

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia, dengan estimasi angka kematian akibat penyakit ini mencapai 42.250 orang pada tahun 2024. (Bizuayehu et al., 2024) memproyeksikan kanker payudara akan menjadi jenis kanker dengan angka insiden dan kematian tertinggi pada tahun 2040. Pada semua kelompok usia, kanker payudara menduduki peringkat pertama dalam hal insiden dan kematian, meskipun peringkat jenis kanker lain bervariasi sesuai kelompok usia. Di Indonesia insiden kanker payudara terus meningkat, dan pola makan diperkirakan memiliki pengaruh terhadap perkembangan serta perburukan penyakit ini, meskipun pemahaman mengenai peran pola makan masih terbatas di kalangan wanita Indonesia (Nindrea, 2024). Selain itu, berbagai faktor seperti etnis, status sosial ekonomi, lokasi tempat tinggal, tingkat pendidikan, akses terhadap layanan kesehatan, serta sistem asuransi turut memengaruhi prevalensi, deteksi dini, angka kematian, dan keterlambatan diagnosis kanker payudara. Faktor-faktor ini berdampak besar pada hasil pengobatan, terutama di negara-negara dengan tingkat Indeks Pembangunan Manusia (IPM) yang bervariasi (Costa et al., 2024) dan (Siegel et al., 2024).

Dalam konteks patofisiologi kanker, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi yang memiliki peran utama dalam berbagai proses imunopatogenik, seperti inflamasi, proliferasi sel, angiogenesis, apoptosis, dan metastasis. TNF- α juga berkontribusi besar terhadap patologi berbagai penyakit, termasuk kardiovaskular, melalui pembentukan jaringan fibrotik dan perubahan struktur otot jantung, serta kanker, di mana sitokin ini mendorong angiogenesis dan metastasis melalui jalur molekuler seperti aktivasi NF- κ B dan MAPK. Polimorfisme genetik TNF- α , khususnya haplotipe GG, memiliki kaitan kuat dengan agresivitas dan risiko karsinoma hepatoseluler (HCC) pada pasien dengan sirosis akibat infeksi HCV, yang juga terkait dengan karakteristik tumor lebih parah, seperti trombosis vena portal dan indeks agresivitas yang tinggi. Penurunan kadar TNF- α menggunakan terapi anti-TNF- α terbukti efektif dalam meredakan peradangan sistemik pada beberapa penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis. Namun efektivitas terapi ini pada kondisi tertentu, seperti gagal jantung, bisa bervariasi atau bahkan menimbulkan efek buruk, yang mencerminkan kompleksitas peran TNF- α . Dengan demikian, dalam konteks kanker, mengatur kadar TNF- α dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk menghambat perkembangan tumor, karena sitokin ini mampu menciptakan proinflamasi yang mendukung proses karsinogenesis (Rolski & Błyszczuk, 2020) dan (Saleh et al., 2020).

Seiring dengan meningkatnya pemahaman (Danforth, 2021) tentang faktor-faktor yang mempengaruhi risiko kanker payudara, fokus penelitian kini beralih pada pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman. Penggunaan terapi tamoxifen pada pasien kanker payudara. ER+ menunjukkan peningkatan resistensi terhadap protein C aktif (APC) serta perubahan dalam pembentukan trombin, yang berkontribusi pada peningkatan risiko tromboemboli vena (VTE). Rasio sensitivitas

APC yang dinormalkan (nAPCsr) dianggap sebagai indikator yang berguna untuk mengevaluasi risiko VTE pada terapi hormon estrogenik seperti tamoxifen, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengurangi risiko ini. Selanjutnya (H. Zhang et al., 2021) pada kanker payudara HR+ yang resistan terhadap terapi endokrin, ekspresi HMGB1 meningkat dan mempengaruhi resistensi terhadap tamoxifen. Namun demikian, penghambat CDK4/6 dapat mengurangi ekspresi HMGB1, memperbaiki respons terapi, dan memperpanjang durasi bebas perkembangan (PFS), di sisi lain (Thorén et al., 2021) dan (Su et al., 2021) dari sisi farmakogenetik, penelitian pada pasien kanker payudara premenopause dengan alel CYP2D6 menunjukkan kadar endoxifen yang lebih rendah, yang berdampak pada efektivitas pengobatan. Penyesuaian dosis tamoxifen berdasarkan genotipe CYP2D6 dapat membantu meningkatkan hasil terapi, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan efektivitasnya. Dosis tamoxifen yang lebih rendah (2,5 mg dan 5 mg) menghasilkan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi (10 mg dan 20 mg), terutama pada wanita premenopause (Hammarström et al., 2023).

Oleh karena itu, menurut (Conti et al., 2024) produk kesehatan alami memiliki potensi untuk mendukung pengobatan kanker dan mengurangi efek samping terapi, meskipun efektivitasnya masih kontroversial, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan manfaatnya. Selain itu, penggabungan pengobatan tradisional Tiongkok dengan pengobatan Barat untuk osteoporosis yang terkait dengan terapi endokrin kanker payudara menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat meningkatkan kepadatan mineral tulang dan mengurangi rasa sakit, meskipun tidak ada perbedaan signifikan pada beberapa parameter lainnya (Quan et al., 2024). (J. Zhang et al., 2024) menyatakan bahwa kanker payudara merupakan ancaman kesehatan yang signifikan bagi wanita, di mana tantangan seperti metastasis dan resistensi obat membuat terapi konvensional sering kali tidak efektif, hal ini mendorong pencarian produk alami sebagai sumber obat baru yang lebih aman, meskipun rendahnya ketersediaan dan sulitnya struktur produk alami menghambat penggunaannya. Oleh karena itu, penting untuk memfokuskan penelitian pada pengembangan derivatif dan terapi tertarget, serta uji klinis yang bertujuan mengoptimalkan potensi terapeutik senyawa aktif dari produk alami dalam pengobatan kanker payudara. Terlebih lagi, studi yang mengeksplorasi pengalaman wanita dengan kanker payudara di Indonesia mengungkapkan bahwa mereka sering menggunakan terapi herbal karena keterbatasan akses, masalah finansial, ketakutan terhadap prosedur medis, serta dukungan keluarga. Meskipun terapi herbal dapat memberikan manfaat seperti pengurangan nyeri, ada risiko efek samping dan ketidakamanan karena belum terbukti secara medis, yang menyoroti perlunya edukasi dan regulasi terhadap penggunaan terapi herbal (Christina et al., 2024).

Selain itu (Christina et al., 2024) menyatakan penggunaan monosodium glutamat (MSG) dalam jumlah berlebihan dapat meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif, yang berakibat pada stres oksidatif dan nekrosis pada sel Sertoli dan Leydig, serta dapat berkontribusi terhadap infertilitas. Selain itu, (Supomo et al.,

2019) juga mengemukakan bahwa Ekstrak Bawang Dayak, yang mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti alkaloid dan flavonoid, memiliki kemampuan untuk melindungi sel dari dampak negatif spesies oksigen reaktif dan nekrosis, serta berfungsi sebagai antioksidan yang efektif. Di sisi lain, (Nurkolis et al., 2024) menyatakan bahwa kemoterapi untuk kanker payudara di Indonesia dapat mengakibatkan nekrosis pada sel sehat dan sering kali sulit dijangkau oleh pasien dengan kondisi ekonomi rendah, sehingga penting untuk mencari senyawa anti-tumor dari sumber daya alam. Penelitian juga menunjukkan bahwa metode budidaya tertentu dapat meningkatkan kandungan flavonoid dalam Bawang Dayak, yang berfungsi sebagai imunostimulan dan antioksidan ((Atikah et al., 2023). Dengan demikian, Bawang Dayak memiliki potensi yang signifikan dalam pengembangan obat, khususnya untuk kegiatan antikanker dan sebagai sumber antioksidan alami.

Selanjutnya penelitian Mutiah et al., (2024) menunjukkan bahwa bawang Dayak mengandung berbagai senyawa antikanker, seperti naftokuinon, flavonoid, antrakuinon, oxyresveratrol, dan trans-resveratrol, yang memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan. Dalam uji in vitro, ekstrak bawang Dayak terbukti dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara T47D, menghambat siklus sel dengan IC₅₀ sebesar 202,37 µg/ml, serta menurunkan kadar TNF-α, yang berperan dalam mengurangi kondisi pro-inflamasi yang mendukung perkembangan tumor. Selain itu, *Regildo*, (2022) melaporkan bahwa uji hidroetanol in vitro pada berbagai sel kanker juga memperlihatkan aktivitas antioksidan, antimetastatik, dan penghambatan kolagenase, serta interaksi molekuler antara eleutherin dan eleutherinol dengan DNA dan kolagenase, yang dapat menghambat proliferasi dan metastasis. Senyawa-senyawa dalam bawang Dayak memengaruhi jalur pensinyalan penting seperti p53, MAPK, dan PI3K-Akt, sehingga berpotensi menjadi terapi tambahan untuk kanker payudara. Namun, penelitian lebih lanjut in vivo dan uji klinis diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya (Milliana et al., 2023).

