

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tidak menular (PTM) atau disebut juga sebagai penyakit kronis menjadi tantangan besar yang kini dihadapi oleh Dunia dan Indonesia. Menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit yang termasuk dalam PTM ini menjadi penyebab tertinggi kematian di seluruh dunia dengan persentase kematian sebesar 74% (1). Di Indonesia sendiri, PTM menyebabkan 59,5% kematian pada 2007 dan meningkat menjadi 71% pada tahun 2014. Menurut penelitian oleh Riskesdas, penyakit seperti kanker, stroke, penyakit ginjal, diabetes mellitus, penyakit jantung, dan hipertensi menduduki posisi teratas dalam jajaran PTM (2).

Dari seluruh kematian akibat PTM, penyakit kardiovaskular menduduki posisi pertama dengan angka kematian tertinggi yaitu sebesar 17,9 juta diikuti penyakit kanker pada posisi kedua dengan angka kematian sebesar 9,3 juta (1). Salah satu jenis kanker yang memiliki prevalensi tinggi adalah kanker kolorektal. Data tahun 2020 menunjukkan bahwa kanker kolorektal menduduki peringkat ketiga sebagai jenis kanker yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia, dengan lebih dari 1,9 juta kasus baru (3). Saat ini, kanker kolorektal merupakan salah satu dari tiga kanker terbanyak di negara yang ada di Asia. Bahkan, 48% dari total kasus baru kanker kolorektal berasal dari Asia (4). Menurut prediksi Morgan et.al, kejadian kanker kolorektal dapat meningkat hingga 3,2 juta kasus baru dan 1,6 juta kematian pada tahun 2040 pada negara dengan indeks pembangunan manusia (IPM) yang tinggi atau sangat tinggi (5).

Menurut *American Cancer Society*, persentase kanker kolorektal yang terjadi pada individu yang berusia di bawah 55 tahun meningkat sejak 1995 hingga 2019, yakni dari 11% menjadi 20%. Individu yang lahir pada tahun 1990-an berisiko 2 kali lebih tinggi terkena kanker kolorektal. Beberapa faktor risiko yang menyebabkan terjadinya kanker kolorektal ini adalah perubahan gaya hidup (6).

Mengingat pentingnya masa muda dewasa, terutama dalam aspek ekonomi, kondisi yang disebabkan kanker kolorektal ini memerlukan penanganan yang segera. Indonesia yang diperkirakan menghadapi bonus demografi pada tahun 2030

ditandai dengan peningkatan usia produktif. Bila gaya hidup saat ini dipertahankan dan prevalensi penyakit pada usia muda tinggi tidak hanya kesehatan individu, namun akan menimbulkan beban ekonomi bagi negara.

Pada penatalaksanaan kanker kolorektal, terdapat beberapa pilihan pengobatan. Meskipun kemajuan dalam pengobatan kanker telah dicapai, terapi tradisional masih menjadi pilihan bagi banyak masyarakat Indonesia. Di Indonesia penggunaan obat tradisional masih dipercaya oleh berbagai kalangan untuk mengobati berbagai macam penyakit (7). Tumbuhan obat dikenal memiliki berbagai senyawa bioaktif yang dapat berfungsi sebagai agen antikanker. Salah satunya adalah *Uncaria tomentosa* L. Penelitian oleh Almeida menunjukkan penggunaan berbagai spesies dari genus *Uncaria* di daerah Borneo Timur memiliki aktivitas antioksidan hingga sitotoksik. Tanaman ini telah digunakan sejak lama sebagai obat tradisional oleh Suku Dayak dan dipercaya dapat mengobati berbagai penyakit termasuk kanker (8).

U. tomentosa L. mengandung banyak senyawa kimia, termasuk alkaloid oxindole dan indole, polifenol, glikosida, derivat triterpene, dan saponin. Salah satu sifat farmakologi dari *U. tomentosa* L. adalah sebagai antioksidan (9). Ekstrak aqua/hidroalkohol pada *U. tomentosa* L. menunjukkan efek myeloproliferatif yang menginduksi apoptosis pada sel neoplastik. Mekanisme apoptosis yang umumnya didapatkan dari kemoterapi ini menunjukkan potensi *U. tomentosa* L. sebagai antikanker (9). Melalui berbagai aktivitas farmakologi yang dimiliki oleh *U. tomentosa* L., memahami interaksi kompleks antara senyawa bioaktif dan jalur molekuler penyakit menjadi langkah penting untuk mengembangkan terapi baru yang efektif dan aman. Hal ini dapat dilakukan melalui *network pharmacology*.

