita kanker baru setiap tahun. Selain itu, data empiris menunjukkan bahwa prevalensi kanker meningkat seiring bertambahnya usia. Sekitar 2,2% dari total kematian di semua kelompok umur disebabkan oleh kanker ganas. Prevalensi tumor atau kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1.000 penduduk (3).

Prevalensi kanker sebagai penyakit yang mengancam jiwa saat ini menjadi topik yang hangat diperbincangkan. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum di kalangan wanita, mempengaruhi sekitar 2,1 juta wanita setiap tahunnya. Pasien yang menderita kanker payudara menjalani berbagai jenis perawatan, termasuk radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan (3).

Paclitaxel merupakan salah satu obat kemoterapi yang umum digunakan dalam penanganan kanker payudara. Obat ini bekerja dengan cara menstabilkan struktur mikrotubulus sehingga menghambat dinamika yang diperlukan dalam proses pembelahan sel, akan menyebabkan penghentian siklus sel dan kematian sel kanker. Meskipun efektif, penggunaan paclitaxel sering menimbulkan efek samping sistemik seperti neuropati dan mielosupresi. Oleh karena itu, diperlukan strategi terapi kombinasi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus menekan toksisitas yang ditimbulkan (4).

Efek samping serius dari kemoterapi mendorong pengembangan strategi pengobatan baru melalui kombinasi dengan bahan alami. Pendekatan ini diteliti karena senyawa fitokimia berperan sebagai aktivitas antioksidan, antiproliferatif, dan mampu mengatur jalur sinyal sel kanker, sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas kemoterapi (5).

Penelitian Calaf et al. (2018) menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin dan paclitaxel secara signifikan meningkatkan induksi apoptosis pada sel kanker payudara dibandingkan dengan pemberian tunggal. Pada garis sel MCF-7, kombinasi ini meningkatkan apoptosis dan nekrosis, yang dibuktikan melalui aktivitas caspase-3/7 dan ekspresi protein caspase-3, meskipun efeknya lebih rendah pada MDA-MB-231 dibandingkan MCF-7 atau MCF-10F. Secara keseluruhan, pengobatan kombinasi menghasilkan tingkat apoptosis yang lebih tinggi daripada penggunaan masing-masing senyawa secara terpisah pada lini sel kanker payudara (67).

Penelitian yang dilakukan oleh Medlyn Jhofi dkk. (2021) mengungkapkan bahwa fraksi etil asetat memiliki aktivitas sitotoksik sedang serta aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC_{50} masing-masing $132,9 \pm 1,77 \mu\text{g/mL}$ dan $29,36 \mu\text{g/mL}$ (5). Temuan ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, xanton, dan senyawa fenolik, yang berpotensi memberikan efek antiproliferatif dan berperan dalam menghambat stres oksidatif yang berkontribusi terhadap pertumbuhan sel kanker (5). Sejumlah besar metabolit sekunder yang menunjukkan aktivitas biologis, seperti golongan flavonoid, senyawa fenolik, dan polifenol menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi dalam etil asetat. Akibatnya, proses fraksinasi dapat meningkatkan konsentrasi senyawa-senyawa tersebut

dibandingkan dengan ekstrak kasar (7).

Regulasi siklus sel merupakan target utama dalam pengembangan terapi kanker. *Cyclin* D1 dan *cyclin* E memainkan peran penting dalam transisi dari fase G1 ke fase S, *cyclin* D1 mengaktivasi kompleks (CDK4/6) untuk mendorong sel keluar dari fase quiescence menuju proliferasi, sedangkan *cyclin* E mengaktifkan CDK2 guna memfasilitasi masuknya sel ke fase S yang melibatkan replikasi DNA. Overekspresi *cyclin* D1 dan *cyclin* E sering terjadi pada kanker payudara, berkorelasi dengan peningkatan proliferasi seluler, agresivitas tumor, serta prognosis yang buruk. Oleh karena itu, perubahan ekspresi kedua protein ini sering digunakan sebagai indikator potensi efek anti-proliferatif pada sel kanker (6).

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi secara ilmiah pengaruh kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan paclitaxel terhadap ekspresi protein siklin D1 dan siklin E pada sel kanker payudara T47D. Hasil penelitian ini diharapkan tidak hanya memberikan gambaran mengenai potensi maupun keterbatasan efek kombinasi tersebut, tetapi juga menjadi landasan ilmiah dalam memahami mekanisme respons adaptif sel kanker terhadap terapi kombinasi. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan strategi terapi kanker payudara yang lebih rasional, efektif, dan berbasis pada mekanisme molekuler.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan paclitaxel dapat mempengaruhi ekspresi protein siklin D1 dan siklin E pada sel kanker payudara T47D ?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan paclitaxel terhadap ekspresi protein siklin D1 dan siklin E pada sel kanker payudara T47D.

1.4 Hipotesis Penelitian

H1 : Kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan paclitaxel berpengaruh terhadap ekspresi protein siklin D1 pada sel kanker payudara T47D.

H2 : Kombinasi fraksi etil asetat daun *Garcinia cowa* dan paclitaxel berpengaruh terhadap ekspresi protein siklin E pada sel kanker payudara T47D.