

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Leukemia merupakan salah satu jenis kanker yang terjadi akibat proliferasi abnormal sel-sel pada sumsum tulang dan darah. Berdasarkan data GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) tahun 2020, leukemia menyumbang sekitar 2,5% dari seluruh kasus baru kanker dan 3,1% dari seluruh kematian akibat kanker di dunia (Sung dkk., 2021). Peningkatan angka kejadian leukemia secara global telah dilaporkan, khususnya di Jerman, Korea, Jepang, Kanada, dan Amerika Serikat. Sementara itu, angka kematian akibat leukemia mengalami peningkatan di negara-negara seperti Filipina, Ekuador, Belarus, dan Thailand. Sebesar 13.959 kasus baru leukemia di Indonesia dengan total 10.370 kematian. Hal ini menempatkan leukemia sebagai kanker peringkat kesembilan berdasarkan jumlah kasus baru dan peringkat ketujuh sebagai penyebab kematian terkait kanker (Ferlay dkk., 2022).

Overekspresi BCL-2 menyebabkan pertumbuhan sel yang abnormal akibat berkurangnya jumlah inhibitor BH3 yang berfungsi mengontrol aktivasi BCL-2 untuk memicu protein pro-apoptotik BAK/BAX. Pada kondisi normal, ketika terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkendali (kanker), inhibitor BH3 akan berikatan dengan BAK/BAX dan mengalahkan interaksi dengan BCL-2 sehingga menginduksi apoptosis dan menyebabkan kematian sel kanker. Namun, mekanisme ini tidak dapat bekerja secara optimal ketika BCL-2 diproduksi secara berlebihan (Alharbi dkk., 2024). Oleh karena itu, overekspresi BCL-2 dapat diatasi melalui

pengembangan obat yang meniru fungsi inhibitor BH3 untuk berikatan dengan BCL-2.

Venetoclax, sebagai inhibitor spesifik yang meniru BH3, telah menunjukkan hasil yang baik dalam melepaskan dan mengaktifkan kembali protein pro-apoptotik yang terikat pada celah pengikatan BCL-2. Obat ini juga telah disetujui oleh FDA pada tahun 2016 sebagai terapi selektif terhadap BCL-2 antiapoptotik (Alharbi dkk., 2024). Meskipun venetoclax telah digunakan secara klinis untuk pengobatan kanker, penggunaannya dikaitkan dengan berbagai efek samping, seperti gangguan gastrointestinal ringan dan neutropenia (penurunan jumlah neutrofil) (Smolej dkk., 2021). Selain itu, venetoclax memiliki keterbatasan berupa stabilitas *in vivo* yang rendah, bioavailabilitas oral yang kurang baik, serta biaya yang tinggi. Oleh karena itu, diperlukan inhibitor BCL-2 yang lebih selektif dengan berat molekul rendah dan bioavailabilitas yang lebih baik. Senyawa monoterpena seperti geraniol, geranil asetat, dan limonena telah menunjukkan kemampuan yang baik dalam berikatan dengan BCL-2 dan bertindak menyerupai inhibitor BH3 untuk menginduksi apoptosis pada kanker kolon. Menariknya, ketiga senyawa ini ditemukan dalam andaliman Sumatra, yaitu tanaman yang umum dikonsumsi masyarakat. Selain itu, penelitian eksperimental juga menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri (Septama dkk., 2025).

Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) merupakan anggota famili Rutaceae yang tersebar luas di wilayah Himalaya, Tiongkok, dan Asia Tenggara. Di Indonesia, andaliman banyak ditemukan di Pulau Sumatra dan secara tradisional digunakan sebagai bumbu masakan khas dalam suku Batak. Tanaman ini tumbuh

di daerah dataran tinggi dan dikenal memiliki aroma tajam serta rasa pedas yang khas, yang memberikan nilai kuliner tersendiri (Newanti dkk., 2017). Penelitian sebelumnya oleh Siahaan et al. melaporkan bahwa buah andaliman Sumatra mengandung berbagai mineral dan senyawa bioaktif, termasuk kalium, magnesium, besi, protein, steroid, terpenoid, tanin, saponin, dan alkaloid (Siahaan dkk., 1991). Studi fitokimia lebih lanjut mengidentifikasi senyawa volatil utama dalam andaliman, seperti geraniol, geranil asetat, limonen, mirsena, sitronelol, etil linoleat, dan lain-lain (Adrian dkk., 2023; Dalimunthe dkk., 2025; Satria dkk., 2019; Sibero dkk., 2020). Senyawa monoterpena ini diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antibakteri (Dalimunthe dkk., 2025; Muzafri dan Karno, 2022; Septama dkk., 2025), antijamur (Yang dkk., 2022), antioksidan (Dalimunthe dkk., 2025; Sumaiyah dkk., 2024), antiinflamasi (Yang dkk., 2022), serta efek antikanker (Ji dkk., 2006; Satria dkk., 2019; Sibero dkk., 2020). Oleh karena itu, penelitian ini difokuskan pada eksplorasi potensi antikanker dari andaliman Sumatra. Studi *in vitro* oleh Zhang et al. menunjukkan bahwa geraniol dan geranil asetat mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker kolon Colo-205 melalui jalur apoptosis yang dimediasi oleh protein BCL-2 (Zhang dkk., 2018). Selain itu, Ahmad et al. melaporkan bahwa geranil asetat dapat memicu apoptosis melalui jalur pensinyalan p53 pada sel kanker hati HepG2 (Ahmad dkk., 2023). Namun demikian, hingga saat ini belum terdapat penelitian *in silico* yang secara khusus mengkaji mekanisme interaksi antara senyawa andaliman dengan target protein kanker.

Dalam penelitian ini, pendekatan komputasi melalui studi interaksi molekuler dan dinamika molekuler digunakan untuk menginvestigasi sifat protein BCL-2 sebagai reseptor dalam interaksinya dengan geraniol, geranil asetat, limonena, dan venetoclax. Dengan membandingkan ketiga ligan tersebut dengan venetoclax, diharapkan dapat diketahui potensi konsumsi andaliman sebagai alternatif alami dalam terapi kanker leukemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengelucidasi interaksi masing-masing kompleks guna mendukung hipotesis yang diajukan.

I.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana interaksi yang terjadi pada kompleks antara protein BCL2X dengan ligan geraniol, geranil asetat, limonen, dan venetoclax menggunakan metode *Molecular Docking*?
2. Bagaimana kestabilan kompleks berdasarkan jenis ligan yang berbeda (geraniol, geranil asetat, limonen, dan venetoclax) menggunakan metode *Molecular Dynamic*?

I.3. Tujuan Penelitian

1. Menentukan interaksi yang terjadi pada kompleks berdasarkan perbedaan ligan (geraniol, geranil asetat, limonen, dan venetoclax) menggunakan metode *Molecular Docking*.
2. Menentukan pengaruh ligan geraniol, geranil asetat, limonen, dan venetoclax terhadap kestabilan kompleks menggunakan metode *Molecular Dynamics*.