

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Kanker**

Kanker adalah istilah genetik dari sekelompok besar penyakit yang mempunyai karakteristik pertumbuhan sel yang abnormal dan melewati batas sehingga dapat menyerang sekelilingnya dan atau menyebar ke organ lainnya. Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia (Sulaiman dkk., 2019). Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Kanker adalah sekelompok penyakit yang bermula dari jaringan atau organ mana pun, jika tidak normal sel tumbuh yang tak terkendali akan bermigrasi dari situs aslinya untuk menyerang bagian lain dari tubuh (Jiramongkol & Lam, 2020).

#### **1.1.1 Jenis-jenis kanker**

Sebagaimana kita ketahui kanker memiliki berbagai macam jenis atau macamnya, bisa dilihat dari segi keganasannya, dari segi penyebabnya dan juga dari segi dimana tempat terjadinya. Berikut adalah macam macam kanker yang telah di klasifikasikan berdasarkan dimana tempat terjadinya sebagai berikut (Schrijvers et al., 2010):

##### **A. Payudara**

Merupakan gangguan patologis yang dimulai karena adanya perubahan gangguan genetik pada sel tunggal dan membutuhkan waktu beberapa tahun untuk dapat dipalpasi. Faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya kanker payudara yaitu gender (wanita) dan usia lanjut, adanya kanker payudara sebelumnya, riwayat keluarga: memiliki kerabat yang memiliki derajat satu yang menderita payudara (ibu, saudara perempuan, anak perempuan)

##### **B. Kolon rektum**

Merupakan neoplasma viseral terbanyak kedua. Faktor risiko yang mempengaruhinya usia lebih dari 40 tahun, makanan (lemak hewani berlebihan, terutama sapi, dan serat rendah), penyakit lain disaluran pencernaan.

##### **C. Laring**

Tumor berada di pita suara sejati dan cenderung tidak menyebar karena jaringan ikat yang mendasari kekurangan nodus limfe, yang ditandahi dengan suara parau yang berlangsung lebih dari 3 hari.

##### **D. Paru**

Kanker ini biasanya berkembang didinding atau epitelium pohon bronkial. Yang ditandahi

pada stadium awal tidak ada, sedangkan pada stadium lanjut berupa nyeri dada, batuk, demam, suara parau, nyeri bahu, berat badan turun, bunyi menciuat.

#### E. Leukemia

Merupakan poliferasi ganas prekursor sel darah putih (*white blood cell* (WBC)) disumsum tulang dan akumulasi didarah perifer, sumsum tulang, dan jaringan tubuh.

#### F. Pankreas

Merupakan gangguan gastrointestinal yang mematikan yang berkembang secara cepat. Yang disebabkan karena merokok dan faktor risiko yang mempengaruhi yaitu diabetes melitus, pangkreatitis akut, penyalagunaan alkohol.

#### G. Prostat

Merupakan neoplasma terbanyak kedua yang ditemukan pada pria berusia 50 tahun keatas. Kebanyakan sarkoma berasal dari kelenjar prostat posterior, sedangkan yang lainnya dari ureter, yang ditandahi dengan kesulitan berkemih, hematuria, anuria, retensi urin.

### **2.2 Kanker kolon**

Kanker kolon atau biasa disebut juga kanker kolorektal atau kanker usus besar adalah kanker ketiga terbesar, baik dari segi istilah kasus yang baru didiagnosis dan kematian. Meskipun fakta bahwa agen kemoterapi, seperti oxaliplatin dan irinotecan, telah meningkatkan tingkat kelangsungan hidup secara nyata pada kanker usus besar, identifikasi pasien yang cenderung merespons untuk kemoterapi bisa meningkatkan kelangsungan hidup(Chakroborty dkk., 2019).

Kanker kolon adalah penyakit yang ditandai oleh perkembangan sel yang tidak terkendali di lapisan epitel pada usus besar. Kanker kolon merupakan kanker yang menduduki peringkat ketiga dalam jumlah kasus kejadian dan kasus kematian di Amerika Serikat. Di Amerika Serikat, estimasi kejadian kanker kolon dan rektum untuk kasus baru sebanyak 75.610 kasus pada laki-laki dan 64.640 kasus pada perempuan (Susanty & Wahyuni, 2018).

