

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak di Indonesia dan menjadi salah satu penyebab kematian pertama akibat kanker¹. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) tahun 2022, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 69.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia dengan 22 ribu jiwa kasus kematian akibat kanker payudara². Kanker payudara terjadi akibat meningkatnya pertumbuhan sel abnormal pada epitel duktus maupun lobulus di jaringan payudara. Peningkatan pertumbuhan sel abnormal ini dapat terjadi akibat mutasi gen TP53. Gen TP53 merupakan gen yang mengkode protein p53. Protein tersebut berfungsi menginduksi apoptosis sel, mengontrol dan mengaktifkan siklus sel (*cell cycle arrest*), memperbaiki DNA yang rusak, dan menghambat angiogenesis¹. Mutasi pada gen TP53 menyebabkan hilangnya fungsi penekan tumor dengan mekanisme alterasi fungsi protein p53 sebagai faktor induksi apoptosis dan sebagai faktor transkripsi sehingga proliferasi sel kanker payudara meningkat¹. Selain mutasi pada gen TP53, kanker payudara dapat pula disebabkan oleh tingginya produksi estrogen lokal (di sekitar tumor) pada jaringan payudara³. Peningkatan kadar estrogen ini dapat menstimulasi proliferasi sel kanker ER+ karena sel menggunakan estrogen untuk tumbuh dan berkembang⁴. Tingginya produksi estrogen disebabkan oleh tingginya enzim aromatase di sekitar jaringan payudara. Aromatase adalah enzim yang mengkatalisis perubahan androgen (seperti testosteron dan androstenedion) menjadi estrogen (estradiol dan estron)⁴. Oleh sebab itu, untuk memperkecil produksi estrogen diperlukan senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim aromatase dalam mengkatalisis reaksi perubahan androgen menjadi estrogen sehingga proliferasi kanker payudara menurun, senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim aromatase ini biasa dikenal dengan aromatase inhibitor dan sering dijadikan target simulasi *molecular docking* pada pencarian kandidat obat atau terapi kanker payudara³.

Terapi kanker ataupun pengobatan kanker bertujuan untuk mencegah proliferasi sel kanker lebih lanjut. Pengobatan kanker yang umumnya digunakan adalah operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Akan tetapi, cara tersebut kurang selektif dalam mematikan sel target, dapat menyerang sel-sel normal, dan memberikan efek samping yang signifikan seperti rambut rontok, mual, pendarahan, konstipasi, dan sariawan⁵. Pada saat ini, diperlukan alternatif pengobatan yang mampu mengurangi efek samping dan faktor resistensi obat-obatan. Alternatif pengobatan antikanker dapat dikembangkan dengan memanfaatkan senyawa bioaktif antikanker dari bahan alam. Hal ini diperkuat oleh penelitian sebelumnya yang melaporkan ekstrak tanaman lamun (*Enhalus acoroides*) berpotensi sebagai antikanker terhadap jaringan hepar mencit (*Mus musculus L.*)⁶. Lalu, pada penelitian lain juga melaporkan bahwa obat kapsul yang mengandung bubuk ekstrak daun dan batang sirsak memiliki antiproliferatif dan antitumor pada lini sel kanker pankreas⁷ dan ekstrak melinjo menunjukkan

aktivitas antioksidan dan sitotoksik terhadap garis sel HeLa karena mengandung senyawa resveratrol dan gnetin C⁸.

