

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker seperti kanker paru-paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara. Diantara tingginya kasus kematian karena kanker pada laki-laki, kanker hati menduduki posisi kedua paling tinggi dalam angka kematian dengan nilai 14,3 % dari semua jenis kanker.¹ Kasus kanker di dunia meningkat setiap tahunnya dan salah satunya khususnya di Indonesia adalah kanker hati. Peningkatan ini diperkirakan terkait dengan peningkatan penularan virus hepatitis B dan C.²

Menurut Rumano (2014), terjadinya kanker hati berkaitan dengan pengaturan tersedianya miR-494 (*microRNA 494*) dimana penurunan pengaturan tersedianya miR-494 dapat memicu apoptosis atau penghambatan pertumbuhan karsinoma hepatoselular. Kajian lain oleh Lovet (2015) memperlihatkan bahwa penurunan pengaturan tersedianya miR-494 dapat disebabkan oleh penonaktifan ERK1 dan ERK2. ERK (*extracellular signal-regulator*) diketahui dapat memengaruhi pertumbuhan sel karsinoma hepatoselular dengan memicu proliferasi antiapoptosis pada siklus sel. Salah satu kandidat obat antikanker hati yang sedang menjalani uji klinis adalah sinobufagin. Sinobufagin bekerja dengan menjadikan miR-494 sebagai target terapi HCC.³

Usaha penyembuhan kanker hati dengan obat, pada dasarnya tidak memberikan hasil yang memuaskan, hal ini dikarenakan obat-obat kemoterapi sintetik tidak bersifat selektif sehingga umumnya memberikan efek samping pada sel normal.²

Macam-macam pengobatan kanker telah banyak ditemukan seperti kemoterapi, operasi, radiasi dan penggunaan obat herbal. Dalam penggunaan obat herbal, biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) yang dikenal dengan obat segala penyakit telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional dan dipercaya dapat mengobati kanker oleh masyarakat.⁴

Dalam berbagai penelitian, minyakbiji jintan hitam menunjukkan khasiat sebagai antikanker, antiradikal bebas, immunomodulator, analgesik, antimikroba, antiinflamasi, spasmolitik, bronkhodilator, hepatoprotektif dan antihipertensi.⁶ Sedangkan dalam hal penelitian antikanker, ekstrak etanol biji jintan hitam diketahui bersifat sitotoksik terhadap sel mieloma (kanker) dengan harga LC_{50} sebesar 177,01 $\mu\text{g/ml}$. Hasil uji antiproliferasi pada sel mieloma menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan dengan nilai *doubling time* sebesar 253 jam pada kadar 62,5 $\mu\text{g/ml}$, 298,4 jam pada kadar 125 $\mu\text{g/ml}$ sedangkan *doubling time* pada pertumbuhan normal sel (kontrol) adalah 54,52 jam.⁵

Minyak biji jintan hitam mengandung asam lemak yang terdiri dari *myristic acid* (C14:0) 0.5%, *palmitic acid*(C16:0) 13.7%, *palmitoleic acid* (C16:1) 0.1%,*stearic acid* (C18:0) 2.6%, *oleic acid* (C18:1) 23.7%, *linoleic acid* (C18:2) (omega-6) 57.9%, *linolenic acid* (C18:3n-3) (omega-3) 0.2%, *arachidic acid* (C20:0) 1.3%. Senyawa aktif utama yang terkandung dalam *Nigella sativa* antara

lain *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*, *nigellicine*, *nigellimine-N-oxide*, dan *nigellidine*.⁶

Dalam prediksi suatu senyawa sebagai antikanker khususnya antikanker hati, salah satu metode yang dapat digunakan adalah metoda kimia komputasi. Perkembangan metode dan aplikasi komputasi di bidang kefarmasian telah berkembang selama beberapa dekade terakhir, menjawab kebutuhan dalam memahami struktur biologi molekuler dan penemuan obat berdasarkan struktur.⁷

Metoda komputasi yang dilakukan umum dikenal dengan nama *In Silico*. *In Silico* merupakan metode pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu. Terminologi *in silico* sejalan dengan *in vitro* dan *in vivo* yang merujuk pada pemanfaatan komputer dalam studi penemuan obat.⁸

Dalam proses perancangan molekul baru, penapisan virtual (*virtual screening*) merupakan peralatan yang bermakna sebagai bagian dari desain obat berbantuan komputer (*computer aided drug design*). Salah satu metode yang digunakan dalam proses penapisan adalah dengan menggunakan pencarian berbasis struktur atau penambatan molekuler (*molecular docking*).⁷ Salah satu program aplikasi penambatan molekul yang umum digunakan dalam pendesainan obat adalah *Autodock Tools*.⁸

Berdasarkan hal-hal penting diatas, maka disusunlah penelitian ini untuk melihat aktivitas dari senyawa utama biji jintan hitam sebagai antikanker hati. Penelitian dilakukan dengan metode komputasi kimia (*in silico*) menggunakan aplikasi *Autodock tools*. Informasi sifat fisikokimia dari skrining uji interaksi

senyawa utama dengan sisi aktif protein digunakan untuk melihat besarnya nilai energi aktivasi dari panambatan. Selain itu dilakukan pula uji ADMET dengan menggunakan aplikasi berbasis web PreADMET dan program Toxtree.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi senyawa utama biji jintan hitam dengan reseptor kanker hati (ERK1 dan ERK2) dan melihat senyawa utama manakah yang memiliki energi ikatan paling rendah selain itu bagaimana profil ADME serta toksisitasnya.

Berdasarkan penelitian ini, aktivitas senyawa utama biji jintan hitam sebagai antikanker hati diharapkan dapat diketahui serta dapat menjadi dasar untuk proses pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* pada hewan percobaan serta sintesisnya demi kemajuan dalam pengobatan kanker hati.