Alamolhodaie, n.d. mengidentifikasi berbagai mekanisme yang memengaruhi keberhasilan pengobatan kanker payudara. TNF-α terlibat dalam resistensi obat pada sel kanker payudara MCF-7 dengan meningkatkan ekspresi protein ABCC2 dan mengaktifkan NF-κB/p65, yang menurunkan efektivitas terapi seperti Cisplatin dan 4OH-TAM. Kombinasi TNF-α dan E2 selama 20 hari memperburuk resistensi obat, yang menekankan peran penting TNF-α dalam terapi kanker payudara dan perlunya penyelidikan lebih lanjut untuk mengatasi resistensi obat. Zhu et al., (2021) melaporkan bahwa kombinasi penghambat glutamin (V9302) dan blokade PD-L1 (aPDL1) bersama molibdenum disulfida (MoS₂) memperkuat respons imun terhadap kanker payudara triple-negatif (TNBC), mengurangi penyerapan glutamin oleh sel tumor, serta meningkatkan infiltrasi sel T CD8+ yang menghambat pertumbuhan tumor dengan toksisitas yang rendah. Tang et al., (2022) menunjukkan bahwa radiasi fraksinasi pada tumor primer dapat menghambat perkembangan tumor sekunder melalui mekanisme imun bawaan yang melibatkan makrofag M1 dan TNF-α, yang mencegah proliferasi sel kanker yang tidak terpapar

radiasi, serta menunjukkan potensi kombinasi imunoterapi dan radioterapi dalam meningkatkan efektivitas pengobatan kanker payudara. Terakhir, kombinasi terapi fototermal dengan SWCNT yang ditargetkan dan penghambatan titik pemeriksaan anti-CTLA-4 pada kanker payudara metastatik menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup hingga 55% pada 100 hari, yang lebih efektif dibandingkan dengan terapi fototermal atau imunostimulasi tunggal, serta meningkatkan respons imun dan pengendalian metastasis tumor (McKernan et al., 2021).

Sebagai model untuk penelitian lebih lanjut, DMBA (7,12-dimetilbenzo(a)antrasena) merupakan senyawa karsinogenik yang sering digunakan untuk membuat model kanker payudara pada hewan, khususnya mencit BALB/c. Senyawa ini dapat memicu pembentukan tumor melalui mekanisme seperti aduksi DNA, mutasi gen, dan gangguan keseimbangan redoks seluler. Model ini dianggap sangat relevan karena memiliki kesamaan dengan kanker payudara pada manusia, baik dari segi histopatologi maupun jalur molekuler, termasuk aktivasi reseptor estrogen alpha (ER α) yang mengatur ekspresi gen-gen target seperti *c-Myc* dan *Cyclin D1*. Selain itu, DMBA juga digunakan untuk mempelajari jalur genetik dan molekuler yang terlibat dalam karsinogenesis, seperti jalur *ras*, *MAPK*, dan *Jak-STAT*. Model berbasis DMBA ini memungkinkan peneliti untuk meniru perkembangan dan penyebaran tumor payudara pada manusia, sehingga mendukung evaluasi berbagai terapi, seperti terapi imun, terapi gen, dan pendekatan molekuler lainnya, termasuk terapi mikro RNA. Sebagai contoh, senyawa seperti simvastatin dan pelargonidin telah terbukti mampu mengurangi ukuran tumor, menekan stres oksidatif, dan meningkatkan kapasitas antioksidan, yang menjadikannya kandidat terapi kanker yang potensial. Selain itu, mencit BALB/c memungkinkan studi mengenai bagaimana kanker merespons perubahan genetik atau pengobatan yang menargetkan molekul penting seperti reseptor estrogen, HER2, dan jalur karsinogenesis lainnya. Oleh karena itu, mencit BALB/c yang diinduksi dengan DMBA tidak hanya menyediakan model penelitian yang relevan untuk kanker payudara, tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan terapi baru yang dapat diterapkan dalam pengobatan manusia (Orlandella et al., 2021), (Karimi et al., 2019) dan (Laskar et al., 2023).

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi ekstrak etanol Bawang Dayak dan terapi tamoxifen terhadap kadar TNF- α pada model mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c pemodelan kanker payudara dengan DMBA. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat diketahui apakah kombinasi kedua agen tersebut memiliki efek sinergis dalam menunjukkan kadar TNF- α yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif, yang berpotensi mendukung penghambatan pertumbuhan sel kanker. Selain itu, penelitian ini juga berfokus pada pemahaman potensi ekstrak Bawang Dayak sebagai agen pendukung dalam terapi kanker payudara, terutama dalam mengatasi inflamasi yang berkontribusi terhadap resistensi terapi konvensional seperti Tamoxifen.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah efektivitas pemberian ekstrak etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*), tamoxifen, dan kombinasinya terhadap kadar TNF- α pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Tujuan Umum
Mengevaluasi efektivitas pemberian ekstrak etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*), tamoxifen, dan kombinasinya terhadap kadar TNF- α pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA.
- 1.3.2 Tujuan Khusus
Mengevaluasi efektivitas masing-masing perlakuan ekstrak etanol Bawang Dayak, tamoxifen, dan kombinasinya terhadap kadar TNF- α pada mencit model kanker payudara yang diinduksi DMBA.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Manfaat Teoritis
Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman tentang efektivitas ekstrak Bawang Dayak dan tamoxifen dalam pengobatan kanker payudara, serta penjelasan mengenai mekanisme kerja bahan alami yang dapat memengaruhi kadar TNF- α . Penelitian ini berpotensi menghasilkan model eksperimental yang lebih baik untuk penelitian kanker dan memperluas pengetahuan mengenai alternatif terapi. Selain itu, temuan ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan serta memberikan wawasan penting untuk kebijakan kesehatan dan praktik klinis yang berkaitan dengan penggunaan bahan alami dalam terapi kanker.
- 1.4.2 Manfaat Praktis
penelitian ini mencakup pengembangan terapi alternatif untuk kanker payudara yang lebih aman dan efektif, serta peningkatan kualitas hidup pasien melalui pengurangan ukuran tumor dan pengurangan efek samping dari pengobatan. Temuan penelitian ini dapat diterapkan dalam praktik klinis, memberikan informasi penting bagi tenaga kesehatan mengenai penggunaan bahan alami dalam kombinasi dengan terapi konvensional. Selain itu, penelitian ini dapat meningkatkan kesadaran masyarakat tentang manfaat bahan alami, serta menjadi landasan bagi pengembangan produk herbal yang lebih efektif dan terstandarisasi. Terakhir, hasil penelitian ini dapat berkontribusi pada pembuatan kebijakan kesehatan yang mendukung integrasi terapi berbasis bahan alami ke dalam sistem perawatan Kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara pada Pemodelan Hewan

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan jenis tumor ganas yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama kematian terkait tumor ganas. Angka kejadian kanker ini terus meningkat di berbagai negara. Meskipun kemajuan dalam deteksi dini dan pengobatan telah membantu menurunkan angka kematian, masih dibutuhkan metode terapi baru serta faktor prediktif dan prognostik yang lebih efektif (Smolarz et al., 2022).

Faktor utama dan penyebaran kanker payudara :

a. Risiko Metabolik

Faktor metabolik, seperti Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi dan kadar glukosa darah puasa yang meningkat, menjadi penyebab utama kematian akibat kanker payudara. Daerah dengan Indeks Sosio-Demografi (ISD) menengah-rendah hingga menengah-tinggi menunjukkan peningkatan signifikan dalam risiko metabolik ini dari tahun 1990 hingga 2019.

b. Risiko Perilaku

Faktor ini mencakup konsumsi alkohol, merokok, pola makan yang tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik. Walaupun prevalensi merokok dan konsumsi alkohol menurun di beberapa wilayah, perilaku tersebut tetap berkontribusi besar terhadap meningkatnya beban kanker payudara, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah.

c. Perubahan Sosio-Demografi

Wilayah dengan ISD lebih tinggi sering kali menunjukkan peningkatan kasus kanker payudara, terkait dengan faktor-faktor seperti pola makan tinggi kalori dan gaya hidup. Sebaliknya, tingkat kematian lebih tinggi di wilayah dengan ISD rendah, terutama karena keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan dan deteksi dini.

d. Faktor Gender

Angka kejadian kanker payudara pada wanita jauh lebih tinggi daripada pria. Namun, insiden pada pria juga meningkat, terutama terkait dengan risiko perilaku seperti merokok dan konsumsi alkohol (Xu et al., 2023).

2.1.2 Patogenesis Kanker Payudara

Patogenesis kanker payudara merupakan proses perkembangan dan kemajuan penyakit ini yang melibatkan berbagai mekanisme molekuler dan biologis yang rumit. Proses ini umumnya dimulai dengan perubahan genetik dan epigenetik pada sel-sel di jaringan payudara, yang menyebabkan sel-sel tersebut tumbuh dan membelah secara tidak terkendali.

Beberapa mekanisme molekuler dan jalur sinyal utama yang berperan dalam perkembangan kanker payudara meliputi:

1. Mutasi Genetik

Mutasi pada gen PIK3CA, bagian dari jalur PI3K/AKT/mTOR, sering ditemukan pada kanker payudara, dengan sekitar 30-40% pasien mengalami mutasi ini. Mutasi tersebut mengakibatkan hiperaktivasi jalur PI3K yang mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Mutasi lain yang relevan termasuk hilangnya fungsi PTEN, yang menyebabkan aktivasi berkelanjutan pada AKT, serta mutasi pada AKT1 yang memengaruhi jalur sinyal yang sama.

