

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak diderita terutama oleh wanita. Menurut data dari International Agency for Research on Cancer World Health Organization (WHO), pada tahun 2022 terdapat lebih dari 2,3 juta kasus kanker payudara terjadi di penjuru dunia dan lebih dari 665 ribu kasus diantaranya berakhir dengan kematian. Angka kasus kanker payudara merupakan angka tertinggi kedua setelah kanker paru-paru (IARC WHO, 2024). Jumlah kasus kanker baru di Indonesia hingga tahun 2022 berjumlah 66.271 jiwa dengan angka kematian sebanyak 22.598 jiwa (Ferlay *et al.*, 2024). Lebih dari 400.000 kasus kanker baru dilaporkan setiap tahun di Indonesia. Lebih dari setengah jumlah tersebut mengakibatkan kematian (Lubis, 2024).

Pengobatan multimodalitas yang diresepkan untuk kanker payudara stadium I hingga III, meliputi pembedahan payudara, radioterapi, dan pengobatan sistemik adjuvan/neoadjuvan (kemoterapi sitotoksik, pengobatan endokrin, dan agen yang ditargetkan) (Mutebi *et al.*, 2020). Kemoterapi masih tetap menjadi metode penyembuhan kanker yang paling umum walaupun saat ini terdapat berbagai metode pengobatan kanker lain (Bukowski *et al.*, 2020). Doxorubicin adalah salah satu lini pertama terapi antikanker, dengan aktivitas klinis pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Doxorubicinol (DOXol) yang merupakan metabolit utama yang dihasilkan dari metabolisme doxorubicin di dalam tubuh diketahui terlibat dalam toksisitas kardio pada

pasien yang menjalani terapi doxorubicin. Penggunaan doxorubicin dalam jangka panjang dapat mengakumulasi DOXol dan menyebabkan kardiomiopati (Harahap *et al.*, 2020). Penggunaan doxorubicin yang terlalu banyak juga dapat mengakibatkan munculnya resistensi pada sel kanker sehingga pengobatan menjadi tidak efektif (Ashrafizaveh *et al.*, 2021).

Menggabungkan doxorubicin dengan agen sitotoksik lainnya telah menjadi strategi umum untuk mengatasi resistensi. Pendekatan ini memungkinkan pemberian dosis doxorubicin yang lebih rendah, mengurangi efek samping sekaligus memaksimalkan kemanjuran terapeutik dan meminimalkan efek yang tidak diinginkan (Christowitz *et al.*, 2019). Salah satunya adalah sinergitas dengan senyawa alami. Produk alami telah terbukti memiliki potensi sitotoksik yang baik dengan efek samping yang rendah. Penelitian terhadap terapi target dari bahan alam sebagai agen sitotoksik atau agen kombinasi terus dilakukan untuk mengatasi masalah penggunaan obat, resistensi terhadap kemoterapi, dan efek samping yang mungkin terjadi. Bahan alam menjadi sumber alternatif untuk bahan baku obat, karena memungkinkan para peneliti untuk mengisolasi senyawa aktif baru yang dapat digunakan dalam pengembangan obat dengan khasiat yang efektif (Zhang *et al.*, 2020). Terapi kombinasi menggunakan senyawa alami juga bisa menjadi praktik standar untuk mengobati kanker yang meningkatkan efisiensi obat dan kesehatan pasien sehingga mengurangi tingkat kekambuhan penyakit (Mandal *et al.*, 2023).

Sekitar 60% dari seluruh obat kanker yang tersedia di pasar obat diformulasikan berdasarkan senyawa yang ditemukan dalam tanaman (Kebebe *et al.*, 2018). Antrasiklin, taxane, dan alkaloid vinca merupakan beberapa kelompok senyawa dari tanaman yang biasa digunakan sebagai obat antikanker (Mosca *et al.*, 2021). Paclitaxel digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk kanker payudara, ovarium, lambung, dan paru-paru. Senyawa ini ditemukan secara alami di kulit kayu dan daun *Taxus brevifolia* (Gallego *et al.*, 2017). Senyawa epigallocatechin-3-gallus (EGCG) yang ditemukan dalam ekstrak teh hijau telah terbukti memiliki sifat antikanker, anti-oksidan, dan anti-inflamasi, memberikan banyak manfaat kemoterapi dan kemopreventif (Wiese *et al.*, 2023).

