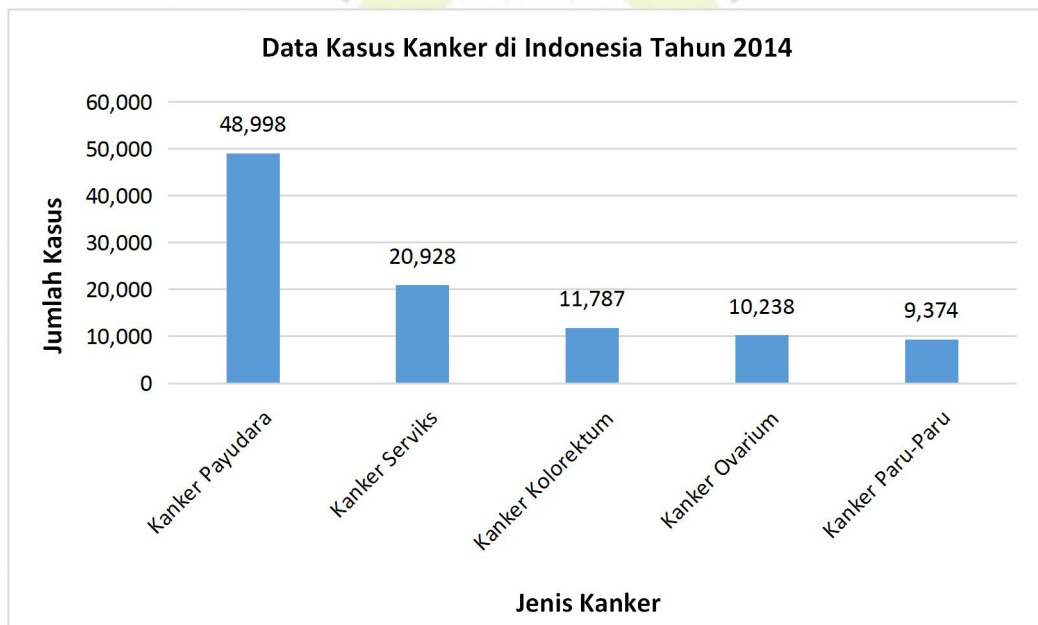


# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan kelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan serta penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol (American Cancer Society, 2016). Penyakit kanker menempati posisi kedua penyebab kematian di dunia setelah penyakit kardiovaskuler (Godjali dkk., 2012). Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker akibat adanya pembelahan sel secara abnormal pada jaringan payudara yang dapat menginvasi jaringan-jaringan normal di sekitarnya (World Health Organization, 2013). Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) termasuk salah satu jenis kanker dengan prevalensi yang cukup tinggi (Johan, 2016).



Gambar 1.1 Data Kasus Kanker di Indonesia pada Tahun 2014 (WHO, 2014)

Gambar 1.1 menunjukkan tingginya kasus kanker payudara pada wanita Indonesia selama tahun 2014. Berdasarkan data kasus kanker payudara yang terjadi di Indonesia mencapai 48.998 kasus, dengan tingkat kematian sebesar 21,4% dari seluruh kasus kematian yang disebabkan oleh kanker. Hal ini

menempatkan kanker payudara sebagai kanker pembunuh nomor 1 di Indonesia (WHO, 2014).

Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kanker payudara yaitu estrogen dan reseptor estrogen. Estrogen dan reseptor estrogen berfungsi dalam memediasi efek biologi seperti perkembangan malignan, genesis, dan apoptosis sel (Liliana, 2016). Estrogen berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel normal, terutama sel epitel payudara. Sedangkan reseptor estrogen berperan dalam memediasi efek dari hormon endogen (Debeb dan Berihu, 2015). Perkembangan sel kanker payudara ditandai dengan tingginya ekspresi reseptor estrogen alfa (Liliana, 2016). Pada kasus kanker payudara, RE $\alpha$  berikatan dengan estrogen dan berproliferasi secara abnormal (Johan, 2016).