#### **2.2.1 Faktor resiko kanker kolon**

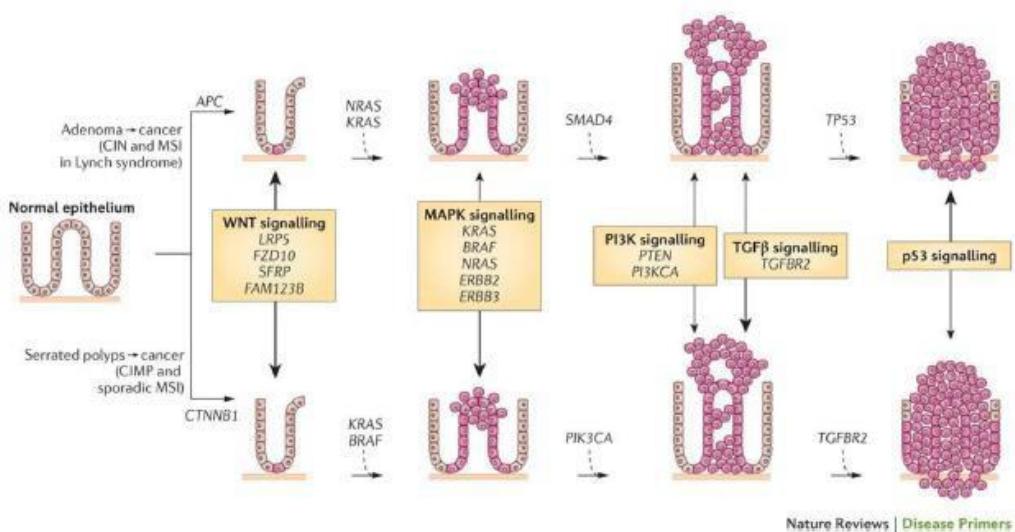
Selain umur, diet, faktor lingkungan, penyakit radang usus, dan genetik dapat meningkatkan faktor terkena kanker kolon. Diet tinggi lemak dan rendah serat dapat meningkatkan resiko kanker kolon .Efek perlindungan dari serat dapat meurunkan penyerapan karsinogen di usus, mengurangi waktu transit usus, atau pengurangan asupan lemak yang terkait dengan diet serat tinggi. Makanan dengan kadar serat tinggi antara lain sayuran, buah, gandum danereal (Rahdi dkk., 2014).

### **2.2.2 Epidemiologi dan etiologi kanker kolon**

Kanker kolon lebih sering terjadi di kawasan industri seperti Amerika Utara dan Eropa, sedangkan tingkat terendah terlihat di daerah yang kurang berkembang, Menurut *American Cancer Society*, Kanker kolon adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian ketiga terbanyak, berdasarkan survei GLOBOCAN 2012, insiden ini menempati urutan ketiga di dunia dengan (1360 dari 100.000 penduduk [9,7%]. Data yang tercatat Di Amerika Serikat pada tahun 2016, diprediksi akan terdapat 95.270 kasus baru, dan 49.190 kematian yang terjadi akibat Kanker Kolon ini (Kemenkes RI, 2016). Etiologi kanker kolorektal hingga saat ini masih belum diketahui. Penelitian yang berlangsung hingga saat ini menunjukkan bahwa faktor genetik memiliki korelasi terbesar untuk kanker kolorektal. Namun disamping karna faktor genetik Banyak faktor lain yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker kolon,diantaranya adalah : Diet tinggi lemak dan rendah serat (Serat memberikan efek protektif dari sel kanker dengan mempercepat waktu kontak antara karsinogen dan usus besar saat penggumpalan feses, sehingga menipiskan dan menonaktifkan karsinogen), Usia lebih dari 50 tahun dan Riwayat keluarga satu tingkat generasi dengan riwayat kanker kolon (Sayuti & Nouva, 2019).

### **2.2.3 Patofisiologi kanker kolon**

Perkembangan neoplasma kolorektal merupakan multistep dari beberapa perubahan genetik dari epitelium usus yang normal yang menyebabkan pertumbuhan sel, proliferasi, dan perkembangan tumor yang tidak teratur. Perkembangan tumor ini mencerminkan akumulasi mutasi dalam epitel kolon yang memberikan pertumbuhan selektif terhadap sel kanker. Pengaktifan mutasi onkogen, mutasi gen supresor tumor, dan cacat pada DNA merupakan hal yang dapat menyebabkan perubahan genetik.



