

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari kelenjar payudara termasuk saluran kelenjar air susu dan jaringan penunjangnya yang tumbuh infiltratif, destruktif, serta dapat bermetastase. Menurut Globocan, sepanjang tahun 2008 diketahui insiden terjadinya kanker payudara di negara-negara berkembang sebesar 56% kasus dan 64% kematian. Kanker payudara menduduki peringkat kedua prevalensinya setelah kanker serviks pada wanita (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002). Jumlah kasus baru kanker payudara yang terjadi pada wanita di negara-negara Asia (per 100.000), Indonesia berada di posisi pertama dengan jumlah 25.208 kasus (IARC, 2013). Upaya penemuan dan pengembangan pengobatan kanker payudara harus terus diupayakan untuk mengatasi tingginya kejadian penyakit kanker payudara ini.

Kemoterapi merupakan salah satu terapi dalam penanganan kanker (Jones dkk., 2010). Cisplatin merupakan obat antikanker dalam kemoterapi yang memiliki bentuk kompleks platinum yang bersifat sebagai agen antiproliferatif. Cisplatin menimbulkan efek samping antara lain neurotoksisitas, nefrotoksisitas (Milosavljevic dkk., 2010), dan *bone marrow suppression*. Selain itu, dilaporkan juga bahwa penggunaan cisplatin menyebabkan terjadinya resistensi. Mekanisme resistensi cisplatin terjadi melalui perubahan pada *uptake* selular, *efflux* obat, penghambatan apoptosis dan peningkatan DNA *repair*. Resistensi sel kanker dan

efek samping cisplatin tersebut disebabkan oleh penggunaannya pada dosis tinggi untuk menghasilkan pengobatan yang lebih efektif (Florea dan Busselberg, 2011).

Salah satu pendekatan yang sedang mendapat perhatian baru-baru ini adalah penggunaan kombinasi kemoterapi (ko-kemoterapi), dimana senyawa kemoprevensi yang bersifat nontoksik atau lebih tidak toksik dikombinasikan dengan agen kemoterapi untuk meningkatkan efikasinya dengan menurunkan toksisitasnya terhadap jaringan yang normal. Salah satu upaya untuk mengurangi dosis agen kemoterapi yaitu dilakukan kombinasi agen kemoterapi dengan senyawa bahan alam sehingga menghasilkan efek yang sinergis dan meningkatkan sensitivitas agen kemoterapi terhadap sel target (Zhao dkk., 2004). Penelitian mengenai ko-kemoterapi sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak metanolik daun kenikir dan cisplatin pada sel kanker payudara T47D terbukti memiliki efek yang sinergis (Listianingsih, 2016), serta kombinasi destilat kayu manis dengan cisplatin mampu meningkatkan efek sitotoksik cisplatin pada sel kanker serviks HeLa (Larasati, 2013).

Salah satu tanaman yang memiliki efek antikanker adalah tanaman sukun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gustina (2016), menunjukkan bahwa daun sukun memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dengan IC_{50} 234,4 μ g/ml. Ekstrak dietileter kulit batang sukun mengandung senyawa flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D (Arung *et al.*, 2009). Ichsan dan Suhendi (2012) telah melakukan penelitian ekstrak metanolik 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 dan derivatnya terbukti memiliki aktivitas biologi yang cukup tinggi sebagai *cancer prevention*. Berbagai data dari studi laboratorium, investigasi epidemiologi, dan uji klinik pada manusia telah menunjukkan bahwa flavonoid memberikan efek signifikan sebagai *cancer chemoprevention* dan pada kemoterapi (Ren *et al.*, 2003)

Berdasarkan kandungan yang terdapat dalam kulit batang sukun potensial untuk dikembangkan sebagai agen kokemoterapi pada sel kanker payudara. Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian uji sitotoksisitas kombinasi kulit batang sukun dan cisplatin pada sel kanker payudara T47D. Kombinasi antara ekstrak kulit batang sukun dengan cisplatin diharapkan mampu menurunkan dosis cisplatin sehingga mampu mengurangi efek samping sel kanker payudara akibat penggunaan cisplatin.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas dapat disampaikan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak metanolik kulit batang sukun memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
2. Apakah kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun dan cisplatin memiliki efek sinergis terhadap sel kanker payudara T47D dilihat dari nilai *Combination Index* (CI) yang diperoleh?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Membuktikan efek sitotoksik ekstrak metanolik kulit batang sukun terhadap sel kanker payudara T47D
2. Membuktikan efek sinergis kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun dan cisplatin pada sel kanker payudara T47D

D. Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Memberikan bukti ilmiah mengenai efek sitotoksik dari kombinasi ekstrak metanolik kulit batang sukun dan cisplatin pada sel kanker payudara T47D.
2. Mendukung pengembangan potensi kulit batang sukun sebagai agen kemopreventif dalam menghasilkan pengobatan kanker yang efektif.