Salah satu tumbuhan yang ada di Indonesia dan mengandung senyawa metabolit sekunder yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan dan antikanker namun belum dieksplorasi maksimal secara farmakologi adalah jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.). Jambu tangkalak termasuk famili *Melastomataceae* yang berasal dari Amerika Selatan. Spesies ini tersebar luas di berbagai daerah seperti Jawa Barat, Kalimantan Barat, dan Sumatera⁹. Tumbuhan Jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) merupakan spesies invasif yang dapat menjadi ancaman besar bagi degradasi ekosistem dan hilangnya keanekaragaman hayati lokal karena tumbuhan ini menyebar diluar tempat penyebaran alaminya, pertumbuhannya cepat, dan dapat bereproduksi secara aseksual¹⁰. Meskipun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) dikenal sebagai tanaman invasif, penelitian terbaru menunjukkan bahwa tanaman ini berguna pada pengobatan antibakteri dan bioherbisida¹⁰. Ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan terhadap *Eschericia coli* (125 µg/ml) dan *Staphylococcus aureus* (500 µg/ml)¹¹. Penelitian lain juga melaporkan bahwa ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) dapat dijadikan bioherbisida karena dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan *Chromolaena odorata* (L.)¹². Selain sebagai antibakteri dan bioherbisida, tumbuhan jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) juga merupakan salah satu sumber antioksidan alami yang tergolong kedalam famili *Melastomataceae*, tumbuhan ini mengandung golongan metabolit sekunder flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, triterpenoid, dan steroid. Senyawa flavonoid dan tannin memiliki sifat antikanker, antioksidan, antibakteri, antivirus, antitumor, dan antimikroba yang kuat. Famili *Melastomataceae* merupakan tanaman yang kaya akan senyawa fenol seperti flavonoid. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat¹³. Menurut penelitian sebelumnya, ekstrak etanol daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan vitamin E dengan nilai IC₅₀ sebesar 2,17 ug/mL untuk daun jambu tangkalak dan 8,53 ug/mL untuk vitamin E¹⁴, hal ini dipengaruhi oleh tingginya kandungan fenolik total di dalam ekstrak etanol daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.).

Oleh sebab itu, daun jambu tangkalak menjadi salah satu tanaman yang berpotensi sebagai kandidat pengobatan antikanker di Indonesia karena diketahui mengandung golongan senyawa matabolit sekunder yang memiliki bioaktivitas antikanker dan antioksidan, terlebih tanaman ini termasuk tanaman invasif yang dapat mengancam keanekaragaman hayati namun kajian terhadap daun jambu tangkalak belum maksimal. Hingga saat ini, kajian terhadap pemanfaatan daun jambu tangkalak hanya sebatas sebagai pengobatan antibakteri dan bioherbisida belum ada kajian terhadap potensi antikankernya. Dengan demikian, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia*

pentamera Naudin.) sebagai antikanker payudara pada *cell line* T47D studi : *In-silico* dan *In-vitro* sehingga pemanfaatan daun jambu tangkalak secara farmakologi dapat lebih dikembangkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang akan ditetapkan adalah sebagai berikut, yaitu pertama, apa saja senyawa kimia yang terkandung di dalam ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.). Kedua, bagaimana aktivitas senyawa bioaktif ekstrak daun jambu tangkalak terhadap protein target p53 mutan dan aromatase secara *in-silico* (*molecular docking*). Ketiga, apakah ekstrak daun jambu tangkalak memiliki aktivitas antikanker payudara terhadap *cell line* T47D secara *In-vitro* (MTT assay)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini ialah sebagai berikut :

1. Mengidentifikasi senyawa kimia yang terkandung di dalam ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.).
2. Menganalisis aktivitas senyawa bioaktif antikanker ekstrak daun jambu tangkalak terhadap protein target p53 mutan dan aromatase secara *in-silico* (*molecular docking*).
3. Menentukan aktivitas antikanker payudara ekstrak daun jambu tangkalak terhadap *cell line* T47D secara *In-vitro* melalui penentuan nilai IC_{50} .

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kandungan kimia dari daun tumbuhan jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) dan potensi sitotoksik ekstrak daun jambu tangkalak (*Bellucia pentamera* Naudin.) terhadap *cell line* T47D (kanker payudara). Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi sarana untuk mengembangkan ide/gagasan dan menambah ilmu pengetahuan tentang tumbuhan yang berpotensi sebagai agen antikanker sehingga akan lebih banyak lagi temuan/penelitian tumbuhan yang memiliki senyawa bioaktif antikanker serta diharapkan akan meningkatkan potensi tumbuhan obat khususnya tumbuhan jambu tangkalak, karena dengan diketahui potensi sitotoksik ekstrak tumbuhan ini maka dapat dikembangkan penggunaannya sebagai sediaan fitofarmaka.