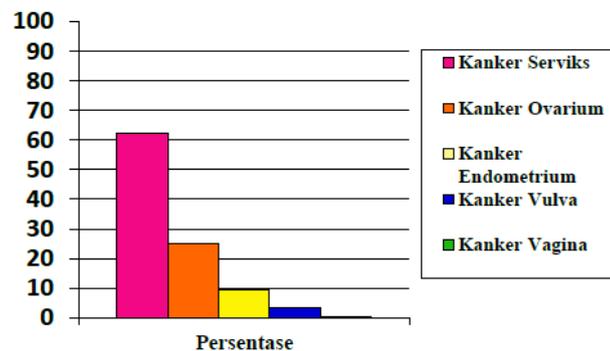


## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan sekelompok penyakit yang disebabkan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkendali (American Cancer Society, 2016). Penyakit kanker menempati posisi kedua di dunia setelah penyakit jantung yang dapat menyebabkan kematian. Kanker termasuk penyakit yang tidak menular tetapi kasus mengenai kanker cenderung terus meningkat setiap tahunnya. Salah satu jenis penyakit kanker yaitu kanker endometrium. Kanker endometrium merupakan tumor ganas yang terjadi akibat pertumbuhan dan perkembangan sel-sel yang berproliferasi secara abnormal di dalam lapisan dalam rahim (endometrium) (Godjali dkk., 2012).



Gambar 1.1 Persentase Kanker Ginekologi di RSUP Sanglah Denpasar (Dewi dan Budiana, 2017)

Pada Gambar 1.1 kanker endometrium menjadi kanker ketiga yang berbahaya diikuti dengan kanker vulva dan vagina. Menurut hasil penelitian Dewi dan Budiana (2017), bahwa kasus kanker endometrium pada periode Agustus 2012-Juli 2014 ditemukan sebanyak 26 kasus. Hasil penelitiannya juga menyatakan bahwa distribusi pasien kanker endometrium terbanyak ditemukan pada usia rata-rata 51-60 tahun. Akan tetapi untuk kanker serviks masih menjadi kanker yang paling berbahaya diikuti dengan kanker ovarium.

Menurut data *Cancer Research UK* (2013), persentase kasus kanker endometrium di Negara Inggris pada tahun 2009-2011 yaitu sebanyak 73 % ditemukan pada wanita berusia antara 40-70 tahun dan sekitar 25% pada usia >75 tahun. Kasus kanker endometrium paling banyak ditemukan pada saat pascamenopause karena hormon progesteron dan hormon estrogen sedikit di produksi oleh ovarium, tetapi sumber hormon estrogen masih terdapat pada jaringan adiposa. Salah satu faktor pada saat pasca menopause yang menderita kanker endometrium yaitu obesitas. Wanita yang mengalami obesitas memiliki kuantitas jaringan adiposa yang lebih tinggi dibandingkan wanita bertubuh normal. Enzim aromatase aktif yang terdapat pada jaringan adiposa berperan dalam mengkonversi androgen adrenal menjadi estrogen di dalam jaringan adiposa pada tubuh wanita yang obesitas. Sehingga wanita yang obesitas akan mengalami peningkatan hormon estrogen didalam tubuhnya. Rahim yang terus menerus terpapar oleh estrogen tanpa ada yang menghambat akan mengalami penebalan epitel yang berujung tumor (Farquar dkk., 1999).

Adapun faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya kanker endometrium yaitu meningkatnya angka harapan hidup wanita, pemakaian estrogen tanpa kombinasi progesteron, dan terapi sulih hormon serta konsumsi makanan tinggi kalori dan lemak atau penderita dengan obesitas (Farquar dkk., 1999). Estrogen adalah faktor pertumbuhan endometrium yang diketahui. Salah satu jenis estrogen dalam tubuh yaitu estradiol yang paling banyak ditemukan dalam tubuh wanita. Estrogen merupakan mikromolekul dengan massa 300 dalton yang menyebabkan estrogen tersebut mudah untuk berdifusi ke dalam sel. Perangsangan estrogen yang berlebihan dengan waktu yang lama tanpa ada yang menghambat akan merangsang pertumbuhan endometrium menjadi jaringan abnormal yang dapat menjadi tumor ganas. Agar estrogen memiliki efek di dalam sel maka estrogen harus berikatan dengan reseptor estrogen (RE) yang berperan sebagai penangkap sinyal yang merupakan makromolekul dan terdapat dalam sitoplasma. Reseptor estrogen disintesis oleh beberapa tipe sel dalam dua *isoform* yaitu RE $\alpha$  dan RE $\beta$ . Tetapi, RE pada sel kanker endometrium lebih banyak ditemukan tipe RE $\alpha$ . Individu dengan overekspresi RE- $\alpha$  akan memicu proses proliferasi berlebih pada sel endometrium