Untuk mencegah terus bertambahnya kasus kanker payudara, maka diperlukan adanya upaya pengobatan. Salah satu jenis pengobatan kanker payudara yaitu dengan menghambat aktivitas estrogen pada reseptor estrogen alfa (RE- $\alpha$ ). Hal ini dilakukan dengan terapi hormon, selama ini terapi hormon yang digunakan adalah menggunakan obat sintesis sebagai inhibitor, dengan obat lini utama Tamoxifen. Tamoxifen ini bekerja sebagai antagonis reseptor estrogen, namun dalam penggunaannya menyebabkan berbagai efek samping seperti *stroke*, penggumpalan darah, katarak dan kanker rahim (Senkus dkk., 2015). Oleh karena itu, perlu dikembangkan suatu senyawa alam yang berpotensi menghambat aktivitas RE- $\alpha$  yang memiliki resiko efek samping yang rendah. Fitoestrogen merupakan alternatif pengobatan yang diprediksi memiliki kemampuan inhibisi dengan efek samping yang lebih rendah (Huang dkk., 2010).

Obat terapi kanker yang selama ini digunakan belum sepenuhnya efektif dalam menghambat proliferasi sel kanker, namun tidak menutup kemungkinan obat yang lebih efektif akan segera ditemukan. Salah satunya dengan pencarian kandidat obat antikanker yang berasal dari sumber alami seperti fitoestrogen yang mampu menghambat proliferasi sel. Pemanfaatan kandidat senyawa obat ini dapat merujuk pada salah satu teori hukum islam yang dipakai oleh ulama madzhab dalam penetapan hukum adalah *sad al-adzaria'ah* yaitu menutup peluang terjadinya akibat buruk atau tindakan preventif atas dampak yang ditimbulkan.

Seorang muslim tentunya mengetahui bahwasannya Allah tidak akan menciptakan suatu penyakit kecuali dengan obatnya. Sebagaimana dijelaskan melalui sebuah hadits yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari dan Imam Muslim dari Jabir bin Abdullah radhiyallahu ‘anhu, dari Rasulullah Shallallahu’alaihi Wassalam, berikut ini:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “*Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit itu obatnya.*” (HR. Al-Bukhari No. 5678).

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَآ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “*Setiap penyakit ada obatnya. Maka bila obat itu mengenai penyakit akan sembuh dengan izin Allah Azza wa Jalla.*” (HR. Muslim No. 5705).

Salah satu jenis kandidat obat yang diprediksi sebagai fitoestrogen dan berpotensi menjadi senyawa antikanker payudara adalah daidzein (7,4'-dihidroksi isoflavon). Daidzein merupakan kelompok isoflavon yang banyak terdapat pada kedelai (Messina dan Messina, 2010). Penelitian secara *in vitro* sebelumnya menunjukkan bahwa daidzein diketahui dapat menginduksi apoptosis pada kultur sel kanker payudara MCF-7 melalui jalur mitokondria dan dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan mengaktivasi transkripsi gen target (Dal-Ho dkk., 2002). Daidzein dapat menghambat proliferasi kultur sel kanker payudara MCF-7, serta berkaitan dengan ekspresi reseptor estrogen alfa (RE $\alpha$ ) (Choi dan Kim, 2013). Daidzein juga mampu menghambat pertumbuhan sel kanker kolon dan menunjukkan aktivitas sitotoksik pada kultur sel BEL-7402 (Han dkk., 2015; Farjadian dkk., 2015). Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa daidzein memiliki aktivitas antikanker pada beberapa sel kanker, terutama pada sel kanker payudara. Hal inilah yang memungkinkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa daidzein sebagai antikanker payudara.

Penelitian *in vitro* memiliki kelemahan yaitu kegagalan meniru kondisi selular secara tepat sehingga menghasilkan kesimpulan yang tidak sesuai dengan keadaan organisme hidup (Cozzini & Luca, 2012). Saat ini telah dikembangkan penemuan kandidat obat antikanker menggunakan pendekatan *in silico*. Pengujian secara *in silico* digunakan sebagai penyambung antara satu tahap ke tahap berikutnya dengan waktu yang singkat, hasil akurat dan biaya yang rendah untuk menentukan efektifitas senyawa (Wijaya, 2015). Menurut Seifert dkk. (2003) metode *in silico* dapat menghemat 130 juta dollar Amerika Serikat dan 0.8 tahun per obatnya.