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 (Panno, 2005). Sel kanker memiliki perbedaan dengan sel normal dalam tubuh. Sel kanker memiliki ciri-ciri yaitu (Hanahan dan Weinberg, 2011):

- 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 menghindar dari kematian sel (apoptosis). Protein p53 merupakan protein yang mampu menginduksi terjadinya proses apoptosis. Mutasi pada p53 terjadi pada sel kanker, sehingga menyebabkan poliferasi 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 bereplikasi. 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 merupakan kanker yang banyak menyerang kaum wanita (Globocan, 2008). Pada tahun 2008 insidensi kasus kanker payudara yang terjadi pada wanita sebanyak 1,38 juta dan 458.400 kasus kematian akibat penyakit tersebut (Jemal dkk., 2011). Diprediksi hingga tahun 2030 kasus kanker payudara akan mengalami peningkatan.

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) (Imai, *et al.*, 2005). Aktivasi Pgp dan peningkatan ekspresinya dapat menurunkan efikasi dari beberapa agen kemoterapi, seperti Taxol dan Dokсорubisin (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).

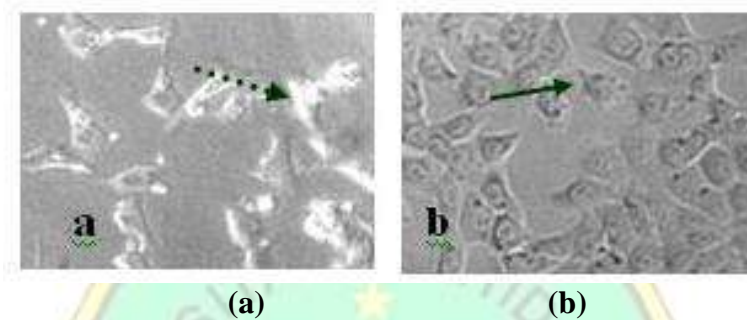
Proses metastasis kanker payudara diinisiasi oleh adanya aktivasi/ekspresi berlebih beberapa protein, seperti Estrogen Reseptor (ER) dan c-erbB-2 (HER-2) yang merupakan protein predisposisi kanker payudara. Aktivasi reseptor estrogen melalui ikatan kompleks dengan estrogen akan memacu transkripsi gen 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 mengaktifasi beberapa onkoprotein yang berperan dalam sinyal pertumbuhan, misalnya Ras, Myc, dan *cycD1* (Foster, *et al.*, 2001). Aktivasi protein ini mengakibatkan adanya pertumbuhan yang berlebihan melalui aktivasi onkoprotein yang lain seperti P13K, AKT, Raf, ERK, dan MAP kinase (Hahn, *et al.*, 2002). Di lain pihak, kompleks estrogen dengan reseptornya juga akan memacu transkripsi beberapa gen *tumor suppressor*, seperti BRCA1, BRCA2, dan p53. Namun, pada penderita kanker payudara (yang umumnya telah lewat masa menopause), gen tersebut telah mengalami perubahan (*transformed*) akibat dari hiperproliferasi sel payudara selama perkembangannya sehingga tidak berperan sebagaimana mestinya (Adelmann, *et al.*, 2000).

3. Sel T47D

Salah satu model sel kanker payudara yang sering digunakan dalam penelitian adalah sel T47D (Gambar 1). Pada sel T47D memiliki karakteristik protein p53 mutan pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain* L2). Loop L2 ini berperan penting pada pengikatan DNA dan stabilisasi protein. Jika protein p53 tidak dapat berikatan dengan respon elemen pada DNA, maka kemampuannya untuk regulasi *cell cycle* dapat berkurang atau hilang (Schafer dkk., 2000). Fungsi p53 sebagai factor transkripsi dihambat oleh Mdm2. Interaksi p53 dengan Mdm2 memacu degradasi, sedangkan p53 memacu transkripsi Mdm2. Akumulasi p53 dapat disebabkan p53 yang termutasi tidak dapat berinteraksi dengan Mdm2, sehingga tidak terdegradasi (Sigal dan

Rotter, 2000). Kemungkinan p53 yang termutasi ini masih dapat meningkatkan ekspresi Bax atau protein proapoptosis lain. Sel T47D mengekspresikan protein p53 yang termutasi (Schafer dkk., 2000). Gen *p53* mutan dalam sel T47D menyebabkan terjadinya kegagalan penghambatan daur sel (Goddard dan Blank, 2002).

