

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit tidak menular masih menjadi permasalahan besar pada kesehatan dunia karena memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Salah satunya adalah penyakit kanker yang menduduki posisi kedua kejadiannya setelah penyakit kardiovaskuler. Kanker sendiri merupakan suatu keganasan dari sel tubuh tertentu yang bersifat abnormal dan dapat menyebar atau mengalami metastasis. Diantara jenis penyakit kanker, kanker serviks dan kanker payudara memiliki insidensi yang tinggi pada wanita Indonesia yaitu sejumlah 48.998 kasus (WHO, 2014). Berdasarkan data *Globocon, International Agency for Research on Cancer* pada tahun 2012 angka kejadian kasus baru kanker payudara sebesar 43,3%. Sedangkan prosentase kejadian kematiannya sebesar 12,9%.

Dewasa ini, pengobatan atau terapi kanker yang telah dilakukan adalah melalui kemoterapi, pembedahan, radiasi maupun kombinasi. Namun hingga saat ini belum ada terapi kanker khususnya kemoterapi yang menyerang sel abnormal secara spesifik, sehingga masih banyak terjadi efek samping dari penggunaannya terhadap sel normal lain (Dai, 2004). Namun di Amerika Serikat telah dikembangkan penelitian *alternative* dan *complementary medicine* untuk mengurangi efek toksik dan ketidaknyamanan terapi dengan menggunakan bahan alam (Shahib, 2012).

Kekayaan alam Indonesia yang sangat melimpah mendorong masyarakatnya untuk senantiasa kembali ke alam pada kesehariannya termasuk dalam hal

pengobatan. Allah *subhanahu wa ta'ala* berfirman

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمٰوٰتِ وَمَا فِي الْاَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ اِنَّ فِيْ ذٰلِكَ لَاٰيٰتٍ
لِّقَوْمٍ يَّتَفَكَّرُوْنَ ﴿١٣﴾

Artinya: Dan Dia menundukkan apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi untukmu semuanya (sebagai rahmat) dari-Nya. Sungguh, dalam hal yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang berpikir. (Q.S. Al Jatsiyah :13).

Ayat inilah yang menjadi dasar bahwa sebagai orang-orang yang berpikir hendaklah turut andil dalam memanfaatkan apa yang telah Allah Swt. karuniakan di dunia ini. Upaya yang dapat dilakukan adalah meningkatkan pengembangan bahan alam sebagai terapi pendukung (agen kemopreventif). Salah satu bahan alam yang berpotensi untuk dikembangkan adalah herba bandotan (*Ageratum conyzoides L.*).

Herba bandotan merupakan tumbuhan yang sangat mudah dijumpai di sekitar kita dan ternyata memiliki khasiat yang cukup baik bagi tubuh. Berdasarkan analisis fitokimia, herba bandotan mengandung beberapa komponen senyawa seperti benzofuran, *chromene*, *chromone*, kumarin, alkaloid, steroid, triterpen, flavonoid (eupalestin dan nobiletin), monoterpen, dan sesquiterpen (Singh, 2013). Telah dilakukan penelitian terhadap ekstrak metanol herba bandotan bahwa tanaman ini memiliki efek antiinflamasi karena mampu memproduksi agen pelindung dari radikal bebas yang dapat merusak sel di dalam tubuh (Galati, *et al.*, 2008). Selain sebagai antiinflamasi, herba bandotan juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antikanker (Acheampong, *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian secara *in vitro*, kombinasi fraksi kloroform herba bandotan dan 5-Fluorourasil memiliki kemampuan cukup baik dalam menghambat perkembangan sel HeLa dengan hanya ada 49,92% sel hidup (Komalasari, 2017). Sedangkan secara *in vivo* dengan metode pengamatan molekuler Imunohistokimia, ekstrak etanol herba bandotan memiliki nilai rata rata cukup baik pula yaitu 7 dalam merusak sel kanker payudara HER-2 dibandingkan dengan tanpa pemberian ekstrak (Prabowo, 2015).

Untuk mengembangkan penelitian sebelumnya, maka pada penelitian ini dilakukan uji secara *in vivo* dan *in silico*. Sebagai analisis awal, dilakukan uji *in silico* dengan metode *molecular docking* antara senyawa nobiletin pada fraksi kloroform herba bandotan (FKB) dibandingkan dengan 5-Fluorourasil (5-FU) terhadap protein VEGF, COX-2, dan HER-2. Ketiga protein ini adalah protein yang dapat mengekspresikan adanya tumor atau keganasan pada sel kanker payudara. Kemudian dilakukan analisis kandungan senyawa dalam herba bandotan dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Sedangkan untuk uji *in vivo* dilakukan dengan menginduksi *7,12-Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) serta FKB pada hewan uji tikus betina galur *Sprague dawley* kemudian dilakukan pengamatan dengan metode pengecatan Hematoksillin-Eosin (HE) serta uji Imunohistokimia (IHC) pada jaringan kelenjar payudara.

