






Open access article

## SINERGITAS EFEK KOMBINASI EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* Linn) DENGAN DOKSORUBISIN PADA SEL KANKER PAYUDARA MCF-7

*Synergistic Effect Of Combination Of Soursop Leaf Extract (Annona Muricata Linn) With Doxorubicin On MCF-7 Breast Cancer Cells*

### Penulis / Author (s)

Lukman <sup>1</sup> 	<sup>1</sup> Universitas Al Marisah Madani, Makassar, Indonesia
Hijral Aswad <sup>2,3</sup> 	<sup>2</sup> Universitas Megarezky, Makassar, Indonesia
Desy Ayu Lestari <sup>4</sup> 	<sup>3</sup> Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
Andi Paluseri <sup>1</sup> 	<sup>4</sup> Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan ISFI Banjarmasin, Banjarmasin, Indonesia

Koresponden : Lukman<sup>1</sup> 

e-mail korespondensi: [lukman@univeral@ac.id](mailto:lukman@univeral@ac.id)

Submitted: 09-08-2024

Accepted: 25-09-2024

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v20i2.832>

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Anticancer;  
MCF-7;  
Soursop;  
Synergistic;

#### Kata Kunci

Anti kanker;  
MCF-7;  
Sinergitas;  
*A. muricata*;

### ABSTRACT / ABSTRAK

Doxorubicin is the first line of cancer treatment but has very serious side effects such as hair loss, kidney damage and liver function abnormalities. One strategy to reduce these side effects is to combine doxorubicin with medicinal plants with anti-cancer properties such as soursop leaves (*Annona muricata* Linn). The aim of this research is to determine the synergistic effect of the combination of soursop leaf extract with doxorubicin to inhibit the growth of MCF-7 breast cancer cells. Soursop leaves were extracted with 96% ethanol while the anti-cancer test used the MTT method. The results of the study showed that soursop leaf extract had anti-cancer properties with  $IC_{25}$  and  $IC_{50}$  respectively being  $29.36 \pm 1.16$  and  $58.75 \pm 2.35$   $\mu\text{g/mL}$  while doxorubicin was  $1.34 \pm 0.04$  and  $2.76 \pm 0.03$   $\mu\text{g/mL}$ . The combination of soursop leaf extract and doxorubicin showed a value of 0.8-1.0 (moderate synergistic). So it can be concluded that the combination of soursop leaf extract and doxorubicin shows a synergistic effect.

Doksorubisin merupakan lini pertama pengobatan penyakit kanker akan tetapi memiliki efek samping sangat serius seperti kerontokan rambut, kerusakan ginjal dan kelainan fungsi hati. Salah satu strategi untuk mengurangi efek samping tersebut dengan mengombinasikan doksorubisin dengan tanaman obat berkhasiat anti kanker seperti daun sirsak (*Annona muricata* Linn). Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek sinergitas kombinasi ekstrak daun *A. muricata* dengan doksorubisin untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7. Daun *A. muricata* diekstraksi secara maserasi menggunakan etanol 96%. Aktivitas

anti kanker diuji menggunakan metode MTT. Uji sinergitas dilakukan dengan mengombinasikan antara IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub> dari ekstrak daun *A. muricata* dengan doksorubisin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *A. muricata* berkhasiat sebagai anti kanker dengan nilai IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub> secara berturut-turut adalah 29,36 ± 1,16 dan 58,75 ± 2,35 µg/mL dibandingkan dengan doksorubisin sebesar 1,34 ± 0,04 dan 2,76 ± 0,03 µg/mL. Kombinasi antara ekstrak etanol daun *A. muricata* dengan doksorubisin menunjukkan nilai 0,8 - 1,0 (sinergis sedang). Sehingga dapat disimpulkan bahwa kombinasi antara ekstrak etanol daun *A. muricata* dengan doksorubisin menunjukkan efek yang sinergis

## PENDAHULUAN

Kasus kematian akibat penyakit kanker semakin menunjukkan peningkatan terutama dinegara-negara maju dan berkembang seperti Indonesia. Kanker bahkan menjadi penyebab kedua kematian akibat penyakit tidak menular setelah penyakit jantung (Sung *et al.*, 2021). Kanker ditandai dengan pembelahan sel yang berlebih dan menunjukkan suatu benjolan. Benjolan tersebut semakin lama akan semakin membesar sehingga mendesak organ lain bahwa mengambil alih fungsi dari organ tersebut (Upadhyay, 2021).