Uji *In Silico* merupakan uji yang dilakukan dengan simulasi komputer. Uji ini digunakan untuk menemukan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk (Hardjono, 2013). Peran lain dari *In Silico* dalam desain molekul obat adalah membantu memudahkan menghitung sifat molekul yang kompleks melalui algoritma tertentu yang dilakukan dalam bahasa pemrograman. Selain itu desain molekul obat dengan bantuan komputasi dapat mengkaji hal yang tidak dapat dijangkau dalam skala laboratorium, seperti menentukan asam – asam amino yang terlibat dalam reaksi enzimatik (Syahputra dkk., 2014), melihat panjang ikatan dan jenis ikatan kimia yang terlibat dalam reaksi pada desain molekul obat (Arwansyah dkk., 2014), dan melakukan simulasi *molecular dynamic* pada suhu dan waktu tertentu (Sawitri dkk., 2014).

Keuntungannya, peneliti dapat mengetahui lebih awal aktivitas kandidat molekul obat sebelum sintesis dan uji skala laboratorium dilakukan. Hal tersebut untuk menghindari keadaan bahwa senyawa kandidat obat tersebut tidak memiliki aktivitas yang diharapkan. Keuntungan lainnya adalah desain molekul obat melalui pendekatan *in silico* dapat menekan biaya dan meminimalisasi waktu yang diperlukan dalam proses penemuan kandidat molekul obat. Salah satu uji *in silico* adalah dengan melakukan simulasi penambatan molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih (Johan, 2016). Simulasi penambatan dapat membantu dalam pelaksanaan skrining virtual kandidat molekul obat dengan melihat interaksi antara ligan dan reseptor. Interaksi yang dijadikan parameter

adalah dengan mengetahui ikatan antara ligan dengan reseptor, konformasi ligan saat berikatan dengan reseptor, serta evaluasi dengan melihat afinitas ligan dengan reseptor berdasarkan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) (Syahputra, 2015). Metode ini mampu memprediksi energi bebas dari interaksi antara ligan dan reseptor dengan mengevaluasi fenomena penting yang terlibat dalam proses interaksi antarmolekul (Ferreira dkk., 2015). Penambat molekul ini menggunakan algoritma untuk memprediksi energi suatu ikatan secara kuantitatif dan menyajikan data tingkatan afinitas ikatan ligan-reseptor (Ferreira dkk., 2015). Metode ini telah terbukti efektif untuk mengetahui kemampuan suatu senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor pada reseptor estrogen, seperti penelitian Johan (2016) yang mampu memprediksi kemampuan senyawa genistein sebagai ligan untuk reseptor estrogen alfa pada kanker payudara. Dalam penelitian ini penambatan molekul senyawa daidzein digunakan untuk mengetahui kemampuan inhibisi terhadap RE- $\alpha$  pada kanker payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah daidzein bertindak sebagai inhibitor pada RE- $\alpha$  secara *in silico* ?
2. Bagaimana konformasi daidzein dalam kantung ikatan RE- $\alpha$  ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui kemampuan inhibisi daidzein pada RE- $\alpha$  secara *in silico*.
2. Untuk mengetahui konformasi daidzein dalam kantung ikatan RE- $\alpha$ .

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Manfaat teoritis

Untuk memberikan informasi secara *in silico* mengenai daidzein sebagai inhibitor pada RE- $\alpha$ .

## 2. Manfaat praktis

Untuk memberikan informasi mengenai potensi senyawa daidzein yang dapat digunakan sebagai obat antikanker payudara.

### 1.5 Hipotesis

1. Senyawa daidzein merupakan inhibitor untuk RE- $\alpha$
2. Konformasi daidzein dalam kantung ikatan RE- $\alpha$  dapat diidentifikasi dengan jelas dan informatif.





uin

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
SUNAN GUNUNG DJATI  
BANDUNG