

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum dijumpai di kalangan wanita di seluruh dunia, meliputi 16% dari semua jenis kanker yang dialami oleh semua wanita (Siburian dan Wahyuni, 2012). Berdasarkan data dari Globocan, Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan jumlah kasus baru tertinggi yaitu 43,3% dengan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%, dari total jenis kanker yang ada. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2014 jumlah kejadian kanker payudara di Indonesia tahun 2014 sebanyak 48.998 kasus. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 0,5 per 1000 perempuan (Kemenkes RI, 2015). Prevalensi kejadian kanker paling tinggi terdapat di wilayah DI Yogyakarta, yakni mencapai 4,1%, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan angka rata-rata nasional. Prevalensi selanjutnya terdapat di Provinsi Jawa Tengah dan Bali, yakni sebesar 2,1% dan 2,0%, serta Sumatera Barat berada di peringkat ke-6 dengan angka sebesar 1,7%. Di Sumatera Barat, kasus kanker payudara mencapai 2.285. (Rikesdas. 2015).

Di Indonesia, kanker payudara diperkirakan akan segera menjadi jenis kanker yang paling umum pada wanita. Hal ini disebabkan karena sebagian besar kasus kanker yang ditemukan telah ada pada tahap lanjut, dimana penyembuhan menjadi sulit dilakukan (Manuaba, 2010). Penanganan yang lambat pada kanker payudara akan menyebabkan terjadinya komplikasi-komplikasi seperti penyebaran pada jaringan sekitarnya melalui saluran getah bening dan pembuluh darah ke organ-organ lain seperti paru-paru, penyebaran ke tulang menyebabkan patah tulang yang tidak normal, nyeri berkepanjangan dan peningkatan kadar kalsium

dalam darah, penyebaran ke paru-paru akan mengganggu fungsi pernafasan pada paru-paru dan penyebaran pada otak akan mengganggu persepsi dan indera, dan berujung pada kematian. Penyebaran pada tulang terjadi pada 70% pasien kanker payudara yang sudah lanjut (Oehadean, 2008).

Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007 menunjukkan kejadian tumor mammary sebanyak 8.227 kasus (16,85%) dan sekitar 60-70% pasien datang pada tahap lanjut, III atau IV sehingga hampir setengah dari jumlah kejadian tumor mammary berakhir dengan kematian (Hikmati dan Adriani, 2013). Salah satu jenis tumor yang prevalensinya terus bertambah adalah tumor payudara, di dunia sendiri tumor payudara menduduki peringkat kedua tumor yang paling banyak dialami sekitar 11,9 % dari seluruh kasus tumor. Kasus tumor payudara yang baru terdiagnosis sekitar 1,7 juta di tahun 2012 menunjukkan peningkatan signifikan dibanding tahun-tahun sebelumnya. Tumor payudara juga merupakan penyebab kematian utama kasus tumor pada perempuan yaitu 522.000 kematian di tahun 2012 (Rossalia dan Muhammad, 2016). Menurut studi Taha (2010) di rumah sakit utama pusat haji Adam Malik Medan, ditemukan bahwa ada banyak pasien dengan kanker payudara tahap akhir yang pertama kali datang untuk pemeriksaan ke layanan kesehatan. Persentase pasien dengan stadium IV adalah 39,7%, sementara persentase pasien dengan stadium IIIB adalah 34,2%. Menurut Lenggogeni tahun 2015, ditemukan tingkat kejadian kanker di Sumatera Barat (5,6%) yang lebih tinggi daripada rata-rata nasional (4,3%). Ini menempatkan provinsi ini pada peringkat keenam tertinggi di antara 33 provinsi di Indonesia berdasarkan data Riskesdas Nasional tahun 2008. Pada tahun 2010, kanker payudara merupakan jenis yang paling umum dari semua kasus kanker di RSUP dr. M. Djamil Padang. Jumlah kasus kanker payudara di Rawat Jalan RSUP dr. M. Djamil pada tahun 2010 sebanyak 1758 kasus, sementara di Rawat Inap sebanyak 209 kasus. Di Rawat Inap, ada 11% pasien (22 orang) yang berusia di bawah 30 tahun, dengan usia termuda adalah 22 tahun. Bahkan, di Rawat Jalan, pasien termuda yang menderita kanker payudara adalah 15 tahun.