2. Jalur Estrogen

Reseptor estrogen (ER) memainkan peran penting dalam jenis kanker payudara yang ER-positif. Aktivasi ER merangsang transkripsi gen target yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker. Terapi hormonal seperti tamoxifen menargetkan ER, namun resistensi dapat terjadi melalui aktivasi jalur alternatif seperti PI3K/AKT/mTOR, yang memungkinkan sel kanker tetap hidup dan berkembang meskipun ER telah dihambat.

3. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

HER2 diekspresikan secara berlebihan pada sekitar 20-30% kanker payudara, mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker melalui aktivasi beberapa jalur, termasuk PI3K/AKT/mTOR. Ekspresi berlebihan HER2 sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan resistensi terhadap beberapa terapi kanker payudara.

4. Jalur PI3K/AKT/MTOR

Jalur ini mengatur proses penting seperti pertumbuhan, proliferasi, dan metabolisme sel. Aktivasi jalur ini dalam kanker payudara dapat terjadi melalui mutasi PIK3CA, hilangnya PTEN, atau ekspresi berlebihan HER2. Jalur ini menjadi target utama dalam terapi, dengan pengembangan inhibitor mTOR seperti everolimus dan temsirolimus untuk menghambat proliferasi dan meningkatkan efektivitas terapi endokrin (Miricescu et al., 2020).

Selain itu, perkembangan kanker payudara dipengaruhi oleh sejumlah faktor, di antaranya faktor hormonal dan genetik yang memiliki peran penting dalam proses ini. Berikut adalah peran faktor hormonal dan genetik dalam perkembangan kanker payudara :

1. Faktor Hormonal

Kadar estrogen yang tinggi dapat merangsang proliferasi sel pada jaringan payudara, yang berujung pada peningkatan risiko kanker payudara. Faktor reproduksi, seperti usia menarche yang lebih awal, penggunaan kontrasepsi oral, dan paritas yang terlambat, juga berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara, khususnya pada wanita muda. Selain itu, terapi endokrin, seperti penekanan fungsi ovarium dan penggunaan tamoxifen, digunakan untuk menurunkan risiko kekambuhan pada kanker payudara yang reseptor estrogen positif (ER+).

2. Faktor Genetik

Mutasi pada gen BRCA1, BRCA2, dan TP53 adalah faktor genetik utama yang meningkatkan risiko kanker payudara. Sekitar 50% wanita muda (di bawah usia 30 tahun) dengan kanker payudara menunjukkan adanya mutasi genetik ini, yang memperbesar kemungkinan terjadinya kanker payudara dan memengaruhi pilihan terapi, seperti mastektomi profilaksis, untuk mengurangi risiko kanker payudara di masa depan (Cathcart-Rake et al., 2021).

2.1.3 Pemodelan Kanker Payudara dengan DMBA (7,12-dimethylbenz(a)anthracene)

DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) adalah senyawa karsinogenik yang sangat efektif dan sering digunakan untuk memicu kanker payudara pada model hewan, terutama mencit (*Mus musculus*) galur BALB/C. Senyawa ini bekerja dengan cara memicu mutasi titik dan mengaktifkan gen ras, sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan oksidatif dalam sel. Akibatnya, proses ini mendorong perkembangan tumor yang memiliki kesamaan histopatologis dan tahapan perkembangan dengan kanker payudara pada manusia. Oleh karena itu, penelitian dengan DMBA biasanya dilakukan untuk mengeksplorasi mekanisme kanker serta menilai efektivitas berbagai agen terapi. Dalam sebuah studi, DMBA digunakan untuk memicu kanker payudara pada mencit betina, di mana hasilnya menunjukkan peningkatan ukuran tumor serta stres oksidatif yang signifikan. Lebih lanjut, pengobatan dengan simvastatin dan tamoxifen pada hewan uji menunjukkan perbaikan pada beberapa parameter, seperti peningkatan kapasitas antioksidan total (TAC) dan aktivitas enzim paraoxonase-1 (PON1). Namun demikian, tamoxifen terbukti lebih andal dalam mengurangi volume tumor dibandingkan simvastatin, sehingga menunjukkan efektivitasnya dalam menangani kanker yang diinduksi oleh DMBA (Karimi et al., 2019).

Selain itu, DMBA juga memicu transformasi sel normal menjadi sel kanker melalui mekanisme genotoksik yang kompleks. Senyawa ini dimetabolisme menjadi metabolit reaktif, seperti DMBA-3,4-diol-1,2-epoxide, yang bersifat elektrofilik dan mampu membentuk adduk DNA yang stabil. Akibatnya, interaksi ini menyebabkan mutasi genetik pada gen tertentu, seperti aktivasi onkogen HRas dan inaktivasi gen penekan tumor, yang memulai proses karsinogenesis. Tidak hanya itu, DMBA juga meningkatkan stres oksidatif, merusak seluler, dan menyebabkan disregulasi jalur pensinyalan seperti MAPK, Wnt, dan Jak-STAT, yang berkontribusi pada proliferasi, diferensiasi, serta perkembangan tumor payudara. Dengan demikian, kombinasi mekanisme ini menjadikan DMBA alat yang efektif untuk mempelajari karsinogenesis dan mengevaluasi potensi terapi kanker (Machida & Imai, 2021) dan (Laskar et al., 2023).

Pemodelan kanker payudara menggunakan DMBA memiliki relevansi tinggi untuk mempelajari mekanisme biologis dan evaluasi efek terapi pada kanker payudara. Berikut beberapa poin utama terkait penggunaan model ini:

1. Efektivitas Induksi Kanker Payudara

DMBA adalah senyawa karsinogenik yang sering digunakan dalam penelitian hewan untuk memicu kanker payudara. Mekanismenya melibatkan aktivasi jalur aryl hydrocarbon receptor (AhR), yang menginduksi ekspresi gen metabolisme xenobiotik seperti CYP1A1 dan CYP1B1. Gen-gen ini menghasilkan senyawa mutagenik yang berkontribusi pada perkembangan kanker.

2. Keunggulan Model DMBA

Model ini memungkinkan simulasi kondisi kanker payudara manusia, mencakup perubahan genetik dan epigenetik yang terjadi selama inisiasi kanker. Selain itu, model ini digunakan untuk mengevaluasi efektivitas agen kemopreventif atau terapi, seperti metformin dan senyawa lainnya.

3. Parameter Studi yang Dapat Dikaji

- a. Apoptosis dan Gen Tumor Supresor: DMBA diketahui menekan jalur apoptosis melalui penurunan ekspresi protein seperti caspase-3 dan BAX. Namun, terapi tertentu, termasuk metformin, dapat mengembalikan fungsi jalur ini.
- b. Kerusakan DNA: Model ini juga berguna untuk mempelajari peran kerusakan DNA oksidatif dalam inisiasi kanker.
- c. Perkembangan Sel Kanker Stem: DMBA sering digunakan untuk memahami proliferasi dan diferensiasi sel kanker stem, yang memiliki peran penting dalam resistansi terhadap terapi dan metastasis kanker.

4. Keunggulan Kombinasi Terapi

Model ini memberikan platform yang efektif untuk mengevaluasi terapi kombinasi, seperti penggunaan tamoxifen dengan agen kemopreventif alami. Kombinasi ini bertujuan untuk mengurangi resistansi terhadap terapi sekaligus meningkatkan efikasi pengobatan (Alhoshani et al., 2021) dan (Zhou et al., 2020).

2.1.4 Mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c

Mencit BALB/c (*Mus musculus*) adalah model hewan yang unggul untuk penelitian praklinis kanker, termasuk terapi mikro RNA pada kanker payudara, berkat karakteristik genetik dan imunologisnya yang sesuai. Model ini membantu memperdalam pemahaman mengenai fungsi mikro RNA, baik dalam menekan maupun mendukung kanker, serta memungkinkan uji berbagai metode pengiriman mikro RNA, seperti nanopartikel dan vektor virus, guna mencapai hasil terapi yang maksimal. Dengan adanya pencitraan molekuler yang memungkinkan pemantauan non-invasif, mencit BALB/c menyediakan data berkualitas tinggi dan mendukung pengembangan terapi baru yang lebih efektif serta berpotensi diterapkan pada pengobatan kanker pada manusia (Orlandella et al., 2021).



Gambar 2.1 Mencit Balb/C (Dokumentasi pribadi)

Lebih lanjut, mencit BALB/c memiliki sejumlah keunggulan dan relevansi khusus dalam penelitian kanker payudara, yang membuatnya menjadi model yang banyak digunakan dan sangat efektif untuk menilai keberhasilan berbagai terapi, termasuk terapi berbasis mikro RNA. Berikut adalah beberapa alasan mengapa mencit BALB/c sering dipilih sebagai model penelitian:

1. Profil Imun yang Stabil

Mencit BALB/c memiliki sistem imun yang responsif dan dapat diprediksi, yang sangat penting dalam penelitian kanker karena respons imun memainkan peran utama dalam perkembangan dan penyebaran kanker. Kemampuan mencit ini untuk meniru respons imun alami sangat berguna saat menguji terapi immuno-onkologi atau vaksin kanker.

