

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker atau tumor ganas adalah pertumbuhan sel/jaringan yang tidak terkendali, terus tumbuh atau bertambah dan tidak dapat mati (Depkes RI, 2013). Di Indonesia, kanker merupakan penyakit paling mematikan ke-5 dan mengalami peningkatan secara bermakna (Depkes RI, 2010). Salah satu jenis kanker yang berbahaya adalah kanker oral (kanker rongga mulut) yang meliputi bibir dan mukosa bibir, lidah, palatum, gingiva, dasar mulut dan mukosa pipi. Kasus kanker rongga mulut di Indonesia berkisar antara 3-4% dari seluruh kanker yang terjadi (Soeksmanto *et al.*, 2010). Angka kematiannya 2-3% dari seluruh kematian akibat keganasan (Sirait, 2013).

Secara genetik, terdapat dua macam gen yang paling berperan dalam karsinogenesis, yaitu *oncogenes* dan *tumor suppressor genes*. *Oncogenes* diketahui berkembang dari sel normal dan bisa aktif karena terjadi perubahan genetik yang disebabkan oleh agen karsinogen seperti radiasi, bahan-bahan kimiawi, dan virus (mutasi somatik). Sedangkan *tumor suppressor genes* adalah kelompok gen yang bersifat mengatur ulang sel, menghambat pertumbuhan kelainan sel dan menghambat proliferasi. Kelompok *tumor suppressor genes* ini adalah *tumor suppressor* dengan kode APC, p53, BRCA1, dan BRCA2 (Dipiro *et al.*, 2008).

Sirtuin adalah kelompok protein bebas *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (NAD) *deasetilase* dan/atau *Adenosine Diphosphate* (ADP) *ribosiltransferase* yang berperan dalam metabolisme dan respon terhadap stres, *Sirtuin* berperan dalam

produksi energi, oksidasi lemak dalam tubuh dan bersifat sebagai supresor pada tumor (Finley *et al.*, 2011). Saat ini *Sirtuin* diketahui memiliki 7 macam polimer dan ditemukan pada tempat yang berbeda yaitu nukleus, sitosol, mitokondria dan nukleolus. *Sirtuin* 1-7 memiliki aktivitas enzimatik dan proses intraseluler seperti metabolisme, antipenuaan (*antiaging*), kanker dan respon pada stress (Villalba and Alcain, 2012).

Salah satu polimer *Sirtuin* yang paling berperan dalam supresi kanker adalah *Sirtuin-3*. Secara *in vitro* regulasi *Sirtuin-3* bersifat menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC), meningkatkan sensitivitas sel OSCC terhadap radiasi dan terapi dengan menggunakan *Cisplatin* (Alhazzi *et al.*, 2011). Fakta tersebut dapat dijadikan referensi dalam pengembangan obat antikanker.

Penelitian dan pengembangan obat bertujuan untuk mengembangkan agen terapi baru. Pada umumnya pengembangan obat dilakukan melalui studi farmakokinetik dan penelitian proses metabolisme obat yang melibatkan metode *in vivo* dan *in vitro*, sehingga pengembangan obat membutuhkan waktu sekitar 15 tahun (Lin and Lu, 1997). Untuk membantu penelitian dan pengembangan obat-obatan dengan waktu dan biaya yang efisien, saat ini berkembang metode baru yang melibatkan studi kimia komputasi sebagai langkah awal untuk melakukan skrining terhadap senyawa tertentu. Pengembangan senyawa obat baru khususnya obat kanker dapat dilakukan dengan metode komputasi yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode untuk memprediksi aktivitas struktur senyawa atau *ligan* dengan kompleks protein secara *In silico* atau *virtual screening* (VS)

(Kroemer, 2007). *Molecular Docking Protein-Ligands ANT-System (PLANTS)* merupakan salah satu aplikasi yang dapat digunakan untuk melakukan *Docking* Ligan-Protein (Purnomo, 2013).

