

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan diseluruh dunia. Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel yang abnormal yang bisa berkembang tanpa terkendali dan memiliki kemampuan untuk menyerang dan berpindah antar sel dan jaringan tubuh (Pangribowo, 2019). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi tumor/kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 21.000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1.000 penduduk pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019).

Data GLOBOCAN 2020, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menunjukkan bahwa pada tahun 2020 prevalensi kanker paru-paru di dunia menduduki peringkat keempat dengan persentase 8.6% dengan jumlah 1.170.519. Kanker paru juga merupakan penyebab kematian pertama karena kanker dengan perkiraan persentase mortalitas 18,0%. Pada tahun 2020, insidensi kanker paru di Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks. Jumlah kasus baru kanker paru mencapai 34.783 dengan persentase 8,8%. Kanker paru juga menjadi penyebab kematian utama kanker di Indonesia dengan persentase 13,2% (World Health Organization, 2020).

Kanker paru adalah keganasan yang berasal dari luar paru (metastasis tumor paru) maupun yang berasal dari paru sendiri, dimana kelainan dapat disebabkan oleh kumpulan perubahan genetika yang ada di sel epitel saluran nafas, yang dapat

mengakibatkan proliferasi sel yang tidak dapat dikendalikan. Kanker paru primer yaitu tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus (Purba & Wibisono, 2015).

Penanganan terhadap kanker yang biasanya dilakukan adalah operasi, radioterapi atau terapi radiasi dan atau kemoterapi. Kemoterapi adalah penggunaan zat kimia untuk perawatan penyakit. Di dalam penggunaan modernnya, istilah kemoterapi hampir merujuk secara eksklusif kepada obat sitostatik yang digunakan untuk mengobati kanker (Indrawati, 2009). Pengobatan kemoterapi bertujuan menjangkau sel-sel kanker yang menyebar ke bagian tubuh lain dengan cara menghambat dan mengontrol pertumbuhan sel kanker (Ariani, 2015).

Pengobatan terhadap kanker belum selektif menanggulangi kanker disebabkan oleh target obat yang tidak spesifik dan resistennya sel kanker sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada sel normal dan efek samping yang serius pada penderita kanker (Mutiah *et al.*, 2018). Berdasarkan hal itu, maka perlu adanya pengembangan penelitian tentang pengobatan kanker yang relatif lebih aman dari kemoterapi. Tujuannya adalah untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh agen kemoterapi. Salah satu caranya dengan eksplorasi senyawa dari bahan alam yang berpotensi menghambat pertumbuhan kanker dan mengurangi efek samping. Indonesia terkenal dengan sumber daya alam yang melimpah termasuk obat herbal dari alam yang telah digunakan secara turun-temurun. Hal ini juga juga dijelaskan oleh Allah *subhanahu wa ta'ala* dalam firman-Nya dalam Surah Yunus: 24

إِنَّمَا مَثَلُ الْحَيَاةِ الدُّنْيَا كَمَاءٍ أَنْزَلْنَاهُ مِنَ السَّمَاءِ فَاخْتَلَطَ بِهِ نَبَاتُ الْأَرْضِ  
مِمَّا يَأْكُلُ النَّاسُ وَالْأَنْعَامُ

Artinya: *Sesungguhnya perumpamaan kehidupan duniawi itu, adalah seperti air (hujan) yang Kami turunkan dari langit, lalu tumbuhlah dengan subur karena air itu tanam-tanaman bumi, di antaranya ada yang dimakan manusia dan binatang ternak....(Q.S Yunus: 24)*

Dari ayat diatas Allah *subhanahu wa ta'ala* menjelaskan bahwa dari tanaman-tanaman yang tumbuh di bumi dapat dimanfaatkan oleh manusia. Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan menjadi agen antikanker pada kanker paru yaitu melinjo.

Melinjo (*Gnetum gnemon* L) merupakan salah satu tanaman yang mudah ditemui di Indonesia. Buah, daun, dan bunga melinjo 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 antikanker yang mengandung senyawa alami seperti stilbenoid yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker sehingga dapat berpotensi sebagai antikanker (Kato *et al.*, 2009).

Dalam penelitian Dutta *et al* (2018) ditemukan senyawa *ursolic acid* pada daun *Gnetum gnemon* L. Kemudian di penelitian Munadhil (2016) terdapat senyawa *trans-piceid* dalam ekstrak etil asetat biji melinjo. *Trans-piceid/polydatin* merupakan prekursor alami resveratrol yang dapat menginduksi apoptosis pada *cell line* Caco-2 serta menunjukkan sitotoksitas yang kuat dengan IC<sub>50</sub> 72 µM (De

Maria *et al.*, 2013). Yeh *et al* melaporkan bahwa asam ursolat menekan proliferasi sel dan sel pembentukan koloni, serta menghambat migrasi sel dan invasi pada *wound healing assay* di sel kanker payudara manusia MDA-MB-231(Yeh *et al.*, 2010).