Kanker payudara dan mulut rahim merupakan penyebab utama kematian pada perempuan. Diperkirakan pada tahun 2050 jumlah kematian akibat kanker payudara pada perempuan naik menjadi 12,5% atau 2,7 juta angka kematian (Siegel *et al.*, 2023). Ada banyak strategi untuk mengobati kanker salah satunya dengan pemberian kemoterapi seperti doksorubisin. Sekarang ini doksorubisin merupakan pilihan utama pengobatan kanker.

Doksorubisin menghambat kerja dari enzim topoisomerase tipe 2. Pada sel kanker, enzim topoisomerase tipe 2 diperlukan untuk proliferasi sel. Meskipun terbukti efektif akan tetapi doksorubisin memiliki efek samping yang sangat serius sehingga diperlukan alternatif pengobatan lain seperti penambahan terapi suportif atau mengombinasikan dengan obat lain yang terbukti berkhasiat (Marinello *et al.*, 2018; Sritharan dan Sivalingam, 2021; Taymaz-Nikerel *et al.*, 2018).

Salah satu tanaman obat yang telah terbukti khasiatnya sebagai obat anti kanker adalah daun sirsak dengan nama Latin *Anona muricata* Linn. Secara tradisional masyarakat menggunakan rebusannya untuk mengobati benjolan yang muncul. Kandungan utama dari daun *A. muricata* adalah flavonoid, fenolik, tanin dan saponin. Flavonoid dengan rantai hidroksilnya (-OH) mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas penyebab kanker (Hasan *et al.*, 2022). Selain itu, *A. muricata* juga

memiliki nutrisi yang lengkap dan dibutuhkan oleh tubuh seperti mulai dari kalsium, protein, serat dan juga kaya akan vitamin seperti vitamin B dan asam askorbat. Uji *in vitro* ekstrak daun *A. muricata* menunjukkan bahwa sangat toksik terhadap sel kanker T47D (Fatmawati *et al.*, 2018). Senyawa aktif yang telah dilaporkan yang terkandung dalam daun *A. muricata* dan berkhasiat anti kanker adalah asetogenin. Asetogenin mampu menghambat proliferasi sel kanker dengan cara menurunkan pengambilan adenosin tri fosfat (ATP) dari sel kanker sehingga sel kanker kekurangan energi. Doking molekul menunjukkan bahwa asetogenin dalam daun *A. muricata* memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor Bcl-XI sehingga mampu menginduksi apoptosis pada jalur interistik (Jacobo-Herrera *et al.*, 2019; Nordin *et al.*, 2021).

Mengombinasikan dua senyawa obat atau lebih dalam suatu terapi perlu mendapatkan perhatian serius. Hal ini disebabkan karena kombinasi tersebut dapat menunjukkan efek yang lain seperti saling meniadakan efek sehingga tidak memberikan khasiat (efek antagonis) ataukah saling mendukung sehingga menimbulkan efek yang lebih bagus (efek sinergis) (Calzetta dan Koziol-White, 2021). Secara umum kombinasi obat dilakukan terhadap 2 atau lebih yang memiliki efek sinergi namun memiliki toksisitas yang rendah ataupun masih dapat ditoleransi oleh pasien dibandingkan dengan pemberian tunggal. Oleh karena itu penggunaan kombinasi obat diperlukan dengan mempertimbangkan efek yang lebih baik (Duarte dan Vale, 2022).

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek sinergitas antara ekstrak daun *A. muricata* dengan doksorubisin untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7 menggunakan metode 3-[4,5-dimetiltiazol-2-yl]-2,5 difenil tetrazolium bromida (MTT).

## METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian seperti *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), *fetal bovine serum* (FBS), MTT, penisilin-streptomisin, amfoterisin B, tripsin – etilen diamin tetra asetat (EDTA) dan dimetil sulfoksida (DMSO) diperoleh dari Gipco. Aquadest diperoleh dari OneMed Surabaya.

### Pengambilan dan penyiapan sampel

Sampel berupa daun *A. muricata* diperoleh dari Kabupaten Enrekang pada bulan September 2023. Daun yang dipetik adalah daun yang masih muda, tidak cacat, berwarna hijau dan mendapatkan sinar matahari langsung. Daun selanjutnya dicuci menggunakan air mengalir untuk menghilangkan debu atau pasir yang menempel selanjutnya dilakukan sortasi basah. Daun dikeringkan menggunakan oven simplisia pada suhu 40 °C dan dilakukan pengecilan ukuran hingga didapatkan simplisia.