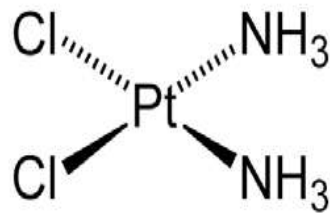


Gambar 1. Morfologi sel kanker payudara T47D (CCRC, 2016)

Keterangan:▶ sel mati
 —▶ sel hidup

4. Cisplatin

Senyawa cis-diamminedichloroplatinum (II) atau cisplatin ditemukan sejak tahun 1965 oleh Dr. Rosenberg dan telah diterima sebagai *first line drug* kemoterapi spesifik pada kanker pada tahun 1960 (Florea dan Busselberg, 2011). Cisplatin adalah agen kemoterapi yang merupakan anggota pertama dari kelas obat antikanker yang mengandung platinum. Pada penelitian *in vivo*, kompleks platinum akan mengikat dan menyebabkan *crosslinking* DNA, yang akhirnya dapat memicu apoptosis (kematian sel terprogram) (Dhar dkk., 2011).



Gambar 2. Struktur kimia cisplatin (Jamieson dan Lippard, 1999)

Mekanisme antikanker cisplatin juga didukung kemampuannya berikatan dengan DNA mitokondria, yang menyebabkan ketidakmampuan mitokondria melakukan perbaikan nukleotida DNA-*adduct* pada nukleus. DNA-*adduct* yang diakibatkan karena penggunaan cisplatin mempengaruhi replikasi dan transkripsi DNA sehingga dapat menyebabkan berhentinya siklus sel dan memicu apoptosis pada sel kanker. Progresi siklus sel melalui fase S sehingga terjadi sintesis DNA dan berhenti pada fase G2 merupakan modulasi siklus sel karena penggunaan cisplatin. Penggunaan dosis rendah cisplatin akan memicu berhentinya di fase G2, sedangkan penggunaan pada dosis tinggi menyebabkan kematian sel (Jamieson dan Lippard, 1999).

Penghambatan oleh cisplatin pada sel kanker juga terjadi dengan adanya pemendekan dan degradasi telomer melalui penghambatan aktivitas telomerase (Jamieson dan Lippard, 1999). Selain mampu berikatan dengan DNA, cisplatin dapat mengikat senyawa biomolekul seperti enzim, reseptor maupun protein dan menyebabkan perubahan aktivitas dari senyawa biomolekul tersebut. Ikatan tersebut terjadi melalui ikatan koordinasi pada atom sulfur dari residu sistein dan atau metionin serta pada atom nitrogen pada

residu histidin (Cepeda dkk., 2007). Cisplatin dilaporkan mampu menginduksi *downregulation* Bcl-2 pada sel kanker payudara T47D (Mokhtari dkk., 2012).

Cisplatin memiliki sejumlah efek samping yang dapat membatasi penggunaannya. Efek samping tersebut antara lain nefrotoksisitas dan neurotoksisitas (Milosavlievic dkk., 2010), *ototoxicity* (gangguan pendengaran), gangguan elektrolit, dan mielotoksisitas (Windsor dkk., 2012). Efek samping tersebut dapat menyebabkan keterbatasan dosis yang diberikan (Loehrer dan Einhorn, 1984). Resistensi cisplatin dapat melalui berbagai macam mekanisme, seperti reduksi atau penurunan jumlah akumulasi cisplatin dalam sel. Cisplatin diketahui dapat memasuki sel melalui CTR1 (*Copper Transporter*), sehingga mutasi ataupun delesi gen CTR1 dapat menyebabkan reduksi jumlah cisplatin intraseluler target dan selanjutnya dapat menyebabkan resistensi. Proses *efflux* pada cisplatin diperantarai oleh Copper-transporting P-type Adenosine Triphosphate (ATP7B), sehingga protein ini juga memiliki peran terhadap resistensi pada pemberian cisplatin (Holzer dkk., 2006). Protein eksporter lain yang diketahui memiliki pengaruh pada resistensi cisplatin melalui proses *efflux* adalah ATP-Binding cassette, sub family C2 (ABCC2). Selain itu, terdapat mekanisme metabolisme melalui konjugasi cisplatin pada gugus tiol glutation (GSH) di sitoplasma yang menyebabkan deaktivasi cisplatin sehingga mampu memicu terjadinya resistensi (Cepeda dkk., 2007).

