

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penyakit kanker ditandai dengan pertumbuhan sel yang abnormal karena kesalahan sistem pembelahan ditingkat sel, dimana pertumbuhan sel berlangsung secara terus-menerus, tidak terkendali, mampu menginvasi jaringan di dekatnya, dan bermetastasis ke jaringan atau organ yang lebih jauh (Otto, 2015; Aisy *et al.*, 2022). Kanker bisa disebabkan oleh faktor internal ataupun eksternal. Faktor internal yakni faktor genetik atau bawaan, faktor kejiwaan, faktor hormonal, dan kekebalan tubuh, sedangkan faktor eksternal dapat berupa radikal bebas, radiasi, sinar ultra violet, infeksi, virus, rokok, dan bahan kimia dari makanan (Utari *et al.*, 2013).

Kanker menjadi salah satu penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia (Bukowski *et al.*, 2020). Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC), diperkirakan terdapat sekitar 18,1 juta kasus kanker baru dan jumlah kematian sekitar 9,9 juta yang terjadi di seluruh dunia hingga tahun 2020. Jumlah kasus kanker baru terus menerus meningkat setiap tahun dan diperkirakan akan menjadi 29,5 juta dan jumlah kematian menjadi 16,4 juta pada tahun 2040 (GLOBOCAN, 2020). Kanker menjadi penyebab kematian kedua di Amerika Serikat yang mana pada tahun 2022 di perkirakan ada 1.918.030 kasus kanker baru dan 609.360 kematian akibat kanker (Siegel *et al.*,

2022). Di Indonesia morbiditas dan mortalitas akibat kanker juga sangat tinggi. Dari 273.523.621 populasi, diperkirakan ada 396.914 kasus kanker baru dan 234.511 kematian akibat kanker yang terjadi di Indonesia pada tahun 2020 (GLOBOCAN, 2020).

Kanker payudara adalah jenis kanker yang diketahui paling banyak terjadi pada wanita. Kanker payudara paling sering didiagnosis dan menjadi penyebab utama kematian (Khorsandi *et al.*, 2017). Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, di seluruh dunia kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi dengan total insiden mencapai 2.261.419 dan rata-rata kematian sebanyak 684.996. Di Indonesia, kanker payudara juga menempati prevalensi tertinggi dengan total insiden mencapai 65.858 dan rata-rata kematian sebanyak 22.430 (GLOBOCAN, 2020). Berdasarkan data tersebut, kanker payudara harus menjadi perhatian serius di bidang kesehatan karena angka morbiditas dan mortalitasnya sangat tinggi.

Kanker adalah penyakit yang menakutkan dan merupakan salah satu masalah perawatan medis terbesar bagi manusia dan menuntut strategi proaktif untuk penyembuhan (Qiao *et al.*, 2021). Secara medis strategi penanganan kanker biasanya adalah dengan kemoterapi, terapi radiasi, operasi, terapi gen, terapi endokrin, dan imunoterapi. Kemoterapi menjadi metode penyembuhan kanker yang paling umum digunakan (Bukowski *et al.*, 2020). Kemoterapi dianggap pengobatan sistematis karena obat langsung diberikan melalui pembuluh darah sehingga dapat membunuh sel kanker yang telah bermetastase atau menyebar ke jaringan lainnya (Pinsolle *et al.*, 2019; Conti *et al.*, 2013).

Namun permasalahan utama dalam penanganan kanker dengan kemoterapi adalah timbulnya efek samping yang serius terhadap psikologis dan fisik pasien. Berdasarkan penelitian terdahulu, diketahui bahwa kemoterapi memberikan efek psikologis bagi pasien berupa stres, cemas, depresi, kesedihan, keputusasaan, dan harga diri (*self esteem*) negatif, sedangkan efek fisik yang dialami yaitu mual, muntah, konstipasi, *alopecia*, neuropati perifer, *fatigue* (kelelahan), penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, toksisitas kulit (perubahan warna vena), perubahan rasa dan nyeri (Wardani & Ambarwati, 2017). Selain memberikan efek samping yang tidak diinginkan pada sel-sel normal, kemoterapi juga menimbulkan masalah resistensi obat (Khorsandi *et al.*, 2017). Berbagai efek samping yang muncul dikarenakan rendahnya selektifitas dari agen kemoterapi tersebut (Haruna *et al.*, 2018). Hal ini mendukung penemuan obat antikanker baru dari bahan-bahan alam yang lebih aman, sensitif, dan selektif. Salah satu tanaman yang telah terbukti dapat menjadi sumber antikanker alami yang potensial adalah simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli).

