

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular mematikan di dunia, kanker menyebabkan pembelahan, metabolisme, dan kelangsungan hidup suatu sel menjadi abnormal.<sup>1</sup> Secara global, kasus kanker diperkirakan akan terus meningkat menjadi 35 juta di tahun 2050 nanti.<sup>2</sup> Berdasarkan data statistik *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2022, kanker kolorektal (KKR) menempati rangking tiga kanker terbanyak di dunia dengan 1,9 juta kasus baru dan rangking dua dalam mortalitas dengan 904.000 kematian.<sup>3</sup> Di Indonesia, kejadian KKR pada tahun 2020 mencapai 34.189 kasus.<sup>4</sup> Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dipublikasikan tahun 2018, didapatkan data peningkatan prevalensi KKR di Indonesia dari 1,4% pada tahun 2013 menjadi 1,49% pada tahun 2018.<sup>5</sup> Fakta ini didukung dengan data medis pasien KKR RS Kementrian Kesehatan Dr. M. Djamil Kota Padang, di tahun 2016 dengan 636 kasus yang meningkat di tahun 2020 menjadi 986 kasus.<sup>6</sup> Mortalitas KKR yang tinggi disebabkan oleh metastasisnya ke organ-organ penting sehingga berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan mengindikasikan stadium akhir kanker. Hingga saat ini KKR tidak dapat tertangani dengan baik, yang disebabkan karena kurangnya kesadaran masyarakat, kurangnya kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, dan biasanya pasien datang sudah dalam kondisi stadium lanjut. Sekitar sepertiga pasien KKR akan bermetastasis dan berisiko tinggi mengalami kekambuhan setelah operasi.<sup>7</sup> Faktor risiko obesitas, merokok, akan meningkatkan risiko kanker sekitar 90%. Kejadian ini akan diperparah dengan *trend* konsumsi makanan cepat saji, aktivitas fisik yang kurang, dan faktor resiko genetik pada generasi sekarang, sehingga diprediksi Indonesia akan mengalami peningkatan kasus KKR setelah bonus demografi.<sup>8,9</sup>

Kanker Kolorektal (KKR) terdiri dari kanker usus besar dan kanker rektum, yang dianggap sebagai satu kesatuan tumor yang berlandaskan tiga aspek berbeda. Pertama dari hipotesis yang mengatakan kanker usus besar dan kanker rektum berkembang di usus besar, yang dianggap sebagai satu organ. Kedua berlandaskan

dari struktur anatomi dan histologi yang sama dari dinding kolon dan rektum. Ketiga berlandaskan dari fungsi saluran tersebut yang melibatkan langsung konsentrasi feses, reabsorpsi cairan, transportasi feses, dan ekskresi. Kanker kolorektal ini sebagian besar terdiri dari adenokarsinoma kolon dan rektum, didefinisikan sebagai transformasi epitel berlapis silindris menjadi lesi prakanker (*adenomatous intermediate*) dan menjadi karsinoma invasif (*adenokarsinoma*), yang dapat menyebar ke organ jauh yang berbeda dan menimbulkan lesi metastasis, dengan hati yang paling sering terkena dampaknya. Proses ini membutuhkan akumulasi mutasi genetik yang bersifat *somatik* (didapat) dan/atau *germline* (diturunkan) selama 10-15 tahun.<sup>10</sup>

Kemoterapi menjadi terapi utama pada kanker kolorektal stadium lanjut, namun kebanyakan kemoterapi memberikan efek samping yang membuat pasien kurang nyaman seperti mual, muntah, *neutropenia*, gangguan jantung, dan toksisitas neurologis.<sup>11</sup> Efek negatif yang ditimbulkan selama menjalani kemoterapi menyebabkan penurunan kualitas hidup seseorang. Alternatif terapi lain untuk KKR yang tersedia seperti radioterapi, neoadjuvant terapi, adjuvant terapi, terapi sistemik dan imunoterapi cenderung memerlukan biaya yang besar.<sup>12</sup> Sehingga diperlukan pengembangan terapi alternatif yang alami dan mampu menargetkan suatu protein kanker kolorektal yang dipercaya lebih efektif dalam menatalaksana kanker kolorektal dengan minimal efek samping. Salah satunya adalah biji kapulaga (*Amomum compactum*), yang merupakan suatu jenis tanaman yang masuk dalam *famili* jahe-jahean atau *zingiberaceae*.<sup>13</sup> Biji kapulaga terkenal karena khasiat obatnya, terutama khasiatnya dalam mengobati gangguan perut.<sup>14</sup> Melalui model praklinis, para peneliti menunjukkan efek gastroprotektif dari kapulaga. Kapulaga juga bermanfaat untuk masalah pencernaan, termasuk mual, muntah, dan gangguan pencernaan. Kapulaga menunjukkan potensi signifikan sebagai *therapy target* kanker alami, selain itu senyawa bioaktifnya menunjukkan efek perlindungan (kemoprotektan) untuk mengurangi efek buruk pemberian kemoterapi pada pasien kanker yang dapat digunakan menjadi terapi pendamping kemoterapi.<sup>14-16</sup> Oleh karena itu, biji kapulaga berpotensi menjadi agen anti-kanker baru yang efektif mengobati KKR.