Gambar II.1 Patofisiologi kanker

Saat ini, dua urutan kanker kolorektal normal yang terpisah telah diidentifikasi. Kedua urutan tersebut melibatkan perkembangan sel epitel kolon normal menjadi fokus kriptografi yang menyimpang, diikuti oleh polip awal dan lanjut dengan perkembangan selanjutnya menjadi kanker awal dan kemudian kanker stadium lanjut. Jalur 'klasik' atau tradisional (atas) melibatkan perkembangan adenoma tubular yang dapat berkembang menjadi adenokarsinoma. Jalur alternatif (bawah) melibatkan polip bergerigi dan perkembangannya menjadi kanker kolorektal bergerigi telah dijelaskan dalam 5–10 tahun terakhir. Gen yang bermutasi atau diubah secara epigenetik diindikasikan di setiap urutan; beberapa gen dibagi antara dua jalur sedangkan yang lain unik (misalnya, mutasi BRAF dan CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) hanya terjadi pada jalur bergerigi). Jalur pensinyalan yang dideregulasi selama urutan perkembangan juga ditampilkan, dengan lebar panah yang mencerminkan pentingnya jalur pensinyalan dalam pembentukan tumor (Schrijvers dkk., 2010).

#### 2.2.4 Terapi farmakologi kanker kolon

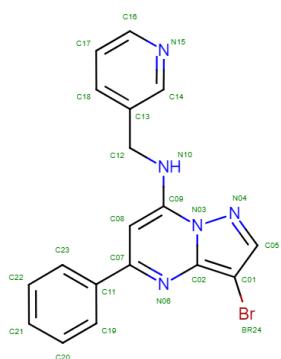
Agen spesifik yang digunakan untuk kanker kolon adalah 5-Fluorourasil. Obat ini bekerja dengan menghambat pirimidin pada formasi DNA timidin. 5-fluorourasil umumnya digunakan pada pengobatan adjuvant dan metastatik kanker kolon dan rektum. Leucovorin biasa digunakan dengan 5-fluorourasil. Leucovorin dapat meningkatkan afinitas dari 5-fluorourasil ke timidin sintase, dengan demikian dapat meningkatkan aktifitas farmakologi dari 5-fluorourasil (Schrijvers dkk., 2010).

#### 2.3 Cyclin dependent kinase 2 (CDK 2)

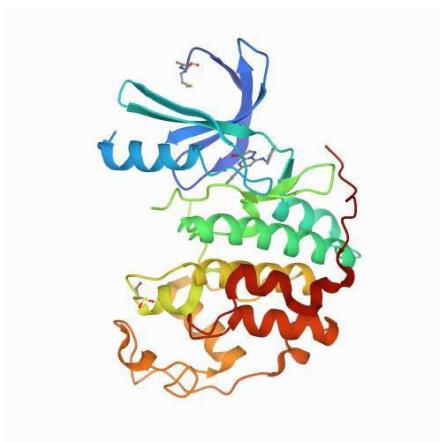
Cyclin-dependent kinases (CDKs) termasuk keluarga dari 16 serin/treonin yang merupakan regulator utama dari siklus sel mamalia. Aktivitas yang menyimpang dari CDKs adalah ciri

khas dari banyak kanker pada manusia. Laju aktivitas kinase pada CDK2 dan CDK1 dapat memproduksi apoptosis sel kanker pada sel normal. Penghambatan CDK2/CDK1 memiliki potensi sebagai antikanker agent dengan jendela terapi yang baik. Bentuk kristal dari CDK2 yang terdapat pada pdb.org mengandung inhibitor heterosiklik pirazolopirimidin dan imidazopirimidin rantai bisiklik (*3-bromo-5-phenyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine*) dengan ID PDB (pdb.org, kode: 2R3J) (Fishmann dkk., 2008).