Simpur air adalah tanaman asli Asia yang tumbuh di hutan tropis dari Malaysia, Indonesia, Filipina, dan Brunei Darussalam. Di Indonesia, tanaman simpur air banyak ditemukan di wilayah Sumatra dan Kalimantan (Syafriana *et al.*, 2021). Simpur air biasanya tumbuh di tanah liar, rawa-rawa, tanah berpasir putih, hutan sekunder, dan di sepanjang tepi jalan atau tepi hutan. Pohon simpur air berukuran sedang, memiliki bunga besar yang cerah dengan lima kelopak kuning tipis di sekitar benang sari berwarna putih, buah berbentuk

bintang merah muda gelap, dan daun berbentuk oval besar (Goh *et al.*, 2017). Secara tradisional, daun simpur air biasanya digunakan oleh masyarakat sebagai pembungkus lontong, pepes, tempe atau produk pangan fermentasi kacang-kacangan. Simpur air secara ilmiah telah terbukti memiliki potensi terapeutik (Yazan & Armania, 2014). Di Kabupaten Bengkayang, Kalimantan Barat daun simpur air digunakan oleh Suku Dayak dengan daun mudanya direbus kemudian dimakan untuk mengobati batuk atau berak berdarah (Gunadi *et al.*, 2017). Masyarakat di pulau Bangka Belitung juga sering memanfaatkan air rebusan daun simpur air untuk mengobati diabetes melitus (Yuningtyas *et al.*, 2018) dan sebagai antidiare (Syafriana *et al.*, 2021). Selain itu, daun simpur air secara tradisional juga dapat digunakan untuk mengobati peradangan (Ahmad & Holdsworth, 1995), meredakan rematik (Hanum, 1999), dan mengobati demam (Yazan & Armania, 2014). Buahnya juga dapat digunakan dengan cara dioleskan untuk mengobati daerah yang sakit akibat dugaan kanker (Ahmad & Holdsworth, 1995).

Penelitian terhadap beberapa bagian tanaman simpur air telah dilaporkan adanya keberadaan senyawa metabolit sekunder. Beberapa senyawa yang terdapat pada daun dan akar simpur air juga telah berhasil di isolasi. Skrining fitokimia pada penelitian Putra *et al.* (2019), menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun simpur air mengandung senyawa golongan tanin, polifenol, dan triterpenoid. Penelitian Yuningtyas *et al.* (2018), menunjukkan bahwa ekstrak air dan etanol daun simpur air mengandung flavonoid, saponin dan tanin. Kemudian penelitian Yakop *et al.* (2020), menunjukkan bahwak

ekstrak dan fraksi daun simpur air mengandung alkaloid, steroid, fenolat, flavonoid dan saponin. Penelitian lebih lanjut pada ekstrak metanol daun simpur air melaporkan isolasi tiga senyawa triterpenoid yaitu asam betulinat, asam koetjapic, dan stigmasterol 3-glikosida, serta tiga senyawa flavonoid yaitu kaempferol, vitexin, dan tiliroside (Abubakar *et al.*, 2021). Selanjutnya skrining fitokimia kualitatif ekstrak akar simpur air menunjukkan adanya saponin, triterpen, sterol, tanin dan polifenol (Armania *et al.*, 2013a). Penelitian lebih lanjut pada ekstrak etil asetat akar simpur air telah berhasil mengisolasi dua flavonoid yaitu kaempferide dan kaempferol, dua fenolat yaitu asam protocatechuic dan asam galat, serta dua triterpenoid yaitu  $\beta$ -sitosterol-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside dan asam 3-epimaslinic (Tor *et al.*, 2015). Kemudian penelitian pada kulit batang simpur air menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, steroid dan terpenoid (Muharini *et al.*, 2021).