Network pharmacology mengacu pada integrasi hubungan kerja obat dan hubungan biologis, analisis interaksi obat dengan titik atau modul tertentu dari jaringan yang dapat digunakan untuk membangun hubungan obat, penyakit, dan obat-penyakit. Melalui kombinasi sistem biologi dan sains informatika, *network pharmacology* hadir sebagai bidang baru dalam penemuan dan pengembangan obat (10). Sebagian besar obat efektif dalam memodulasi berbagai variasi protein dan jaringan biologi. Melalui *network pharmacology*, hubungan “senyawa-protein/penyakit-gen” dapat dibangun dan mekanisme dari efek terapi dapat

diidentifikasi. Selain itu, dapat diketahui juga bagaimana suatu target penyakit dapat mempengaruhi fenotip penyakit secara keseluruhan (11).

Pada penelitian ini dilakukan pendekatan pada interaksi protein-protein. Protein sebagai komponen utama pada organisme hidup tentu berperan penting dalam aktivitas dan pertumbuhan sel (12). Protein tidak menjalankan fungsinya secara independen, melainkan saling terhubung dengan protein lainnya (13). Interaksi ini dikenal dengan istilah Protein-protein Interactions (PPIs) (12).

Selain itu, penelitian ini dilakukan karena penelitian mengenai *Gen Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) *Pathway* terhadap gen yang ada dalam *U. tomentosa* L. belum ditemukan. GO merupakan terdiri dari tiga komponen, yaitu *molecular function*, *biological process*, dan *cellular component*. Pada GO, pengetahuan terkait gen disusun dan dapat dianalisis secara komputasi (14). Sedangkan KEGG berisikan kumpulan database yang berhubungan dengan genom, jalur biologis, penyakit, obat-obatan, dan bahan kimia. Penelitian dan pendidikan bioinformatika, analisis data dalam genomik, metagenomik, metabolomik dan disiplin ilmu omik lain, pemodelan dan simulasi dalam sistem biologi, serta translasi dalam pengembangan obat menggunakan database KEGG.

Sebagai validasi dalam penemuan obat, dilakukan pendekatan *molecular docking* sebagai metode komputasi lanjutan. *Molecular docking* memungkinkan prediksi interaksi ligan dan protein terkait secara akurat sehingga lokasi penambatan senyawa aktif dapat diprediksi dan senyawa yang memiliki afinitas tinggi dan spesifitas yang baik dapat diidentifikasi.

Melihat adanya potensi dari *U. tomentosa* L. terhadap aktivitas antikanker dan belum adanya studi lanjutan mengenai kanker kolorektal secara spesifik, penelitian ini diharapkan memberikan informasi baru mengenai *U. tomentosa* L. sebagai antikanker. Melalui pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*, pemahaman mengenai mekanisme interaksi dan potensi *U. tomentosa* L. dapat meningkat sehingga membuka jalan terhadap pengembangan terapi baru yang efektif dan efek samping pengobatan kanker kolorektal dapat diminimalisir di masa yang akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja senyawa aktif yang terkandung dalam *U. tomentosa* L.?
2. Apa saja protein yang terlibat dalam mekanisme penyakit Kanker Kolorektal?
3. Apakah senyawa aktif *U. tomentosa* L. memiliki interaksi dengan protein pada mekanisme kanker kolorektal bila ditinjau menggunakan analisis secara *network pharmacology*?
4. Bagaimana karakteristik interaksi antara senyawa aktif dan protein dengan memanfaatkan *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengidentifikasi senyawa aktif dari *U. tomentosa* L.
2. Mengidentifikasi protein target terkait penyakit kanker kolorektal.
3. Mengidentifikasi potensi interaksi senyawa aktif *U. tomentosa* L. dengan protein terkait mekanisme kanker kolorektal melalui analisis secara *network pharmacology*.
4. Menganalisis interaksi antara senyawa aktif *U. tomentosa* L. dengan protein target kanker kolorektal, termasuk ikatan asam amino dan energi interaksi, menggunakan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi energi ikatan kimia.

