

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kanker serviks adalah jenis penyakit yang dapat menyerang wanita yang disebabkan oleh virus HPV (human papillomavirus). Virus HPV yang terdapat pada kanker serviks yaitu jenis HPV yang onkogenik antara lain tipe 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, dan 82. Diantara semua tipe tersebut, HPV tipe 16 dan 18 merupakan penyebab utama dari kanker serviks (Ocviyanti & Handoko, 2013). Hal lain yang menyebabkan kanker serviks ialah hubungan seksual saat usia muda, berhubungan seks dengan banyak pasangan, merokok, memiliki banyak anak, status sosial ekonomi rendah, penggunaan alat kontrasepsi, penyakit menular seksual, dan kekebalan tubuh yang terganggu (Kemenkes RI, 2019, t.t.). Kanker serviks memiliki sel-sel abnormal yang disebabkan dari jaringan sel yang terus menumbuh dan tidak terbatas di bagian leher rahim (Fitriana & Ambarini, 2012).

Menurut WHO, penyakit yang merenggut kematian nomor satu pada wanita di dunia adalah kanker serviks. Kanker serviks memiliki kontribusi sebesar 12 % diantara semua kanker yang menyerang wanita. Pada tahun 2000-an kanker serviks mencapai angka kejadian sebesar 493.243 jiwa per tahun dan sebanyak 80% dari jumlah penderita kanker serviks berasal dari negara berkembang (Wijaya, 2010). Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua dari 10 kanker terbanyak menurut data Patologi tahun 2010 dengan angka kejadian 12,7%. Menurut perkiraan Kementerian Kesehatan Indonesia saat ini, jumlah wanita dengan kanker serviks baru berkisar antara 90 hingga 100 kasus per 100.000 penduduk, dan setiap tahun terdapat hingga 40.000 kasus kanker serviks di leher rahim (Kemenkes RI, 2019, t.t.). Berdasarkan perkiraan dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2045 akan terjadi kasus kanker serviks pada wanita Indonesia sebesar 920 ribu (hampir mendekati angka 1 juta kasus). Perkiraan ini tidak akan terjadi atau akan terjadi lebih sedikit jika kita melakukan pengobatan. Pengobatan kanker serviks tergantung pada stadium kanker dan kondisi kesehatan penderitanya, beberapa jenis pengobatan termasuk operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi. Pengobatan yang diberikan oleh penderita kanker serviks berdampak langsung pada kesehatan fisik penderitanya yaitu kelelahan, perubahan warna kulit dan penurunan berat badan yang drastis (Morita, Prabowo, & Rijai, 2016). Efek samping dari pengobatan kanker serviks yang memberikan dampak pada fisik penderita secara langsung, menjadi alasan banyaknya penelitian untuk mencari pengobatan yang bisa mengurangi efek samping tersebut dengan cara mencari obat yang mengandung senyawa anti kanker dari tanaman atau bahan alam.

Salah satu tanaman atau bahan alam yang telah diteliti melalui penelitian dan memiliki spesifisitas, serta potensi yang lebih tinggi terhadap sel kanker adalah *Anvillea garcinii*

(Burm.f.). *Anvillea garcinii* adalah semak dengan bunga kuning fluorescent. *Anvillea garcinii* digunakan secara luas oleh masyarakat setempat untuk pengobatan disentri, gangguan pencernaan, hepatitis, penyakit paru-paru, masuk angin, masalah pencernaan dan penyakit paru-paru, dan penyakit hati. (Perveen dkk., 2018). Menurut Perveen dkk., *Anvillea garcinii* memiliki senyawa aktif yaitu germacranolides, flavanoid dan glikosida. Germacranolides merupakan sekelompok senyawa kimia yang diklasifikasikan sebagai seskuiterpen lakton (Perveen dkk., 2019). Germacranolides memiliki struktur yang hampir sama dengan parthenolides yaitu sesquiterpene lakton yang terjadi secara alami pada tanaman. Senyawa dengan parthenolides telah menarik perhatian khusus karena potensinya yang menjanjikan sebagai agen antikanker (Kolev dkk., 2014).