### Pembuatan ekstrak

Sejumlah 500 g simplisia dimasukkan ke dalam wadah maserasi dan ditambahkan dengan 5 L pelarut etanol 96%. Maserasi dilakukan selama 3 hari di tempat terlindung matahari langsung dan diaduk sesekali. Setelah 3 hari, selanjutnya disaring menggunakan kertas saring Whatman, filtrat selanjutnya dilakukan remaserasi. Semua filtrat dikumpulkan dan dikeringkan menggunakan *rotary evaporator* (Buchi) pada suhu 30 °C hingga didapatkan ekstrak kental.

### Pembuatan sub kultur

Stok sel kanker MCF-7 dikeluarkan dari kulkas dan dicairkan hingga suhu ruangan dan ditambahkan dengan medium DMEM dan disentrifus. Pelet disuspensikan kembali dengan medium DMEM yang telah ditambahkan suplemen 10% FBS; 1% penisilin-streptomisin; 0,5% amfoterisin B; dimasukkan ke dalam botol kultur dan diinkubasi menggunakan inkubator CO<sub>2</sub> pada suhu 37 °C hingga konfluens.

### Panen sel

Sel yang telah konfluens ditambahkan dengan larutan 0,25% tripsin - EDTA dan didiamkan selama 5 menit atau hingga sel terangkat dari dasar botol kultur. Tripsin - EDTA dinon aktifkan dengan penambahan medium DMEM. Sel selanjutnya dihitung menggunakan hemositometer dan dilakukan pengenceran hingga didapatkan konsentrasi sel sebanyak 10<sup>3</sup> sel/mL.

### Uji toksisitas dengan metode MTT

Uji toksitas dengan metode MTT didasarkan pada metode yang dikembangkan oleh Plasay dan Muslimin (2024) dengan sedikit modifikasi (Plasay dan Muslimin, 2024).

Sebanyak 100 µL suspensi sel (10<sup>3</sup> sel/mL) dimasukkan ke dalam sumuran 96 dan diinkubasi selama 1 x 24 jam. Medium dibuang dan ditambahkan 100 µL larutan ekstrak daun *A. muricata* pada 7 variasi konsentrasi (7,81; 15,63; 31,25; 62,50; 125,00; 250,00; dan 500,00 µg/mL) dan diinkubasi selama 1 x 24 jam. Setiap sumuran ditambahkan dengan 100 µL larutan MTT (0,5 mg/mL) dan diinkubasi selama 4 jam. Sebanyak 100 µL larutan SDS 10% dimasukkan dan diinkubasi selama 1 x 24 jam pada tempat gelap. Absorbansi setiap sumuran diukur menggunakan *Micropalte reader* (BioTek ELx808) pada λ 595 nm. Doksorubisin diencerkan hingga didapatkan konsentrasi 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; dan 6,00 µg/mL. Selanjutnya dilakukan uji toksisitas sebagaimana pada uji toksisitas daun *A. muricata*.

### Perhitungan IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub>

Nilai IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub> dihitung menggunakan aplikasi GraphPad 8.0 dengan menggunakan persamaan regresi Fit Spline.

### Uji sinergitas

Uji sinergitas dilakukan sebagaimana pada uji toksisitas akan tetapi menggunakan kombinasi konsentrasi IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub> dari masing-masing sampel.

### Analisis data dan uji statistik

Data disajikan dalam bentuk rata-rata dan standar deviasi (SD) dari 3 ulangan independen. Sinergitas dihitung dengan membagi persen penghambatan kombinasi dengan nilai teoritis. Kategori sinergitas didasarkan pada kriteria Bijnsdorp. Suatu obat dikatakan memiliki efek sinergi sangat kuat jika nilai sinergitas kecil dari 0,1 (< 0,1); nilai sinergitas 0,1 – 0,3 artinya efek sinergis kuat; nilai sinergitas 0,3 – 0,7 artinya efek sinergis; nilai sinergitas 0,7 – 0,85 artinya efek sinergis sedang; nilai sinergitas 0,85 – 0,9 artinya efek sinergis ringan; nilai sinergitas 0,9 – 1,1 artinya efek mendekati adiktif; nilai sinergitas 1,1 – 1,2 artinya efek antagonis ringan; nilai sinergitas 1,2 – 1,45 artinya efek antagonis ringan; nilai sinergitas 1,45 – 3,3 artinya efek antagonis; nilai sinergitas 3,3 - 10 artinya efek antagonis kuat; dan nilai sinergitas > 10 artinya efek antagonis sangat kuat (Bijnsdorp *et al.*, 2011).

