

BAB 2

LANDASAN TEORI

Bab ini memaparkan landasan teoretis yang mendasari penelitian ini, mulai dari kanker payudara, tumbuhan obat Indonesia, hingga farmakologi jaringan.

2.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah penyakit yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali dan berasal dari jaringan payudara [25]. Penyakit ini bersifat heterogen, artinya muncul dalam berbagai sub tipe dengan komposisi genetik, pola klinis, dan respons terhadap terapi yang berbeda-beda. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi saluran susu (karsinoma duktal) atau lobulus (karsinoma lobular) yang menyuplai susu ke saluran tersebut [26]. Perkembangan dari fungsi sel normal menjadi keganasan biasanya melibatkan proses bertahap [27]:

1. Mutasi Genetik: Kerusakan pada DNA, khususnya pada proto-onkogen atau gen penekan tumor (seperti BRCA1, BRCA2, atau TP53), menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkendali.
2. Hiperplasia hingga Karsinoma: Sel-sel mungkin pertama-tama mengalami hiperplasia (pertumbuhan berlebih), diikuti oleh hiperplasia atipikal (pertumbuhan tidak biasa), dan akhirnya *Carcinoma in Situ* / CIS (sel-sel tetap berada di dalam membran basal).
3. Invasif: Setelah sel-sel menembus membran basal dan menyusup ke stroma di sekitarnya, kanker tersebut diklasifikasikan sebagai Karsinoma Invasif, yang berpotensi menyebar melalui sistem limfatik atau aliran darah.

2.1.1 Penyebab Kanker Payudara

Perkembangan kanker payudara dipengaruhi oleh kombinasi faktor biologis, genetik, dan lingkungan. Meskipun penyakit ini terutama dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan, kanker payudara dapat dialami oleh siapa pun yang memiliki jaringan payudara.

1. Jenis Kelamin Biologis: Insidensinya jauh lebih tinggi pada wanita (sekitar 99% kasus) karena adanya struktur duktal dan lobular yang lebih luas serta paparan hormon endogen seperti estrogen dan progesteron dalam jangka waktu yang lama.
2. Usia: Risiko meningkat seiring bertambahnya usia karena mekanisme perbaikan sel menjadi kurang efisien dan mutasi somatik menumpuk.
3. Predisposisi Genetik: Sekitar 5–10% kasus bersifat hereditas (genetik). Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 (penekan tumor) secara signifikan mengganggu perbaikan DNA melalui rekombinasi homolog, yang menyebabkan ketidakstabilan genomik.

2.2 Tumbuhan Obat Indonesia

Penggunaan tanaman obat dalam terapi kanker, yang sering disebut sebagai fitoterapi, didasarkan pada adanya metabolit sekunder yang memiliki beragam aktivitas biologis. Meskipun pengobatan konvensional (bedah, kemoterapi, dan radiasi) tetap menjadi standar perawatan utama, tumbuhan obat tradisional berperan sebagai sumber penting dalam penemuan obat serta sebagai terapi tambahan untuk mengurangi efek samping.

2.2.1 Obat Tradisional dalam Kesehatan Modern

Pengobatan tradisional sudah diintegrasikan ke dalam sistem perawatan modern, biasa disebut "Onkologi Integratif" dalam perawatan kanker, sehingga membentuk suatu paradigma pengobatan holistik [28]. Pengobatan tradisional dan konvensional sudah mulai diimplementasikan ke dalam perawatan kesehatan modern guna melengkapi pengobatan standar seperti kemoterapi dan operasi [29, 30, 31]. Pendekatan integrasi ini bertujuan untuk merawat keseluruhan pasien, bukan hanya mengobati tumor atau kanker secara fisik, tetapi juga faktor fisiologis dan psikologis seperti stres yang menyertai diagnosis kanker, serta fokus pada peningkatan kualitas hidup pasien secara menyeluruh [32]. Dalam sudut pandang medis, pengobatan tradisional juga berperan dalam pengelolaan gejala dan penemuan farmakologis. Beberapa rumah sakit modern sudah mengintegrasikan suplemen herbal, akupunktur, dan terapi nutrisi untuk meredakan efek samping dari pengobatan kanker konvensional, seperti mual, neuropati, dan kelelahan kronis.

