

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker payudara adalah tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara, merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh perubahan sifat normal sel yaitu sel menjadi tumbuh dan membelah tanpa terkendali. Hasil Penelitian *American Cancer Society* (2016) menunjukkan bahwa angka kejadian kanker payudara di Amerika Serikat sebanyak 246.660. IARC (2013) menyebutkan bahwa di Indonesia berada di posisi pertama dengan jumlah 25.208 kasus.

MCF-7 merupakan salah satu model kanker payudara yang biasa digunakan dalam penelitian. Sel MCF-7 mempunyai karakteristik yaitu mengekspresikan reseptor estrogen (ER+) dan pgp diekspresikan tinggi sehingga sensitivitas terhadap agen kemoterapi rendah (Wong *et al*, 2006). Doksorubisin merupakan salah satu agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam terapi kanker payudara. Doksorubisin mempunyai mekanisme dalam menghentikan pertumbuhan sel kanker melalui interkalasi dengan DNA sehingga menghambat sintesis DNA dan proses transkripsi serta menghambat aktivitas enzim topoisomerase II dengan cara membentuk kompleks (Raina dan Agarwal, 2007). Penggunaan agen kemoterapi doksorubisin mempunyai beberapa efek samping yang berbahaya, tidak selektif dan sangat toksik bagi jaringan lain yang normal. Penggunaan dosis yang tinggi beresiko menimbulkan kardiotoxicitas

yang dapat menyebabkan kematian. Selain itu saat ini banyak terjadi resistensi sel kanker terhadap doksorubisin (Mechetner, *et al*, 1998). Penurunan dosis dapat mengurangi efek samping doksorubisin oleh karenanya menjadi suatu tujuan untuk dapat memperbaiki pengobatan kemoterapi agar lebih efektif.

Pengobatan kanker yang sedang mendapat perhatian baru-baru ini adalah penggunaan kombinasi kemoterapi (ko-kemoterapi), dimana senyawa kemoprevensi yang bersifat *non* toksik atau lebih tidak toksik dikombinasikan dengan agen kemoterapi untuk meningkatkan efikasinya dengan menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan yang normal. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kombinasi senyawa bahan alam dengan doksorubisin mampu meningkatkan aktivitas sitotoksik dari doksorubisin pada sel kanker payudara. Berdasarkan penelitian Kumala dkk menyatakan bahwa kombinasi fraksi kapang endofit buah makasar dan doksorubisin mampu meningkatkan efek apoptosis pada sel MCF-7, dan menurut penelitian Meiyanto dkk (2009) memberikan hasil bahwa kombinasi ekstrak etanol *Areca catechu* dan doksorubisin memberikan efek sinergis terhadap sel kanker payudara MCF-7.

Salah satu tanaman yang memiliki efek antikanker adalah tanaman sukun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Widowati (2017), daun tanaman sukun (*Artocarpus altilis*) mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan IC_{50} 120,85 μ g/ml. Kulit batang sukun memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara

T47D (Arung, *et al.*, 2009). Ichsan dan Suhendi (2012) telah melakukan penelitian ekstrak metanol kulit batang kluwih yang mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7. Secara teoritis kandungan metabolit sekunder yang ada pada bagian tumbuhan genus *artocarpus* mempunyai kandungan senyawa kimia flavonoid yang mempunyai aktivitas sitotoksik (Hakim, 2011).

Flavonoid mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara dengan mekanisme aksi penghambatan siklus sel pada fase G1 (Arung *et al.*, 2009). Doksorubisin kemungkinan mempunyai mekanisme dalam siklus sel pada fase S melibatkan ikatan dengan DNA melalui interkalasi antara pasangan basa serta menghambat sintesis DNA dan RNA melalui pengkacauan *template* dan halangan sterik (Rock and DeMichele, 2003).