## HASIL

Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa baik ekstrak etanol daun *A. muricata* maupun doksorubisin sangat toksik terhadap sel kanker MCF-7. Semakin tinggi konsentrasi yang dipergunakan maka semakin tinggi pula efek penghambatannya. Pada konsentrasi 7,81 µg/mL ekstrak etanol daun *A. muricata* mampu menghambat pertumbuhan sel kanker hingga

5,05 ± 2,19% dan mencapai hingga 100% kematian pada konsentrasi 250,00 µg/mL (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *A. muricata* berpotensi sebagai anti kanker. Dibandingkan dengan doksorubisin, nilai penghambatannya jauh lebih tinggi

Tabel 1. Persen penghambatan ekstrak etanol daun *A. muricata* terhadap sel kanker MCF-7

Konsentrasi (µg/mL)	Replikasi (%Penghambatan)			Rata2 dan Sd nya
	1	2	3	
<b>Ekstrak etanol daun <i>A. muricata</i></b>				
7,81	6,32	6,32	2,53	5,05±2,19
15,63	9,74	14,14	10,72	11,53±2,31
31,25	26,85	27,47	26,85	27,06±0,35
62,50	55,09	52,40	51,06	52,85±2,05
125,00	88,83	86,63	86,27	87,25±1,39
250,00	98,86	99,23	99,35	99,14±0,25
500,00	99,96	99,96	99,59	99,84±0,21
<b>Doksorubisin</b>				
0,5	7,17	5,83	4,36	5,79±1,41
1	16,59	19,52	18,30	18,13±1,47
2	35,90	35,41	41,40	37,57±3,33
3	54,85	55,09	49,96	53,30±2,90
4	67,93	67,81	65,85	67,20±1,17
5	79,30	80,40	80,77	80,15±0,76
6	97,27	97,64	97,76	97,56±0,25

Aktivitas anti kanker suatu senyawa dinyatakan dengan nilai IC<sub>50</sub>. Semakin kecil nilai IC<sub>50</sub> maka semakin aktif pula senyawa tersebut. Hasil perhitungan IC<sub>50</sub> menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *A. muricata* masuk kategori kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 58,75 ± 2,35 µg/mL sedangkan nilai IC<sub>25</sub> sebesar 29,36 ± 1,16 µg/mL (Tabel 2). Dibandingkan dengan doksorubisin, nilai IC<sub>50</sub>nya jauh lebih rendah dibandingkan ekstrak etanol daun *A. muricata* sebesar 2,76 ± 0,03 µg/mL (21x lebih aktif dibandingkan dengan ekstrak daun *A. muricata*) sedangkan nilai IC<sub>25</sub> sebesar 1,34 ± 0,04 µg/mL.

Tabel 2. Perbandingan nilai IC<sub>25</sub> dan IC<sub>50</sub> antara ekstrak etanol daun *A. muricata* dengan doksorubisin terhadap sel kanker MCF-7

	Ekstrak daun <i>A. muricata</i>	Doksorubisin
IC <sub>25</sub> (µg/mL)	29,36±1,16	1,34±0,04
IC <sub>50</sub> (µg/mL)	58,75±2,35	2,76±0,03

dibandingkan dengan ekstrak daun *A. muricata*. Pada konsentrasi 0,50 µg/mL doksorubisin mampu menghambat pertumbuhan sel kanker hingga 5,79 ± 1,41 % dan mencapai hingga 100% kematian pada konsentrasi 6 µg/mL.

Untuk mengombinasikan doksorubisin dengan ekstrak etanol daun *A. muricata* perlu dilakukan pemeriksaan sinergitas. Uji ini dilakukan untuk mengetahui efek kombinasi dari kedua senyawa tersebut sedangkan penilaian efek kombinasi didasarkan pada tabel Bijnsdorp. Hasil penelitian uji sinergitas dapat dilihat pada Tabel 3. Indeks sinergitas antara ekstrak etanol daun *A. muricata* dan doksorubisin berada dalam kisaran 0,8 hingga 1,0. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi keduanya masuk ke dalam kategori sinergis sedang.