Indonesia sebagai negara tropis diketahui memiliki keragaman hayati yang sangat tinggi, termasuk keragaman tanaman obat. Menurut Badan POM RI tahun 2010, terdapat 1.000 jenis tanaman dinyatakan dapat digunakan sebagai tanaman obat, dimana baru 350 *spesies* yang telah banyak digunakan di kalangan masyarakat dan industri sebagai bahan baku obat, sehingga perlu dilakukan pengkajian lebih lanjut terhadap tanaman obat yang ada di Indonesia. Dengan melakukan penelitian bahan alam, dapat menambah keyakinan akan kekuasaan Allah SWT agar bisa memanfaatkan segala kenikmatan yang dilimpahkan Allah SWT di dunia ini, sebagaimana yang dijelaskan dalam Al-Qur'an surat An-Nahl ayat 11 :


يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ
كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya : “Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan.” (Q.S An-Nahl : 11)

Menurut *Tafsir Fi Zhilalil-Qur'an XII*, air hujan dalam ayat tersebut dimaksud sebagai nikmat yang sangat luar biasa yang diberikan Allah SWT kepada manusia

untuk memberi kehidupan bagi seluruh makhluk hidup, seperti manusia, hewan dan tumbuhan.

Berdasarkan ayat tersebut, akan dilakukan penelitian dan pengembangan obat dari khazanah tanaman obat khas Indonesia yang disajikan pada Farmakope Herbal Indonesia sebagai aktivator protein *Sirtuin-3*. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan agen antikanker oral dengan menggunakan metode penambatan molekul (*molecular docking*). Hasil penelitian ini akan dinyatakan dalam skor penambatan dan digambarkan secara *virtual* 3D dengan menggunakan aplikasi YASARA dan *Visual Molecular Dynamics* (VMD).

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat senyawa aktif dari tanaman obat Indonesia yang memiliki potensi sebagai aktivator *Sirtuin-3*?
2. Senyawa apakah yang memiliki potensi paling baik sebagai aktivator enzim *Sirtuin-3*?
3. Berapakah skor penambatan senyawa *marker* tanaman obat terhadap enzim *Sirtuin-3* untuk membuktikan senyawa tersebut berpotensi sebagai aktivator enzim *Sirtuin-3*?

C. Keaslian Penelitian

Secara *in vitro* aktivasi *Sirtuin-3* menghambat pertumbuhan, proliferasi sel OSCC, meningkatkan sensitivitas terhadap radiasi serta sensitivitas terhadap terapi Cisplatin. Sedangkan secara *in vivo* aktivasi *Sirtuin-3* dapat menurunkan beban tumor (Alhazzi *et al.*, 2011). Dalam penelitian lain ditemukan senyawa yang

bersifat aktivator *Sirtuin-3*, seperti Resveratrol dan Oroxylin A (Gertz *et al.*, 2012). Resveratrol adalah senyawa golongan polifenol yang terdapat pada biji anggur merah. Dilaporkan bahwa Resveratrol terbukti bereaksi sebagai aktivator *Sirtuin-3* dan menunjukkan hasil positif pada terapi natural, seperti proteksi jantung, antiinflamasi dan efek antikarsinogenik, mencegah obesitas dan memberikan efek awet muda (Gertz *et al.*, 2012).

D. Tujuan Penelitian

1. Menemukan senyawa aktif dari tanaman obat Indonesia yang berpotensi sebagai aktivator *Sirtuin-3*
2. Mengetahui golongan senyawa yang mempunyai potensi terbaik sebagai aktivator enzim *Sirtuin-3*
3. Mengetahui skor penambatan masing-masing senyawa *marker* terhadap enzim *Sirtuin-3*

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber informasi bagi para peneliti yang akan melakukan pengembangan obat antikanker khususnya kanker oral yang bersumber dari bahan alam. Hasil penelitian ini juga diharapkan mampu berkontribusi positif dalam mengembangkan molekul obat yang lebih poten sebagai aktivator enzim *sirtuin-3* yang kemudian menjadi referensi untuk dikembangkan dalam penelitian selanjutnya.