

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah golongan penyakit yang timbul akibat dari pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali (Tyagi *et al.*, 2017). Pertumbuhan sel yang tak terkendali tersebut disebabkan oleh adanya kerusakan pada DNA, menyebabkan mutasi gen yang mengontrol pembelahan sel (Morihito *et al.*, 2017). Kanker memiliki banyak macam jenis dan dapat tumbuh menyebar di berbagai area pada tubuh. Misalnya kanker payudara yang mulanya tumbuh di payudara, akan tetap disebut kanker payudara meskipun dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya.

Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) diketahui bahwa pada Tahun 2020 terdapat 396.914 kasus baru dengan jumlah penderita kanker yang meninggal sebanyak 234.511 kasus di Indonesia. Kanker sendiri juga merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Penyakit kanker payudara di Indonesia menjadi jumlah kasus kanker terbanyak dengan persentase 16,6% dari total kasus baru pada tahun 2020. Jumlah ini diperkirakan akan terus bertambah setiap tahunnya. Penyebab kanker utamanya kanker payudara adalah penyakit keturunan, hormon yang tidak stabil, gaya hidup, dan juga faktor lingkungan (Tyagi *et al.*, 2017).

Fulvestrant atau yang lebih dikenal dengan nama dagang faslodex merupakan salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara. Fulvestrant telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA), sebagai obat terapi hormonal pada kanker payudara (Al-Mubarak *et al.*, 2013). Telah diketahui bahwa Fulvestrant bekerja sebagai antiestrogen yakni penghambat estrogen dengan berikatan langsung pada ER (*Estrogen Receptor*), dan bekerja sebagai antagonis, yakni obat yang berikatan dengan reseptor tanpa mengaktifkan reseptor tersebut (Nathan & Schmid, 2017). Tidak seperti tamoxifen yang juga obat terapi kanker payudara antiestrogen, Fulvestrant merupakan antiestrogen nonagonis murni pertama yang memblokir kerja estrogen (Ferguson *et al.*, 2001). Metabolit aktif Fulvestrant adalah 17-ketone dan sulfone (Robertson & Harrison, 2004).

Metabolit tersebut ditemukan pada plasma, urin dan feses tikus dalam uji metabolisme *in vivo* (Zhang *et al.*, 2017)).

Reseptor estrogen atau *Estrogen Receptor* (ER) merupakan protein yang akan berikatan dengan hormon estrogen dan menyebabkan sel akan tumbuh dan berkembang. ER sendiri terbagi menjadi dua jenis yakni ER alpha dan ER beta. Pada penderita kanker payudara ER alpha adalah target utama dari terapi kanker payudara berjenis ER+ atau ER positif (Saragih *et al.*, 2021). Diketahui bahwa pada penderita kanker payudara ER akan diekspresikan secara berlebih yang kemudian disebut dengan *Estrogen Receptor Positive* (ER Positif) (Sari *et al.*, 2018). Sebagian besar penderita kanker payudara diketahui memiliki status ekspresi reseptor estrogen yang positif, sebagaimana dikemukakan oleh Scabia *et al.* (2022) bahwa berdasarkan analisis secara imunohistokimia yang dilakukan pada penderita kanker payudara menunjukkan kategori ER positif pada lebih dari 70% penderitanya. Imunohistokimia adalah suatu teknik analisis secara biologi molekuler pada penderita kanker payudara (Setiawan, 2023). Sejalan dengan yang dijelaskan oleh Robinson *et al.* (2019) bahwa pemeriksaan imunohistokimia adalah suatu metode yang digunakan untuk menentukan tipe submolekuler dari kanker. Berdasarkan pernyataan tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa teknik imunohistokimia adalah metode yang penting dalam penentuan kategori kanker payudara secara molekuler. Terapi hormonal pada kanker payudara ditentukan berdasarkan salah satunya adalah hasil dari teknik imunohistokimia, yakni tipe submolekuler dari kanker payudara itu sendiri. Melalui penilaian skor menggunakan imunohistokimia kemudian dapat diketahui prognosis kanker serta terapi yang tepat yang kemudian akan diberikan pada penderita kanker payudara (Labellapansa *et al.*, 2013)

Polimorfisme nukleotida tunggal, merupakan perubahan atau variasi materi genetik pada DNA yang umumnya dikenal dengan *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) diketahui memiliki pengaruh terhadap perubahan kerentanan suatu populasi pada penyakit (Rahmadhayanti *et al.*, 2014). Varian polimorfisme D538G, Y537S, Y537N, Y537C, dan L536R pada *Estrogen Receptor* alpha (ER α) adalah yang paling sering ditemui dengan persentase

sebesar 33.2%, 21.4%, 8.0%, 4.3%, dan 1% (Harrod *et al.*, 2022). Individu dengan polimorfisme pada ER memiliki kemungkinan resisten terhadap beberapa obat terapi kanker payudara (Khan *et al.*, 2020).

Perkembangan dunia medis dan obat-obatan telah menggeser konsep satu obat untuk semua “*one size fit all*” dan mengarah pada pengobatan yang tepat sasaran dengan pendekatan informasi genetik suatu individu yang juga dibarengi informasi mengenai faktor-faktor non genetik untuk perawatan klinis (Klein *et al.*, 2017). Tata laksana pengobatan pada seseorang bisa jadi berbeda meskipun memiliki diagnosa yang sama dengan orang lain, hal inilah yang kemudian disebut dengan *personalized medicine* atau obat presisi yang dimana pengobatan dikembangkan sesuai dengan kondisi pasien (Fidianingsih, 2013). Obat presisi ini digunakan dan mulai dikembangkan sebagai upaya untuk mengurangi efek samping obat dan juga memberikan obat yang tepat pada penderita penyakit tertentu, sebagaimana yang diungkapkan oleh Wibawa (2017) bahwa pasien dari penderita penyakit tertentu akan mendapatkan manfaat dari pengobatan yang diberikan tanpa menderita efek samping adalah salah satu tujuan dari pengobatan secara presisi.

Pendekatan secara konvensional atau penelitian konvensional dalam biologi seperti menggunakan kultur sel yang dalam pengerjaannya berada di Laboratorium basah akan memakan waktu, biaya yang besar, dan juga tidak efisien. Berkaitan dengan hal tersebut terdapat metode yang lebih efektif dan efisien untuk dilakukan, yakni penambatan molekuler dengan metode *in silico* yang merupakan suatu metode eksperimental menggunakan perangkat komputer. Penelitian secara *in silico* melalui penambatan molekuler ini juga dapat dijadikan studi pendahuluan sebelum dilakukan penelitian secara *in vivo* dalam rangka pencarian obat pada suatu penyakit (Kalontong *et al.*, 2022). Penambatan molekuler atau yang juga dikenal sebagai *molecular docking* adalah suatu pemodelan untuk memprediksi interaksi antar molekul yakni dengan ditunjukkannya pengikatan antara ligan dengan reseptornya atau ligan dengan protein targetnya (Wadood *et al.*, 2013). Berdasarkan latar belakang tersebut maka pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana interaksi Fulvestrant

sebagai obat terapi kanker payudara pada varian polimorfisme *Estrogen Receptor* D538G, Y537S, Y537N, Y537C, dan L536R menggunakan metode penambatan molekuler.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana interaksi Fulvestrant terhadap varian polimorfisme *Estrogen Receptor* D538G, Y537S, Y537N, Y537C, dan L536R jika dilakukan dengan metode penambatan molekuler?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut pertanyaan penelitian yang muncul adalah sebagai berikut, apakah polimorfisme pada yang terjadi pada ER akan berdampak pada pengobatan kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan model interaksi penambatan molekuler Fulvestrant terhadap varian polimorfisme *Estrogen Receptor* D538G, Y537S, Y537N, Y537C, dan L536R, dan tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut, mengetahui peran polimorfisme yang terjadi pada ER dalam pengobatan pada kanker payudara

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian mengenai penambatan molekuler ini adalah diantaranya adalah:

1. Segi teori

Manfaat dari penelitian ini adalah menambah pengetahuan mengenai obat presisi khususnya pada kanker payudara

2. Segi praktik

Penelitian yang diangkat dari skripsi ini dapat bermanfaat sebagai referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan obat presisi untuk kanker payudara

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Struktur organisasi skripsi memuat gambaran mengenai kandungan pada setiap bab yang kemudian dijabarkan sebagai berikut

1. BAB I Pendahuluan

BAB I Pendahuluan berisikan mengenai latar belakang penelitian yakni penyakit kanker payudara, terapi obat Fulvestrant pada penderita kanker payudara, *Estrogen Receptor* dan variasi polimorfismenya pada penderita kanker payudara, efek dari polimorfisme serta metode penambatan molekuler. Pada BAB 1 juga memaparkan rumusan masalah, tujuan, dan manfaat dari penelitian

2. BAB II Kajian Pustaka

BAB II Kajian Pustaka memaparkan teori dan landasan yang digunakan dalam penelitian yakni uraian mengenai kanker, kanker payudara, *Estrogen Receptor*, polimorfisme nukleotida tunggal dan variasi polimorfisme pada ER, terapi obat Fulvestrant serta metode penambatan molekuler

3. BAB III Metode Penelitian

BAB III Metode Penelitian menjelaskan mengenai metode yang digunakan pada penelitian, jenis penelitian, waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan, langkah-langkah penelitian yang dimulai dengan pengambilan sekuens asam amino ER, penjajaran sekuens, pemodelan struktur tiga dimensi ER dan varian polimorfismenya, pengambilan struktur tiga dimensi ligan, konversi tipe file ligan, penambatan molekuler, dan visualisasi hasil penambatan molekuler

4. BAB IV Temuan dan Pembahasan

BAB IV Temuan dan Pembahasan berisikan hasil dan pembahasan dari temuan-temuan yang didapatkan selama mengerjakan penelitian. Pada bab ini menjelaskan mengenai hasil penambatan molekuler berupa afinitas ikatan dan visualisasi penambatan molekuler

5. BAB V Simpulan, Implikasi dan Rekomendasi

BAB V berisikan simpulan, implikasi, dan rekomendasi berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilaksanakan.