

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prevalensi penderita kanker di dunia mengalami peningkatan di setiap tahunnya. Menurut data Globocan tahun 2018, terdapat 18,1 juta kasus kanker baru yang terdiagnosis serta 9,6 juta kasus kematian dimana 627 ribu diantaranya disebabkan oleh kanker payudara. *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 2012) memprediksikan, pada tahun 2020 akan ada 1,97 juta penderita baru kanker payudara pada perempuan di dunia dengan 622 ribu kasus kematian. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan penderita terbanyak di Indonesia. Berdasarkan *Pathological Based Registration*, di Indonesia kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6% (Kemenkes RI, 2017).

Agen kemoterapi yang ideal selayaknya dapat menghancurkan sel-sel kanker tanpa merusak sel-sel normal di sekitarnya. Namun, agen kemoterapi yang ada pada saat ini belum memenuhi parameter tersebut (Katzung, 2016). Hal ini menyebabkan terbentuknya inefisiensi terapi, sehingga diperlukan adanya pengembangan agen kemopreventif yang lebih efektif dan efisien (Ko & Moon, 2015). Agen kemopreventif dapat mengurangi risiko terjadinya kanker dengan menghambat inisiasi lesi preneoplastik oleh karsinogen. Salah

satu upaya untuk menemukan senyawa kemopreventif adalah melalui pengkajian bahan alam terutama tumbuhan (Desai *et al.*, 2008).

Allah SWT menciptakan tumbuhan di muka bumi untuk dapat bermanfaat bagi makhlukNya, diantaranya dapat digunakan sebagai penyembuh. Dalam Al-Qur'an surat Asy Syu'araa' ayat 7 Allah SWT berfirman:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS. asy Syu'araa':7)

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT telah menunjukkan kebesaran-Nya dengan menumbuhkan berbagai macam tumbuhan, untuk dapat memberikan hikmah dan manfaat bagi manusia.

Tanaman biduri (*Calotropis gigantea* L.) banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menyembuhkan beberapa penyakit. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Muti'ah *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol tanaman biduri (*Calotropis gigantea* L.) memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi pada sel kanker. Senyawa *cardenolide* yang diisolasi dari tanaman biduri menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker (Chan *et al.*, 2017). *Calotropin* merupakan salah satu senyawa turunan *cardenolide* golongan glikosida jantung yang terdapat pada akar biduri. Zhou *et al.*, (2019)

melaporkan, senyawa *calotropin* dapat menghambat proliferasi sel kanker kolorektal baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini menunjukkan bahwasannya senyawa *calotropin* pada akar biduri berpotensi untuk menjadi agen kemoterapi.

ER α merupakan protein yang berfungsi untuk mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel epitel payudara normal dan memprediksi respon terhadap terapi hormon. HER2 merupakan protein yang membantu proses pengendalian, pertumbuhan, perbaikan dan proliferasi sel payudara. Pada kanker payudara, terjadi overekspresi pada protein ER α dan HER2 yang mana dapat mempengaruhi proses metastasis, proliferasi dan apoptosis sel (Hayasyi *et al.*, 2003; Jensen dan Jordan, 2003; Liao, 2016).

Oleh karenanya, peneliti melakukan pengujian aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) terhadap sel kanker payudara T47D yang diawali dengan pengujian kandungan senyawa menggunakan metode KLT, penelitian *in vitro* menggunakan metode DPPH untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan uji sitotoksik menggunakan metode MTT Assay, serta uji *in silico* menggunakan *molecular docking* untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa dalam fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) dalam menghambat protein ER α dan HER2.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.)?
2. Apakah senyawa *calotropin* pada fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) memiliki afinitas ikatan yang tinggi dalam menghambat protein ER α dan HER2 berdasarkan metode *molecular docking*?
3. Apakah fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) memiliki aktivitas antioksidan berdasarkan metode DPPH?
4. Apakah fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
5. Apakah fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) selektif terhadap sel kanker payudara T47D dibanding sel normal Vero berdasarkan perhitungan *Selectivity Index*?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui aktivitas fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) sebagai agen kemopreventif terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro* dan *in silico*.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.).

- b. Mengetahui potensi senyawa *calotropin* dari fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) dalam menghambat ekspresi protein ER α dan HER2 berdasarkan metode *molecular docking*.
- c. Mengetahui aktivitas antioksidan dari fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) berdasarkan metode DPPH.
- d. Mengetahui aktivitas sitotoksik fraksi etil asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) pada sel kanker payudara T47D berdasarkan metode MTT Assay.
- e. Mengetahui selektivitas Fraksi Etil Asetat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) terhadap sel kanker payudara T47D dibanding sel normal Vero berdasarkan perhitungan *Selectivity Index*.

D. Manfaat

1. Menjadi dasar informasi pada masyarakat terkait manfaat akar biduri (*Calotropis gigantea* L.) sebagai agen antikanker payudara.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai studi pendahuluan dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
<i>Comparison of Ethanol Extract from Roots, Leaves, and Flowers of Calotropis gigantea L. as Anticancer on T47D Breast Cancer Cell Lines</i> (Muti'ah, et al., 2018)	Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa bagian akar tanaman <i>Calotropis gigantea</i> L. memiliki aktivitas sitotoksik paling tinggi dengan nilai IC ₅₀ 89,76 µg/mL pada garis sel kanker payudara T47D daripada bagian daun (IC ₅₀ 459,51 µg/mL) dan bunganya (IC ₅₀ > 1000)	1. Sampel yang digunakan adalah tanaman biduri (<i>Calotropis gigantea</i> L.) 2. Metode uji sitotoksik yang digunakan yaitu MTT Assay 3. <i>Cell line</i> yang digunakan yaitu sel kanker payudara T47D	1. Ekstrak yang digunakan oleh Muti'ah adalah ekstrak etanol, sedangkan dalam penelitian ini akan digunakan fraksi etil asetat. 2. <i>Cell line</i> yang digunakan pada penelitian ini yaitu sel kanker payudara T47D dan sel normal Vero

<p><i>Calotroposid A: a Glycosides Terpenoids from Calotropis gigantea L. Induces Apoptosis of Colon Cancer WiDr Cells through Cell Cycle Arrest G2/M and Caspase 8 Expression</i> (Muti'ah et al., 2018)</p>	<p>Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa senyawa <i>Calotroposide A</i> menginduksi aktivitas antikanker sel kanker kolon WiDr melalui mekanisme induksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik dengan peningkatan ekspresi <i>caspase-8</i></p>	<p>1. Sampel yang digunakan adalah akar dari tanaman biduri (<i>Calotropis gigantea</i> L.) 2. Ekstrak yang digunakan adalah fraksi etil asetat 3. Metode uji sitotoksik yang digunakan yaitu MTT Assay</p>	<p>1. <i>Cell line</i> yang digunakan Muti'ah adalah sel kanker kolon WiDr, sedangkan pada penelitian ini yaitu sel kanker payudara T47D dan sel normal Vero</p>
---	--	---	--