Penelitian ini akan diawali dengan identifikasi senyawa asam ursolat dan *polydatin* menggunakan metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Efisiensi, kecepatan, dan pengurangan biaya analisis adalah karakteristik penting HPLC (Annisia *et al.*, 2019). Uji secara *in silico* dilakukan menggunakan metode bioinformatika STITCH dan STRING dan *molecular docking*. *In silico* menggunakan informasi dalam model komputasi atau simulasi yang dapat digunakan untuk membuat prediksi, menyarankan hipotesis dan memberikan kemajuan dalam pengobatan dan terapi serta digunakan sebagai pelengkap uji *in vitro* maupun *in vivo* (Ekins *et al.*, 2007). Penelitian selanjutnya diikuti oleh uji *in vitro* dengan metode *MTT assay* untuk menguji aktivitas toksik fraksi etil asetat biji melinjo terhadap sel kanker paru HTB-179 dan melihat kemampuan penghambatan migrasi sel dengan metode *scratch wound healing assay*. Keuntungan menggunakan metode *MTT assay* ini adalah cepat, sensitif, akurat dan banyak sampel yang bisa diuji (Mahfur, 2013). Metode *scratch wound healing assay* mempelajari kemampuan sel untuk bermigrasi secara *in vitro* dengan biaya yang murah dan mudah dilakukan (CCRC, 2015)

## **B. Rumusan Masalah**

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

1. Apakah terdapat senyawa asam ursolat dan *polydatin* pada fraksi etil asetat biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan metode HPLC?
2. Apakah protein target dari senyawa asam ursolat dan *polydatin* berdasarkan uji *in silico* menggunakan bioinformatika metode STITCH dan STRING?
3. Apakah senyawa asam ursolat dan *polydatin* dalam fraksi etil asetat biji melinjo memiliki afinitas ikatan terhadap protein target berdasarkan *molecular docking* metode *Autodock Vina*
4. Apakah fraksi etil asetat biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker HTB-179 dengan metode *MTT assay*?
5. Apakah fraksi etil asetat biji melinjo dapat menghambat migrasi sel menggunakan metode *scratch wound healing assay*?

### C. Keaslian Penelitian

Keaslian penelitian ini berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya yang mempunyai karakteristik yang relatif sama dengan penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti. Penelitian yang akan dilakukan yaitu studi bioinformatika dan penghambatan migrasi sel kanker paru HTB-179 dengan fraksi etil asetat biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) secara *in vitro* dan *in silico*. Penelitian terkait yaitu *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* (Narayanan *et al.*, 2015). Hasil penelitian ini menunjukkan ekstrak biji melinjo memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker prostat, usus besar, payudara dan pankreas. Persamaan penelitian yaitu sampel menggunakan biji melinjo sedangkan

perbedaan penelitian terletak pada *cell line* yang digunakan. Pada penelitian Narayanan belum menggunakan sel kanker paru HTB-179.

Penelitian lain yang terkait dengan judul *Migration rate inhibition of breast cancer cells treated by caffeic acid and caffeic acid phenethyl ester: an in vitro comparison study* (Kabala-Dzik *et al.*, 2017). Penelitian dari uji *scratch wound healing assay* menunjukkan bahwa kedua agen yaitu *caffeic acid* (CA) and *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) dapat menahan tingkat migrasi, namun CAPE menampilkan aktivitas yang lebih baik. Penelitian ini menggunakan metode *scratch wound healing assay* terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231.

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

1. Untuk mengidentifikasi kandungan senyawa asam ursolat dan *polydatin* dalam fraksi etil asetat biji melinjo (*Gnetum gnemon L*) menggunakan metode HPLC
2. Mengetahui protein target dari senyawa asam ursolat dan *polydatin* berdasarkan *in silico* menggunakan metode bioinformatika metode STITCH dan STRING
3. Untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa asam ursolat dan *polydatin* pada biji melinjo (*Gnetum gnemon L*) dengan protein target berdasarkan *molecular docking* metode *Autodock Vina*
4. Mengetahui efek sitotoksik fraksi etil asetat biji melinjo terhadap sel kanker paru HTB-179
5. Mengetahui kemampuan fraksi etil asetat biji melinjo dalam menghambat migrasi sel menggunakan metode *scratch wound healing assay*.

**E. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi pada masyarakat tentang manfaat melinjo sebagai antikanker
2. Dapat digunakan sebagai dasar bagi peneliti lain untuk mengembangkan potensi-potensi yang ada di alam untuk kesehatan.
3. Meningkatkan potensi bahan alam sebagai antikanker yang dapat digunakan oleh masyarakat.