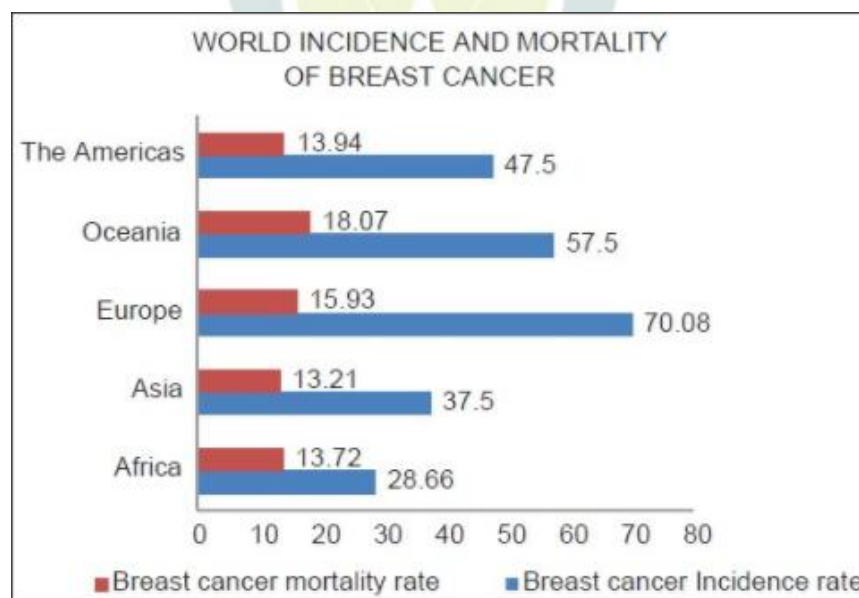


BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian. Kanker diawali dengan terjadinya pembelahan sel secara tidak normal pada bagian organ tubuh tertentu. Kanker payudara adalah jenis kanker dengan pembelahan sel abnormal pada jaringan payudara dan mampu menginvasi beberapa bagian tubuh sekitarnya dan dapat menyebar ke organ lainnya (Liliana., dan Enade, 2015).



Gambar 1. 1. Data Kasus Kanker Payudara Di Dunia Pada Tahun 2012

(Donepudi dkk., 2014)

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi angka kejadian 26 per 100.000 perempuan di Indonesia. Tingginya jumlah penderita kanker payudara di Indonesia, disebabkan karena perubahan gaya hidup yang kurang baik di kalangan masyarakat. Salah satu gaya hidup yang berubah yaitu kebiasaan merokok, cenderung mengonsumsi makanan cepat saji. Menurut Departemen Kesehatan (2007), mengatakan bahwa makanan cepat saji

mengandung bahan pengawet, penyedap, dan pewarna buatan yang dapat menyebabkan beberapa masalah kesehatan salah satunya kanker.

Kasus kanker payudara sudah banyak terjadi baik itu di Indonesia maupun di beberapa negara di Dunia. Berdasarkan Gambar 1.1 menunjukkan bahwa kanker payudara sering terjadi pada beberapa benua di dunia. Kanker payudara yang paling sering terjadi adalah di Benua Eropa dengan angka kematian 70,08 % dan angka kejadian 15,93 %. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang sering ditemui pada wanita di dunia, meliputi 16% dari semua jenis kanker yang diderita oleh wanita. Sebanyak 519.000 wanita dilaporkan mengalami kematian akibat kanker payudara pada tahun 2004 (WHO, 2004).

Kasus kanker payudara, selain disebabkan oleh kebiasaan atau pola hidup yang tidak sehat, kanker payudara juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain salah satunya yaitu hormon estrogen dan reseptor estrogen. Estrogen adalah hormon yang sangat erat dan berpengaruh terhadap fisiologi pada reproduksi wanita. Estrogen mampu menstimulasi proliferasi sel epitel pada kelenjar payudara melalui peningkatan reseptor estrogen dan induksi transkripsi gen yang dimediasi oleh reseptor estrogen. Meningkatnya estrogen dalam tubuh wanita akan berakibat hiperproliferasi sehingga berpotensi menyebabkan kanker payudara (Jordan, 2004).

