

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kanker

Kanker terjadi karena pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, yang menyebabkan jaringan tubuh normal rusak. Pada dasarnya, tubuh manusia terdiri dari triliunan sel yang tersebar di setiap organ dan bagian. Sel-sel ini nantinya akan terus tumbuh dan berkembang menjadi sel baru. Sementara sel-sel yang sudah tua, tidak sehat, dan tidak berfungsi lagi akan mati secara alamiah. Sementara sel kanker tidak akan mati dengan sendirinya. Sel ini akan terus mengganda dan memperbanyak diri hingga jumlah yang sudah tak bisa dikendalikan lagi. Perubahan inilah yang bisa memicu munculnya sel kanker.

Dibandingkan dengan sel tubuh, sel kanker memiliki banyak sekali perbedaan. Sel ini dapat tumbuh secara agresif dan menyebar ke bagian tubuh lainnya guna membentuk sebuah jaringan baru. Sel kanker juga tidak bisa mati dan rusak dengan sendirinya.

Penyakit kanker bisa muncul pada bagian tubuh mana pun karena asalnya dari sel dalam tubuh manusia. Maka, ada banyak sekali jenis penyakit kanker yang ditemui pada manusia. Dilaporkan bahwa terdapat lebih dari 200 jenis penyakit kanker yang berbeda (Swari, 2018).

II.2 Kanker Darah

Leukemia adalah kanker yang terjadi pada sel hematopoetik pembentuk sel darah di sumsum tulang yang bisa menyebabkan infiltrasi atau penyebaran ke peredaran darah, sistem limfatik, atau organ lainnya. Leukemia diklasifikasikan menurut waktu progresifitasnya dan jenis sel-sel darah putih yang abnormal: *Acute Myeloid Leukemia* (AML), *Acute Lymphoid Leukimia* (ALL), *Chronic Myloid Leukemia* (CML), dan *Chronic Lymphoid Leukemia* (CLL).

Pada leukemia akut, sel hematopetik sumsum tulang bersifat imatur sehingga tidak bisa berfungsi sebagaimana mestinya dan sangat cepat perkembangannya. Pada leukemia kronis, sel bersifat lebih matur sehingga masih bisa menjalankan fungsinya meskipun tidak optimal dan pertumbuhannya lebih perlahan.

Diagnosis leukemia akut (AML dan ALL) dimulai dengan tanda dan gejala anemia dan neutropenia, seperti lemas, mudah lelah, demam tanpa sebab infeksi yang jelas, risiko infeksi saluran napas atas atau pneumonia. Pada leukemia kronis (CML dan CLL), gejala dibedakan menjadi tiga fase, fase kronik, akselerasi, dan blast. Pemeriksaan penunjang leukemia berupa pemeriksaan hematologi seperti pemeriksaan darah lengkap, apusan darah tepi, fungsi liver, fungsi pembekuan darah, pungsi lumbal, serta aspirasi sumsum tulang. Pemeriksaan sitogenetik dan *immunophenotyping* juga dapat dilakukan untuk membantu diagnosis leukemia.

Penatalaksanaan leukemia berupa penanganan suportif dan kemoterapi, serta transplantasi stem sel hematopoetik. Terdapat tanda bahaya yang harus dikenali pada leukemia, yaitu keadaan yang mengancam nyawa seperti *disseminated intravascular coagulation* dan leukostasis. Dokter juga harus memantau risiko komplikasi dari terapi kemoterapi yang diberikan, khususnya pada 72 jam pertama pasca kemoterapi (Audrey, 2017).

Pengobatan kanker yang di jalani pasien kanker masih banyak memiliki efek samping yang sangat merugikan bagi tubuh penderitanya diantaranya adalah:

1. Kemoterapi

Kemoterapi dapat menimbulkan efek yang tidak menyenangkan bagi tubuh. Selain membunuh sel kanker, kemoterapi juga dapat merusak sel lain dalam tubuh, seperti sel rambut, kulit, serta lapisan dalam saluran pencernaan. Namun tidak semua pasien akan mengalami efek samping kemoterapi. Beberapa efek samping seperti: mual, rambut rontok, anemia, infeksi, sembelit dan demam (Marianti. 2018).

2. Radioterapi

Efek samping radioterapi tergantung kepada bagian tubuh mana yang terkena radiasi dan seberapa banyak intensitas yang digunakan. Mungkin saja seseorang tidak mengalami efek samping, sementara yang lain mengalami beberapa efek samping

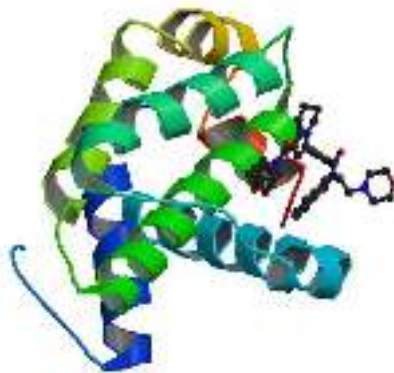
secara sekaligus. Sebagian besar efek samping bersifat sementara, mampu dikendalikan, dan yang terpenting akan segera hilang setelah terapi selesai.

- Kepala dan leher. Radioterapi yang dilakukan di sekitar kepala dan leher, kemungkinan efek samping antara lain kondisi mulut kering, air liur yang mengental, sakit tenggorakan, sulit menelan, perubahan rasa pada makanan yang dikonsumsi, mual, sariawan, dan kerusakan pada gigi.
- Dada. Terapi radiasi yang dilakukan pada bagian dada dapat menyebabkan efek samping berupa batuk, napas yang pendek, dan kesulitan menelan.
- Perut. Di bagian perut, efek samping yang terjadi biasanya mual, muntah, dan diare.
- Panggul. Efek samping dapat berupa iritasi kandung kemih, sering buang air kecil, diare, dan disfungsi seksual sebagai efek dari terapi radiasi yang dilakukan di sekitar panggul.

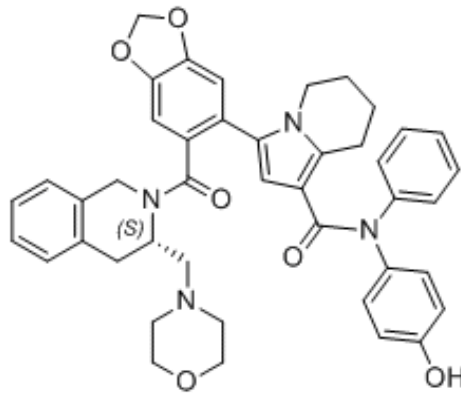
Selain itu ada juga risiko yang umum dikeluarkan setelah terapi radiasi, antara lain kerontokan pada rambut, iritasi kulit di lokasi terapi, dan rasa lelah. Efek tersebut biasanya akan berkurang beberapa hari atau minggu setelah pengobatan selesai. Meski jarang terjadi, radioterapi juga memiliki kemungkinan dampak jangka panjang. Misalnya pengobatan pada bagian kelamin atau panggul berisiko menyebabkan kemandulan yang permanen (Adrian. 2018).

II.3 Bcl-2

Bcl-2 family terdiri dari bagian pro-apoptosis seperti Bax, Bak, Bad, BclXs, Bid, Bik, Bim dan Hrk, dan bagian anti-apoptosis seperti Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 dan Mcl-1. Anggota anti-apoptosis Bcl-2 bekerja dengan menekan apoptosis melalui blokade pelepasan sitokrom-c, dimana anggota pro-apoptosis bekerja sebagai p romotor. Efek ini lebih tergantung pada keseimbangan antara Bcl-2 dan Bax dibandingkan pada Bcl-2 sendiri (Ghobrial. 2005). Apoptosis adalah proses kematian sel terprogram yang dikontrol secara ketat dan evolusioner, yang sangat penting untuk homeostasis jaringan (Green, 2015).



Gambar II.1 : Protein Bcl-2 plus ligan alami (S55746)



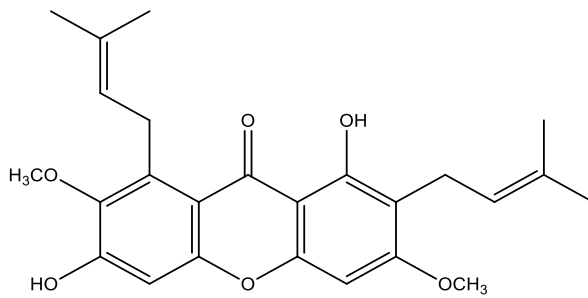
Gambar II.2 : Struktur (S55746)