2. Konsistensi Genetik

Sebagai galur inbred, mencit BALB/c memiliki profil genetik yang seragam di seluruh populasi. Hal ini mengurangi variasi antar individu dalam eksperimen, memungkinkan hasil yang lebih konsisten dan analisis yang lebih dapat diandalkan. Dalam konteks kanker payudara, ini berarti setiap perubahan yang diamati lebih tepat dikaitkan dengan pengaruh terapi daripada faktor genetik yang tidak terkontrol.

3. Kemampuan Toleransi Tumor

Mencit BALB/c cenderung dapat menerima pertumbuhan tumor secara subkutan atau di lokasi spesifik lainnya, yang memungkinkan peneliti untuk menciptakan model kanker payudara ortotopik maupun metastasis. Kemampuan ini sangat penting dalam penelitian praklinis untuk mempelajari dinamika pertumbuhan tumor dan bagaimana terapi tertentu dapat memengaruhi proses tersebut.

4. Kesesuaian dengan Berbagai Teknik Pencitraan Molekuler

Mencit BALB/c sering digunakan dalam teknik pencitraan non-invasif, seperti pencitraan bioluminesensi dan fluoresensi. Teknik pencitraan ini memungkinkan peneliti untuk melacak pertumbuhan tumor dan respons

terhadap terapi secara real-time di tubuh mencit. Dalam model kanker payudara, pencitraan molekuler sangat berguna untuk mengevaluasi efek terapi berbasis mikro RNA, seperti yang diantarkan melalui nanopartikel atau vektor virus, terhadap perkembangan dan penyebaran kanker.

5. Kemiripan dengan Biologis Tumor Manusia

Beberapa jenis tumor pada mencit BALB/c menunjukkan pola pertumbuhan dan metastasis yang serupa dengan kanker pada manusia, termasuk kanker payudara. Hal ini membuat model ini relevan dalam memahami proses tumorigenesis dan metastasis pada manusia, serta dalam mengembangkan terapi yang bisa diterapkan pada pasien kanker.

6. Respon Terhadap Terapi Berbasis Mikro RNA

Mencit BALB/c sering digunakan dalam studi terapi berbasis mikro RNA, yang semakin populer dalam penelitian kanker. Mikro RNA pada mencit ini dapat dimanipulasi untuk menghambat onkomiR (miRNA penyebab kanker) atau meningkatkan mikro RNA penekan tumor, yang membantu dalam menilai bagaimana perubahan ekspresi mikro RNA mempengaruhi perkembangan tumor dan kemampuannya untuk bermetastasis (Orlandella et al., 2021).

2.2 Tumor Necrosis Factor – Alpha (TNF- α) dalam Kanker Payudara

2.2.1 Peran TNF- α dalam Inflamasi dan Kanker

TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) adalah sitokin utama yang berperan dalam proses inflamasi tubuh. Fungsi utama TNF- α sebagai sitokin proinflamasi antara lain sebagai berikut:

1. Meningkatkan Respon Imun

TNF- α mengaktifkan dan mendorong proliferasi sel imun seperti makrofag dan neutrofil, yang berperan penting dalam merespons infeksi atau cedera jaringan. TNF- α juga membantu mengarahkan sel-sel imun ini ke area yang terinflamasi.

2. Menginduksi Pelepasan Sitokin Lain

TNF- α merangsang pelepasan sitokin proinflamasi lainnya, seperti IL-1 dan IL-6, yang memperkuat dan memperluas respons inflamasi untuk membantu tubuh melawan patogen atau kerusakan jaringan.

3. Pengaturan Apoptosis dan Nekrosis

TNF- α memicu kematian sel terprogram (apoptosis) atau kematian sel tidak terprogram (nekrosis) pada sel yang terinfeksi atau tidak normal. Hal ini membantu mencegah penyebaran infeksi atau perkembangan sel-sel yang dapat menjadi kanker.

4. Peran dalam Penyakit Autoimun dan Peradangan Kronis

TNF- α sering ditemukan dalam jumlah tinggi pada kondisi peradangan kronis, seperti arthritis rheumatoid dan penyakit Crohn. Pada kondisi ini,

TNF- α berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan gejala peradangan yang berlangsung lama

5. Mengatur Permeabilitas Pembuluh Darah

TNF- α meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memungkinkan lebih banyak sel imun dan molekul lain untuk memasuki jaringan yang terinfeksi atau terluka (Rolski & Błyszczuk, 2020)

TNF- α memiliki peran penting dalam perkembangan kanker, termasuk kanker payudara, dengan mempengaruhi berbagai mekanisme inflamasi dan pertumbuhan sel tumor. Sitokin ini, yang terutama diproduksi oleh makrofag, berfungsi sebagai mediator dalam proses inflamasi, serta memengaruhi mikro lingkungan tumor (TME) dengan merekrut sel imun, merangsang angiogenesis, dan merubah struktur jaringan (Fawzy et al., 2024). Dalam kasus kanker payudara, TNF- α berkontribusi pada peningkatan TME dengan memicu pelepasan molekul inflamasi lain, seperti IL-8, yang mendukung perkembangan sel kanker. Selain itu, TNF- α dapat mempercepat proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor dengan mengaktifkan jalur sinyal seperti NF- κ B, yang mendorong ekspresi gen anti-apoptotik. TNF- α juga meningkatkan kemampuan sel tumor untuk bermetastasis dengan merangsang adhesi, migrasi, dan invasi sel kanker ke jaringan sehat sekitar. Namun, pada kadar yang tinggi atau dalam kondisi tertentu, TNF- α dapat memicu apoptosis sel tumor melalui aktivasi reseptor kematian sel. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang peran TNF- α sangat penting dalam terapi kanker, karena dapat bertindak sebagai agen pro-survival yang mendukung pertumbuhan tumor atau sebagai agen pro-apoptotik yang dapat digunakan untuk menginduksi kematian sel kanker (Lu et al., 2024).

2.2.2 TNF- α sebagai Target Terapi dalam Kanker Payudara

Kadar TNF- α yang tinggi berhubungan erat dengan peningkatan agresivitas tumor pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker hepatoseluler dan jenis kanker lainnya. Peningkatan TNF- α dapat mendorong proliferasi sel kanker, angiogenesis, serta ketahanan terhadap apoptosis, yang pada akhirnya memperparah agresivitas tumor dan kemampuannya untuk menyebar. Dalam penelitian mengenai karsinoma hepatoseluler (HCC), ditemukan bahwa genotipe tertentu TNF- α , seperti haplotipe GG, memiliki kaitan yang signifikan dengan pola tumor yang lebih agresif, termasuk meningkatnya kejadian trombosis vena porta dan asites pada pasien dengan genotipe ini. Temuan ini mengindikasikan bahwa kadar TNF- α yang tinggi dapat memperburuk kondisi peradangan dan kerusakan jaringan, menciptakan lingkungan mikro tumor yang lebih invasif dan mendukung perkembangan kanker yang lebih agresif (Lu et al., 2024) dan (Saleh et al., 2020).

Selain itu, kadar TNF- α yang tinggi juga berkaitan dengan agresivitas tumor pada kanker payudara. Sebagai sitokin pro-inflamasi, TNF- α dapat membentuk lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran tumor melalui jalur sinyal seperti NF- κ B, yang berperan dalam

regulasi ekspresi gen pro-inflamasi, angiogenesis, dan transisi epitel-mesenkim (EMT). Pada kanker payudara, khususnya sub tipe triple-negative breast cancer (TNBC), peradangan yang dipicu oleh TNF- α sering dikaitkan dengan tumor yang lebih agresif dan prognosis yang kurang baik. Namun, pada TNBC, tingginya peradangan juga dapat memicu respons imun tubuh yang lebih kuat terhadap kanker, yang dalam beberapa kasus terkait dengan peningkatan angka kelangsungan hidup (Saleh et al., 2020) dan (Oshi et al., 2020). TNF- α juga diakui sebagai biomarker penting dalam mendeteksi dan mendiagnosis karsinoma sel skuamosa oral (OSCC) melalui pengujian air liur. Bersama dengan IL-6, TNF- α mengalami peningkatan yang signifikan pada OSCC stadium lanjut, sehingga dapat digunakan untuk mengidentifikasi perkembangan dan keparahan penyakit ini, menunjukkan potensi TNF- α sebagai biomarker dan target terapi pada kanker mulut (Dikova et al., 2021).

2.3 Bawang Dayak

2.3.1 Susunan Kimia Bawang Dayak

Ekstrak bawang Dayak mengandung senyawa bioaktif, dengan avenasterol yang menonjol karena potensinya. Avenasterol memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor kanker payudara seperti PARP1, HER2, dan iNOS, menjadikannya kandidat agen antikanker. Ekstrak bawang Dayak juga menunjukkan aktivitas antiproliferasi signifikan terhadap sel kanker payudara MCF-7, dengan efek sitotoksitas rendah pada sel normal, serta aktivitas antioksidan yang kuat, yang dapat membantu mengatasi stres oksidatif yang berkontribusi pada perkembangan kanker. Penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak bawang hutan, terutama avenasterol, sebagai terapi alami untuk kanker payudara (Nurkolis et al., 2024).



