

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia termasuk Indonesia yang berdampak besar terhadap beban kesehatan, sosial dan ekonomi. Kanker merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan kondisi sel tumbuh secara cepat dan tidak terkendali seperti sel normal (Tarigan, 2018). Penyebaran sel yang tidak terkendali diseluruh jaringan dapat mengganggu proses metabolisme tubuh (Hero, 2021). Salah satu jenis kanker di Indonesia dengan prevalensi tertinggi yang terjadi pada perempuan adalah kanker payudara. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, menyebutkan bahwa total kasus baru kanker payudara mencapai 65.858 kasus atau sebesar 16,6% dari total 396.914 kasus kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk angka kematiannya berada pada posisi kedua setelah kanker paru yaitu mencapai lebih dari 22 ribu jiwa (Kemenkes RI, 2022).

Strategi pengobatan pasien kanker dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu operasi, kemoterapi, radiasi dan terapi hormon (NCI, 2023). Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan memberikan obat sitotoksik untuk membunuh sel-sel penyebab kanker (Yudistira, 2017). Akan tetapi pemberian obat kemoterapi dapat memicu terjadinya permasalahan yaitu munculnya mekanisme *Multi Drug Resistance* (MDR), sehingga dapat mempengaruhi efektivitas dari obat kemoterapi (Yudistira, 2017). Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait agen

kemopreventif yang berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi. Hal ini bertujuan untuk dapat meningkatkan sensitifitas dan efektivitas obat serta mengurangi efek yang ditimbulkan oleh agen kemoterapi. Agen kemopreventif merupakan agen untuk menghambat pertumbuhan tumor melalui mekanisme *cell cycle arrest* atau menghentikan siklus sel, memacu proses bunuh diri sel (apoptosis) ataupun juga menghambat ekspresi protein yang berperan dalam *Multi Drug Resistance* (Miranti *et al.*, 2014.)

Pengembangan agen kemopreventif berbasis bahan alam sangat potensial untuk dilakukan, hal tersebut selaras dengan kekayaan sumber daya alam yang ada di Indonesia. Bahan alam menjadi solusi terbaik dalam upaya preventif dan kuratif kanker karena lebih aman dan memiliki efek samping yang minimum dibandingkan dengan kemoterapi (Djajanegara & Wahyudi, 2010). Allah SWT telah menciptakan alam semesta beserta isinya termasuk menciptakan tumbuhan-tumbuhan sebagai salah satu bukti tanda-tanda kekuasaanNya. Tumbuhan-tumbuhan yang disebutkan dalam Al-Qur'an dapat digunakan sebagai sarana pengobatan terhadap berbagai jenis penyakit. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surah Taha ayat ke-53:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَّكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِنْ نَبَاتٍ شَتَّىٰ

Artinya: “(Tuhan) yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu, dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit." Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan.”(QS. Taha: 53).

Berdasarkan ayat tersebut Allah menciptakan berbagai macam tumbuhan dengan khasiatnya untuk dapat dimanfaatkan dengan baik dan bijak oleh manusia salah satunya yaitu sebagai pengobatan penyakit kanker.

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker yaitu tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*). Sejak zaman kuno masyarakat di China Selatan telah menggunakan tanaman cakar ayam sebagai pengobatan untuk berbagai jenis kanker (Chen *et al.*, 2019). Berdasarkan studi fitokimia menyatakan bahwa tanaman cakar ayam mengandung senyawa biflavonoid termasuk *amentoflavone*, *robustaflavone*, *2'',3''-dihydro-3',3'''-biapigenin*, *3',3'''-binaringenin* dan *delicaflavone* (Li *et al.*, 2014). Senyawa biflavonoid merupakan salah satu struktur flavonoid yang memiliki potensi besar sebagai efek antikanker. Selain itu kandungan biflavonoid pada ekstrak tanaman cakar ayam dapat menginduksi apoptosis sel kanker, menghambat pertumbuhan tumor secara signifikan, dan meningkatkan respon imun antitumor, serta tidak menunjukkan toksisitas akut oral secara *in vivo* (Sui *et al.*, 2016).

