

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit kompleks dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali (Rahayuwati et al., 2020). *Kanker* merupakan salah satu *penyebab kematian* utama di seluruh dunia (Wulan Muhartono, 2017). Data yang didapat dari *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN), *International Agency for Research on Cancer* (IARC) sebanyak 9,9 juta orang dari seluruh dunia meninggal akibat kanker. Pada tahun 2020 sekitar 18,1 juta kasus kanker baru dan diperkirakan jumlahnya akan mencapai 29,5 juta pada tahun 2040. Di Indonesia kanker memiliki prevalensi 1,79 per 1000 orang (Nita & Novi Indrayani, 2020).

Antikanker merupakan suatu senyawa yang digunakan untuk membunuh atau menghambat mekanisme proliferasi sel kanker (Shinta & Surarso, 2016). Terapi kanker seringkali dilakukan melalui lebih dari satu pendekatan, dan strategi yang dipilih sangat bergantung pada sifat kanker yang ditangani dan seberapa cepat perkembangannya (progresivitas). Terapi utama kanker meliputi pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, atau kombinasi terapi tersebut (Sugiharto, 2015).

Berbagai penelitian tentang tatalaksana kanker telah banyak dikembangkan. Imunoterapi merupakan terobosan terbaru dalam pengobatan kanker yang dikembangkan dengan maksud mengaktifkan sistem imun tubuh dalam mengenali dan melawan sel kanker (Lawrenti, 2018). Imunoterapi

dianggap dapat meningkatkan peluang bertahan hidup pasien pada kanker, memiliki kemanjuran terapi yang lebih tinggi serta dapat mengatasi efek samping dan memberikan pengobatan kanker yang lebih efektif karena penggunaan bahan aktif dengan dosis lebih rendah untuk mengatur sistem kekebalan tubuh dibanding dengan terapi kanker yang lain (Falzone et al., 2018; Waldman et al., 2020).

Pendekatan imunoterapi untuk memicu respons imun anti-tumor dikenal dengan istilah blokade *checkpoint*, yaitu blokade jalur penghambatan imun yang diaktivasi oleh sel kanker. Reseptor *immune checkpoint* yang telah banyak diteliti dalam konteks imunoterapi untuk kanker, yaitu *programmed cell death 1* (PD-1) (Lawrenti, 2018).

Reseptor PD-1 adalah protein transmembran tipe I yang terdiri dari 288 asam amino dan mengkode gen *Pdcd 1* pada kromosom 2q37 manusia. PD-1 memiliki peran membatasi aktivitas sel T dalam jaringan perifer saat adanya respons inflamasi terhadap infeksi dan membatasi autoimunitas. PD-1 memiliki 2 ligan, yaitu PD-L1 dan PD-L2. Saat berikatan dengan salah satu ligannya, PD-1 menghambat kinase yang berperan dalam aktivasi sel T dan menghambat respons imun anti-tumor. Antibodi dengan target PD-1 yaitu *nivolumab*.

*Nivolumab* merupakan antibodi monoklonal yang bekerja dengan mengikat reseptor PD-1 dan menghambat interaksinya dengan PD-L1 dan PD-L2 sehingga mengembalikan respon imun. Terapi ini pertama kali disetujui oleh US FDA pada 22 Desember 2014 (Lawrenti, 2022). Meskipun berbagai

uji klinis telah menunjukkan kemanjuran *nivolumab*. Namun, *nivolumab* hanya ditoleransi sampai batas tertentu karena adanya efek samping seperti mual, sembelit, merasa lelah, nafsu makan menurun dan ruam (Opdivo, 2022).

Berdasarkan evaluasi efek samping yang terjadi dari penggunaan obat *nivolumab* telah mendorong pencarian terus-menerus untuk senyawa baru yang berpotensi sebagai antikanker yang dapat ditoleransi dengan baik dan hemat biaya. Antikanker merupakan zat kemoterapeutik yang digunakan untuk pengobatan kanker bisa berasal dari buah-buahan, minimal herbal, tanaman, dan juga obat-obatan. Senyawa aktif antikanker alami biasanya berasal dari golongan fenol, flavonoid, alkaloid, saponin dan terpenoid (Banerjee et al., 2023).

