

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

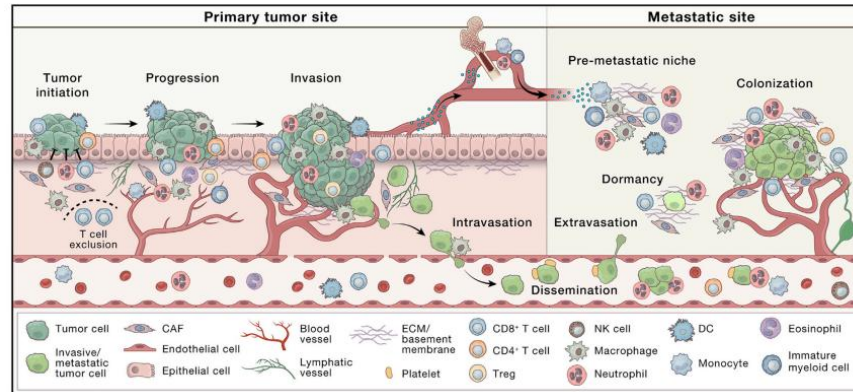
2.1.1. Kanker Payudara

Kanker adalah suatu penyakit yang muncul akibat adanya pertumbuhan sel secara tidak terkontrol serta kemampuannya dalam menginvasi pada jaringan sehat di sekitarnya, dan kemampuan untuk metastasis pada sel-sel yang terletak jauh dari sel kanker tumbuh. Pada kondisi normal, sel akan tumbuh dan membelah membentuk kumpulan sel fungsional sesuai dengan kebutuhan tubuh, sedangkan pada kondisi sel kanker, sel akan terus membelah secara tidak normal karena adanya mutasi genetik pada sel normal. Hal ini mengakibatkan sel normal kehilangan kemampuannya dalam apoptosis sel karena adanya blokade pada proses penuaan serta kematian sel. Sel kanker tumbuh karena adanya proses tumorigenesis atau onkogenesis, yakni suatu kondisi patologis yang melibatkan transformasi sel normal menjadi keadaan neoplastik. Tumorigenesis berkaitan dengan hilangnya kendali dalam proliferasi sel, penghambatan diferensiasi sel, blokade penuaan sel serta blokade inisiasi kematian sel pada tingkat seluler, selain itu adanya aktivasi berlebihan pada onkogen dan penghambatan yang berlebihan pada anti-onkogen, mutasi genetik serta modifikasi epigenetik pada tingkat molekuler (Cui, 2019; Flavahan et al., 2017).

Sel normal yang berkembang menjadi sel kanker dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Paparan bahan kimia serta konsumsi makanan yang bersifat karsinogenik dan infeksi akibat mikroorganisme menjadi penyebab tumbuhnya sel kanker. Kanker disebabkan karena adanya kerusakan susunan genetik pada DNA suatu organisme.

Kerusakan genetik ini berupa munculnya mutasi dan polimorfisme DNA. Tahapan kerusakan sel normal menjadi kanker dinamakan karsinogenesis (D. Chaudhari et al., 2023). Karsinogenesis menyebabkan berbagai bentuk kerusakan pada struktur DNA seperti kerusakan pada untai ganda maupun untai tunggal DNA yang akan memicu terjadinya mutasi genetik serta memicu berkembangnya sel menjadi kanker. Gen yang mengalami mutasi dalam proses karsinogenesis meliputi *protoonkogenes*, *tumor suppressor genes*, *apoptosis regulators* serta *DNA repair genes* yang menyebabkan pertumbuhan sel menjadi tak terkendali (Thanadar Ajmiree, 2023). Karsinogenesis pada proses transformasi sel normal menjadi kanker akan melalui 3 tahapan. Tahapan karsinogenesis meliputi tahap inisiasi, tahap promosi, dan tahap progresi. Tahapan inisiasi diawali dengan munculnya pengaruh yang diberikan suatu paparan karsinogenik terhadap DNA dan kromosom pada sel normal yang mengakibatkan kerusakan pada struktur DNA. Kerusakan struktur DNA memicu proses *DNA repair*, paparan karsinogen menyebabkan proses perbaikan DNA tak terkontrol. Adanya proses perbaikan DNA yang terlewatkan dapat mengakibatkan perubahan materi genetik menjadi *irreversible* dan bertransformasi menjadi sel neoplastik. Paparan karsinogen kronis hingga menyebabkan transformasi sel menjadi neoplastic merupakan proses karsinogenesis pada tahap promosi, pada tahap ini tubuh akan kehilangan kemampuan deteksi pada sel abnormal sehingga tubuh akan menganggap kanker sebagai sel yang normal serta meningkatkan kemampuan kanker dalam menghindari sinyal apoptosis. Sel kanker akan terus membelah dan menginvasi tempat lain selama proses karsinogenesis di tahap progresi. Pada tahapan progresi, akan terjadi metastasis kanker pada organ lain serta membentuk

pertumbuhan sekunder (Esposito, 2021; Gatenby & Vincent, 2008).