Berdasarkan studi literatur kulit batang sukun memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan sebagai agen kokemoterapi doksorubisin pada pengobatan kanker payudara karena dimungkinkan memiliki mekanisme aksi yang berbeda dengan doksorubisin dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, sehingga perlu dilakukan penelitian uji sitotoksitas kombinasi antara ekstrak kulit batang sukun dengan doksorubisin terhadap sel kanker payudara MCF-7. Kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun dan doksorubisin diharapkan mampu menurunkan dosis penggunaan doksorubisin, sehingga mampu meminimumkan munculnya efek samping.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dikemukakan diatas, maka dapat disampaikan rumusan permasalahan dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun (*Artocarpus communis*) dan doksorubisin mampu menghasilkan efek sinergis pada sel kanker payudara MCF-7?
2. Apabila menghasilkan efek sinergis, pada konsentrasi berapakah kombinasi antara ekstrak metanolik kulit batang sukun dan doksorubisin mampu menghasilkan efek sinergis ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun dan doksorubisin dalam menghasilkan efek sinergis dan mengetahui konsentrasi gabungan antara ekstrak metanolik kulit batang sukun dan doksorubisin dalam menghasilkan efek sinergis terhadap sel MCF-7

D. Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Membuktikan adanya efek sitotoksik dari ekstrak metanolik kulit batang sukun terhadap sel kanker payudara MCF-7.

2. Memberikan informasi tambahan tentang kulit batang sukun untuk dijadikan sebagai agen kemopreventif dalam pengobatan kanker payudara.

E. Tinjauan Pustaka

1. Kanker

Kanker ditandai dengan pertumbuhan sel normal yang tidak terkendali sehingga menghasilkan neoplasma atau tumor. Tumor jinak merupakan tumor yang tidak berpindah ke jaringan tubuh lain dan cukup mudah diobati dengan operasi. Sel tumor yang telah melakukan perpindahan atau migrasi ke jaringan tubuh lain akan sangat membahayakan karena dapat membentuk tumor baru. Kemampuan sel dalam penyebaran kanker ini disebut dengan metastasis. Sel kanker memiliki perbedaan dengan sel normal dalam tubuh. Sel kanker memiliki ciri-ciri yaitu (Hanahan dan Weinberg, 2000):

- a. Mampu menyediakan signal poliferasi secara terus menerus. Sel kanker dapat memproduksi faktor pertumbuhan dan reseptor faktor pertumbuhan untuk dirinya sendiri, serta mengirimkan sinyal untuk menstimulasi sel normal untuk menyediakan berbagai faktor pertumbuhan yang dapat digunakan oleh sel kanker.
- b. Sel Kanker mampu menghindar dari *growth supressor*. Hal tersebut terjadi karena gen RB (retinoblastoma) pada sel kanker mengalami kerusakan sehingga sel kanker tidak mengenal sinyal penghambat pertumbuhan. Gen RB (retinoblastoma) bertugas untuk menghambat transkripsi.
- c. Mampu menghindar dari respon imun di dalam tubuh

- d. Mampu menyerang dan berpindah ke bagian lain di dalam tubuh.
- e. Mampu menyediakan kebutuhannya sendiri. Sel kanker membutuhkan banyak suplai oksigen dan makanan agar dapat hidup, sehingga sel akan membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis). Sinyal inisiasi pada proses angiogenesis antara lain adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF).
- f. Mampu menghindari dari kematian sel (apoptosis). Protein p53 merupakan protein yang mampu menginduksi terjadinya proses apoptosis. Mutasi pada p53 terjadi pada sel kanker, sehingga menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali.
- g. Pada awalnya sel-sel imun pada tubuh akan mengenali sel tumor dan mengeluarkan makrofag dan sel dendritik untuk mencegah meluasnya tumor, namun *tumor associated macrophages* (TAMs) dapat memproduksi molekul yang akan mempengaruhi pertumbuhan sel tumor.
- h. Replikasi DNA yang tidak terbatas. Sel normal mengendalikan pertumbuhan karena akan terjadi pemendekan telomer pada kromosom setiap kali DNA berreplikasi. Pada sel kanker hal ini tidak terjadi, karena enzim telomerase pada sel kanker akan terus mencegah kromosomnya memendek sehingga replikasi DNA akan berjalan terus menerus.
- i. Sel kanker membutuhkan energi lewat jalur glikolisis, maka sel kanker akan mampu menaikkan jumlah energi melalui jalur glikolisis.
- j. Mutasi gen.

2. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara. Kanker payudara merupakan kanker yang menyerang jaringan epitelial payudara, yaitu membran mukosa dan kelenjar sehingga kanker payudara tergolong pada karsinoma. Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum diderita oleh wanita selain kanker serviks. Penyebab kanker payudara sangat beragam, antara lain kerusakan pada DNA yang menyebabkan mutasi genetik. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh radiasi yang berlebihan. Selanjutnya karena kegagalan *immune surveillance* dalam pencegahan proses malignan pada fase awal, faktor pertumbuhan yang abnormal, dan malfungsi DNA *repairs* seperti BRCA1, BRCA2, dan p53 (Elwood, *et al.*, 1993).

