

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Salah satu kanker yang memiliki angka insidensi terbesar di Indonesia adalah kanker payudara, angka kejadian kasus baru dari kanker ini mencapai 43,3%. Kanker Payudara (KPD) merupakan jenis kanker yang menempati urutan pertama pada perempuan. Jenis kanker ini biasanya muncul pada wanita dengan usia diatas 50 tahun. Di Indonesia sendiri menurut Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) tahun 2010 angka kejadian kanker payudara di Indonesia yaitu 12 dari 100.000 perempuan, angka ini terus meningkat sejak tahun 2002 (Kuzairi *et al.*, 2016).

Dengan tingginya angka insidensi kanker payudara tersebut, perlu dilakukan penelusuran jalan keluar untuk menekan angka kejadian melalui terapi kemopreventif dan kuratif. Pengobatan secara kuratif yang dapat dilakukan pada kanker payudara yaitu penanganan bersifat lokal dan sistemik, penanganan lokal yang dilakukan adalah pembedahan untuk mengambil sel kanker hingga pengangkatan total payudara, sedangkan penanganan sistemik berupa kemoterapi tunggal atau kombinasi dan terapi radiasi (Yudissanta dan Ratna, 2012). Meskipun sudah ada prosedur penatalaksanaan menggunakan agen kemoterapi, radiasi dan operasi, masyarakat masih enggan untuk

melakukan pengobatan secara tuntas mengingat efek samping yang berat dari pengobatan kanker itu sendiri (Setiawan, 2015).

Oleh sebab itu penelitian dan juga pengembangan mengenai agen yang memiliki peran sebagai kemopreventif sangat dibutuhkan pada masa sekarang ini, terutama dengan cara memanfaatkan tanaman herbal yang memiliki aktivitas sebagai agen kemopreventif. Termasuk diantara tanaman tersebut yaitu daun teh (*Camellia sinensis*) dan daun sirsak (*Annona muricata* L.) (Nurani, 2015; Rachmawati *et al.*, 2013).

Daun teh (*Camellia sinensis*) memiliki banyak manfaat, yang paling besar yaitu sebagai antioksidan kuat karena di dalam daun teh (*Camellia sinensis*) terdapat kandungan senyawa aktif seperti polifenol, senyawa yang tergolong ke dalam polifenol pada teh yaitu senyawa katekin, *epicatechin* (EC), *epicatechin-3-gallate* (ECG) dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG). Katekin merupakan suatu antioksidan kuat dan senyawa inilah yang diduga dapat menekan proliferasi sel dan memiliki efek kemopreventif (Boehm *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2008). Penelitian yang telah dilakukan yaitu analisis kandungan daun teh (senyawa polifenol) sebagai agen supresi pada sel kanker melanoma MB-1133 menunjukkan hasil positif dengan  $IC_{50}$  45  $\mu$ M (Ravindranath *et al.*, 2006).

Selain daun teh, daun sirsak (*Annona muricata* L.) juga telah terbukti memiliki efek sebagai antikanker, kandungan di dalam daun sirsak yaitu minyak esensial, *reticuline*, *coclaurine*, *higenamine*, *annomurine* dan

golongan *acetogenin*. Senyawa *acetogenin* merupakan golongan senyawa yang sudah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dan agen sitotoksik terutama pada *cell line* A-549 karsinoma paru, kanker payudara MCF-7, *cell line* adenokarsinoma kolon HT-29 (Adelina *et al.*, 2014; Desai *et al.*, 2008). Menurut penelitian Goerge (2012) yang meneliti ekstrak butanolik daun *Annona muricata* L. diujikan pada beberapa sel kanker salah satunya sel kanker payudara (MDA-MB-435S) dengan hasil berupa IC<sub>50</sub> sebesar 29,2 µg (George *et al.*, 2012). Oleh karena itu, penelitian mengenai efek kemopreventif dari tanaman ini perlu dilanjutkan, sehingga dapat menambah data ilmiah mengenai manfaat dari tanaman sirsak ini.

Untuk dapat mendukung dugaan bahwa senyawa katekin dan acetogenin memiliki kemampuan untuk menekan proliferasi sel, dapat dilakukan uji *in silico* menggunakan *molecular docking*. Metode ini dapat digunakan untuk memprediksi ikatan yang terjadi antara katekin dengan protein yang berperan pada kanker payudara. Beberapa protein yang memiliki peran penting pada kanker payudara diantaranya adalah ER- $\alpha$ , G3BP1, IGF-1R, vimentin, Bcl-2, Bcl-xL, GRP78, Fyn ER $\alpha$ , Zap-70 dan PI3K, protein tersebut berinteraksi melalui ikatan hidrogen (Xiang *et al.*, 2016). Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Pratama pada tahun 2016 yang menguji senyawa kuinolin pada kanker payudara dengan protein target yaitu ER- $\alpha$ , hasil dari docking senyawa ini adalah nilai RMSD sebesar 1,21 Å. Penggunaan uji *in silico* ini sangat bermanfaat karena dapat dijadikan uji

pendahuluan dalam pengembangan agen kemopreventif yang mengarah pada penemuan obat baru.