Gambar 2.1 Tahapan Progresi dan Proses Metastasis Sel Kanker

Sumber: (de Visser & Joyce, 2023)

Kanker payudara merupakan kanker dengan presentasi kasus terbanyak yang diderita oleh kaum wanita di dunia yaitu sebesar 2,3 juta diagnosis baru dengan 684.996 kematian. *International Agency for Research on Cancer* dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan akan ada 65.858 kasus baru kanker payudara pada wanita di Indonesia, dengan 22.430 kematian akibat penyakit tersebut. Faktor resiko terjadinya kanker pada payudara meliputi jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM, atau TP53 (p53), riwayat penyakit payudara (duplikat *Ductal Carcinoma In Situ* [DCIS] atau *Lobular Carcinoma In Situ* [LCIS] pada mamografi), *menarche* dini (12 tahun) atau terlambat *menopause* (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak mempunyai anak, tidak menyusui), dan hormon (Laza-Vásquez et al., 2022; Muhidin et al., 2022). Payudara adalah suatu organ dalam tubuh yang tersusun atas lobulus jaringan kelenjar, saluran laktiferus, serta jaringan ikat. Pada wanita, organ ini bertugas dalam produksi air susu yang dapat dialirkan melalui saluran

laktiferus dan keluar melalui puting pada payudara. Kanker payudara merupakan keganasan tumor tumbuh tak terkendali yang terjadi diawali pada bagian epitel ductus dan lobular payudara menuju saluran *lactiferous*. Tumbuhnya sel kanker payudara yang semakin parah akan mengakibatkan metastasis pada jaringan di luar organ payudara melalui pembuluh darah serta kelenjar getah bening sehingga terjadi pertumbuhan tumor sekunder. Proses metastasis sel kanker payudara dipengaruhi oleh jenis subtype sel kanker payudara yang dialami pasien. Kanker payudara terbagi atas 4 subtype utama yang dibedakan berdasarkan respon hormonal dan faktor pertumbuhan. Secara klinis, reseptor yang berperan dalam perkembangan kanker payudara meliputi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor *human epidermal growth factor 2* (HER2). Setiap subtype kanker payudara memiliki perbedaan dalam hal kondisi organ payudara pasien serta prognosisnya (Simon & Robb, 2021). Keempat subtype kanker payudara meliputi:

- a. Luminal A, dengan HR+/HER2-,
- b. Luminal B, HR+/HER2+,
- c. HER-2 overexpressing, HR-/HER2+,
- d. Triple negative, HR-/HER2-, tidak mengekspresikan ketiga reseptor hormon.

Luminal A merupakan subtype kanker payudara yang paling umum. Subtipe kanker payudara ini memiliki karakteristik pada ekspresi reseptor estrogen (ER) serta reseptor progesterone (PR), Ki67 yang rendah, negative pada reseptor *human epidermal growth factor* (HER2), prognosis yang lebih baik, dan tingkat keganasan sel yang lebih rendah dibandingkan subtype sel kanker payudara lainnya. Luminal A banyak menyerang wanita yang telah berada pada fase pascamenopause karena adanya perubahan hormon dimana penurunan sekresi hormon estrogen secara

drastis. Meskipun terjadi penurunan produksi hormon esterogen, sub tipe sel kanker payudara ini akan memberikan stimulus secara terus menerus pada reseptor hormon esterogen yang sensitif sehingga memicu pertumbuhan secara abnormal (Ignatiadis et al., 2012). Gejala kanker payudara dengan sub tipe Luminal A berupa munculnya benjolan, perubahan bentuk dan ukuran pada payudara, keluarnya cairan bening atau berdarah dari puting, serta perubahan warna pada kulit di area payudara. Gejala yang muncul menyerupai kondisi sel payudara jinak dengan prognosis yang baik, sehingga menimbulkan masalah pada keterlambatan deteksi dini sel kanker payudara yang berasal dari sub tipe Luminal A (Taskaynatan et al., 2018).

