

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Tercatat bahwa estimasi jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 300.590 kasus dengan rincian wanita 297.790 (99%) kasus dan laki-laki 2800 (1%) kasus baru di Amerika Serikat pada tahun 2023. Sementara itu, estimasi jumlah kematian mencapai 43.700 ribu jiwa dengan rincian wanita 43.170 (99%) dan laki-laki 530 (1%) untuk jumlah kematiannya (Siegel *et al.*, 2023). Di Indonesia kanker payudara berada urutan pertama dengan jumlah kejadian kanker terbanyak dan di urutan kedua dalam penyebab kematian tertinggi setelah kanker paru-paru. Insidensi kanker payudara di Indonesia dengan jumlah kasus baru pada tahun 2018 mencapai 58.256 atau 30,9% dari total 188.231 jumlah kasus baru (YKPI, 2020). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan bahwa prevalensi kanker di provinsi Sumatera Barat dengan 2,47 per 1.000 penduduk dibandingkan prevalensi nasional yang hanya 1,7 per 1.000 penduduk (Kemenkes, 2019).

Beberapa penyebab kanker payudara memiliki kepekaan terhadap hormon seperti hormon estrogen. Ekspresi estrogen yang berlebihan terhadap reseptor estrogen pada sel-sel tumor menyebabkan peningkatan proliferasi yang tidak terkendali. Reseptor estrogen banyak ditemukan pada membran inti sel target. Reseptor estrogen terdiri dari 2 subunit reseptor yang diduga memiliki peran yang berbeda dalam fertilitas, yaitu subunit *estrogen receptor α* (ER α) dan *estrogen receptor β* (ER β). Sebagai target terapeutik, ER- α adalah faktor penting untuk memprediksi prognosis

kanker payudara, sementara ER- β dapat menghambat proliferasi dan invasi sel kanker payudara (Lazennec *et al.*, 2001). Aktivasi kedua jenis reseptor ini menyebabkan transkripsi gen tertentu yang merupakan elemen estrogen spesifik. Mutasi ER akan mengakibatkan ekspresi sel target yang berbeda dari seharusnya dan dapat menjadi predisposisi keganasan contohnya kanker payudara (Suparman & Suparman, 2014). Reseptor estrogen tidak hanya berguna untuk prediksi dan penanda prognostik, tetapi juga menjadi target efektif untuk pengobatan kanker payudara yang bergantung pada hormon dengan antiestrogen (Fasya *et al.*, 2023).

Saat ini penanganan penyakit kanker payudara dapat dilakukan dengan melakukan pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, namun metode-metode tersebut masih memiliki kekurangan dan keterbatasan. Dampak dari radioterapi dan penggunaan obat-obatan kemoterapi dapat menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, supresi sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologi, dan toksisitas jantung (Hosseini dan Ghorbani, 2015). Selain itu pengobatan dengan radiasi dan kemoterapi tidak selektif dan merusak sel-sel normal disekitarnya (Maslebu *et al.*, 2017). Pengobatan kanker saat ini juga tergolong mahal dan tidak terjangkau oleh semua kelompok masyarakat di Indonesia (Redjeki & Mardiyana, 2009).

Tingginya angka kematian akibat kanker payudara di Indonesia mendorong para ilmuwan untuk melakukan penelitian terkait penemuan pengobatan dan pencegahan kanker payudara yang lebih aman dan terjangkau untuk semua kalangan masyarakat. Pengobatan dan pencegahan alternatif untuk kanker payudara dengan efek samping yang minim sangat dibutuhkan, salah satunya adalah penggunaan obat herbal.

Obat herbal menjadi tren baru dalam dunia pengobatan saat ini karena selain telah diketahui secara turun menurun karena memiliki aktifitas yang baik dalam penyembuhan penyakit, salah satunya sebagai antikanker (Rahmah, 2021). Tumbuhan masih menjadi salah satu solusi alternatif selain dilihat dari segi jumlahnya yang melimpah dan mudah didapatkan, tumbuhan juga telah banyak menunjukkan aktivitas yang potensial dalam pengobatan karena manfaat metabolit sekunder yang terkandung didalamnya. Senyawa metabolit sekunder yang ada pada tanaman dapat dimanfaatkan pada aktivitas farmakologi seperti dalam aktivitas antimikroba, antikanker, antiinflamasi dan antioksidan (Ergina *et al.*, 2014).

