

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu kanker dengan prevalensi tertinggi di dunia, terutama di kalangan wanita, dan terus menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan. Kanker payudara adalah pertumbuhan sel ganas pada jaringan payudara, yang berasal dari komponen kelenjar seperti epitel saluran, lobulus, jaringan lemak, pembuluh darah, serta sel saraf di area sekitar payudara (Sosnowska-Sienkiewicz dkk., 2024). Penyakit ini adalah salah satu jenis kanker yang paling sering menyerang wanita, berada di urutan kedua setelah kanker serviks (Rashmi dkk., 2022). Menurut data WHO, kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi secara global, mencapai 11,7% dari total kasus kanker atau sekitar 2,3 juta kasus per tahun, dengan tingkat kematian sebesar 6,9% (Sung dkk., 2021). Di Amerika Serikat, pada tahun 2024 diproyeksikan terdapat 2.001.140 kasus baru dan 611.720 kematian akibat kanker (Siegel dkk., 2024). Sementara itu, di Indonesia pada tahun 2022, kanker payudara mencakup 41,8% dari kasus kanker, dengan angka kematian mencapai 22.598 atau 14,4% dari total kematian akibat kanker (WRFC, 2022). Selain itu, berbagai faktor risiko kanker payudara meliputi kecenderungan genetik, perubahan hormonal, gaya hidup, dan pola reproduksi, seperti menstruasi dini, menopause terlambat, terapi hormon, konsumsi alkohol, merokok, dan obesitas. Selain itu, tingkat pendidikan dan status sosial ekonomi yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker payudara, terutama di negara maju (Obeagu & Obeagu, 2024a) dan (Choi dkk., 2023a).

Terkait dengan penelitian lebih lanjut, penggunaan DMBA (7,12-dimetilbenzo(a)antrasena) sebagai senyawa karsinogenik telah menjadi metode yang umum untuk menciptakan model kanker payudara pada hewan, khususnya mencit BALB/c. DMBA bekerja dengan memicu pembentukan tumor melalui mekanisme seperti aduksi DNA, mutasi gen, dan gangguan keseimbangan redoks seluler. Model ini dianggap sangat relevan karena menunjukkan kemiripan dengan kanker payudara pada manusia, baik dari segi histopatologi maupun jalur molekuler, termasuk aktivasi reseptor estrogen alfa (ER α) yang mengatur ekspresi gen target seperti *c-Myc* dan *Cyclin D1*. Selain itu, model ini memberikan wawasan penting tentang jalur genetik dan molekuler yang terlibat dalam karsinogenesis, seperti jalur *ras*, MAPK, dan Jak-STAT. Hal ini memungkinkan peneliti untuk meniru perkembangan dan penyebaran kanker payudara manusia serta mendukung pengujian berbagai terapi inovatif, seperti imunoterapi, terapi gen, dan terapi berbasis molekuler lainnya, termasuk pendekatan dengan mikro RNA. Sebagai contoh, senyawa seperti simvastatin dan pelargonidin telah menunjukkan potensi dalam mengecilkan tumor, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan kapasitas antioksidan, sehingga menjadi kandidat terapi kanker yang menjanjikan. Lebih jauh

lagi, mencit BALB/c memberikan peluang untuk mengeksplorasi respons kanker terhadap modifikasi genetik atau terapi yang menargetkan molekul kunci seperti reseptor estrogen, HER2, dan jalur karsinogenesis lainnya. Oleh karena itu, model kanker payudara berbasis DMBA pada mencit BALB/c tidak hanya relevan dalam penelitian, tetapi juga menawarkan platform yang potensial untuk mengembangkan terapi baru yang dapat diterapkan pada pengobatan manusia (Laskar dkk., 2023a),(Machida & Imai, 2021) dan (Rosdianto dkk., 2022).

Sementara itu, penelitian terkait kanker juga menyoroti pentingnya pengelolaan stres oksidatif yang diakibatkan oleh faktor lingkungan dan konsumsi bahan tertentu. Sebagai contoh, penggunaan monosodium glutamat (MSG) dalam jumlah berlebihan diketahui dapat meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif, yang memicu stres oksidatif dan nekrosis pada sel Sertoli dan Leydig, serta berpotensi menyebabkan infertilitas. Di sisi lain, senyawa alami seperti Ekstrak Bawang Dayak, yang kaya akan alkaloid dan flavonoid, telah terbukti mampu melindungi sel dari dampak spesies oksigen reaktif, sekaligus bertindak sebagai antioksidan yang efektif (Supomo et al., 2019). Lebih lanjut, penelitian juga menunjukkan bahwa kemoterapi kanker payudara di Indonesia kerap memberikan efek samping berupa nekrosis pada sel sehat dan sulit diakses oleh pasien dengan keterbatasan ekonomi. Oleh karena itu, senyawa anti-tumor dari sumber daya alam, seperti Bawang Dayak, menjadi perhatian utama dalam upaya mencari alternatif terapi kanker. Selain itu, metode budidaya tertentu diketahui dapat meningkatkan kandungan flavonoid pada Bawang Dayak, yang tidak hanya berfungsi sebagai imunostimulan tetapi juga memiliki potensi sebagai antioksidan dan agen antikanker (Nurkolis et al., 2024) (Atikah et al., 2023).