Mayoritas pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat/RSUP dr. M. Djamil berasal dari Kota Padang (54%) (Lenggogeni, 2011).

Menurut Dyanti, dkk pada tahun 2015 ditemukan bahwa ada enam faktor yang memiliki hubungan yang signifikan dengan keterlambatan pemeriksaan dini kanker payudara dalam mengakses layanan kesehatan awal yaitu level pendidikan, level pengetahuan, aksesibilitas biaya, paparan informasi/media massa, perilaku deteksi dini dan dukungan suami/keluarga. Sebagian besar kasus baru kanker payudara yang ditemukan sudah berada pada stadium akhir sehingga hal ini sangat mempengaruhi tingkat kesembuhan pasien (Abdullah, Tangka, Rottie, 2013).

Penderita kanker payudara yang mendapatkan bantuan yang kurang dari suami/keluarga berisiko 4,35 kali untuk mengalami keterlambatan dalam pemeriksaan awal ke layanan kesehatan. Efek dari bantuan keluarga terhadap kesehatan dan kesejahteraan berfungsi bersamaan. Secara khusus, kehadiran bantuan keluarga yang cukup terbukti terkait dengan penurunan angka kematian, pemulihan yang lebih mudah dari penyakit, fungsi kognitif, fisik dan Kesehatan emosional. Selain itu, pengaruh positif dari bantuan keluarga adalah pada penyesuaian terhadap peristiwa dalam kehidupan yang penuh tekanan (Setiadi, 2013).

Di Indonesia sekitar 65% masyarakat mengunjungi dokter pada tahap akhir, ini menunjukkan bahwa penderita kanker payudara terlambat mengetahui kanker yang mereka alami. Besarnya persentase penderita yang datang berobat pada tahap akhir menunjukkan kurangnya perilaku deteksi dini yang dilakukan oleh wanita, begitu juga dengan kurangnya kesadaran wanita serta pemahaman tentang kanker payudara terutama pada wanita yang memiliki faktor risiko terhadap kanker payudara dan deteksi dini, kurang diterapkan sehingga sebagian besar wanita datang dalam kondisi kanker payudara pada tahap akhir. Oleh karena itu, deteksi dini dan pemahaman akan faktor risiko menjadi sangat penting dilakukan secepat

mungkin sehingga tingkat kematian akibat kanker payudara dapat ditekan (Angraeni, Ngatimin, Arsin, 2014).

Terapi sistemik untuk kanker payudara non metastasis dibagi berdasarkan tiga subtipe kanker payudara yang berbeda. Ketiga subtipe tersebut mencakup reseptor hormon positif, yang melibatkan reseptor estrogen alfa (estrogen receptor alpha, ER α) dan reseptor progesteron (progesteron receptor, PR), reseptor hormon negatif yang melibatkan human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Penyebutan informasi ini dapat ditemukan dalam referensi dari Changavi et al., 2015, serta Waks & Winer, 2019.). Aktivasi ketiga reseptor ini memulai serangkaian jalur persinyalan khusus yang memicu perkembangan dan kemajuan sel kanker payudara (Acharya et al., 2019). Dalam rangka terapi sistemik, terdapat dua pendekatan utama yang digunakan, yaitu kemoterapi dan terapi hormon. Beberapa agen yang sering digunakan dalam kedua pendekatan ini adalah tamoxifen, paclitaxel, dan docetaxel (Israel et al., 2018; Waks & Winer, 2019). Namun, perlu dicatat bahwa agen-agen terapi sistemik ini seringkali memiliki tingkat toksisitas yang tinggi dan dapat menyebabkan efek samping yang signifikan yang memengaruhi kualitas hidup pasien kanker payudara (Chan & Ismail, 2014; Waks & Winer, 2019). Selain itu, perkembangan resistensi terhadap kemoterapi, yang dapat terjadi karena mutasi pada sel kanker, juga merupakan tantangan yang signifikan dalam pengobatan kanker payudara (Israel et al., 2018). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut tentang agen antikanker yang berasal dari berbagai sumber menjadi sangat penting (Abd El-Hack et al., 2019). Tujuannya adalah untuk menemukan alternatif terapi yang lebih efektif dan memiliki efek samping yang lebih rendah, serta untuk mengatasi masalah resistensi yang sering timbul selama pengobatan.

