

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara megabiodiversitas dengan lebih dari 30.000 jenis tumbuhan, di mana sekitar 940 spesies di antaranya telah dimanfaatkan sebagai tanaman obat tradisional (Hardiana et al., 2021). Sejumlah penelitian modern menyatakan bahwa produk obat herbal umumnya bersumber dari pengetahuan etnobotani masyarakat lokal dan produk herbal tersebut telah terbukti memiliki berbagai komponen biokimia unik yang berpotensi sebagai sumber obat (Belgica et al., 2021). Di antara banyaknya tumbuhan, beberapa yang sering digunakan sebagai obat adalah kunyit (*Curcuma longa*) yang berfungsi sebagai antiinflamasi, jahe (*Zingiber officinale*) untuk meningkatkan imunitas tubuh (Muhdiah et al., 2024), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) untuk menjaga kesehatan hati (Mulia & Sunarmi, 2024), serta sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai penurun panas (Azizah et al., 2022).

Selain dari beberapa tumbuhan di atas, belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) adalah salah satu tanaman lokal dengan potensi terapeutik yang menjanjikan karena diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis yang berasal dari hampir seluruh bagian tanamannya, meliputi buah, bunga, daun, batang, dan akar (Widiastuti et al., 2024). Daun belimbing wuluh dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes, yang ditunjukkan oleh ekstrak etanol daunnya yang menurunkan kadar glukosa darah hingga mencapai tingkat normal pada mencit yang diinduksi aloksan monohidrat (Setyawan et al., 2021). Dalam penggunaan obat tradisional, bunga dan buah tanaman ini digunakan masyarakat untuk mengobati hipertensi, selain itu buahnya juga digunakan untuk menyembuhkan batuk, rematik, dan kencing manis (Silalahi, 2021). Meskipun potensi tanaman obat di Indonesia sangat besar, pemanfaatannya masih terbatas pada pengetahuan tradisional dan belum sepenuhnya diikuti oleh kajian ilmiah yang mendalam mengenai kandungan bioaktif dan mekanisme farmakologisnya. Penelitian terkait hal ini sebagai bukti ilmiah aktivitas molekuler dan potensi terapeutiknya juga masih terbatas. Kondisi ini menunjukkan perlunya penelitian yang lebih komprehensif

terhadap tanaman obat lokal, khususnya terkait potensi dari daun tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional tetapi belum dieksplorasi secara optimal melalui pendekatan ilmiah modern.

Bagian dari tanaman belimbing wuluh yang diketahui mengandung beragam metabolit sekunder adalah daunnya. Penelitian (Leliqia & Safitri, 2021) menyebutkan bahwa daun belimbing wuluh mengandung beberapa jenis senyawa metabolit primer dan sekunder, meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, triterpenoid, dan steroid yang berperan penting dalam memberikan efek farmakologis. Meskipun profil metabolit tersebut telah dilaporkan, kajian mengenai aktivitas biologis spesifiknya terutama potensi antikanker masih sangat terbatas. Padahal, beberapa hasil penelitian terkait kelompok senyawa tersebut pada tanaman lain misalnya pada *Sophora flavescens* dan famili Amaryllidaceae keduanya terbukti memiliki aktivitas sitotoksik terhadap berbagai sel kanker (Li et al., 2021; Trujillo et al., 2023). Hal ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder dalam daun belimbing wuluh berpotensi untuk diteliti lebih lanjut sebagai kandidat antikanker, tetapi bukti ilmiah yang menghubungkan senyawa tersebut dengan target molekuler kanker payudara masih minim.

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menjadi penyebab utama kematian di dunia dan hambatan besar dalam meningkatkan angka harapan hidup. Salah satu jenis kanker dengan angka kejadian dan kematian tertinggi adalah kanker payudara. Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* (Globocan) tahun 2022, diketahui bahwa kanker payudara tercatat sebagai kanker dengan insiden tertinggi kedua di dunia setelah kanker paru-paru, dengan 2,3 juta kasus baru serta menjadi penyebab kematian kanker keempat secara global dengan 665.000 kematian (6,9% dari seluruh kematian akibat kanker) (Bray et al., 2024). Kemudian, berdasarkan data Sekretariat Nasional ASEAN-Indonesia, kasus kanker payudara di Indonesia menempati urutan kedua penyebab kematian akibat kanker dengan persentase sebesar 9,6%, penyakit ini terbanyak diderita pada perempuan dengan 65.858 kasus baru pada tahun 2020, sekaligus menjadi yang

tertinggi di Asia Tenggara dalam jumlah kasus dan kematiannya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025).