Kanker payudara sub tipe Luminal A memiliki karakteristik positif reseptor esterogen dan tingkat proliferasi yang rendah. Alasan tersebut digunakan dalam penyusunan strategi terapi kanker payudara yang utamanya memanfaatkan terapi endokrin. Terapi endokrin menjadi perawatan lini pertama dengan modulator reseptor esterogen selektif (SERM) dan inhibitor aromatase yang menunjukkan keberhasilan terapi dan peningkatan kualitas hidup pasien kanker payudara Luminal A (L Bharti et al., 2023). Alternatif lain berupa terapi kombinasi dengan penambahan inhibitor CDK4/6 seperti ribociclib yang efektif pada pasien kanker payudara Luminal A, terutama pada kanker payudara dengan sub tipe negative terhadap reseptor *human epidermal growth factor* (HER2) (Kovalenko & Artamonova, 2023). Esterogen berperan penting dalam regulasi sel kanker payudara Luminal A, akan tetapi resistensi terhadap endokrin sering terjadi selama terapi dijalankan. Munculnya kekambuhan serta kurangnya efektivitas kemoterapi pada kanker payudara sub tipe Luminal A menjadi faktor lain yang menyebabkan ketidakefektivan terapi. Memahami tantangan terapi yang ada, maka perlu strategi

dalam pengembangan strategi pengobatan yang efektif untuk pengobatan kanker payudara sub tipe Luminal A (Anderson, 2021; Wang et al., 2020).

2.1.2. Galur Sel MCF-7

Galur sel MCF-7 atau *Michigan Cancer Foundation-7* merupakan salah satu galur sel kanker payudara yang berasal dari manusia serta berguna dalam model penting dalam mempelajari biologi kanker payudara dan efek terapeutik. Galur sel MCF-7 banyak dimanfaatkan dalam penelitian guna mengevaluasi keefektifan berbagai agen terapi antikanker, mengetahui mekanisme molekuler, dan eksplorasi biomarker potensial. Galur sel kanker payudara ini berasal dari efusi pleura seorang wanita kaukasia berusia 69 tahun dengan kondisi kanker payudara yang bermetastasis, ditemukan pada tahun 1970. Galur sel MCF-7 dikembangkan oleh Dr. Herbert Soule bersama tim dari Michigan Cancer Foundation yang berada di Detroit, maka dari itu galur sel kanker payudara ini dinamakan *Michigan Cancer Foundation-7* (Lavanya et al., 2016). Galur sel MCF-7 memiliki karakteristik yaitu profil ekspresi glikoprotein yang abnormal, dengan adanya protein yang diidentifikasi menjadi biomarker potensial dan target terapeutik, seperti CD239 dan CD55. Biomarker potensial tersebut merupakan hasil ekspresi glikoprotein yang berbeda oleh galur sel kanker payudara MCF-7, dimana ekspresi glikoprotein yang abnormal ini mengakibatkan gangguan pada deteksi sel kanker yang tumbuh (niknam et al., 2024). Karakteristik lain dari MCF-7 ialah bersifat positif terhadap reseptor hormon esterogen dengan kebutuhan sel terhadap hormon esterogen untuk pertumbuhannya yang menjadikannya model kanker payudara yang responsif terhadap hormon serta pemanfaatannya dalam pemahaman biologi kanker payudara dan

respon terhadap terapi kanker. Karakteristik tersebut menjadikan galur sel MCF-7 masuk kedalam sub tipe kanker payudara Luminal A (Wei, 2019).

Kanker payudara sub tipe Luminal A dengan sifat keganasan tumor yang lebih rendah dibandingkan dengan sub tipe kanker payudara lain. Gejala awal yang muncul pada sub tipe kanker payudara ini tidak menunjukkan karakteristik khusus, bahkan menyerupai kondisi sel payudara yang jinak. MCF-7 dapat berkembang menjadi tumor yang berevolusi menjadi kurang sensitif serta tidak terlalu bergantung pada hormon esterogen. Tumor yang berevolusi menyebabkan sel menjadi resisten terhadap terapi endokrin. Tantangan lain dalam terapi pengobatan kanker payudara sub tipe sel Luminal A ialah munculnya kekambuhan yang berlangsung lambat meningkatkan resiko signifikan, terutama pada pasien yang awalnya memiliki resiko kekambuhan rendah. Tantangan yang muncul menjadikan galur sel kanker payudara MCF-7 sebagai model yang berharga dalam mempelajari mekanisme dan karakteristik yang terkait kanker payudara metastatik dan positif terhadap reseptor esterogen. MCF-7 dimanfaatkan dalam pengembangan terapi kanker payudara sub tipe Luminal A, serta mengidentifikasi aktivitas antikanker suatu senyawa dari produk alami (Anderson, 2021; Wang et al., 2020).