Reseptor merupakan salah satu makromolekul dengan jaringan sel hidup yang mengandung atom-atom terorganisasi atau gugus fungsional, dan aktif secara kimia serta bersifat spesifik. Reseptor dapat berinteraksi secara reversibel dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsi spesifik dan menghasilkan respon biologis. Dalam hal ini, untuk dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik, molekul obat harus mempunyai faktor sterik dan distribusi muatan yang spesifik pula (Setiajid, 2012).

Reseptor estrogen adalah suatu reseptor inti yang mampu berikatan dengan hormon estrogen di dalam tubuh. Reseptor estrogen terdiri dari dua subunit yaitu reseptor estrogen alfa (RE- α) dan reseptor estrogen beta (RE- β), yang pada masing-masing dari kedua reseptor ini memiliki konsentrasi dan lokalisasi yang berbeda didalam tubuh. Reseptor estrogen berperan dalam memediasi efek dari

hormon endogen dan mampu berikatan dengan hormon estrogen. Terutama pada reseptor estrogen alfa (RE- α) berperan dalam perkembangan payudara dan aktivasi signal pro-proliferasi pada payudara normal dan payudara yang menderita kanker (Caldon, 2014 dalam Bardata, 2017).

Menurut penelitian Johan (2016), mengatakan bahwa ketika reseptor estrogen berikatan dengan estrogen, maka menghasilkan perubahan pada konformasi reseptor, yang akan membentuk ikatan kompleks dan aktif yang akan mempengaruhi transkripsi gen dan mengatur proliferasi sel. Hal ini, akan berakibat pada salah satu titik tangkap pada pengobatan kanker payudara dengan menghambat aktivitas estrogen pada reseptor estrogen alfa (RE- α).

Metode pengobatan yang paling sering dilakukan untuk kanker payudara yaitu operasi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi imunologik. Pengobatan ini bertujuan untuk memusnahkan sel kanker atau membatasi perkembangan penyakit serta menghilangkan gejalanya. Kanker payudara memiliki hubungan yang erat dengan hormon estrogen. Hormon inilah yang dianggap sebagai salah satu faktor penyebab kanker payudara. Terapi hormonal dapat menghambat pertumbuhan tumor yang peka terhadap hormon tersebut dan dapat dipakai sebagai terapi pendamping setelah pembedahan atau kanker stadium akhir pada proses pemulihan (Budiman dkk., 2013).

Pengobatan kanker menggunakan metode kemoterapi, operasi, dan terapi hormonal masih memiliki kelemahan karena selain membunuh sel kanker, metode ini mampu mempengaruhi sel-sel normal dengan tingkat proliferasi cepat, seperti folikel rambut, sumsum tulang dan sel-sel saluran pencernaan, menghasilkan efek samping kemoterapi yang khas. Selain itu, pengobatan kanker payudara menggunakan kemoterapi dan operasi yang sering dilakukan saat ini mampu menyita waktu yang lama dan membutuhkan biaya yang sangat mahal, sehingga tidak sedikit dari beberapa penderita yang memilih untuk tidak mengobatinya lebih lanjut. Karena hal inilah, dibutuhkan metode pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Perkembangan pengetahuan tentang kanker telah menciptakan pengembangan melalui

pendekatan terapi baru dalam mengatasi kanker, khususnya terapi gen atau dengan pemberian antikanker (Wijaya dan Muchtaridi, 2012).

Indonesia merupakan negara dengan hutan tropis terbesar yakni nomor 3 didunia. Hutan hujan tropis ini menyebabkan Indonesia memiliki sumber daya alam hayati yang melimpah, khususnya yaitu kaya akan tumbuhan berkhasiat yang akan digunakan sebagai obat alternatif atau tradisional (Indrawati dan Andita, 2017). Antikanker merupakan obat untuk mencegah dan menghambat pertumbuhan sel-sel pada jaringan tubuh yang tidak normal. Antikanker yang berpotensi sebagai antikanker payudara ialah antikanker yang mengandung senyawa fitoestrogen (Widowati dan Harfia, 2009).

