

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

*World Health Organization* (WHO) menyampaikan bahwa kanker menjadi penyebab kedua kematian terbesar didunia diperkirakan mencapai 10 juta kasus kematian pada tahun 2020. Dengan kasus kematian terbanyak ada pada kanker paru mencapai 1,8 juta kematian. GLOBOCAN juga mengatakan pada tahun 2020 terdapat 9.953.133 kematian yang diakibatkan oleh kanker dan kanker paru menjadi peringkat pertama dengan jumlah kematian 18% dari total kasus kematian.

Kanker adalah penyakit yang menyebabkan sel didalam tubuh tumbuh tidak terkendali, Ketika kanker sudah mulai menyerang ke paru-paru maka itu disebut kanker paru-paru. Kanker paru dapat menyebar ke kelenjar getah bening atau organ lain dalam tubuh, seperti otak. Kanker dari organ lain juga dapat menyebar ke paru-paru. Ketika sel kanker menyebar dari satu organ ke organ lain, maka disebut *metastasis*. Kanker paru biasanya dikelompokkan menjadi dua jenis utama yang disebut sel kecil dan sel non-kecil. Jenis kanker paru-paru ini tumbuh secara berbeda dan diperlakukan berbeda. Kanker paru-paru non-sel kecil lebih umum daripada kanker paru-paru sel kecil (CDC, 2020). Penyebab terjadinya kanker paru-paru antara lain rokok, perokok pasif, riwayat keluarga, infeksi HIV, faktor risiko lingkungan. (NIH, 2020)

Pengobatan kanker yang biasa diberikan seperti kemoterapi, operasi kanker, radioterapi, transplatasi tulang sumsum, imunoterapi, terapi hormone dan *targeted drug therapy*, dimana pengobatan tersebut memiliki efek samping seperti mual muntah hingga kebotakan dan berkurangnya sel darah putih sehingga penderita mudah terinfeksi. Dengan adanya efek samping tersebut maka perlu adanya pengembangan potensi bahan alam khususnya tumbuh-tumbuhan sebagai pengobatan kanker dengan harapan efek samping yang lebih rendah.

Allah *subhanahu wa ta'ala* berfirman dalam Surat 'Abasa ayat 24-32 :

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ ۚ ﴿٢٤﴾ أَنَا صَبَبْنَا الْمَاءَ صَبًّا  
 ﴿٢٥﴾ ثُمَّ شَقَقْنَا الْأَرْضَ شَقًّا ﴿٢٦﴾ فَأَنْبَتْنَا فِيهَا حَبًّا ﴿٢٧﴾ وَعَيْنًا وَقَضْبًا ﴿٢٨﴾  
 وَزَيْتُونًا وَنَخْلًا ﴿٢٩﴾ وَحَدَائِقَ غُلْبًا ﴿٣٠﴾ وَفِكْهَةً وَأَبًا ﴿٣١﴾ مَنَّاعًا لَكُمْ  
 وَلَا تَعْمِكُمْ ﴿٣٢﴾

Artinya: “Maka hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya. Kamilah yang telah mencurahkan air melimpah (dari langit), kemudian Kami belah bumi dengan sebaik-baiknya, lalu di sana Kami tumbuhkan biji-bijian, dan anggur dan sayur-sayuran, dan zaitun dan pohon kurma, dan kebun-kebun (yang) rindang, dan buah-buahan serta rerumputan. (Semua itu) untuk kesenanganmu dan untuk hewan-hewan ternakmu.“ (QS. Abasa/80: 24-32)

Dari ayat diatas Allah memberitahukan kepada umat manusia agar bisa memanfaatkan apa yang telah diberikan oleh Allah *subhanahu wa ta'ala*. Sehingga apa yang ada dibumi dapat dimanfaatkan untuk kepentingan yang lebih baik, salah satunya adalah sebagai obat kanker. Negara Kesatuan Republik Indonesia terkenal dengan banyaknya flora yang tentu saja menyimpan banyak tanaman herbal, banyak penelitian mengenai bahan alam untuk dijadikan sebagai pengobatan terhadap kanker dan hasilnya dinyatakan bahwa pengobatan kanker secara herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan kemoterapi (Kamuhabwa *et al.*, 2001). Salah satu tanaman herbal seperti Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) diketahui dapat digunakan sebagai antikanker. Biji melinjo kaya akan stilbenoid dimer, seperti gnetin C (GC) dan glukosida (gnemonosida A, C, dan D), dengan glukosida trans-piceid sebagai penyusun minor. Diketahui bahwa senyawa Gnetin-C dapat menginduksi apoptosis sel kanker (Narayanan *et al.*, 2015) dan didalam melinjo terkandung senyawa Isorhapontigenin yang termasuk dalam monomer turunan resveratrol dan dilaporkan mempunyai aktivitas biologis salah satunya antioksidan. (Witantri, 2015)