Estrogen- α (ER- α) adalah reseptor yang diketahui berperan sebagai pendorong utama proliferasi onkogenik dan diekspresikan pada sekitar 70% kasus kanker payudara (Rajagopal et al., 2023). Oleh karena itu, reseptor ini menjadi salah satu target utama dalam pengembangan terapi. Metode utama dalam terapi kanker bertujuan mengeliminasi sel-sel karsinogenik untuk menghentikan proliferasi sel kanker, namun setiap metode tentu memiliki keterbatasan seperti efek samping berat, resistensi obat, biaya tinggi, hingga penurunan kualitas hidup pasien. Kemoterapi misalnya, bekerja dengan membunuh sel kanker, namun terapi ini pada umumnya sulit membedakan antara sel kanker dengan sel sehat (Parasian et al., 2024). Akibatnya, efek samping kemoterapi meliputi kerontokan rambut hingga kebotakan, gangguan sumsum tulang berupa penurunan hemoglobin, trombosit, dan leukosit, sehingga tubuh menjadi lemah, mudah infeksi, menimbulkan masalah kulit, sariawan, mual, muntah, gangguan pencernaan, hingga penurunan kesuburan (Khairani et al., 2019). Sementara itu, terapi hormonal juga memiliki efek samping seperti gangguan siklus menstruasi, iritasi vagina, nyeri sendi, mual, dan kelelahan yang sering membuat pasien berhenti menjalani terapi (Febrianti & Ratnasari, 2022). Kondisi ini menunjukkan perlunya eksplorasi kandidat antikanker alternatif, termasuk senyawa bioaktif dari tanaman obat yang berpotensi bekerja pada target molekuler seperti ER- α .

Kebutuhan akan alternatif terapi yang lebih baik mendorong eksplorasi senyawa bioaktif dari tumbuhan obat dan menjadi salah satu fokus penelitian modern. Namun, pengujian kandungan bioaktif dengan cara tradisional memerlukan waktu dan biaya yang besar. Dalam konteks inilah, pendekatan *in silico* (simulasi komputasi) hadir sebagai solusi penting untuk menyaring calon obat. Teknik seperti *molecular docking* dan prediksi *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity* (ADMET) (farmakokinetik/toksisitas) dapat memprediksi interaksi ligan–reseptor dan menilai kelayakan senyawa sebelum dilakukan uji laboratorium. Keunggulan utama *in silico screening* adalah dapat menghemat waktu serta biaya proses penemuan obat, sekaligus untuk

memprediksi toksikologi praklinis, efek samping klinis, dan profil ADME dari entitas kimia baru (Rajagopal et al., 2023). Analisis ini melibatkan beberapa tahapan penting, seperti *molecular docking* untuk memprediksi posisi dan energi ikatan ligan pada protein target, evaluasi sifat farmakokinetik melalui prediksi ADMET, serta penilaian bioavailabilitas senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*.

Beberapa penelitian yang membahas potensi daun belimbing wuluh seperti disebutkan oleh (Hasim et al., 2019) terkait senyawa fitokimia yang terkandung dalam ekstrak etanol daun belimbing wuluh di antaranya yaitu saponin, tanin, steroid, flavonoid, dan alkaloid. Hasil penelitian lain oleh (Serli et al., 2024) juga mengungkapkan bahwa daun belimbing wuluh positif mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, dan saponin. Dalam hal ini, senyawa seperti flavonoid diketahui memiliki potensi sebagai antikanker melalui mekanisme penghambatan proliferasi tumor atau kanker (Rahimah et al., 2019). Penggunaan pendekatan *in silico* dalam penelitian ini memiliki urgensi strategis karena dapat mempercepat penapisan senyawa metabolit sekunder daun belimbing wuluh sebagai kandidat antikanker payudara. Melihat keterbatasan penelitian sebelumnya yang masih jarang mengeksplorasi potensi senyawa metabolit sekunder daun belimbing wuluh terhadap reseptor ER α , maka penelitian ini muncul untuk mengetahui aktivitas antikankernya secara *in silico*.

