

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang mempengaruhi kesehatan di seluruh dunia. Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel yang abnormal yang memiliki kemampuan untuk tumbuh di luar kendali dan menyerang, kemudian bermigrasi ke sel dan jaringan. Badan kesehatan dunia (World Health Organization) menyebutkan kanker sebagai salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia (1).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menerbitkan data Global Disease Burden (GLOBOCAN) menyatakan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018. Kematian akibat kanker di perkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 (1).

International Agency for Research on Cancer (IARC) memperkirakan bahwa satu di antara lima penduduk laki-laki dan satu di antara lima penduduk perempuan di dunia akan menderita kanker sepanjang hidupnya. Satu di antara delapan dan satu di antara sebelas perempuan tersebut akan meninggal karena kanker (1). Angka insiden penyakit kanker di Indonesia (136,2/100.000 penduduk) berada dalam urutan ke 8 di kawasan Asia Tenggara, sedangkan di kawasan Asia urutan ke 23. Sedangkan angka kasus untuk perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu sebanyak 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebanyak 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kasus kematian 13,9 per 100.000 penduduk (2).

Pasien yang di diagnosis dengan kanker seringkali memiliki kualitas hidup yang buruk karena efek samping yang terkait dengan kanker. Kemoterapi merupakan salah satu pendekatan alternative yang efektif dalam menekan pertumbuhan dan pemberantasan kanker. Namun demikian, banyak pasien yang menjalani kemoterapi menderita efek samping seperti mual, muntah, lesu, dan

asupan orang yang buruk. Oleh karena itu, penemuan senyawa baru yang bermanfaat sebagai agen antikanker terus diupayakan dan dilanjutkan (2).

Penanganan kanker biasanya masih bergantung pada kemoterapi yang bersumber dari bahan kimia sintetis. Namun, senyawa kimia tersebut dapat menimbulkan resistensi, suatu fenomena dimana sel kanker yang diterapi dengan obat tertentu menunjukkan resistensi terhadap obat lain yang memiliki struktur dan mekanisme kerja yang hampir sama (3). Selain itu, antikanker sintetis tidak hanya mempengaruhi sel target, tetapi juga mempengaruhi sel sehat yang ada di sekitarnya (4). Salah satu yang menjadi sorotan dalam kemoterapi yaitu penggunaan bahan-bahan bioaktif output isolasi bahan alam. Hal ini dikarenakan sifat bahan alam yang dapat diperbaharui, mudah terdekomposisi dan dapat dikeluarkan dari dalam tubuh (5). Sehingga, sampai saat ini pencarian obat-obatan kemoterapi dari tumbuh-tumbuhan terus dilakukan (6).

Keanekaragaman flora di Indonesia sangat berpotensi dalam menginovasi senyawa baru yang berkhasiat menjadi antikanker. Salah satu tanaman yang banyak dipelajari adalah tanaman asam kandis (*Garcinia cowa*). Asam Kandis adalah salah satu spesies dari genus *Garcinia* (*Guttiferae*) merupakan genus tumbuhan yang tersebar luas di Asia Tenggara. Jenis tumbuhan ini dikenal dengan nama daerah kandis di Sumatera Barat dan Cha muang (Thailand) (7).

Beberapa bagian tumbuhan *Garcinia cowa* Roxb. telah di manfaatkan secara tradisional oleh masyarakat. Kayu sebagai bahan bangunan, buah sebagai manisan dan bumbu masak (8). Kelompok *Garcinia* telah di manfaatkan sebagai obat tradisional yaitu mengobati diare, infeksi kulit, luka dan sebagai antiseptic (9). *Garcinia cowa* Roxb. sendiri secara tradisional telah digunakan untuk meningkatkan sirkulasi darah, ekspektoran, obat batuk, gangguan pencernaan, dan laksatif. Akarnya digunakan sebagai obat disentri di India (9). Batang asam kandis dimanfaatkan menjadi antipiretik dan agen antimikroba. Getah digunakan sebagai antipiretik (10). Selain itu tumbuhan ini juga digunakan sebagai pestisida dan larvasida nyamuk (9).

Asam kandis mengandung senyawa antikanker yang sangat potensial yaitu tetrapreniltoluquinon. Tetrapreniltoluquinone ini diisolasi dari ekstrak metanol

kulit batang asam kandis dari fraksi heksan. Senyawa ini merupakan turunan quinon berbentuk minyak berwarna kekuningan dan mempunyai 4 unit gugus isoprene yang terikat pada 5 geranil (8).