2.2.2 Jahe (*Zingiber officinale*)

Zingiber officinale, yang umumnya dikenal sebagai jahe, merupakan salah satu tanaman obat yang paling banyak digunakan dalam famili *Zingiberaceae* [33]. Dalam onkologi, jahe dihargai karena senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan (seperti *gingerol*, *shogaol*, dan *paradol*) dan antiinflamasi yang kuat dalam menghambat enzim proinflamasi seperti *siklooksigenase (COX-2)* dan *lipoksigenase (LOX)*, yang sering mengalami *upregulation* (proses meningkatnya respons sel terhadap zat atau sinyal dari luar) secara berlebihan dalam lingkungan mikro tumor [33].

Senyawa jahe telah menunjukkan kemampuannya sebagai antioksidan, antiinflamasi, memicu apoptosis, dan menghentikan siklus sel pada sel-sel ganas, serta kemampuannya untuk memodulasi reseptor serotonin (5-HT₃) di saluran pencernaan menjadikannya alat integratif yang vital untuk meningkatkan status gizi dan kesejahteraan pasien secara keseluruhan yang menjalani pengobatan sistemik agresif [13].

2.2.3 Buncis (*Phaseolus vulgaris*)

Phaseolus vulgaris, atau buncis, merupakan spesies legum penting yang diketahui tidak hanya sebagai bahan pangan pokok, tetapi juga sebagai sumber berbagai agen kemopreventif. Buncis juga memiliki dasar teoritis dalam terapi kanker terkait konsentrasi tinggi inhibitor protease, asam fitat, dan lektin, serta beragam polifenol seperti isoflavon dan antosianin [34]. Buncis sering diteliti karena perannya dalam mencegah tahap awal karsinogenesis dengan menghambat kerusakan DNA akibat oksidasi, berbeda dari ramuan herbal yang bertindak sebagai sitotoksin langsung [16].

Salah satu penelitian utama pada *Phaseolus vulgaris* adalah kandungan seratinya yang tinggi dan produksi asam lemak rantai pendek (SCFAs) selama fermentasi di usus, yang telah terbukti dapat memodulasi peradangan sistemik [35]. Dalam konteks kanker payudara, protein spesifik yang diisolasi, seperti penghambat alfa-amilase dan lektin, sedang diteliti lebih lanjut karena kemampuannya untuk mengikat membran sel kanker dan menghambat proliferasi sel tumor serta metabolisme glukosa. Penggunaannya dalam terapi kanker, seperti diet medis, mendukung pendekatan metabolik, yang berfokus pada upaya menghalangi pasokan energi cepat yang dibutuhkan oleh pertumbuhan sel tumor [36].

2.3 Farmakologi Jaringan

Farmakologi jaringan menandai pergeseran paradigma dalam penelitian farmakologi, yang beralih dari model tradisional “satu obat, satu target, satu penyakit” menuju pendekatan “multi-komponen, multi-target” [37]. Teori dasar farmakologi jaringan mengintegrasikan sistem biologi, bioinformatika, dan analisis jaringan untuk menggambarkan interaksi kompleks antara senyawa eksogen (senyawa dari luar tubuh) dan jaringan biologis endogen (dari dalam tubuh). Metodologi ini berfungsi untuk mempelajari penyakit kompleks seperti kanker payudara dan senyawa kimia dari tumbuhan obat seperti jahe dan buncis. Dengan menggabungkan sistem biologi dan analisis jaringan, farmakologi jaringan memungkinkan visualisasi dan kuantifikasi interaksi antara senyawa yang berasal dari tumbuhan dan protein penyakit manusia [38].

2.3.1 Interaksi Protein-Protein (PPI)

Kunci utama dari farmakologi jaringan adalah membangun jaringan interaksi antarprotein (*protein-protein interaction* atau PPI), yang menggambarkan hubungan interaksi antara protein yang berasal dari tumbuhan dan protein yang berasal dari penyakit.

1. Integrasi: menggabungkan protein yang terkait dengan tumbuhan obat yang dipilih (jahe dan buncis) dan protein spesifik dari patologi kanker payudara, sehingga terbentuk sebuah jaringan biologis.
2. Penyempurnaan: menghilangkan protein duplikat untuk memastikan integritas topologi jaringan, sehingga tersisa protein-protein unik untuk mengungkapkan bagaimana komponen bioaktif tumbuhan berpotensi mengganggu atau mengatur jalur sinyal penyakit.

Dalam penelitian ini, digunakan perangkat lunak STRING-DB (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) yang bekerja sebagai platform untuk memetakan jaringan interaksi protein-protein (PPI), baik berupa asosiasi fisik maupun fungsional, dengan mengompilasi lima kategori bukti utama: data eksperimen laboratorium, kurasi basis data publik, konteks genomik komputasional, ko-ekspresi gen, dan hasil pemindaian teks (*text mining*) artikel ilmiah berbasis AI. Setiap interaksi yang ditemukan kemudian dikalibrasi menggunakan metode *benchmarking* terhadap standar emas jalur biologis untuk

menghasilkan *combined confidence score* (berkisar 0–1), di mana ketebalan garis (*edges*) yang menghubungkan setiap protein (*nodes*) pada visualisasi graf akhir berbanding lurus dengan validitas data tersebut [39].

