

BAB 1. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Prevalensi kejadian kanker di dunia masih menduduki peringkat tertinggi setelah penyakit kardiovaskular dan menjadi penyebab utama kematian. Menurut data WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2018, menunjukkan bahwa kanker menjadi penyebab kematian sekitar 9,4 juta orang dan diperkirakan terdapat 17 juta kasus baru. Di Indonesia, prevalensi kanker mengalami peningkatan semenjak lima tahun terakhir. Pada tahun 2018, Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) melaporkan bahwa prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk, naik dari tahun 2013 sebanyak 1,4 per 1000 penduduk. Prevalensi kanker terbanyak di Indonesia ditemukan di daerah Yogyakarta sebanyak 4,9 per 1000 penduduk, urutan kedua di Sumatera Barat 2,47 dan disusul oleh provinsi Gorontalo sebanyak 2,44 (kemenkes RI, 2018). Penyakit kanker di Indonesia banyak diderita pada usia 55-64 tahun yaitu sebanyak 4,62 per 1000 penduduk. Data lain menunjukkan kejadian penyakit kanker di Indonesia sebanyak 348ribu penduduk dan 200ribu penduduk mengalami kematian (Globocan, 2018).

Kanker merupakan sekelompok penyakit yang menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal secara berlebihan. Penyebab kejadian kanker erat hubungannya dengan mekanisme apoptosis sel. Apoptosis sel adalah mekanisme kematian sel yang terprogram yang penting dalam berbagai proses biologi. Salah satu protein yang berperan dalam mekanisme apoptosis adalah protein Bcl-2 (*B-cell leukemia 2*). Protein ini merupakan protein anti-apoptosis dan diekspresikan secara berlebihan pada berbagai jenis kanker. Ekspresi yang berlebihan ini menyebabkan sel-sel kanker resisten terhadap obat-obat antikanker yang diberikan, sehingga kemoterapi pada berbagai jenis kanker mengalami kegagalan. Ekspresi protein Bcl-2 yang berlebihan tersebut dapat memperpanjang masa hidup sel dan melindungi sel dari sinyal apoptosis dengan cara menghalangi keluarnya sitokrom c dari mitokondria. Dengan demikian, protein ini dapat dijadikan salah satu target untuk terapi kanker baik dengan jalan menekan atau inaktivasi melalui fosforilasi. Sampai saat ini, telah ditemukan obat yang menyerupai atau meniru

ligan alami yang terdapat pada protein Bcl-2 (code:4LXD) yaitu obat navitoclax. Navitoclax adalah molekul kecil sintetik yang aktif secara oral dan merupakan antagonis dari kelompok protein Bcl-2 dengan potensi aktivitas antineoplastik. Navitoclax (ABT-263) merupakan inhibitor selektif dari Bcl-2 dan Bcl-2-like 1 (Bcl-xl), yang telah menunjukkan kemanjuran klinis pada beberapa kanker hematologis (*Souers et al.*, 2013).

Disamping pengobatan tersebut, dikenal juga pengobatan yang menggunakan tumbuhan atau bagian yang secara umum disebut sebagai obat herbal. Obat herbal merupakan terapi yang tetap bertahan di tengah-tengah kemajuan pengobatan konvensional. Penggunaan obat herbal dalam masyarakat diminati karena risiko dan efek samping yang rendah serta lebih aman dibandingkan obat konvensional. Maka dari itu masyarakat lebih sering menggunakan obat herbal sebagai alternatif pengobatan kanker atau hanya sebagai pengobatan komplementer (*Radji et al.*, 2010).

Rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker. Tanaman ini cukup menarik untuk dikembangkan karena murah dan mudah didapat. Indonesia merupakan negara tropis yang banyak ditumbuhi rumput liar seperti rumput teki. Para petani bahkan sering mengeluh karena sulitnya memberantas rumput teki yang dianggap sebagai gulma atau tanaman pengganggu. Jika memang umbi rumput teki dapat dikembangkan sebagai agen antikanker, maka akan memberikan nilai guna dan ekonomis yang tinggi serta tidak lagi dianggap sebagai gulma pengganggu tanaman (*Susianti et al.*, 2018).

