

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Bukti menunjukkan bahwa kejadian HCC masih meningkat (Kim *et al.*, 2014). Karsinoma hepatoseluler (HCC) adalah kanker kelima yang paling umum pada pria (554.000 kasus, 7,5% dari total) dan kesembilan pada wanita (228.000 kasus, 3,4%). Kanker hepar menjadi penyebab paling umum kedua kematian akibat kanker di seluruh dunia, diperkirakan bertanggung jawab untuk hampir 746.000 kematian pada tahun 2012 (9,1% dari total) (IARC, 2012). Terdapat prevalensi kanker hepar yang tinggi di 22 negara, terutama di Afrika Timur dan Asia Tenggara, sebagai akibat dari faktor risiko di area ini (Bray *et al.*, 2012).

Dalam proses karsinogenesis, spesies oksigen reaktif merusak lipid, protein dan DNA sehingga menumpuk peristiwa genetik dalam beberapa baris sel, yang mengarah ke penampilan sel yang semakin diplastik, deregulasi pertumbuhan sel dan akhirnya karsinoma (Atawodi, 2005). Percobaan karsinogenesis tikus menggunakan Dimetilbenz (a) antrasene (DMBA) yaitu hidrokarbon polisiklik aromatik yang bersifat toksik sehingga dapat memicu kerusakan struktur sel yang berujung pada nekrosis sel (Al-Attar, 2004).

Pengobatan yang dilakukan sampai saat ini berupa kemoterapi dengan obat sitostatik seperti 5-Fluorourasil, radioterapi dan pembedahan. Keterbatasan masyarakat dalam pengobatan kanker meliputi mahalnya biaya pengobatan, lama

pengobatan serta efek samping yang berat. Meskipun demikian, kemoterapi masih penuh dengan beberapa tantangan, yang paling terkemuka adalah resistensi obat, toksisitas, rambut rontok yang berlebihan, mual dan spesifisitas rendah dari obat sitotoksik yang tersedia saat ini (Moustafa *et al.*, 2014). Hal tersebut dikarenakan obat antikanker bekerja secara tidak selektif dengan merusak DNA pada sel normal maupun sel kanker. Allah SWT berfirman dalam Q.S Asy-Syuara 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?”

Eksplorasi bahan alam dapat dilakukan sebagai langkah pengembangan obat anti kanker. Aktivitas antikanker pada tanaman menggunakan ekstrak etanol dan fraksi daun dapat diterapkan pada beberapa *cell line*. Studi pendahuluankandungan fitokimia *Ageratum conyzoides L.* menyebutkan adanya alkaloid, resin, saponin, tannin, glukosida dan flavonoid. Nobiletin yang terkandung dalam senyawa flavonoid memiliki aktivitas antikanker dan dapat digunakan sebagai agen kemopreventif maupun ko-kemoterapi (Hsiao *et al.*, 2014).

Penelitian ini akan melakukan penelusuran aktivitas kemopreventif ekstrak fraksi kloroform herba bandotan terhadap ekspresi protein VEGF kanker hepar secara *in vivo* dan *in silico* pada tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA. Identifikasi kandungan nobiletin yang terkandung dalam senyawa flavonoid dilakukan dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dilanjutkan dengan

molecular docking untuk mengidentifikasi senyawa aktif terhadap penghambatan aktivitas protein tertentu. Selanjutnya uji *in vivo* dengan *Haematoxylin-Eosin* untuk mengetahui pengaruh pemberian fraksi kloroform ekstrak herba bandotan dan uji *in vivo* dengan *immunohistochemistry* untuk mengetahui ekspresi protein VEGF.

B. Perumusan Masalah

1. Berdasarkan uji KLT, apakah terdapat senyawa golongan flavonoid dalam fraksi kloroform herba bandotan (*Ageratum conyzoides L.*)?
2. Bagaimana perbandingan fraksi kloroform herba bandotan dalam menghambat ekspresi protein VEGF dibandingkan dengan 5-Fluorourasil berdasarkan *molecular docking*?
3. Berdasarkan uji *Hematoxylin-Eosin*, bagaimana pengaruh pemberian ekstrak fraksi kloroform herba bandotan terhadap jaringan sel hepar tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA?
4. Berdasarkan uji *Immunohistochemistry*, bagaimana ekspresi VEGF pada tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA setelah pemberian fraksi kloroform herba bandotan?

C. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Perbandingan Keaslian Penelitian dengan Penelitian Sebelumnya

No.	Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1	Potensi Kemopreventif Ekstrak Etanolik Kulit Jeruk Keprok (<i>Citrus reticulata</i>) pada Karsinogenesis Sel Hepar Tikus Galur <i>Sprague dawley</i> Terinduksi DMBA (Meiyanto <i>et al.</i> , 2011)	Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak etanolik kulit jeruk keprok dapat menghambat ekspresi dan menekan c-Myc	1. Sel uji yang digunakan adalah kanker hepar 2. Tikus galur <i>Sprague dawley</i> diinduksi dengan DMBA 3. Analisis antiproliferatif berdasarkan ekspresi c-Myc	1. Sampel yang digunakan adalah ekstrak etanolik kulit jeruk keprok 2. Analisis antiproliferatif dilakukan menggunakan metode AgNOR
2	Antioxidant and anticancer study of <i>Ageratum conyzoides</i> aqueous extracts (Acheampong <i>et al.</i> , 2015)	Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak akuades herba bandotan memiliki potensi sebagai antioksidan dan antikanker pada sel MCF-7.	1. Sampel yang digunakan adalah bandotan (<i>Ageratum conyzoides</i> L.)	1. Sampel yang digunakan adalah ekstrak akuades bandotan. 2. Metode yang digunakan adalah <i>in vitro</i> yaitu MTT-Assay dan DPPH. 3. <i>Cell line</i> yang digunakan adalah sel MCF-7.

No.	Judul Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
3	Uji Aktivitas Fraks Kloroform Herba Bandotan (<i>Ageratum conyzoides</i> L.) dan 5-Fluorourasil sebagai Ko-kemoterapi pada Sel Kanker Serviks HeLa secara <i>In Vitro</i> dan <i>In Silico</i> (Komalasari, 2015)	Hasil analisis menunjukkan bahwa aktivitas sitotoksik fraksi kloroform terhadap sel kanker serviks HeLa dengan IC50 27,48 µg/ml lebih besar dari 5-Fluorourasil dengan IC50 41,46 µg/ml	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menggunakan senyawa flavonoid Nobiletin 2. Dilakukan uji KLT dan <i>molecular docking</i> 3. Peneliti menggunakan fraksi kloroform sebagai bahan uji 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penelitian berfokus pada Kanker Serviks HeLa dengan protein Bcl-xl 2. Penelitian dilakukan secara <i>In vitro</i> dengan metode MTT-Assay
4	Upaya Pengembangan Herba Bandotan (<i>Ageratum conyzoides</i> L.) sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Payudara: Kajian secara <i>In Silico</i> dan <i>In Vivo</i> (Prabowo, 2011)	Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak pada dosis 1500 mg/kgBB memiliki aktivitas kemopreventif yang baik.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Digunakan sampel <i>herba bandotan</i>. 2. Penelitian secara <i>In vivo</i> dengan metode <i>Haematoxylin-Eosin</i> dan <i>Immunohistochemistry</i> 3. Induksi kanker dilakukan dengan DMBA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penelitian dilakukan terhadap sel kanker payudara 2. Senyawa yang digunakan yaitu <i>friedelin</i>

D. Tujuan Penelitian

Tujuan umum: mengetahui aktivitas kemopreventif fraksi kloroform (*Ageratum conyzoides L.*) dan 5-Fluorourasil terhadap ekspresi protein VEGF pada kanker hepar tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA secara *in vivo* dan *in silico*

Tujuan khusus:

1. Mengetahui adanya kandungan senyawa flavonoid pada fraksi kloroform herba bandotan (*Ageratum conyzoides L.*) dengan metode KLT
2. Mengetahui potensi senyawa nobiletin pada fraksi kloroform herba bandotan dalam menghambat ekspresi protein VEGF pada kanker hepar berdasarkan *molecular docking*
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak fraksi kloroform herba bandotan terhadap jaringan sel kanker hepar pada tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA berdasarkan uji *Haematoxylin-Eosin*
4. Mengetahui ekspresi protein VEGF pada tikus galur *Sprague dawley* terinduksi DMBA setelah pemberian fraksi kloroform herba bandotan berdasarkan uji *Immunohistochemistry*

E. Manfaat

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai potensi herba bandotan sebagai agen kemopreventif terhadap sel kanker hepar
2. Sebagai dasar pengembangan ilmu kesehatan untuk penemuan obat baru dari bahan alam
3. Sebagai bahan pertimbangan pemilihan terapi pasien kanker hepar