

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita di dunia, termasuk di Indonesia. Kanker payudara (KPD) adalah keganasan yang dapat berasal dari epitel duktus ataupun lobulus jaringan payudara (1). Menurut WHO (World Health Organization), pada tahun 2022 diperkirakan terdapat 2,3 juta perempuan yang didiagnosis kanker payudara dengan total kematian sekitar 670.000 di seluruh dunia. Ini menunjukkan bahwa kanker payudara adalah masalah kesehatan yang serius yang membutuhkan perhatian lebih dari satu pihak (2).

Menurut Globocan (*Global Cancer Observatory*), pada tahun 2022 kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah kasus terbanyak dan penyebab kematian urutan ketiga akibat kanker di Indonesia. Diperkirakan terdapat 66.271 kasus baru atau sekitar 16,2% dari total kanker di seluruh Indonesia. Kanker payudara ini memiliki angka kematian sebesar 22.598 atau sekitar (9,3%). Prevalensi kanker payudara selama 5 tahun terakhir sekitar 151,3 per 100.000 penduduk (3).

Salah satu dari banyaknya jenis sel kanker payudara yang sering diteliti adalah sel kanker payudara T47D (*human ductal breast epithelial tumor cell line*) (4). Sel ini berasal dari cairan pleural yang bersifat *estrogen* dan *progesterone receptor* (ER/PR) positif. Sel ini memiliki mutan protein p53 dan sangat sensitif terhadap stimulan estradiol. Sel ini memiliki fitur yang mirip dengan kanker payudara pada manusia dan dapat digunakan untuk menguji berbagai terapi (5).

Terapi kanker memiliki banyak cara sebagai penatalaksanaannya, salah satu terapi yang digunakan adalah kemoterapi. Kemoterapi adalah pengobatan kanker menggunakan obat sitostatika, yang mana memiliki kemampuan untuk menghentikan perkembangan sel-sel kanker. Pada terapi ini, obat antikanker bekerja dengan cara mengganggu salah satu proses sel sehingga menghambat pertumbuhan, pembelahan, dan kelangsungan hidup sel kanker (5). Paclitaxel adalah salah satu obat yang digunakan dalam kemoterapi untuk kanker payudara. Paclitaxel berasal dari kelas taxane yang bekerja dengan cara menstabilkan

mikrotubulus, sehingga menghentikan pembelahan sel dan pada akhirnya menyebabkan kematian pada sel kanker (6).

Meskipun penggunaan terapi kanker seperti kemoterapi dinilai cukup efektif, namun masih memiliki kendala seperti efek samping yang tidak dikehendaki (4,7). Beberapa efek samping dari obat antikanker seperti paclitaxel dapat merusak sel normal yang membelah dengan cepat, seperti sel sumsum tulang dan sel rambut. Selain efek samping, hal yang menjadi masalah adalah berkembangnya resistensi sel kanker terhadap obat antikanker. Sel-sel ganas dapat meningkatkan efisiensi pompa efflux obat dan melakukan mutasi pada target obat yang menyebabkan terapi menjadi kurang efektif secara bertahap (8).

Untuk mengurangi efek samping dan resistensi obat antikanker maka diperlukan penemuan metode terapi baru. Selain dari ketersediaannya yang melimpah dan mudah didapatkan, tanaman juga memiliki aktivitas yang potensial dalam pengobatan. Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang kaya dan potensi besar untuk menjadi sumber senyawa antikanker baru, salah satunya adalah asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*). Diketahui genus *Garcinia* mengandung metabolit sekunder bioaktif, terutama santon, benzofenon, flavonoid, bifenil, depsidon, dan biflavonoid. Senyawa-senyawa ini memiliki berbagai fungsi farmakologis, salah satunya adalah antikanker (9). Namun demikian, bagian tanaman yang digunakan hanya terbatas pada penggunaan kulit buah yang kering sebagai bumbu masakan. Meskipun daun tanaman ini memiliki banyak manfaat pengobatan, masyarakat masih jarang menggunakannya dan hanya menjadi sampah organik sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap daun asam kandis.

Berdasarkan hasil penelusuran dari beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa asam kandis memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti santon yang dapat digunakan untuk terapi kanker. Sebuah studi menunjukkan ekstrak etanol daun asam kandis memiliki nilai IC_{50} sebesar $6,13 \pm 3,51 \mu\text{g/mL}$ yang menandakan aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap sel T47D (10). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa hasil isolasi daun asam kandis memiliki tiga senyawa aktif yang memiliki aktivitas terhadap sel kanker payudara MCF-7, yaitu methyl 2,4,6-trihydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)benzoate dengan IC_{50} sebesar $21,0 \pm 10,2$

μM ; garcinisidone-A dengan IC_{50} sebesar $21,2 \pm 8,4 \mu\text{M}$; dan 3-(1-methoxycarbonyl-4,6-dihydroxyphenoxy)-6-methoxy-3,5-di(3-methyl-2-butenyl)-1,4-benzoquinone dengan IC_{50} sebesar $17,2 \pm 6,2 \mu\text{M}$. Hasil ini menunjukkan bahwa daun asam kandis memiliki potensi aktivitas yang baik (11).

Meskipun telah dilakukan beberapa penelitian aktivitas sitotoksik daun asam kandis, namun masih perlu dilakukan penelitian tambahan untuk melengkapi penelitian sebelumnya. Pada penelitian ini dilakukan uji lanjutan dengan fraksinasi. Fraksinasi adalah proses pemisahan dan pengelompokan kandungan kimia ekstrak berdasarkan kepolaran. Proses ini menggunakan dua pelarut yang tidak tercampur dengan tingkat kepolaran yang berbeda. Fraksinasi bertingkat menggunakan pelarut yang berbeda menghasilkan ekstrak alami yang berbeda, sehingga senyawa metabolit sekunder dapat tertarik secara maksimal oleh pelarut (12). Fraksi etil asetat seringkali menjadi fokus fraksinasi karena kemampuannya untuk mengekstrak senyawa dengan polaritas menengah, seperti flavonoid dan santon yang merupakan senyawa aktif yang banyak terdapat di dalam daun asam kandis. Namun, penelitian tentang fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) masih sangat sedikit dan potensinya masih belum dieksplorasi sepenuhnya.

Terapi kombinasi menggabungkan obat kemoterapi dengan bioaktif dari alam merupakan metode yang sangat menjanjikan. Tujuannya adalah untuk mencapai efek sinergis, yaitu ketika efek kombinasi lebih besar daripada efek penggunaan secara masing-masing atau terpisah. Dengan adanya kombinasi ini diharapkan dosis kemoterapi seperti Paclitaxel dapat diturunkan dengan efek sinergis, sehingga mengurangi efek samping tanpa mengurangi daya bunuhnya, dan mengurangi resiko resistensi sel kanker (13). Berdasarkan hasil penelusuran literatur, belum ditemukan adanya penelitian mengenai kombinasi antara fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) dengan paclitaxel untuk meningkatkan kematian sel T47D.

Efek sitotoksik dapat diukur secara *in vitro* menggunakan metode MTT yang bekerja dengan cara mengukur viabilitas sel berdasarkan aktivitas metabolisme enzim reduktase. Sementara itu, untuk menganalisis interaksi dari kombinasi dua senyawa, digunakan metode *Combination Index* (CI) yang

dikembangkan oleh Chou-Talalay. Metode ini secara kuantitatif dapat menentukan apakah interaksi tersebut bersifat sinergis ($CI < 1$), aditif ($CI = 1$), atau antagonis ($CI > 1$) (14). Menurut Jung T (2024) beberapa penelitian memperlihatkan hasil positif ketika kemoterapi dikombinasikan dengan bahan alam. Beberapa kombinasi yang dilakukan terhadap sel kanker payudara yaitu, Bojungikgi-tang dengan 5-Fluorouracil, kombinasi formula SH003 (campuran *Astragalus membranaceus*, *Angelica gigas*, dan *Trichosanthes kirilowii*) dengan docetaxel atau doxorubicin, kombinasi *Semecarpus Lehyam* (*Semecarpus anacardium*) obat tradisional India dengan doxorubicin, kombinasi formula herbal yang terdiri dari *Andrographis paniculata*, *Acanthopanax senticosus*, *Camellia sinensis*, dan *Hedyotis diffusa* dengan doxorubicin. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi tersebut dapat memperkuat efek sitotoksik kemoterapi, menstimulasi apoptosis, menekan pertumbuhan tumor, mengurangi toksisitas obat, dan mengurangi resistensi obat (15).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian tentang efek sitotoksik kombinasi fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) dan paclitaxel terhadap sel kanker payudara T47D sangat penting untuk dilakukan. Dengan menggunakan kekayaan biodiversitas lokal, penelitian ini diharapkan dapat membantu mengembangkan terapi adjuvan yang lebih aman dan efektif untuk kanker sehingga dapat mengurangi efek samping dan resistensi sel kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) dan Paclitaxel mampu memberikan efek sitotoksik yang sinergis pada sel T47D?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui kombinasi fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) dan Paclitaxel mampu memberikan efek yang sinergis pada sel T47D.

1.4 Hipotesa Penelitian

Kombinasi fraksi etil asetat daun asam kandis (*Garcinia cowa Roxb.*) dan Paclitaxel mampu memberikan efek yang sinergis pada sel T47D.