Di sisi lain, dalam konteks mekanisme pertahanan tubuh, inflamasi merupakan proses alami yang dirancang untuk merespons infeksi atau kerusakan jaringan. Ditandai dengan gejala seperti panas (*calor*), merah (*rubor*), bengkak (*tumor*), sakit (*dolor*), dan gangguan fungsi, inflamasi memainkan peran penting dalam perlindungan awal tubuh. Secara etimologis, kata *inflamasi* berasal dari bahasa Latin *inflammare*, yang berarti "menyalakan" atau "membakar," menggambarkan proses peradangan sebagai respons awal untuk menetralkan ancaman, yang kemudian seharusnya mereda secara spontan ketika ancaman tersebut berhasil diatasi (Oronsky dkk., 2022).

Namun, proses inflamasi yang berkepanjangan atau tidak terkontrol dapat berkontribusi pada berbagai kondisi kronis, termasuk kanker. Salah satu faktor kunci yang terlibat dalam peradangan adalah enzim cyclooxygenase-2 (COX-2), yang memainkan peran krusial dalam proses inflamasi dan pembelahan sel ("Piperine Acts as an Anticancer Agent by Reducing Cyclooxygenase-2 Activity and Inducing Apoptosis by Activating P53 in HeLa Cells," 2024). Pada kanker payudara, kadar COX-2 sering kali meningkat, dan hal ini berkaitan erat dengan perkembangan penyakit. COX-2 tidak hanya merangsang proliferasi sel kanker, memungkinkan sel-sel tersebut berkembang lebih cepat, tetapi juga memicu angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru. Pembuluh darah ini menyediakan suplai oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor, sehingga tumor dapat bertahan hidup, berkembang, dan menyebar ke jaringan lain. Dengan

demikian, peningkatan kadar COX-2 menjadi salah satu target penting dalam memahami dan menghambat perkembangan kanker payudara (Wei & Zhang, 2024).

Seiring dengan itu, pengobatan kanker payudara sering melibatkan penggunaan tamoxifen, yang merupakan salah satu obat yang telah terbukti efektif, khususnya pada pasien dengan kanker yang memiliki reseptor estrogen positif. Tamoxifen bekerja sebagai modulator selektif reseptor estrogen, yang menghambat stimulasi pertumbuhan sel kanker oleh hormon estrogen (Hammarström dkk., 2023a). Meskipun efektif, penggunaan jangka panjang tamoxifen dapat menyebabkan efek samping serius, seperti peningkatan risiko kanker endometrium dan tromboemboli. Oleh karena itu, upaya untuk mengurangi efek samping tersebut terus berkembang, termasuk dengan kombinasi agen-agen lain yang lebih aman, seperti ekstrak tumbuhan, yang menunjukkan potensi dalam terapi kanker (Howell & Howell, 2023) dan (Hammarström dkk., 2023a).

Salah satu ekstrak tumbuhan yang menjanjikan adalah Bawang Dayak, yang dikenal dengan sebutan lokal 'bawang hutan'. Tanaman herbal dari keluarga Iridaceae ini banyak ditemukan di Indonesia, khususnya di wilayah dengan kandungan sulfur tinggi di ketinggian antara 600 hingga 2000 meter di atas permukaan laut di pulau Kalimantan. Berbagai penelitian telah mengungkapkan potensi antioksidan dan sitotoksik dari senyawa bioaktif dalam *E. bulbosa*. Selain itu, bawang Dayak juga ditemukan memiliki manfaat sebagai agen antiinflamasi dan antikanker. Penelitian Mutiah et al. (2024) menunjukkan bahwa bawang Dayak mengandung senyawa-senyawa antikanker, seperti naftokuinon, flavonoid, antrakuinon, oxyresveratrol, dan trans-resveratrol, yang memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan. Senyawa-senyawa ini memengaruhi jalur pensinyalan penting seperti p53, MAPK, dan PI3K-Akt, yang berpotensi menjadikannya terapi tambahan untuk kanker payudara. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut melalui uji in vivo dan uji klinis diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya (Milliana et al., 2023) dan (Nurkolis dkk., 2024a).

Selain itu terdapat sejumlah kesenjangan yang dapat menjadi landasan penelitian ini. Penggunaan bahan alami seperti ekstrak Bawang Dayak dalam terapi kanker payudara belum dimanfaatkan secara optimal, terutama dalam memahami mekanisme molekuler seperti penghambatan kadar COX-2. Selain itu, studi mengenai kombinasi terapi Tamoxifen dengan ekstrak Bawang Dayak masih terbatas, khususnya untuk menilai efektivitas sinergisnya dalam menghambat pertumbuhan kanker dan mengatasi resistensi terhadap terapi. Penelitian eksperimental pada model hewan, seperti mencit BALB/c yang diinduksi DMBA, juga masih jarang dilakukan, sehingga diperlukan validasi in vivo untuk merepresentasikan kondisi fisiologis manusia secara lebih mendalam. Minimnya integrasi antara pendekatan in silico dan data in vivo juga menjadi celah yang signifikan dalam memahami interaksi molekuler dan potensinya untuk aplikasi klinis. Lebih lanjut, meskipun COX-2 berperan penting dalam jalur inflamasi terkait perkembangan kanker payudara, pengaruh kombinasi Tamoxifen dan Bawang Dayak terhadap jalur ini belum dieksplorasi secara komprehensif. Terakhir, penelitian mengenai resistensi Tamoxifen sebagai terapi konvensional masih

kurang mempertimbangkan pendekatan berbasis bahan alami sebagai alternatif potensial. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk menjawab kesenjangan-kesenjangan tersebut melalui pendekatan yang terintegrasi dan menyeluruh.