Cisplatin mampu melepaskan sitokrom c dengan mengaktivasi caspase 8 sehingga menginduksi apoptosis. Kombinasi cisplatin dengan Bcl-2 *antisense*

dilaporkan memberikan efek sitotoksik yang lebih tinggi daripada perlakuan tunggalnya dengan melihat parameter viabilitas sel, apoptosis dan pelepasan sitokrom c pada sel p53(+) MCF-7 dan p53(-) MCF-7 (Basma dkk., 2005). Kombinasi cisplatin dengan taxol yang merupakan senyawa bahan alam berhasil meningkatkan efek sitotoksik cisplatin melalui penghambatan proliferasi pada sel kanker payudara T47D (Kodali dkk., 1994).

5. Terapi Kombinasi

Terapi pengobatan kanker pada umumnya menggunakan terapi kombinasi (kokemoterapi) dengan agen-agen yang memiliki efek sinergis terhadap sel kanker, bersifat spesifik, dan memiliki efek toksik seminimal mungkin. Terapi kombinasi hingga saat ini dikembangkan secara empiris. Namun demikian, sampai saat ini belum ada terapi pengobatan untuk kanker payudara yang telah metastasis. Selain itu, berbagai permasalahan seperti resistensi obat dan timbulnya toksisitas yang tinggi pada jaringan normal oleh beberapa agen kemoterapi, menjadi semakin sulit menemukan terapi kanker payudara yang efektif. Hal tersebut menuntut pengembangan cara pengobatan baru bagi kanker payudara (Tyagi *et al.*, 2004).

Pemanfaatan senyawa alam yang non-toksik dengan efektivitas tinggi melawan kanker dapat menjadi pilihan pengembangan terapi kombinasi dengan agen kemoterapi (Tyagi *et al.*, 2004). Oleh karena itu, berbagai metode dapat dilakukan untuk mengembangkan dan mengevaluasi kombinasi terapi yang tepat. Isobologram dan *Combination Index* 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. Analisis CI menghasilkan suatu nilai parameter kuantitatif yang menggambarkan efikasi dari kombinasi dengan menggunakan persamaan sebagai berikut.

$$CI = \frac{D_1}{D_{x1}} + \frac{D_2}{D_{x2}} + \frac{(D_1 \cdot D_2)}{(D_{x1} \cdot D_{x2})}$$

D_x adalah konsentrasi dari satu senyawa tunggal yang dibutuhkan untuk memberikan efek yang sama dengan pemberian efek kombinasi. Sedangkan $(D)_1$, $(D)_2$ adalah konsentrasi kedua senyawa uji yang digunakan dalam uji kombinasi. Nilai CI kurang, sama, atau lebih dari 1 mengindikasikan efek (secara berurutan) sinergis, aditif, atau antagonis (Zhao *et al.*, 2004; Reynolds and Maurer, 2005). Uji efek kombinasi dengan kedua metode tersebut biasanya dilakukan secara *in vitro*. Metode uji *in vitro* dapat digunakan sebagai uji praklinik awal untuk menggambarkan interaksi kombinasi, sehingga ketika dilakukan uji *in vitro* hasilnya akan lebih efisien.