II.4 Xanthone

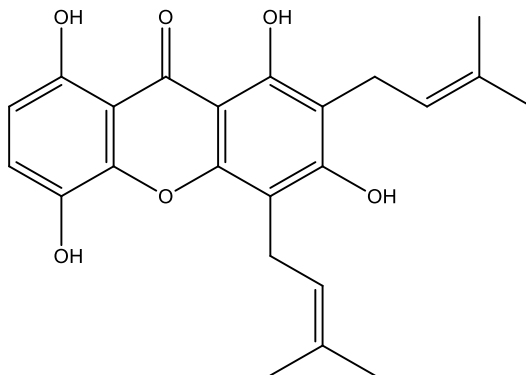
Xanthone adalah golongan oksigen-heterosiklik yang mengandung bagian γ -pyron yang dikondensasikan dengan dua cincin benzen, xanthone tersebar luas di alam dan menunjukkan aktivitas biologis yang berbeda tergantung pada struktur kimianya dan posisi substituen pada cincin aromatik (Jindarat, 2014).

Xanthone terdiri dari kelas heterosiklik oksigen yang besar, dan mereka memainkan peran penting dalam kimia medis. Turunan Xanthone didistribusikan secara luas di berbagai tanaman, dan sudah diketahui bahwa mereka memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan (Mahabusarakam W, 2002), antiinflamasi (Palempalli UD, dkk 2009), hepatoprotektif (Sánchez, 2002) dan aktivitas kemopreventif kanker (Krick A, dkk 2007).

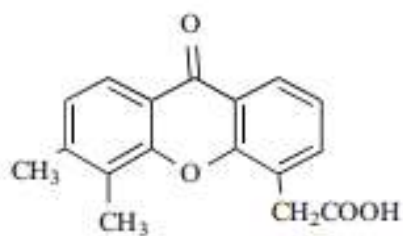
Sekelompok peneliti menunjukkan bahwa konsentrasi rendah asam gabosit (xanthone) ($0,3\text{-}1,2 \mu\text{mol} / \text{L}$) dapat menekan invasi sel karsinoma payudara manusia tanpa mempengaruhi viabilitas sel, dan menginduksi apoptosis melalui akumulasi ROS dan mengaktifkan jalur apoptosis mitokondria (Li dkk. 2012).



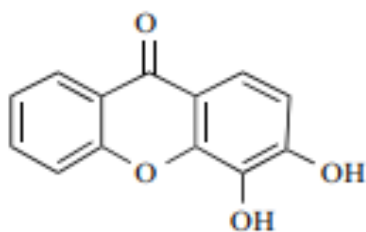
Xanthone 1



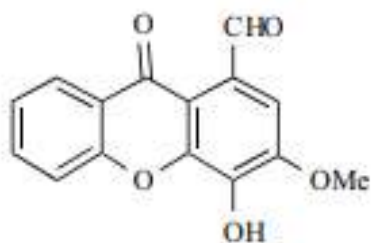
Xanthone 2



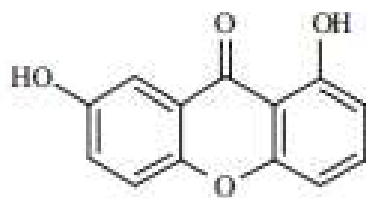
Xanthone 3



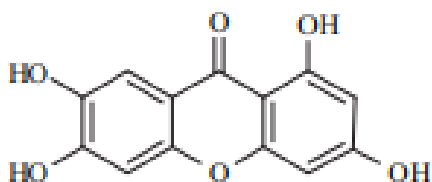
Xanthone 4



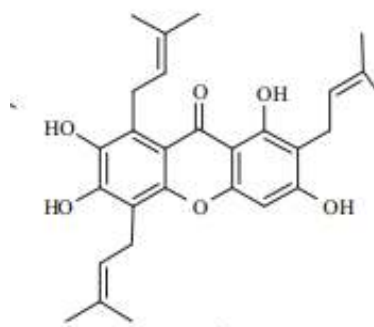
Xanthone 5



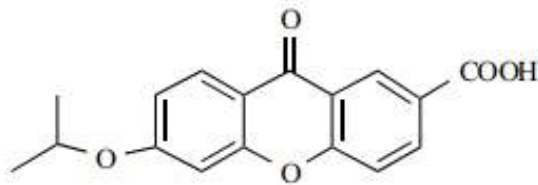
Xanthone 6



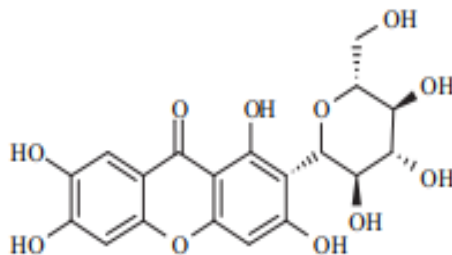
Xanthone 7



Xanthone 8



Xanthone 9



Xanthone 10

Gambar II.3 : Senyawa turunan xanthone (Shan. 2011)

II.5 Docking Molekul

Molekul *docking* merupakan suatu prosedur komputasi untuk memprediksikan konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan yang merupakan molekul kecil atau protein lain. Dengan kata lain, *docking* molekul mencoba untuk memprediksi struktur antar molekul 8 yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Dias, 2008).

Parameter *Docking* dapat dihitung melalui dua langkah yang saling terkait:

1. Algoritma pencarian Algoritma ini berfungsi untuk menentukan semua konformasi optimal yang mungkin dari suatu ligan terhadap protein targetnya sehingga didapat konformasi paling stabil dari kompleks ligan-protein yang terbentuk. Gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino protein target sehingga akan membentuk suatu ikatan.
2. Fungsi penilaian/*Scoring Function Docking* juga bisa digunakan dengan menghitung energi kompleks yang dihasilkan dari setiap interaksi. Tujuan dari fungsi penilaian adalah untuk memprediksi/ menghitung afinitas pengikatan, antara protein dan ligan yang terbentuk. Konfigurasi dari suatu molekul dan target molekul dievaluasi dengan menggunakan fungsi penilaian untuk membedakan afinitas pengikatan dari semua mode yang telah dieksplorasi melalui algoritma pencarian (Meng dkk, 2012).

Energi variasi dari ikatan struktur protein target dan ligan dapat dilihat dari nilai Konstanta inhibisi (K_i) dan energi bebas Gibbs (ΔG). Prediksi energi pengikat dilakukan dengan mengevaluasi fenomena fisik-kimia yang paling penting yang terlibat dalam pengikatan ligan-protein target, termasuk interaksi antar molekul, desolvasi dan efek entropik. Oleh karena itu, semakin besar jumlah parameter fisik-kimia yang dievaluasi, semakin besar keakuratan fungsi penilaian (Ferreira dkk, 2015).

II.6 Dinamika Molekul

Dinamika molekul adalah suatu bentuk simulasi komputer dimana atom dan molekul diizinkan untuk berinteraksi dalam jangka waktu tertentu dengan pendekatan secara fisik yang diketahui memberikan pandangan dari gerak dan partikel. Dinamika molekul merupakan tahapan lebih lanjut dari mekanika molekul dan didasari oleh prinsip bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak (Becker, *et al*, 2001).

Dalam dinamika molekul, besar gaya antar molekul dihitung secara eksplisit dan pergerakan molekul dikomputasi dengan metode integrasi. Metode ini digunakan untuk menyelesaikan persamaan *newton* pada atom yang konstituen. Dimana kondisi awal digambarkan dengan posisi dan kecepatan atom. Berdasarkan persepsi Newton, dari posisi awal, dapat dilakukan penghitung posisi dan kecepatan selanjutnya dalam interval waktu yang kecil serta penghitungan gaya pada posisi yang baru. Hal ini berulang untuk beberapa saat, bahkan hingga ratusan kali (Jiang dkk, 2013).

II.7 Protein Data Bank

Protein data bank adalah webstite yang di buat dari hasil Kolaborator Peneliti untuk struktural Bioinformatika (RCBS PDB) dimulai pada tahun 1970-an oleh crystallographers muda, termasuk Edgar Meyer, Gerson Coheon dan Helen M Berman. (Berman. 2008). Fungsi utama dari database ini adalah untuk mengatur data struktural 3-D dari

molekul biologis besar termasuk protein dan asam nukleat dari semua organisme termasuk bakteri, ragi, tanaman, lalat, hewan lain dan manusia. Struktur tiga dimensi dari data makromolekul biologis yang tersedia dengan PDB ditentukan oleh metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X, spektroskopi resonansi magnetik nuklir (NMR), mikroskop elektron (Dutta .2009).