Seiring dengan itu, penelitian ini dilakukan dalam bentuk kolaborasi tim yang diharapkan nantinya dapat mempercepat proses penelitian, memperkuat validitas hasil, serta menghasilkan wawasan yang komprehensif tentang perbandingan pengaruh ekstrak bawang dayak dan terapi tamoxifen terhadap kanker payudara. Pada penelitian sebelumnya, meskipun bawang dayak memiliki konstituen aktif yang menjanjikan, namun konstituen tersebut belum sepenuhnya diidentifikasi dan mekanisme kerjanya masih belum terjelajahi. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada analisis metabolit, aktivitas biologis, dan mekanisme *in silico* atau pendekatan farmakoinformatik, serta validasi tambahan pada lini sel *in vitro*. Dalam ekstrak etanol umbi *E. bulbosa* (EBE), sepuluh senyawa diidentifikasi memiliki aktivitas penghambatan radikal dan berinteraksi dengan reseptor kanker berdasarkan simulasi docking molekuler dan analisis farmakologi jaringan. Konsisten dengan studi *in silico*, EBE dan avenasterol menunjukkan efek antiproliferatif terhadap sel kanker payudara manusia.

Berdasarkan temuan ini, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi ekstrak etanol Bawang Dayak dan terapi Tamoxifen terhadap penurunan kadar COX-2 pada model mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c yang menggunakan DMBA sebagai pemodelan kanker payudara. Dengan demikian, melalui penelitian ini, diharapkan dapat diketahui apakah kombinasi kedua agen tersebut memiliki efek sinergis untuk menurunkan kadar COX-2 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. Oleh karena itu, penelitian ini dapat memberikan wawasan baru tentang manfaat kesehatan dari ekstrak bawang dayak, sehingga dapat membantu penanganan kanker payudara melalui pengobatan konvensional.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan yang signifikan kadar COX-2 pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA setelah pemberian ekstrak etanol Bawang Dayak, tamoxifen, dan kombinasi keduanya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak Bawang Dayak dan terapi tamoxifen, baik secara individu maupun kombinasi, terhadap penurunan kadar COX-2 pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c pemodelan kanker payudara dengan induksi DMBA.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Menganalisis perbedaan efektivitas pemberian ekstrak Bawang Dayak, tamoxifen, dan kombinasi keduanya dalam menurunkan

kadar COX-2 pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan tentang efek ekstrak bawang dayak sebagai agen antikanker yang potensial, sekaligus memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme inflamasi pada kanker payudara.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini menjadi dasar untuk pengembangan terapi kombinasi antara obat herbal (bawang dayak) dan obat konvensional (tamoxifen) dalam pengobatan kanker payudara. Jika terbukti efektif, penggunaan bawang dayak dapat mengurangi dosis atau efek samping dari tamoxifen, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara.

1.4.3 Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber rujukan ilmiah bagi mahasiswa dan peneliti lain dalam mengembangkan penelitian serupa, serta memperkaya literatur terkait terapi kombinasi pada kanker payudara berbasis uji eksperimental dengan pendekatan biomolekuler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi

Kanker payudara adalah penyakit yang terjadi ketika sel-sel di jaringan payudara, terutama sel epitel yang melapisi saluran susu atau lobulus, mengalami mutasi genetik dan berkembang menjadi sel-sel ganas yang tumbuh tak terkendali. Sel-sel kanker ini dapat menyebar ke jaringan sekitar dan berpotensi metastasis ke organ lain seperti tulang, paru-paru, hati, dan otak. Penyakit ini sering dipicu oleh perubahan pada gen tertentu, seperti BRCA1 dan BRCA2, yang mengganggu regulasi siklus sel dan mempercepat pertumbuhan sel abnormal, menyebabkan pembentukan tumor. Kanker payudara adalah kondisi multifaktorial yang dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik, hormon, lingkungan, dan gaya hidup, serta sering dikaitkan dengan paparan hormon estrogen dalam jangka panjang. Penyakit ini mencakup berbagai sub tipe histologis, seperti karsinoma duktal in situ (DCIS) dan karsinoma lobular in situ (LCIS), yang merupakan bentuk awal. Pada dasarnya, kanker payudara ditandai oleh proliferasi sel-sel abnormal yang resisten terhadap sinyal apoptosis dan memiliki kemampuan untuk menginvasi jaringan sehat. (Baker dkk., 2024) (Obeagu & Obeagu, 2024b) dan (Choi dkk., 2023b)

2.1.2 Etiologi Kanker Payudara

Etiologi kanker payudara melibatkan sejumlah faktor risiko yang dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit ini. Berikut beberapa faktor utama yang berperan dalam etiologi kanker payudara payudara :

