

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kanker masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Kanker merupakan penyakit tidak menular ditandai dengan pertumbuhan sel secara abnormal yang tidak dapat terkendali sehingga merusak jaringan sekitarnya (Depkes, 2009). Salah satu jenis kanker yang banyak diderita pada perempuan yaitu kanker serviks atau kanker mulut rahim. Kanker serviks adalah suatu perkembangan sel tidak wajar yang terjadi pada mulut rahim yang disebabkan oleh *Human Pappiloma Virus* (Arbyn, 2020). Berdasarkan data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) kasus kanker serviks diperkirakan terdapat sebanyak 604.000 kasus baru dan 342.000 kasus kematian diseluruh dunia pada tahun 2020 (Sung, 2021). Di Indonesia kanker serviks menempati urutan kedua dengan total data berdasarkan GLOBOCAN sebanyak 36.633 kasus di tahun 2020. Insiden terjadinya kasus kanker serviks diperkirakan sebesar 17 per 100.000 perempuan di seluruh dunia (Arbyn, 2020).

Berbagai strategi penanganan dan pengobatan yang dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker yaitu operasi, kemoterapi dan radioterapi. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan pemberian obat sitostatika yang biasa diberikan sebelum atau sesudah operasi (Indrawati, 2009). Tujuan pemberian kemoterapi yaitu untuk membunuh sel kanker, tetapi efek yang timbul dari obat – obatan kemoterapi sangat kuat, tidak hanya membunuh sel kanker tetapi juga dapat menyerang sel – sel normal

terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya sel sumsum tulang belakang sehingga menyebabkan sel darah putih berkurang (Sukardja, 2000). Sel darah putih berperan dalam melindungi tubuh terhadap infeksi dan penyakit tertentu (Bersanelli, 2020). Oleh sebab itu perlu dilakukan pengembangan penelitian obat lebih lanjut yang memiliki efek samping lebih rendah untuk mengatasi permasalahan kanker terkhusus kanker serviks.

Pengembangan agen ko-kemoterapi atau kombinasi kemoterapi masih perlu dilakukan untuk menurunkan efek samping dari pemberian kemoterapi tunggal. Ko-kemoterapi merupakan pemberian suatu senyawa dengan agen kemoterapi yang bertujuan untuk membantu meningkatkan efektivitas pengobatan dan menurunkan efek samping dari agen kemoterapi. Secara klinik pemberian ko-kemoterapi akan lebih efisien dibandingkan dengan agen tunggal karena memiliki efek sinergis melawan sel kanker, namun toksisitasnya dapat ditoleransi (CCRC, 2017). Oleh karena itu masih diperlukan desain kombinasi kemoterapi yang tepat agar memperoleh manfaat yang lebih optimal.

Pengembangan obat berbasis bahan alam sangat potensial untuk dilakukan, hal ini selaras dengan potensi yang dimiliki Indonesia, kaya akan sumber daya alam baik flora maupun fauna. Penduduk Indonesia menurut data Badan Pusat Statistik pada tahun 2018 sekitar 22,6% menggunakan obat tradisional termasuk herbal. Selain itu, menurut *World Health Organization* (WHO) sebanyak 80% penduduk dunia bergantung pada pengobatan tradisional. Data tersebut memberikan peluang besar bagi para peneliti untuk memanfaatkan potensi yang dimiliki Indonesia (Wayland, 2004).

Secara umum, penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman daripada penggunaan obat konvensional (obat kimia) karena efek samping yang dimilikinya relatif lebih rendah dan sedikit daripada obat – obatan konvensional (obat kimia) (Yuda, 2013). Allah S.W.T telah menciptakan dunia dan seisinya dengan kekayaan alam melimpah untuk dapat dimanfaatkan oleh umatnya. Allah S.W.T memberikan perintah kepada umatnya untuk memperhatikan dan memanfaatkan alam dengan baik, karena sesungguhnya kekayaan alam di dunia ini terdapat tanda – tanda kekuasaan Allah. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah S.W.T dalam Al-Quran pada surah Al-An'am ayat ke- 99 :

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ أَنْظَرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

