

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Permasalahan dunia di bidang kesehatan dalam menangani kasus kanker yang setiap tahun mengalami kenaikan sebagai penyebab mortalitas, masih menjadi permasalahan besar. Menurut *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2020, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menunjukkan bahwa pada tahun 2020 kasus kanker tertinggi di dunia di tempati secara berurutan oleh kanker payudara (2,26 juta), kanker paru (2,21 juta) dan kanker prostat (1,41 juta) (Ferlay dkk., 2021). Di Indonesia, prevalensi kanker paru pada tahun 2020 berada di urutan ketiga dengan jumlah kasus (34.783) di bawah kanker payudara (65.858) dan kanker serviks (36.633). Perannya sebagai penyebab mortalitas di kalangan pria menduduki urutan pertama disebabkan banyak yang memiliki kebiasaan merokok (WHO, 2018).

Pemilihan penanganan terapi kanker biasanya berdasarkan jenis dan stadium kankernya. Pengobatan kanker dapat berupa radioterapi, pembedahan, kemoterapi, imunoterapi, hormonoterapi dan terapi gen. Metode pengobatan kanker stadium akhir banyak yang menggunakan metode kemoterapi (Nussbaumer dkk., 2011). Namun, kemoterapi berefek teradap imunitas pasien dikarenakan tidak hanya membunuh sel kanker tetapi juga mempengaruhi sel normal di sekitarnya. Selain itu, biayanya juga relatif mahal (Wijaya & Muchtaridi, 2017). Oleh karena itu,

diperlukan adanya modifikasi pengobatan yang aman dan efektif salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam terutama tumbuh-tumbuhan untuk dapat meminimalisir efek yang tidak diinginkan.

Keanekaragaman hayati yang melimpah di Indonesia mendorong peneliti untuk memanfaatkannya, salah satunya dalam bidang kesehatan. Keistimewaan terkait kandungan tumbuhan sudah dijelaskan sejak berabad-abad yang lalu oleh Allah melalui Firman-Nya dalam Surah Ar-Ra'd :4

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُّتَجَبِّرَاتٌ وَمِنْ أَعْنَابٍ وَزُرْعٌ وَنَخِيلٌ صِنُوانٌ وَعَيْرٌ صِنُوانٌ يُسْقَى
بِمَاءٍ وَجِدٍ وَنُفْصَلٍ بَعْضُهَا عَلَى بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

Artinya : *“Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon kurma yang bercabang dan yang tidak bercabang, di sirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebagian tanam-tanaman itu atas sebagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir (QS. Ar-Ra'd : 4).*

Surah Ar-ra'd:4 menjelaskan terkait perintah Allah SWT. untuk mempelajari ciptaan-Nya supaya mengungkapkan fakta besar di balik penciptaanNya. Dalam hal ini, penulis akan meneliti potensi antikanker dari suatu tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang banyak diungkapkan memiliki potensi sebagai agen antikanker adalah herba pegagan.

Popularitas pemanfaatan herba pegagan (*Centella asiatica* L.) oleh masyarakat di bidang kesehatan terbukti dengan dijadikannya sebagai

antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan antitumor. Kandungan senyawa aktif utama dalam pegagan adalah golongan triterpenoid yang meliputi asiatikosida, madecosida, *asiatic acid*, dan *madecassic acid* (Winarto & Surbakti, 2003). Punturee (2005) menyebutkan bahwa senyawa aktif golongan triterpenoid di dalam ekstrak pegagan menunjukkan aktivitas sebagai agen kemopreventif dan antiproliferatif. Pada 2008, Babykutty meneliti potensi ekstrak pegagan terhadap kanker payudara MCF-7 dan diperoleh hasil bahwa pegagan menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan menginduksi apoptosis sel MCF-7. Widjajakusuma dkk (2012), meneliti potensi ekstrak pegagan dan hasilnya menunjukkan efek sitotoksik terhadap kanker *mammae* T47D dengan menginduksi apoptosis sel kanker T47D. Zhang dkk (2014) melakukan penelitian aktivitas *madecassic acid* sebagai antikanker kolon CT26 dan didapatkan hasil bahwa *madecassic acid* mampu menghambat pertumbuhan sel CT26 dan meningkatkan imunitas. Pada tahun 2019 penelitian potensi *asiatic acid* dilakukan oleh Cui dkk, diperoleh hasil bahwa *asiatic acid* dapat menghambat migrasi dan invasi sel paru A549.

Alasan dilakukannya penelitian ini dikarenakan pegagan sangat mudah ditemukan di masyarakat dan penelusuran tentang pemanfaatannya sebagai antikanker paru HTB-183 belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan sebagai upaya penemuan calon senyawa obat antikanker dengan memanfaatkan ekstrak pegagan (*Centella asiatica* L.),

khususnya terhadap kanker paru yang terdeteksi menempati urutan pertama penyebab mortalitas pada pria dan urutan kedua pada wanita.

