

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal sehingga menjadi ganas. Pertumbuhan sel tersebut menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian. Sel kanker bersifat menginvasi sehingga sel tubuh yang normal dapat tertekan menyebabkan kerusakan atau kematian (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Kanker kolon merupakan penyebab kematian kedua di Amerika Serikat dan keganasan ketiga terbanyak didunia (World Health Organization, 2021). Di Indonesia insiden kanker kolorektal menempati urutan nomor 3. Insiden kanker kolorektal di Indonesia adalah 12,8 per 100.000 penduduk umur dewasa dengan mortalitas sebesar 9,5% (GLOBOCAN, 2012).

Menurut Zahari (2011), perubahan pola hidup masyarakat menghasilkan perubahan pada pola penyakit. Utamanya, masalah kesehatan pada masyarakat berawal dari penyakit infeksi telah bergeser menjadi penyakit degeneratif dan keganasan.

Insiden kanker kolorektal mulai meningkat secara bermakna setelah usia 40 tahun. Jika muncul sebelum usia 40 tahun umumnya terjadi beriringan dengan faktor resiko lain, terutama faktor genetika. Faktor genetika meningkatkan resiko

seseorang untuk menderita kanker kolorektal 3 kali lebih tinggi dari orang normal (Snell, 2006).

Penyebab jelas kanker kolorektal belum diketahui secara pasti, akan tetapi beberapa faktor resiko menjadi penunjang terjadinya kanker kolorektal, antara lain faktor genetika, faktor lingkungan, faktor penyakit lain seperti *inflammatory bowel disease* (IBD), kolitis ulseratif (radang kolon) dan penyakit *crohn's* (Sean *et al.*, 2010).

Problematika kanker umumnya dapat ditangani melalui terapi, antara lain pengangkatan jaringan kanker yang dapat diimbangi dengan kemoterapi dan radioterapi secara intensif. Tujuan terapi kanker adalah upaya pengangkatan jaringan kanker atau mematikan jaringan kanker dengan efek samping seminimal mungkin terhadap sel-sel normal (Dwi Wahyuni *et al.*, 2017).

Rendahnya selektifitas obat-obat antikanker dan resistennya sel kanker terhadap agen kemoterapi sering menjadi penyebab utama kegagalan pengobatan dengan kemoterapi, menyebabkan timbulnya efek samping yang serius pada penderita kanker kolorektal (Mutiah, 2015).

Maka dari itu, salah satu upaya yang dilakukan adalah menggantikan obat kemoterapi sintesis yang mempunyai efek samping toksisitas pada organ tubuh dengan cara mengembangkan usaha sehingga memperoleh obat yang aman dan relatif efektif serta meningkatkan daya tahan tubuh melalui penggunaan obat tradisional yang dinilai mempunyai efek samping relatif lebih sedikit dari obat modern, upaya yang dilakukan melalui eksplorasi alam (Bredel, 2001).

Potensi pengembangan bahan alam menjadi obat tradisional yang tepat dan aman sangat diperlukan. Allah telah menciptakan dunia dan seisinya mempunyai beragam manfaat, tidak terkecuali berbagai macam jenis tanaman yang tumbuh di tanah Indonesia yang subur. Perintah untuk memperhatikan bahan alam berdasarkan firman Allah SWT

الَّذِي جَعَلَ لَكُمْ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا
وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى

Artinya: Yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu, dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit. Kemudian kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan (QS. Thaha: 53). Allah SWT telah menunjukkan kebesaran-Nya melalui ayat ini, sehingga manusia dapat memanfaatkan segala sesuatu yang telah diciptakan di muka bumi ini dengan sebaik-baiknya.

