

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kasus penyebab kematian tertinggi di dunia, terutama di Indonesia adalah kanker. Berdasarkan data (Ferlay J. et al., 2024) diterbitkan oleh WHO (*World Health Organization*), tercatat sebanyak 242.988 jiwa meninggal dunia akibat kanker di Indonesia. Kanker tiroid merupakan jenis kanker yang berkontribusi pada angka kematian akibat kanker di Indonesia dengan peringkat ke-19 dan persentase mencapai 0,88% (Ferlay J. et al., 2024).

Kanker tiroid adalah penyakit terletak di kelenjar tiroid atau kelenjar *aveolar* yang berfungsi memproduksi hormon perangsang tiroid (TSH) untuk mengatur perkembangan, pertumbuhan dan metabolisme dalam tubuh. Letak kelenjar tiroid sejajar dengan vertebra serviks kelima hingga vertebra *thoraks* pertama, dibawah jakun (*Laryngeal prominence*), berbentuk kupu-kupu dengan berat rata-rata sekitar 25 gram (Moini et al., 2020).

Pembentukan kanker tiroid dipengaruhi beberapa faktor seperti kelainan genetik, paparan radiasi, jenis kelamin, gangguan tiroid dan riwayat medis tertentu yang mempercepat perkembangan sel secara abnormal (Binti Amir et al., 2023). Jenis kanker tiroid dibedakan berdasar lokasi pertumbuhan selnya, antara lain PTC (*Papillary Thyroid Cancer*), FTC (*Follicular Thyroid Cancer*), *Cell Hurthle*, MTC (*Medullary Thyroid Cancer*), dan ATC (*Anaplastic Thyroid Cancer*) (Binti Amir et al., 2023).

Manajemen pengobatan kanker tiroid diantaranya melalui pembedahan, terapi iodium radioaktif, terapi hormon, radioterapi eksterna dan kemoterapi menggunakan obat (Binti Amir et al., 2023). Pada pengobatan kanker tiroid PTC dan FTC stadium awal (I dan II) melalui pembedahan lobektomi, tiroidektomi total dan pengangkatan kelenjar getah bening, diikuti terapi iodium radioaktif (RAI) untuk menghancurkan sisa sel kanker. Sementara stadium lanjut (III dan IV) pengobatan disertai terapi hormon tiroid melalui kemoterapi obat sintetis untuk menggantikan hormon tiroid yang hilang dan menekan produksi TSH (Kusumadewi et al., 2024).

Pengobatan kanker *Cell Hurthle* melalui pembedahan tiroidektomi total dan pengangkatan kelenjar getah bening apabila terdapat bukti penyebarannya. Penggunaan RAI dalam kasus kanker *Cell Hurthle* menggunakan dosis TSH rekombinan (rhTSH) karena sel kanker kurang efektif menyerap iodium (Kusumadewi et al., 2024).

Pengobatan kanker MTC melalui pembedahan tiroidektomi total dan pengangkatan kelenjar getah bening tepatnya pengangkatan sumber kalsitonin dan pengendalian metastasis. Sedangkan pada kanker ATC apabila memungkinkan dapat dilakukan pembedahan, radioterapi dan kemoterapi dalam pengendalian pertumbuhan sel kanker (Kusumadewi et al., 2024).

Manajemen pengobatan kanker melalui kemoterapi dengan menggunakan obat sintesis dapat menyebabkan efek samping serius jika diberikan dalam jangka waktu panjang. Sedangkan tujuan kemoterapi untuk mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh mutasi sel, sehingga diharapkan

dapat meningkatkan kualitas hidup penderita dan mencegah komplikasi berlanjut (Syolihan et al., 2023). Sehingga diberlangsungkan pengobatan kemoterapi alternatif atau sebagai terapi kombinasi menggunakan senyawa aktif dari *Nigella sativa L.* atau dikenal sebagai jintan hitam dengan potensi sebagai kandidat obat antikanker, senyawa aktif yang terkandung diantaranya *fatty acids*, alkaloid, terpenoid, saponin, karoten dan *thymoquinone* yang bersifat sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan imunomodulator untuk membantu pengobatan kanker (Novita et al., 2023; Sowunmi & Kaka, 2023).