B. Perumusan Masalah

1. Apakah senyawa nobiletin (golongan flavonoid) pada FKB memiliki afinitas yang tinggi dalam menghambat ekspresi protein VEGF, COX- 2,

dan HER-2 dibandingkan dengan 5-FU berdasarkan *molecular docking*?

2. Apakah terdapat senyawa golongan flavonoid dalam FKB berdasarkan analisis menggunakan metode KLT?
3. Bagaimana pengaruh pemberian FKB terhadap jaringan sel kanker payudara pada tikus galur *Sprague dawley* yang terinduksi DMBA berdasarkan pengecatan Hematoksillin-Eosin?
4. Bagaimana ekspresi protein VEGF dalam menghambat perkembangan sel pada tikus galur *Sprague dawley* yang terinduksi DMBA setelah pemberian FKB?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian dengan Penelitian Sebelumnya

No	Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1	Upaya Pengembangan Herba Bandotan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Payudara (Prabowo, 2015)	- <i>In silico</i> fridelin terhadap HER-2 - Ada perbedaan signifikan pada pemberian ekstrak dosis 1500mg/kgBB	- Sampel yang digunakan herba bandotan. - Metode uji yang digunakan (<i>molecular docking</i> , uji KLT, uji HE, uji IHC)	- Ekstrak yang digunakan adalah etanol sedangkan dalam penelitian ini fraksi kloroform - Antibodi yang digunakan adalah VEGF, COX-2, dan HER-2
	Uji Aktivitas Fraksi Kloroform Herba Bandotan (Ageratum conyzoides)	- Mengandung senyawa flavonoid - Senyawa flavonoid kombinasi 5-FU	- Sampel yang digunakan herba bandotan - Fraksi yang digunakan yaitu fraksi kloroform - Senyawa	- Sel uji yang digunakan adalah sel kanker serviks HeLa sedangkan pada penelitian ini digunakan kanker payudara.

2	L.) dan 5-Fluorourasil sebagai Ko-Kemoterapi pada sel kanker serviks HeLa secara in vitro dan in silico (Komalasari, 2017)	berdasarkan uji sitotoksik terhadap sel HeLa - In silico senyawa flavonoid nobiletin lebih baik dalam mengikat protein Bcl-x1 dengan energi afinitas -8,0 kcal/mol	flavonoid nobiletin yang digunakan - Metode uji analisis KLT dan metode in silico molecular docking.	- Protein yang digunakan Komalasari adalah Bcl-x1 sedangkan pada penelitian ini digunakan VEGF, COX-2, dan HER-2 - Metode uji yang digunakan oleh Komalasari adalah in vitro sedangkan pada penelitian ini digunakan uji lebih lanjut yaitu in vivo pada tikus.
3	Efek Kemopreventif Ekstrak Etanolik <i>Gynura procumbens</i> (Lour), Merr pada Karsinogenesis Kanker Payudara (Meiyanto <i>et al.</i> , 2007)	Ekstrak etanolik <i>G. procumbens</i> pada dosis 250 mg/kgBB sudah dapat memberikan efek kemopreventif terhadap karsinogenesis kanker payudara	- Metode uji in vivo pengecatan dengan HE - Sel kanker yang digunakan adalah sel kanker payudara - Senyawa flavonoid sebagai antioksidan yang mampu menghambat karsinogenesis	- Sampel yang digunakan oleh Meiyanto adalah <i>G. procumbens</i> sedangkan pada penelitian ini adalah herba bandotan - Digunakan uji in vivo IHC

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui nilai afinitas senyawa nobiletin (golongan flavonoid) pada FKB dalam menghambat ekspresi protein VEGF, COX-2, dan HER-2 berdasarkan *molecular docking*.
2. Mengidentifikasi senyawa flavonoid yang terdapat dalam fraksi kloroform herba bandotan (*Ageratum conyzoides L.*)
3. Mengetahui pengaruh pemberian FKB terhadap jaringan sel kanker payudara pada tikus galur *Sprague dawley* yang terinduksi DMBA berdasarkan uji Hematoksilin-Eosin.
4. Mengetahui ekspresi protein VEGF pada tikus galur *Sprague dawley* yang terinduksi DMBA setelah pemberian FKB

E. Manfaat Penelitian

1. Menjadi dasar informasi untuk pemanfaatan herba bandotan yang dapat dikonsumsi sebagai agen kemopreventif oleh masyarakat.
2. Dapat dimanfaatkan sebagai acuan informasi bagi peneliti selanjutnya.