Daun tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) merupakan salah satu bahan obat yang banyak digunakan oleh masyarakat. Daun jeruk nipis biasanya digunakan sebagai penambah nafsu makan, bahan antiinflamasi, penurun panas (antipireutik), antibakteri, dan antioksidan (Yanuary dkk., 2024). Penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak daun jeruk nipis memiliki kemampuan sitotoksik yang lebih baik dibandingkan siklofosamid pada tes *Brine Shrimp Lethality* (BSL). Ekstrak daun jeruk nipis menunjukkan efek sitotoksitas terhadap sel kanker Rhabdomyosarcoma (Rd) yang merupakan kanker pada otot rangka dan karsinoma laring atau kanker laring (Hep-2c) yang sebanding dengan siklofosamid (Ajaiyeoba *et al.*, 2016). Minyak atsiri jeruk nipis menunjukkan efek antikanker yang signifikan dengan cara menghentikan mobilitas sel kanker, memblokir angiogenesis, dan

menginduksi gen penekan tumor (Narang & Jiraungkoorskul (2016). Daun merupakan salah satu bagian dari tanaman jeruk nipis yang mengandung banyak minyak atsiri.

Kelompok senyawa kumarin dan furokumarin merupakan beberapa senyawa yang terkandung dalam tanaman jeruk nipis (Alessandrello *et al.*, 2021). Beberapa senyawa furanokumarin memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara dan kanker prostat (Chauthe *et al.*, 2015). Senyawa-senyawa pada kelompok kumarin juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap kanker prostat (Kim *et al.*, 2013), kanker pankreas (Li *et al.*, 2021), dan kanker hati (Hong *et al.*, 2025). Pelarut yang bersifat polar seperti metanol diketahui dapat mengekstrak golongan senyawa furanokumarin (Peroutka *et al.*, 2007). Berbanding terbalik dengan hal tersebut, senyawa-senyawa golongan kumarin diketahui terpisah lebih baik pada pelarut yang bersifat non-polar seperti n-hexan (Susanto *et al.*, 2018). Penggunaan pelarut semi-polar seperti etil asetat dalam proses fraksinasi diharapkan dapat mengekstrak kedua senyawa aktif yang bersifat non-polar maupun semi-polar. Penelitian yang sama telah dilakukan oleh Juliaha *et al.* (2025) yang berhasil mengekstrak senyawa kumarin dengan aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7 dari kulit buah *Citrus aurantiifolia* menggunakan pelarut etil asetat.

Pemberian kombinasi fraksi etil asetat dari ekstrak etanol daun tanaman jeruk nipis dengan agen kemoterapi doxorubicin diharapkan mampu meningkatkan efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 sehingga meminimalkan

efek samping dan resistensi akibat pemberian obat doxorubicin. MCF-7 merupakan garis sel kanker payudara yang paling umum digunakan dalam penelitian karena memiliki sensitivitas hormon yang tinggi akibat ekspresi estrogen yang tinggi (Rezano *et al.*, 2021). Uji fitokimia kualitatif dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dilanjutkan dengan *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS)* dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa yang terkandung di dalam sampel (Shaikh & Patil, 2020; Malhotra, 2023; Cafaro *et al.*, 2023).

1.2. Permasalahan

Berdasarkan latar belakang di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh sitotoksik fraksi etil asetat daun jeruk nipis terhadap sel kanker payudara MCF-7?
- 1.2.2. Bagaimana pengaruh sitotoksik sinergisitas kombinasi fraksi etil asetat daun jeruk nipis dengan agen kemoterapi doxorubicin terhadap sel kanker payudara MCF-7?
- 1.2.3. Senyawa apa saja yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun jeruk nipis?

1.3. Tujuan

- 1.3.1. Menganalisis pengaruh sitotoksik fraksi etil asetat daun jeruk nipis terhadap sel kanker payudara MCF-7.

- 1.3.2. Menganalisis pengaruh sitotoksik sinergisitas kombinasi fraksi etil asetat daun jeruk nipis dengan agen kemoterapi doxorubicin terhadap sel kanker payudara MCF-7.
- 1.3.3. Mengidentifikasi jenis senyawa yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun jeruk nipis.

1.4. Manfaat

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian adalah sebagai berikut:

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menambah referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam upaya pencarian obat kanker dari bahan alam khususnya tanaman jeruk nipis,

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan peluang pemanfaatan tanaman jeruk nipis sebagai obat herbal untuk penyembuhan kanker payudara di kalangan masyarakat dan industri.