Kanker payudara terjadi ketika sel pada payudara tumbuh tidak terkendali dan dapat menginvasi jaringan tubuh yang lain baik yang dekat dengan organ tersebut maupun bermetastasis ke jaringan tubuh yang letaknya berjauhan. Semua tipe jaringan pada payudara dapat berkembang menjadi kanker, namun pada umumnya kanker muncul baik dari saluran (*ducts*) maupun kelenjar (*glands*). Perkembangannya memerlukan waktu berbulan-bulan atau bertahun-tahun sampai tumor tersebut cukup besar untuk dirasakan pada payudara. Deteksi dapat dilakukan dengan mammogram yang kadang-kadang dapat mendeteksi tumor sejak dini (Elwood, *et al.*, 1993).

Peningkatan insidensi kanker payudara disebabkan oleh kegagalan terapi terhadap kanker itu sendiri. Kegagalan ini diakibatkan oleh adanya *multidrug*

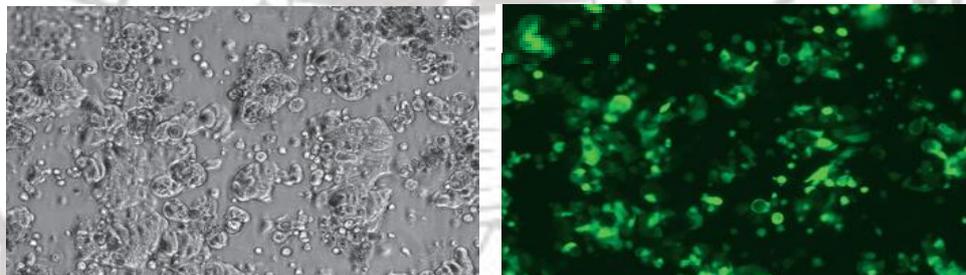
resistance (MDR) dan terjadi hingga 71% dibandingkan dengan faktor penyebab lainnya (Mechetner, *et al.*, 1998). *Multidrug resistance* atau resistensi obat ini diakibatkan oleh adanya *breast cancer resistance protein* (BCRP) yang salah satunya adalah P-glycoprotein (Pgp). Aktivasi Pgp dan peningkatan ekspresinya dapat menurunkan efikasi dari beberapa agen kemoterapi, seperti taxol dan doksorubisin (Mechetner, *et al.*, 1998). Penekanan aktivitas Pgp dan ekspresinya mampu meningkatkan efektivitas agen kemoterapi (Zhou, *et al.*, 2006).

Selain itu, paparan estrogen endogen yang berlebihan juga dapat berkontribusi sebagai penyebab kanker payudara. Sekitar 50% kasus kanker payudara merupakan kanker yang bergantung pada estrogen dan sekitar 30% kasus merupakan kanker yang positif mengekspresi HER-2 berlebihan. Kedua protein tersebut selain berperan dalam metastasis, juga berperan dalam perkembangan kanker payudara (*early cancer development*) (Gibbs, 2000).

Proses metastasis kanker payudara diinisiasi oleh adanya aktivasi/ekspresi berlebih beberapa protein, seperti Estrogen Reseptor (ER) dan c-erbB-2 (HER-2) yang merupakan protein predisposisi kanker payudara. Aktivasi reseptor estrogen melalui ikatan kompleks dengan estrogen akan memacu transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel. Estrogen dapat memacu ekspresi protein yang berperan dalam siklus sel seperti *cyclin* D1, CDK4, *cyclin* E, dan CDK2. Selain itu, aktivasi reseptor estrogen mampu mengaktifkan beberapa onkoprotein yang berperan dalam sinyal pertumbuhan, misalnya Ras, Myc, dan *cycD1* (Foster, *et al.*, 2001).