Germacranolide dan isomernya yang diisolasi dari *A. garcinii* dengan aktivitas sitotoksik baik dalam uji *in vitro* dan *in vivo* terbukti memiliki aktivitas anti-tumor, serta anti-HIV. Hal ini dibuktikan dalam pengujian aktivitas sitotoksik dari ekstrak *Anvillea garcinii* dan isolatnya yang dievaluasi terhadap lima jalur sel kanker manusia (adenokarsinoma payudara MCF-7, karsinoma kolon HCT-116, karsinoma hepatoseluler hati HePG-2, sel serviks Hela dan karsinoma paru A-549) dengan menggunakan metode pengambilan sampel chorionic villus dan vinblastine sulfate sebagai obat referensi. Dari hasil penelitian sitotoksitas yang dilakukan ditunjukkan kloroform dan n-fraksi butanol menunjukkan aktivitas sitotoksik sedang hingga signifikan. Pada kanker serviks terdapat senyawa turunan dari *Anvillea garcinii* nomor 3,4, dan 7 yang memiliki spesifisitas dan potensi yang lebih tinggi terhadap sel kanker daripada vinblastine sulfate sebagai obat referensi (Perveen dkk., 2018).

Senyawa turunan 3 13-L-proline-9 α -hydroxyparthenolide, senyawa 7 9 β -hydroxyparthenolide (Perveen dkk., 2018), senyawa 1 2 α -acetoxy-3 β -hidroxy-9 β -angeloyloxygermacra-4-en-6 α , 12-olide, senyawa 2 2 α ,5-Epoxy-5,10-dihydroxy-6 α -angeloyloxy-9 β -isobutyloxy-germacran-8 α ,12-olide, dan senyawa 4 2 α , 5 Epoxy-5, 10 – dihydroxy - 6 α – angeloyloxy - 9 β -(3-methylbutyloxy)-germacran-8 α ,12-olide (Kim dkk., 2007) dilaporkan memiliki spesifisitas dan potensi yang lebih tinggi terhadap sel kanker daripada vinblastine sulfate. Hal tersebut terjadi karena kelima senyawa tersebut memiliki nilai IC₅₀ yang lebih rendah dibandingkan vinblastine sulfate. Ini sesuai dengan literatur: senyawa dengan parthenolides telah menarik perhatian khusus karena potensinya yang menjanjikan sebagai agen antikanker (Kolev dkk., 2014).

Pengujian aktivitas senyawa turunan garciname pada penelitian ini dilakukan dengan uji *in silico*. Uji *in silico* adalah uji yang dilakukan dengan menggunakan pendekatan simulasi komputer untuk memprediksi interaksi senyawa obat dengan protein target baik enzim atau reseptor dalam suatu penelitian. Uji *in silico* digunakan saat awal untuk penemuan senyawa

obat baru dan meningkatkan ketepatan saat optimasi aktivitas senyawa induk (Hardjono, 2016). Interaksi senyawa dengan reseptor divisualisasikan menggunakan metode komputasi dan berguna untuk mengetahui pharmacophore dari senyawa. (Ekins, Mestres, & Testa, 2007). Metode pengembangan senyawa obat baru dari senyawa turunan garcinamine pada penelitian ini dilakukan melalui uji *in silico* dengan metode virtual skrinning berbasis ligan yang terdiri dari model farmakofor, dan docking molekuler. Metode model farmakofor digunakan karena pada metode tersebut dapat menyaring molekul dalam jumlah lebih dalam kesamaan interaksi asam amino yang menunjukkan bahwa tanaman tersebut memiliki aktivitas yang sama dengan ligan alami. Selanjutnya, penyaringan virtual dilakukan pada senyawa dengan penyambungan molekuler, yang dilakukan untuk menyaring situs pengikatan ligan dalam makromolekul dan untuk mengidentifikasi situs interaksi antara ligan dan makromolekul (Lu dkk., 2011)

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah di paparkan, maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana model farmakofor dari senyawa germacranolide untuk menyaring database senyawa anti kanker serviks?
2. Bagaimana virtual skrinning berbasis docking dalam menyaring database senyawa sebagai kandidat anti kanker serviks?
3. Bagaimana interaksi ligan uji terbaik dengan protein yang berpotensi sebagai anti kanker terhadap enzim topoisomerase?

I.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk :

1. Memvalidasi model farmakofor dari senyawa germacranolide sebagai anti kanker serviks dalam skrinning database ZINC *natural product*.
2. Memperoleh hits dari virtual skrinning berbasis farmakofor dan docking dari senyawa germacranolide sebagai anti kanker serviks.
3. Untuk memperoleh ligan uji terbaik hasil VS yang berpotensi sebagai anti kanker serviks terhadap enzim topoisomerase.

I.4. Hipotesis Penelitian

1. Mampu membedakan senyawa aktif dan adanya spekulasi senyawa aktif dan decoy pada model farmakofor dari senyawa germacranolide.

2. Virtual skrining berbasis farmakofor dan docking mampu menghasilkan hits yang diharapkan.
3. Virtual Skrinning mampu memberikan hits terbaik yang berpotensi sebagai anti kanker serviks terhadap enzim topoisomerase

I.5. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari – Juni 2023. Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Medisinal Komputasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana.