

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Kanker Payudara

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker adalah istilah yang mencakup berbagai penyakit yang dapat menyerang berbagai bagian tubuh. Dikenal juga sebagai tumor ganas dan neoplasma, kanker ditandai oleh pertumbuhan sel-sel abnormal yang melampaui batas normal dan kemudian menyebar ke bagian tubuh lain; proses ini disebut metastasis. Metastasis yang luas merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (Lipsick, 2020).

Kanker payudara adalah jenis tumor ganas yang berasal dari sel-sel di dalam payudara. Meskipun lebih umum terjadi pada wanita, kanker payudara juga dapat terjadi pada pria (Maria et al., 2017). Kanker payudara adalah kumpulan keganasan berbeda yang bermanifestasi di kelenjar susu. Karsinoma merupakan sebagian besar kanker payudara, sedangkan sarkoma seperti tumor phyllodes dan angiosarcoma jarang terlihat (Feng et al., 2018).

2.1.2 Gejala Umum Kanker Payudara

Gejala umum kanker payudara meliputi perubahan penampilan atau perasaan pada payudara, puting dan keluarnya cairan dari puting, serta melakukan pemeriksaan payudara secara teratur untuk mendeteksi gejala-gejala ini segera guna mencegah perkembangan penyakit. Kemerahan atau perubahan warna kulit puting atau payudara, serta keluarnya cairan dari puting, juga termasuk dalam gejala kanker payudara (Rondanina et al., 2017). Operasi pada area dinding dada dan bahu dapat memengaruhi kemampuan mendeteksi perubahan pada payudara. Benjolan, massa, penebalan jaringan, atau ketidakteraturan yang terasa sangat berbeda dengan jaringan di sekitarnya harus diidentifikasi sebagai tanda dan gejala selama masa hidup (Ikhuoria & Bach, 2018).

2.1.3 Faktor Resiko Kanker Payudara

Usia, riwayat keluarga, menarche dini, menopause lanjut, nuliparitas, usia lanjut saat hamil pertama kali, dan penggunaan terapi penggantian hormon (HRT) merupakan faktor risiko yang sudah diketahui untuk perkembangan kanker payudara. Telah dikemukakan bahwa faktor risiko yang berkaitan dengan tumor payudara positif reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) melibatkan mekanisme yang terkait dengan paparan hormon endogen, sedangkan etiologi kanker payudara negatif ER dan PR mungkin non-hormonal (Turkoz et al., 2013).

2.1.4 Pencegahan Kanker Payudara

Kanker memiliki dampak sosial dan biaya yang signifikan di seluruh dunia. Kemajuan dalam teknologi pencitraan, diagnostik, dan obat-obatan yang ditargetkan pada sel tumor telah meningkatkan biaya pengobatan, sehingga hanya dapat diakses oleh sebagian kecil pasien. Pencegahan, terutama pencegahan primer, merupakan pendekatan efektif untuk mengatasi tantangan kanker (Valle et al., 2015). Pencegahan juga memiliki dampak luas dan tidak tergantung pada status sosial ekonomi. Selain itu, regulasi dan pendidikan dapat membantu memicu perubahan positif. Dalam beberapa dekade terakhir, pendekatan onkologi telah berubah dari reaktif menjadi proaktif, dengan fokus pada “pengobatan P4” yang mencakup pencegahan, prediksi, personalisasi, dan partisipasi (Flores et al., 2013).

2.2 Tinjauan tentang Skrining Virtual Berbasis Farmakofor

Penemuan molekul bioaktif merupakan proses yang mahal dan memakan waktu dan strategi baru terus dicari untuk mengoptimalkan proses ini. *Virtual Screening* (VS) adalah salah satu strategi terbaru yang telah dieksplorasi untuk mengidentifikasi calon molekul bioaktif. Jumlah teknik dan perangkat lunak baru yang dapat diterapkan dalam strategi ini telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir (da Silva Rocha et al., 2019).