2.1.3. Kratom

2.1.3.1 Toksonomi Kratom

Kingdom : Plantae
 Kelas : Angiospermae, Eudicots
 Ordo : Gentianales
 Famili : Rubiaceae
 Genus : *Mitragyna*
 Spesies : *Mitragyna speciosa*
 (Maruyama et al., 2009)



Gambar 2.2 Tanaman Kratom
 Sumber: Diolah oleh peneliti

2.1.3.2 Kandungan Metabolit Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Kratom (*Mitragyna speciosa*) merupakan tanaman tropis asal Asia Tenggara yang berperan penting dalam signifikansi etnobotani serta khasiat farmakologisnya yang berasal dari metabolit yang terkandung didalamnya. Kratom dikenal memiliki profil metabolitnya yang kompleks, terutama terdiri dari berbagai alkaloid dengan kontribusinya dalam memberikan efek farmakologis. Tanaman ini diketahui mengandung lebih dari 40 jenis alkaloid. (Ahmad et al., 2022; Begum et al., 2024). Senyawa alkaloid pada *Mitragyna speciosa* paling banyak dipelajari ialah *mitragynine* karena memiliki efek farmakologis yang menjanjikan. *Mitragynine* dapat dimetabolisme menjadi beberapa senyawa aktif

seperti *7-hydroxymitragynine* yang diketahui berperan sebagai agonis reseptor mu-opioid serta bersifat antianalgesik. Senyawa aktif *Mitragynine* pada kratom banyak ditemukan dengan konsentrasi tinggi pada bagian daun dewasa. Pada daun yang berusia muda menunjukkan kadar yang lebih tinggi pada jenis alkaloid lain, seperti *corynantheidine* dan *speciociliatine* (Kruegel et al., 2019; Laforest et al., 2023). Metabolit sekunder seperti flavonoid serta terpenoid yang meliputi triterpenoid dan steroid juga diketahui terkandung didalam tanaman kratom (MASRIANI et al., 2024; Sofia et al., 2022). Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antikanker, seperti flavonoid yang diketahui dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker dengan mengatur jalur sinyal utama seperti Ras-ERK dan PI3K-Akt. Selain itu, flavonoid juga berperan sebagai antioksidan, mengurangi stress oksidatif, dan mencegah proliferasi sel (A, 2024; Vashishth et al., 2023). Kandungan terpenoid pada kratom, khususnya triterpenoid menunjukkan potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme seperti induksi apoptosis dan penghentian siklus sel kanker (Situmorang et al., 2024).

2.1.4. Jamur Endofit

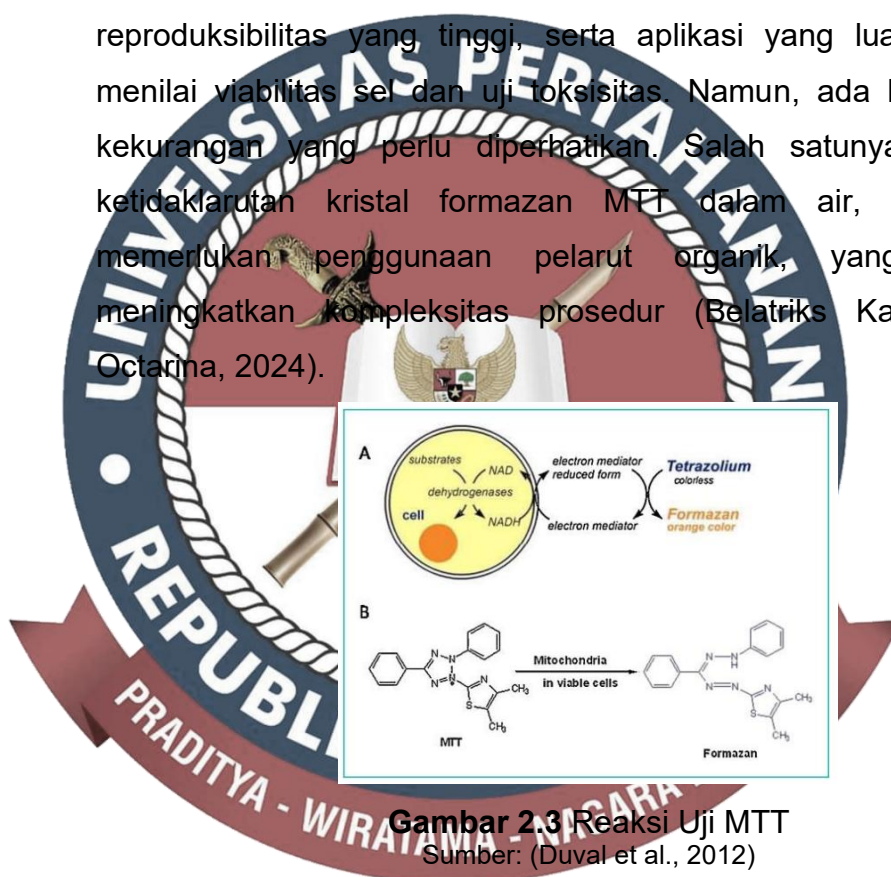
Jamur endofit merupakan mikroorganisme yang hidup pada jaringan tanaman serta membentuk suatu hubungan symbiosis. Jamur mikro ini hidup didalam jaringan tanaman tanpa mengganggu proses biologis tanaman serta tidak menimbulkan penyakit bagi tanaman. Selain itu, jamur endofit tidak menghasilkan senyawa yang dapat merusak dan merugikan tanaman. Interaksi yang terjadi antara jamur endofit dan jaringan tanaman berupa simbiosis mutualisme, dimana jamur endofit mendapatkan lingkungan hidup dan sumber nutrisi untuk tetap hidup, sedangkan jaringan tanaman memperoleh banyak bantuan

