

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker secara konsisten menjadi salah satu penyakit yang menyebabkan kematian paling banyak di seluruh dunia, angka penderita kanker di dunia menurut *World Health Organization* (WHO) adalah sebesar 19,9 juta jiwa dengan insidensi kematian sebesar 9,7 juta yang tercatat hingga tahun 2022. Menurut data pada *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) angka insidensi akibat kanker payudara menempati posisi kedua tertinggi sebanyak 2,29 juta jiwa dengan angka kematian sebesar 666 ribu jiwa pada tahun 2022 (Bray *et al.*, 2024). Kanker payudara *triple negative* (KPTN) merupakan salah satu sub tipe kanker payudara yang paling agresif. KPTN menyumbang 20% kasus dari semua kasus kanker payudara (Manjunath & Choudhary, 2021). Karakteristik khusus KPTN adalah tidak mengekspresikan reseptor estrogen (ER), reseptor progesterone (PR), dan tidak mengekspresikan HER2. Kematian akibat KPTN disebabkan oleh prognosis yang buruk dan resiko kekambuhan yang tinggi (Obidiro *et al.*, 2023).

Doxorubicin masih menjadi obat kemoterapi lini pertama pada regimen pengobatan KPTN. Doxorubicin biasanya dikombinasikan dengan siklofosamid dan fluorouracil, atau golongan taxan seperti paclitaxel (Kemenkes RI, 2018). Meskipun banyak dipakai, penggunaan doxorubicin dalam terapi kanker payudara dapat menimbulkan efek toksik pada organ jantung (kardiotoksik), kegagalan apoptosis sel kanker, efek immunosupresi, dan resistensi obat (Pugazhendhi *et al.*, 2018). Efek toksik pada jantung yang diinisiasi oleh penggunaan doxorubicin, dipicu oleh meningkatnya jumlah oksidan atau radikal bebas oksigen di jantung. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa doxorubicin mampu menyebabkan gagal jantung kongestif pada dosis kumulatif sebesar 100 mg/m². Peningkatan dosis pada 550 mg/m² akan meningkatkan insiden kardiotoksik sebanyak 7%, dengan

dosis 600 mg/m² meningkat sebanyak 15%, dan pada dosis 770 mg/m² meningkat sebanyak 30%-40%, sehingga peningkatan dosis 550 mg/m² dijadikan kesepakatan sebagai batas aman obat (Sebayang, 2021). Selain itu efek samping doxorubicin yang cukup mengganggu kerap muncul saat pelaksanaan terapi, seperti rambut rontok, mual dan muntah (Nurhayati *et al.*, 2020). Pengembangan obat kombinasi doxorubicin merupakan salah satu langkah untuk mengurangi efek samping dan efek toksik dengan tetap menjaga efektivitas dan meningkatkan sensitivitas terapi pada pengobatan KPTN.

Seiring dengan meningkatnya tren penggunaan bahan alami dalam pengobatan, beberapa penelitian menunjukkan bahwa bahan-bahan dari alam seperti mikroalga memiliki potensi sebagai adjuvan terapi kanker karena kandungan senyawa bioaktifnya. *Chlorella pyrenoidosa* (*C. pyrenoidosa*) merupakan salah satu mikroalga yang telah diuji dan memberikan hasil yang signifikan pada sel kanker payudara. Penelitian yang dilakukan (Lemieszek & Rzeski, 2023), menunjukkan bahwa ekstrak *C. pyrenoidosa* dapat mencegah kanker payudara dengan cara menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D. *C. pyrenoidosa* bekerja dengan cara mengganggu aktivitas sel kanker, seperti menghambat proses metabolisme sel kanker, menghambat proses sintesis DNA, dan merusak selaput pelindung sel kanker. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh tim kami menunjukkan bahwa ekstrak mikroalga etanol (EME) *C. pyrenoidosa* mengandung lutein sebagai metabolit antikanker. EME *C. pyrenoidosa* yang diuji pada sel kanker payudara *MD Anderson-Metastatic Breast-231* (MDA-MB-231) menunjukkan efek sitotoksik moderat, dengan penurunan persentase viabilitas sel pada nilai IC₅₀ 479,04 µg/mL. Selain itu pengujian EME *C. pyrenoidosa* terhadap migrasi sel dengan metode *wound healing assay*, juga menunjukkan perbedaan yang signifikan, EME *C. pyrenoidosa* mampu menghambat laju migrasi sel MDA-MB-231 dengan persentase *wound healing* sebesar 78,47%, dibandingkan dengan kontrol media 90,18%, maupun kontrol DMSO 89,00%. Hasil

