

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menurut WHO Kanker adalah penyebab kematian utama di seluruh dunia dan kasusnya terus bertambah. Jumlah kasus baru kanker di dunia mencapai 19,9 juta jiwa dan kematian akibat kanker tahun 2022 mencapai 9,4 juta jiwa. (WHO, 2022).

Pertumbuhan abnormal sel-sel payudara yang tidak dapat dikendalikan menyebabkan kanker payudara, yang dapat fatal jika tidak ditangani. Beberapa faktor risiko yang diketahui untuk kanker payudara adalah faktor modifikasi (aktivitas genetik, obesitas, konsumsi alkohol dan minuman beralkohol, paparan radiasi, penggunaan kontrasepsi hormonal, riwayat merokok, diabetes mellitus, dan berat badan berlebih pada anak-anak) serta faktor non-modifikasi (ras dan jenis kelamin). penyebab kanker payudara masih belum diketahui (Fristiohady and Agriningsih Haruna, 2020).

Bergantung pada sub tipe molekuler kanker payudara dan stadium penyakitnya, terapi untuk kanker payudara dapat mencakup pembedahan, terapi endokrin, terapi dengan radiofarmaka, dan kemoterapi. (Agus, Holik and Achmad, 2022). Terapi dengan radiofarmaka adalah pengobatan kanker yang aman dan efektif. Ini memiliki toksisitas minimal dibandingkan dengan metode pengobatan kanker lainnya. Desain terapi dengan radiofarmaka khusus untuk sub tipe kanker payudara telah terbukti meningkatkan tingkat keberhasilan terapi (Agus, Holik and Achmad, 2022). Pengobatan antikanker yang disebut Kemoterapi merupakan metode pengobatan yang menggunakan zat kimia untuk membunuh,

menghancurkan, atau menghambat pertumbuhan sel kanker yang tidak bisa diangkat melalui operasi. Pengobatan ini bisa dilakukan melalui injeksi intravena atau diminum secara oral dalam kurun waktu beberapa bulan, dengan selang waktu tertentu untuk memungkinkan pemulihan. Umumnya, kombinasi beberapa obat digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi. Sementara itu, tindakan pembedahan bertujuan untuk menghentikan penyebaran kanker secara lokal maupun regional. Jenis prosedur bedah yang dilakukan bergantung pada stadium kanker payudara dan dapat berfungsi baik untuk keperluan diagnosis maupun pengobatan. Pada stadium awal, pembedahan dapat terbatas (BCT: pembedahan untuk mempertahankan payudara) atau dengan modifikasi radikal mastektomi. Mastektomi radikal klasik atau modifikasi radikal mastektomi dapat menjadi pilihan pembedahan untuk stadium lokal yang lebih lanjut. Saat ini, pasien yang telah menjalani operasi kanker payudara dapat memperbaiki kerusakan mereka melalui rekonstruksi melalui transposisi jaringan lokal atau flap bebas, serta prosedur paliatif yang berfokus pada tumor primer dan lesi metastasis.

Silybum marianum (*milk thistle*), tanaman yang termasuk dalam keluarga Keluarga Asteraceae (Ottai dan Abdel-Moniem 2006), berasal Afrika (Abenavoli 2010) yang mengandung campuran flavonolignans. Komponen aktif utama dari *S. marianum* adalah *silymarin*. *Silymarin* adalah campuran dari silibinin A dan B (*silybin A dan B*), *silydianin dan silychristin*. Flavonolignan lainnya termasuk *sosilybin A dan B*, *isosilychristin* dan *taksifolin* (Gambar 1) (Ottai dan Abdel-Moniem 2006, Stolf et al. 2017).

Silybum marianum (*milk thistle*) umumnya dianggap aman bagi kebanyakan orang, tetapi dapat menyebabkan reaksi alergi, terutama pada orang yang alergi

terhadap tanaman lain dalam keluarga *Asteraceae* (*ragweed, daisies, marigolds, or chrysanthemums*). (Wojas *et al.*, 2020)

Uji *in silico* adalah percobaan atau uji yang dilakukan melalui simulasi komputer. Ini telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimalisasi aktivitas senyawa induk. Dalam penelitian ini, uji *in silico* dilakukan dengan melakukan docking molekul kandidat untuk mengukur energi interaksi molekul antara reseptor dan ligan. Upaya untuk menselaraskan antara ligan, yang merupakan molekul kecil, dan reseptor, yang merupakan molekul protein yang besar, dengan mempertimbangkan sifat satu sama lain (Hardjono, 2013).

Cyclin-dependent kinase (CDK6) merupakan keluarga serine/threonin protein kinase yang terlibat dalam siklus sel, transkripsi dan proses biologis lain seperti translasi, *neurogenesis* dan *apoptosis*. Ekspresi CDK6 akan meningkat di beberapa tipe kanker. Beberapa bukti menunjukkan bahwa sel tumor tertentu membutuhkan CDK6 untuk proliferasi. Salah satu target molekuler penting dari reseptor obat antikanker CDK6 (*Cyclin-dependent kinase 6*) sangat penting dalam pengobatan kanker payudara. mekanisme yang mendasari aktivitas inhibitor CDK6 adalah penghambatan fosforilasi protein penekan tumor retinoblastoma, yang mencegah proliferasi sel kanker (Sherr, Beach and Shapiro, 2016).