Salah satu cara untuk memprediksi efek obat atau ekstrak tumbuhan sebagai antikanker adalah dengan menggunakan *cell line*. Contoh dari *cell line* yang umum digunakan dalam penelitian kanker payudara adalah *cell line* T47D. Beberapa penelitian terkait pemanfaatan tumbuhan sebagai agen antikanker payudara menggunakan *cell line* T47D telah banyak dilakukan, seperti ekstrak etil asetat kulit buah Duku (*Lansium domesticum*) menunjukkan aktivitas antikanker pada *cell line* T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 29,41 $\mu\text{g/mL}$ (Fadhilah *et al.*, 2020). Ekstrak buah cabai (*Capsicum annum* L.) menunjukkan aktivitas antikanker pada *cell line* T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 75,81 $\mu\text{g/mL}$ (Kurnijasanti & Fadholly, 2021). Minyak atsiri yang diekstraksi dari bagian udara *Calamintha incana* menunjukkan aktivitas antikanker pada *cell line* T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 106,78 $\mu\text{g/mL}$ (Althaher *et al.*, 2021). Fraksi etil asetat daun kelor (*Moringa oleifera*) menunjukkan aktivitas antikanker pada *cell line* T47D dengan nilai IC_{50} sebesar 243,58 $\mu\text{g/mL}$ (Apriani *et al.*, 2019).

Indonesia merupakan negara produsen kopi ke-empat terbesar di dunia setelah Brazil, Vietnam dan Colombia. Dari total produksi, sekitar 67% kopinya diekspor dan sisanya untuk memenuhi kebutuhan dalam negeri (AEKI, 2022). Kopi Arabika merupakan kopi yang paling banyak diproduksi dibandingkan kopi lainnya (ICO, 2023). Hasil dari pengolahan kopi arabika menghasilkan produk samping berupa kulit kopi (*coffe husk*) sekitar 40% dari berat basah buah kopi segar yang kaya akan karbohidrat, protein, mineral, dan cukup besar jumlah tanin, kafein dan potasium (Padmapriya *et al.*, 2013). Kulit kopi arabika saat ini banyak dimanfaatkan sebagai bioethanol, biogas, pakan ternak, fermentasi jamur, kompos dan *Cascara tea* (Ameca *et al.*, 2018).

Produksi kopi juga menghasilkan limbah seperti kulit buah kopi, yang tidak dimanfaatkan secara optimal di bidang kesehatan. Kandungan kulit buah kopi tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan buah kopi yang mengandung polifenol, tanin, asam klorogenat, dan kafein. Kulit buah kopi arabika mengandung polifenol yang lebih tinggi dibandingkan kopi Robusta. Kulit buah kopi mengandung kafein dan polifenol yang dapat berfungsi sebagai antioksidan alami. Polifenol meliputi flavonoid, katekin, epikatekin, procyanidin, antosianin, tanin kompleks, dan glikosida flavonol (Masruri *et al.*, 2019). Antioksidan pada kulit buah kopi terdapat polifenol yang berperan dalam menangkap radikal bebas dan stress oksidatif. Dari penelitian Esquivel dan Jimenez (2012) senyawa yang terdapat pada limbah kulit kopi berupa flavan-3-ol, asam hidroksamat, flavonoid, antosianin, katekin, epikatekin, tanin asam ferulat.

Dari tinjauan literatur yang dilakukan, diketahui bahwa ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap larva *Artemia salina* dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) memiliki nilai LC_{50} sebesar 51.7639 ppm sehingga dikategorikan bersifat toksik (Fitri *et al.*, 2021). Pemanfaatan kulit buah kopi arabika sebagai antikanker payudara menggunakan *cell line* sejauh ini belum pernah dilaporkan. Potensi senyawa bioaktif yang ada pada kulit kopi arabika cukup besar tetapi penelitian terkait pemanfaatan senyawa bioaktifnya masih minim, sehingga perlu dieksplorasi lebih lanjut manfaat dan khasiatnya. Oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak dari kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) sebagai antikanker payudara pada *cell line* T47D : studi *in silico* dan *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Apa saja senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker payudara dalam ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) pada *cell line* T47D?
2. Bagaimana potensi aktivitas sitotoksik senyawa bioaktif ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) pada *cell line* T47D secara *in vitro*?
3. Bagaimana *binding affinity* (*Molecular Docking*) senyawa bioaktif ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) terhadap reseptor estrogen beta secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker payudara dalam ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) pada *cell line* T47D.
2. Mengetahui potensi aktivitas sitotoksik senyawa bioaktif ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) pada *cell line* T47D secara *in vitro*.
3. Mengetahui *binding affinity* (*Molecular Docking*) senyawa bioaktif ekstrak kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) terhadap reseptor estrogen beta secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai pemanfaatan sumber daya alam khususnya kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) yang dapat bermanfaat dalam kesehatan masyarakat.
2. Menghasilkan ekstrak tanaman kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica* L.) yang memiliki aktivitas antikanker payudara pada sel T47D dan memiliki aktivitas yang baik namun efek samping yang rendah pada manusia sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan dan pencegahan kanker.