Penelitian terkait aktivitas antikanker pada tanaman cakar ayam masih belum banyak dilakukan, khususnya terhadap sel kanker payudara T47D. Selain itu kekurangan bahan alam yaitu memiliki kelarutan di dalam air yang rendah dan terbatasnya kemampuan untuk mencapai tempat aksi terapeutiknya sehingga bioavailabilitas dari senyawa alam di dalam tubuh dapat berkurang (Aprini & Mita, 2021). Sehingga pada penelitian ini dilakukan pengembangan agen kemopreventif terhadap sel kanker payudara T47D melalui formulasi sediaan nanosuspensi yang tepat dengan memanfaatkan metode nanogelasi ionik. Nanosuspensi dengan metode

nanogelasi ionik bertujuan untuk mengenkapsulasi senyawa metabolit sekunder sehingga dapat melindungi dari degradasi oleh tubuh sebelum menghantarkan efeknya menuju target terapi. Sediaan nanosuspensi ini dapat membuat ekstrak terperangkap di dalam polimer dan nanosuspensi dinilai sebagai sistem pembawa yang menjanjikan karena memiliki kemampuan difusi dan penetrasi lebih baik di dalam tubuh (Priani *et al.*, 2023).

Adapun penelitian ini menggunakan berbagai jenis metode uji dengan rincian berupa uji identifikasi kandungan senyawa aktif ekstrak etanol tanaman cakar ayam menggunakan metode HPLC, karakterisasi nanosuspensi menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA). Uji *in vitro* menggunakan metode *MTT Assay* terhadap sel kanker payudara T47D dan dilakukan uji evaluasi stabilitas fisik sediaan nanosuspensi. Penelitian ini diharapkan memberikan hasil yang dapat mendukung penelitian sebelumnya serta menjadi salah satu sumber referensi untuk penelitian dimasa mendatang dalam pengembangan potensi tanaman cakar ayam dalam formulasi obat antikanker berbasis bahan alam.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) mengandung senyawa golongan flavonoid berdasarkan metode HPLC?
2. Bagaimana hasil karakterisasi nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) dengan metode gelasi ionik menggunakan PSA?

3. Apakah nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D berdasarkan metode MTT *Assay*?
4. Bagaimana hasil uji evaluasi stabilitas fisik sediaan nanosuspensi ekstrak etanol cakar ayam (*Selaginella doederleinii*)?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1.	<i>Proliposomes for Oral Delivery of Total Biflavonoids Extract From Selaginella doederleinii: Formulation Development, Optimization, and In vitro–In Vivo Characterization</i> (Chen <i>et al.</i> , 2019)	Menurut hasil penelitian bahwa pengembangan formulasi proliposom dari ekstrak total biflavonoid (<i>amentoflavan</i> , <i>robustaflavan</i> , <i>2'',3''-dihydro-3',3'''-biapigenin</i> , <i>3',3'''-binaringenin</i> dan <i>delicaflavone</i>) dari <i>Selaginella doederleinii</i> P-TBESD dapat meningkatkan bioavailabilitas oral masing-masing 669%, 523%, 761%, 955% dan 191%. Selain itu, proliposom ekstrak total biflavonoid dari <i>Selaginella doederleinii</i> (P-TBESD) memiliki efek antitumor yang lebih baik daripada TBESD, dengan tidak ada toksisitas yang signifikan terlihat pada organ utama.	Pembuatan formulasi menggunakan ekstrak tanaman cakar ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>).	Pada penelitian ini formulasi yang digunakan yaitu berbentuk nanosuspensi dari ekstrak etanol <i>Selaginella doederleinii</i> sebagai agen kemopreventif pada sel kanker payudara T47D.