2.3.2 Analisis Topologi dan Metrik Centrality

Untuk mengetahui simpul-simpul (protein) penting dalam suatu jaringan (*protein hub*), analisis topologi dilakukan menggunakan pengukuran *centrality* tertentu. Pengukuran-pengukuran ini menentukan tingkat kepentingan biologis suatu protein berdasarkan posisi topologisnya di dalam jaringan.

A Konsep Dasar Eigenvalue dan Eigenvector

Sebelum mengukur pengaruh simpul berbasis *eigenvector centrality*, pemahaman mendasar mengenai aljabar linear, khususnya *eigenvalue* dan *eigenvector*, diperlukan.

Secara matematis, misalkan A adalah sebuah matriks persegi berukuran $N \times N$ yang merepresentasikan matriks ketetanggaan (*adjacency matrix*) suatu jaringan, di mana elemen $A_{vw} = 1$ jika terdapat interaksi antara simpul v dan w , serta $A_{vw} = 0$ jika tidak ada. Transformasi linear matriks A terhadap sebuah vektor tak-nol $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^N$ yang memenuhi kondisi:

$$A\mathbf{x} = \lambda \mathbf{x} \quad (2.1)$$

di mana $\mathbf{x}$ disebut sebagai *eigenvector* dan skalar λ disebut sebagai *eigenvalue* yang berkorespondensi dengan $\mathbf{x}$ [40]. Persamaan (2.1) menunjukkan bahwa perkalian matriks A dengan vektor $\mathbf{x}$ menghasilkan vektor baru yang sejajar dengan $\mathbf{x}$ namun mengalami skala magnitudo sebesar λ .

Untuk memperoleh nilai λ , Persamaan (2.1) dapat diubah menjadi bentuk homogen:

$$(A - \lambda I)\mathbf{x} = \mathbf{0} \quad (2.2)$$

dengan I merupakan matriks identitas $N \times N$. Agar solusi tak-nol $\mathbf{x}$ ada, determinan dari matriks $(A - \lambda I)$ harus bernilai nol, yang menghasilkan persamaan karakteristik:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.3)$$

Solusi dari Persamaan (2.3) menghasilkan himpunan *eigenvalue* λ . Menurut Teorema Perron-Frobenius, untuk matriks ketetanggaan A yang simetris

dan terhubung, terdapat satu *eigenvalue* dominan positif terbesar ($\lambda_{\max}$) yang berkorespondensi dengan *eigenvector* $\mathbf{x}$ dengan seluruh elemen bernilai riil positif [41].

B Pengukuran Metrik Centrality

Berdasarkan struktur topologi graf, berikut adalah empat metrik sentralitas utama yang digunakan:

1. *Degree Centrality*: Mengukur proporsi koneksi langsung yang dimiliki oleh suatu protein terhadap total koneksi maksimum yang mungkin terbentuk di dalam jaringan. Simpul dengan nilai derajat tinggi berpotensi bertindak sebagai *hub* utama. Perhitungan *degree centrality* ditunjukkan pada Persamaan (2.4).

$$C_D(v) = \frac{k(v)}{N-1} \quad (2.4)$$

dengan $k(v)$ merupakan derajat (*degree*) atau jumlah tetangga langsung dari simpul v , dan N merupakan jumlah total simpul di dalam jaringan [42].

2. *Betweenness Centrality*: Mengidentifikasi protein yang bertindak sebagai jembatan (*bridge*) antar-*cluster* fungsional yang berbeda dalam jaringan. Perhitungan *betweenness centrality* ditunjukkan pada Persamaan (2.5).

$$C_B(v) = \sum_{s \neq v \neq t \in V} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} \quad (2.5)$$

Pada Persamaan (2.5), σ_{st} merupakan jumlah total lintasan terpendek (*shortest paths*) antara simpul s dan t , sedangkan $\sigma_{st}(v)$ adalah jumlah lintasan terpendek tersebut yang melintasi simpul v [43].