*Drug discovery* atau proses penemuan dan pengembangan obat seringkali mengalami hambatan seperti waktu yang lama dan dana yang besar. Selain itu, sejumlah besar obat gagal selama fase pengembangan atau uji pra-klinis atau klinis karena efek samping dan toksisitas yang tidak diinginkan.<sup>18</sup> Proses pengembangan obat baru dapat menghabiskan biaya berkisar antara \$314 juta hingga \$2,8 miliar.<sup>19,20</sup> Sehingga melalui perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi (IPTEK), saat ini muncullah pendekatan desain obat dengan metode komputasional (*in silico*) menarik banyak peneliti karena dapat mengurangi biaya dan memaksimalkan sumber daya dalam pengembangan suatu obat. Di Indonesia penelitian mengenai kanker kolorektal menggunakan metode *in silico* sudah mulai banyak digunakan, seperti pada penelitian Rosa dan koleganya pada tahun 2022 yang menemukan senyawa isorhamnetin dan isokuersitrin sebagai senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai agen induksi *apoptosis* KKR, yang mana ketika dilanjutkan pada uji *in vitro* terbukti efektif sebagai agen terapi KKR melalui mekanisme induksi *apoptosis*.<sup>21</sup> Hal ini membuktikan bahwa pendekatan komputasi sangat efektif mengoptimalkan proses *drug discovery* dan menjadi studi awal kandidat obat sebagai landasan studi lanjutan *in vitro*, *in vivo*, pra-klinis, dan klinik karena dapat meminimalkan biaya, waktu, penggunaan alat dan bahan, serta hewan percobaan dalam prosesnya.<sup>22,23</sup> Skrining obat sebelum melakukan uji *in silico* dapat meningkatkan keberhasilan suatu terapi, melalui *website* yang sudah banyak digunakan dan terstandarisasi hasil pengolahan datanya SwissADME, Protox3.0, dan ChAIPred mampu menskrining senyawa obat dan menemukan kandidat terapi yang paling baik melalui uji absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas, dan alergenitas. *Molecular Operating Environment* (MOE) adalah perangkat lunak yang banyak digunakan dalam uji *in silico molecular docking*, karena mampu mengambil sampel lebih banyak ruang konformasi yang mewakili pose interaksi asli daripada aplikasi lainnya.<sup>24</sup>

Eksplorasi potensi biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai anti-kanker KKR dapat digali lebih jauh lagi menggunakan metode *in silico* dalam rangka mempercepat proses *drug discovery*. Melalui *in silico* program dapat memprediksi dan menskrining senyawa aktif anti-kanker yang ada dalam kandungan biji kapulaga sebelum dilakukan penelitian lebih lanjut. Melihat keunggulan tersebut,

peneliti tertarik untuk mengeksplor potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai agen anti-kanker KKR melalui mekanisme induksi *apoptosis* dan penghambatan *proliferasi* sel kanker kolorektal secara *in silico*, serta membandingkan pengaruh induksi *apoptosis* dan penghambatan *proliferasi* yang dipicu protein EGFR, BCL-2, dan CASP3 antara ligan alami dengan ekstrak biji kapulaga. Hal ini bertujuan untuk melihat sisi pandang baru pemanfaatan senyawa alam biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai agen terapi yang menargetkan induksi *apoptosis* dan penghambatan *proliferasi* dengan minimal efek samping pada pasien kanker kolorektal melalui studi *in silico*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai kandidat terapi kanker kolorektal dari segi skrining farmakokinetik, toksisitas, dan alergenitas secara *in silico*?
2. Bagaimana potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) dalam menginduksi *apoptosis* sel kanker kolorektal ditinjau dari studi *in silico* melalui penghambatan BCL-2 dan aktivasi CASP3?
3. Bagaimana potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) menghambat *proliferasi* sel kanker kolorektal ditinjau dari studi *in silico* melalui penghambatan EGFR?

## 1.3 Tujuan Masalah

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengeksplorasi potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai agen penginduksi *apoptosis* dan penghambat *proliferasi* sel kanker kolorektal.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) sebagai kandidat terapi kanker kolorektal dari segi skrining farmakokinetik, toksisitas, dan alergenitas secara *in silico*.

2. Untuk mengetahui potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) dalam menginduksi *apoptosis* sel kanker kolorektal ditinjau dari studi *in silico* melalui penghambatan BCL-2 dan aktivasi CASP3.
3. Untuk mengetahui potensi ekstrak biji kapulaga (*Amomum compactum*) menghambat *proliferasi* sel kanker kolorektal ditinjau dari studi *in silico* melalui penghambatan EGFR.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Penelitian eksperimental ini dapat memperkaya ilmu dan wawasan mengenai biji kapulaga dan efeknya sebagai terapi KKR

2. Bagi Institusi

Hasil dari penelitian eksperimental ini diharapkan dapat membantu para akademisi dan klinisi mempertimbangkan potensi ekstrak biji kapulaga jawa (*Amomum compactum*) yang mampu menjadi agen penginduksi *apoptosis* dan penghambat *proliferasi* sel kanker kolorektal.

3. Bagi Masyarakat

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini diharapkan mampu menambahkan informasi masyarakat mengenai potensi biji kapulaga jawa sebagai agen anti-kanker KKR.

4. Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Data hasil yang akan didapatkan pada penelitian ini diharapkan menjadi manfaat sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya dalam proses penemuan obat kanker kolorektal berbahan alam dari ekstrak biji kapulaga jawa (*Amomum compactum*).