2. <i>Amentoflavone Inhibits Colorectal Cancer Epithelial-Mesenchymal Transition Via the Mir-16-5p/HMGA2/β-Catenin Pathway</i> (Cai et al., 2022)	Hasil penelitian amentoflavon secara signifikan dapat menghambat migrasi CRC, invasi, dan EMT dengan meningkatkan ekspresi miR-16-5p. Secara mekanis amentoflavone menginduksi inaktivasi jalur Wnt/ β-catenin melalui miR-16-5p, secara langsung menargetkan 3'-UTR dari HMGA2 untuk menekan ekspresi HMGA2 di CRC. Selain itu berdasarkan model PDX <i>in vivo</i> menunjukkan bahwa amentoflavone menunjukkan efek antitumor <i>in vivo</i> melalui jalur miR-16-5p/HMGA2/β-catenin.	Senyawa uji amentoflavone termasuk golongan flavonoid yang terkandung dalam tanaman cakar ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>).	Pada penelitian ini menguji senyawa flavonoid pada formulasi nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam sebagai agen kemopreventif terhadap sel kanker payudara T47D.
3. <i>Improved Solubility, Dissolution Rate, and Oral Bioavailability of Main Biflavonoids from Selaginella doederleinii Extract by Amorphous Solid Dispersion</i> (Chen et al., 2020)	Hasil penelitian bahwa formulasi menggunakan teknik dispersi padat amorf TBESD-ASD dengan polivinilpirolidon K-30 dapat meningkatkan kelarutan, laju pelepasan, dan bioavailabilitas oral dan menjadi agen kemoterapi yang menjanjikan untuk pengobatan kanker.	Formulasi ekstrak <i>Selaginella doederleinii</i> dengan polivinilpirolidon K-30.	Pada penelitian ini formulasi yang digunakan memanfaatkan nanoteknologi berbentuk sediaan nanosuspensi sebagai antikanker payudara T47D.

4. <i>Selaginella Fractions Apoptosis on T47d Breast Cancer Cell</i> (Handayani <i>et al.</i> , 2012)	<i>Active Induce</i>	Fraksi aktif <i>Selaginella plana Hieron</i> yang terbuat dari metilen klorida dan asetat etil dapat menginduksi apoptosis melalui jalur P13K atau fase-L pada sel kanker payudara T47D. Hasil penelitian menunjukkan bahwa IC50 nilai S_Hex, S_MTC, S_EA, dan S_BuOH pada sel T47D berturut-turut adalah 107 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, dan 17 µg/mL.	Fraksi aktif ekstrak <i>Selaginella</i> terhadap sel kanker payudara T47D. Metode uji sitotoksik yang digunakan yaitu MTT <i>Assay</i> .	Pada penelitian ini menggunakan ekstrak <i>Selaginella doederleinii Hieron</i> terhadap sel kanker payudara T47D melalui formulasi nanosuspensi.
---	----------------------	--	--	--

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi formulasi nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) sebagai agen kemopreventif terhadap sel kanker payudara T47D.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan senyawa golongan flavonoid pada ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) berdasarkan metode HPLC.
- b. Untuk mengetahui hasil karakterisasi nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) berdasarkan metode gelas ionik menggunakan PSA.
- c. Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik nanosuspensi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) terhadap sel kanker payudara T47D berdasarkan metode MTT Assay.
- d. Untuk mengetahui hasil uji evaluasi stabilitas fisik sediaan nanosuspensi ekstrak etanol cakar ayam (*Selaginella doederleinii*).

E. Manfaat Penelitian

a. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) sebagai antikanker payudara.

b. Bagi Peneliti

Menjadi acuan dasar penelitian lebih lanjut tentang potensi tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) sebagai agen kemopreventif terhadap kanker payudara dan meningkatkan pengetahuan terkait pemanfaatan nanoteknologi pada suatu sediaan sebagai upaya pengembangan obat.

c. Bagi Pemerintah

Mengoptimalkan kekayaan sumber daya alam Indonesia yang memiliki potensi besar dalam upaya penemuan obat baru antikanker payudara berbasis bahan alam dan sebagai upaya preventif dalam menyelesaikan permasalahan kanker di Indonesia.