Upaya untuk menemukan beberapa senyawa fitoestrogen biasanya dilakukan dengan metode secara *in vitro* dan *in vivo*. Pada prinsipnya metode secara *in vitro* merupakan jenis pemeriksaan yang biasa dilakukan pada cawan petri, tabung reaksi, piring kultur sel atau diluar tubuh makhluk hidup. Adapun kelemahan menggunakan *in vitro* yaitu kegagalan meniru kondisi selular secara tepat terutama pada mikroba dan harus dilakukan pada tempat dengan lingkungan steril agar menghindari terjadinya kontaminasi. Sedangkan metode menggunakan *in vivo* sangat mengacu pada percobaan yang secara keseluruhan digunakan dalam tubuh organisme hidup sehingga metode ini memiliki kelemahan yaitu keterbatasan dalam mendapatkan organisme hidup, akan menyakiti organisme hidup. Namun, dari beberapa penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* memiliki banyak kelemahan lain diantaranya membutuhkan biaya yang tidak sedikit dengan waktu yang lama dan tingkat kontaminasi dan kegagalannya cukup tinggi (Trifena, 2012). Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan lain yaitu menggunakan bioinformatika yang sering dikenal dengan metode *in silico*.

Bioinformatika adalah gabungan disiplin ilmu biologi, ilmu komputer, informatika, matematika, dan disiplin lain yang terkait menjadi disiplin ilmu tersendiri. Tujuan utamanya adalah mampu memberikan pandangan baru dalam mencapai perspektif global yang menunjang perkembangan bioteknologi di masa depan. Metode bioinformatika berbasis *web* digunakan untuk mencari anotasi (penamaan), pemetaan genom, dan analisis sekuen lanjut lainnya yang dijalankan

secara *online* melalui program yang tersedia secara gratis di *web*. Keunggulan metode tersebut adalah hemat dan dapat menjadi penelitian pendahuluan sebelum percobaan secara nyata dilakukan (Narita dkk., 2012).

Metode *in silico* sebagai cabang bioinformatika, merupakan suatu upaya untuk menemukan obat baru serta mengetahui mekanisme pasti dari suatu ligan terhadap protein reseptor dengan metode penambatan molekuler secara komputasi (Rifa'i, 2012 dalam Puspitasari dkk., 2015). Uji *in silico* mengenai aktivitas reseptor estrogen alfa (RE- α) berdasarkan struktur tiga dimensi target makromolekul diterapkan secara luas untuk mengidentifikasi kemungkinan untuk mengikat target. Prinsip dari perlakuan ini membutuhkan struktur dari molekul target dan senyawa uji. Setiap senyawa uji ditambatkan secara virtual pada molekul target melalui perangkat lunak penambatan yang memodelkan ligan dengan target secara komputasi untuk mendapatkan sifat fisika kimia yang optimal. Adapun kelebihan menggunakan menggunakan metode secara *in silico* yaitu biaya yang dibutuhkan relatif lebih murah, tingkat kegagalannya rendah, data yang dihasilkan lebih akurat, sudah diakui dan digunakan oleh dunia kesehatan seperti farmasi dan kedokteran (Johan, 2016).

Dalam memprediksi orientasi ikatan kandidat obat terhadap target proteinnya sering digunakan doking (penambatan) yang dapat memprediksi afinitas dan aktivitas. Sehingga secara rasional doking memegang peran penting dalam desain obat (Ferwadi dkk., 2017). Penambatan molekuler merupakan sebuah metode yang berkaitan dengan interaksi biologi molekuler untuk mendesain dan penemuan obat tradisional. Begitu juga dalam studi mekanis dengan menempatkan sebuah molekul (ligan) sebagai senyawa target yang lebih spesifik DNA/ protein (reseptor) terutama dalam mode nonkovalen untuk membentuk kompleks yang stabil potensi kemanjuran dan spesifisitas lebih . Informasi yang didapat dari doking molekuler bisa digunakan untuk mengetahui ikatan sebuah senyawa dengan energi bebas dan stabilitas kompleks (Dar dan Shafia, 2017).

Penambat molekuler (*molecular docking*) dilakukan dalam dua tahap yaitu doking molekuler ke dalam sisi pengikat target (identifikasi pose), dan memprediksi seberapa kuat konformasi pengikatan dengan target (skoring). Banyak algoritma

yang relatif kuat dan akurat untuk identifikasi pose (Ballester dan Mitchell, 2010). Algoritma doking molekuler mengeksekusi prediksi kuantitatif dalam pengingkatan energetika dan memberikan urutan ranking doking senyawa berdasarkan afinitas ikatan kompleks reseptor dengan ligan (Ferreira dkk., 2015).