dari jamur endofit dalam peningkatan pertumbuhan tanaman. Jamur endofit berperan penting dalam penyerapan nutrisi, serta toleransi terhadap stres biotik maupun abiotik bagi tanaman (Ebadi & Ebadi, 2024; Nashat et al., 2024). Jamur endofit dapat mensintesis metabolit sekunder serupa dengan yang disintesis oleh jaringan tanaman, sintesis metabolit sekunder oleh jamur endofit berperan dalam peningkatan ketahanan tanaman terhadap patogen dan hama. Metabolit yang dihasilkan oleh jamur endofit memiliki potensi aktivitas farmakologis dengan kemampuannya sebagai agen antikanker dan antimikroba (Manathunga et al., 2024; Palupi et al., 2021).

2.1.5 Viabilitas Sel

Viabilitas sel adalah kemampuan sel bertahan hidup pada suatu kondisi atau perlakuan. Uji viabilitas sel dilaksanakan sebagai indikator dalam memahami mekanisme kerja gen dan protein, serta mengetahui jalur metabolisme jaringan tubuh tertentu dalam menghadapi paparan senyawa sitotoksik. Salah satu metode yang biasa digunakan dalam uji viabilitas sel ialah MTT (*Microculture Tetrazolium Technique*) assay. Metode ini memiliki prinsip dimana adanya reduksi garam kuning *tetrazolium* yang disebabkan oleh enzim reduktase yaitu suksinat dehydrogenase yang terdapat pada sel hidup. Enzim ini akan menghasilkan NADPH yang mengakibatkan terjadinya transfer atom H pada struktur MTT, penambahan atom H pada struktur MTT ini akan mengakibatkan terjadinya penurunan bilangan oksidasi, sehingga menghasilkan kristal formazan yang tidak larut air. MTT merupakan suatu reagen berwarna yang dapat menjadi indikator proliferasi dan viabilitas sel. Prinsip MTT assay yaitu mengukur viabilitas sel dengan bergantung pada kemampuan enzim oksidoreduktase pada mitokondria sel dalam mereduksi

garam methylthiazol tetrazolium (3[4,5-dimethylthiazol2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) menjadi bentuk kristal formazon yang berwarna ungu. Formazan yang terlarut kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 550 – 570nm. Hasil pengukuran serapan menggambarkan jumlah sel yang hidup. Metode MTT memiliki keunggulan dalam hal kemudahan penggunaan, keamanan, reproduksibilitas yang tinggi, serta aplikasi yang luas dalam menilai viabilitas sel dan uji toksisitas. Namun, ada beberapa kekurangan yang perlu diperhatikan. Salah satunya adalah ketidaklarutan kristal formazan MTT dalam air, sehingga memerlukan penggunaan pelarut organik, yang dapat meningkatkan kompleksitas prosedur (Belatriks Kalangit & Octarina, 2024).



2.1.6 Isolasi Senyawa Aktif

Isolasi senyawa adalah suatu rangkaian prosedur yang dilakukan guna mendapatkan senyawa target yang ingin diambil. Tujuan pelaksanaan isolasi senyawa ialah untuk memurnikan dan memisahkan senyawa tunggal dari campuran senyawa lain yang terkandung dalam suatu ekstrak. Proses pemisahan akan memisahkan senyawa senyawa tertentu berdasarkan karakteristik

