

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker menurut WHO merupakan penyakit tidak menular kedua terbanyak di dunia. Kanker lambung menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada neoplasma ganas. Kanker lambung adalah jenis kanker keempat yang umum ditemukan di seluruh dunia. Kanker lambung merupakan kanker herediter yang heterogen dengan penyebab multifaktorial termasuk faktor genetik dan lingkungan (Chudri, 2020). Kanker lambung termasuk penyakit multifaktorial, dimana banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangannya, baik lingkungan maupun genetik. Statistik saat ini menunjukkan bahwa kanker lambung adalah penyebab utama keempat kematian akibat kanker di dunia, dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 12 bulan untuk stadium lanjut (Machlowska et al., 2020).

Klasifikasi yang paling umum digunakan adalah klasifikasi identifikasi Lauren 2 jenis: usus (dengan koneksi antara sel) dan difusi (tanpa koneksi antara sel), mewakili 2 entitas terapeutik lainnya bersama-sama. Ini menampilkan pemasangan di antara sel tumor. Sebagian kecil dari tumor campuran, dengan komponen usus dan difusi. Sebelum kanker menjadi jelas secara klinis, proses prakanker yang berlarut-larut terjadi, dengan tahapan berurutan yang jelas: gastritis kronis aktif, gastritis atrofi kronis, metaplasia usus kronis, pertama usus lengkap atau tipe kecil dan kemudian usus besar yang tidak lengkap atau displastik (juga disebut neoplasia). intraepitel) dan akhirnya karsinoma invasif (Correa, 2013).

Tahap awal kanker lambung biasanya asimtomatik atau berhubungan dengan gejala non-spesifik seperti dispepsia. Stadium lanjut dapat disertai dengan nyeri perut yang persisten, anoreksia, dan penurunan berat badan. Tumor ulserasi dapat dikaitkan dengan hematemesis. Muntah terus-menerus bisa menjadi tanda stenosis pilorus. Kurangnya gejala spesifik dapat menyebabkan diagnosis tertunda. Sekitar 80% pasien didiagnosis pada stadium lanjut di sebagian besar negara yang tidak memiliki program diagnosis dini (Correa, 2013).

Crocus sativus L. (umumnya dikenal sebagai safron) adalah tanaman tanpa batang yang termasuk dalam famili Iridaceae yang banyak tumbuh di Iran dan beberapa negara lain seperti Spanyol, India dan Yunani. *Crocus sativus* L. tumbuh setinggi 20-30 cm dan memiliki 5-10 daun sejati yang dilindungi dan ditutupi dengan 5-11 daun putih non-fotosintetik. Pada bulan Oktober, tanaman safron ini mekar dengan guratan-guratan ungu dengan aroma madu (Moshiri et al., 2015).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *Crocus sativus* dapat bertindak sebagai antioksidan, anti-sindrom metabolik, antidepresan, penambah memori, kardioprotektif, dan agen anti-inflamasi (Naeimi et al., 2019). Penelitian telah mengkonfirmasi bahwa bagian etanol dari kepala putik (kepala statis) memiliki aktivitas antioksidan tertinggi, karena mungkin mengandung fenol dan flavonoid tingkat tinggi, dan penelitian lain menemukan bahwa *crocin* diduga berperan dalam menekan pembentukan edema (Milajerdi et al., 2016).

Crocus sativus mengandung lebih dari 150 senyawa yang terdiri dari senyawa volatil dan non-volatil, antara lain karbohidrat lipofilik dan hidrofilik, protein, asam amino, mineral, lendir, vitamin (terutama riboflavin dan tiamin), dan *crocin*, antosianin, karoten, likopen, dignatin, flavonoid, pati, gusi dan senyawa lainnya. Berdasarkan analisis kimia kepala putik (stillhead) kering ekstrak *Crocus sativus*, karotenoid yaitu *crocin*, *crocetin*, *monotepenaldehyde*, *pyrocrocin* dan *safranal* merupakan metabolit sekunder utama *Crocus sativus*. Stabilitas *Crocus sativus* dan komponennya bergantung pada suhu, cahaya, dan kelembapan pada kondisi penyimpanan. Komponen *Crocus sativus* dapat disimpan pada suhu di bawah 20°C dan aktivitas farmakologisnya sebagai suplemen makanan tidak akan berubah setidaknya selama 2 tahun atau bahkan lebih lama (Samarghandian & Borji, 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menyelidiki efek antikanker *Crocus sativus* pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker lambung. Sebelumnya telah ditinjau efek antikanker dan antitumor *Crocus sativus* pada kanker selain kanker lambung. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk

merangkum bukti mengenai kemanjuran saffron, dan dalam beberapa kasus bahan aktifnya, dalam pengobatan kanker lambung dalam studi praklinis. Bathaie et al. menyelidiki efek terapeutik crocetin pada kanker lambung baik *in vitro* (sel AGS) dan *in vivo* (kanker lambung yang diinduksi secara kimia pada tikus). Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa *crocetin* melindungi terhadap kerusakan jaringan pada dosis 50 hingga 100 mg/kg, dan hasil *in vitro* menunjukkan bahwa *crocetin* menginduksi apoptosis pada sel AGS. Selain itu, hasil *in vitro* dan *in vivo* tidak menunjukkan efek sitotoksik dari konsentrasi *crocetin* yang berbeda pada sel normal dan tikus normal. Dalam studi lain oleh He et al., pengobatan sel kanker lambung manusia (sel BGC-823) dengan *crocetin* menghambat pertumbuhan sel kanker lambung. Studi lain melaporkan bahwa *crocetin* menghambat proliferasi sel tumor dan meningkatkan kematian sel tumor pada sel AGS dengan meningkatkan rasio Bax/Bcl-2. Menariknya, sel-sel normal ditemukan relatif tidak sensitif terhadap pengobatan saffron ini (Naeimi et al., 2019).

Metode *in silico* adalah studi penelitian berbasis komputasi dalam biologi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia yang memiliki sifat kimia. Fase analisis *in silico* dimulai dengan memprediksi, membuat hipotesis, menyampaikan temuan baru atau kemajuan dalam pengobatan dan terapi. Docking molekuler merupakan salah satu tahapan dari metode *in silico*. *Docking molekuler* adalah proses interaksi senyawa kimia yang diyakini memiliki sifat obat dengan reseptor protein. Penggunaan metode *in silico* dilakukan untuk memprediksi efek farmakologi suatu senyawa kimia terhadap gen target yang diteliti (Bare et al., 2019).

Penelitian ini dilakukan dengan berbagai tahapan. Pertama akan dilakukan pengumpulan data dengan penelusuran pustaka yang terkait dengan senyawa metabolit dari tanaman *Crocus sativus* melalui website KNAPSACK http://www.knapsackfamily.com/KNApSack_Family/ dan protein-protein yang terkait dengan kanker lambung yang mengacu pada Therapeutic target Database menggunakan database GeneCard <http://www.genecards.org/>. Selanjutnya dilakukan prediksi target senyawa metabolit *Crocus sativus* menggunakan web server PASS Online

<http://www.way2drug.com/passonline/> yang digunakan untuk memprediksi protein target yang terkait dengan masing-masing metabolit. Kemudian dilakukan pengumpulan target senyawa metabolit *Crocus sativus* terhadap kanker lambung dengan memasukkan file prediksi target senyawa metabolit *Crocus sativus* dan target kanker lambung ke web server <https://bioinfo.p.cnbc.csic.es/tools/venny/>. Pada langkah tersebut akan menghasilkan irisan dari target metabolit *Crocus sativus* dan target kanker lambung dan akan diidentifikasi sebagai target senyawa metabolit *Crocus sativus* pada kanker lambung. Selanjutnya dilakukan konstruksi jejaring PPI (Protein-Protein Interaction) dengan memasukkan web server STRING <https://string-db.org/>. Kemudian dilakukan konstruksi jejaring interaksi antara protein target dan senyawa metabolit *Crocus sativus* dengan memasukkan data senyawa metabolit aktif dan protein target ke web server STITCH <http://stitch.embl.de>. Selanjutnya data yang sudah diperoleh divisualisasi serta dianalisis menggunakan software *Cytoscape* 3.8.2, kemudian data dianalisis sinyal transduksi protein target *Crocus sativus* pada kanker lambung pada situs KEGG Pathway <http://www.kegg.jp/>. Hasil akhir dari penelitian ini adalah visualisasi network pharmacology hubungan antara metabolit *Crocus sativus* terhadap penghambatan sel kanker lambung. Metode *network pharmacology* ini dapat meningkatkan efikasi obat herbal potensial dengan toksisitas seminimal mungkin sebagai upaya pengendalian serta alternatif untuk teraapi kanker lambung di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Metabolit apa sajakah yang berperan penting pada mekanisme kemopreventif safron dengan *software Pasonline* dan *Swisstarget*?
- b. Protein target manakah yang berperan penting pada jalur persinyalan kanker lambung?
- c. Bagaimana mekanisme farmakologi metabolit Safron sebagai kemopreventif pada pengobatan kanker lambung dari jalur persinyalan (*Signaling pathway*) menggunakan *software Cytoscape*?

1.3. Tujuan

- a. Memeroleh data mengenai senyawa metabolit yang berperan penting pada mekanisme kemopreventif safron dengan *software Pasonline* dan *Swisstarget*.
- b. Memeroleh data protein taerget yang berperan penting pada jalur persinyalan kanker lambung.
- c. Memeroleh data mekanisme farmakologi metabolit Safron sebagai kemopreventif pada pengobatan kanker lambung dari jalur persinyalan (*Signaling pathway*) menggunakan *software Cytoscape*.