Tabel 3. Indeks sinergitas kombinasi ekstrak etanol daun *A. muricata* dengan doksorubisin

Sampel uji	Ekstrak daun <i>A. muricata</i>	
	IC <sub>25</sub>	IC <sub>50</sub>
Dokso-rubisin	IC <sub>25</sub>	0,8
	IC <sub>50</sub>	0,8

## PEMBAHASAN

Penyakit kanker telah menjadi masalah baru di era sekarang ini. Jumlah penderita dan kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker setiap tahunnya mengalami peningkatan. Jenis kanker terbanyak yang diderita oleh perempuan adalah kanker payudara (Łukasiewicz *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2024). Sehingga diperlukan upaya pencegahan ataupun pengobatan sedini mungkin. Doksorubisin merupakan obat pilihan lini pertama pada pengobatan kanker. Di pasar, doksorubisin tersedia dalam bentuk sediaan vial dengan dosis 50 mg/25 mL (Dewidar *et al.*, 2023). Doksorubisin sangat efektif digunakan pada pengobatan kanker terutama kanker payudara. Akan tetapi menyisakan banyak efek samping yang serius yang sulit ditoleransi oleh pasien. Efek samping muncul misalnya perlambatan pertumbuhan sel terutama sel eritrosit, toksik terhadap hati, kerusakan ginjal dan penurunan albumin plasma (Marinello *et al.*, 2018). Kombinasi antara obat kemoterapi diharapkan meningkatkan sensitivitas obat tersebut terhadap sel kanker payudara. Selain itu, kombinasi juga diharapkan menurunkan atau meminimalkan efek samping yang timbul.

Masyarakat yang hidup di pedesaan dan jauh dari jangkauan pelayanan kesehatan dasar umumnya menggunakan tanaman untuk



mengobati kanker salah satunya *A. muricata*. Masyarakat menggunakan *A. muricata* untuk mengobati kanker dan bisul dengan cara merebus daunnya dan meminumnya secara teratur (Mutakin *et al.*, 2022). Efektivitas suatu bahan sebagai kandidat obat kanker dapat dilihat dari nilai  $IC_{50}$ . Nilai  $IC_{50}$  menunjukkan kemampuan suatu bahan untuk membunuh atau menghambat lima puluh persen sel kanker sedangkan nilai  $IC_{25}$  menunjukkan kemampuan suatu bahan untuk membunuh atau menghambat dua puluh lima persen sel kanker (González-Larrazza *et al.*, 2020). Nilai  $IC_{50}$  dapat dikategorikan ke dalam beberapa kelompok seperti nilai  $IC_{50}$  dalam rentang 50 – 100  $\mu\text{g/mL}$  masuk ke dalam kategori kuat (Lukman *et al.*, 2021).

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa nilai  $IC_{50}$  ekstrak etanol daun *A. muricata* adalah  $58,75 \pm 2,35 \mu\text{g/mL}$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa aktivitas anti kanker ekstrak etanol daun *A. muricata* masuk dalam kategori kuat dan berpotensi sebagai kandidat obat anti kanker sedangkan doksorubisin masuk ke dalam kategori sangat kuat ( $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ ). Bhanuwati dan Pakpahan melaporkan bahwa ekstrak etanol daun *A. muricata* bersifat toksik terhadap sel kanker HSC-3 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 101,32  $\mu\text{g/mL}$  (Bhanuwati dan Pakpahan, 2022). Ibrahim *et al.* dalam penelitiannya melaporkan bahwa ekstrak etanol daun *A. muricata* bersifat toksik khususnya terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 117,87  $\mu\text{g/mL}$  (Ibrahim *et al.*, 2020). Ada perbedaan aktivitas umumnya disebabkan oleh lokasi pengambilan sampel tanaman. Dibandingkan dengan ekstrak etanol daun *A. muricata*, doksorubisin bersifat sangat toksik terhadap sel kanker MCF-7. Hal ini sejalan dengan penelitian yang diungkapkan oleh Hanifah dan Da'i, nilai  $IC_{50}$  doksorubisin sebesar 3,58  $\mu\text{g/mL}$  (Hanifah dan Da'i, 2022).