Untuk menambah kemanfaatan bagi masyarakat dari penelitian ini, dilakukan formulasi sediaan yang dapat diterima oleh semua kalangan. Saat ini banyak sekali jenis sediaan obat oral yang sudah beredar, salah satunya yaitu granul *effervescent*. Granul *Effervescent* merupakan salah satu sediaan yang sangat disukai oleh masyarakat karena memiliki kelebihan yaitu mengeluarkan gas CO<sub>2</sub> ketika dilarutkan dalam air, hal ini menimbulkan rasa dingin dan segar di tenggorokan ketika diminum. Selain itu dengan adanya CO<sub>2</sub> juga dapat sebagai penutup bau dan rasa yang tidak enak pada sediaan dari bahan alam (Wiyono, 2017).

Selain itu Menjaga dan memulihkan kesehatan tentunya sangat penting bagi umat manusia, menurut hadist shahih Jabir bin ‘Abdullah Radhiallahu‘anhu, bahwa Rasulullah Shallallahu ‘Alaihi Wasallam bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Yang artinya : “Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta’ala.” (HR. Muslim).

Dari hadist diatas yang menyebutkan bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat, maka umat manusia dianjurkan untuk terus melakukan penelitian untuk menemukan obat yang tepat dan sesuai untuk penyakit

tertentu, khususnya untuk penyakit kanker dan tidak lupa untuk terus memohon kesembuhan kepada Allah SWT.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi kemopreventif dari kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L.. Analisa kandungan senyawa flavonoid yang diduga memiliki aktivitas sebagai antioksidan untuk pencegahan kanker di analisa menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), kemudian untuk mengetahui kekuatan aktivitas antioksidan dari kombinasi ekstrak tersebut dilakukan uji *in vitro* menggunakan metode DPPH. Target dari kemopreventif tidak hanya pada pencegahan terjadinya kanker, tetapi juga berperan untuk mengurangi jumlah sel kanker yang tumbuh, untuk mengetahui aktivitas penekanan pertumbuhan sel kanker dilakukan uji secara *in silico* dengan metode *molecular docking* menggunakan reseptor HER2 dan ER- $\alpha$ . Untuk memberikan manfaat pada masyarakat kombinasi ekstrak daun teh dan daun sirsak dibuat menjadi sediaan granul *effervescent*. Penelitian ini diharapkan dapat mendukung penelitian yang sudah ada sebelumnya dan menjadi referensi mengenai manfaat dari daun teh dan daun sirsak.

## **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah senyawa golongan flavonoid terkandung dalam kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L. ?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L. mempunyai aktivitas antioksidan berdasarkan metode DPPH?

3. Apakah senyawa katekin dan *acetogenin* memiliki afinitas ikatan yang tinggi dalam menghambat HER2 dan ER- $\alpha$  berdasarkan *molecular docking*?
4. Bagaimanakah formulasi sediaan granul *effervescent* yang optimal untuk kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L.?

### C. Keaslian Penelitian

Penelitian terdahulu telah dilakukan oleh Arini Septianti (2011) dengan judul “Pengukuran Kapasitas Antioksidan Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) dengan Metode DPPH Dan Voltametri Siklik”, hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun teh memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi jika dibandingkan dengan ekstrak aseton dengan kekuatan antioksidannya sebesar 74,78 %.

Penelitian pada daun sirsak juga telah dilakukan dengan judul “Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), Dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker” yang diteliti oleh Nunung Kurniasih dkk (2015) dengan hasil penelitian yaitu nilai IC<sub>50</sub> daun sirsak sebesar 6,23 ppm, daun binahong 3,30 ppm sedangkan pada daun benalu adalah 33,31 ppm. Ketiga daun ini memiliki potensi untuk mencegah kanker.

Selain itu penelitian uji *in silico* dengan *docking* molekular dilakukan oleh Mohammad Rizki Fadhil Pratama (2016) dengan judul “Studi *Docking* Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen- $\alpha$ ”

dengan hasil senyawa kuinin memiliki ikatan energi bebas paling negatif dan konstanta inhibisi paling kecil dengan angka berturut-turut -8,73 kcal/mol 0,398  $\mu$ M.

Perbedaan penelitian ini dengan yang sebelumnya yaitu pada penelitian ini menggunakan kombinasi ekstrak etanolik daun teh (*Camellia sinensis*) dengan daun sirsak (*Annona muricata* L.) sedangkan penelitian sebelumnya tidak menggunakan kombinasi, kemudian dilakukan uji aktivitas antioksidannya menggunakan metode DPPH, dan menguji senyawa aktif di dalam ekstrak tersebut untuk dilihat afinitas ikatannya terhadap protein HER2 dan ER- $\alpha$  dengan *molecular docking*, dan membuat ekstrak tersebut menjadi sediaan granul *effervescent*.

#### **D. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui adanya kandungan senyawa golongan flavonoid dalam ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L..
2. Mengetahui aktivitas antioksidan dari kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L.
3. Mengetahui afinitas ikatan katekin dan *acetogenin* dalam menghambat ekspresi reseptor HER2 dan ER- $\alpha$  berdasarkan *molecular docking*.
4. Mengetahui formulasi sediaan granul *effervescent* yang optimal untuk kombinasi ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L. .

### **E. Manfaat Penelitian**

1. Karya tulis ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah dan dijadikan dasar pengembangan dari ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L..
2. Karya tulis ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat dari daun teh dan daun sirksak.
3. Apabila ekstrak etanolik daun *Camellia sinensis* dan *Annona muricata* L. terbukti efektif dan menjadi sediaan yang baik sebagai granul *effervescent*, maka diharapkan dapat dikembangkan untuk dikonsumsi masyarakat.