Gambar 2.2 Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) (Dokumentasi Pribadi)

Selain itu, komponen aktif utama dalam bawang Dayak mencakup beragam metabolit sekunder yang memiliki potensi tinggi sebagai antioksidan dan antikanker. Berdasarkan hasil skrining fitokimia, senyawa utama yang ditemukan di dalamnya antara lain:

1. Flavonoid
Senyawa ini memiliki gugus hidroksil yang dapat menyumbangkan atom hidrogen ke radikal bebas, sehingga efektif sebagai antioksidan dan berpotensi menghambat proses oksidasi.
2. Alkaloid
3. Memiliki peran dalam berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai senyawa bioaktif yang berpotensi antikanker.
4. Tanin
Bertfungsi sebagai antioksidan dengan kemampuannya dalam menetralkan radikal bebas.
5. Saponin
Bertindak sebagai antioksidan dan memiliki sifat antibakteri.
6. Kuinon
Senyawa ini juga mendukung aktivitas antioksidan (Supomo et al., 2019)

Tabel 2.1 : Hasil analisis komposisi kimia dan antioksidan bawang Dayak

Parameter	Kadar
Kandungan Fenolik Total	20,28 ± 3,22 µg/mL
Kandungan Flavonoid Total	2,026 ± 0,35 µg/mL
Kelarutan dalam Air	30,66%
Kelarutan dalam Etanol	81,33%
Kandungan Air	15,53 ± 0,81%
Kandungan Abu Total	3,67 ± 0,57%
Kandungan Abu Tidak Larut Asam	0,633 ± 0,14%
Logam Berat - Cadmium (Cd)	0,01 mg/kg (batas ≤0,3 mg/kg)
Logam Berat - Merkuri (Hg)	Tidak terdeteksi
Logam Berat - Timbal (Pb)	Tidak terdeteksi

Berdasarkan hasil analisis, kandungan fenolik total sebesar 20,28 ± 3,22 µg/mL dan flavonoid total sebesar 2,026 ± 0,35 µg/mL menunjukkan bahwa bawang Dayak kaya akan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan alami. Hal ini sejalan dengan kelarutan ekstrak yang lebih tinggi dalam etanol (81,33%) dibandingkan air (30,66%), yang mengindikasikan dominasi senyawa semipolar seperti fenolik dan flavonoid. Kandungan air yang tercatat sebesar 15,53 ± 0,81%, meskipun sedikit melebihi standar (≤10%), tetap mendukung kualitas ekstrak, terutama ketika dikombinasikan dengan kandungan abu total (3,67 ± 0,57%) yang mencerminkan mineral yang terkandung dalam ekstrak. Selain itu, abu tidak larut asam sebesar 0,633 ± 0,14% mengindikasikan adanya sisa mineral non-organik dari proses ekstraksi (Anam et al., 2023).

Keamanan ekstrak juga terjamin, karena tidak terdeteksi adanya kontaminasi logam berat seperti merkuri (Hg) dan timbal (Pb). Kandungan kadmium (Cd) yang sangat rendah, yaitu 0,01 mg/kg, berada jauh di bawah ambang batas yang diperbolehkan (≤0,3 mg/kg), sehingga mendukung potensi

penggunaan ekstrak dalam aplikasi herbal. Secara organoleptik, ekstrak yang kental dengan warna merah kecoklatan, rasa pahit, dan aroma seperti rumput, menggambarkan karakteristik dari senyawa aktif yang terkandung di dalamnya.

Keterkaitan antara kandungan kimia dan sifat fisik ekstrak ini menunjukkan kualitas yang baik serta potensi besar bawang Dayak sebagai bahan aktif untuk pengembangan obat herbal. Aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan bioaktivitas lainnya didukung oleh senyawa fenolik dan flavonoid, yang menjadi daya tarik utama dalam pemanfaatan ekstrak ini (I Wayan Sindhu Wahyu Prasetya, 2023).

2.3.2 Efek Farmakologi Bawang Dayak

Aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker pada bawang dayak dipengaruhi oleh sejumlah komponen aktif yang berperan pada jalur biokimia tertentu :

1. Aktivitas Antioksidan

Komponen-komponen seperti eleutherine, eleutherol, dan isoeleutherol dalam bawang Dayak menunjukkan kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif. Senyawa-senyawa ini dapat menghambat degradasi faktor transkripsi Nrf2 pada tingkat proteasom, yang berfungsi melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Mekanisme antioksidannya melibatkan pelepasan hidrogen untuk menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS), yang terbukti dengan penurunan kadar TOS (Total Oxidant Status) pada tikus yang diberi ekstrak bawang dayak (Supomo et al., 2019) dan (Poerwosusanta et al., 2022).

2. Aktivitas Antiinflamasi

Ekstrak bawang dayak dapat menurunkan ekspresi TGF- β , sebuah protein yang berperan dalam respon inflamasi, serta mengurangi ekspresi protein ZO-1 yang terkait dengan peradangan. Hal ini menunjukkan efek antiinflamasi bawang dayak, terutama dalam mengurangi kerusakan sel mesotelial setelah operasi laparoskopi pada tikus (Poerwosusanta et al., 2022).

3. Aktivitas Antikanker

Selain efek antioksidan dan antiinflamasi, beberapa komponen bioaktif dalam bawang dayak, seperti eleutherine, juga menunjukkan potensi sebagai agen antikanker. Aktivitas ini terkait dengan kemampuannya menghambat jalur inflamasi yang sering berperan dalam perkembangan kanker, meskipun efek ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk aplikasi klinis yang lebih spesifik (Supomo et al., 2019).

Selain itu, ekstrak etanol Bawang Dayak memiliki beberapa mekanisme aksi terhadap sel kanker, yang meliputi:

1. Induksi Apoptosis

Ekstrak Bawang Dayak mengandung senyawa seperti kuinon yang dapat memicu proses apoptosis (kematian sel terprogram) pada sel kanker. Proses ini terjadi melalui aktivasi caspase-3, yang berperan penting dalam pemecahan protein pada sel kanker.

2. Pembentukan Spesies Oksigen Reaktif (ROS)

Senyawa dalam ekstrak Bawang Dayak menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang berfungsi menyebabkan kerusakan pada sel kanker, yang pada gilirannya merangsang kematian sel kanker melalui stres oksidatif.

3. Efek Sitotoksik pada Sel Kanker

Ekstrak ini menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap berbagai garis sel kanker, seperti sel kanker serviks, dengan nilai IC₅₀ yang menunjukkan efektivitasnya dalam menghambat proliferasi sel kanker.

4. Penghambatan Proliferasi Sel

Beberapa komponen dalam Bawang Dayak, termasuk flavonoid dan senyawa fenolik, dapat menghambat proliferasi sel kanker, yang mencegah pertumbuhan dan penyebaran kanker lebih lanjut (*Potency of Borneo Endemic and Typical Plants as Anti-Cancer Medicines*, 2022)

2.3.3 Penelitian Terkait Bawang Dayak dalam Kanker Payudara

Tabel 2.2 : Hasil Penelitian Terdahulu tentang Bawang Dayak

Judul Penelitian	Nama Peneliti/ Tahun	Hasil Penelirian
Pengaruh Eleutherine palmifolia (L) Merr terhadap Proliferasi Sel Tumor pada Tikus Sprague Dawley dengan Kanker Payudara"	Ratna Widayati, Yan Wisnu Prajoko, Udadi Sadhana Tahun: 2021	Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam hal proliferasi sel tumor antara kelompok kontrol dan kelompok yang diberi ekstrak bawang dayak. Meskipun ada indikasi perlambatan laju pertumbuhan tumor pada kelompok yang diberi bawang dayak, hasil tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$). Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis dan waktu perlakuan (Widayati et al., 2021)
Identifikasi Senyawa Fungsional Baru dari Bawang Hutan dan Aktivitas Biologisnya terhadap Kanker Payudara	Fahrul Nurkolis, Isma Kurniawanty, Elvan Wiyarta, Happy Kurnia Permatasari, Nelly Mayulu, dan lainnya Tahun: 2024	Ekstrak bawang hutan memiliki aktivitas antioksidan tinggi, menghambat reseptor HER2, PARP1, dan iNOS, serta menunjukkan efek antiproliferasif terhadap sel kanker MCF-7 dengan sitotoksitas rendah pada sel normal. EBE juga menekan ekspresi TGF- β 1, HER2, dan p-AKT, sekaligus meningkatkan miR-29a-3p, sehingga berpotensi sebagai

		agen antikanker melalui penghambatan jalur pensinyalan kanker dan induksi apoptosis (Nurkolis et al., 2024)
Potensi <i>Eleutherine bulbosa</i> dalam Memicu Apoptosis dan Menghambat Siklus Sel pada Kanker Payudara: Pendekatan Farmakologi Jaringan dan Percobaan In Vitro	Alvi Milliana, Anik Listiyana, Roihatul Mutiah, dan tim. Tajun : 2023	Ekstrak <i>Eleutherine bulbosa</i> memiliki efek antikanker yang signifikan dengan mekanisme utama berupa induksi apoptosis pada sel kanker payudara, mencapai persentase apoptosis hingga 93,6%, serta penghambatan siklus sel melalui peningkatan fase Sub-G1 dan S, serta penurunan fase G2-M dan G1. Aktivitas ini dimediasi oleh jalur sinyal penting seperti P53, MAPK, dan PI3K-Akt, yang berperan dalam pengaturan proliferasi dan kematian sel kanker. Senyawa aktif dalam <i>Eleutherine bulbosa</i> , termasuk Naftalena, Naftokuinon, dan Flavonoid, berinteraksi dengan 42 gen yang terkait dengan patofisiologi kanker payudara, termasuk 23 gen target utama yang berkontribusi pada mekanisme antikanker tersebut (Milliana et al., 2023)