Pada penelitian ini, bertujuan untuk menganalisis aktivitas sitotoksik senyawa Gnetin-C dan Isorhapontigenin yang terkandung dalam biji melinjo (*Gnetum gnemon* L) terhadap sel kanker paru HTB 179 yang dilakukan dengan uji *in silico* model bioinformatika metode STITCH dan STRING yang ditujukan agar mengetahui protein target dari senyawa aktif

dalam biji melinjo. Kemudian dilakukan pengamatan dengan *Molecular Docking* agar dapat mengetahui ikatan antara senyawa aktif Gnetin-C dan Isorhapontigenin dari biji melinjo (*Gnetum gnemon* L) untuk menghambat sel kanker paru HTB 179 terhadap ekspresi protein yang diperoleh dari uji *in silico* bioinformatika STITCH-STRING.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah senyawa Gnetin-C dan Isorhapontigenin dalam fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki interaksi terhadap protein yang berkaitan dengan terjadinya kanker berdasarkan metode bioinformatika STITCH-STRING?
2. Apakah senyawa Gnetin-C dan Isorhapontigenin dalam fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki afinitas ikatan terhadap protein yang diperoleh dari metode bioinformatika STITCH-STRING berdasarkan analisis *Molecular Docking*?
3. Apakah fraksi etanol biji melinjo mengandung senyawa Gnetin-C dan Isorhapontigenin dengan metode LC-MS?
4. Apakah fraksi etanol biji melinjo mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker paru HTB 179 dengan metode *MTT Assay*?
5. Apakah fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki pengaruh pada siklus sel kanker paru HTB 179 berdasarkan metode *Flowcytometry*?

### C. Keaslian Penelitian

Penelitian sebelumnya yang ditulis oleh Narayanan *et al.*, (2015) menggunakan ekstrak biji melinjo untuk mengetahui aktivitas antitumor pada tikus dengan tumor usus besar. Hasil penelitian menunjukkan bubuk biji melinjo memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker prostat, usus besar, payudara dan pancreas. Penelitian ini menggunakan ekstrak biji melinjo tetapi tidak memakai sel kanker paru dan tidak menggunakan metode bioinformatika.

Penelitian lain yang dilakukan Azizah (2019) dengan sintesis senyawa turunan 4'-bromocalkon untuk menguji aktivitas antikanker terhadap sel HTB-183, WiDr, Hasil yang diperoleh dari uji aktivitas antikanker, senyawa (E)-1-(4-bromofenil)-3-(2,5-dimetoksifenil) prop-2-en-1-on berpotensi sebagai antikanker dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 2,44  $\mu\text{g/mL}$  terhadap sel HTB-183 dan 1,87  $\mu\text{g/mL}$  terhadap sel WiDr. Penelitian ini menggunakan sel HTB-183 tetapi tidak menggunakan ekstrak etanol biji melinjo melainkan memakai senyawa turunan 4'-bromocalkon dan tidak menggunakan metode bioinformatika.

Penelitian yang dilakukan Hafidz *et al.*, (2017) mengidentifikasi ekstrak biji melinjo sebagai potensi menurunkan kadar kolesterol, menggunakan metode ekstraksi refluks dengan lima pelarut kemudian dianalisis menggunakan *Liquid Chromatography – Mass Spectrofotometry* (LC-MS), dan metode *In Silico* menggunakan *Docking* Molekular. Pada

penelitian ini tidak meneliti mengenai sel kanker, atau uji sitotoksik sel kanker.

Dan untuk uji aktivitas sitotoksik fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L) terhadap sel kanker paru HTB-179 dengan metode bioinformatika STITCH-STRING belum pernah dilakukan.

#### **D. Tujuan Penelitian**

##### 1. Tujuan umum

Mengetahui efek fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai agen kemopreventif pada sel kanker HTB 179.

##### 2. Tujuan khusus

1. Mengetahui kandungan senyawa pada fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) berdasarkan metode LC-MS.

2. Mengetahui efek sitotoksik pada fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada sel kanker HTB 179 berdasarkan uji sitotoksik dengan metode *MTT Assay*.

3. Untuk mengetahui pengaruh fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap siklus sel kanker paru HTB 179 berdasarkan metode *Flowcytometry*.

4. Untuk mengetahui interaksi dari senyawa Gnetin dan Isorhapontigenin dalam fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap protein yang berkaitan dengan terjadinya kanker berdasarkan metode bioinformatika STITCH-STRING.

5. Mengetahui afinitas ikatan senyawa Gnetin-C dan *Isorhapontigenin* yang terdapat pada fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dalam menghambat protein berdasarkan metode *Molecular Docking*.

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

- a) Sebagai sumber informasi bagi masyarakat bahwa biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dapat digunakan sebagai agen kemopreventif kanker paru.
- b) Sebagai bukti ilmiah kandungan dari biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) untuk pengembangan penelitian selanjutnya dan ilmu pengetahuan.