Beberapa penelitian difokuskan pada penggunaan fitokimia yang terdapat dalam tumbuhan herbal sebagai kandidat potensial untuk mengatasi kanker payudara (Shareef et al., 2016). Sebagai contoh, penelitian oleh Xu et al. (2019) mengungkapkan bahwa senyawa-senyawa flavonoid memiliki

potensi yang signifikan dalam menghambat proliferasi sel dan aktivitas molekuler yang terkait dengan kanker payudara. Selain flavonoid, senyawa triterpenoid seperti toosendanin juga telah dilaporkan memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan mengurangi ekspresi gen yang mengatur jalur pertumbuhan sel tersebut (Kai et al., 2018).

Dalam tiga puluh lima tahun terakhir, kebutuhan akan penelitian tentang senyawa antikanker lainnya telah semakin meningkat (Talero et al., 2015). Hal ini mendorong perluasan penelitian untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa kandidat baru yang berpotensi dalam pengobatan kanker. Salah satu sumber alternatif yang telah dilaporkan mengandung senyawa bioaktif yang memiliki potensi antikanker adalah mikroalga (Abd El-Hack et al., 2019; Talero et al., 2015). Mikroalga memiliki beberapa keunggulan, termasuk kandungan fitokimia yang lebih tinggi dibandingkan dengan tumbuhan lainnya (Prabakarana et al., 2018). Sebagai contoh, mikroalga *Spirulina platensis* telah ditemukan memiliki sifat terapeutik, termasuk kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker (Zaid et al., 2015). Mikroalga *Spirulina platensis* kaya akan nutrisi seperti protein, karotenoid, asam lemak esensial, vitamin, dan mineral (Koničková et al., 2014). Keberlimpahan pigmen alami dalam *Spirulina platensis* juga menjadikannya spesies mikroalga yang penting (Sommella et al., 2018).

Pigmen yang terdapat dalam mikroalga *Spirulina platensis* terbagi menjadi dua kelas, yaitu C-fikosianin dan karotenoid. Pigmen utama yang dominan dalam *Spirulina platensis* adalah C-fikosianin, dengan konsentrasi sebesar 251,2 mg/g dari biomassa kering. Selain itu, dalam kelas karotenoid, *Spirulina platensis* mengandung senyawa seperti trans- β -karoten (2,30 mg/g biomassa kering), 9-cis- β -karoten (0,38 mg/g biomassa kering), trans-zeaxanthin (1,27 mg/g biomassa kering), dan trans-diatoxanthin (0,26 mg/g biomassa kering). Keberadaan pigmen-pigmen ini memiliki kontribusi yang signifikan dalam berbagai aktivitas biologis seperti antioksidan, antikanker,

antiinflamasi, antiobesitas, dan neuroproteksi yang terdapat dalam *Spirulina platensis* (Morançais et al., 2018; Park et al., 2018).

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa serbuk pigmen C-fikosianin yang berasal dari mikroalga *Spirulina platensis* memiliki kemampuan untuk menghambat proliferasi, metastasis, dan angiogenesis, serta memicu apoptosis pada sel kanker payudara (Bharathiraja et al., 2016; Jiang et al., 2018; Li et al., 2010; Ravi et al., 2015). C-fikosianin mampu menghambat proliferasi sel dengan memperlambat progresi siklus sel melalui pengaturan jalur siklin D1 dan CDK2 (Jiang et al., 2018). Selain itu, pigmen ini juga berperan dalam memicu apoptosis pada sel kanker payudara dengan mengurangi aktivitas jalur persinyalan MAPK (Ravi et al., 2015). Fikosianobilin, yang merupakan komponen tertrapirrol dalam C-fikosianin, juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker dengan menghambat pertumbuhan sel kanker pankreas (Koničková et al., 2014).