3. Sel MCF-7

Salah satu model sel kanker payudara yang sering digunakan dalam penelitian adalah sel MCF-7. Sel ini merupakan sel kanker payudara yang mengekspresikan reseptor estrogen (ER+) dan berasal dari *pleural effusion breast adenocarcinoma* seorang pasien wanita Kaukasian berumur 69 tahun, golongan darah O (Crawford, 2002). Sel ini termasuk sel *adherent* (melekat) yang dapat ditumbuhkan dalam media penumbuh DMEM yang mengandung *foetal bovine serum* (FBS) 10% dan antibiotik penisilin-streptomisin 1% (ATCC, 2008). Gambar 1A menunjukkan morfologi sel MCF-7 melalui pengamatan menggunakan mikroskop cahaya, sedangkan gambar 1B dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop fluoresensi.



(A)

(B)

Gambar 1. Morfologi sel MCF-7. Sel MCF-7 diamati menggunakan mikroskop cahaya (A) dan fluoresensi (B) (ATCC, 2008).

Pada sel MCF-7, Pgp diekspresikan tinggi, sehingga sensitivitas terhadap agen kemoterapi seperti doksorubisin rendah (Wong *et al.*, 2006). Pgp berperan dalam proses transport protein melalui mekanisme pompa *efflux* yang dapat menurunkan konsentrasi intraselular senyawa xenobiotik termasuk doksorubisin (Valeria *et al.*, 2005). Penurunan konsentrasi ini dapat mengurangi keefektifan senyawa kemoterapi pada sel MCF-7. Salah satu cara

untuk meningkatkan sensitivitas MCF-7 adalah dengan menghambat ekspresi dan aktivasi Pgp (Zhou *et al.*, 2006).

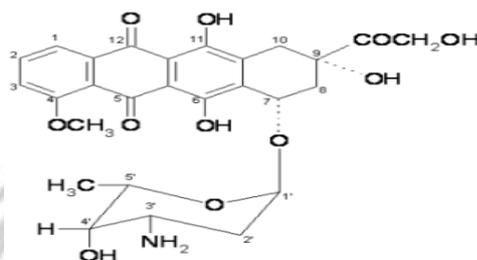
4. Doksorubisin

Doksorubisin merupakan golongan antibiotik antrasiklin sitotoksik yang diisolasi dari *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Namun, doksorubisin tidak digunakan sebagai antimikroba walaupun termasuk dalam golongan antibiotik. Doksorubisin adalah agen kemoterapi yang sering digunakan terapi berbagi jenis kanker seperti leukimia akut, kanker payudara, kanker tulang dan ovarium (Childs, *et al.*, 2002)

Doksorubisin menunjukkan efek sebagai antiproliferasi dengan berikatan enzim *topoisomerase* II dan interkalasi DNA yang mengakibatkan terhambatnya sintesis DNA dan RNA, pengikatan membran sel yang menyebabkan penghambatan aliran dan transport ion, serta pembentukan radikal bebas semi quinon dan radikal bebas oksigen. Disamping itu, apabila terjadi aktivasi sinyal pada jalur transduksi menyebabkan apoptosis (Bruton, *et al.*, 2005).

Doksorubisin memiliki aktivitas antineoplastik dan spesifik untuk fase S dalam siklus sel. Mekanisme aktivitas antineoplastiknya belum diketahui dengan pasti. Rock *and* DeMichele (2003) menerangkan bahwa mekanisme aksi doksorubisin kemungkinan melibatkan ikatan dengan DNA melalui interkalasi di antara pasangan basa serta menghambat sintesis DNA dan RNA melalui pengacauan *template* dan halangan sterik. Kemungkinan mekanisme yang lain adalah melibatkan ikatan dengan lipid membran sel, yang akan

mengubah berbagai fungsi selular dan berinteraksi dengan topoisomerase II membentuk kompleks pemotong DNA. Struktur kimia dari doksorubisin dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Struktur doksorubisin (Cutts, *et al.*, 2005).

Aplikasi doksorubisin yang telah digunakan secara klinis untuk berbagai jenis tumor ini dibatasi oleh timbulnya efek samping. Efek samping yang timbul segera setelah pengobatan dengan doksorubisin adalah mual, immunosupresi dan aritmia yang sifatnya reversibel serta dapat dikontrol dengan obat-obat lain. Efek samping yang paling serius akibat pengobatan dengan doksorubisin dalam jangka waktu yang lama adalah *cardiomyopathy* yang diikuti dengan gagal jantung. Berdasarkan hasil penelitian restrospektif diketahui bahwa toksisitas kardiak akibat pemberian doksorubisin merupakan efek samping yang bergantung pada dosis. Mekanisme yang memperantarai toksisitas kardiak tersebut diduga disebabkan oleh terbentuknya spesies oksigen reaktif, meningkatnya kadar anion superoksida dan pengurasan ATP yang kemudian menyebabkan perlukaan jaringan kardiak (Wattanapitayakul *et al.*, 2005).