yang serupa, seperti kelarutan dan ukuran molekul senyawa. Perbedaan karakteristik senyawa akan memengaruhi dalam pemilihan metode isolasi senyawa dari suatu ekstrak. Isolasi senyawa yang dilaksanakan juga bertujuan untuk memurnikan senyawa target secara efisien dengan tetap menjaga integritas kimia dan biaktivitas dari senyawa target (Patra et al., 2018). Metode isolasi senyawa terbagi atas beberapa jenis, seperti metode non-kromatografi dan metode menggunakan kromatografi. Metode kromatografi memiliki keunggulan yang meliputi sensitivitas dan selektivitas yang baik, serta resolusi yang tinggi, artinya memiliki kualitas pemisahan senyawa yang baik. Metode isolasi senyawa dengan kromatografi yang biasa digunakan ialah kromatografi kolom dengan fase diam silica gel 400 mesh yang sering digunakan, serta kromatografi lapis tipis preparatif untuk pemisahan senyawa dengan skala yang lebih kecil, biasanya metode ini digunakan sebagai tahapan isolasi lanjutan dari metode kromatografi kolom. Selain metode tersebut, ada pula isolasi senyawa dengan menggunakan metode *Size Exclusion Chromatography* (SEC) atau biasa disebut dengan kromatografi filtrasi gel (Shinde et al., 2021).

Fraksi-fraksi telah diisolasi akan melalui proses yang lebih kompleks untuk mengetahui terkait struktur senyawa, aktivitas biologis, bobot senyawa yang didapat, serta untuk eksplorasi dalam pengembangan obat baru dari bahan alam. Dalam mencari tahu profil senyawa yang didapatkan dapat menggunakan beberapa metode seperti *Thin Layer Chromatography* (TLC), *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS), dan *Liquid Chromatography Mass Spectrometry* (LCMS). Dalam pengembangan obat baru dari bahan alam, fraksi-fraksi senyawa yang didapat selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas biologisnya

dengan memerhatikan efek yang muncul terhadap sel atau jaringan hidup.

4.1.6.1 Kromatografi Filtrasi Gel Sephadex LH-20

Kromatografi filtrasi gel dengan fase diam Sephadex LH-20 dan fase gerak metanol. Kromatografi filtrasi gel merupakan salah satu metode dalam isolasi atau pemurnian senyawa dari suatu ekstrak yang masih mengandung senyawa yang beragam. Pada penelitian ini, digunakan Sephadex LH-20 sebanyak 200 gram sebagai fase diam dan bertugas dalam memisahkan senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak. Sephadex LH-20 merupakan gel dekstran yang terhidroksipropilasi dan terjadi *cross linked* sehingga terjadi perubahan pada sifat fisik polimer, dimana mengakibatkan terbentuknya matriks berpori. Adanya matriks berpori inilah yang menjadi prinsip dalam pemisahan kromatografi filtrasi gel, dimana terjadinya pemisahan biomolekul berdasarkan ukuran molekulnya ketika melewati fase diam dekstran Sephadex LH-20. Molekul senyawa dengan ukuran kecil akan memasuki pori-pori gel, sedangkan molekul dengan ukuran molekul besar akan terelusi lebih cepat, sehingga molekul senyawa dengan ukuran besar akan turun atau terpisahkan terlebih dahulu (Kalidas & Sangarharayanan, 2023).

4.1.6.2 Kromatografi Kolom Silika

Kromatografi kolom adalah salah satu metode yang umum digunakan untuk mengisolasi atau memurnikan senyawa aktif yang terkandung pada suatu ekstrak. Metode ini memiliki prinsip pemisahan senyawa berdasarkan interaksi senyawa-senyawa yang terkandung dengan fase diam (silika gel) dan fase gerak (kombinasi pelarut). Proses pemisahan yang terjadi berdasarkan sistem adsorpsi dan partisi, dimana senyawa terpisahkan karena

sifat kepolaran senyawa serta perbedaan afinitas antara senyawa dengan fase diam atau fase gerak. Silika gel yang berperan sebagai fase diam memiliki sifat kepolaran yang cukup tinggi, dimana silika gel menjadi tempat interaksi antara senyawa dengan fase diam atau fase gerak berdasarkan polaritas dan gugus fungsi senyawa, senyawa yang bersifat polar memiliki afinitas yang sangat baik terhadap fase diam silika gel, sedangkan senyawa yang bersifat non-polar akan lebih mudah terelusi dan terpisahkan keluar kolom terlebih dahulu karena afinitas tidak terjadi antara senyawa non-polar dengan fase diam silika gel (Setiawan et al., 2018).

