

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penyakit kanker merupakan penyakit yang menjadi salah satu ancaman terhadap kesehatan manusia. Kanker adalah penyakit tidak menular yang prevalensinya terus meningkat di seluruh dunia, baik di negara barat maupun di negara bagian Asia. Kanker kolorektal adalah kanker yang menyerang kolon sampai ke dubur. Di dunia, kanker kolorektal memiliki tingkat insiden dan tingkat mortalitas yang tinggi. Tiga kanker tertinggi yang menyebabkan kematian pada laki-laki di dunia adalah kanker paru, prostat dan kolorektal. Untuk wanita, tiga penyebab kematian tertinggi adalah kanker paru, payudara dan kolorektal. Pada tahun 2013 di Amerika terdapat 136.830 estimasi kasus baru dan 50.310 estimasi kematian (National Institute of Cancer, 2014). Laporan kanker dunia memperkirakan angka kejadian kanker akan meningkat menjadi 15 juta kasus baru di tahun 2020 (Ashton, 2009).

Berbagai cara pengobatan telah dilakukan untuk mengobati penyakit kanker kolon seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan. Berbagai kendala dan efek samping yang ditimbulkan oleh berbagai pengobatan kanker memerlukan suatu terobosan pengobatan kanker dengan efektivitas tinggi dan efek samping yang minimal (Zuhud, 2011).

Pendekatan yang potensial dalam mengatasi adanya efek samping penggunaan kemoterapi adalah menggunakan agen ko-kemoterapi pada terapi kanker. Ko-kemoterapi merupakan metode yang memungkinkan penggunaan obat

dosis rendah dengan aktivitas meningkat, sehingga toksisitas terhadap jaringan normal disekitarnya menurun. Salah satu agen yang potensial digunakan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi adalah berbasis bahan alam (Tyagi, *et al.*, 2004).

Senyawa yang memiliki aktivitas sebagai kemopreventif digunakan untuk meningkatkan sensitivitas dan mengurangi efek samping (Rosmarilin, 2006). Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai agen kemopreventif kanker kolon adalah buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Maka dari itu perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut yang sesuai dengan firman Allah Q.S An Nahl ayat 11 :

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ  
كُلِّ الشَّمْرَاتِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١١﴾

*Artinya : Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air dan hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan.*

Maksud dari ayat di atas adalah segala hal yang diciptakan Allah di bumi mempunyai manfaat yang baik jika digunakan dengan akal pikiran. Sebagai manusia haruslah berusaha untuk menggali potensi alam yang tersimpan.

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) memiliki kandungan *scopoletin* sebagai analgesik, antiradang, antibakteri. Glikosida sebagai antibakteri, antikanker, imunostimulan. *Alizarin*, *Acubin*, *L. Asperuloside* dan flavonoid

sebagai anti bakteri. Vitamin C sebagai antioksidan (Peter, 2005; Waha, 2000; Winarti, 2005). Untuk mengidentifikasi senyawa tersebut digunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) (Anonim, 2009).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji sitotoksik dan uji apoptosis kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu dan 5-fluorourasil (5-FU) terhadap sel kanker kolon WiDr. Uji sitotoksik dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode MTT *assay* untuk mengetahui potensi efektivitas kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu dan senyawa 5-fluorourasil terhadap sel kanker kolon WiDr. Uji apoptosis dilakukan dengan metode *double staining* untuk mengetahui kenampakan sel mati setelah dilakukan pengecatan akridin oranye-etidium bromida. Uji sitotoksitas pada kultur sel merupakan salah satu cara uji *in vitro* untuk menetapkan toksisitas obat terhadap sel kanker. Sistem ini merupakan uji kuantitatif dengan cara menetapkan kematian sel (Freshney, 2005).

## **B. Keaslian Penelitian**

Beberapa penelitian mengenai efek antiproliferasi ekstrak tanaman terhadap sel kanker telah dilakukan. Salah satunya penelitian mengenai uji kombinasi fraksi etil asetat *Gynura procumbens*, 5-fluorourasil (5-FU) dan cisplatin pada sel kanker kolon WiDr. Kombinasi *Gynura procumbens* dan 5-fluorourasil mempunyai efek sinergis dengan nilai CI (*Combination Index*) = 0,2 – 1,1. Kombinasi *Gynura procumbens* dan cisplatin menunjukkan efek antagonisme dengan nilai CI = > 1,1 (Nurulita, *et al.*,2011).

Penelitian ini dilakukan untuk melengkapi hasil penelitian yang ada. Beberapa penelitian *in vitro* yang telah dilakukan, namun penelitian untuk

mengetahui efektivitas kombinasi dari ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan senyawa 5-FU terhadap pemacuan apoptosis sel kanker kolon WiDr belum pernah dilakukan.

### C. Rumusan Masalah

1. Apakah golongan senyawa kumarin terkandung dalam ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)?
2. Berdasarkan analisis *docking* molekuler, apakah senyawa kumarin mempunyai afinitas ikatan dengan protein COX-2?
3. Apakah ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) berpotensi sebagai agen sitotoksik?
4. Apakah kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan 5-FU berpotensi sebagai agen ko-kemoterapi pada sel WiDr?
5. Apakah kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan 5-FU berpotensi memacu apoptosis pada sel WiDr?

### D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum  
Mengetahui efektivitas ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai ko-kemoterapi kanker kolon.
2. Tujuan Khusus
  - a. Mengidentifikasi senyawa kumarin dalam ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

- b. Mengetahui potensi ikatan senyawa kumarin dengan analisis *docking* molekuler pada protein COX-2.
- c. Mengetahui efek sitotoksik ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).
- d. Mengetahui aktifitas kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan 5-fluorourasil sebagai agen ko-kemoterapi sel kanker kolon WiDr.
- e. Mengetahui sifat pemacuan apoptosis kombinasi ekstrak etil asetat buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan 5-fluorourasil terhadap sel kanker kolon WiDr.

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Sebagai dasar untuk pembuatan obat dari bahan alam sebagai terapi pendukung pada pengobatan kanker kolon.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efek kombinasi obat sitostatik dengan buah mengkudu pada pengobatan kanker kolon.
3. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat buah mengkudu sebagai agen kemopreventif.