2.4 Tamoxifen dalam Terapi Kanker Payudara

2.4.1 Mekanisme Kerja Tamoxifen

Tamoxifen berfungsi sebagai agen antiestrogen dengan cara menghambat reseptor estrogen, khususnya ER α , pada sel kanker yang bergantung pada estrogen, seperti pada kanker payudara. Dengan menghalangi aktivitas estrogen yang merangsang pertumbuhan sel kanker, Tamoxifen membantu mengurangi proliferasi sel tumor. Namun, di beberapa jaringan, seperti endometrium, Tamoxifen dapat bertindak sebagai agonis parsial estrogen, yang justru merangsang pertumbuhan sel di jaringan tersebut. Fenomena ini terjadi karena perbedaan ekspresi ko-aktivator dan ko-represor reseptor estrogen, yang menyebabkan efek agonis atau antagonis tergantung pada jenis sel dan jaringan yang terlibat (Emons et al., 2020). Sebagai bagian dari kelompok obat SERM (Selective

Estrogen Receptor Modulators), Tamoxifen bertindak sebagai antagonis parsial pada ER α , menghambat fungsinya di sebagian besar jaringan, terutama pada kanker payudara ER-positif. Selain itu, obat ini menghambat transkripsi gen yang dipicu estrogen dalam sel kanker payudara, sehingga mengurangi proliferasi sel dan menghentikan pertumbuhan tumor.

Metabolit aktif Tamoxifen, 4-hidroksi-tamoxifen (4-OHTAM), juga memiliki peran penting dalam mengatur ER α melalui mekanisme poliubikuitinasi, yang menandakan ER α untuk dihancurkan oleh proteasom, mirip dengan cara kerja SERD (Selective Estrogen Receptor Degraders). Namun, Tamoxifen tidak sepenuhnya menurunkan ER α , yang membedakannya dari SERD seperti Fulvestrant. Efek antiestrogenik Tamoxifen sangat penting dalam pengobatan kanker payudara karena dapat menghambat pertumbuhan sel kanker yang bergantung pada estrogen tanpa menghilangkan estrogen secara keseluruhan dalam tubuh, yang tetap dibutuhkan untuk mempertahankan fungsi estrogenik di jaringan lainnya. Meskipun demikian, sifat agonis parsial Tamoxifen pada beberapa jaringan meningkatkan risiko efek samping, seperti kanker endometrium dan pembekuan darah (Guerra-Rodríguez et al., 2022).

Di sisi lain, Farhadi & Khaksari, (2023) mengatakan Tamoxifen (TAM) juga berperan sebagai modulator reseptor estrogen selektif yang memiliki efek antiinflamasi, berfungsi menghambat jalur sinyal estrogen pada kanker payudara ER-positif. Penelitian menunjukkan bahwa TAM, mirip dengan estradiol (E2), dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan kadar IL-10, yang membantu mengatur keseimbangan peradangan dan memperbaiki profil antiperadangan. Pada tikus ovariektomi dan penuaan, TAM secara signifikan menurunkan rasio TNF- α /IL-10, menunjukkan potensi terapi antiinflamasi, terutama saat kadar estradiol menurun, seperti pada menopause. Namun, jalur non-genomik yang melibatkan TNF- α dapat mengurangi efektivitas TAM dengan mengaktifkan fosforilasi ER, yang memicu resistensi terhadap pengobatan. Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi faktor anti-apoptotik dan protein terkait proliferasi sel kanker. Oleh karena itu, kombinasi terapi yang menargetkan jalur ER dan sitokin inflamasi seperti TNF- α berpotensi meningkatkan efektivitas TAM dan mengurangi resistensi endokrin, memperkuat potensi pengobatan dalam terapi kanker payudara (Belachew & Sewasew, 2021).

2.4.2 Efektifitas dan Penggunaan Tamoxifen dalam Kanker Payudara

Penggunaan Tamoxifen dalam pengobatan kanker payudara dengan reseptor estrogen positif sangat dipengaruhi oleh penyesuaian dosis yang disesuaikan dengan genotipe CYP2D6, yang memainkan peran penting dalam metabolisme obat tersebut. Tamoxifen, yang merupakan modulator reseptor estrogen selektif (SERM), diubah menjadi metabolit aktif seperti endoxifen, yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor estrogen (ER) dan berkontribusi pada efek antiestrogeniknya terhadap sel kanker payudara

yang bergantung pada estrogen. Penelitian menunjukkan bahwa variasi genetik pada CYP2D6 dapat memengaruhi konsentrasi endoxifen dalam tubuh, dengan pasien yang memiliki varian genetik yang mengurangi atau menghilangkan aktivitas enzim ini cenderung memiliki kadar endoxifen yang lebih rendah, yang dapat mengurangi efektivitas Tamoxifen. Oleh karena itu, beberapa penelitian mencoba untuk meningkatkan dosis Tamoxifen, misalnya dengan menaikkan dosis dari 20 mg menjadi 40 mg per hari, untuk meningkatkan kadar endoxifen pada pasien dengan genotipe CYP2D6 tertentu. Namun, hasil studi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan dosis tidak memberikan perubahan signifikan dalam kelangsungan hidup bebas progresi selama 6 bulan, yang mengindikasikan bahwa penyesuaian dosis berdasarkan genotipe CYP2D6 mungkin tidak cukup untuk mengoptimalkan manfaat klinis dari terapi Tamoxifen (Tamura et al., 2020).

Resistensi terhadap tamoxifen pada kanker payudara dengan reseptor estrogen positif (ER+) dapat memengaruhi efektivitas pengobatan lanjutan, seperti kemoterapi menggunakan 5-fluorouracil. Beberapa sel kanker payudara ER+ yang telah mengembangkan resistensi terhadap tamoxifen justru menunjukkan peningkatan sensitivitas terhadap 5-fluorouracil. Contohnya, sel MCF7 yang resisten terhadap tamoxifen lebih sensitif terhadap 5-fluorouracil dibandingkan dengan sel tipe liar. Hal ini diduga disebabkan oleh perubahan ekspresi enzim yang berperan dalam metabolisme 5-fluorouracil, seperti penurunan aktivitas enzim dihidropirimidin dehidrogenase (DPD) pada sel yang resisten terhadap tamoxifen. Fenomena ini mengindikasikan bahwa meskipun resistensi terhadap tamoxifen dapat mengurangi efektivitas terapi hormonal, kondisi tersebut bisa meningkatkan respons terhadap kemoterapi tertentu, seperti 5-fluorouracil (Watanabe et al., 2021).

Selain itu, tamoxifen tetap menjadi pilihan utama dalam terapi kanker payudara ER+ untuk meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang pasien. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan tamoxifen, terutama pada pasien dengan tumor yang lebih besar dan status reseptor progesteron positif (PR+), secara signifikan mengurangi risiko kekambuhan kanker. Manfaat tamoxifen dalam meningkatkan kelangsungan hidup lebih jelas terlihat pada pasien pascamenopause dengan tumor ER+/ERBB2- (HER2-negatif) yang tidak melibatkan kelenjar getah bening. Tamoxifen juga menjadi terapi utama pada pasien premenopause, dengan pendekatan seperti yang dilakukan dalam POSITIVE trial yang mengevaluasi penghentian sementara terapi endokrin untuk memberikan kesempatan kehamilan pada pasien muda. Penggunaan tamoxifen, baik sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan penekanan fungsi ovarium (OFS), bertujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan kanker sambil memungkinkan pasien hamil tanpa meningkatkan kemungkinan kekambuhan kanker (Partridge et al., 2021) dan (Dar et al., 2021).

Sejalan dengan upaya tersebut, hasil klinis terkait pengobatan kanker payudara yang berfokus pada heterogenitas sel induk kanker payudara (BCSC) menunjukkan kaitan yang signifikan dengan kekambuhan kanker. Heterogenitas ini disebabkan oleh adanya subpopulasi sel kanker dengan karakteristik mirip sel induk, yang dikenal sebagai BCSC. Sel-sel ini memainkan peran krusial dalam perkembangan, metastasis, dan kekambuhan kanker payudara, serta resistensi terhadap terapi standar. Oleh karena itu, BCSC dianggap sebagai target potensial dalam penelitian terapi kanker yang bertujuan mengurangi risiko kekambuhan. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa terapi yang menargetkan BCSC dapat meningkatkan efektivitas pengobatan jangka panjang serta mengurangi angka kekambuhan. Teknologi pengurutan sel tunggal (SCS) menjadi salah satu metode yang diharapkan dapat memberikan wawasan lebih mendalam mengenai respons kanker terhadap terapi dan membantu mengidentifikasi jalur yang efektif dalam pencegahan kekambuhan (Taurin & Alkhalifa, 2020).