Pada penelitian *Susianti* (2010) diketahui bahwa ekstrak kloroform umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dapat menurunkan ekspresi protein Bcl-2 pada sel HeLa. Salah satu senyawa dalam umbi rumput teki yang kemungkinan berperan dalam penurunan ekspresi protein Bcl-2 adalah golongan terpenoid dan minyak atsiri. Hasil penelitian *Solary et al.* (2003) membuktikan bahwa *pentacyclic triterpene betulinic acid* yang merupakan senyawa aktif golongan minyak atsiri telah diketahui dapat menginduksi apoptosis dengan menurunkan protein Bcl-2 maupun protein anti-apoptosis yang lain pada mitokondria. Sementara itu minyak atsiri yang diisolasi dari *Lebanese sage* telah dibuktikan

dapat menginduksi apoptosis pada sel kolon manusia HCT-116 dengan menurunkan protein Bcl-2, meningkatkan bax dan p53, serta mengaktivasi *caspase-3* (Itani *et al.*, 2008). Pada beberapa tanaman yang mengandung sterol dikenal dengan aktivitas antikanker seperti senyawa *beta sitosterol* dan *campesterol* yang diisolasi dari pecahan sterol alga merah *Porphyta dentata* menunjukkan aktivitas antitumor signifikan pada 4T1 sel kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo* (Kazlowska *et al.*, 2013). Senyawa fenol tertentu juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada berbagai jalur sel kanker oleh aktivasi *caspase* yang dimediasi apoptosis. Efektivitas antitumor senyawa fenolik terutama disebabkan oleh *free radical scavenging* dan *pro-oxidant* (Nandi *et al.*, 2007)

Metode pengembangan obat melalui modifikasi molekul dengan optimasi senyawa penuntun (*lead compound*) dan rancangan obat yang rasional juga merupakan tahap penting dalam usaha mencari dan menemukan senyawa baru yang lebih aktif, lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang rendah. Pada penelitian terdahulu, belum diketahui secara pasti senyawa aktif umbi rumput teki mana yang spesifik terhadap efek antikanker. Maka dari itu, peneliti ingin melakukan studi *in silico* untuk mengetahui senyawa aktif umbi rumput teki yang memiliki efek spesifik terhadap antikanker, menggunakan metode *docking molecular* pada reseptor Bcl-2. Senyawa yang memiliki efek antikanker selanjutnya akan dilakukan uji toksisitas dan uji ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Eliminasi) dalam tubuh.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana potensi senyawa aktif dalam umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) terhadap penurunan ekspresi protein Bcl-2 dengan metode *docking molecular* sebagai herbal terapi antikanker?
2. Bagaimana prediksi toksisitas senyawa aktif umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dalam tubuh?
3. Bagaimana prediksi ADME senyawa aktif umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dalam tubuh?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui potensi senyawa aktif dalam umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L) terhadap penurunan ekspresi protein Bcl-2 dengan metode *docking molecular* sebagai herbal terapi antikanker.
2. Mengetahui prediksi toksisitas senyawa aktif umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dalam tubuh.
3. Mengetahui prediksi ADME senyawa aktif umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dalam tubuh.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu:

1. Bagi Peneliti
Diharapkan dapat meningkatkan pemahaman, pengalaman, dan keterampilan dalam melakukan studi *docking molecular*, uji toksisitas dan ADME secara *in silico*.
2. Bagi Institusi
Diharapkan dapat memberikan informasi mengenai senyawa aktif umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) sebagai kandidat agen antikanker yang potensial untuk dapat dikembangkan sebagai dasar dalam penemuan obat herbal baru untuk mengatasi masalah kanker.
3. Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan
Diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dan juga sebagai sumber literatur tambahan mengenai pemodelan senyawa obat antikanker.
4. Bagi Masyarakat
Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat terkait tanaman sekitar yang memiliki potensi sebagai herbal terapi antikanker.