Indonesia merupakan negara kedua setelah Brazil yang memiliki berbagai tanaman tradisional yang berpeluang untuk di eksplorasi sehingga dapat berpotensi dikembangkan menjadi obat-obatan tradisional (Hermani & Raharja, 2006). Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan kandungannya yaitu melinjo.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan salah satu tanaman yang mudah ditemui di Indonesia. Buah, daun, dan bunganya sering dibudidayakan kemudian digunakan sebagai bahan dalam banyak masakan, dikonsumsi sebagai makanan

hingga obat-obatan tradisional (Cahyana & Ardiansah, 2016). Selain itu, tanaman ini berpotensi dikembangkan menjadi agen toksik pada sel kanker karena mengandung senyawa alami seperti stilbenoid yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker (Kato *et al.*, 2009).

Penelitian ini akan menguji aktivitas fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap sel kanker WiDr yang diawali dengan identifikasi kandungan senyawa menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT)-densitometri, kemudian dilanjutkan dengan uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH, uji sitotoksik pada sel kanker kolon WiDr menggunakan metode MTT *Assay*, uji kombinasi untuk mengetahui efektivitas FEBM yang dikombinasikan dengan agen kemoterapi 5-Fluorourasil dalam menghambat sel kanker kolon WiDr menggunakan metode MTT *Assay*, dan uji *in silico* menggunakan *molecular docking* untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa pada fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dalam menghambat protein IKK dan COX-2 yang berperan dalam apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker kolon.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) mengandung senyawa golongan stilbenoid berdasarkan metode KLT-Densitometri?
2. Apakah fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki aktivitas antioksidan dengan uji DPPH (*1,1-difenil-2-pikrilhidrazil*)?

3. Apakah fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker kolon WiDr berdasarkan metode *MTT Assay*?
4. Apakah fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang dikombinasikan dengan 5-FU mempunyai efek sinergisme berdasarkan metode *MTT Assay*?
5. Apakah senyawa gnetin C sebagai senyawa aktif biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dapat menghambat IKK dan COX-2 berdasarkan metode *molecular docking*?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
<i>MTA1-Dependent Anticancer Activity of Gnetin C in Prostate Cancer</i> (Kumar <i>et al.</i> , 2015)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji melinjo memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel Kanker Prostat PC3M dan DU145.	Sampel yang digunakan adalah Ekstrak Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) dan Metode uji sitotoksik yang digunakan yaitu MTT <i>Assay</i>	<i>Cell line</i> yang digunakan yaitu PC3M dan DU145 sedangkan penelitian ini menggunakan WiDr.
<i>Antitumor activity of melinjo (Gnetum gnemon L.) seed extract in human and murine tumor models in vitro and in a colon-26 tumor-bearing mouse model in vivo</i> (Narayanan <i>et al.</i> , 2015)	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji melinjo memiliki $IC_{50} \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$. terhadap sel Kanker Kolon HT-29 dan $IC_{50} \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$. terhadap sel Kanker Kolon <i>colon-26</i>	Sampel yang digunakan adalah Ekstrak Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	<i>Cell line</i> yang digunakan yaitu HT-29 dan <i>colon-26</i> sedangkan penelitian ini menggunakan WiDr.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek Fraksi Etanol Biji Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) sebagai agen ko-kemoterapi pada kanker kolon.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan senyawa golongan stilbenoid pada fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) menggunakan metode KLT-Densitometri.
- b. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) berdasarkan metode DPPH (*1,1-difenil-2-pikrilhidrazil*).
- c. Untuk mengetahui efek sitotoksik fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap sel kanker kolon WiDr berdasarkan metode MTT *Assay*.
- d. Untuk mengetahui efek sinergisme yang paling kuat dari fraksi etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dikombinasikan dengan 5-FU berdasarkan metode MTT *Assay*.
- e. Untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa gnetin C pada biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dalam menghambat IKK dan COX-2 berdasarkan metode *molecular docking*.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai agen ko-kemoterapi.
2. Menjadi informasi bagi peneliti selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan pengembangan industri obat di Indonesia dengan memberikan data ilmiah penelitian tentang biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.).