1.4. Kebaruan Penelitian

Tabel 1. 1 Kebaruan Penelitian

Nama	Judul Penelitian	Tujuan Penelitian	Lokasi Penelitian	Rancangan Penelitian	Indikator	Pengumpulan Data
Bolhassani <i>et al.</i> , 2014	Anticancer effects of crocetin in both human adenocarcinoma gastric cancer cells and rat model of gastric cancer	Menganalisis efek terapeutik crocetin, karotenoid yang berasal dari safron, pada sel adenokarsinoma lambung (AGS) dan kanker lambung yang diinduksi 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG) pada tikus dengan analisis RT-PCR.	Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.	Eksperimental	<ul style="list-style-type: none"> - Crocetin menekan Bcl-2 dan meningkatkan regulasi ekspresi BAX dalam sel AGS - <i>Crocus sativus</i> menghambat perkembangan kanker yang ditunjukkan dengan studi patologis jaringan tumor pada kanker lambung yang diinduksi MNNG pada tikus. 	<i>In vivo, western blot</i>

Nama	Judul Penelitian	Tujuan Penelitian	Lokasi Penelitian	Rancangan Penelitian	Indikator	Pengumpulan Data
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 α signaling.	Menganalisis mekanisme crocin dalam migrasi sel kanker lambung, invasi, dan EMT.	Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China.	Eksperimental	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Crocin</i> menurunkan ekspresi KLF5 dan HIF-1α, dan meningkatkan ekspresi miR-320. - <i>Crocin</i> menghambat migrasi, invasi, dan EMT sel kanker lambung. 	<i>In vivo</i>

Penelitian Bolhassani *et al.*, (2014) menggunakan RT-PCR semikuantitatif dan analisis *Western blot* menunjukkan penekanan Bcl-2 dan aktivasi BAX; penurunan rasio Bcl-2/BAX disebabkan oleh *crocetin*, ditambahkan ke media kultur sel AGS, dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis. Proto-onkogen Bcl-2, yang mengkode protein mitokondria bagian dalam, menentang apoptosis di banyak sel tumor. Oleh karena itu, penurunan ekspresi protein ini dapat berkontribusi pada kematian yang dimediasi obat. Sebaliknya, BAX yang diekspresikan secara berlebihan mempercepat kematian sel apoptosis yang disebabkan oleh tekanan yang berbeda di banyak garis sel. Akibatnya, rasio Bcl-2/Bax dikenal sebagai indikator penting kerentanan sel terhadap agen anti-kanker.

Penelitian Zhou *et al.*, (2019) menunjukkan *Crocic* menurunkan ekspresi KLF5 dan HIF-1 α , dan meningkatkan ekspresi miR-320 dengan mengumpulkan 39 sampel jaringan kanker lambung manusia yang dipasangkan dengan sampel jaringan non-kanker yang berdekatan. Dengan memeriksa ekspresi KLF5 dan HIF-1 α dengan PCR real-time di kedua set jaringan. Tingkat ekspresi mRNA KLF5 dan HIF-1 α meningkat secara signifikan pada jaringan kanker lambung dibandingkan dengan jaringan normal yang berdekatan. Tingkat mRNA dan protein KLF5 dan HIF-1 α juga dianalisis dalam sel kanker lambung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadarnya meningkat pada sel kanker lambung AGS dan HGC-27 dibandingkan dengan sel epitel lambung normal GES-1 dalam kondisi hipoksia. Zhou *et al.*, (2019) juga menganalisis efek *crocin* pada migrasi dan invasi sel kanker lambung. pengobatan *crocin* menyebabkan penurunan secara signifikan jumlah sel AGS dan HGC-27 yang bermigrasi dan invasif. Mengingat bahwa proses EMT berkontribusi pada metastasis kanker, Zhou *et al.*, (2019) menyelidiki ekspresi penanda epitel (E-cadherin) dan mesenchymal (Snail dan N-cadherin) dalam sel kanker lambung. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, sel AGS dan HGC-27 yang diobati dengan *crocin* telah meningkatkan ekspresi mRNA E-cadherin, sedangkan ekspresi mRNA Snail dan N-cadherin berkurang. Hasil ini dikonfirmasi berdasarkan kadar masing-masing protein. Selain itu, morfologi sel dari

kelompok kontrol menunjukkan fenotipe mesenkim seperti gelendong, dan pengobatan *crocine* menyebabkan transformasi beberapa sel menjadi sel oval. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa *crocine* dapat menekan migrasi, invasi, dan EMT sel kanker lambung.

1.5. Manfaat

- a. Memberi wawasan hasil prediksi uji *in silico* di bidang akademis dan kontribusi pengembangan ilmu pengetahuan.
- b. Sebagai referensi dasar untuk penelitian selanjutnya.
- c. Memberi pengetahuan kepada masyarakat tentang manfaat tanaman safron sebagai alternatif terapi untuk kanker lambung.
- d. Memberikan informasi kepada masyarakat terkait keamanan tanaman safron untuk pengobatan kanker lambung.