Selama ini masyarakat juga mempercayai beberapa tanaman obat mampu mengatasi kanker. Beberapa senyawa aktif yang diduga memiliki aktifitas antikanker seperti *maricaffeolylide* dari tanaman mangrove api-api (*Avicennia marina*) (D. Yan et al., 2015), *n-Butyldenepththalide* dari tanaman gingseng wanita (*Angelica sinensis*), *flindersin* dari tanaman ki sampang (*Melicobe denhami*), *astragaloside IV* dari tanaman *Astragalus membranaceus Moench*, dan *xanthorrhizol* dari tanaman temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) (Banerjee et al., 2023).

Pada penelitian ini akan dilakukan *molecular docking* dengan metode *in silico*, struktur ligan dan protein diunduh dari database *Protein Data Bank* dan *Pubchem* kemudian dilakukan penambatan molekul menggunakan perangkat lunak *HDOCK Server*, *Pyrx*, *Pymol* dan *BIOVIA Discovery Studio*

untuk mengetahui interaksi dan afinitas energi ikatannya sehingga kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tersebut dapat digunakan sebagai dasar penemuan obat yang diprediksi berpotensi paling kuat sebagai kandidat antikanker alami.

## **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah senyawa aktif herbal (*maricaffeolylide*, *n-Butyldenepththalide*, *flindersin*, *astragaloseide IV*, dan *xanthorrhizol*) yang diprediksi sebagai antikanker dapat dilakukan penambatan molekul terhadap reseptor PD-1?
2. Bagaimana interaksi yang terjadi antara senyawa aktif herbal (*maricaffeolylide*, *n-Butyldenepththalide*, *flindersin*, *astragaloseide IV*, dan *xanthorrhizol*) yang diprediksi sebagai antikanker terhadap reseptor PD-1?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui senyawa aktif herbal (*maricaffeolylide*, *n-Butyldenepththalide*, *flindersin*, *astragaloseide IV*, dan *xanthorrhizol*) yang diprediksi sebagai antikanker dapat dilakukan penambatan molekul terhadap reseptor PD-1.
2. Mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa aktif herbal (*maricaffeolylide*, *n-Butyldenepththalide*, *flindersin*, *astragaloseide IV*, dan *xanthorrhizol*) yang diprediksi sebagai antikanker terhadap reseptor PD-1.

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini diantaranya:

1. Manfaat Teoritis
  - a. Bagi Peneliti

Memberikan wawasan, pengalaman, dan sebagai tempat pengaplikasian ilmu yang telah diperoleh selama perkuliahan tentang analisis *in silico* interaksi molekul senyawa herbal antikanker terhadap reseptor PD-1 melalui *molecular docking*.

b. Bagi Universitas Al-Irsyad Cilacap

Menjadikan suatu referensi baru dalam bidang farmasi yang dapat dikembangkan dalam penelitian berikutnya.

c. Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah pustaka tentang interaksi molekul senyawa tanaman antikanker terhadap reseptor PD-1 melalui *molecular docking*.

d. Bagi Teknologi

Memberikan informasi kepada industri farmasi mengenai interaksi molekul senyawa aktif tanaman-tanaman yang berpotensi sebagai antikanker terhadap reseptor PD-1 sebagai kandidat zat antikanker alami secara *in silico*.

2. Bagi Manfaat Praktis

a. Bagi Mahasiswa

Memberikan pengetahuan ilmiah bagi mahasiswa khususnya dalam bidang farmasi tentang interaksi antara senyawa herbal antikanker terhadap reseptor PD-1 secara *in silico*.

b. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai senyawa aktif dari tanaman-tanaman herbal yang berpotensi sebagai antikanker alami.