3. *Closeness Centrality*: Mengukur efisiensi penyebaran informasi dengan menunjukkan seberapa dekat dan cepat suatu protein berinteraksi dengan seluruh simpul lainnya di dalam jaringan. Perhitungan *closeness centrality* ditunjukkan pada Persamaan (2.6).

$$C_C(v) = \frac{N-1}{\sum_{w \neq v} d(v, w)} \quad (2.6)$$

Pada Persamaan (2.6), $d(v, w)$ mewakili jarak lintasan terpendek antara simpul v dan w , serta N adalah jumlah total simpul dalam jaringan [42].

4. *Eigenvector Centrality*: Mengukur pengaruh suatu protein tidak hanya berdasarkan kuantitas koneksinya, tetapi juga kualitas atau tingkat kepentingan dari simpul-simpul tetangganya. Skor sentralitas simpul v didefinisikan secara rekursif proporsional terhadap jumlah skor sentralitas seluruh tetangganya.

Dengan memanfaatkan konsep *eigenvector* pada Persamaan (2.1), jika $\mathbf{c}_E = [C_E(v_1), C_E(v_2), \dots, C_E(v_N)]^T$ adalah vektor skor sentralitas untuk seluruh simpul, maka hubungan ini dapat dituliskan dalam bentuk persamaan matriks:

$$A\mathbf{c}_E = \lambda\mathbf{c}_E \quad (2.7)$$

Dalam bentuk elemen individual simpul v , perhitungan *eigenvector centrality* ditunjukkan pada Persamaan (2.8).

$$C_E(v) = \frac{1}{\lambda_{\max}} \sum_{w \in V} A_{vw} \cdot C_E(w) \quad (2.8)$$

Dalam Persamaan (2.8), A_{vw} merupakan elemen matriks ketetanggaan A , V adalah himpunan seluruh simpul, dan $\lambda_{\max}$ adalah *eigenvalue* terbesar (*principal eigenvalue*) dari matriks A untuk menjamin bahwa seluruh nilai $C_E(v)$ bernilai riil dan positif [41].

2.3.3 Sort-Filter-Skyline (SFS)

Dalam penelitian ini, *Sort-Filter-Skyline* (SFS) dilakukan pada hasil dari pengukuran metrik *centrality* di fase sebelumnya (subbab 2.3.2) untuk mengisolasi 10 protein esensial teratas, memastikan bahwa target secara matematis dan biologis diprioritaskan untuk proses selanjutnya.

1. Tahap Pengurutan: Sebelum proses penyaringan dilakukan, seluruh objek protein p di dalam dataset D dihitung nilai total skor linearnya (S_{total}) menggunakan fungsi monotonik sebagai berikut:

$$S_{\text{total}}(p) = \sum_{i=1}^d c_i(p) \quad (2.9)$$

Berdasarkan nilai pengurutan 2.9 tersebut, dataset ditransformasikan menjadi

himpunan terurut menurun (*descending*):

$$D_{\text{sorted}} = \langle p_{(1)}, p_{(2)}, \dots, p_{(n)} \rangle \quad \text{di mana } S_{\text{total}}(p_{(i)}) \geq S_{\text{total}}(p_{(i+1)})$$

2. Tahap Penyaringan: Melalui iterasi sekuensial pada data terurut D_{sorted} , objek dipisahkan menjadi dua himpunan saling lepas (*disjoint sets*):

(a) Himpunan Skyline Murni (S):

$$S = \{p \in D_{\text{sorted}} \mid \forall q \in S, q \succ p\} \quad (2.10)$$

(b) Himpunan Non-Skyline (NS):

$$NS = D_{\text{sorted}} \setminus S = \{p \in D_{\text{sorted}} \mid \exists q \in S, q \succ p\} \quad (2.11)$$

Kondisi dominasi Pareto ($q \succ p$) didefinisikan sebagai:

$$q \succ p \iff (\forall i, c_i(q) \geq c_i(p)) \wedge (\exists j, c_j(q) > c_j(p)) \quad (2.12)$$

3. Tahap Kontrol Kuota: Modifikasi diterapkan untuk menjamin *output* yang dihasilkan adalah 10 protein teratas.

$$Top_{10} = \begin{cases} \mathcal{H}_{10}(S), & \text{jika } |S| \geq 10 \\ S \cup \mathcal{H}_{10-|S|}(NS), & \text{jika } |S| < 10 \end{cases}$$

Keterangan komponen rumus:

1. D : Dataset awal yang berisi seluruh objek protein alternatif.
2. D_{sorted} : Himpunan protein yang telah diurutkan berdasarkan total skor secara *descending*.
3. p, q : Entitas atau objek protein di dalam jaringan.
4. d : Jumlah dimensi kriteria evaluasi (dalam penelitian ini $d = 4$).