Penelitian sebelumnya terkait daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagian besar hanya mengkaji kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan. Belum ada penelitian yang secara khusus mengevaluasi afinitas senyawa metabolit sekundernya terhadap ER- α sebagai target kanker payudara menggunakan pendekatan *in silico*. Beberapa studi seperti yang dilakukan oleh (Hamzah et al., 2021) hanya melaporkan keberadaan senyawa metabolit sekunder seperti squalene dan δ -tocopherol, sedangkan penelitian (Ahmed et al., 2018) menyoroti senyawa flavonoid seperti cucumerin A dan afzelechin 3-O- α -L-rhamnopyranoside tanpa mengaitkannya dengan mekanisme molekuler terhadap reseptor estrogen pada penyakit kanker payudara. Penelitian ini hadir melalui pendekatan komputasi yang digunakan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan

senyawa aktif daun belimbing wuluh terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α , PDB ID: 3ERT) menggunakan metode *molecular docking* dengan 4-hidroksitamoksifen (4OHT) sebagai ligan pembanding. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih spesifik mengenai interaksi ligan-protein pada tingkat molekul, membantu identifikasi senyawa kandidat potensial dengan efektivitas biologis tinggi, serta dapat mempercepat proses penemuan obat antikanker payudara berbasis bahan alam dengan biaya dan waktu yang lebih efisien.

Penelitian berbasis *in silico* ini tidak hanya berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang biologi farmasi dan penemuan kandidat antikanker berbasis bahan alam, tetapi juga memiliki relevansi yang kuat dalam bidang pendidikan biologi. Hasil analisis komputasi mengenai interaksi senyawa metabolit sekunder daun belimbing wuluh dengan ER- α menghasilkan konten ilmiah mutakhir yang selama ini masih jarang diintegrasikan dalam pembelajaran biologi, khususnya pada topik bioteknologi, metabolit sekunder, dan kanker. Oleh karena itu, hasil penelitian ini akan dikembangkan menjadi suplemen bahan ajar biologi berupa *booklet* yang menyajikan pembelajaran kontekstual berbasis riset terkini, menghubungkan konsep biologi molekuler, kimia, dan bioinformatika dengan permasalahan nyata di bidang kesehatan. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya menjawab kebutuhan pengembangan kandidat antikanker payudara berbasis sumber daya alam, tetapi juga menghadirkan inovasi pembelajaran biologi yang relevan, interdisipliner, dan berbasis penelitian aktual.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana hasil analisis potensi senyawa metabolit sekunder pada daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai kandidat antikanker payudara secara *in silico* untuk suplemen bahan ajar biologi?”.

1.3 Definisi Operasional

Untuk menghindari kesalahpahaman terhadap istilah-istilah yang digunakan dalam penelitian ini, maka peneliti memberikan beberapa definisi operasional sebagai berikut:

- 1.3.1 Aktivitas antikanker payudara. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang berkembang dari sel-sel di jaringan payudara. Beberapa studi melaporkan bahwa reseptor hormon, khususnya *estrogen receptor alpha* (ER- α) dan *progesterone receptor* (PR), yang berperan penting dalam proliferasi serta perkembangan kanker payudara. Dalam penelitian ini, kandidat antikanker payudara difokuskan pada senyawa metabolit sekunder dalam daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan reseptor target kanker payudara yaitu *estrogen receptor alpha* (ER- α). Aktivitas antikanker payudara dianalisis secara *in silico* yang diukur melalui nilai afinitas pengikatan senyawa terhadap reseptor target, serta prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitasnya.
- 1.3.2 Tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) atau yang biasa dikenal belimbing sayur, merupakan tanaman buah tropis yang mudah ditemukan di daerah Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Dalam penelitian ini, daun tanaman belimbing wuluh akan menjadi sampel kemudian di analisis secara *in silico* dengan kriteria daun yang dipilih merupakan daun muda, karena daun muda memiliki aktivitas metabolisme yang aktif sehingga kandungan metabolit sekundernya cenderung lebih tinggi. Kandungan flavonoid pada daun belimbing wuluh menjadikannya berpotensi sebagai kandidat antikanker, sebab flavonoid diketahui mampu memengaruhi jalur pensinyalan yang berkaitan dengan pertumbuhan sel kanker.
- 1.3.3 Analisis *in silico* merupakan suatu proses penelitian yang mengacu pada penggunaan komputer untuk mensimulasikan proses biologis dalam tubuh manusia dengan mengetahui interaksi antara ligan dengan molekul target. Ligan yang dimaksud merupakan suatu senyawa, sedangkan molekul target dapat berupa enzim atau reseptor. Reseptor merupakan suatu molekul yang berikatan dengan ligan. Dalam praktiknya, penggunaan

