

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). Kanker ini menjadi penyebab utama ketiga kematian terkait kanker pada pria dan wanita dan penyebab tertinggi kedua dari kematian akibat kanker bila angka kejadian pada pria dan wanita digabungkan. Kanker kolorektal umumnya mengenai orang dewasa dengan usia ≥ 50 tahun. Angka kejadian kanker kolorektal di Indonesia pada tahun 2020 tercatat sebanyak 34.189 kasus baru dan menempati urutan terbanyak keempat dari seluruh jenis kasus kanker di Indonesia (Globocan, 2020).

Kanker kolon dan rektum sebanyak 95% merupakan jenis adenokarsinoma (muncul dari lapisan epitel usus). Kanker ini dimulai sebagai polip jinak tetapi dapat menjadi ganas dan menyusup merusak jaringan normal serta meluas ke dalam struktur sekitarnya (Japaries, 2013). Salah satu penyebab dari munculnya polip tersebut adalah karena ekspresi berlebih dari *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan tingkat keparahan dapat terjadi dengan adanya ekspresi berlebih dari *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGR) yang mana juga berperan dalam pencetusan kanker kolorektal, alasan ini menyebabkan EGFR dan VEGF-A/VEGFR mewakili reseptor target dalam

pendekatan yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker (Zhang *et al.*, 2018).

Pengobatan kanker dengan pemberian terapi obat-obatan kemoterapi sebagai terapi utama, terapi tambahan, terapi paliatif (untuk stadium lanjut) memiliki banyak efek samping. Obat-obat tersebut diantaranya adalah cetuximab, panitumumab, bevacizumab dan ramucirumab. Obat-obat tersebut tidak hanya membunuh sel kanker tetapi juga membunuh sel sehat. Hal ini dapat menyebabkan efek samping berupa gangguan fisik seperti diare, anoreksia, mual dan muntah, leukopenia (leukosit < 3500/mm³), bradikardia, oedem, hipotensi, demam, serta *fatigue*. Berdasarkan masalah tersebut, maka perlu adanya riset dan pengembangan obat yang didasari dari bahan alam untuk meminimalisir efek samping obat-obat kemoterapi sintetis (Hardjono, 2013).

Penggunaan bahan alam yang memanfaatkan senyawa metabolit sekunder pada salah satu genus tanaman yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antikanker adalah genus *Alphitonia*. Beberapa tanaman dari genus *Alphitonia* yang telah diuji dan diketahui memiliki aktivitas sebagai antikanker diantaranya adalah *Alphitonia excelsa*, *Alphitonia macrocarpa*, *Alphitonia neocalidonica*, *Alphitonia patriei*, *Alphitonia philippenensis*, *Alphitonia whitey*, dan *Alphitonia xerocarpus* (Omar *et al.*, 2022). Isolasi dari berbagai senyawa bioaktif yang telah dilaporkan dari genus *Alphitonia* diketahui memiliki sifat antikanker, antioksidan, antimikroba dan sitotoksik. Senyawa bioaktif tersebut dapat ditelusuri potensinya sebagai kandidat antikolorektal melalui studi pendahuluan secara *in silico* (Ahmed *et al.*, 2019).

Studi *in silico* pada senyawa genus *Alphitonia* telah dilakukan terhadap protein kanker melanoma dan serviks Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa *alphitonin*, *maesopsin*, dan *uridine* memiliki potensi yang paling besar dalam menghambat aksi dari protein kanker melanoma (Hadi, 2023). Sedangkan senyawa *ceanothenic acid*, dan *29-hydroxyceanothenic acid* berpotensi paling besar dalam menghambat aksi dari protein kanker serviks (Nor, 2023).

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini dalam bidang kesehatan, khususnya di bidang farmasi telah memunculkan harapan untuk penelurusan agen baru anti-kanker pada senyawa bahan alam melalui studi pendahuluan. Uji *in silico* merupakan metode pendahuluan yang digunakan dalam penemuan senyawa obat baru dan meningkatkan pengoptimalan senyawa guna kemajuan baru di bidang kesehatan (Hardjono, 2013). *Molecular docking* merupakan penelitian *in silico* suatu desain obat dan biologi molekuler dengan metode dimana molekul senyawa dirapatkan berdasarkan prinsip berbasis struktur dan dengan bantuan komputer. Tujuannya adalah untuk memprediksi model pengikatan dan interaksi dari ligan dengan struktur tiga dimensi protein (reseptor target) (Liu *et al.*, 2020).

Salah satu aplikasi yang dapat digunakan dalam *molecular docking* adalah *PLANTS*® (*Protein-Ligan ANT System*). Aplikasi ini merupakan program gratis yang memiliki kelebihan praktis dalam penggunaan, sederhana dan mudah (Purnomo, 2013). Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik melakukan penelitian dengan judul “*Molecular Docking* Aktivitas Anti-Kolorektal Senyawa dari Genus *Alphitonia* menggunakan *PLANTS*®”.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan diatas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana potensi dari senyawa genus *Alphitonia* sebagai kandidat antikolorektal dibandingkan dengan *native ligand* dan obat antikolorektal sebagai perbandingan secara *in silico* menggunakan *PLANTs*?
- b. Bagaimana interaksi senyawa genus *Alphitonia* sebagai kandidat antikolorektal dengan protein target penyebab kanker kolorektal dibandingkan dengan *native ligand* dan obat antikolorektal secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui potensi dari senyawa genus *Alphitonia* sebagai kandidat antikolorektal dibandingkan dengan *native ligand* dan obat antikolorektal sebagai perbandingan secara *in silico* menggunakan *PLANTs*.
- b. Mengetahui interaksi senyawa genus *Alphitonia* sebagai kandidat antikolorektal dengan protein target penyebab kanker kolorektal dibandingkan dengan *native ligand* dan obat antikolorektal sebagai secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini, diantaranya :

a. Bagi Institusi

Meningkatkan kualitas keilmuan di institusi serta memberikan kontribusi berupa penelitian ilmiah sebagai acuan dasar untuk uji pendahuluan dari studi *in vivo* dan *in vitro*

b. Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan, wawasan, serta pemahaman terkait penelitian terkhusus dalam studi *in silico* dengan metode *molecular docking*.

c. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi ilmiah yang mendasar berdasarkan fakta tentang potensial senyawa dari genus *Alphitonia* sebagai kandidat antikomplektal.