Menurut (Alsanosi et al., 2022; Shabani et al., 2023), kandungan senyawa *thymoquinone* (TQ) menunjukkan sifat antioksidan bertindak sebagai agen antikanker dengan efek samping pada pengobatan pasien dengan riwayat komplikasi tertentu, seperti diabetes, hipertensi, gagal ginjal, gangguan pada imun. Pada pasien dengan komplikasi diabetes sedang melaksanakan pengobatan menggunakan metformin, penggunaan TQ dapat meningkatkan sensitivitas insulin yang menyebabkan kondisi hipoglikemia (Pidchenko et al., 2023). TQ dapat meningkatkan efek apoptosis dengan memodulasi pensinyalan NF- κ B yang melibatkan perkembangan kanker tiroid. Namun, penggunaan TQ tetap disertai pemantauan kadar glukosa darah secara cermat dan berkala untuk mencegah terjadinya hipoglikemia (García-Sáenz et al., 2022; Morale et al., 2022). Pada pasien dengan komplikasi hipertensi (Duvillier, 2022) membuktikan pengobatan kedua penyakit tersebut bertentangan dan menghambat pengobatan kanker maupun hipertensi. Tetapi terdapat asumsi lain yang menunjukkan bahwa pengobatan

hipertensi dengan kanker sangat kompleks dan paradoks (R. Chung et al., 2020). Obat antihipertensi tidak secara signifikan memengaruhi kejadian kanker dan bahkan dapat berfungsi sebagai terapi tambahan dalam pengobatan kanker. Pada pasien dengan komplikasi imun, TQ dapat memperburuk imun (irAEs) karena sifat immunomodulatornya yang berpotensi menyebabkan tiroiditis, hipertiroidisme dan hipotiroidisme (Jannin et al., 2019; Orlyk & Garnytska, 2023). Aktivasi dari sistem kekebalan tubuh dapat menyebabkan autoimun pada jaringan tiroid, bahkan mengganggu fungsi tiroid normal (Lomidze et al., 2022). Manajemen pengobatan tambahan dilakukan melalui pemantauan rutin TSH dan kadar T4 dalam deteksi disfungsi tiroid sejak dini, disertai dengan terapi pengganti hormon untuk pengoptimalan hasil pengobatan (Baraka et al., 2023; Jannin et al., 2019; Yamauchi et al., 2019). Penggunaan TQ pada pasien dengan komplikasi gagal ginjal meningkatkan ekspresi gen katalase berpotensi meningkatkan kadar hormon tiroid dalam kondisi hipotiroid dan melindungi agen nefrotoksik, serta meningkatkan fungsi ginjal seperti kreatinin serum dan nitrogen urea darah (Qadri et al., 2023; Sabir et al., 2022). Namun, penggunaan TQ pada pasien penderita komplikasi diabetes tipe 2 disertai gagal ginjal kronis tidak dianjurkan karena mempengaruhi metabolisme obat dan meningkatkan resiko toksisitas pada ginjal (Shaterzadeh-Yazdi et al., 2018; Singh, 2023).

Penelitian potensi senyawa *Nigella sativa L.* diberlangsungkan melalui beberapa tahap uji, salah satunya menggunakan uji *In Silico* metode

molecular docking untuk mengetahui jenis senyawa yang berinteraksi dengan reseptor PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator Activator Receptor-Gamma*) dalam pengobatan kanker tiroid. Senyawa antikanker dari *Nigella sativa L.* memodulasi aktivitas antikanker pada reseptor PPAR- γ untuk mempengaruhi jalur seluler yang mengatur apoptosis dan proliferasi sel. Salah satu senyawa yang telah diteliti adalah TQ (*Timoquinone*) sebagai agonis PPAR- γ berpotensi secara signifikan sebagai agen antikanker tiroid dengan interaksi afinitas yang tinggi untuk memodulasi aktivitas yang efektif (Akter, 2022). Mekanisme kerja agonis PPAR- γ melalui peningkatan apoptosis dan diferensiasi sel kanker sebagai penghambat pertumbuhan, mengatasi resistensi terapi kombinasi dan meningkatkan efektivitas pengobatan. Aktivasi PPAR- γ meningkatkan regulasi penghambat siklus sel, seperti p21WAF1/CIP1 berkontribusi pada penghambatan pertumbuhan tumor (A. Ahmad et al., 2019; Akter, 2022).