Pendekatan *in silico* dan pemodelan molekuler dalam desain obat telah menjadi topik riset yang sangat diminati saat ini, terutama karena efisiensi yang tinggi dalam hal waktu dan biaya (Wadood et al., 2013). Studi *in silico* memungkinkan pengeksplorasian aktivitas biologis senyawa dengan cara memeriksa afinitasnya terhadap reseptor (Muchtaridi et al., 2017). Pendekatan ini membantu dalam memahami karakteristik ligan dalam konteks pengikatan protein target dan proses biokimia yang terlibat, dan ini sering dilakukan melalui teknik molecular docking. Proses docking ini melibatkan dua tahap utama: (1) prediksi konformasi, posisi, dan orientasi ligan dalam sisi pengikatan protein; (2) pengujian afinitas pengikatan (Meng et al., 2012).

Banyak penelitian *in silico* yang telah menginvestigasi interaksi senyawa fitokimia dari tumbuhan dengan reseptor hormon kanker payudara sebelumnya, seperti yang dilaporkan oleh Muchtaridi et al. (2017). Penelitian ini mencakup simulasi pembentukan kompleks antara protein reseptor ER α (Kode PDB: 3ERT) dengan senyawa-senyawa kalkon. Pemilihan ER α dengan kode PDB 3ERT didasarkan pada parameter dan resolusi yang baik. Penelitian lain yang relevan dilakukan oleh Pratama et

al. (2019), yang mensimulasikan senyawa turunan pinostrobin, yang termasuk dalam kelompok senyawa flavanon, dengan PR (Kode PDB: 3D90). Sementara itu, Widowati et al. (2019) melakukan simulasi senyawa turunan flavonoid dengan HER2 (Kode PDB: 3PP0).

Namun, penelitian yang mensimulasikan *molecular docking* antara pigmen mikroalga *Spirulina platensis* dan reseptor hormon kanker payudara masih terbatas dalam literatur. Dalam konteks ini, penelitian ini bertujuan untuk mensimulasikan interaksi antara reseptor hormon kanker payudara, yaitu ER α (Kode PDB: 3ERT), PR (Kode PDB: 3D90), dan HER2 (Kode PDB: 3PP0), dengan peptida aktif yang berasal dari pigmen C-fikosianin. ER α dan PR mewakili jenis kanker payudara dengan reseptor hormon positif (HR+), sementara HER2 merupakan target untuk kanker payudara dengan reseptor hormon negatif (HR-) (Wahba & El-Hadaad, 2015; Waks & Winer, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana Aktivitas Peptida Aktif Rantai Beta Fikosianin *Spirulina platensis* sebagai Kandidat Antikanker Payudara menggunakan Pendekatan *In Silico*?”. Rumusan masalah umum tersebut dapat diperinci menjadi pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana toksisitas peptida yang dihasilkan melalui hidrolisis enzimatis secara *in silico*?
2. Bagaimana interaksi molekuler, energi afinitas, dan sisi pengikatan dari peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*?
3. Bagaimana potensi peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian secara umum adalah untuk menganalisis aktivitas peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis toksisitas peptida hasil hidrolisis enzimatis secara *in silico*
2. Menganalisis interaksi molekuler, energi afinitas, dan sisi pengikatan dari peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*.
3. Mengetahui potensi peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai aktivitas peptida aktif rantai beta fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara berdasarkan pendekatan *In Silico*.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri dari lima bab utama. Bab I memuat pendahuluan yang tersusun atas latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Bab II merupakan kajian pustaka yang mengemukakan teori dan informasi yang berkaitan dengan penelitian seperti mengenai kanker payudara, *Spirulina platensis*, dan *molecular docking*. Bab III berisi tentang metode penelitian yang memuat waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. BAB IV yaitu temuan dan pembahasan, yang memaparkan dan menjelaskan hasil penelitian berupa informasi studi *in silico* mengenai aktivitas peptida aktif rantai beta

fikosianin *Spirulina platensis* sebagai kandidat antikanker payudara meliputi validasi *molecular docking*, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan reseptor dan ligan, interaksi molekuler dan afinitas pengikatan peptida aktif dengan reseptor, serta prediksi *in silico* peptida aktif sebagai inhibitor kompetitif. Bab V memuat kesimpulan yang mencakup rangkuman temuan penelitian yang menjawab rumusan masalah penelitian dan saran peneliti untuk penelitian selanjutnya.