Penelitian ini melakukan evaluasi dengan metode *in silico* untuk memperkirakan potensi senyawa aktif *Silybum marianum L.* dalam terapi kanker payudara. Evaluasi ini menilai cara kerja obat serta interaksi molekuler antara ligan senyawa aktif dan reseptor sasaran CDK6 (*Cyclin-dependent kinase 6*). Obat-obatan ini dikenal luas dan efektif dalam terapi. Metode *in silico* yang

paling umum digunakan untuk membandingkan senyawa aktif *Silybum marianum* L. dengan obat sintesis Doxorubicin. Proses *in silico* yang menggunakan *molecular docking*, *molecular docking* merupakan Metode *Computer-Aided Drug Design* (CADD) digunakan untuk menggambarkan interaksi antara senyawa uji dengan protein target melalui prediksi konformasi dan energi ikatannya. Proses ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools* untuk docking, dengan hasil yang kemudian divisualisasikan menggunakan *Biovia Discovery Studio*, sementara perhitungan nilai *binding affinity* dilakukan melalui aplikasi PyRx. (Hasan *et al.*, 2022).

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah senyawa aktif dalam tanaman *Silymarin* berpotensi sebagai inhibitor CDK6?
- 1.2.2 Senyawa aktif apakah dalam tanaman *Silymarin* yang memiliki binding affinity yang lebih baik dibandingkan dengan pembanding ?
- 1.2.3 Interaksi molekuler apa saja yang ada pada silmarin yang dapat mengikat cdk 6 ?
- 1.2.4 Signifikasi analisis data senyawa aktif dalam tanaman *Silymarin* yang berpotensi sebagai inhibitor CDK6 ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan

- 1.3.1.1 Untuk mengetahui potensi senyawa aktif dari tanaman *Silymarin* (*Silybum Marianum* L.) sebagai inhibitor reseptor CDK 6.

1.3.1.2 mengetahui potensi senyawa dari tanaman *Silymarin* (*Silybum Marianum* L.) yang memiliki potensi antikanker yang berkaitan dengan reseptor CDK6(*Cyclin-dependent kinase 6*.)

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. manfaat Teoritis

Dapat mengetahui stabilitas obat dalam mencegah atau menghambat Kanker payudara

1.4.2. Manfaat Praktis

Dapat mengetahui potensi tanaman *Silymarin* sebagai obat AntiKanker Payudara

1.6 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama Peneliti	Judul	Nama Jurnal	Tahun	Metode	Perbedaan dengan penelitian yang dilakukan
1	Yodang Nuridah	Pengkajian dan Symptom Mangement Pada Pasien Dengan Fungating Breast Cancerdi Pelayanan Perawatan Paliatif: Literature Review	JOURNAL OF HOLISTIC NURSING SCIENCEVol.8No.1(2021) pp.61-74	2021	Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode literature review	Perbedaan penelitian ini dan penilitian yang sedang di jalankan adalah pada penelitian ini perawatan pada gejala pada pasien breast cancaer tujuan penelitian sedang berlangsung adalah interaksi senyawa tumbuhan Milk Thistle (<i>Silybum Marianum L.</i>) terhadap reseptor anti cancer payudara
2	Mahreni Apriani Soepardi Istiana Rahatmawati	OBAT KANKER DARI BAHAN ALAMI	BUKU : OBAT KANKER DARI BAHAN ALAMI	2022	metode literature review	Perbedaan penelitian ini dan penilitian yang sedang di jalankan adalah pada penelitian ini tidak dilakukan <i>docking</i> mollecular dan dengan penelitian yang sedang berlangsung dilakukan <i>mollecular docking</i> untuk mengetahui interaksi senyawa tanaman (<i>Silybum Marianum L.</i>)

No	Nama Peneliti	Judul	Nama Jurnal	Tahun	Metode	Perbedaan dengan penelitian yang dilakukan
3	Adryan Fristiohady Lidya Agriningsih Haruna	Potensi Spons Laut Sebagai Anti Kanker Payudara	Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia, Vol 6.No.1 Juni 2020	2020	Data yang digunakan dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka	Perbedaan penelitian ini dan penelitian yang sedang di jalankan adalah tanaman yang digunakan sebagai anti cancer payudara
4	Rajesh Agarwa , Charu Agarwal , Haruyo Ichikawa, Rana P. Sight dan Bharat B. Aggarwal	Anticancer Potential of <i>Silymarin</i> : From Bench to Bed Side	ANTICANCER RESEARCH 26: 4457-4498 (2006)	2006	Metode eksperimental	Perbedaan penelitian ini dan penelitian yang sedang di jalankan adalah reseptor anti cancer
5	Charles J. Sherr , David Beach , Geoffrey I. Shapiro	Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy	CANCER DISCOVERY	2016	Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode literature review	Perbedaan penelitian ini dan penelitian yang sedang di jalankan adalah tumbuhan sebagai obat anti cancer