7. Tanaman Sukun

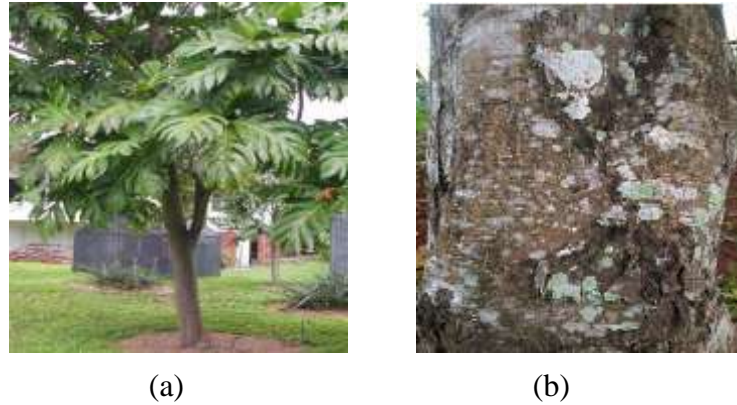
a. Morfologi Tanaman

Sukun adalah tumbuhan dari genus *Artocarpus* dalam family *Moraceae* yang banyak terdapat di kawasan tropik seperti Malaysia dan Indonesia. Tinggi pohon sukun dapat mencapai 10-25 m, batangnya tegak, bulat, bergetah, strukturnya kasar, coklat. Daun sukun tunggal, berseling, lonjong, ujung runcing, pangkal, panjang 50-70 cm, berbunga tunggal, berumah satu, bunga jantan silindris, panjang 10-20 cm, buah semu majemuk, bulat, diameter 10-20 cm, berduri lunak, hijau. Bijinya berbentuk ginjal, panjang 3-5 cm, hitam. Akar berbentuk tunggang, coklat (Depkes RI, 1997).

b. Klasifikasi Tanaman

Secara sistematis klasifikasi Sukun adalah sebagai berikut (Van Steenis, 2003) :

Divisio : Spermatophyta
 Subdivisio : Angiospermeae
 Class : Dicotyledoneae
 Sub Classis : Urticaceae
 Familia : Moraceae
 Genus : *Artocarpus*
 Species : *Artocarpus Communis* Forst



Gambar 3. Tanaman Sukun. Pohon Sukun (a) dan tekstur kulit batang sukun (b).

(Adinugraha dkk., 2014)

c. Kandungan Kimia

Bunga dan daun *Artocarpus communis* mengandung saponin, polifenol dan tanin, sedang kulit batangnya mengandung flavonoid (Depkes, 1991), Daun dan kulit batang mengandung flavonoid geranyl, artocarpin, dan siklokomunol (Witantri dkk, 2015). Senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik sebagai antikanker dari genus *Artocarpus* adalah flavonoid (Hakim *et al.*, 2002) yang bersifat polar, sehingga senyawa tersebut dapat larut dalam pelarut yang mempunyai kepolaran sama seperti metanol (Harbone, 1996).

d. Kegunaan

Bunga jantan *Artocarpus communis* berkhasiat sebagai obat sakit gigitan 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 fungal (Jayasinghe *et al*, 2004),

antimalaria (Widyawaruyanti *et al.*, 2007). Penelitian Arung, *et al.* (2009) menyatakan bahwa ekstrak dietileter kulit batang sukun memiliki aktivitas sitotoksik melawan sel kanker payudara T47D. Ekstrak etanol daun sukun telah dibuktikan mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel tumor P-388 (Lotulung *et al.*, 2008).

F. LANDASAN TEORI

Hakim (2011) menyebutkan bahwa tumbuhan genus *Artocarpus* memiliki kandungan turunan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antikanker. Penelitian Widowati (2017) menyatakan bahwa ekstrak metanol daun sukun mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan nilai IC_{50} 120,85 $\mu\text{g/ml}$. Penelitian Ichsan dan Suhendi (2012) menyebutkan bahwa ekstrak metanol kulit kayu kluwih mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7. Senyawa flavonoid memiliki efek antiploriferatif yang bekerja pada siklus sel kanker oleh modulasi beberapa target molekul, termasuk p21, cyclin B, p27, kinase *cyclin-dependent* dan topoisomerase II. Flavonoid juga mampu menginduksi terjadinya apoptosis melalui jalur mitokondria (Gibellini *et al.*, 2011).

Cisplatin adalah agen kemoterapi penting yang digunakan luas atau pengobatan penyakit kanker, termasuk payudara, testis, ovarium, serviks, prostat, kepala dan leher, kandung kemih, paru-paru dan non-hodgkin limfoma refraktori (Dhar *et al.*, 2011). Cisplatin bekerja dengan membunuh sel pada semua tahap siklus pertumbuhannya, menghambat biosintesis DNA, dan mengikat DNA melalui pembentukan ikatan silang (*cross-link*) (Dipiro *et al.*,

2002). Cisplatin juga mengaktifkan beberapa jalur transduksi sinyal, yang melibatkan p53 dan p73 yang menginduksi terjadinya apoptosis. Menurut penelitian Mokhtari *et al* (2012), cisplatin mampu menginduksi penurunan regulasi dari protein Bcl-2 pada sel kanker payudara T47D.

G. Hipotesis

1. Ekstrak metanolik Kulit Batang Sukun memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D
2. Kombinasi ekstrak metanolik Kulit Batang Sukun dan cisplatin memiliki efek sinergis terhadap sel kanker payudara T47D