Artinya: *“Dan Dialah yang menurunkan air dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan, maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau, Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang kurma, mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya pada waktu berbuah, dan menjadi masak. Sungguh, pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”* (QS. Al-An'am : 99).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi antikanker yaitu tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii* Hieron). Di Cina tanaman cakar ayam dimanfaatkan

sebagai ramuan untuk pengobatan beberapa penyakit seperti karsinoma korionik, karsinoma nasofaring dan pada berbagai jenis kanker (Dai, 2011). Tanaman cakar ayam mengandung beberapa jenis biflavonoid yang merupakan bagian dari golongan flavonoid. Salah satu struktur flavonoid yang berpotensi tinggi digunakan sebagai bahan obat adalah biflavonoid. Jenis biflavonoid yang biasanya terkandung pada cakar ayam yaitu *amentoflavone*, *robustaflavone*, *hinokiflavone*, *Heveaflavone*, *delicaflavone* dan isoginkgetin (Huang, 2013). Biflavonoid diduga memiliki peran penting untuk efek antikanker. Ekstrak cakar ayam memiliki potensi sebagai bahan baku pengembangan obat antikanker oleh industri farmasi (Gang, 2016). Selain itu, biflavonoid sebagian besar menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik, kemopreventif kanker, antiinflamasi dan antimikroorganisme (Wang G. Y., 2015). Senyawa *amentoflavone* merupakan senyawa yang memiliki indikasi untuk menginduksi antiinflamasi dan efek antikanker (Yu S, 2017).

Penelitian terkait aktivitas golongan biflavonoid dari tanaman cakar ayam sebagai antikanker serviks masih belum banyak dilakukan, terutama terhadap sel kanker serviks HeLa. Sehingga pada penelitian ini dilakukan pengembangan penelitian dengan berbagai metode uji. Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas antikanker serviks dari ekstrak etanol tanaman cakar ayam terhadap sel kanker serviks HeLa dengan rincian pengujian berupa uji kandungan senyawa aktif menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) – Densitometri dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), Uji *In Vitro* menggunakan metode MTT Assay kemudian dilanjutkan uji sitotoksik kombinasi dengan agen kemoterapi. Uji *In Silico* dimulai dari

prediksi aktivitas biologi menggunakan *Prediction of Activity Spectra for Active Substances* (PASS) untuk mengetahui prediksi aktivitas antikanker senyawa uji kemudian dilakukan penelusuran protein dengan metode bioinformatika STITCH-STRING, uji analisis kestabilan protein atau reseptor menggunakan ramachandran plot, lalu dilanjut metode komputasi dengan *molecular docking* menggunakan Autodock vina. Kemudian pada tahap akhir dilakukan uji *lipinski's rule of five* dan prediksi profil farmakokinetik serta toksisitas dengan menggunakan pkCSM. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat mendukung penelitian sebelumnya dalam upaya pengembangan obat antikanker serviks dari tanaman cakar ayam serta diharapkan dapat menjadi salah satu dasar referensi untuk peneliti selanjutnya dalam pengembangan potensi tanaman herbal sebagai alternatif terapi kanker.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol tanaman cakar ayam mengandung senyawa golongan biflavonoid berdasarkan metode KLT-Densitometri dan HPLC?
2. Apakah senyawa golongan biflavonoid pada ekstrak etanol tanaman cakar ayam memiliki aktivitas antikanker terhadap protein kanker serviks berdasarkan metode *in silico* dan bioinformatika?
3. Apakah ekstrak etanol tanaman cakar ayam memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker serviks HeLa berdasarkan metode MTT Assay?
4. Bagaimana potensi Ko-kemoterapi ekstrak etanol tanaman cakar ayam dengan agen kemoterapi berdasarkan *Combination Index* (CI) ?

5. Bagaimana prediksi profil farmakokinetik, toksisitas dan kriteria *lipinski's rule of five* senyawa golongan biflavonoid berdasarkan metode pkCSM?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1.	<i>Analysis of the Total Biflavonoids Extract from Selaginella doederleinii by HPLC-QTOF-MS and Its In Vitro and In Vivo Anticancer Effects</i> (Yao H, 2017)	Menurut hasil analisis HPLC-ESI-QTOF-MS bahwa ekstrak etil asetat <i>Selaginella doederleinii</i> yang mengandung biflavonoid menunjukkan hasil bahwa dapat menurunkan viabilitas sel LCC dan B16 dengan IC ₅₀ masing – masing 36,29 dan 95,65µg/mL. Ekstrak biflavonoid juga dapat mengurangi kepadatan pembuluh mikro tumor xenograft dengan cara bergantung pada dosis dan dapat meningkatkan respon imun dengan cara bergantung pada dosis biflavonoid, sehingga bisa dimanfaatkan menjadi salah satu mekanisme antitumor.	Senyawa golongan biflavonoid pada ekstrak <i>Selaginella doederleinii</i> .	Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol untuk menguji aktivitas antikanker serviks pada sel HeLa dengan memanfaatkan metode bioinformatika, <i>in silico</i> dan <i>in vitro</i> .

