

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit yang muncul karena mutasi genetik dan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dikenal sebagai kanker. Menurut estimasi data yang diberikan oleh *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, kanker menyumbang data sebesar dua puluh juta orang menerima diagnosis kanker baru, dan hampir sepuluh juta orang akan meninggal. Menurut globocan pada tahun 2023, kasus kanker terbesar kedua adalah kanker payudara yang mencapai sekitar 2,2 juta kasus diseluruh dunia. Kanker payudara menempati peringkat kedua jenis kanker dengan kasus terbanyak di dunia. Tingginya tingkat kematian pada kanker payudara tersebut dikarenakan faktor genetik, metode deteksi dini dan modalitas pengobatan serta didukung kesenjangan ekonomi yang signifikan pada tiap negara (Sha *et al.*, 2024). Subtipe kanker payudara *triple negative* (KPTN) adalah salah satu penyebab kematian tertinggi. KPTN mencakup 15 hingga 20% dari semua jenis kanker payudara, oleh karena itu KPTN dikenal atas agresivitas dan ukuran tumor yang besar serta adanya keterlibatan kelenjar getah bening. KPTN juga memiliki kecenderungan untuk mempengaruhi pasien yang lebih muda (Kesireddy *et al.*, 2024).

KPTN adalah subkelompok kanker payudara yang heterogen. Hal ini ditentukan oleh tidak adanya ekspresi reseptor hormonal reseptor estrogen (RE) dan reseptor progesteron (RP) dan ekspresi *human epidermal growth factor 2* (HER-2) yang berlebihan melalui imunohistokimia, sehingga membatasi pilihan terapi farmakologi yang digunakan (Hammouda *et al.*, 2022). Saat ini, terapi utama untuk KPTN adalah kemoterapi dengan sitostatika umum, seperti doksorubisin, paklitaksel, dan docetaxel. Mereka digunakan baik dalam terapi neoadjuvan (sebelum operasi) untuk

mengecilkan tumor maupun dalam terapi adjuvan (setelah operasi) untuk mencegah kekambuhan. Paklitaksel dan docetaxel menghambat pembelahan sel melalui pengikatan mikrotubulus, sementara doksorubisin sebagai agen antrasiklin merusak DNA sel kanker. Selain itu, terapi imun dengan penghambat PD-1/PD-L1, seperti atezolizumab dan pembrolizumab, telah menunjukkan hasil yang signifikan, meskipun bukan sitostatika umum, dengan meningkatkan efektivitas pengobatan pada pasien KPTN. Inhibitor PARP seperti olaparib dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan mutasi BRCA (Obidiro *et al.*, 2023). Untuk mengobati KPTN, kombinasi kemoterapi dan imunoterapi digunakan untuk meningkatkan hasil terapi. Manajemen efek samping, seperti neutropenia dan kerusakan jantung akibat antrasiklin, adalah bagian penting dari pengobatan. Oleh karena itu penemuan pengobatan untuk KPTN masih menjadi tantangan kedepan.

Bajakah (*Spatholobus littoralis* Hassk.) adalah tanaman obat yang banyak ditemukan di Kalimantan dan Sulawesi. Masyarakat lokal Suku Dayak secara empiris telah menggunakan tanaman ini untuk mengobati berbagai penyakit. Ini karena banyaknya senyawa yang terkandung di dalamnya (Ayuchecaria *et al.*, 2020). Febriyanti *et al.* (2021) menambahkan bahwa bajakah juga memiliki senyawa alkaloid dan triterpenoid.

