

## PENDAHULUAN

Di Indonesia salah satu penyakit degeneratif yang kini sudah banyak memakan korban diantaranya kanker. Kanker merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular yang terjadi karena proliferasi sel yang tidak terkendali, sehingga menjalar ke organ tubuh lain yang letaknya jauh dan mengarah menyerang jaringan disekitarnya. Dari tahun ke tahun jumlah penderita kanker semakin bertambah dan dikategorikan sebagai suatu penyakit yang kompleks. Oleh karena itu kanker menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian terbesar, berada dibawah penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

Berdasarkan data badan kesehatan dunia (WHO), pada tahun 2018 diperkirakan 18 juta orang terdapat pengidap kanker baru dan sebanyak 9,6 juta orang meninggal karena penyakit kanker. Angka kejadian kanker tersebut meningkat jika dibandingkan dengan tahun 2012 yaitu sekitar 14 juta pengidap kanker baru dan kematian sebanyak 8,2 juta orang. Setiap tahunnya angka kejadian kanker diperkirakan akan meningkat dan diperkirakan mencapai 23,6 juta pengidap kanker baru per tahun pada 2030.<sup>2</sup>

Kanker payudara menempati peringkat kelima berdasarkan kedua jenis kelamin dan semua usia, dilihat dari jenis-jenis kanker yang menyebabkan kematian setelah kanker paru-paru, kolorektum, perut dan hati. Kanker payudara bisa terjadi terhadap pria maupun wanita. Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum ditakuti oleh masyarakat terutama pada kaum wanita baik di negara maju dan berkembang. Kanker payudara terjadi karena pertumbuhan berlebih atau

perkembangan tidak terkendali dari sel-sel (jaringan) payudara yang kemudian dapat menyebar ke jaringan atau organ didekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya. Hasil penelitian GLOBOCAN *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018 menunjukkan bahwa sebanyak 2.088.849 pengidap kanker payudara dan presentase kematian akibat kanker payudara sebesar 6,6%.<sup>3</sup>

Penyebab timbulnya kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun bersifat multifaktorial atau banyak faktor. Beberapa hal yang dapat menjadi penyebab kanker payudara, yaitu faktor genetik karena beresiko besar menyebabkan kanker dan presentase terbesarnya adalah kanker payudara, penggunaan kontrasepsi atau terapi penggantian hormon wanita, radiasi (sinar X) ke payudara, gaya hidup yang kurang baik dan faktor reproduksi diperkirakan sangat erat kaitannya dengan risiko terjadinya kanker payudara seperti nuliparitas (wanita yang belum melahirkan) dan kehamilan pertama pada umur di atas 30 tahun, tidak pernah menyusui anak, faktor reproduksi lain yang mungkin berperan yaitu menarche (menstruasi pertama) pada usia muda dan menopause (berhentinya menstruasi) pada usia lebih tua. Hal ini dikaitkan dengan fungsi payudara yang tidak lagi berfungsi optimal, selain itu juga hormon-hormon yang berperan pada proses menyusui.<sup>4</sup> Beberapa penelitian menunjukkan hasil bahwa menyusui dapat mengurangi risiko terkena kanker payudara. Apabila seseorang dikatakan mempunyai riwayat kanker payudara pada salah satu payudaranya maka orang tersebut mempunyai risiko lebih tinggi untuk terkena kanker pada payudara satunya.<sup>5</sup>

Perkembangan jaringan payudara melibatkan beberapa hormon diantaranya hormon pertumbuhan, hormon prolactin, hormon progesteron serta hormon estrogen. Namun demikian terpapar hormon estrogen secara berlebihan dapat memicu timbulnya pertumbuhan sel secara abnormal diluar batas biasanya pada bagian tertentu. Mekanisme terjadinya kanker payudara akibat terpapar estrogen belum diketahui secara pasti, karena masih menjadi kontroversi diakibatkan stimulasi estrogen terhadap pembelahan sel epitel atau karena diakibatkan oleh estrogen dan / atau metabolitnya yang secara langsung bertindak sebagai mutagen. Pada laki-laki tingginya paparan estrogen disebabkan oleh beberapa keadaan yaitu obesitas dan produksi testosteron menurun.<sup>1,5</sup>

Penemuan reseptor estrogen, selain bisa digunakan sebagai prediksi dan penanda prognostik, bisa juga sebagai target yang efisien untuk pengobatan kanker. Dalam bidang kesehatan kanker masih menjadi masalah besar di dunia, karena semakin banyak masyarakat yang menderita penyakit kanker. Saat ini, salah satu cara pengobatan yang umum dilakukan adalah dengan pembedahan dan bila perlu dilanjutkan dengan kemoterapi atau radioterapi. Akan tetapi jika kankernya telah mencapai stadium akhir pengobatan tersebut tidak akan memberikan pengaruh yang signifikan.<sup>5</sup> Hal ini menyebabkan perlunya dilakukan berbagai penelitian dikembangkan untuk menemukan obat alternatif yang berpotensi sebagai obat antikanker, baik itu dari bahan alam. Obat antikanker merupakan obat sintesis yang umumnya memiliki efek samping cukup besar yang tidak diinginkan pasien dan harga yang relatif mahal, sehingga banyak masyarakat yang berpaling pada obat dari bahan alam. Pengembangan obat dari bahan alam saat ini menjadi jalan untuk

meminimalisir efek samping obat. Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat adalah akar murbei hitam.

Akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang tersebar luas diberbagai negara dengan iklim tropis maupun subtropis, sehingga dapat dengan mudah ditemukan termasuk di Indonesia.<sup>6</sup> Tumbuhan ini biasanya dimanfaatkan sebagai bahan pengobatan tradisional dan sebagian besar masyarakat hanya memanfaatkan bagian buah, ranting serta daun, sedangkan akarnya hanya dijadikan sebagai limbah. Akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) diprediksi memiliki aktivitas antikanker payudara karena memiliki aktivitas sebagai antioksidan, dan antiinflamasi. Kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak Akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) yang berupa flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol. Senyawa flavonoid merupakan senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai antioksidan, antibakteri dan antiinflamasi. Sehingga dapat menjadi alternatif sebagai kandidat bahan baku obat yang dapat memberikan manfaat, juga berpotensi dengan efek yang setara atau lebih dari pada ligan alami, tetapi memiliki efek samping yang lebih minimal.<sup>7</sup>

Pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* dengan *skrining* farmakofor dan penambatan molekular (*Molecular Docking*) senyawa dari akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) terhadap ER- $\alpha$  dan ER- $\beta$  sebagai senyawa baru antikanker payudara. Serta dilakukan pengujian profil farmakokinetika dan sifat fisikokimia dari senyawa melalui situs Pre-ADMET dan *Lipinski's Rule of Five*.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari senyawa potensial yang berasal dari bahan alam yang akan dijadikan sebagai kandidat senyawa baru antikanker

payudara serta membuktikan bahwa senyawa-senyawa yang berasal dari senyawa aktif akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) dapat memiliki interaksi baik terhadap ER- $\alpha$  (reseptor estrogen alfa) dan ER- $\beta$  (reseptor estrogen beta).

Manfaat dari penelitian ini memberikan informasi mengenai prediksi afinitas, aktivitas dan profil farmakokinetika senyawa dari akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) terhadap ER- $\alpha$  dan ER- $\beta$  sebagai bahan awal untuk membantu pengembangan obat antikanker payudara serta dapat dimanfaatkan untuk penelitian selanjutnya.