Adanya aktivitas anti kanker yang kuat dari ekstrak etanol daun *A. muricata* melatarbelakangi untuk mengombinasikannya dengan doksorubisin. Kombinasi antara dua atau lebih senyawa obat dapat memunculkan beberapa efek seperti sinergis dan antagonis. Sinergis jika kombinasi kedua senyawa tersebut menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi sendiri-sendiri. Sebaliknya dikatakan antagonis jika kombinasi kedua senyawa tersebut menunjukkan aktivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi sendiri-sendiri (Bijnsdorp *et al.*, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol daun *A. muricata* dengan doksorubisin menunjukkan efek sinergis

sedang sehingga berpotensi sebagai terapi kombinasi tambahan untuk menurunkan efek samping doksorubisin. Hasyim *et al.* (2023) mengungkapkan bahwa kombinasi antara doksorubisin dengan nanopartikel alginat ekstrak etanol daun *A. muricata* bersifat sinergis sangat kuat terhadap sel kanker serviks uteri HeLa (Hasyim *et al.*, 2023). Sensitivitas doksorubisin terhadap sel kanker payudara dapat ditingkatkan oleh ekstrak melalui penghambatan aktivitas Bcl-2, *mammalian target of rapamycin* (mTOR), JNK1 dan meningkatkan ekspresi p21 (Ghanem *et al.*, 2023). Bcl-2 merupakan suatu protein yang membantu mengendalikan dan mengontrol kematian sel secara terprogram atau apoptosis yang kode gennya ditemukan pada kromosom 18 (Yamamoto *et al.*, 2023). mTOR atau disebut juga sebagai target mekanistik rapamisin merupakan anggota dari famili protein kinase yang terkait dengan fosfatidilinositol 3-kinase. Secara fisiologi, mTOR mengatur siklus, proliferasi, pertumbuhan, dan kelangsungan hidup sel serta sintesis protein dan metabolisme glukosa. Sehingga mutasi pada gen mTOR sangat erat kaitannya dengan penyakit kanker (Zou *et al.*, 2020). JNK1 merupakan protein yang terlibat dalam regulasi banyak aktivitas seluler mulai dari ekspresi gen hingga kematian sel terprogram (apoptosis). JNK1 mengatur aktivitas beberapa faktor transkripsi, termasuk c-Jun, ATF-2, Elk-1, p53, dan c-Myc, serta faktor-faktor lain, seperti anggota keluarga Bcl-2 (Liu *et al.*, 2004).

## KESIMPULAN

Uji sinergitas yang telah dilakukan terhadap ekstrak daun *A. muricata* dan doksorubisin menunjukkan bahwa kombinasi keduanya efek sinergitas sedang dengan nilai indeks sinergitas 0,8 - 1,0. Ekstrak etanol daun *A. muricata* toksik terhadap sel kanker MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar  $58,75 \pm 2,35 \mu\text{g/mL}$  sedangkan doksorubisin sebesar  $1,34 \pm 0,04 \mu\text{g/mL}$  kategori sangat kuat.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah Madani dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin atas fasilitas dan kesempatan yang telah diberikan.

## DAFTAR PUSTAKA

Bhanuwati AV, Pakpahan A. 2022. Cytotoxic test of different solvents of soursop (*Annona muricata*) leaf extract against HSC-3 cell line. *Dental J*, 55(3); 130-36.

- Bijnsdorp IV, Giovannetti E, Peters GJ. 2011. Analysis of drug interactions, in: Cree, IA, *Cancer cell culture: Methods and protocols*. Humana Press. Totowa, New Jersey.
- Calzetta L, Koziol-White C. 2021. Pharmacological interactions: Synergism, or not synergism, that is the question. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2; e100046.
- Dewidar SA, Hamdy O, Soliman MM, El Gayar AM, El-Mesery M. 2023. Enhanced therapeutic efficacy of doxorubicin/cyclophosphamide in combination with pitavastatin or simvastatin against breast cancer cells. *Med Oncol*, 41(1); e7.
- Duarte D, Vale N. 2022. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 3; e100110.
- Fatmawati D, Suparmi, Yusuf I, Israhanto. 2018. Selektivitas antikanker ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada lini sel kanker payudara. *Bio-site*, 4(2); 78-83.
- Ghanem A, Ali MA, Elkady MA, Abdel Mageed SS, El Hassab MA, El-Ashrey MK, Mohammed OA, Doghish AS. 2023. *Rumex vesicarius* L. boosts the effectiveness of sorafenib in triple-negative breast cancer by downregulating BCL2, mTOR, and JNK, and upregulating p21 expression. *Pathol Res Pract*, 250(Oct); e154807.
- González-Larrazza PG, López-Goerne TM, Padilla-Godínez FJ, González-López MA, Hamdan-Partida A, Gómez E. 2020. IC<sub>50</sub> evaluation of platinum nanocatalysts for cancer treatment in fibroblast, HeLa, and DU-145 cell lines. *ACS Omega*, 5(39); 25381-89.
- Hanifah ZN, Da'i M. 2022. Uji aktivitas sitotoksik kombinasi doksorubisin dan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) terhadap sel MCF-7. *Usadha Journal of Pharmacy*, 1(3); 322-31.
- Hasan AEZ, Julistiono H, Bermawie N, Riyanti EI, Arifni FR. 2022. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) endophytic fungi anticancer activity against HeLa cells. *Saudi J Biol Sci*, 29(8); e103354.
- Hasyim RMS, Yuniarti L, Andriane Y. 2023. Efek antikanker dan ko-kemoterapi nanopartikel alginat ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) dengan doxorubicin pada kultur sel kanker serviks uteri (HeLa). *Bandung conference series: Medical science*, 3(1); 113-22.
- Ibrahim A, Sandhika W, Budipramana VS. 2020. Uji efektifitas ekstrak etanol daun *Annona muricata* terhadap sel kanker payudara MCF-7. *Journal of Health Management*, 6(1); 64-72.
- Jacobo-Herrera N, Pérez-Plasencia C, Castro-Torres VA, Martínez-Vázquez M, González-Esquínca AR, Zentella-Dehesa A. 2019. Selective acetogenins and their potential as anticancer agents. *Front Pharmacol*, 10; e783.
- Liu J, Minemoto Y, Lin A. 2004. c-Jun N-terminal protein kinase 1 (JNK1), but not JNK2, is essential for tumor necrosis factor alpha-induced c-Jun kinase activation and apoptosis. *Mol Cell Biol*, 24(24); 10844-56.
- Lukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. 2021. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers (Basel)*, 13(17); e4287.
- Lukman L, Marwati M, Mus S, Syahrani R. 2021. Uji sitotoksik ekstrak daun murbei (*Morul alba* L) terhadap sel kanker MCF-7 dan selektifitasnya. *Medical J*, 4(2); 62-66.
- Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. 2018. Anthracyclines as topoisomerase II poisons: From early studies to new perspectives. *Int J Mol Sci*, 19(11); e3480.
- Mutakin M, Fauziati R, Fadhilah FN, Zuhrotun A, Amalia R, Hadisaputri YE. 2022. Pharmacological activities of soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*, 27(4); e1201.
- Nordin N, Khimani K, Abd Ghani MF. 2021. Acetogenins exhibit potential BCL-XL inhibitor for the induction of apoptosis in the molecular docking study. *Curr Drug Discov Technol*, 18(6); e010921191171.
- Plasay M, Muslimin L. 2024. Melittin, a potential natural toxin with anticancer properties: Regulating IL-1 $\beta$ , COX-2 and TNF- $\alpha$  in human colorectal cancer cells WiDr. *Trends Sci*, 21(4); e7424.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. 2023. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73(1); 17-48.
- Sritharan S, Sivalingam N. 2021. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci*, 278(Aug); e119527.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. 2021.

Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3); 209-49.

Taymaz-Nikerel H, Karabekmez ME, Eraslan S, Kırdar B. 2018. Doxorubicin induces an extensive transcriptional and metabolic rewiring in yeast cells. *Sci Rep*, 8(1); e13672.

Upadhyay A. 2021. Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Dis*, 8(5); 655-61.

Xu S, Murtagh S, Han Y, Wan F, Toriola AT. 2024. Breast cancer incidence among US

women aged 20 to 49 years by race, stage, and hormone receptor status. *JAMA Netw Open*, 7(1); e2353331-e31.

Yamamoto K, Kawamoto S, Chijiki R, Watanabe M, Matsumoto S, Kitao A, Mizutani Y, Kajimoto K, Hayashi Y, Yakushijin K, Minami H. 2023. Biclinal diffuse large B-cell lymphoma commonly characterized by partial trisomy 18q involving MALT1 and Bcl2. *Intern Med*, 62(2); 285-92.

Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. 2020. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci*, 10(1); e31.



*Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.*