Studi pendahuluan menggunakan metode *in sillico* menunjukkan adanya senyawa calycosin yang dapat berinteraksi terhadap reseptor KPTN Antibodi *Trop-2* dan *Topoisomerase* dengan kontrol positif *sacituzumab-govitecan*. Dari total 50 senyawa, diseleksi menjadi 16 senyawa yang didocking terhadap reseptor *Trop-2* (PDB: 7E5N & 7E5M), antara lain *calycosin*, *6-methoxyeriodictyol*, *formononetin*, *5alpha-stigmastane-3,6-dione*,

gallocatechin, *8-O-methylretusin*, *biochanin A*, *apocynoside 1*, *glyasperin D*, *dihydroquercetin (Taxifolin)*, *eriodictyol*, *quercetin*, *epigallocatechin*, *daidzein*, *naringenin*, dan *(-)-duartin*. Reseptor tersebut merupakan struktur kristal *cis* dan *trans* manusia *Trop-2* yang memiliki klasifikasi sebagai antitumor protein dan adhesi sel. Hasil uji *docking* pada **lampiran 1**, menunjukkan senyawa dengan nilai S terbesar pada reseptor 7E5N dan 7E5M berturut-turut adalah *calycosin* (Vina score: -8,4) dan senyawa dengan nilai S terbesar pada reseptor 7E5M adalah *5alpha-Stigmastane-3,6-dione* (Vina score: -9,4). Dari uji ini kita dapat mengetahui gambaran secara spesifik senyawa bajakah yang berpotensi dalam pengembangan terapi KPTN.

Pengembangan terapi KPTN dilakukan melalui beberapa pengujian, salah satunya uji viabilitas sel. Uji ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksitas suatu ekstrak yang dilihat dari besaran hasil nilai IC_{50} . Penelitian sebelumnya oleh Umari *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa dengan menggunakan pembanding tamoksifen, Uji sitotoksitas ekstrak bajakah dilakukan terhadap sel T47D (luminal A) *in vitro*. Uji sitotoksik ekstrak etanol, air panas, n-heksan, dan air mencapai 1136 g/mL, 1871,5 g/mL, 2294,25 g/mL, dan 3975,5 g/mL untuk tamoksifen ($R^2 = 0,9581$). Selanjutnya, hasil dosis IC_{50} dapat digunakan untuk melakukan pengujian migrasi sel. Uji ini bertujuan untuk mengetahui efek penghambatan suatu ekstrak maupun obat terhadap kondisi metastasis sel KPTN (Hermansyah *et al.*, 2024). Selain itu, untuk mengevaluasi mekanisme kematian sel yang diinduksi oleh ekstrak, dilakukan analisis apoptosis sel KPTN melalui pengukuran ekspresi relatif mRNA gen-gen apoptosis, seperti *BAX*, *BCL-2*, dan *Caspase-3*, menggunakan metode quantitative real-time PCR (qRT-PCR). Perbandingan ekspresi gen antara sel yang diberi perlakuan dan kontrol digunakan untuk menilai aktivasi jalur apoptosis intrinsik, di mana peningkatan rasio

BAX/BCL-2 serta ekspresi *Caspase-3* menunjukkan terjadinya proses apoptosis akibat paparan ekstrak bajakah (Han *et al.*, 2017).

Namun demikian, Belum adanya studi dan pilihan terapi target yang efektif untuk KPTN mendorong eksplorasi potensi bajakah sebagai salah satu alternatif pengobatan. Akibatnya, untuk meningkatkan bahan baku obat yang berasal dari bahan alam Indonesia, terutama kalimantan, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas bajakah pada sel KPTN MDA-MB-231.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan Masalah dalam penelitian ini adalah:

- Apakah ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dapat menurunkan viabilitas sel KPTN MDA-MB-231?
- Apakah ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dapat menurunkan persentase migrasi sel KPTN MDA-MB-231?
- Apakah ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dapat meningkatkan aktivitas apoptosis sel MDA-MB-231?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

- Menentukan penurunan viabilitas sel KPTN MDA-MB-231 setelah pemberian ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk.
- Menentukan persentase migrasi sel MDA MB-231 setelah pemberian ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk.
- Menentukan aktivitas ekstrak *Spatholobus littoralis* Hassk. dalam meningkatkan aktivitas apoptosis pada sel KPTN MDA-MB-231.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah menyediakan data awal aktivitas antikanker ekstrak bajakah khususnya *Spatholobus littoralis* Hassk. pada KPTN sel MDA-MB-231 untuk melihat potensi ekstrak tersebut dalam pengobatan KPTN.