Pada hasil penelitian sebelumnya mengenai efek pemberian tetrapreniltoluquinone terhadap sel kanker payudara MCF-7, sel kanker paru-paru H-460, dan sel kanker prostat DU-145 telah diketahui bahwa tetrapreniltoluquinone memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru H-460 dengan IC_{50} 16,3 μ M. Tetrapreniltoluquinone pada konsentrasi 16 M selama 24 jam terbukti dapat menginduksi peningkatan sel kanker H-460 sebanyak 8% dan 6% dalam fase G0/G1 dari siklus sel, dan terjadi 14 % penurunan jumlah sel yang memasuki fase G2. Demikian pula dengan sel yang diberi tetrapreniltoluquinone 32 M, menunjukkan peningkatan 18% jumlah sel H-460 dalam fase G0/G1. Namun mengalami penurunan 4% jumlah sel yang memasuki fase S dari siklus sel. Setelah 24 jam, persentase populasi sel sub-G1 meningkat, menunjukkan bahwa pada fase G0/G1 terjadi apoptosis. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa senyawa tetrapreniltoluquinone menginduksi penghentian siklus sel pada fase G0/G1 yang kemudian menyebabkan sel mengalami kematian (apoptosis) (11).

Aktivitas antikanker dari senyawa tetrapreniltoluquinone dapat di uji secara *In silico* dengan memanfaatkan protein-protein antikanker yang tersedia di Proten Data Base (PDB). Uji *in silico* ini dilakukan dengan membandingkan hasil docking dari senyawa tetrapreniltoluquinone dengan protein-protein antikanker. *In silico* merupakan suatu metode yang dapat digunakan untuk memprediksi bioaktivitas dari suatu senyawa sebelum dilakukannya analisa percobaan di laboratorium. Metode ini memiliki keunggulan, diantaranya dapat mengurangi penggunaan alat dan bahan yang berlebihan serta dapat menghemat dalam pembiayaan percobaan. Metode *in silico* dapat juga digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa tetrapreniltoluquinone berdasarkan skor docking yang di peroleh (2).

Protein Ligand Ant System (PLANTS) adalah program aplikasi molecular docking gratis yang diketahui memiliki kualitas seperti GOLD (aplikasi molecular docking yang berbayar). Software ini banyak digunakan di Eropa dan Amerika.

PLANTS memiliki banyak kelebihan, selain gratis, software ini sederhana dan mudah diaplikasikan (cukup single line command untuk simulasi) (12).

Berdasarkan pokok-pokok pikiran dalam latar belakang ini penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Pengaruh senyawa tetrapreniltoluquinone (TPTQ) dari tanaman asam kandis (*Garcinia Cowa.*) terhadap ekspresi beberapa protein pada kanker secara *In Silico*. Sehingga, dengan adanya penelitian ini dapat diketahui dan dibuktikan bahwa senyawa tetrapreniltoluquinone (TPTQ) pada tumbuhan kandis (*garcinia cowa.*) sebagai potensial antikanker.

Studi *In Silico* telah terbukti menghasilkan beberapa obat yang sampai pada tahap pemasaran. Contoh obat tersebut antara lain, yaitu Captopril (Inhibitor Angiotensin-converting enzyme/ACE) yang ditemukan pada tahun 1981, Dorzolamida (Inhibitor carbonic anhydrase) yang ditemukan pada tahun 1995, Amprenavir (Inhibitor HIV protease) yang ditemukan pada tahun 1999, dan Oseltamivir (Inhibitor neuraminidase) yang ditemukan di tahun 1999 (13).

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah metode yang digunakan valid untuk menguji senyawa tetrapreniltoluquinone sebagai antikanker pada protein-protein kanker ?
2. Bagaimana nilai skor docking senyawa tetrapreniltoluquinone terhadap protein-protein kanker ?
3. Bagaimana ikatan antara senyawa tetrapreniltoluquinone dan protein-protein kanker ?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk menjelaskan metode yang digunakan valid untuk menguji senyawa tetrapreniltoluquinone sebagai antikanker pada protein-protein antikanker.
2. Untuk menjelaskan nilai skor docking senyawa tetrapreniltoluquinone terhadap protein-protein kanker.
3. Untuk menjelaskan ikatan antara senyawa tetrapreniltoluquinone dan protein-protein kanker.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. H₀ : Senyawa tetrapreniltoluquinone tidak berpotensi sebagai antikanker secara In Silico.
2. H₁ : Senyawa tetrapreniltoluquinone berpotensi sebagai antikanker secara In Silico.