4.1.6.3 KLT Preparatif

Kromatografi lapis tipis preparatif merupakan suatu metode isolasi senyawa dimana Teknik ini merupakan hasil pengembangan dari kromatografi lapis tipis analitik untuk memurnikan serta mengisolasi senyawa dari fraksi ekstrak dengan bobot yang relatif kecil. Metode ini memiliki prinsip yang serupa dengan kromatografi kolom, dimana pemisahan campuran senyawa terjadi karena adanya perbedaan afinitas antara senyawa dengan fase diam atau fase gerak untuk mengelusi plat kromatografi. Pada kromatografi lapis tipis preparatif digunakan plat kaca dengan ketebalan adsorben (silika gel) 0,55-2 mm. Senyawa yang bersifat non-polar akan memiliki afinitas yang kecil terhadap fase diam, sehingga senyawa akan bergerak lebih cepat dan posisinya lebih tinggi pada plat dibandingkan dengan senyawa polar yang memiliki afinitas baik terhadap fase diam (Kim et al., 2025).

2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Diketahui jamur endofit menjadi sumber agen antikanker sejak ditemukannya obat antikanker Taxol atau paclitaxel dari golongan diterpenoid yang diisolasi pertama kali dari *Taxomyces andreanae* yang diperoleh dari kulit kayu Pacific Yew (*Taxus brevifolia*). Sampai saat ini diketahui sebanyak 100 spesies jamur endofit telah diidentifikasi menghasilkan lebih dari 200 senyawa sebagai agen antikanker, serta diketahui memiliki sifat antiproliferatif dan sitotoksik pada 60 sel yang berbeda (Hridoy et al., 2022). Beberapa penelitian yang telah dilakukan secara terperinci dapat dilihat pada tabel berikut:

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
1.	Sel Kanker Payudara (MCF-7)	Pemberian 12 isolat ekstrak jamur endofit daun sirsak pada galur sel kanker payudara MCF-7 pada konsentrasi 100 µg/mL. Selanjutnya 4 isolat ekstrak dengan aktivitas tertinggi berdasarkan nilai IC50 diuji	Hasil uji sitotoksik menunjukkan ke-12 isolat ekstrak jamur endofit dapat menghambat proliferasi sel	Ekstrak jamur endofit yang diisolasi dari daun sirsak dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara MCF-7 dengan aktivitas tertinggi pada isolat	(Minarni et al., 2017)

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
		ulang menggunakan sel MCF-7 dengan konsentrasi 25, 50, 100, 200 dan 400 $\mu\text{g/mL}$.	kanker payudara MCF-7. • Terdapat 4 isolat ekstrak jamur endofit daun sirsak dengan aktivitas tertinggi berdasarkan nilai IC_{50} yakni Sir-SM2, Sir-G6, Sir-G2 dan Sir-G5. • Isolat jamur endofit daun sirsak dengan aktivitas	Sir-G5 dan tidak menimbulkan toksisitas terhadap sel normal.	

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			antikanker paling tinggi (Sir-G5) tidak bersifat toksik pada sel normal dengan nilai IC50 yang tinggi yaitu 1.258,92 µg/mL.		
2.	Sel kanker paru (A549)	Sel kanker paru (A549) diberikan 2 perlakuan yaitu galur sel kanker paru (A549) diberikan ekstrak kasar kratom, dan pada perlakuan kedua galur sel kanker paru (A549) diberikan ekstrak	• Kandungan mitragynine pada ekstrak kasar kratom sangat kecil mengakibatkan ketidakaktifannya	Ekstrak alkaloid kratom yang mengandung senyawa mitragynine (MG) memiliki potensi aktivitas antikanker	(Bayu et al., 2024)

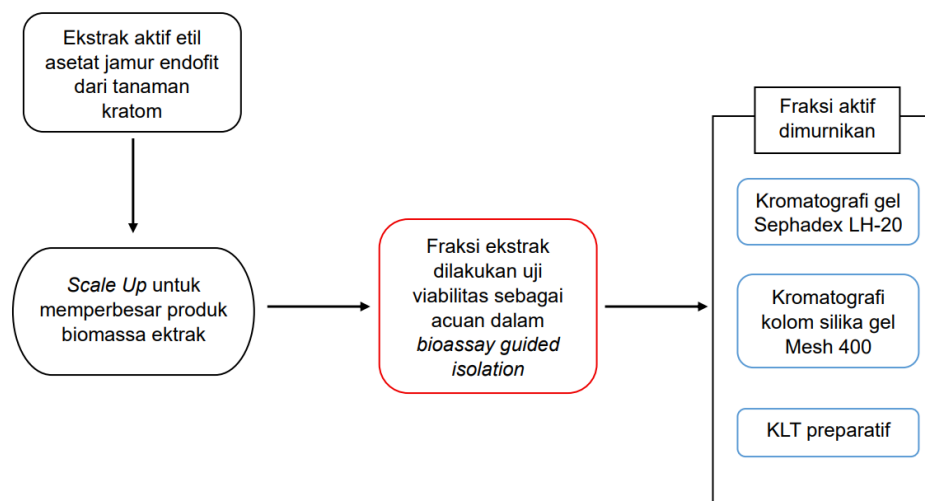
No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
		alkaloid (mitragynine) dengan konsentrasi pada masing-masing ekstrak sebesar 6,25; 12,5; 25; 50; dan 100 ppm pada uji sitotoksik.	terhadap sel kanker paru (A549), sel kanker paru berproliferasi lebih tinggi dengan nilai persentase viabilitas sel pada perlakuan pemberian ekstrak kasar kratom diatas 50 ppm. • Ekstrak alkaloid (mitragynine) dari	yang lebih tinggi dengan mekanisme alkaloid dalam menghambat aktivasi enzim topoisomerase, memperlambat replikasi DNA, dan induksi apoptosis.	