1. **Faktor Genetik dan Riwayat Hidup**
Mutasi genetik, terutama pada gen BRCA1 dan BRCA2, meningkatkan risiko kanker payudara. Riwayat keluarga dengan kanker payudara atau kanker ovarium juga bisa menjadi faktor risiko (Choi dkk., 2023b)
2. **Usia**
Resiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia, terutama pada wanita di atas 50 tahun.
3. **Hormon dan Riwayat Reproduksi**
Wanita yang mengalami menstruasi dini (sebelum usia 12) atau menopause lambat (setelah usia 55) memiliki risiko yang lebih tinggi karena paparan hormon estrogen yang lebih lama (Dhokotera dkk., 2024)
4. **Faktor Hormonal**
Kadar Kadar estrogen yang tinggi dapat merangsang proliferasi sel pada jaringan payudara, yang berujung pada peningkatan risiko kanker payudara. 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+).

5. Faktor gaya hidup

Konsumsi alkohol, obesitas, pola makan tidak sehat, diet tinggi lemak jenuh dan rendah serat dan kurang aktivitas fisik diketahui dapat meningkatkan risiko kanker payudara (Miricescu et al., 2020).

2.1.3 Patofisiologi Kanker Payudara.

Patofisiologi kanker payudara melibatkan perubahan seluler yang kompleks dan berawal dari transformasi sel normal menjadi sel kanker dan dapat menyebar dan merusak jaringan di sekitarnya, bahkan menyebar ke bagian tubuh lain (Obeagu & Obeagu, 2024c). Berikut patofisiologi dari kanker payudara :

1. Mutasi Genetik

Pada tahap awal, mutasi pada DNA sel payudara dapat menyebabkan perubahan dalam gen yang mengatur pertumbuhan dan kematian sel, seperti gen tumor suppressor (misalnya, p53) dan onkogen (seperti HER2). Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 juga berkontribusi pada risiko tinggi kanker payudara. Enzim COX-2 berperan dalam peradangan dan terbukti terlibat dalam patofisiologi kanker payudara (Sahu dkk., 2023).

2. Proliferasi sel yang tidak terkontrol

Akibat mutasi, mekanisme pengaturan siklus sel terganggu, yang memungkinkan sel-sel yang bermutasi untuk membelah diri tanpa kontrol. Sel-sel ini lolos dari mekanisme apoptosis (kematian sel terprogram) yang biasanya akan menghilangkan sel yang tidak normal, sehingga mereka terus berkembang biak (Garg dkk., 2024).

3. Angiogenesis

Sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun, Sel kanker memerlukan pasokan nutrisi yang konstan untuk terus tumbuh. Mereka merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) di sekitar jaringan kanker untuk memperoleh suplai oksigen dan nutrisi.

4. Respon Imun terganggu

Sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun, baik dengan mengubah ekspresi protein pada permukaan sel atau dengan menciptakan mikro lingkungan yang menekan aktivitas sel imun (Ghasempour & Freeman, 2023).

2.2 Siklooksigenase (COX-2)

Siklooksigenase (COX-2) adalah enzim yang berperan penting dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, senyawa yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk inflamasi, nyeri, dan perkembangan tumor (Kulesza dkk., 2023).

2.2.1 COX-2 dan Kanker Payudara

COX-2 diketahui berperan dalam perkembangan beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara. Ekspresi COX-2 yang tinggi sering ditemukan pada jaringan kanker payudara dan dikaitkan dengan agresivitas tumor yang lebih tinggi, tingkat metastasis yang meningkat, dan prognosis yang buruk (Khalil dkk., 2024). COX-2 berperan dalam memicu proses yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran sel kanker seperti :

1. Proliferasi sel : COX-2 meningkatkan produksi prostaglandin E2 (PGE2), yang merangsang proliferasi sel-sel kanker
2. Angiogenesis : PGE2 juga mendorong pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), yang menyediakan nutrisi untuk pertumbuhan tumor.
3. Penghambatan Apoptosis : COX-2 menghambat mekanisme apoptosis atau kematian sel terprogram, yang merupakan mekanisme tubuh untuk menghilangkan sel-sel abnormal.
4. Invasi dan Metastatis : COX-2 membantu migrasi dan invasi sel-sel kanker ke jaringan lain. meningkatkan potensi metastasis (Kulesza dkk., 2023)

2.2.2 Mekanisme COX-2 dalam mempromosikan kanker

Pada Kanker payudara enzim COX-2 meningkatkan produksi prostaglandin E2 (PGE2), yang kemudian mengaktifkan reseptor PGE2 (EP) pada permukaan sel kanker (Nasry, t.t.). Aktivasi jalur ini memicu sinyal di dalam sel yang memperkuat proses pertumbuhan, pembentukan pembuluh darah baru, dan melindungi sel dari apoptosis. Selain itu, COX-2 berinteraksi dengan faktor transkripsi seperti NF- κ B dan STAT3, yang mengendalikan gen-gen yang berperan dalam inflamasi dan pertumbuhan sel kanker (Kulesza dkk., 2023)

Lebih lanjut lagi, COX-2 juga dapat memengaruhi ekspresi enzim metaloproteinase matriks (MMP), yang berfungsi memecah matriks ekstraseluler, memungkinkan sel kanker bermigrasi ke jaringan lain. Dengan demikian, COX-2 berperan dalam meningkatkan kemampuan invasi dan metastasis sel kanker payudara (Wojtkowska dkk., 2024)