Di samping itu, kemajuan dalam terapi bertarget dan imunoterapi memberikan harapan baru dalam pengobatan kanker payudara, khususnya dalam pencegahan kekambuhan. Terapi bertarget bekerja dengan menargetkan molekul atau jalur spesifik yang terlibat dalam perkembangan tumor, seperti protein PARP, CDK4/6, AKT, dan faktor pertumbuhan, dengan tujuan mengurangi kekambuhan melalui penghambatan jalur yang mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Di sisi lain, imunoterapi, termasuk penghambatan titik pemeriksaan imun dan vaksin kanker, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengurangi risiko kekambuhan kanker. Pendekatan ini meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker, yang diharapkan dapat memberikan kontrol jangka panjang, terutama pada subtipe kanker payudara triple-negatif (TNBC), yang sulit diobati dengan terapi konvensional (Ye et al., 2023).

Oleh karena itu, berikut ada beberapa poin penting yang berkaitan dengan hasil klinis dan pengaruhnya terhadap pencegahan kekambuhan kanker:

1. Mekanisme Dormansi dan Kekambuhan

Sel-sel kanker yang telah menyebar, yang dikenal sebagai Dispersed Tumor Cells (DTC), dapat memasuki fase dormansi, di mana mereka tetap tidak aktif di lokasi sekunder selama bertahun-tahun sebelum mulai berkembang biak kembali dan menyebabkan kekambuhan. Fenomena dormansi ini menjadi tantangan utama dalam upaya pencegahan kekambuhan karena sel-sel dorman sangat sulit dideteksi dan seringkali resisten terhadap berbagai terapi yang tersedia.

2. Faktor-faktor Pemicu Dormansi

Dormansi sel kanker dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor intrinsik pada sel kanker seperti ketidakstabilan genetik, serta faktor

ekstrinsik dari lingkungan mikro tumor, seperti respons imun tubuh dan kondisi jaringan tempat sel kanker berada. Untuk dapat menargetkan sel-sel dorman dengan efektif, diperlukan pemahaman lebih mendalam mengenai bagaimana interaksi antara lingkungan mikro dan sistem imun berperan dalam pengembangan dormansi.

3. Terapi yang Ditargetkan dan Deteksi Dini

Salah satu pendekatan yang sedang dikembangkan adalah penggunaan terapi yang dapat memperpanjang fase dormansi atau bahkan menghilangkan sel-sel kanker dorman. Sebagai contoh, terapi antiangiogenik dan imunoterapi berpotensi untuk mencegah sel kanker dorman berkembang menjadi metastasis aktif. Selain itu, teknologi deteksi dini seperti "biopsi cair" yang mampu mendeteksi DNA tumor yang bersirkulasi, diharapkan dapat memantau kekambuhan sebelum tanda-tanda metastasis terlihat secara klinis, memberikan peluang untuk intervensi lebih cepat.

4. Relevansi Terapi Endokrin

Pada kanker payudara yang memiliki reseptor hormon positif (HR+), terapi hormon adjuvan berfungsi untuk mencegah atau menunda kekambuhan dengan menghambat pertumbuhan sel kanker dalam keadaan dorman. Namun, banyak pasien tetap mengalami kekambuhan karena beberapa sel DTC mengembangkan resistensi terhadap terapi ini. Oleh karena itu, penelitian sedang dilakukan untuk mengeksplorasi strategi baru, seperti penggunaan inhibitor CDK4/6 bersamaan dengan terapi hormon, guna meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien (Riggio et al., 2021).

2.4.3 Efek Samping Tamoxifen dan Manajemen Terapi

Beberapa efek samping yang sering muncul akibat penggunaan Tamoxifen pada pasien kanker payudara, terutama dalam konteks pelestarian kesuburan, meliputi:

- a. Gangguan Kognitif : Tamoxifen dapat memengaruhi fungsi kognitif, terutama dalam hal memori verbal dan fungsi eksekutif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang mengonsumsi Tamoxifen cenderung memiliki kinerja yang lebih rendah dalam tes yang menguji memori dan kecepatan pemrosesan dibandingkan dengan kelompok control.
- b. Efek Neuropsikiatri : Tamoxifen juga dapat menyebabkan gangguan neuropsikiatri, termasuk perubahan suasana hati yang berpotensi meningkatkan risiko munculnya gejala depresi atau kecemasan. Namun, hasil penelitian mengenai hubungan antara penggunaan Tamoxifen dan peningkatan gejala depresi bervariasi, dengan beberapa studi tidak menemukan hubungan yang signifikan.
- c. Pengaruh pada Sistem Dopamin : Tamoxifen diketahui menghambat transporter dopamin dan protein kinase C (PKC), yang dapat

mengganggu regulasi neurotransmisi dopamin. Hal ini dapat memengaruhi perilaku dan suasana hati pasien (Novick et al., 2020).

- d. Kenaikan Kadar Estrogen: Penggunaan Tamoxifen yang dikombinasikan dengan gonadotropin dapat menyebabkan peningkatan kadar estrogen yang lebih tinggi daripada kadar fisiologis. Namun, efek samping ini umumnya tidak menyebabkan komplikasi serius pada pasien.
- e. Gangguan Respons Ovarium: Penggunaan Tamoxifen untuk stimulasi ovarium dapat menghasilkan respons ovarium yang bervariasi antar pasien, namun tidak ada efek samping serius yang memerlukan penghentian pengobatan (Letourneau et al., 2021).

Berikut adalah beberapa strategi untuk mengelola efek samping Tamoxifen sekaligus menjaga efektivitas pengobatan pada pasien kanker payudara:

- a. Penggunaan Dosis Rendah Tamoxifen :
Dosis rendah Tamoxifen (5 mg) terbukti memiliki profil efek samping yang lebih ringan dibandingkan dosis standar (20 mg). Dosis rendah ini dapat mengurangi risiko kanker payudara secara signifikan tanpa meningkatkan efek samping seperti gejala vasomotor, yang sering muncul pada dosis lebih tinggi.
- b. Pemantauan Teratur :
Pasien yang memulai kemoprevensi dengan Tamoxifen dosis rendah perlu dipantau secara berkala untuk mengidentifikasi efek samping dan memastikan toleransi terhadap pengobatan. Pemantauan rutin memungkinkan penyesuaian dosis atau perubahan terapi bila diperlukan, sehingga pengobatan tetap efektif dan mudah ditoleransi.
- c. Pilihan Berbagai Regimen Kemoprevensi :
Selain Tamoxifen, opsi lain seperti raloxifene dan penghambat aromatase dapat dipertimbangkan, terutama jika pasien tidak mentoleransi Tamoxifen. Menyediakan pilihan pengobatan ini membantu menjaga kepatuhan pasien dengan menyesuaikan terapi sesuai dengan respons individu (Bychkovsky et al., 2022).
- d. Modulasi Respons Imun :
Tamoxifen dapat memodulasi respons imun tubuh, khususnya dengan memengaruhi sel-sel imun seperti sel T regulator (Treg) dan sel penekan turunan myeloid (MDSC). Ini membantu menekan lingkungan mikro tumor (TME), sehingga memperkuat respons imun antitumor dan menjaga efektivitas pengobatan kanker (Mohd Idris et al., 2022).
- e. Pemilihan Terapi Berdasarkan Genotipe :
Efektivitas Tamoxifen bervariasi tergantung pada genotipe pasien, khususnya pada enzim CYP2D6. Pada pasien dengan genotipe tertentu, seperti CYP2D6*10, penggunaan toremifene yang tidak bergantung pada metabolisme CYP2D6 dapat meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS). Oleh karena itu, terapi yang dipilih harus disesuaikan dengan genotipe pasien untuk

meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko efek samping (Li et al., 2024).

2.5 Kombinasi Ekstrak Etanol Bawang Dayak dan Tamoxifen

2.5.1 Alasan di balik Kombinasi Terapi

Kombinasi ekstrak etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) dengan Tamoxifen dalam penelitian kanker payudara disarankan karena keduanya memiliki efek anti-kanker yang saling melengkapi. Bawang Dayak mengandung senyawa aktif seperti naphthoquinones, anthraquinones, dan eleutherinol yang menunjukkan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan sitotoksik. Senyawa-senyawa ini berperan dalam menghambat siklus sel kanker dan mendorong apoptosis, yaitu kematian sel terprogram pada sel kanker. Selain itu, Tamoxifen, yang telah disetujui oleh FDA sebagai agen kemopreventif, efektif dalam mengurangi risiko kanker payudara dengan menghambat reseptor estrogen yang berperan dalam perkembangan kanker payudara jenis ER+ (estrogen receptor-positive). Dengan demikian, penggunaan kombinasi kedua terapi ini diharapkan dapat memberikan efek sinergis, di mana ekstrak Bawang Dayak dapat menurunkan kadar CA 15-3, sebuah penanda tumor pada kanker payudara, serta meningkatkan potensi kemopreventif dari Tamoxifen (Efrem et al., 2024).

Lebih lanjut, efek sinergis ini berpotensi menurunkan kadar TNF- α . Sebagai contoh, flavonoid menunjukkan efek sinergis yang signifikan ketika dikombinasikan dengan berbagai agen terapeutik dalam pengobatan kanker, seperti pada kanker payudara dan prostat. Terlebih lagi, kombinasi quercetin dengan obat lain, seperti tamoxifen, menunjukkan potensi dalam menghambat pertumbuhan sel tumor dan mengurangi peradangan melalui penghambatan jalur-jalur molekuler spesifik, seperti NF- κ B dan PI3K/Akt, yang berperan dalam produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α (Carrillo-Martinez et al., 2024).