Virtual Screening dapat dikelompokkan menjadi dua kategori besar, bergantung pada informasi struktural yang tersedia. *Structured Based Virtual Screening* (SBVS), sering dilambangkan sebagai VS berbasis target, mencakup metode yang mengeksploitasi struktur tiga dimensi (3D) dari target. Teknik SBVS yang paling banyak digunakan adalah *docking molekuler*, yang menggunakan komplementaritas struktural dan kimia yang dihasilkan dari interaksi antara senyawa mirip fragmen atau mirip obat dan reseptor targetnya, memprediksi pose ligan yang disukai di tempat pengikatan melalui penggunaan ligan (Torres et al., 2019)

Ligand Based Virtual Screening (LBVS) bergantung pada informasi struktural dan sifat fisikokimia dari struktur kimia dari molekul aktif dan tidak aktif yang diketahui, yang diperiksa berdasarkan prinsip kesamaan molekul. Oleh karena itu, hubungan antara senyawa dalam perpustakaan tertentu dan satu atau lebih bahan aktif yang diketahui diperiksa dengan pengukuran kemiripan menggunakan deskriptor molekuler yang sesuai. Pengukuran ini dapat dilakukan berdasarkan deskriptor 1D dan 2D, umumnya mengkodekan informasi tentang sifat kimia senyawa dan fitur topologinya dan deskriptor 3D yang terkait dengan bidang molekuler, bentuk dan volume dan farmakofor (Vázquez et al., 2018).

Validasi *Virtual Screening* dilakukan dengan menerapkan fitur farmakofor keseluruhan ligan asli terhadap senyawa aktif dan pengecoh. Validasi dilakukan dengan

mengamati nilai senyawa hit dan kurva ROC yang mempunyai nilai AUC lebih dari 0,5 dan EF lebih dari 1,0 serta dengan menghitung parameter validasi pengayaan klasik lainnya seperti nilai Sensitivitas, Spesifitas, Akurasi, Yield of Activities, dan nilai GH (Perricone et al., 2017).

Parameter-parameter yang berlaku pada tahap validasi:

1. *Enrichment Factor* (EF)

Enrichment Factor (EF) adalah ukuran yang digunakan untuk mengevaluasi seberapa efektif virtual screening dalam mengidentifikasi senyawa aktif dari suatu kumpulan data. EF menggambarkan kemampuan virtual screening untuk memilih subset senyawa yang memiliki potensi tinggi sebagai senyawa aktif (hit compound). Semakin tinggi nilai EF, semakin baik kemampuan VS dalam mengkonsentrasikan senyawa aktif di bagian atas daftar hasil (Muttaqin et al., 2020).

2. Akurasi (ACC)

Akurasi menggambarkan seberapa banyak molekul yang diklasifikasikan dengan benar. Ini dihitung sebagai rasio antara jumlah senyawa yang benar positif (true positive, TP) dan total senyawa aktif dalam database. Nilai sensitivitas, yang berkisar dari 0 hingga 1, menunjukkan sejauh mana pencarian berhasil. $Se = 0$ berarti pencarian gagal menemukan senyawa aktif apa pun dalam database, sementara $Se = 1$ menunjukkan bahwa semua senyawa aktif berhasil ditemukan.

3. Spesifitas (Sp)

Spesifitas adalah ukuran yang menunjukkan seberapa baik senyawa yang benar-benar tidak aktif dapat dikenali dan ditolak dengan benar selama proses virtual screening. Nilai spesifitas berkisar antara 0 hingga 1, dan menggambarkan persentase senyawa yang benar-benar tidak aktif. Ketika $Sp = 0$, itu menunjukkan skenario terburuk di mana semua senyawa tidak aktif salah diklasifikasikan sebagai aktif. Sebaliknya, $Sp = 1$ menunjukkan bahwa semua senyawa tidak aktif telah berhasil ditolak dengan benar.