2.2.3 COX-2 sebagai biomarker dan target terapeutik pada kanker payudara.

Tingginya COX-2 juga dapat dikaitkan dengan meningkatnya risiko metastasis dan prognosis yang kurang baik sehingga COX-2 berpotensi menjadi biomarker untuk diagnosis dan penilaian prognosis pada kanker payudara ke jaringan lain. Dengan demikian, COX-2 berperan dalam meningkatkan kemampuan invasi dan COX-2 Kondisi ini menjadikan COX-

2 sebagai target yang menjanjikan dalam terapi kanker payudara, terutama pada kasus tumor yang menunjukkan ekspresi ekspresi COX-2 yang tinggi (Feriancová dkk., 2021).

2.2.4 **Inhibitor COX-2 dan efeknya pada kanker payudara**

Inhibitor COX-2 selektif, seperti celecoxib, telah diteliti sebagai agen potensial dalam pengobatan kanker payudara. Inhibitor ini bekerja dengan menghambat produksi PGE2 dan mengurangi aktivitas COX-2, yang pada akhirnya menekan inflamasi, angiogenesis, dan proliferasi sel kanker. Penelitian menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 dapat memperlambat pertumbuhan tumor dan menurunkan potensi metastasis, baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan terapi lain (Li dkk., 2020).

Namun, penggunaan jangka panjang inhibitor COX-2 memiliki risiko efek samping, termasuk peningkatan risiko gangguan kardiovaskular. Karena itu, kombinasi inhibitor COX-2 dengan agen antikanker lain, seperti terapi herbal menggunakan ekstrak etanol bawang dayak, sedang dieksplorasi untuk meningkatkan efektivitas terapi sambil mengurangi risiko efek samping (Kulesza dkk., 2023).

2.2.5 **Interaksi COX-2 dan Terapi hormon**

Pada kanker payudara yang dipengaruhi oleh estrogen (ER+), COX-2 berinteraksi dengan jalur hormon estrogen memperkuat respons proliferasi terhadap estrogen. Interaksi ini dapat menurunkan efektivitas terapi hormonal, seperti tamoxifen yang bekerja dengan menargetkan reseptor estrogen untuk menghambat pertumbuhan sel kanker (Tian dkk., 2024).

Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa menurunkan kadar COX-2 dapat meningkatkan respons terhadap terapi hormon dan memperlambat perkembangan tumor. Oleh karena itu, kombinasi terapi hormonal dengan inhibitor COX-2 dinilai efektif dalam mengontrol pertumbuhan tumor, terutama pada kanker payudara dengan reseptor estrogen positif (Giunashvili dkk., 2024).

2.2.6 **Potensi COX-2 dalam pengembangan terapi kanker**

Penelitian lanjutan diperlukan untuk mendalami peran COX-2 dalam lingkungan mikro tumor dan interaksinya dengan sel-sel imunitas tubuh. Pemahaman ini sangat penting untuk merancang strategi terapi yang lebih spesifik dan efektif, baik dalam bentuk obat kimia maupun kombinasi dengan bahan herbal.

Dalam studi terbaru kombinasi terapi konvensional dengan bahan herbal, seperti bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*), menunjukkan potensi dalam menurunkan kadar COX-2 dan memperlambat perkembangan kanker payudara. sehingga dapat memberikan pilihan terapi yang lebih aman dengan risiko efek samping yang lebih rendah.

2.3 **Pemodelan Kanker Payudara dengan DMBA**

DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) adalah senyawa karsinogenik yang sering digunakan untuk memicu kanker payudara pada model hewan, terutama mencit BALB/C. Senyawa ini berperan dengan menyebabkan mutasi titik dan mengaktifkan gen ras sehingga mengganggu keseimbangan oksidatif dalam sel

Proses ini mendorong perkembangan tumor yang menyerupai histopatologi dan tahap perkembangan kanker payudara manusia. Oleh karena itu, DMBA sering digunakan untuk meneliti mekanisme kanker dan menguji efektivitas dan 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 menginduksi kanker melalui aktivasi jalur AhR dan meningkatkan ekspresi gen metabolisme xenobiotik seperti CYP1A1 dan CYP1B1, yang menghasilkan senyawa mutagenik.
2. Keunggulan Model DMBA
Model ini meniru kondisi kanker manusia, mencakup perubahan genetik, serta digunakan untuk menguji agen kemopreventif seperti metformin.
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).

2.4 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

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 imuno-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 Biologi 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).

2.5 Ekstrak Bawang Dayak

2.5.1 Tanaman Bawang Dayak

Bawang dayak adalah tanaman herbal yang memiliki nama latin *Eleutherine Bulbosa* yang berasal dari Kalimantan, Indonesia. Tanaman ini dikenal dengan berbagai nama, seperti bawang sabrang, bawang hutan, atau bawang Dayak karena sering ditemukan di daerah-daerah hutan tropis Kalimantan. Nama "bawang" pada tanaman ini merujuk pada bentuk umbinya yang menyerupai bawang merah. Bawang Dayak memiliki umbi yang berbentuk bulat atau lonjong dan berwarna putih kekuningan. Umbi ini sering digunakan dalam pengobatan tradisional (Muthia dkk., 2021)

2.5.2 Kandungan Dalam Ekstrak 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. Penelitian ini menunjukkan potensi ekstrak bawang hutan, terutama avenasterol, sebagai terapi alami untuk kanker payudara (Nurkolis et al., 2024). 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 (Mutiah dkk., 2024)



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

2.5.3 Senyawa Bioaktif yang berkontribusi Dalam Menghambat COX-2

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

Tabel 2.1 : Hasil Uji Kandungan komposisi kimia dan kandungan Bawang Dayak

Kandungan	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.

