

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan suatu keganasan yang berkembang dari sel epitel pada jaringan payudara, khususnya di bagian duktus atau lobulus, yang mengalami pertumbuhan tidak terkendali, mampu menyerang jaringan di sekitarnya, serta berpotensi menyebar (metastasis) ke organ lain. Secara biologis, penyakit ini bersifat heterogen karena memiliki berbagai subtype molekuler yang dapat memengaruhi respons terhadap terapi maupun prognosis pasien. Dalam sepuluh tahun terakhir, kanker payudara tercatat sebagai jenis kanker dengan angka kejadian tertinggi di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru dan lebih dari 660 ribu kematian akibat kanker payudara secara global, sehingga menjadikannya salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan dan diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya. Kanker payudara di Indonesia juga menduduki peringkat pertama dengan jumlah kasus baru mencapai puluhan ribu setiap tahunnya, di mana sebagian besar pasien terdiagnosis pada stadium lanjut yang berdampak pada buruknya prognosis (Bray *et al.*, 2024).

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan di Indonesia dan menjadi permasalahan kesehatan yang sangat serius. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, kanker ini menempati posisi pertama dengan jumlah kasus yang lebih tinggi dibandingkan jenis kanker lainnya. Secara nasional, total kasus kanker mencapai lebih dari 408.000 kasus baru dengan sekitar 242.000 kematian, di mana kanker payudara menjadi penyumbang utama pada perempuan. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa angka insidensi kanker payudara di Indonesia sekitar 42,1 per 100.000 perempuan, dengan tingkat kematian mencapai 16,6 per 100.000 perempuan, yang mencerminkan besarnya beban penyakit ini serta tantangan yang masih dihadapi dalam sistem kesehatan. Tingginya angka kematian tersebut sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan diagnosis, karena banyak pasien datang pada stadium lanjut sehingga menurunkan peluang keberhasilan terapi. Keterbatasan akses terhadap deteksi dini dan pengobatan yang optimal turut

memperburuk kondisi ini. Tingginya angka kejadian dan kematian kanker payudara tidak hanya berdampak pada kesehatan individu, tetapi juga menimbulkan beban sosial dan ekonomi yang signifikan, sehingga diperlukan upaya pencegahan, deteksi dini, serta pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman (Osborne *et al.*, 2025).

Kanker payudara adalah penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi berbagai faktor, termasuk genetik, hormonal, dan gaya hidup. Faktor risiko tersebut dapat dikelompokkan menjadi faktor yang tidak dapat diubah dan yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi mencakup usia, jenis kelamin, serta riwayat keluarga dan adanya mutasi gen seperti BRCA1 dan BRCA2 yang secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Aspek hormonal juga berperan penting, seperti menarche yang terjadi lebih awal, menopause yang terlambat, serta paparan estrogen dalam jangka waktu lama yang dapat meningkatkan kemungkinan berkembangnya penyakit ini. Perempuan yang melahirkan pada usia lanjut atau yang belum pernah melahirkan juga punya risiko tinggi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi juga berkontribusi besar terhadap meningkatnya kejadian kanker payudara. Sejumlah penelitian dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa gaya hidup, seperti konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta pola makan yang tidak sehat, memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit ini. Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa indeks massa tubuh (BMI) yang tinggi setelah menopause, konsumsi alkohol, penggunaan terapi hormon, dan kebiasaan merokok berasosiasi signifikan dengan meningkatnya risiko kanker. Obesitas diketahui dapat meningkatkan kadar estrogen dan memicu inflamasi kronis yang pada akhirnya dapat mendorong perkembangan sel kanker, terutama pada perempuan pascamenopause (Del Console *et al.*, 2026; Sohel Rana *et al.*, 2025).

Keterbatasan pengobatan konvensional pada kanker payudara, seperti kemoterapi dan radioterapi, mendorong kebutuhan akan alternatif terapi yang lebih aman dan memiliki efektivitas tinggi. Terapi standar umumnya belum mampu secara selektif membedakan sel kanker dari sel normal, sehingga menimbulkan berbagai efek samping, antara lain mual, muntah, alopecia, mielosupresi, serta

gangguan pada sistem imun. Salah satu agen kemoterapi yang paling sering digunakan dalam penanganan kanker payudara adalah doxorubicin, yang termasuk dalam kelompok antrasiklin. Mekanisme kerjanya melibatkan penyisipan ke dalam struktur DNA (interkalasi) serta penghambatan enzim topoisomerase II, sehingga memicu kerusakan DNA dan mendorong terjadinya apoptosis pada sel kanker. Doxorubicin kerap dijadikan terapi lini pertama dan biasanya dikombinasikan dengan obat lain seperti cyclophosphamide atau trastuzumab. Walaupun memiliki efektivitas yang tinggi, penggunaannya tidak lepas dari risiko efek toksik, terutama pada jantung (kardiotoksisitas) yang bergantung pada dosis, yang dapat berujung pada penurunan fungsi ventrikel kiri hingga gagal jantung. Dampak tersebut tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien, tetapi juga berpotensi mengganggu kelangsungan pengobatan. Minat terhadap penggunaan terapi berbasis herbal semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir sebagai pendekatan komplementer dalam penanganan kanker (Fitrianti *et al.*, 2025; S. Li *et al.*, 2020).