Pengembangan potensi senyawa aktif *Nigella sativa L.* sebagai kandidat obat antikanker tiroid prediksi melalui metode biokomputasi pada pengukuran potensial interaksi antara 2 molekul (*receptor-ligand*). *Molecular docking* dibagi menjadi 2 bagian yaitu *search algorithm* untuk mengidentifikasi konformasi optimal secara kompleks antara ligan dengan reseptor, *sementara scoring function* untuk memprediksi *binding affinity* antara reseptor dan ligan yang telah di *docking*. Nilai *binding affinity* memiliki hubungan terbalik dengan potensi. Nilai *binding affinity* yang

semakin kecil, menunjukkan semakin kuat ikatan dan potensi atau efek pengobatan yang dihasilkan (Salsabila et al., 2023).

Dari latar belakang diatas, maka disusunlah penelitian melalui *in-silico study* dengan metode doking molekuler (*molecular docking*) sebagai pengukuran *binding affinity* dari senyawa aktif *Nigella sativa L.* yang memiliki efek terapi mirip dengan obat sintesis **Trametinib** dalam pengobatan kanker tiroid, melalui aplikasi *docking* seperti program *PyRx* yang divisualisasikan menggunakan *Biovia Discovery Studio*, selanjutnya dibuktikan melalui *IBM SPSS Statistic*.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Senyawa aktif apa saja yang terkandung didalam *Nigella sativa L.* yang dapat berikatan dengan reseptor target PPAR- γ ?
- 1.2.2. Bagaimana model interaksi senyawa aktif *Nigella sativa L.* terhadap reseptor PPAR- γ ?
- 1.2.3. Bagaimana *Binding Affinity* dari senyawa aktif *Nigella sativa L.* terhadap reseptor PPAR- γ ?
- 1.2.4. Senyawa aktif dalam *Nigella sativa L.* yang memiliki potensi sebagai antikanker?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Menganalisis senyawa aktif *Nigella sativa L.* yang dapat berikatan dengan reseptor target PPAR- γ .
- 1.3.2. Mengetahui model interaksi senyawa aktif dari *Nigella sativa L.* terhadap reseptor PPAR- γ .

1.3.3. Mengetahui *Binding Affinity* dari senyawa aktif *Nigella sativa L.* terhadap reseptor PPAR- γ .

1.3.4. Mengetahui senyawa aktif *Nigella sativa L.* yang memiliki potensi sebagai antikanker.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah :

Metode pengobatan penyakit untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif *Nigella sativa L.* dan interaksinya dalam pengobatan penyakit (kanker tiroid) dengan menggunakan simulasi komputer.

1.4.2. Manfaat Praktis :

Pengembangan dan analisis obat baru yang memiliki potensi efek farmakologis dan meningkatkan efisiensi optimal pengobatan senyawa obat untuk penyakit (kanker tiroid).

1.5. Keaslian Penelitian

Table 1. (1.5.) Keaslian Penelitian.

No.	Nama Peneliti	Judul	Tahun	Sitasi	Perbedaan dengan Penelitian Sebelumnya
1.	Ankur Gogoi, Nirmal Mazumder, Surajit Konwer, Harsh Ranawat, Nai-Tzu Chen, Guan-Yu Zhuo.	Enantiomeric Recognition and Separation by Chiral Nanoparticles	2019	(Gogoi et al., 2019)	Jenis penelitian, tujuan penelitian.
2.	Yathendranaik Ravi, Periyannadar Irene Vethamoni, Shailendra Nath Saxena, Muthusamy Kaviyapriya, Vichangal Pridiuldi Santhana krishnan, Muthurajan Raveendran, Narayana Naik Ashoka, Sharda Choudhary, Arvind Kumar Verma, Chowdasandra Byregowda Harisha, Palanisamy Dhamotharan, Vinay Bhardwaj.	Anticancer potential of <i>Thymoquinone</i> from <i>Nigella sativa</i> L.: An <i>in-silico</i> and cytotoxicity study	2025	(Ravi et al., 2025)	Jenis kanker, target asam amino dan senyawa tanaman.
3.	Saleh Almatroodi, Ahmad Almatroudi, Mohammed A. Alsahli, Amjad Ali Khan, Arshad H. Rahman.	Thymoquinone, an Active Compound of <i>Nigella sativa</i> : Role in Prevention and Treatment of Cancer	2020	(Almatroodi et al., 2020)	Metode, senyawa, jenis kanker, tujuan penelitian.