

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Kanker bisa disebabkan oleh kerusakan genetik yang terjadi pada sel sehingga menyebabkan mutasi atau cacat pada pembelahan sel sehingga menyebabkan pembelahan yang tidak terkendali dan proliferasi sel yang tidak normal pada sel-sel didalam tubuh (Jha *et al.*, 2022). Salah satu kanker yang paling tinggi terjadi pada kanker payudara. Kanker payudara merupakan tumor ganas pada jaringan payudara yang dapat timbul pada epitel saluran atau lobulus (Suryani, 2020). Berdasarkan data *Global Center Observatory* (GLOBOCAN) pada tahun 2020 terdapat kasus kanker payudara di seluruh dunia mencapai 2,2 juta (11,7% dari total kasus) dan angka kematian akibat kanker payudara mencapai 684.996 (6,9% dari total kasus) (WHO, 2020). Kanker payudara merupakan kanker pertama terbanyak di Indonesia, dengan jumlah total kasus kanker payudara pada wanita di Indonesia sebanyak 65.858 kasus. Angka kematian akibat kanker payudara di Indonesia dengan jumlah 22.430 (9,6% dari total kasus) dengan menduduki peringkat kedua kematian kanker payudara setelah kanker paru-paru (WHO, 2020).

Terapi yang biasanya digunakan dalam pengobatan kanker payudara yaitu menggunakan tamoxifen. Tamoxifen digunakan sebagai modulator reseptor estrogen selektif menghentikan estrogen untuk terikat ke reseptor sensitif sel kanker di jaringan payudara. Obat ini digunakan pada reseptor-positif karsinoma dan terbukti mencegah kanker payudara pada wanita. Tamoxifen meningkatkan risiko hiperplasia dan neoplasia endometrium karena sudah memiliki aktivitas agonis di endometrium (Katzung *et al.*, 2015).

Fitokimia memiliki peran penting dalam mencegah tahap awal terjadinya kanker pada manusia dengan sel-sel prakanker potensial juga dalam mengatur proliferasi sel dan sinyal apoptosis jalur dalam sel yang ditransformasi sel (George *et al.*, 2021). Flavonoid merupakan senyawa dari bahan alam yang termasuk dalam

kelompok metabolit sekunder tanaman polifenol yang terdapat pada tanaman, buah-buahan, sayuran, dan minuman (Ekalu, 2020). Senyawa flavonoid memiliki aktivitas antikanker dengan mekanisme kerja penghambatan karsinogenesis, inhibisis siklus sel, penghambatan angiogenesis, poliferasi sel dan meknisme apoptosis (Burhan *et al.*, 2019). Flavonoid dengan turunannya memiliki aktivitas antikanker yang digunakan untuk terapi dalam dunia kesehatan (Fatimah *et al.*, 2020). Sub golongan yang terdapat pada flavonoid seperti flavone, flavonol, isoflavone, flavanone, kalkhon dan anthocyanin (Nugroho, 2017).

Reseptor estrogen alfa (ER- α) yang berlebihan dapat mengekspresikan kanker payudara hingga 70%. ER- α merupakan jenis reseptor yang memiliki sifat sebagai antagonis yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Produksi estrogen yang tinggi akan berikatan dengan reseptor estrogen yang ada di jaringan payudara. Reseptor ini digunakan sebagai target *molecular* yang dapat menekan poliferasi sel kanker payudara (Setiawati, 2014). Reseptor tersebut lebih banyak ditemukan pada jaringan payudara dan memiliki kemampuan lebih kuat dalam mengikat estrogen (Reynaldi & Setiawansyah, 2022). Sehingga ER- α dapat dianggap sebagai target potensial untuk penemuan dan pengembangan obat baru untuk kanker payudara (Riivari & Maija, 2014).

Pemodelan molekul untuk desain obat komputasi baru-baru ini digunakan dalam penelitian *in silico*. Metode *in-silico* yaitu metode penambatan molekul dan dinamika molekul, pendekatan *in-silico* dianggap sebagai metode terbaik untuk meningkatkan keakuratan dan kecepatan proses identifikasi obat baru karena dapat mempercepat identifikasi dan optimalisasi senyawa pemandu. Dengan melihat bagaimana ligan dan target berinteraksi, teknik penambatan molekul dan dinamika molekul dapat secara langsung menunjukkan sejumlah kecil molekul dengan afinitas dan selektivitas tinggi (Dinata *et al.*, 2023). Oleh karena itu, meode *in silico* sangat penting dalam desain dan penemuan obat rasional. Tujuan utama dari simulasi penambatan molekul dan dinamika molekul untuk mengidentifikasi kandidat antiestrogen terhadap Reseptor Estrogen- α (ER- α).

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini ialah:

1. Bagaimana afinitas dan interaksi antara turunan senyawa flavonoid terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α) sebagai antikanker payudara ?
2. Bagaimana stabilitas interaksi antara turunan senyawa flavonoid terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α) dengan *molecular dynamics* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini ialah

1. Mencari senyawa turunan flavonoid yang memiliki afinitas dan interaksi terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α) sebagai antikanker payudara dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul
2. Menentukan senyawa turunan flavonoid yang memiliki stabilitas interaksi terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α)

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini ialah penemuan antiestrogen akan memperbanyak jumlah senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antiestrogen dalam mencari kandidat obat kanker baru, terutama pada kanker payudara.

1.5 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa turunan flavonoid mempunyai afinitas dan interaksi terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α).
2. Senyawa turunan flavonoid memiliki stabilitas interaksi terhadap reseptor estrogen alfa (ER- α).

1.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April - Juli 2024 di Laboratorium Kimia Medisinal dan Komputasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Bandung.