metode *in silico* dapat membantu menganalisis ikatan serta afinitasnya antara ligan dengan reseptor sehingga dapat diprediksi inhibitor suatu reseptor dengan lebih efektif. Analisis *in silico* ini biasanya dilakukan dalam penelitian yang mengarah pada pembuatan atau pengembangan obat dari suatu penyakit. Dalam penelitian ini, ligan yang digunakan merupakan lima senyawa metabolit sekunder yang teridentifikasi dari daun belimbing wuluh, yaitu Squalene, δ -Tocopherol, Cucumerin A, Afzelechin 3-O-alpha-L-rhamnopyranoside, dan Fluorescein Methyl Ester. Reseptor yang dijadikan target protein dalam penelitian ini adalah Estrogen- α (ER- α), sedangkan *4-hidroxytamoxifen* dipilih sebagai ligan kontrol. *4-hidroxytamoxifen* (4-OHT) merupakan metabolit aktif tamoxifen dan termasuk golongan *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERM) yang berikatan kompetitif pada domain pengikat ligan ER- α . Hasil studi *docking* dan simulasi menunjukkan bahwa 4-OHT memiliki energi afinitas dan pola ikatan molekuler yang konsisten dan kuat terhadap ER- α , menjadikannya tolok ukur yang tepat untuk mengevaluasi potensi senyawa alami sebagai antagonis atau modulator ER- α . Afinitas ikatan antara senyawa uji dengan menjadi fokus dalam penelitian ini untuk menentukan apakah senyawa dalam ekstrak daun belimbing wuluh dapat menjadi inhibitor ataukah tidak. Dalam penelitian ini, terdapat beberapa langkah yang akan dilakukan selama penelitian, yaitu:

- a. Melakukan kajian literatur terkait dengan senyawa yang terkandung dalam daun belimbing wuluh.
- b. Mengunduh berkas senyawa yang sebelumnya ditemukan berdasarkan kajian literatur di website pubchem.
- c. Melakukan proses *docking* ligan uji dengan reseptor menggunakan aplikasi PyRx.
- d. Memvisualisasikan hasil *docking* yang telah dilakukan sebelumnya menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2025.

- e. Melakukan pengujian sifat fisikokimia menggunakan situs Swiss ADME dan pkCSM dengan cara memasukkan format SMILES dari senyawa yang diperoleh melalui PubChem.
- f. Melakukan uji toksisitas dilakukan menggunakan webserver ProTox 3.0 dengan cara memasukkan format SMILES dari senyawa yang diperoleh melalui PubChem.

1.3.4 Suplemen bahan ajar biologi merupakan sesuatu yang dapat digunakan untuk memfasilitasi seseorang dalam proses pembelajaran khususnya biologi. Penelitian ini berkontribusi dalam pengembangan bahan ajar yang relevan dan inovatif dalam bidang biologi. Dengan mengkaji tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai objek studi, penelitian ini akan menghasilkan *booklet* yang tidak hanya menyajikan informasi tentang biodiversitas, tetapi juga memperkenalkan konsep-konsep bioinformatika yang mutakhir. Hal ini diharapkan dapat memperkaya literatur pembelajaran bioinformatika di tingkat perguruan tinggi.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis potensi senyawa metabolit sekunder pada daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai kandidat antikanker payudara secara *in silico* untuk suplemen bahan ajar biologi.

1.5 Kegunaan Penelitian

1.5.1 Kegunaan Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi untuk pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang bioinformatika, dengan menyediakan data mengenai potensi daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai kandidat antikanker payudara serta sebagai acuan untuk penelitian di masa yang datang.

1.5.2 Kegunaan Praktis

1.5.2.1 Bagi peneliti, hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan, keterampilan, serta pengalaman dalam melakukan *molecular docking*

senyawa metabolit sekunder pada daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai bekal dalam kehidupan sehari-hari.

- 1.5.2.2 Bagi masyarakat, penelitian ini dapat menjadi media informasi baru secara ilmiah dan diharapkan menjadi acuan masyarakat terhadap daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai tanaman herbal yang berpotensi sebagai antikanker payudara yang telah dibuktikan secara ilmiah.
- 1.5.2.3 Bagi pendidikan, hasil penelitian ini dapat menjadi suplemen bahan ajar biologi untuk memperkaya proses pembelajaran dan meningkatkan minat siswa terhadap ilmu biologi.
- 1.5.2.4 Bagi institusi kesehatan, penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan dalam pembuatan kandidat obat antikanker payudara dari bahan herbal yaitu senyawa metabolit sekunder dalam daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.).