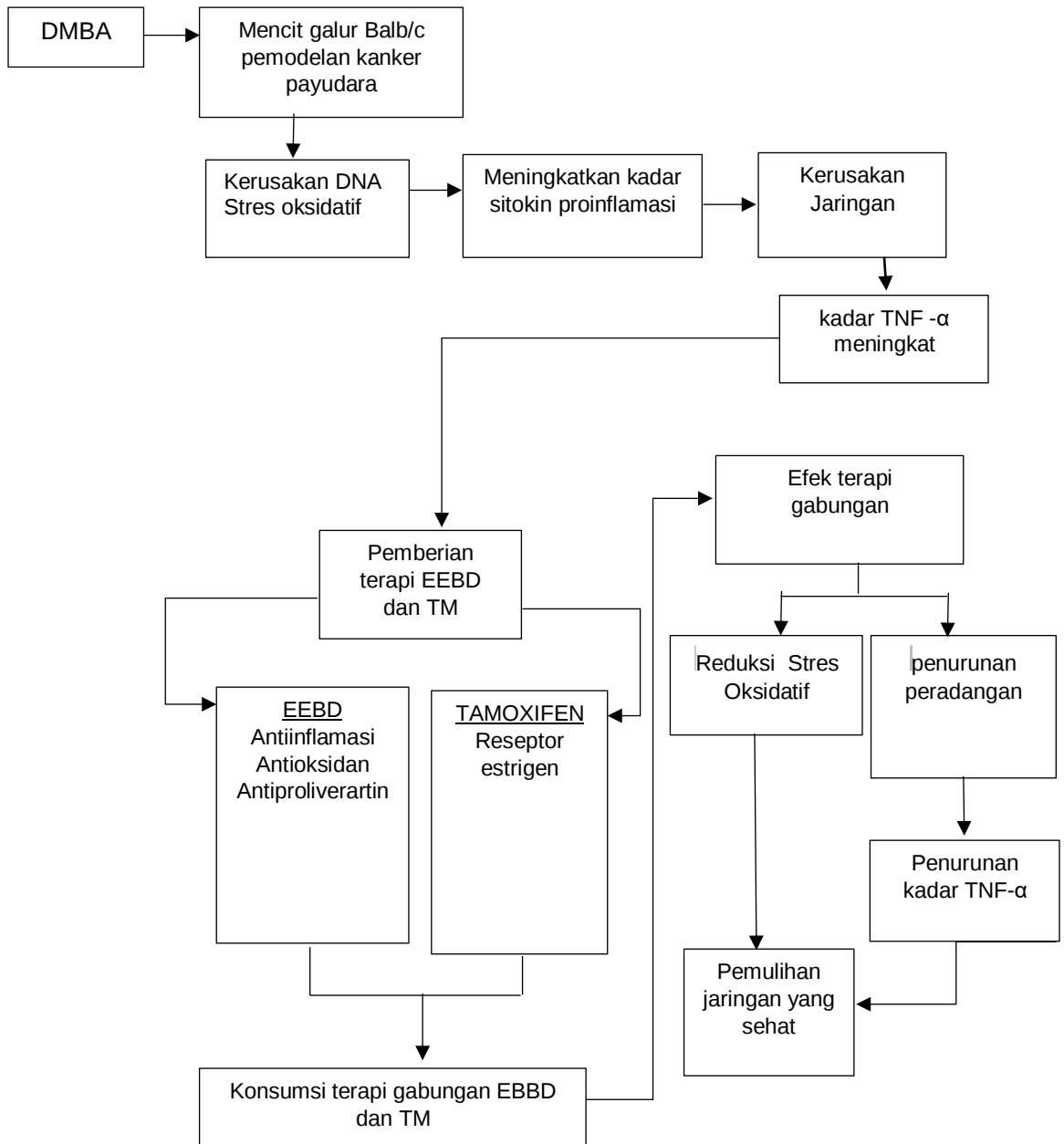
2.5.2 Pengaruh Kombinasi Terhadap Kadar TNF- α

Ekstrak Bawang Dayak diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat mediator peradangan, termasuk TNF- α , yang merupakan salah satu sitokin utama dalam respons peradangan kronis. Penurunan kadar TNF- α ini terjadi melalui penghambatan jalur molekuler penting, seperti NF- κ B, yang berperan dalam proses inflamasi (Kamarudin et al., 2021). Potensi anti-inflamasi ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol Bawang Dayak dapat menurunkan kadar CA 15-3, penanda tumor yang terkait dengan kanker payudara, pada model tikus dengan kanker payudara yang diinduksi oleh DMBA. Tamoxifen digunakan sebagai kontrol positif, yang terbukti efektif sebagai agen kemopreventif untuk kanker payudara. Pemberian EEBD menunjukkan hasil signifikan dalam menurunkan kadar CA 15-3, yang mengindikasikan potensi anti-inflamasi dan antikanker dari Bawang Dayak. Meskipun tidak ada pembahasan langsung mengenai interaksi atau kombinasi antara Bawang

Dayak dan Tamoxifen dalam menurunkan TNF- α , kemungkinan adanya efek sinergis dalam pengurangan inflamasi melalui kombinasi keduanya tetap terbuka. Senyawa aktif dalam Bawang Dayak, seperti flavonoid dan naftokuinon, yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi, dapat memperkuat efek anti-inflamasi yang dihasilkan oleh Tamoxifen, yang pada akhirnya dapat meningkatkan potensi keduanya dalam menurunkan TNF- α dan mendukung terapi kanker payudara (Efrem et al., 2024).

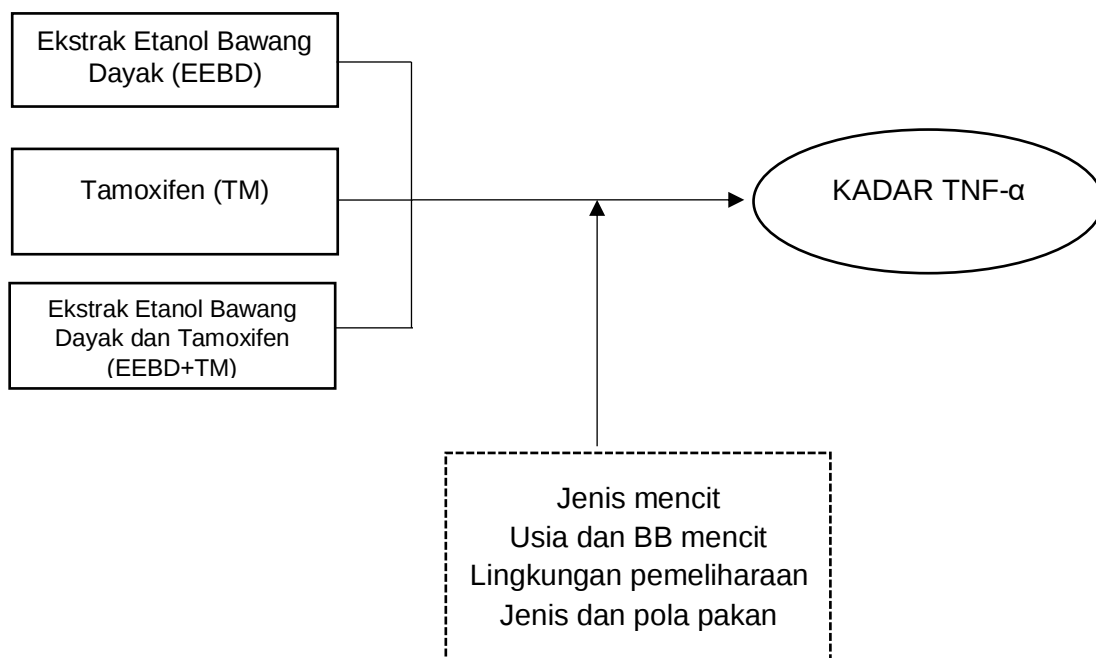
Lebih lanjut, pengurangan kadar TNF- α memainkan peran penting dalam memperlambat perkembangan kanker dengan mengurangi sinyal proinflamasi yang mendorong pertumbuhan dan penyebaran tumor. TNF- α terlibat dalam proses pertumbuhan tumor, pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), dan metastasis. Menurunkan kadar TNF- α dapat mengurangi peradangan serta menekan aktivasi faktor angiogenik seperti VEGF, yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung pertumbuhan tumor. Selain itu, pengurangan TNF- α juga membantu menurunkan proliferasi sel kanker, yang pada akhirnya memperlambat perkembangan kanker. Terapi yang menurunkan TNF- α , terutama jika digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi, berpotensi memperlambat perkembangan kanker dengan cara mengurangi peradangan dan angiogenesis, dua jalur utama yang mendukung proliferasi dan metastasis tumor (Silihe et al., 2023) dan (Abd El-Salam et al., 2023).

2.6 Kerangka Teori



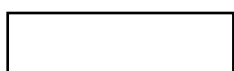
Gambar 2.3 : Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 : Kerangka Konsep

Keterangan :



: Variabel Independent



: Variabel Dependent



: Variabel Kontrol

2.8 Hipotesis

2.8.1 Ekstrak etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*), tamoxifen, dan kombinasinya efektif terhadap kadar TNF- α pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA

