

RINGKASAN

UJI KOMBINASI EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN DEWANDARU (*Eugenia uniflora* L.) DAN DOXORUBICIN TERHADAP PROLIFERASI SEL KANKER PAYUDARA T47D

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.

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)

Penelitian ini bertujuan untuk menjajaki potensi kemampuan antiproliferasi kombinasi ekstrak etil asetat daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) dan doxorubicin terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dengan penentuan nilai *combination index*-nya.

Uji sitotoksitas dalam penelitian ini dilakukan dengan metode MTT. MTT [3-(4,5-dimetil thiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida] diabsorpsi oleh sel hidup dan direduksi oleh sistem reduktase suksinat tetrazolium yang ada dalam rantai respirasi mitokondria menjadi formazan berupa zat warna ungu yang tidak larut dalam air tetapi dapat larut dalam SDS 10% (Doyle and Griffiths, 2000). Sel hidup dapat mereduksi MTT, sedangkan sel mati tidak dapat mereduksi MTT. Formazan terlarut kemudian diukur serapannya dengan *Elisa Reader*. Serapan yang dihasilkan akan sebanding dengan jumlah sel hidup.

Sampel uji pada uji sitotoksik ini dilarutkan dalam DMSO karena telah dilaporkan bahwa penggunaan DMSO tidak berpengaruh pada proliferasi sel. Penggunaan DMSO sampai 1,25% v/v pada sel Hela dan sel Raji tidak berpengaruh terhadap proliferasi sel (Da'i, 2003). Uji sitotoksik dilakukan terhadap ekstrak etil asetat *Eugenia uniflora* L. dan agen kemoterapi Doxorubicin (Dox) secara tunggal untuk menentukan parameter nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel (Tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Hasil Uji Sitotoksik Ekstrak Etil asetat *E. uniflora* Terhadap Sel T47D Dengan Metode MTT

| Konsentrasi ekstrak Etil asetat ($\mu\text{g/ml}$) | % Sel hidup |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 10 | 92,60 |
| 25 | 89,90 |
| 50 | 84,72 |
| 100 | 81,19 |
| 200 | 66,05 |
| 350 | 10,16 |

Tabel 2. Hasil Uji Sitotoksik Doxorubicin Terhadap Sel T47D Dengan Metode MTT

| Konsentrasi Doxorubicin (nM) | % Sel hidup |
|-------------------------------------|--------------------|
| 15 | 90,73 |
| 25 | 87,93 |
| 50 | 69,78 |
| 75 | 63,46 |
| 100 | 52,57 |

Nilai IC_{50} ekstrak etil asetat *E. uniflora* adalah 212,79 $\mu\text{g/ml}$ (Tabel 3) yang berarti ekstrak tersebut memiliki efek sitotoksik yang kurang poten terhadap sel T47D, karena nilai IC_{50} lebih besar dari 100 $\mu\text{g/ml}$. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya. 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). Aktivitas yang rendah ini kemungkinan mengakibatkan ekstrak menjadi kurang poten jika digunakan sebagai antikanker secara tunggal. Alternatif penggunaan ekstrak tersebut sebagai antikanker adalah melalui kombinasi dengan agen kemoterapi seperti Doxorubicin.

Tabel 3. Nilai IC_{50} Ekstrak Etil asetat *E. uniflora*

| Sampel | IC_{50} |
|----------------------------------------|-----------------------------|
| Ekstrak etil asetat <i>E. uniflora</i> | 212,79 $\mu\text{g/ml}$ |
| Doxorubicin | 103,12 nM |

Sel T47D merupakan sel yang sensitif terhadap Doxorubicin tetapi penggunaan Doxorubicin dalam klinik sangat dibatasi karena efek sampingnya (Tyagi *et al.*, 2004). Nilai IC_{50} doxorubicin secara tunggal pada sel T47D yang diperoleh pada penelitian ini adalah 103,12 nM. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan nilai IC_{50} doxorubicin sebesar 50 nM, di bawah 100 nM (Jenie dan Meiyanto, 2007). Efek kombinasi dox dan ekstrak etil asetat daun dewandaru pada sel T47D belum dapat ditetapkan karena kegagalan uji akibat kontaminasi sel dan kegagalan penentuan prosentase sel hidup dengan metode MTT.