yang dikenal dengan kanker endometrium RE+ (Moverare dkk., 2013). Setelah estrogen dan RE berikatan maka ikatan ini akan masuk kedalam inti sel dan akan berikatan menjadi satu bagian ikatan dalam kromosom pada bagian *acceptor sites*. *Acceptor sites* merupakan kompleks spesifik dari protein kromosom yang akan dikenali oleh kompleks estrogen – RE dan berikatan dengan kompleks estrogen-RE dengan affinitas yang tinggi (Marino dkk., 2006).

Faktor lain penyebab terjadinya kanker endometrium adalah efek samping dari penggunaan tamoxifen sebagai terapi obat pada kanker payudara. Tamoxifen merupakan pengobatan pertama untuk pasien kanker payudara premenopause dengan tumor positif reseptor estrogen (RE $\alpha$ ). Tamoxifen bertindak sebagai antagonis reseptor estrogen yang bersaing dengan estrogen endogen (estradiol) untuk berikatan dengan RE $\alpha$  yang nantinya akan menghambat jalur persinyalan interaksi antara reseptor dengan estradiol pada sel kanker payudara. Risiko kambuhnya kanker payudara dan risiko kanker payudara kontralateral berkurang secara signifikan dengan pengobatan tamoxifen (Davies dkk., 2013).

Meskipun tamoxifen adalah pengobatan yang sangat efektif untuk kanker payudara, obat ini juga memiliki efek samping yang serius. Salah satu efek samping tamoxifen pascamenopause yang paling signifikan dan merugikan adalah kemampuannya untuk meningkatkan kemungkinan pasien mengembangkan sel kanker pada endometrium. Peningkatan risiko kanker endometrium bervariasi dalam beberapa penelitian, berkisar antara 1,5 sampai 6,9 kali lipat. Risiko kanker endometrium tidak dikaitkan dengan dosis tamoxifen harian, namun dengan durasi pemakaian yang lebih lama dan akumulatif. Risiko kanker endometrium pada pengguna tamoxifen meningkat secara signifikan dengan meningkatnya berat badan di antara wanita pascamenopause (Swerdlow dkk., 2005).

Adanya efek samping dari penggunaan tamoxifen sebagai terapi hormon tersebut, menyebabkan kebutuhan obat lain yang memiliki efek samping yang lebih aman. Fitoestrogen merupakan pilihan yang tepat untuk penggunaan estrogen alami yang berasal dari tanaman. Fitoestrogen merupakan hormon tanaman yang diketahui memiliki kandungan non steroid yang memiliki struktur dan fungsinya mirip estrogen. Fitoestrogen mampu membunuh sel –sel kanker dengan cara

menghambat dan memutus jalur persinyalan tertentu yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jalur yang dimaksud adalah proliferasi sel pada kanker endometrium yang berikatan antara estrogen estradiol dengan RE $\alpha$ . Fitoestrogen memiliki struktur menyerupai estrogen estradiol yaitu sama-sama memiliki cincin fenolik sehingga dapat secara langsung berikatan dengan RE $\alpha$  dan berkompetisi dengan estrogen endogen (estradiol) untuk memberikan efek estrogenik/anti estrogenik (Glover dkk., 2006). Fitoestrogen seperti isoflavonoid, stilbene, lignan, dan coumestan banyak ditemukan pada tumbuhan yang dapat dikonsumsi seperti biji gandum, kacang kedelai, dan minyak wijen (Watanabe dkk., 2002).

Pengobatan untuk anti kanker endometrium memang sudah ditemukan seperti kemoterapi, namun memiliki efek samping terhadap kesehatan dan biaya yang sangat mahal. Dengan demikian, perlu adanya obat antikanker yang bertindak sebagai estrogen alami sebagai anti kanker alternatif yang memiliki efek samping yang lebih rendah. Salah satunya dengan pencarian kompetitor estrogen yang berasal dari tanaman berupa fitoestrogen seperti yang dilakukan dalam penelitian ini. Seorang muslim mengetahui bahwasanya Allah SWT tidak akan menciptakan suatu penyakit kecuali Dia juga menciptakan penawar atau obatnya. Seperti firman Allah dalam surat Al-Isra' : 82 dan Asy-Syu'ara' : 80 yang berbunyi :

وَنَزَّلْنَا مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ۖ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

“Dan Kami turunkan dari al-Qur'an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang dhalim selain kerugian.” (QS. Al-Israa': 82).