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

2.5.4 Efek Ekstrak Bawang Dayak terhadap COX-2

Ekstrak Bawang Dayak memiliki potensi antiinflamasi yang kuat, terutama melalui penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2). COX-2 adalah enzim yang aktif dalam proses peradangan dan bertanggung jawab atas

produksi prostaglandin, zat proinflamasi yang menimbulkan rasa sakit, pembengkakan, dan inflamasi pada jaringan (El-Malah dkk., 2022). Aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker pada bawang dayak dipengaruhi oleh sejumlah komponen aktif yang berperan pada jalur biokimia tertentu :

1. Menghambat aktifitas COX-2

Komponen-komponen seperti eleutherine, eleutherol, dan isoeleutherol dalam bawang Dayak menunjukkan kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif. Senyawa bioaktif dalam ekstrak bawang dayak, seperti flavonoid (quercetin dan kaempferol), saponin, dan polifenol, dapat menghambat aktivitas COX-2. Penghambatan ini menurunkan produksi prostaglandin proinflamasi, sehingga dapat mengurangi rasa nyeri dan pembengkakan akibat peradangan. (Supomo et al., 2019b) dan (Poerwosusanta et al., 2022).

2. Mengurangi Ekspresi COX-2

Selain menghambat aktivitasnya, ekstrak bawang dayak juga dapat menurunkan ekspresi enzim COX-2 pada tingkat genetik. Flavonoid dan polifenol bekerja pada jalur sinyal inflamasi, sehingga menekan ekspresi COX-2 pada jaringan yang mengalami peradangan, yang berperan dalam penurunan respon inflamasi secara keseluruhan. Hal ini menunjukkan efek antiinflamasi bawang dayak, terutama dalam mengurangi kerusakan sel mesotelial setelah operasi laparoskopi pada tikus (Poerwosusanta et al., 2022).

3. Efek Antioksidan

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., 2019b).

2.5.5 Penelitian Mengenai Bawang Dayak dalam Kanker Payudara

Tabel 2.2 : Hasil Penelitian Terdahulu

Judul Penelitian	Nama Peneliti/ Tahun	Hasil Penelitian
Antioksidan, efek antitumor, antimetastasis, serta penghambatan aktivitas enzim kolagenase oleh ekstrak Eleutherine bulbosa (bawang dayak): Pendekatan melalui metode in vitro, in vivo, dan in silico.	Regildo Marcio Goncalves Da Silva, Caio Vismel Alves, Fernandes Cesar Balbosa	Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan Ekstrak menunjukkan kemampuan antioksidan yang kuat berdasarkan berbagai pengujian in vitro, seperti DPPH, FRAP, TBARS, dan pengikatan oksida nitrat (NO). Konsentrasi tertinggi (1.000 µg/mL) memberikan hasil terbaik, termasuk penghambatan peroksidasi lipid sebesar 79,42% dan aktivitas penangkapan radikal bebas (DPPH) hingga 89%. Pada uji in vitro terhadap sel melanoma murine B16F10-Nex2, ekstrak menunjukkan efek sitotoksik yang meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi, menghasilkan penurunan viabilitas sel yang signifikan. Sementara itu, uji in vivo pada tikus yang diinokulasi sel melanoma menunjukkan bahwa ekstrak secara substansial menekan penyebaran metastasis di paru-paru, terutama pada konsentrasi 1.000 µg/mL.
Aktifitas Antibakteri Bawang Dayak (<i>Eleutherine Bulbosa</i>) Terhadap Bakteri Patogen	Taira Dini Harlita,Oedjijono dan Ari Asnani Tahun: 2024	Penelitian dalam jurnal ini mengevaluasi aktivitas antibakteri ekstrak bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i>) terhadap bakteri patogen, termasuk <i>Staphylococcus aureus</i> yang kebal terhadap metisilin (MRSA), <i>Bacillus cereus</i> , <i>Shigella</i> sp., dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Ekstrak bawang Dayak dibuat menggunakan pelarut dengan polaritas berbeda (n-heksana, etil asetat, dan etanol) untuk mengekstraksi senyawa aktif yang berbeda. Ketiga ekstrak terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri yang diuji, dengan aktivitas hambatan tertinggi

		pada konsentrasi 10 mg/mL. Ekstrak etil asetat adalah yang paling efektif, terutama dalam menghambat <i>Bacillus cereus</i> dengan tingkat hambatan sebesar 139,58%, melebihi kontrol antibiotik sefadroksil. Ekstrak etil asetat menunjukkan empat senyawa aktif dengan nilai faktor retensi (Rf) tertentu, di mana dua di antaranya memiliki aktivitas antibakteri yang lebih kuat dibandingkan senyawa lainnya (Department of Biology, Faculty of Biology, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno, Karangwangkal 53123, Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia dkk., 2018).
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 (EBE) memiliki aktivitas antioksidan tinggi, menghambat reseptor HER2, PARP1, dan iNOS, serta menunjukkan efek antiproliferatif 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 dkk., 2024b)