<p>2. <i>Optimization of Ionic Liquid-Assisted Extraction of Biflavonoids from Selaginella doederleinii and Evaluation of Its Antioxidant and Antitumor Activity</i> (Li D. Q., 2017)</p>	<p>Ekstrak biflavonoid dari cakar ayam memiliki efek antioksidan dan aktivitas antitumor yang baik. Aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ 56,24 µg/mL. Aktivitas antitumor diuji pada <i>cell line</i> A549 dengan IC₅₀ sebesar 120.51 ± 8.09 µg/mL dan <i>cell line</i> 7721 dengan IC₅₀ sebesar 131.74 ± 6.31 µg/mL.</p>	<p>Sampel yang digunakan adalah cakar ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>) dan senyawa uji yang digunakan adalah biflavonoid</p>	<p>Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol cakar ayam (<i>Selaginella doederleinii</i>) terhadap sel kanker serviks HeLa.</p>
<p>3. <i>Amentoflavone Inhibits ERK-modulated Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma In Vitro</i> (Lee K, 2018).</p>	<p>Amentoflavon diduga dapat menurunkan regulasi perkembangan tumor termodulasi ERK pada kanker hati.</p>	<p>Senyawa uji amentoflavon yang digunakan termasuk golongan biflavonoid yang terkandung pada tanaman cakar ayam.</p>	<p>Pada penelitian ini menguji aktivitas antikanker, potensi ko-kemoterapi dan prediksi profil farmakokinetik serta toksisitas senyawa terhadap sel kanker serviks HeLa.</p>

-
4. *Amentoflavone Induces Apoptosis and Inhibits NF- κ B modulated Anti-apoptotic Signaling in Glioblastoma Cells* (Yen T, 2018). Amentoflavon secara signifikan menghambat kelangsungan hidup sel U-87 MG sebesar 23-71% pada 48 jam dibandingkan dengan kontrol. Berdasarkan metode MTT Nilai IC₅₀ dari amentoflavon adalah 100 μ M dibawah jadwal pengobatan 48 jam. Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa Amentoflavone menginduksi apoptosis intrinsik dan ekstrinsik serta diduga dapat menghambat pensinyalan antiapoptosis termodulasi NF- κ B dalam sel U-87 MG secara *in vitro*. Senyawa uji amentoflavon yang termasuk salah satu senyawa golongan biflavonoid pada tanaman cakar ayam. Metode uji sitotoksik yang digunakan yaitu MTT Assay. Pada penelitian ini senyawa uji yang digunakan senyawa golongan biflavonoid dari ekstrak etanol tanaman cakar ayam dengan menggunakan metode bioinformatik, *in silico* dan Ko-Kemoterapi berdasarkan *combination index* terhadap sel kanker serviks HeLa.
-

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui aktivitas antikanker dan ko-kemoterapi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) terhadap sel kanker serviks HeLa secara *In Silico* dan *In Vitro*.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan senyawa golongan biflavonoid ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) berdasarkan metode KLT-Densitometri dan HPLC.
- b. Untuk mengetahui aktivitas antikanker senyawa golongan biflavonoid pada ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) terhadap protein kanker serviks berdasarkan metode *in silico* dan bioinformatika.
- c. Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) terhadap sel kanker serviks HeLa berdasarkan metode MTT Assay.
- d. Untuk mengetahui potensi ko-kemoterapi ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) dengan agen kemoterapi berdasarkan nilai *combination index*.

- e. Untuk mengetahui nilai *lipinski's rule of five*, profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa ekstrak etanol tanaman cakar ayam (*Selaginella doederleinii*) berdasarkan metode pkCSM.

E. Manfaat Penelitian

- a. Bagi Masyarakat

Memberi tambahan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat tanaman cakar ayam sebagai antikanker serviks dan meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai pengembangan obat.

- b. Bagi Peneliti

Menjadi acuan dasar penelitian lebih lanjut mengenai potensi cakar ayam sebagai antikanker serviks dalam pengembangan ilmu pengetahuan, teknologi serta sebagai upaya pengembangan industri obat tradisional di Indonesia.

- c. Bagi Pemerintah

Mengoptimalkan potensi sumber daya alam Indonesia untuk meningkatkan daya saing global dan sebagai upaya mengembangkan penemuan obat baru antikanker serviks dalam menyelesaikan permasalahan kanker di Indonesia.