

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara penghasil herbal di Asia dan tingkat penggunaan tumbuhan sebagai obat terbesar di dunia bersama dengan negara lain di Asia seperti Cina dan India (Hidayat, 2012). Namun, hanya 1.200 jenis tanaman, dari total 7.500 tanaman herbal lokal yang tumbuh di Indonesia, telah dimanfaatkan oleh sebagian besar masyarakat Indonesia, terutama di pedesaan, sebagai pengobatan tradisional yang dikonsumsi dalam bentuk olahan minuman jamu (Elfahmi, Woerdenbag, and Kayser 2014; Paryadi 2017). Pangan fungsional dapat mengandung komponen bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan jika dikonsumsi dengan takaran yang optimal. Jamu sendiri merupakan salah satu bentuk pemanfaatan fitokimia dari herbal-herbal local Indonesia yang dijadikan pangan fungsional berbentuk minuman, tingginya keragaman tanaman dan herbal di Indonesia menjadi potensi yang sangat besar bagi eksplorasi inovasi pangan fungsional dan pengolahannya untuk mengoptimalkan kandungan fitokimia di dalamnya. Melihat banyaknya tanaman herbal dan rempah lokal Indonesia yang memiliki berbagai ragam komponen bioaktif yang berpotensi untuk membantu penyembuhan penyakit (termasuk kanker), *review* ini ditujukan untuk mengulas jenis senyawa dan tanaman apa saja yang berpotensi sebagai *immune checkpoint inhibitor* (ICI).

Tingkat pengidap penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk), berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Indonesia tahun 2019, berada pada urutan ke-8 di Asia Tenggara, dan urutan ke-23 di Asia. Pada tahun 2018, data WHO menyebutkan angka kejadian penyakit kanker di Indonesia adalah 348.809 dengan angka kematian mencapai 207.210 jiwa. Menurut Komite Penanggulangan Kanker Nasional Indonesia (KPKN), diperkirakan pada 10 tahun ke depan penderita kanker akan meningkat hingga 30%. Berdasarkan *National Cancer Institute* tahun 2019, perkembangan imunoterapi kanker, memanfaatkan sistem

kekebalan untuk memulihkan kekebalan anti-tumor, telah mengubah pengobatan kanker tertentu. Penelitian dan studi ilmu terkait imunoterapi kanker hingga kini terus berkembang dan berdasarkan *National Cancer Institute* tahun 2019, beberapa metode pengobatan kanker tertentu mengalami perubahan, termasuk dengan cara memanfaatkan system kekebalan tubuh untuk memulihkan kekebalan anti-tumor. Pengobatan kanker dengan kemoterapi merupakan metode terapi dengan bantuan obat keras yang berfungsi untuk membunuh sel kanker dalam tubuh dengan cepat dan metode ini termasuk metode pengobatan yang paling sering digunakan untuk mengobati kanker karena sel kanker dapat bertumbuh dan berkembang dengan cepat melebihi sebagian besar sel tubuh. Kemoterapi memang telah menjadi solusi bagi banyak sel tumor ganas, tetapi tidak sedikit juga tumor yang menunjukkan resistensi terhadap kemoterapi (Q. Liu, Liao, and Zhao 2017). Mekanisme terjadinya resistensi antara tumor terhadap kemoterapi belum diketahui secara pasti, tetapi studi menyatakan bahwa ada kemungkinan kemoterapi tidak hanya dapat membunuh sel kanker secara langsung tetapi juga dapat menyebabkan terjadinya perubahan pada *tumor microenvironment* (TME) yang menyebabkan sel tumor tumbuh kembali lalu mengalami evolusi dan menjadi kebal terhadap obat kemoterapi (Leong et al. 2022). Sel kanker di dalam tubuh akan terus mengalami evolusi dan perubahan yang terjadi pada sel tumor ini berperan penting dalam perkembangan respon tumor terhadap terapi. Evolusi tumor terbentuk dari lingkungan tempat tumor tersebut bertumbuh, lingkungan ini disebut dengan *tumor microenvironment* (TME) yang terdiri dari campuran kompleks beberapa jenis sel yang tidak dapat berubah dan matriks ekstraseluler (Hirata and Sahai 2017).

Imunoterapi dengan menggunakan *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) menjadi alternatif pengobatan kanker yang lebih aman karena mendorong sel imun tubuh alami untuk melawan sel kanker. Peran mereka adalah untuk mencegah respon imun menjadi begitu kuat sehingga menghancurkan sel-sel kanker secara spesifik tanpa merusak sehat dalam tubuh. Hingga kini, telah ditemukan beberapa senyawa yang dapat berperan sebagai *immune checkpoint inhibitor* dan disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA). Perkembangan dalam imunoterapi kanker terus

berkembang pesat seiring perkembangan teknologi pengobatan, hingga kini, salah satu pengobatan untuk kanker yang dikenal adalah imunoterapi kanker, dan sejauh ini, agen imunoterapi yang paling banyak digunakan berfungsi untuk memblokir antibodi target agar kebal terhadap reseptor penghambat seperti CTLA-4, PD-1, dan PD-L1 (Fritz and Lenardo 2019). *Immune checkpoint inhibitor* adalah antibodi yang dapat memblokir sinyal “off” ke sel T, dan memungkinkan aktivasi lanjutan sel T dan pembunuhan sel tumor. Namun, berdasarkan hasil pengamatan, penggunaan *immune checkpoint inhibitor* sebagai metode pengobatan kanker menunjukkan adanya efek samping *off-target* pada 70%-90% pasien. Senyawa bioaktif yang berasal dari sumber alami atau *natural compound* seperti senyawa fenolik dapat menjadi salah satu alternatif imunoterapi untuk pengobatan kanker dengan metode *immune checkpoint inhibitor* (Moody et al. 2020).