4. Yield of activities (Ya)

Yield of activities merujuk pada jumlah senyawa yang berhasil diidentifikasi sebagai hasil aktif (hit compounds) selama proses penyaringan. Hasil ini mencakup senyawa-senyawa yang berpotensi berinteraksi dengan target dan mungkin memiliki efek farmakologis yang diinginkan. Ketika yield memiliki nilai yang baik, itu menunjukkan bahwa proses virtual screening berhasil mengkonsentrasikan senyawa aktif di bagian atas daftar hasil.

5. Sensitivitas (Se)

Sensitivitas adalah ukuran yang menunjukkan seberapa baik senyawa yang benar-benar aktif dapat dikenali selama proses penyaringan. Ini dihitung sebagai rasio antara jumlah senyawa positif sejati (true positive, TP) yang berhasil diambil dan total jumlah senyawa aktif dalam database. Dengan kata lain, kepekaan menggambarkan sejauh mana pencarian berhasil mengidentifikasi senyawa aktif. Nilai kepekaan berkisar antara 0 hingga 1, di mana $Se = 0$ berarti pencarian gagal menemukan satu pun senyawa aktif dalam database, sementara $Se = 1$ menunjukkan bahwa semua senyawa aktif berhasil ditemukan.

6. Goodness of Hit-list (GH)

GH menggabungkan sensitivitas, spesifitas, dan hasil aktif sebagai metrik evaluasi model farmakofor. Ini mempertimbangkan baik rasio senyawa aktif yang benar maupun rasio senyawa tidak aktif yang benar. Biasanya, jumlah senyawa aktif memiliki bobot lebih tinggi daripada senyawa tidak aktif dalam daftar hasil. Misalnya, jika kita memiliki 3 dari 4 senyawa aktif yang benar (Y_a) dan hanya 1 dari 4 senyawa tidak aktif yang benar (Se), maka nilai GH akan tinggi. Oleh karena itu, GH mencerminkan kombinasi nilai tinggi untuk sensitivitas dan nilai rendah untuk rasio negatif palsu.

2.3 Molecular Dosing

Molecular Docking adalah teknik komputasi yang memprediksi afinitas pengikatan ligan dengan protein reseptor. Meskipun memiliki potensi kegunaan dalam penelitian nutraceutical, ia telah berkembang menjadi alat yang hebat untuk pengembangan obat. Zat bioaktif yang disebut *nutraceuticals* terdapat dalam sumber makanan dan dapat digunakan dalam pengelolaan penyakit. Menemukan target molekulernya dapat membantu dalam penciptaan terapi baru yang spesifik untuk penyakit (Agu et al., 2023).

Ada beberapa alat komputasi dan algoritma yang tersedia untuk teknik docking molekuler, baik komersial maupun gratis. Program *docking* yang paling umum digunakan antara lain AutoDock Vina, Discovery Studio, Surflex, AutoDock GOLD, Glide, MCDock, MOE-Dock, FlexX, DOCK, LeDock, rDock, ICM, Cdcker, LigandFit dan FRED. Di antara program-program ini, AutoDock Vina, Glide, dan AutoDock GOLD telah diidentifikasi sebagai pilihan peringkat teratas dengan skor terbaik. Selain itu, beberapa program ini efektif dalam memprediksi *Root Mean Square Deviations* (RMSDs) yang berkisar antara 1,5 hingga 2 Å (Bissantz et al., 2000).

2.4 Database Zink Natural Product

Database Zink Natural Product merupakan salah satu protokol jaringan lapisan aplikasi (*application layer*) yang menyediakan informasi secara gratis dan terbuka untuk umum. Menurut hasil penelitian (Sorokina dkk., 2021) pada tahun 2021 diketahui bahwa *Database Zink Natural Product* memiliki banyak keunggulan diantaranya pengguna dapat mengakses informasi dengan mudah tanpa harus *log in*; *web* pencarian sederhana dan beragam; data dapat diunduh dalam berbagai format; memiliki fasilitas integrasi dalam alur kerja; mudah dibawa dan diterapkan pada instalasi lokal.