Dalam surat Al-Isra' ayat 82 telah menjelaskan bahwa Al-Quran secara keseluruhan dapat berfungsi sebagai *syifa'* (obat, penawar atau penyembuh) bagi orang-orang yang beriman dengan alasan bahwa kata min من pada ayat di atas bukan dalam pengertian sebagian, melainkan menunjukkan jenis.

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

*“Dan apabila aku sakit, Dialah (Allah) Yang menyembuhkan aku”*(QS. Asy-Syuara’: 80).

Kalimat “Dan apabila aku sakit, Dialah (Allah) ) yang menyembuhkan aku” dalam ayat diatas menjelaskan bahwasanya hanya Allah SWT yang menyembuhkan segala penyakit. Menurut Tafsir al-Azhar ditegaskan bahwa manusia harus berikhtiar dan berusaha mencari obat, tetapi Allah-lah yang menyembuhkan. Karena di dalam Al-Quran terdapat petunjuk-petunjuk untuk menjaga kesehatan serta terdapat informasi tentang pencegahan agar seseorang tidak terserang suatu penyakit (Malik, 1987).

Hal ini juga dijelaskan dalam beberapa hadits yaitu hadist yang diriwayatkan oleh Abu Dawud dari Abud Darda`radhiallahu`anhu, dari Rasulullah Shallallahu`alaihi Wassallam, Berikut ini :

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عِلْمَةٌ مِّنْ عِلْمَةٍ وَجَهْلَةٌ مِّنْ جَهْلَةٍ

*“Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obatnya, demikian pula Allah menjadikan bagi setiap penyakit ada obatnya. Maka berobatlah kalian dan janganlah berobat dengan yang haram”* (HR. Abu Dawud).

Salah satu fitoestrogen yang dapat digunakan yaitu senyawa kaempferol. Kaempferol merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder dari golongan flavonoid. Kaempferol dapat ditemukan pada tanaman teh, daun sirsak, dan daun jangkang. Penelitian tentang obat anti kanker dari senyawa kaempferol jarang dilakukan. Beberapa penelitian menyebutkan senyawa dari golongan flavonoid seperti kuersetin dan kaempferol memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker. Hal itu ditunjukkan dengan hasil penelitian Vega dkk., (2007) yang menyatakan telah berhasil mengisolasi senyawa kaempferol yang diujikan aktivitasnya untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Adapun hasil penelitian Yoshida dkk., (2008) melaporkan bahwa pengobatan sel kanker dengan senyawa kaempferol dapat menekan populasi sel kanker dengan efek yang rendah pada sel normal dan dapat memperkuat efek toksik dari kemoterapi untuk melawan sel kanker. Kaempferol yang diperoleh dari hasil isolasi tumbuhan juga dapat meningkatkan efek cisplatin (obat antikanker) dalam menurunkan viabilitas

(kelangsungan hidup) sel kanker sehingga sangat memungkinkan untuk digunakan dalam kemoterapi pengobatan kanker dan memberikan efek yang kecil pada sel normal. Oleh sebab itu penelusuran lebih lanjut perlu dilakukan tentang aktivitas senyawa kaempferol untuk menghambat sel kanker lainnya, yaitu pada kanker endometrium.

Selama ini, pendekatan pengembangan obat lebih banyak menggunakan studi *in vitro* dan *in vivo* dimana metode tersebut memerlukan waktu yang lama serta biaya yang mahal. Studi *in silico* merupakan metode pendekatan simulasi penemuan desain obat secara komputasi dengan senyawa baru yang dianggap berpotensi sebagai obat. Penggunaan studi *in silico* pada kimia komputasi dalam pemodelan molekul sebagai desain obat telah mendapatkan momentum yang signifikan (Geldenhuis, 2006). Doking (penambatan) merupakan salah satu metode dari bagian studi *in silico* yang digunakan untuk memprediksikan orientasi antara satu molekul dengan molekul yang lainnya saat terjadi interaksi elektrostatik satu sama lain untuk membentuk ikatan yang stabil (Lengauer dan Rarey, 1996).