Penulis berharap dengan adanya *review* ini, penelitian mengenai peran inovasi pangan fungsional dari bahan baku tanaman dan herbal lokal Indonesia untuk mendukung terapi pengobatan kanker maupun penyakit lainnya bagi konsumen dapat dikembangkan dan diteliti lebih mendalam.

1.2. *Gap Analysis*

Review-review sebelumnya yang memiliki keterkaitan dengan topik *review* ini sudah disebutkan pada bagian latar belakang, yaitu “*Application of immune checkpoint targets in the anti-tumor novel drugs and traditional Chinese medicine development*”, “*Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use*”, “*Natural Compounds with Potential to Modulate Cancer Therapies and Self-Reactive Immune Cells*”, dan “*Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics*”. *Review-review* tersebut memiliki tujuan penelitian yang berbeda dengan tujuan penelitian ini dan lebih lengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Publikasi Review Sebelumnya

No.	Judul	Isi	Kesimpulan	Penulis dan Tahun Penerbitan
1.	<i>Application of immune checkpoint targets in the anti-tumor novel drugs and traditional Chinese medicine development</i>	Membahas target sel dari <i>immune checkpoint</i> dan <i>pathways</i> , perkembangan obat berbasis <i>novel immune checkpoint</i> , serta aplikasi dari <i>immune checkpoint</i> dalam obat cina tradisional.	<i>Immune checkpoint</i> merupakan regulator kritis dari respon T-cells dalam jaringan. Penurunan fungsi <i>immune checkpoint</i> oleh <i>antibody blockade</i> dalam kanker atau penyakit kronis dapat meningkatkan aktivasi T-cells yang berpotensi sebagai <i>self-reactive</i> . Penggunaan <i>immune checkpoint inhibitor</i> (ICPI) kemungkinan dapat membalik efek <i>immunosuppression</i> . Penggabungan <i>immune checkpoint blockade</i> dengan <i>therapeutic vaccination</i> dapat meningkatkan respon imun dari vaksin yang diinduksi.	(Y. Wang et al. 2021)
2.	<i>Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use</i>	Membahas kombinasi tanaman, penggunaan dan manfaat berbagai produk jamu yang dijual secara komersil di Indonesia. Membahas senyawa bioaktif tanaman-tanaman herbal yang digunakan sebagai	Dalam pembuatan jamu tradisional Indonesia, tanaman yang paling sering digunakan sebagai bahan baku pembuatan jamu berasal dari famili <i>Zingiberaceae</i> seperti, <i>Curcuma</i> , <i>Zingiber</i> , dan <i>Kaempferia</i> .	(Elfahmi, Woerdenbag, and Kayser 2014)

	bahan pembuatan jamu dan sifat senyawa terkandung seperti, antikanker, antiviral, antimalaria, hepatoprotektif, antiinflamasi, dan lain sebagainya.	Berdasarkan studi literasi, masih banyak sekali tanaman lokal yang memiliki potensi untuk digunakan sebagai obat herbal karena kandungan fitokimia di dalamnya.
3.	<i>Natural Compounds with Potential to Modulate Cancer Therapies and Self-Reactive Immune Cells</i>	Membahas tentang interaksi kompleks antar sel-sel imun reaktif kanker dan potensi penggunaan berbagai senyawa imunomodulator yang sudah dikenal dan berasal dari sumber nabati sebagai pilihan terapi kanker atau untuk memodulasi potensi patologi autoimun. Meninjau berbagai senyawa-senyawa alami yang sudah banyak diteliti karena memiliki manfaat untuk memodulasi imun kanker pada pasien.
		Senyawa alami sebagai opsi imunoterapi baru, memang dapat memberikan wawasan tentang cara-cara membantu respon imun anti-kanker, tapi butuh lebih banyak bukti penelitian karena penggunaannya dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.
4.	<i>Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics</i>	Membahas tentang <i>immune checkpoint inhibitor</i> yang baru disetujui oleh FDA Membahas ICI yang berfokus pada antibody monoclonal dengan target PD-1 atau ligan 1 (PD-L1), termasuk informasi terkait indikasi klinis dan diagnostik pendamping terkait.
		FDA telah menyetujui beberapa metode terapi imun termasuk terapi dengan menggunakan antibodi monoklonal (mAbs) spesifik untuk PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, dan cemiplimab) atau PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, dan avelumab).
		(Moody et al. 2020) (Twomey and Zhang 2021)

1.3. Rumusan Masalah

Dari latar belakang dan *review* yang telah ada sebelumnya, maka rumusan masalah yang diperoleh adalah:

- Apa saja tanaman herbal dan rempah Indonesia yang memiliki potensi sebagai *immune checkpoint inhibitor* (ICI)?
- Bagaimana komponen bioaktif yang terkandung pada tanaman herbal dan rempah Indonesia dapat menjadi *immune checkpoint inhibitor* (ICI)?

1.4. Tujuan *Review*

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengulas potensi berbagai macam jenis tanaman herbal dan rempah Indonesia dengan kandungan senyawa-senyawa bioaktif didalamnya sebagai *immune checkpoint inhibitor* dalam merusak atau menghambat pertumbuhan sel kanker.

