

BAB I. PENDAHULUAN

Kanker merupakan pertumbuhan dan perkembangan sel yang tidak terkontrol yang terjadi di dalam tubuh. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab angka kematian yang cukup tinggi. Kanker payudara termasuk jenis kanker yang paling sering diderita kaum wanita disamping kanker kulit dan merupakan penyebab kematian kedua setelah kanker paru. Kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker serviks di Indonesia dari tahun 1988 sampai 1991. Dari kasus kanker pada wanita Indonesia, pada tahun 1991 kasus kanker payudara mencapai 17,77% (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002).

Beberapa usaha pengobatan terhadap kanker telah dilakukan secara intensif, yaitu dengan pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Pembedahan tidak efektif untuk kanker yang telah metastasis. Pengobatan dengan kemoterapi dan radioterapi seringkali kurang selektif dan tidak dapat menghilangkan sel kanker. Walaupun begitu, kemoterapi merupakan pilihan pengobatan paling memungkinkan untuk pengobatan kanker pada stadium lanjut (metastasis). Kemoterapi adalah cara pengobatan dengan menggunakan senyawa kimia yang bekerja langsung pada sel kanker. Penggunaan agen kemoterapi bervariasi jenis dan dosisnya antar satu pasien dengan yang lain bergantung pada stadium kankernya. Beberapa agen kemoterapi yang sering digunakan dalam pengobatan kanker payudara adalah Abraxane, Adriamycin (Doxorubicin), Aredia (Pamidronate disodium), Tamoxifen (Nolvadex), dan Taxol (Paclitaxel).

Doxorubicin (Dox) adalah agen kemoterapi yang bersifat sitotoksik dan termasuk dalam kelompok antrasiklin serta mempunyai aktivitas antitumor spektrum luas melalui interkalasi pada DNA dan penghambatan DNA topoisomerase II (Rock and DeMichele, 2003). Meskipun Dox mempunyai aktivitas pada kanker payudara, tetapi penggunaannya masih terbatas karena toksisitas sistemik terutama immunosupresi dan toksisitas jantung (Wattanapitayakul *et al.*, 2005). Pengurangan dosis yang digunakan dapat mengurangi efek samping. Pengembangan kemoterapi dengan doxorubicin perlu dilakukan sehingga pengobatan lebih aman dan selektif.

Salah satu cara yang akhir-akhir ini digunakan adalah menggunakan terapi kombinasi. Tanaman obat yang tidak mempunyai toksisitas atau toksisitasnya kecil, dikombinasi dengan agen kemoterapi, agar lebih berkhasiat dan meminimalkan efek toksiknya pada sel normal (Tyagi *et al.*, 2004). Berbagai tanaman obat yang mampu mencegah kanker atau mempunyai aktivitas antikanker, diteliti sebagai bahan untuk dikombinasikan dengan agen kemoterapi, untuk meningkatkan aktivitas antikankernya.

Alternatif lain adalah agen kemoterapi yang dikombinasikan dengan tanaman yang dapat menghambat aktivitas GST. Penyakit kanker sering menunjukkan aktivitas GST berlebihan. Pada banyak kasus ditemukan peningkatan GST kelas pi pada jaringan kanker payudara yang jauh lebih tinggi dibanding jaringan payudara normal pada pasien yang sama (Kelley *et al.*, 1994). Peningkatan berlebihan aktivitas enzim GST kelas tertentu mengakibatkan resistensi agen kemoterapi karena sebagian besar dimetabolisme melalui konjugasi glutation (GSH) yang dikatalisis oleh GST sehingga terjadi penurunan efektivitas agen kemoterapi tersebut. Namun apabila agen kemoterapi tersebut diberikan bersama-sama senyawa lain yang bersifat sebagai inhibitor GST, maka efektivitasnya akan meningkat. Sebagai contoh adalah indometasin, obat antiinflamasi yang juga bersifat sebagai inhibitor GST, jika dikombinasi dengan klorambusil, maka akan terjadi peningkatan efektivitas klorambusil pada terapi jenis kanker tertentu (Hayes and Pulford, 1995).

Senyawa-senyawa fenol dalam tanaman (asam elegat, asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat) dilaporkan bersifat sebagai inhibitor *in vitro* terhadap enzim GST dengan substrat 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) (Das *et al.*, 1984). Senyawa flavonoid, yang juga merupakan senyawa fenol (fisetin, myricetin, kaempferol, quercetin, baicalein, quercitrin, chrysin, baicalin, morin, rutin, apigenin) dilaporkan juga dapat menghambat secara *in vitro* aktivitas enzim GST dengan substrat CDNB (Iio *et al.*, 1993).

Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.), salah satu tumbuhan asli Indonesia, adalah tanaman yang hidup tersebar di pulau Jawa dan Sumatera (Hutapea, 1991). Dewandaru mengandung senyawa seperti sitronela, sineol, terpenin, sesquiterpen,

vitamin C, saponin, flavonoid, tannin dan antosianin (Einbond, *et al.*, 2004). Penelitian terkait yang pernah dilakukan membuktikan bahwa ekstrak kloroform, etil asetat, dan etanol daun Dewandaru mampu menghambat aktivitas GST ginjal tikus dengan substrat CDNB dengan nilai IC_{50} berturut-turut adalah 376,26; 228,96; dan 180,05 $\mu\text{g/ml}$ (Utami, 2007). Aktivitas sitotoksik ekstrak kloroform dan etil asetat daun Dewandaru terhadap sel Hela memberikan IC_{50} berturut-turut adalah 244,92 dan 241,55 $\mu\text{g/ml}$ (Utami, 2007)

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi kombinasi ekstrak etil asetat daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) dan Doxorubicin dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dengan penentuan nilai *combination index*-nya .