Prinsip doking atau penambatan adalah teknik penempatan ligan ke dalam sisi aktif (*binding site*) reseptor yang dilanjutkan dengan evaluasi molekul berdasarkan konformasi struktur dan sifat elektrostatik. Sisi aktif atau *binding sites* merupakan lokasi terjadinya pengikatan antara protein dengan molekul-molekul dan ion-ion pada ligan yang melibatkan residu-residu asam amino yang berperan penting pada pengikatan dengan ligan, sehingga akan terbentuk suatu konformasi stabil dari interaksi ligan dengan reseptor yang akan mempengaruhi struktur dan fungsi dari reseptor (Kroemer, 2003).

Simulasi doking dapat dipergunakan untuk memperoleh pengertian yang lebih baik terhadap mekanisme kerja suatu senyawa kimia atau makromolekul seperti protein, dalam skala molekuler sehingga dimungkinkan untuk mendesain obat berbasis struktur (Ali, 2007). Dalam simulasi doking diperlukan senyawa yang bertindak sebagai ligan (mikromolekul) dan protein reseptor (makromolekul). Ligan merupakan molekul sederhana yang terdapat dalam senyawa kompleks yang bertindak sebagai donor pasangan elektron. Fungsi dari penambatan adalah mencakup pembuatan konformasi-konformasi antara ligan-protein yang disebut

“posisi/pose” yang mungkin pada kantung ikatan protein reseptor. Secara umum program doking melakukan proses pencarian posisi dengan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku. Dari proses simulasi doking akan diperoleh nilai *binding affinity* atau energi ikatan (kkal/mol) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Semakin rendah nilai *binding affinity*, maka akan semakin stabil interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor (Okimoto dkk., 2009).

*AutoDock Vina* merupakan salah satu perangkat lunak untuk penambatan atau doking yang telah dirancang dapat memprediksi bagaimana mikromolekul seperti ligan terikat dalam kantung reseptor estrogen dalam struktur 3D. Pada dasarnya *AutoDock Vina* terdapat dua program utama yaitu *Autodock* yang memiliki fungsi membantu proses penambatan dari ligan ke sekumpulan *grids* yang mendeskripsikan protein yang dituju, sedangkan *AutoGrid* yang membantu perhitungan *grids* tersebut. Hal tersebut dapat digunakan sebagai pedoman metode dalam merancang struktur kimia agar didapatkan ikatan yang lebih baik lagi. Bahan yang telah dipreparasi atau disiapkan dengan parameter *AutoGrid* kemudian dilakukan validasi menggunakan kontrol agonis dan antagonis. Setelah itu, dilakukan penambatan atau doking dan dilakukan analisis visual menggunakan beberapa perangkat lunak lainnya seperti Discovery Studio dan PyMol/1.3 (Lindstrom dkk., 2008).

Adapun ilmu yang menunjang penelitian untuk menemukan desain obat baru dengan *in silico* untuk ahli biologi adalah bioinformatika. Bioinformatika merupakan cabang ilmu yang mencakup penggunaan teknologi komputasi untuk pengumpulan, penyimpanan, analisis, interpretasi penyebaran dan aplikasi data-data biologi molekuler (Nukhairina dkk., 2014). Doking molekuler ini lebih banyak digunakan para peneliti dalam penelitiannya untuk mendesain obat baru terhadap penyakit kanker payudara. Namun, pendekatan pengembangan obat baru menggunakan metode doking molekuler terhadap penyakit kanker endometrium jarang dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran interaksi antara senyawa kaempferol dengan reseptor estrogen alfa yang nantinya dapat dijadikan kandidat obat antikanker. Dengan demikian pendekatan *in silico* sebagai

simulasi penemuan obat baru terhadap kanker endometrium harus terus dikembangkan.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Apakah senyawa kaempferol berpotensi sebagai kompetitor estrogen yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen alfa secara *in sillico*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui potensi senyawa kaempferol sebagai kompetitor estrogen yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen alfa secara *in sillico*.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah :

#### 1. Teoritis

Untuk memperkuat keilmuan dalam bidang bioinformatika yang dikhususkan mengenai fitoestrogen untuk reseptor estrogen alfa (RE $\alpha$ ) kanker endometrium.

#### 2. Praktis

Untuk memberikan informasi mengenai potensi senyawa kaempferol yang dapat dijadikan kandidat kompetitor estrogen sehingga nantinya dapat diteliti lebih lanjut untuk pengaplikasian dari kandidat terapi hormon yang ditemukan.