SCJ



- A. Nama : 3-bromo-5-phenyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine
- B. Molecular Weight : 380.24
- C. DrugBank ID :DB08535



Data protein CDK 2 dengan kode PDB ID 2R3J (RCSB, 2008) (Fishmann dkk., 2008)

- Klasifikasi: : Transferase

- Organisme (s)	: <i>Homo sapiens</i>
- Sistem Ekspresi	: <i>Unidentified baculovirus</i>
- Metode	: <i>X-ray diffraction</i>
- Resolusi	: 1.65 Å
- Molekul	: <i>Cell division protein kinase 2</i>
- Panjang (rantai)	: 299

#### 2.4 Penemuan senyawa obat baru secara *in silico*

Pendekatan tradisional dalam penemuan obat baru memakan waktu yang lama, kurang efisien dan memerlukan biaya yang sangat tinggi (Misra, 2017). Metode *in silico* salah satunya penambatan molekul (*molecular docking*) dapat digunakan untuk membantu menemukan senyawa senyawa yang kemungkinan besar berpotensi sebagai obat, dengan membutuhkan waktu yang relatif singkat (Zukrullah dkk., 2012).

*In silico* merupakan desain rasional dimana senyawa obat baru dirancang atau ditemukan menggunakan metode komputasi. Pada metode *in silico* ini dilakukan pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer menggunakan program – program tertentu dalam mendesain obat. Metode *in silico* merupakan suatu metode yang menarik dalam mengidentifikasi senyawa baru karena lebih cepat dan biaya yang lebih ekonomis (Geldenhuys, dkk., 2006).

Seiring berkembangnya teknologi dalam perancangan obat, dalam penelitian farmasi terdapat salah satu cabang ilmu yang dikenal dengan rancangan obat dengan bantuan komputer atau *Computer Aided Drug Design* (CADD). CADD ini terbagi menjadi 2 bagian yakni SBDD (*Structure-Based Drug Design*) dan LBDD (*Ligand-Based Drug Design*). SBDD adalah rancangan obat berdasarkan pada struktur target reseptor yang bertanggung jawab atas toksisitas dan aktivitas suatu senyawa di dalam tubuh telah diketahui (informasi reseptor target telah diketahui) (Pranowo, 2009).

Pengembangan senyawa anti kanker kolon dari database tanaman herbal terhadap *Cyclin Dependent Kinase 2* juga dapat dilakukan dengan metode penambatan molekul.

#### 2.5 Mekanika molekul

Mekanika molekul adalah salah satu metode yang digunakan untuk optimasi geometri. Metode mekanika molekul (MM) merupakan metode empiris untuk menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variabel geometri. MM mengasumsikan atom-atom penyusun molekul sebagai kumpulan bola – bola, dimana elektron tidak dipertimbangkan secara eksplisit,

tapi dihitung sebagai rerata relatif terhadap pengaruh gerakan inti (Pongajow, dkk., 2013; Tomberg, 2013).

Aplikasi utama MM yakni menghitung geometri dan energi polimer (terutama protein dan asam nukleat). Kelebihan optimasi geometri menggunakan metode MM yakni perhitungannya cepat, spesifikasi komputer yang diperlukan tidak tinggi namun kekurangannya tingkat ketelitian metode ini kurang, tidak memperhitungkan adanya elektron, tidak dapat memprediksi spektrum elektroskopi dan HOMO - LUMO (Pongajow, dkk., 2013; Tomberg, 2013)

## **2.6 Uji Toksisitas**

Toksisitas merupakan ukuran yang menunjukkan efek yang tidak diinginkan atau merugikan dari suatu senyawa. Prediksi toksisitas secara *in silico* merupakan pengujian toksisitas secara komputasi dengan menggunakan aplikasi komputer untuk menganalisis, memvisualisasikan dan memprediksi toksisitas dari suatu senyawa. Tujuan dilakukan prediksi toksisitas secara *in silico* antara lain untuk meminimalisir biaya, waktu dan dapat memprediksi toksisitas sebelum disintesis (Hardjono, 2017).

Sebelum berkembangnya prediksi toksisitas secara *in silico*, studi toksisitas dilakukan menggunakan hewan percobaan namun studi ini mempunyai keterbatasan yakni waktu pengujian lama, dana yang diperlukan besar, adanya masalah tentang etika dalam penggunaan hewan sebagai bahan uji dan masalah lainnya. Sehingga untuk membantu keterbatasan tersebut dilakukanlah prediksi toksisitas secara *in silico* (Zubaidi, 2012). Prediksi toksisitas dapat dilakukan menggunakan beberapa aplikasi antara lain Toxtree, ADMET Predictor dan Pre - ADMET berbasis web (Pratiwi, 2016). Prediksi toksisitas yang dilakukan meliputi tes Ames, tes karsinogenik dan toksisitas terhadap jantung dengan menggunakan Pre - ADMET berbasis web.