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
			tanaman kratom aktif terhadap sel kanker paru-paru manusia A549 dengan nilai IC50 sebesar 54,57 ppm dan 47,59 ppm.		
3.	Sel Kanker Paru (A549)	Sel Kanker paru (A549) yang telah dikultur dan diinkubasi ditambahkan 10 μ L ekstrak jamur endofit Tp-AgNP yang telah dimodifikasi dalam berbagai konsentrasi (0-1000 μ g/mL) sebanyak 3 kali	Tp-AgNPs menunjukkan sitotoksitas pada sel A549 bahkan pada konsentrasi terendah 2	Ekstrak jamur endofit <i>Talaromyces purpureogenus</i> mampu menghambat proliferasi sel	(Hu et al., 2019)

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
		kedalam sumur, lalu diinkubasi dalam incubator CO_2 selama 24 jam. Sitotoksisitas Tp-AgNP diukur dengan menambahkan 10 μL EZ-Cytox ke setiap sumur dan diinkubasi dalam incubator CO_2 selama 1 jam. Akhirnya, sampel dikocok perlahan selama 1 menit dan diukur absorbansinya pada 450 nm menggunakan pembaca pelat.	μg/mL, dan sitotoksisitasnya juga meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi NPs dengan nilai IC50 sebesar 376,24 μg/mL. Menurut hasil flow cytometer test, 5,92% apoptosis sel diinduksi oleh TpAgNPs.	kanker paru A549 serta bersifat sitotoksisitas pada berbagai sel kanker yang bergantung dengan ukuran, luas permukaan, internalisasi, dan efisiensi perlekatan.	

No.	Sel Kanker	Perlakuan	Hasil Penelitian	Kesimpulan Penelitian	Referensi
4.	Sel kanker hati (Hep G2) dan sel kanker payudara (MCF-7)	Sel kanker hati (Hep G2) dan sel kanker payudara (MCF-7) dikultur pada 96-well plate yang diisi dengan 103 sel per sumurnya, tiap sumur diberikan perlakuan taxol A.favus dari ekstrak jamur endofit jojoba pada konsentrasi 1,2,3,4,5, dan 6 µg/mL. Selanjutnya diinkubasi selama 48 jam dengan suhu 37°C, tambahkan 25 µL reagen MTT, lalu inkubasi selama 2 jam, ukur absorbansi pada panjang gelombang 570nm.	Taxol PVP-AuNPs menunjukkan aktivitas signifikan terhadap HEPG-2 (2,2 µg/ml) dan MCF-7 (3,3 µg/ml) berdasarkan nilai IC50.	Senyawa taxol yang disintesis dari ekstrak jamur endofit <i>Aspergillus favus</i> memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat proliferasi sel kanker hati (Hep G2) dan sel kanker payudara (MCF-7).	(Abdel-Fatah et al., 2022)

2.3 Kerangka Berpikir



Gambar 2.4 Kerangka Berpikir Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Jamur Endofit yang Berasosiasi dengan Tanaman Kratom pada Sel Kanker Payudara Luminal A

Sumber: Diolah oleh peneliti

Keterangan : MTT Assay: *Microculture Tetrazolium Technique Assay*, MCF-7: Michigan Cancer Foundation-7, SU-1 Metanol: *scale up* metabolit sekunder ekstrak dengan pelarut metanol, SU-1 heksana: *scale up* metabolit sekunder ekstrak dengan pelarut heksana, KLT: Kromatografi Lapis Tipis .

2.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah Ekstrak Etil Asetat Jamur Endofit BtMsRX-1 yang berasosiasi dengan tanaman kratom mengandung metabolit sekunder yang memiliki potensi sebagai agen antikanker pada galur sel kanker payudara Luminal A berdasarkan viabilitas sel.