2.6 Tamoxifen

2.6.1 Mekanisme Kerja Tamoxifen

Tamoxifen adalah modulator reseptor estrogen selektif yang berfungsi sebagai penghambat estrogen di jaringan payudara. Namun, obat ini juga memiliki efek seperti estrogen (agonis) pada jaringan endometrium, tulang, sistem pembekuan darah, dan metabolisme lipid. Efek samping tamoxifen yang umum diketahui termasuk gejala vasomotor dan keluhan pada vagina, efek samping serius yang jarang terjadi meliputi tromboemboli vena dan kanker endometrium, yang terakhir umumnya hanya ditemukan pada wanita pasca menopause (Howell & Howell, 2023).

2.6.2 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

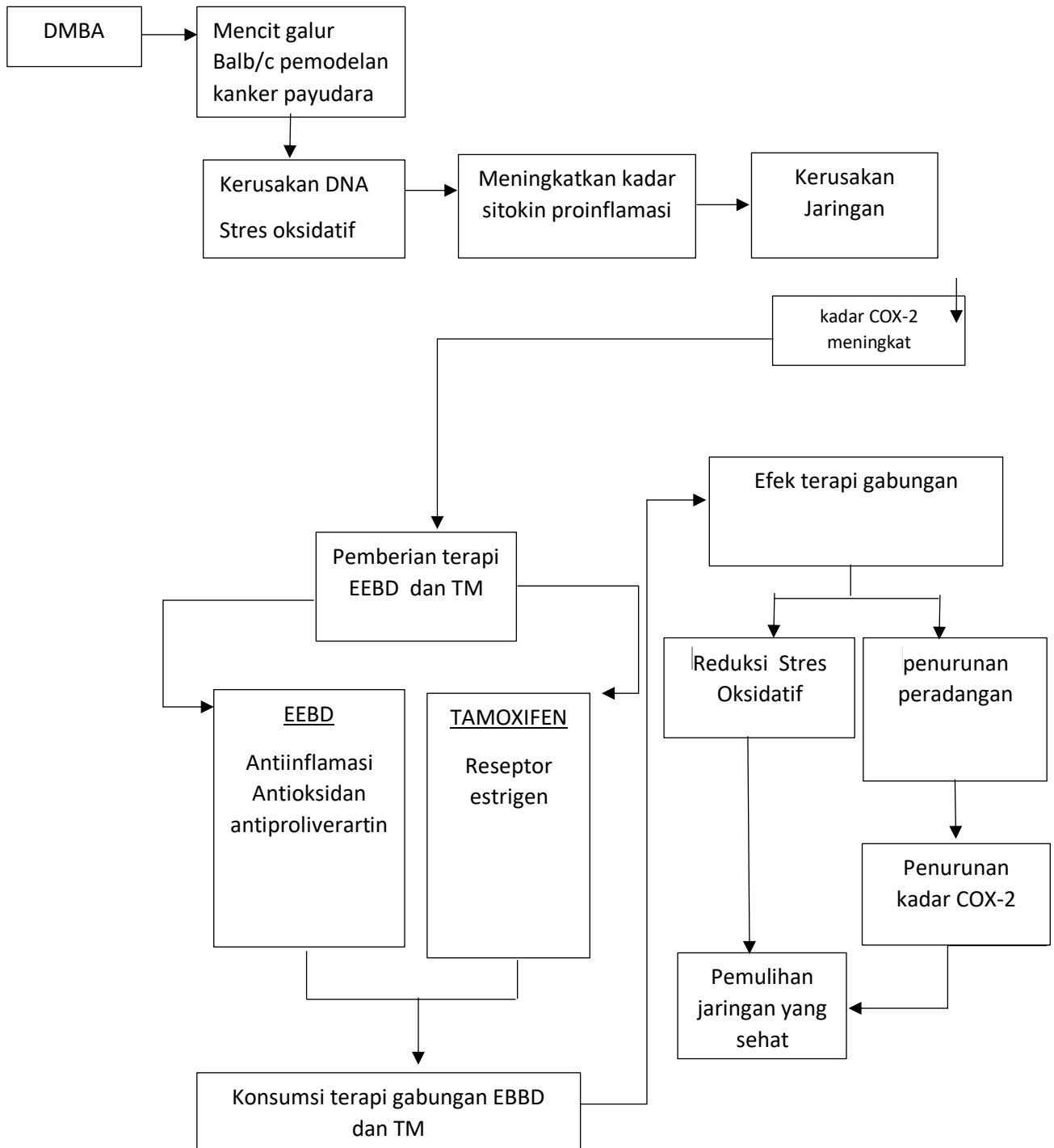
endoxifen, yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor estrogen (ER) dan berkontribusi pada efek antiestrogeniknya terhadap sel kanker payudara yang bergantung pada estrogen. Penelitian menunjukkan bahwa variasi genetik pada CYP2D6 dapat memengaruhi konsentrasi endoxifen dalam tubuh, dengan pasien 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).