5. $c_i(p)$: Nilai metrik centrality ke- i dari protein p (di mana c_1 = Degree, c_2 = Betweenness, c_3 = Closeness, dan c_4 = Eigenvector Centrality).
6. $S_{\text{total}}(p)$: Nilai akumulasi (penjumlahan) dari keempat metrik centrality pada protein p .
7. S : Himpunan komponen Skyline murni (kumpulan protein yang tidak didominasi oleh protein lain).
8. NS : Himpunan komponen Non-Skyline (kumpulan protein kandidat sekunder yang terdominasi).
9. $q \succ p$: Simbol hubungan dominasi, yang berarti protein q mendominasi protein p secara Pareto.
10. $|S|$: Kardinalitas atau jumlah total anggota di dalam himpunan Skyline.
11. Top_{10} : Himpunan hasil akhir yang berisi tepat 10 protein terbaik.
12. $\mathcal{H}_k(A)$: Operator *head selection* yang berfungsi untuk mengambil sejumlah k objek pertama dari sebuah himpunan terurut A .

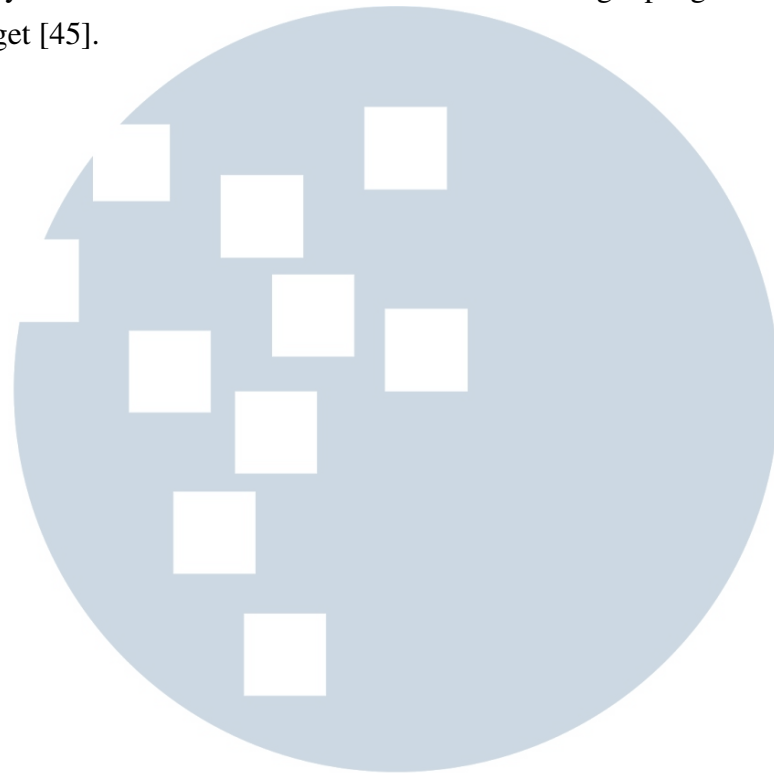
2.3.4 Functional Annotation dan Validasi Target

Untuk mengisi celah dan mengetahui kesinambungan antara topologi jaringan dan realitas biologis, dilakukan analisis jaringan protein dan penyakit dengan *pathway enrichment*. Menggunakan basis data KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*), proses *pathway analysis* KEGG ini melibatkan pencocokan daftar protein gabungan antara protein yang dimiliki oleh tumbuhan dan protein yang dibutuhkan oleh penyakit ke dalam jalur metabolisme dan pensinyalan sel yang ada di dalam basis data KEGG [44].

2.3.5 Molecular Docking

Validasi akhir dalam kerangka kerja farmakologi dalam penelitian ini adalah *Molecular Docking*. Setelah melakukan analisis jaringan untuk mengidentifikasi di mana interaksi terjadi, *docking* bertugas untuk mensimulasikan bagaimana interaksi tersebut terjadi pada tingkat atom. *Molecular Docking* akan melakukan perhitungan *binding affinity* antara ligan tumbuhan (senyawa) dan reseptor (protein); hal ini digunakan untuk memprediksi stabilitas dan kekuatan pada suatu interaksi. *Binding*

affinity yang tinggi (energi bebas Gibbs rendah, ΔG) akan mengonfirmasi potensi teoretis senyawa tumbuhan tersebut dalam bertindak sebagai penghambat terhadap protein target [45].



UMN
UNIVERSITAS
MULTIMEDIA
NUSANTARA