Pengujian dalam pengidentifikasian senyawa uji di dalam ekstrak herba pegagan akan dilakukan dengan KLT-densitometri. Secara *in silico* sebagai langkah awal pengujian, penentuan protein target dari suatu senyawa uji (*asiatic acid* dan *madecassic acid*) dilakukan dengan memanfaatkan metode bioinformatika STITCH STRING. Setelah mendapatkan protein target, nilai afinitas ikatan antara senyawa dan protein target di dapatkan dengan metode *molecular docking*. Prediksi sifat fisikokimia dan profil ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) dari senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* diperoleh melalui metode pkCSM. Setelah di dapatkan data secara *in silico*, dilanjutkan dengan *in vitro* untuk memastikan aktivitas sitotoksik dari ekstrak herba pegagan menggunakan metode MTT Assay. Terakhir untuk mengetahui potensi ekstrak herba pegagan dalam menghambat migrasi sel kanker paru HTB-183 dibuktikan dengan metode *Scratch Wound Healing Assay*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diperoleh rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Apakah terdapat senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* pada ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) dengan metode KLT-Densitometri?

2. Apakah protein target dari senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* berdasarkan uji *in silico* menggunakan metode Bioinformatika?
3. Apakah senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* pada ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap protein target berdasarkan *Molecular Docking*?
4. Bagaimana prediksi sifat fisikokimia dan profil ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas) senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* berdasarkan metode pkCSM ?
5. Apakah ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker HTB-183 dengan metode *MTT Assay*?
6. Apakah ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) dapat menghambat migrasi sel menggunakan metode *Scratch Wound Healing Assay*?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	hasil	Persamaan	Perbedaan
<i>Apoptosis Induction of Centella asiatica on Human Breast Cancer Cells</i> (Babykutty, 2008)	Ekstrak pegagan menunjukkan aktivitas sitotoksik dengan menginduksi apoptosis sel kanker payudara MCF-7.	Sampel yang digunakan adalah ekstrak pegagan	Penelitian babykutty meneliti terhadap kanker payudara MCF-7 sedangkan penelitian ini kanker paru HTB-183
Efek Antikanker Mammae dari Ekstrak <i>Centella asiatica</i> dan <i>Andrographis paniculata</i> : Suatu Rangkuman Studi Aktivitas secara <i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i> (Widjajakusuma dkk., 2012)	Hasil dari penelitian menyatakan bahwa ekstrak herba pegagan mampu menginduksi apoptosis sel kanker payudara T47D dengan nilai IC ₅₀ sebesar 286 µg/mL.	Menggunakan sampel tanaman yang sama. Metode uji toksisitas dengan MTT Assay	<i>Cell line</i> pada penelitian Elisabeth kanker mammae T47D sedangkan pada penelitian ini HTB-183 Penelitian Elisabeth tidak ada uji <i>in silico</i> dan migrasi sel
<i>Madecassic Acid Inhibits the Mouse Colon Cancer Growth by Inducing Apoptosis and Immunomodulation</i> (Zhang dkk., 2014)	Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa senyawa <i>madecassic acid</i> pada pegagan berpotensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker colon CT26 dan dapat meningkatkan sistem imun.	Senyawa <i>madecassic acid</i>	Penelitian zhang terhadap kanker colon CT26 sedangkan penelitian ini terhadap kanker paru HTB-183
<i>Effect of asiatic acid on epithelial-mesenchymal transition of human alveolar epithelium A549 cells induced by TGF-β1</i> (Cui dkk., 2019)	Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa <i>asiatic acid</i> yang terdapat di dalam pegagan dapat menghambat migrasi dan invasi sel paru A549 melalui penghambatan <i>epithelial mesenchymal transition</i> (EMT)	Senyawa yang di teliti yaitu isolat <i>asiatic acid</i> dari pegagan Uji migrasi sel dengan metode <i>scratch wound healing assay</i>	<i>Cell line</i> penelitian Kui Qingrong adalah kanker paru A549 sedangkan pada penelitian ini HTB-183 Penelitian Kui Qingrong tidak ada uji <i>in silico</i> dan MTT Assay

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui potensi ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) sebagai agen kemopreventif terhadap kanker paru HTB-183 secara *in vitro* dan *in silico*.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengidentifikasi kandungan senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* pada ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) menggunakan metode KLT-Densitometri.
- b. Mengetahui protein target dari senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* berdasarkan *in silico* menggunakan metode Bioinformatika.
- c. Untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* pada ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) dengan protein target berdasarkan *Molecular Docking*.
- d. Untuk mengetahui prediksi sifat fisikokimia dan profil ADMET senyawa *asiatic acid* dan *madecassic acid* berdasarkan metode pkCSM.
- e. Mengetahui efek sitotoksik ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap sel kanker paru HTB-183 dengan MTT Assay.

f. Mengetahui kemampuan ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica* L.) dalam menghambat migrasi sel menggunakan metode *Scratch Wound Healing Assay*.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada masyarakat terkait manfaat pegagan (*Centella asiatica* L.) sebagai agen antikanker yang berasal dari tumbuhan dan dengan efek samping minimum.
2. Sebagai rujukan tambahan bahwa pegagan (*Centella asiatica* L.) dapat dimanfaatkan sebagai agen kemopreventif kanker paru HTB-183.