

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan pertumbuhan sel secara abnormal pada jaringan usus besar atau kolon. Kanker kolorektal merupakan kanker yang ke-3 paling banyak dialami di dunia menurut data GLOBACON tahun 2022 terdapat 1.926.118 kasus baru kanker kolorektal dan 903.859 kasus yang meninggal akibat kanker kolorektal, di Indonesia kanker kolorektal menduduki peringkat 4 yang paling banyak dialami (Bray *et al.*, 2024). Pada tahun 2040 beban kanker kolorektal di prediksi akan meningkat menjadi 3,2 juta kasus baru per tahun dan 1,6 juta kematian per tahun (Lewaandowska *et al.*, 2022). Faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker kolorektal ada dua faktor yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi contohnya seperti Obesitas, pola makan yang tidak sehat, merokok dan konsumsi alkohol sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi contohnya faktor genetik dan penyakit radang usus kronis (Sanjaya *et al.*, 2023). Saat ini, pengobatan kanker kolorektal dengan kemoterapi, radioterapi, imunoterapi dan pembedahan (Mutiah *et al.*, 2015).

Pengobatan kanker yang tersedia saat ini memiliki berbagai kekurangan seperti harga pengobatan yang mahal, efek samping yang tinggi bagi penderita, banyaknya penderita yang menderita kembali setelah menjalani pengobatan, menurunkan imunitas tubuh, serta dapat menyebabkan resisten terhadap terapi kanker (Lawrenti, 2018). Pengobatan terapi yang sedang dikembangkan saat ini adalah imunoterapi dengan menggunakan sel T spesifik tumor aktif yang dapat dapat mengakibatkan sel

kanker dan tumor mengalami lisis, namun imunoterapi juga memiliki efek samping yang tinggi bagi tubuh (Emens dan Middleton, 2015). Pengembangan pengobatan kanker saat ini dilakukan melalui bidang patologis dan imunologis salah satunya menggunakan agen terapeutik. Agen terapeutik dapat mencegah resistensi, meningkatkan kelangsungan hidup lebih lama, serta dapat memberikan harapan untuk pemulihan yang cepat (Nalli *et al.*, 2021). Agen terapeutik untuk pengobatan kanker dan efek protektif bisa diperoleh dari senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antikanker yang tidak mengganggu sistem imun tubuh (Sayuti dan Nouva, 2019). Antioksidan dapat menghambat reaksi radikal bebas di dalam tubuh sehingga berpotensi sebagai agen terapeutik (Gusungi *et al.*, 2020).

Pada kanker kolorektal terjadinya peningkatan ekspresi COX-2 secara signifikan terhadap jaringan kolorektal yang normal. Overekspresi dari COX-2 dapat menyebabkan terjadinya inflamasi melalui peningkatan sintesis prostaglandin sehingga terjadi proliferasi sel, perubahan adhesi sel, dan peningkatan metastasis sel (Putri *et al.*, 2019). Ketika COX-2 meningkat dapat menyebabkan terhambatnya apoptosis sel dan membuat sel kanker bertahan lama (Advantus dan Endang, 2013). Penghambatan COX-2 dalam pengobatan kanker kolorektal sangat diperlukan, oleh karena itu saat ini penelitian terbaru banyak yang beralih ke agen terapeutik yang dapat menurunkan COX-2 dan menginduksi apoptosis pada sel kanker karena apoptosis merupakan mekanisme penting dalam pengobatan kanker (Zikrah *et al.*, 2023).

Penelitian terhadap antikanker kolorektal pada *cell line* secara *in-vitro* menggunakan berbagai ekstrak tumbuhan sudah dilakukan diantaranya seperti Smith *et al.* (2016) melakukan penelitian menggunakan biji tanaman *Helianthus annuus*

terhadap *cell line* Caco-2. Tang *et al.* (2015) menggunakan ekstrak etanol *Artemisia sieversiana* pada *cell line* HT-29, HCT-15 dan COLO-205 dengan hasil berpotensi sebagai antikanker kolorektal dan tanaman cengkeh Eugenol juga digunakan dalam pengobatan sel kanker kolorektal pada *cell line* SW-620, HCT-116, HT-29, HCT-15 dan CACO-2 (Padhy *et al.*, 2022). Namun, belum ada yang melaporkan penggunaan daun paliasa sebagai antikanker kolorektal *cell line* HCT-116.

Tanaman paliasa (*Kleinhovia hospita L.*) atau yang sering disebut sebagai kayu timoho secara empiris memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antibakteri, antidiabetes, dan hepatoprotektif. Selain itu, daun paliasa dipercaya masyarakat untuk mengobati hepatitis dan hipertensi (Paramita, 2016). Daun paliasa mengandung senyawa golongan flavonoid (19,78%), alkaloid (2,83%) dan saponin (14,23%). Ekstrak metanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita L.*) juga memiliki efek antioksidan yang kuat dibandingkan dengan vitamin C (Suryani dan Agustyani, 2017).

Karena pemanfaatan tanaman paliasa sebagai antikanker kolorektal masih belum dilaporkan, maka penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas ekstrak daun etanol paliasa dalam menghambat proliferasi sel kanker kolorektal HCT-116 serta menganalisis bagaimana ikatan dan interaksi yang mungkin terjadi antara senyawa bioaktif ekstrak daun paliasa dalam menekan COX-2. Penelitian ini sangat berdampak penting dalam bidang kesehatan khususnya dalam hal penemuan senyawa antikanker untuk kandidat obat baru, atau integrasi obat herbal sehingga meningkatkan ketersediaan obat antikanker yang efektif dengan bahan yang mudah didapat dan risiko yang minimal.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun Rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana aktivitas sitotoksitas senyawa bioaktif ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) terhadap *cell line* HCT-116 kanker kolorektal?
2. Senyawa bioaktif apa yang terdapat dalam ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) yang berpotensi sebagai agen antikanker dan bagaimana sifat toksisitasnya?
3. Bagaimana nilai *binding affinity* senyawa bioaktif ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) terhadap protein target COX-2 (protein pengatur pembelahan sel) melalui studi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini, yaitu :

1. Menganalisis aktivitas sitotoksitas senyawa bioaktif ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) terhadap *cell line* HCT-116 kanker kolorektal
2. Mengidentifikasi Senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) yang berperan sebagai agen antikanker serta sifat toksisitasnya?
3. Menganalisis nilai *binding affinity* senyawa bioaktif ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) terhadap protein target COX-2 (protein pengatur pembelahan sel) melalui studi *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk menemukan kandidat obat dalam penyembuhan penyakit kanker kolorektal, karena tingginya kasus kematian akibat penyakit kanker kolorektal di Indonesia. Ekstrak etanol daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) memiliki antioksidan yang tinggi maka dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif kanker kolorektal.

