

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Pada tahun 2018 Globocan (*Global Burden Cancer*) menyebutkan kasus baru kanker di dunia mencapai 18,1 juta kasus, dengan tingkat kematian terbesar mencapai 9,6 juta. Data tersebut menyatakan satu dari lima laki-laki dan satu dari enam perempuan di dunia mengidap kanker. Kemudian data tersebut menyatakan satu dari delapan laki laki dan satu dari sebelas perempuan, meninggal dunia akibat kanker (Globocan, 2021).

Prevalensi kanker di Indonesia mencapai 136.2/100.000 penduduk, dari data tersebut membuat Indonesia berada di urutan ke 8 di Asia Tenggara dan urutan ke 23 dari 48 negara di Asia. Angka kejadian kanker pada perempuan Indonesia tertinggi pada kanker payudara dengan angka kasus sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kasus kematian 17 dari 100.000 penduduk. Data yang di keluarkan oleh Globocan pada tahun 2020 menyatakan jumlah kasus kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Dengan jumlah kasus kematian lebih dari 22 ribu jiwa kasus. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia di tahun 2022 menyatakan kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah kasus kanker terbanyak dibandingkan dengan kanker lainnya. Tidak hanya itu kanker payudara juga menjadi salah satu penyumbang kematian pertama akibat kanker (Globocan, 2021).

Pertumbuhan kanker payudara dimulai dari sel normal yang mengalami transformasi proliferasi. Kanker payudara menyerang jaringan payudara, termasuk kelenjar susu, kelenjar susu dan jaringan pendukung payudara. Kanker payudara merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan di Indonesia. Salah satu faktor yang mempengaruhi kanker payudara adalah reseptor estrogen. Estrogen dan reseptornya berperan terhadap efek biologis seperti asal mula pembentukan sel, perkembangan malignan, dan apoptosis sel. Tingkat estrogen yang tinggi dan reseptor α -estrogen (hER- α) yang diekspresikan secara berlebihan sering ditemukan pada sebagian besar kanker payudara. Menurut Movere-Skrtec et al. (2013), individu dengan overekspresi ER- merangsang proses proliferasi sel payudara yang berlebihan yang dikenal dengan kanker payudara ER+. Hampir 80% kasus kanker payudara melibatkan kanker payudara dengan ER+ (Ikhtiarudin et al., 2022).

Terapi lini pertama menggunakan metabolit aktif antiestrogen, salah satunya adalah tamoxifen yang merupakan modulator reseptor estrogen selektif (SERM) dari kelompok triphenylethylene yang menjadi obat lini pertama kanker payudara. Tamoxifen merupakan jenis terapi anti-estrogen yang lebih sering digunakan untuk mengurangi angka kematian penderita kanker payudara (Ikhtiarudin et al., 2022).

Namun Pasien yang mengidap penyakit kanker seringkali memiliki kualitas hidup yang buruk hal tersebut akibat dari penyakit itu sendiri maupun efek samping dari pengobatan. Beberapa dari wanita yang mendapat terapi dengan tamoxifen dan trastuzumab menunjukkan adanya penurunan respon, hingga tidak memberikan respon terhadap pengobatan kemoterapi kanker payudara. Kemungkinan hal ini diakibatkan adanya resistensi. Sekitar 40% pasien yang akhirnya kambuh dan meninggal akibat resistensi setelah terapi selama 7-10 bulan (Ring *et al*, 2004; Wind *et al*, 2011). Hal tersebut membuat penemuan-penemuan *lead compound* yang memiliki aktifitas sebagai antikanker selalu diupayakan dan terus berlanjut.

Perkembangan pengobatan kanker payudara harus diarahkan pada target yang spesifik dan selektivitas yang tinggi dalam pengobatan kanker payudara dengan menggali potensi bahan alam yang efektif. Antosianin merupakan salah satu metabolit sekunder flavonoid yang tersebar luas di alam. Senyawa ini mempunyai efek farmakologis sebagai antitumor, antikanker dan antiproliferatif (Prasetiawati *et al.*, 2021). Tidak hanya itu antosianin dapat bekerja dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, pengendalian obesitas. Antosianin juga memiliki kemampuan dalam meningkatkan/memperbaiki indra penglihatan, juga dapat berperan sebagai antiinflamasi, pencegahan diabetes, penghambatan sel tumor serta mencegah penyakit neurologis (Ifadah *et al.*, 2021). Ada sekitar 600 jenis antosianin yang diekstraksi dari tumbuhan. Setiap jenis antosianin jenis menunjukkan perbedaan terbesar dalam jumlah gugus hidroksil atau gugus gula yang terkait dengan struktur molekul atau posisi ikatan (Barba-Espín *et al.*, 2017).

Dari penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ekstrak etanol beras hitam menunjukkan adanya potensi sebagai antikanker payudara. Potensi antikanker ditunjukkan oleh kelompok hewan uji yang telah diinduksi kanker payudara dan diterapi dengan ekstrak etanol beras hitam menunjukkan penurunan signifikan protein CA 15-3. Ekstrak etanol beras hitam (*Oryza sativa* L. Indica) mengandung senyawa antosianin yang mempunyai efek sitotoksik terhadap kanker (Abidin, 2017).

Studi *in silico* dengan metode penambatan molekul (*docking*) merupakan tahapan secara komputasi dalam pencarian senyawa/ligan yang sesuai secara geometris dan energi terhadap

situs pengikatan protein. Metode ini digunakan untuk mensimulasikan interaksi suatu molekul dengan protein targetnya. *Docking* digunakan dalam memprediksi ikatan antara kandidat obat dengan protein targetnya. Simulasi ikatan ini dapat digunakan dalam prediksi afinitas dan aktifitas suatu molekul. Oleh karena itu *Docking* memegang peranan penting pada perkembangan penemuan obat maupun desain obat secara rasional. Tujuan utama dari simulasi penambatan molekul untuk mengidentifikasi kandidat antiestrogen terhadap Reseptor Estrogen- α (ER- α).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini ditujukan untuk menemukan kandidat obat kanker payudara dari senyawa antosianin yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Pada penelitian ini dilakukan simulasi penambatan molekul senyawa antosianin terhadap Reseptor Estrogen- α (ER- α), sebagai rangkaian pencarian kandidat obat antikanker payudara dengan obat golongan Tamoxifen sebagai pembanding.

I.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah senyawa antosianin memiliki afinitas terhadap reseptor estrogen- α dengan metode penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul?
2. Apakah senyawa antosianin yang memiliki afinitas terhadap reseptor estrogen- α berpotensi sebagai *lead compound* antiestrogen?

I.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang diinginkan dalam penelitian ini ialah :

1. Mencari senyawa antosianin yang memiliki afinitas terhadap reseptor estrogen- α dengan metode penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul.
2. Menentukan senyawa antosianin yang pontensial sebagai *lead compound* antiestrogen terhadap Reseptor Estrogen- α .

I.4. Manfaat Penelitian

Penemuan antiestrogen akan memperkaya jumlah senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antiestrogen dalam pencarian kandidat obat kanker baru, terutama pada kanker payudara.

I.5. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa antosianin mempunyai afinitas yang baik terhadap reseptor estrogen alfa.

2. Senyawa antosianin memiliki aktifitas sebagai antikanker payudara melalui antagonis reseptor estrogen alfa.

I.6. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari 2023 di Laboratorium Kimia Medisinal dan Komputasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Bandung.