pengujian apoptosis dengan metode *dual stain*, dan analisis siklus sel dengan metode *flow cytometry* juga menunjukkan bahwa EME *C. pyrenoidosa* dapat memicu terjadinya apoptosis dan nekrosis sel dibanding kontrol DMSO, dan menghambat pertumbuhan sel pada fase G1 dan G2/M arrest (Aprianto, 2024).

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak *C. pyrenoidosa* yang diberikan pada sel kanker payudara MCF-7 menunjukkan peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis (*Bcl-2* dan *Bax*) yang memicu terjadinya apoptosis sel kanker, peningkatan stres oksidatif pada sel kanker, dan efek antiproliferasi yang semakin poten seiring dengan peningkatan konsentrasi dari ekstrak *C. pyrenoidosa* (Kubatka *et al.*, 2015). Kandungan senyawa turunan polipeptida yang diperoleh dari hidrolisis enzimatis *C. pyrenoidosa*, juga terbukti dapat membunuh sel kanker hati (HepG2) melalui proses apoptosis dan nekrosis. Mekanisme penghambatan ekstrak *C. pyrenoidosa* pada sel kanker meliputi penyusutan sel, kondensasi, dan disintegrasi inti, serta pembentukan badan apoptosis (Sharma *et al.*, 2023). Penelitian terdahulu, telah membuktikan kemungkinan sinergitas kombinasi bahan alam *Methanol Extract of Aerial Parts* (MEPI) dari *Pavetta indica* L dengan doxorubicin. Melalui uji viabilitas sel, didapatkan nilai *combination index* (CI) MEPI dan doxorubicin yang sinergis dan mampu menginduksi penghentian siklus sel kanker pada fase G1 (Nguyen *et al.*, 2019). Oleh karena itu, untuk mengurangi risiko kardi toksisitas dan efek toksik lain dari doxorubicin, penelitian ini akan menguji kombinasi doxorubicin dengan EME *C.pyrenoidosa* pada sel KPTN MDA-MB-231, yang bertujuan untuk melihat apakah kombinasi ini dapat menurunkan dosis doxorubicin yang dibutuhkan, sehingga mengurangi efek toksiknya, dengan tetap menjaga efektivitas dan meningkatkan sensitivitas terapinya.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

- 1) Apakah pemberian EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin menurunkan profil viabilitas sel KPTN MDA-MB-231?
- 2) Apakah pemberian EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin menghambat laju migrasi sel KPTN MDA-MB-231?
- 3) Apakah pemberian EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin meningkatkan induksi apoptosis sel KPTN MDA-MB-231?
- 4) Apakah EME pemberian *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin dapat menghambat siklus sel KPTN MDA-MB-231?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

- 1) Menentukan profil viabilitas sel KPTN MDA-MB-231 setelah diberikan EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin.
- 2) Menentukan laju migrasi sel KPTN MDA-MB-231 setelah diberikan EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin.
- 3) Melihat mekanisme apoptosis sel KPTN MDA-MB-231 yang terjadi setelah diberikan EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin.
- 4) Mengamati siklus sel KPTN MDA-MB-231 setelah diberikan EME *C. pyrenoidosa* yang dikombinasikan dengan doxorubicin.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk menyediakan data profil viabilitas sel, Indeks kombinasi, laju migrasi sel, morfologi apoptosis sel, dan siklus sel setelah pemberian kombinasi EME *C. pyrenoidosa* dan doxorubicin terhadap sel KPTN MDA-MB-231.