Pada analisis korelasi diketahui bahwa aktivitas antioksidan yang kuat dari ekstrak kayu batang simpur air disebabkan oleh kandungan fenoliknya (Muharini *et al.*, 2021). Penelitian lain juga menyatakan bahwa sifat antioksidan yang ditunjukkan oleh ekstrak simpur air disebabkan oleh kandungan fenoliknya (Armania *et al.*, 2013a). Banyak penelitian telah mengungkapkan bahwa agen antioksidan ditemukan untuk menampilkan sifat farmakologis lain, seperti antiinflamasi (Chen *et al.*, 2019) sitotoksisitas (Gacche & Jadhav, 2012) atau antikanker (Grigalius & Petrikaite, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme antioksidan dapat menghambat kerusakan sel oleh radikal bebas (Chen *et al.*, 2019). Antioksidan diduga dapat

menghambat pertumbuhan sel kanker, karena kesamaan mekanisme hambatan dalam tingkat seluler (Anam *et al.*, 2014). Oleh karena itu, senyawa metabolit sekunder pada kayu batang simpur air yang diyakini memberikan efek farmakologi sebagai antikanker salah satunya adalah senyawa golongan fenolik atau polifenol. Senyawa golongan fenolik memiliki cincin fenol sehingga terdapat substituen hidroksil yang mampu menghambat efek buruk radikal bebas atau ROS (Klungsupya *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa simpur air dapat menjadi agen antikanker yang potensial. Ekstak metanol buah simpur air menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker HeLa dan HT29. Ekstrak metanol daun simpur air juga menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel kanker HeLa. Selanjutnya ekstrak etil asetat dan diklorometana akar simpur air dilaporkan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker HeLa, CaOV3, MCF-7, MD-MB-231, A549, dan HT29 (Armania *et al.*, 2013a). Penyelidikan mekanisme antikanker menunjukkan bahwa ekstrak metanol dan diklorometana akar simpur air menghambat proliferasi sel kanker serviks HeLa melalui induksi apoptosis dan penghentian siklus sel G2/M (Armania *et al.*, 2013a). Lebih lanjut, diketahui bahwa ekstrak etil asetat akar simpur air bertindak sebagai agen antikanker pada sel kanker MCF-7 dengan cara menginduksi stres oksidatif yang telah menyebabkan apoptosis melalui jalur yang bergantung pada mitokondria dengan hilangnya permeabilitas membran mitokondria, serta menginduksi apoptosis independen kaspase dan penghentian siklus sel yang difasilitasi oleh p21 dan p53 (Tor *et al.*, 2014; Tor

*et al.*, 2015). Kemudian ekstrak diklorometana akar simpur air bertindak sebagai agen antikanker pada sel kanker MCF-7 dengan cara menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis yang kekurangan kaspase-3 melalui beberapa jalur pensinyalan (Foo *et al.*, 2014), serta menginduksi apoptosis terhadap sel kanker MDA-MB 231 (Foo *et al.*, 2016). Kemudian studi *in vivo* pada penelitian Yazan *et al.* (2015), melaporkan bahwa asupan oral ekstrak air akar simpur air telah berhasil mengurangi kanker payudara yang diinduksi pada tikus dan juga menghambat metastasis kanker ke hati. Akan tetapi, hingga saat ini efek farmakologis antikanker dari kayu batang simpur air masih belum ada dilaporkan.

Berdasarkan uraian di atas, uji sitotoksik dari beberapa bagian tanaman simpur telah banyak dilakukan dan hasilnya menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik terhadap beberapa sel kanker, termasuk sel kanker payudara. Namun penelitian terhadap kayu batang simpur air sejauh ini baru melakukan skrining fitokimia dan menguji korelasi sifat antioksidan dan kandungan fenolik yang ada di dalamnya, serta belum ditemukan penelitian mengenai aktivitas sitotoksiknya. Berdasarkan hal tersebut, akan dilakukan penelitian terkait sitotoksitas dan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker payudara T47D, MCF-7, dan 4T1. Hasil penelitian ini akan diimplementasikan pada mata kuliah Biokimia dalam bentuk e-suplemen.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker T47D?
2. Bagaimana sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker MCF-7?
3. Bagaimana sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker 4T1?
4. Bagaimana sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel normal Vero?
5. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker T47D?
6. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker MCF-7?
7. Bagaimana selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker 4T1?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Menentukan sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker T47D.
2. Menentukan sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker MCF-7.
3. Menentukan sitotoksitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker 4T1.

4. Menentukan sitotoksisitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel normal Vero.
5. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker T47D.
6. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker MCF-7.
7. Menentukan selektivitas fraksi kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli) terhadap sel kanker 4T1.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai aktifitas antikanker dari kayu batang simpur air (*Dillenia suffruticosa* (Griff.) Martelli).
2. Menjadi alternatif obat antikanker baru yang aman, selektif, dan sensitif dari tanaman di Indonesia.
3. Sumber bahan ajar pada mata kuliah Biokimia.