

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Kanker dapat dikatakan sebagai penyakit yang memiliki prevalensi penyebab kematian tertinggi di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* melalui *Global Cancer Observatory* (GCO), angka penderita kanker tahun 2022 mencapai 19,9 juta kasus dan menyebabkan 9,7 juta kematian. Kanker payudara menempati urutan kedua dalam skala global dengan jumlah penderita sekitar 2.296.840 (11,5%) kasus dan telah menimbulkan 666.103 kasus kematian (*World Health Organization, 2022a*). GCO menempatkan kasus kanker payudara di Indonesia pada urutan pertama dengan 66.271 (16,2%) kasus dari keseluruhan kasus kanker di Indonesia dan jumlah kematian 22.598 kasus (*World Health Organization, 2022b*).

Terapi kanker payudara konvensional ditujukan untuk memusnahkan keberadaan sel kanker dalam tubuh dengan kemoterapi, radiasi, dan pembedahan. Pengobatan berbasis kemoterapi yang diberikan berulang dan dalam durasi yang lama berpotensi menimbulkan banyak efek samping seperti pelemahan sistem imun, menurunnya kualitas hidup, rusaknya sel normal, efek umum mual muntah, penekanan jaringan hemopoiesis, dan ikut rusaknya keteraturan siklus sel normal (Aboud *et al.*, 2023; Wahyuni *et al.*, 2023). Pasien kanker payudara diterapi dengan

sitostatika dari golongan antrasiklin (epirubisin dan doxorubicin) dan taksan (paklitaksel dan dosetaksel) (DiPiro, 2020) yang menimbulkan efek samping hematologi dan non hematologi berbeda-beda di setiap siklusnya (Kustanto *et al.*, 2023). Selain itu, pengobatan konvensional memiliki pembiayaan yang tinggi. Kombinasi antara mahalnya biaya dan ketakutan akan efek samping buruk mendorong sebagian pasien beralih pada pengobatan secara tradisional (Alkabban & Ferguson, 2022). Pengobatan tradisional berbasis bahan alam dianggap dapat menekan efek samping seminimal mungkin karena menggunakan tanaman yang bersifat alami. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan kandungan senyawa tanaman herbal dan melakukan isolasi senyawa berkhasiat tersebut agar dapat digunakan dalam terapi antikanker (Hosseini & Ghorbani, 2015).

Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* menganugerahkan kepada manusia berupa keanekaragaman hayati yang dapat digunakan untuk pengobatan. Seperti pada firman-Nya dalam Al-Qur'an surah Al-An'am ayat 99 yang berbunyi:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۗ أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu bulir yang banyak; dan dari mayang kurma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”

Ayat tersebut menjelaskan pentingnya air sebagai salah satu sumber kehidupan dan menyebutkan buah-buah bermanfaat sebagai antioksidan seperti biji-bijian (*ḥabban*), tanaman palem (*an-nakhl*), anggur (*a'nab*), zaitun (*al-zaitun*), dan delima (*al-rumman*) yang dapat dimanfaatkan sebagai konsumsi serta kelestarian (Al-Sa'di, 2000; Ibnu Kasir, 1998). Ayat ini dapat dimaknai juga secara tersirat mendeskripsikan kandungan senyawa yang berbeda pada setiap fase kematangan buah.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) adalah salah satu tanaman asli Indonesia. Biji melinjo menjadi salah satu bagian tanaman yang dimanfaatkan secara luas untuk pembuatan emping dan tambahan dalam pembuatan sayur asam (Saraswaty *et al.*, 2017). Selain itu, biji melinjo mengandung senyawa turunan stilbenoid yang memiliki aktivitas farmakologi luas sehingga dapat dimanfaatkan sebagai agen kemopreventif dan terapi antikanker (Masruriati *et al.*, 2023). Senyawa

resveratrol merupakan turunan stilbenoid yang bekerja dengan meningkatkan apoptosis sel kanker MCF-7, menekan proliferasi sel dan sensitivitas kemoterapi. Penelitian lain menunjukkan kombinasi resveratrol dengan cisplatin dapat meningkatkan efek penghambatan pertumbuhan tumor dibandingkan penggunaannya secara tunggal (Cheuk *et al.*, 2022; Romadhona *et al.*, 2018). Namun penerapan dalam terapi dapat menjadi sangat terbatas dikarenakan resveratrol memiliki kelarutan yang buruk sehingga bioavailabilitasnya rendah. Bioavailabilitas dari senyawa resveratrol yang buruk dan cenderung tidak stabil mendorong perlunya pengembangan teknik penghantaran yang baik (Xu *et al.*, 2023). Nanosuspensi dilaporkan menjadi salah satu teknik terbaik yang dapat digunakan dalam meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa yang sukar larut dalam air dengan pengecilan ukuran yang tepat serta distabilkan dengan zat penstabil yang sesuai (Sampathi *et al.*, 2023).

Penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antikanker Ekstrak Etanol Biji Melinjo (EEBM) yang diformulasikan dalam sediaan nanosuspensi terhadap sel kanker payudara T47D. Penelitian diawali dengan penapisan fitokimia untuk mengetahui kandungan yang terdapat pada EEBM, dilanjutkan dengan pengujian secara *in silico* menggunakan pkCSM untuk memprediksikan farmakokinetika berdasarkan *Lipinski's rules of five* dari senyawa utama dalam biji melinjo. Penelitian dilanjutkan dengan membuat formulasi Nanosuspensi Ekstrak Etanol Biji Melinjo (NsEEBM) dan dilakukan karakterisasi untuk mendapatkan sediaan nanosuspensi

yang memiliki ukuran partikel kecil dan stabil. EEBM dan NsEEBM diuji aktivitas sitotoksiknya dengan menggunakan metode 3-(4,5-dimetilthiazol-2yl)-2,5-difeniltetrazolium bromide (MTT) *Assay* pada sel kanker payudara T47D. Penelitian ini diharapkan dapat mendukung penelitian selanjutnya dan memberikan manfaat secara luas, sehingga EEBM dapat dijadikan terapi tambahan pada pasien kanker payudara.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah EEBM mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, steroid, terpenoid, dan saponin?
2. Bagaimana sifat kemiripan dengan obat serta profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari senyawa turunan stilbenoid EEBM dengan analisis pkCSM?
3. Bagaimana hasil formulasi sediaan NsEEBM metode presipitasi menggunakan *particle size analyzer*?
4. Bagaimana profil stabilitas formula terpilih NsEEBM dengan pengujian menggunakan metode *freeze and thaw*?
5. Apakah EEBM dan NsEEBM memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D dengan pengujian secara *in vitro* menggunakan MTT-*assay*?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan
Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i>) Seed Protein Activity Against pBSKS DNA Cleavage and Its Cytotoxicity in T47D and 4T1 Cells (Indrayudha <i>et al.</i> , 2022).	Aktivitas fraksi protein melinjo DEAE-650M dan BUTYL-650M terhadap sel 4T1 dan T47D dikategorikan tidak toksik karena nilai $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$. Protein melinjo yang difraksinasi dengan DEAE-650M ditargetkan pada sel T47D memiliki nilai IC_{50} sebesar $127,62 \mu\text{g/mL}$ dikategorikan toksik.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol biji melinjo. 2. Pengujian pada target sel kanker T47D berupa sediaan nanosuspensi ekstrak etanol biji melinjo.
Melinjo Seeds (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Antioxidant Activity and Cytotoxic Effects on MCF-7 Breast Cancer Cells: A Study Based on Tracing of Resveratrol Compound (Sukohar <i>et al.</i> , 2022).	Fraksi Etil Asetat dari biji melinjo diduga mengandung senyawa resveratrol dan menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 yang kuat dengan nilai IC_{50} $94,6 \mu\text{g/mL}$ diantara keseluruhan bentuk ekstrak ataupun fraksinya.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol metode maserasi. 2. Penelitian ini menargetkan pada sel T47D.
Nanopartikel Ekstrak Etil Asetat Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) dengan aktivitas Antioksidan dan Antibakteri terhadap <i>Propionibacterium acnes</i> (Puspitasari <i>et al.</i> , 2023).	Hasil uji aktivitas antioksidan menunjukkan nilai IC_{50} pada ekstrak daun melinjo lebih besar daripada sediaan nanopartikel daun melinjo dengan masing-masing $35,602$ dan $55,105 \mu\text{g/mL}$. Sebaliknya, aktivitas antibakteri dari nanopartikel ekstrak daun melinjo memiliki aktivitas lebih kuat daripada ekstrak daun melinjo dengan zona hambat sebesar $12,3 \text{ mm}$.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengujian pada penelitian ini menggunakan biji melinjo. 2. Uji aktivitas yang dilakukan pada penelitian tersebut adalah aktivitas antibakteri dan antioksidan.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui aktivitas sediaan NsEEBM sebagai agen terapi antikanker terhadap sel kanker payudara T47D secara *in vitro*.

2. Tujuan Khusus

a. Untuk mengetahui EEBM mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin, steroid, triterpenoid, dan saponin.

b. Untuk mengetahui sifat kemiripan dengan obat serta profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari senyawa turunan stilbenoid EEBM dengan analisis pkCSM.

c. Untuk mengetahui formulasi sediaan NsEEBM metode presipitasi menggunakan *particle size analyzer*.

d. Untuk mengetahui profil stabilitas formula terpilih NsEEBM dengan pengujian menggunakan metode *freeze and thaw*.

e. Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik EEBM dan NsEEBM terhadap sel kanker T47D dengan pengujian secara *in vitro* menggunakan MTT-*assay*.

E. Manfaat Penelitian

1. Sebagai upaya pengembangan dari penelitian sebelumnya biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) untuk dijadikan sediaan dalam rangka penurunan angka mortalitas kanker payudara.

2. Sebagai suatu tambahan informasi mengenai pemanfaatan herbal biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan dapat dijadikan referensi dalam pengembangan penelitian selanjutnya ataupun produksi skala industri.
3. Penelitian ini menambah wawasan bagi mahasiswa farmasi terkait banyaknya kekayaan alam Indonesia yang berpotensi dikembangkan sebagai terapi antikanker.