Pada penelitian ini digunakan aplikasi sebagai penambat molekuler yaitu PyRx. PyRx ini digunakan untuk menambatkan reseptor dan senyawa dengan format pdbqt. PyRx ini akan menampilkan nilai energi bebas (*binding affinity*) serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Nilai energi bebas dan nilai RMSD yang akan digunakan sebagai acuan pada penelitian ini (Luthfiyah, 2014). Pada tahap berikutnya menggunakan aplikasi yaitu Discovery Studio. Discovery studio merupakan aplikasi yang biasa digunakan sebagai virtualisasi atau menampilkan interaksi antara ligan dengan reseptornya. Pada tahap yang dilakukan dengan aplikasi discovery studio ini akan dapat ditampilkan beberapa interaksi seperti interaksi hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik (Ramadhani, 2016).

Senyawa yang diyakini memiliki potensi sebagai antikanker payudara yaitu senyawa yang mengandung fitoestrogen. Fitoestrogen adalah tanaman yang diketahui memiliki kandungan non steroid yang struktur dan fungsinya mirip dengan estrogen. Fungsi fitoestrogen sangat beragam jika dilihat kaitannya dengan hormon pada wanita diantaranya mengurangi sakit saat haid, mencegah osteoporosis dan mengatasi kanker payudara (Ariyanti dan Ety, 2016). Salah satu jenis senyawa fitoestrogen yang dituju pada penelitian adalah senyawa formononetin.

Formononetin adalah senyawa turunan dari isoflavon yang merupakan senyawa fitoestrogen. Formononetin ini memiliki fungsi efektif untuk meringankan sindrom menopause serta sesuai keseimbangan hormon dalam tubuh wanita (Wu dkk., 2010). Senyawa ini juga efektif sebagai antikanker untuk mencegah kanker payudara, kanker prostat dan kolon karsinoma. Formononetin merupakan senyawa yang berada dalam beberapa jenis tanaman seperti kedelai, daun katuk, dan semanggi merah. Adapun kelebihan dari senyawa formononetin ini yaitu formononetin termasuk kedalam senyawa fitoestrogen dimana

fitoestrogen memiliki kandungan atau sifat menyerupai hormon estrogen yang dapat memperlancar aktivitas estrogenik terutama pada beberapa organ seperti payudara sehingga senyawa formononetin ini berpotensi sebagai antikanker terutama kanker payudara (Lauwaet dkk., 2010).

Adapun ayat-ayat Al-Qur'an yang sebagaimana telah diingatkan Allah SWT dalam surah al-Israa' ayat 82 berikut ini:

“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 zalim selain kerugian. " (Qs. al-Israa' [17]: 82).

Tafsir ayat menurut Abu Bakar Al Jazairi dan Muhammad Sayyid Thanthawi mengatakan:

“Dengan demikian, ayat tersebut menegaskan bahwa semua kandungan Al Qur'an merupakan obat dan rahmat bagi orang-orang yang beriman”.

Pada proses pengobatan terhadap suatu penyakit juga dapat diaplikasikan sebagaimana yang terdapat pada hadist berikut:

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta'ala.” (HR. Muslim).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana formononetin dapat berikatan dengan reseptor estrogen alfa ?
2. Apakah formononetin secara *In Silico* termasuk sebagai ligan aktif ?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui ikatan formononetin dengan reseptor estrogen alfa.
2. Untuk mengetahui formononetin secara *In Silico* termasuk sebagai ligan aktif .

1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Teoritis

Untuk memperkuat keilmuan dalam bidang bioinformatika yang dikhususkan mengenai senyawa aktif untuk penyembuhan kanker payudara.

2. Praktis

Untuk memberikan informasi mengenai potensi senyawa formononetin yang dapat dijadikan antikanker khususnya pada kanker payudara.

1.5 Hipotesis

1. Senyawa formononetin dapat berikatan dengan reseptor estrogen alfa.
2. Senyawa formononetin merupakan ligan aktif pada reseptor estrogen alfa dengan metode *In Silico*.





UIN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
SUNAN GUNUNG DJATI
BANDUNG