2.6.3 Efek Samping Tamoxifen

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

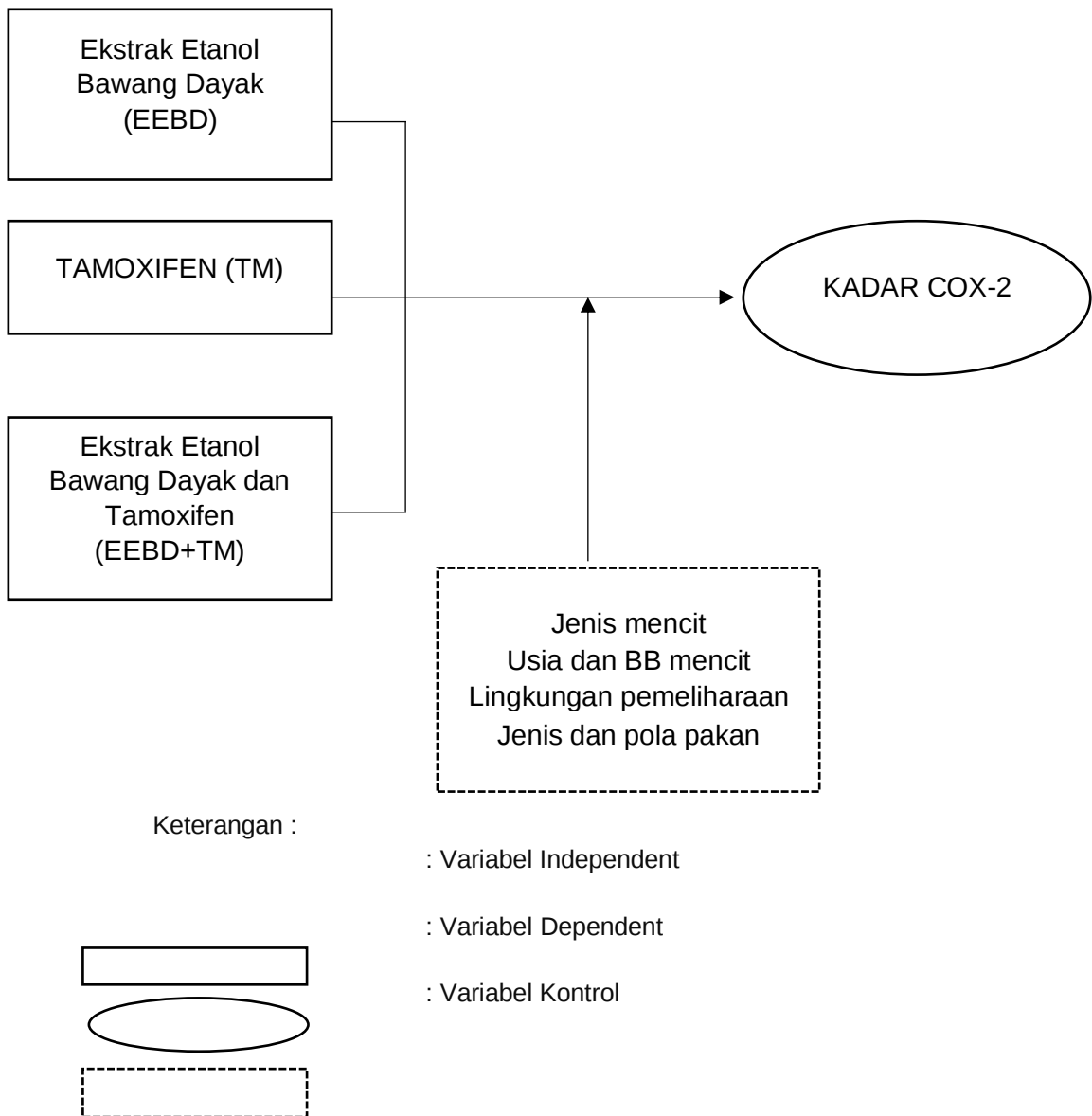
- a. Gangguan Kognitif : Tamoxifen dapat memengaruhi fungsi kognitif, terutama terkait memori verbal dan fungsi eksekutif. Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan Tamoxifen cenderung memiliki performa lebih rendah dalam tes memori dan kecepatan pemrosesan dibandingkan kelompok kontrol.
- b. Efek Neuropsikiatri : Tamoxifen juga berpotensi menyebabkan gangguan neuropsikiatri, termasuk perubahan suasana hati, yang dapat meningkatkan risiko depresi atau kecemasan. Namun, hubungan antara penggunaan Tamoxifen dan gejala depresi masih belum jelas, karena hasil penelitian bervariasi dan beberapa studi tidak menemukan kaitan yang signifikan.
- c. Pengaruh pada Sistem Dopamin : Tamoxifen diketahui menghambat transporter dopamin dan protein kinase C (PKC), yang dapat mengganggu regulasi neurotransmisi dopamin. Gangguan ini dapat memengaruhi suasana hati dan perilaku 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.

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.3 : Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 : Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

- 2.8.1** Ada perbedaan perbedaan efektivitas pemberian ekstrak Bawang Dayak, tamoxifen, dan kombinasi keduanya dalam menurunkan kadar COX-2 pada mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c model kanker payudara yang diinduksi DMBA.