Permasalahan yang sering timbul dalam terapi kanker terutama kanker payudara menggunakan doksorubisin adalah resistensi obat dan menjadi

penyebab kegagalan terapi kanker payudara (Mechetner *et al.*, 1998). Resistensi ini diperantarai oleh ekspresi Bcl-2 dan aktivasi Raf-1 yang berlebihan. Protein Raf-1 (Isoform dari Raf) merupakan intermediat dalam cascade sinyal transduksi yang diinisiasi oleh berbagai faktor pertumbuhan (Davis, *et al.*, 2003). Selain itu resistensi doksorubisin juga ditunjukkan dengan pengeluaran obat yang disebabkan oleh adanya pompa *efflux* Pgp menjadi salah satu sebab utama resistensi obat ini (Mechetner *et al.*, 1998).

Doksorubisin termasuk obat golongan antrasiklin yang merupakan substrat Pgp (Mechetner *et al.*, 1998; Wong *et al.*, 2006) Doksorubisin akan dikenali oleh Pgp dan selanjutnya segera dikeluarkan dari dalam sel sehingga menurunkan konsentrasi efektif doksorubisin dalam sel kanker. Mekanisme pemompaan oleh Pgp sangat bergantung pada aktivasi protein tersebut dan penekanan ekspresi Pgp (Zhou *et al.*, 2006). Oleh karena itu, inaktivasi Pgp dan penekanan ekspresinya mampu mengatasi permasalahan resistensi sel kanker terhadap doksorubisin (Mechetner *et al.*, 1998; Zhou *et al.*, 2006).

5. Terapi Kombinasi

Terapi pengobatan kanker pada umumnya menggunakan terapi seperti operasi, kemoterapi, dan radioterapi sebagai terapi utama, namun memiliki peran yang terbatas. Kombinasi (kokemoterapi) dengan agen-agen yang memiliki efek sinergis terhadap sel kanker, bersifat spesifik, dan memiliki efek toksik seminimal mungkin dengan menggunakan terapi gabungan atau terapi kombinasi yang diperantarai oleh mekanisme molekuler yang berbeda

dianggap lebih menjanjikan untuk efektivitas yang lebih tinggi, yang menghasilkan ketahanan hidup yang lebih baik (Sarkar *and* Li., 2006).

Dalam beberapa tahun terakhir telah terbukti bahwa beberapa senyawa flavonoid sebagai agen kemopreventif karena aktivitas sitotoksiknya. Terapi kombinasi dapat menurunkan resiko toksisitas sistemik yang disebabkan oleh kemoterapi (Sarkar *and* Li., 2006). Oleh karena itu, berbagai metode dapat dilakukan untuk mengembangkan dan mengevaluasi kombinasi terapi yang tepat. Isobologram dan *combination index* (CI) merupakan metode yang umum digunakan untuk mengevaluasi kombinasi obat. Metode ini dikemukakan pertama kali oleh Chou dan Talalay pada tahun 1984 (Zhao *et al.*, 2004).

Analisis isobologram mengevaluasi interaksi dua obat dengan jalan menentukan terlebih dahulu konsentrasi efektif (IC_{50}) dari masing-masing obat ketika diaplikasikan sebagai agen tunggal kemudian diplotkan pada sumbu X dan Y. Garis yang menghubungkan kedua titik disebut dengan garis aditif. Selanjutnya, konsentrasi kombinasi kedua obat untuk menghasilkan efek yang sama digambarkan pada plot yang sama. Efek sinergis, aditif, atau antagonis diindikasikan oleh letak titik plot tersebut, yaitu apakah (secara berurutan) di bawah, pada, atau di atas garis aditif (Zhao *et al.*, 2004) selain dengan isobologram, interaksi antara dua obat dapat dianalisis dengan CI (*combination index*). Analisis CI menghasilkan suatu nilai parameter kuantitatif yang menggambarkan efikasi dari kombinasi dengan menggunakan persamaan sebagai berikut.

$$CI = \frac{D1}{Dx1} + \frac{D2}{Dx2} + \frac{(D1.D2)}{(Dx1.Dx2)}$$

Dx adalah konsentrasi dari satu senyawa tunggal yang dibutuhkan untuk memberikan efek sitotoksik yang sama dengan pemberian kombinasi. $(D)_1$ dan $(D)_2$ adalah besarnya konsentrasi kedua senyawa. Nilai CI kurang, sama, atau lebih dari 1 mengindikasikan efek (secara berurutan) sinergis, aditif, atau antagonis (Zhao *et al.*, 2004).

6. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa alam yang banyak terdapat dalam tumbuhan sebagai metabolit sekunder dan pada umumnya berupa polifenol (Ren *et al.*, 2003). Senyawa ini memiliki struktur umum fenilbenzopiran yang berupa kerangka karbon $C_6-C_3-C_6$ (Marais *et al.*, 2006). Senyawa flavonoid bersifat polar. Kepolaran senyawa ini ditentukan oleh adanya gugus hidroksi yang tidak tersubstitusi atau suatu gula. Umumnya flavonoid dapat larut dalam pelarut polar seperti metanol, etanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamid, dan air (Markham, 1988).

Flavonoid dan polifenol telah banyak diteliti efeknya sebagai agen kemoprevensi melalui berbagai mekanisme antara lain: inaktivasi karsinogen, antiproliferasi, regulasi siklus sel, induksi apoptosis, dan penghambatan sinyal transduksi yang berperan dalam aktivasi faktor transkripsi (Ren *et al.*, 2003). Ren *et al.* (2003) melaporkan bahwa flavonoid dapat menekan proliferasi sel melalui penghambatan terhadap enzim sinyal transduksi seperti *protein tyrosine kinase* (PTK), protein kinase C (PKC), dan fosfoinositida-3-kinase (PIP₃). Penghambatan sinyal transduksi tersebut dapat menghambat aktivasi

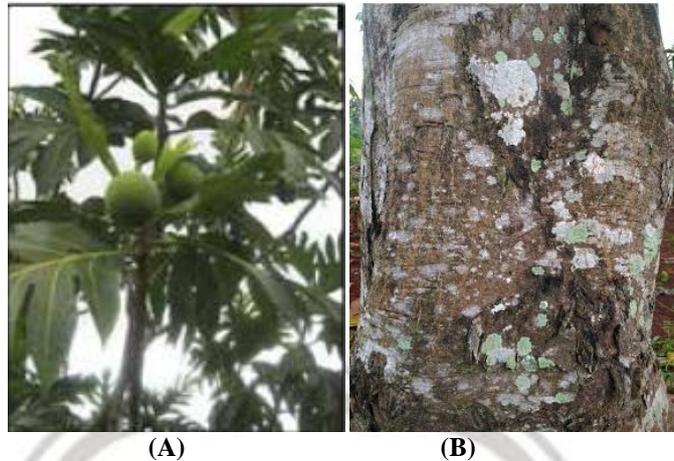
faktor transkripsi yang selanjutnya dapat menekan ekspresi protein regulator siklus sel seperti *cyclin*.

Salah satu senyawa alam yang mengandung flavonoid adalah sukun. Senyawa flavonoid merupakan golongan senyawa paling banyak ditemukan dari tumbuhan *Artocarpus*. Flavonoid yang berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* terdiri dari kerangka yang beragam seperti turunan calkon, flavanon, flavan-3-ol, flavon sederhana, prenilflavon, oksepinoflavon, piranoflavon, dihidrobenzosanton, kuinonosanton, piranodihidrobenzosanton, santonolid, furanodihidrobenzosanton, dihidrosanton, dan siklopentenosanton (Hakim, 2011).

7. Tanaman Sukun

a. Morfologi Tanaman

Artocarpus communis (sukun) adalah tumbuhan yang banyak terdapat di kawasan tropik seperti Malaysia dan Indonesia. Ketinggian tanaman ini bisa mencapai 20 meter. Pohon sukun berbentuk piramida, lebar tajuk pohon 5 meter. Pohon sukun membentuk percabangan sejak ketinggian 1,5 meter dari tanah. Percabangan melebar kesamping. Tekstur kulitnya sedang, dan warna kulitnya hijau kecoklat-coklatan. Tanaman sukun terlihat pada gambar 4A dan tekstur kulit batang terlihat pada gambar 4B.



Gambar 4. Tanaman Sukun. Pohon sukun (A) dan tekstur kulit batang sukun (B). (Adinugraha dkk., 2014)

b. Klasifikasi Tanaman

Secara sistematis klasifikasi sukun (*Artocarpus communis*) adalah sebagai berikut (Van Steenis, 2003)

Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermeae
Class	: Dicotyledoneae
Sub Classis	: Urticaceae
Familia	: Moraceae
Genus	: Artocarpus
Species	: <i>Artocarpus Communis</i>

c. Kandungan Kimia

Bunga dan daun *Artocarpus communis* mengandung saponin, polifenol dan tanin, sedang kulit batangnya mengandung flavonoid (Depkes, 1991), Daun dan kulit batang sukun mengandung flavonoid geranyl, artocarpin, dan siklokomunol (Witantri dkk, 2015).

d. Kegunaan

Bunga jantan *Artocarpus communis* berkhasiat sebagai obat sakit gigi dan daunnya untuk obat sakit kulit (Depkes, 1991), selain itu beberapa genus *Artocarpus* juga bisa digunakan sebagai obat luar pada penyembuhan murus darah dan penyakit kulit (Heyne, 1987), anti bakteri (Khan *et al*, 2003), anti platelet (Wang *et al*, 2006), anti fungal (Jayasinghe *et al*, 2004), antimalaria (Widyawaruyanti *et al*, 2007).

F. LANDASAN TEORI

Salah satu upaya yang dapat dilakukan guna meningkatkan potensi dan meminimumkan efek samping agen kemoterapi yaitu dengan menggunakan kokemoterapi (Raina dan Agarwal, 2007), dimana senyawa bahan alam yang bersifat tidak toksik atau lebih tidak toksik dikombinasikan dengan agen kemoterapi untuk meningkatkan efektivitasnya dan menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan normal. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sitotoksik dan dapat dikombinasikan dengan agen kemoterapi yaitu tanaman sukun.

Sukun merupakan tumbuhan dari famili Moraceae, berdasarkan literatur Hakim (2011) tumbuhan genus *Artocarpus* ini memiliki kandungan senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai antikanker. Ren *et al* (2003) melaporkan bahwa flavonoid dapat menekan proliferasi sel melalui penghambatan terhadap enzim sinyal transduksi seperti protein tirosin kinase (PTK), protein kinase C (PKC), dan fosfoinositida-3-kinase

(PIP₃). Penghambatan sinyal transduksi tersebut dapat menghambat aktivasi faktor transkripsi yang selanjutnya dapat menekan ekspresi protein regulator siklus sel seperti *cyclin*. Penelitian Widowati (2017) menyatakan bahwa ekstrak metanol daun sukun mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC₅₀ 120,85 µg/ml dan penelitian Ichsan dan Suhendi menyebutkan bahwa ekstrak metanol kulit kayu kluwih mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7.

Mekanisme aksi dari flavonoid dalam siklus sel yaitu dengan menghambat proliferasi sel kanker payudara pada fase G1 (Arung *et al*, 2009), dan pada penghambatan apoptosis flavonoid mempunyai mekanisme aksi dengan menghambat protein kinase (seperti IKK) yang penting dalam aktivasi NFκB sehingga terjadi penghambatan Bcl-2 (Meiyanto dkk, 2009). Doksorubisin kemungkinan mempunyai mekanisme dalam siklus sel pada fase S melibatkan ikatan dengan DNA melalui melalui interkalasi antara pasangan basa serta menghambat sintesis DNA dan RNA melalui pengacauan *template* dan halangan sterik (Rock *and* DeMichele, 2003) dan mekanisme aksi doksorubisin dalam apoptosis dengan menginduksi kerusakan DNA dan diikuti oleh ekspresi Fas L, dimana Fas L dengan reseptor Fas mengaktifkan aktivasi Caspase 8 untuk membentuk tBid dan diikuti dengan lokalisasi Bax pada membran mitokondria sehingga meningkatkan induksi apoptosis (Meiyanto dkk, 2009). Mekanisme aksi yang berbeda tersebut diharapkan dapat

memberikan efek kombinasi yang jauh lebih besar dibandingkan efek penambahan masing-masing secara tunggal.

G. Hipotesis

Kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun (*Artocarpus communis*) dan doksorubisin mampu menghasilkan efek sinergis pada sel MCF-7.