Berbagai jenis tanaman telah diketahui memiliki potensi sebagai agen antikanker, mulai dari sirsak, seledri, kencana ungu, glodokan tiang, hingga tanaman dari genus *Morus* atau murbei. Tanaman-tanaman ini umumnya bekerja melalui mekanisme penghambatan proliferasi sel kanker dan induksi apoptosis yang dipengaruhi oleh kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan polifenol. Genus *Morus* menunjukkan potensi yang cukup menonjol, dan salah satu spesiesnya, yaitu *Morus macroura*, dinilai paling berpotensi karena kandungan senyawa fenolik dan flavonoidnya, seperti kaempferol-3-O-glukosida dan kuersetin-3-O-glukosida, telah terbukti memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap beberapa lini sel kanker sekaligus, di antaranya HepG2, MCF-7, dan HeLa, serta memiliki keunggulan tambahan berupa aktivitas neuroprotektif yang jarang dimiliki tanaman antikanker lainnya (Ferraz *et al.*, 2024; Hamdan *et al.*, 2022).

Tanaman dari genus *Morus* (*mulberry*) telah menjadi fokus berbagai penelitian dalam satu dekade terakhir karena kaya akan senyawa bioaktif, seperti flavonoid, stilbenoid, benzofuran, dan polifenol, yang diketahui memiliki potensi antikanker. Studi tinjauan menunjukkan bahwa spesies seperti *Morus alba*

mengandung senyawa fenolik yang mampu memberikan efek sitotoksik pada berbagai sel kanker melalui mekanisme induksi apoptosis dan penghambatan proliferasi sel. Penelitian eksperimental melaporkan bahwa flavonoid tertentu dari genus *Morus*, seperti morusin, mampu menekan pertumbuhan sel kanker payudara (MCF-7 dan MDA-MB-231) baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, terutama melalui induksi apoptosis dan penghentian siklus sel. Aktivitas antioksidan yang kuat dari ekstrak *Morus* juga berperan penting dalam menghambat stres oksidatif, yang merupakan salah satu faktor kunci dalam proses karsinogenesis. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa spesies lain seperti *Morus nigra* juga memiliki potensi sebagai agen antikanker melalui aktivitas sitotoksik terhadap berbagai lini sel kanker serta kemampuannya dalam memodulasi jalur molekuler yang terlibat dalam pertumbuhan dan metastasis kanker. Senyawa seperti rutin dan berbagai flavonoid lain yang terkandung dalam genus ini diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta kemampuan untuk menginduksi kematian sel kanker. Meskipun berbagai spesies *Morus* telah banyak diteliti, kajian terhadap spesies lokal seperti pohon Andalas (*Morus macroura*) masih relatif terbatas, khususnya terkait potensi antikanker terhadap kanker payudara (Huria *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2026).

Penelitian yang dilakukan oleh Hamdan *et al.* (2022) menunjukkan bahwa ekstrak *Morus macroura* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 serta mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid dan polifenol. Studi tersebut juga melibatkan analisis *molecular docking* terhadap protein target CDK9 yang berperan dalam regulasi transkripsi dan proliferasi sel kanker (Hamdan *et al.*, 2022). Pendekatan yang digunakan masih bersifat parsial karena belum menggunakan *network pharmacology* untuk menganalisis interaksi multi-target secara menyeluruh, oleh karena itu, penelitian ini menawarkan kebaruan dengan mengkaji potensi ekstrak kulit batang *Morus macroura* melalui pendekatan *in silico* berbasis *network pharmacology* dan *molecular docking*, sehingga diharapkan dapat memberikan pemahaman mekanisme antikanker yang lebih komprehensif.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apa saja senyawa bioaktif hasil *Liquid Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) yang terkandung dalam ekstrak kulit pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) yang berpotensi sebagai agen antikanker?
- 2) Bagaimana analisis potensi target protein dan jalur sinyal senyawa bioaktif ekstrak kulit pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap kanker payudara melalui pendekatan *network pharmacology*?
- 3) Bagaimana potensi interaksi dan afinitas ikatan antara senyawa bioaktif ekstrak kulit pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) dengan protein target berdasarkan analisis *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi kandidat antikanker dari ekstrak kulit pohon Andalas (*Morus macroura*) terhadap kanker payudara melalui pendekatan *in silico* menggunakan *network pharmacology* dan *molecular docking*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengidentifikasi senyawa bioaktif hasil LC-HRMS yang terkandung dalam ekstrak kulit pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) yang berpotensi sebagai agen antikanker.
- 2) Menganalisis potensi target protein dan jalur sinyal senyawa bioaktif ekstrak kulit pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap kanker payudara melalui pendekatan *network pharmacology*.
- 3) Menganalisis potensi interaksi dan afinitas ikatan antara senyawa bioaktif ekstrak kulit pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) dengan protein target melalui metode *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan, pengetahuan, serta pengalaman peneliti dalam bidang pengembangan obat berbasis bahan alam, khususnya dalam menganalisis potensi antikanker melalui pendekatan *in silico* seperti *network pharmacology* dan *molecular docking*. Studi ini juga diharapkan

mampu meningkatkan kemampuan peneliti dalam mengkaji interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah dan sumber literatur bagi institusi, khususnya dalam pengembangan kajian di bidang farmasi, biomedis, dan bioinformatika. Hasil studi ini juga diharapkan dapat mendukung pemanfaatan potensi sumber daya alam lokal, seperti pohon Andalas (*Morus macroura*), sebagai bahan baku dalam penelitian serta pengembangan obat.

1.4.3 Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang penemuan obat berbasis bahan alam (*natural product drug discovery*) serta penerapan pendekatan *in silico*. Studi ini juga diharapkan dapat menambah pemahaman mengenai mekanisme molekuler senyawa bioaktif *Morus macroura* terhadap kanker payudara, serta membuka peluang untuk penelitian lanjutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi tanaman lokal, khususnya pohon Andalas (*Morus macroura*), sebagai sumber senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai agen antikanker. Hasil studi ini diharapkan dapat menjadi landasan dalam pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan efektif dengan efek samping yang lebih minimal, sehingga berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup pasien kanker payudara di masa mendatang.