

**PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK  
KANDUNGAN KIMIA *Bryophyllum pinnatum* L.  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS**



**Oleh:  
Lestari Rahayu  
23175250A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2021**

**PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK  
KANDUNGAN KIMIA *Bryophyllum pinnatum* L.  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS**



**SKRIPSI**  
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)  
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh :  
Lestari Rahayu  
23175250A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIABUDI  
SURAKARTA  
2021**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK  
KANDUNGAN KIMIA *Bryophyllum pinnatum* L.  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS**

Oleh :  
**Lestari Rahayu**  
**23175250A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 19 Juli 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan.



Prof. Dr. apt. RA.Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.
3. apt. Nur Anggreini Dwi Sasangka, S.Farm., M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*Alhamdulillah, bersyukur atas nikmat Allah SWT yang telah penulis rasakan hingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini.*

*Diri sendiri, terimakasih karena telah berjuang, bertahan dan memaksimalkan penelitian hingga selesai. I'm proud you, ayu.*

*Bapak Haryanto dan Ibu Ragil, thank you for coming into my life, thank you for actually making me smile and laugh, than you for giving me motivation to wake up. thank you for asking me if im okay when i seemed off. Thank you for making everything so good im around you*

*Dosen pembimbing Dr. apt. Rina Herowati, M.Si dan Ibu apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. sebagai pembimbing dan motivator agar tetap semangat dan tak pantang menyerah. Semoga lelah bapak ibuk sekalian menjadi amal ibadah dan ilmu yang bermanfaat untuk kedepannya.*

*Segenap civitas akademik kampus Universitas Setia Budi Surakarta, staf pengajar, dan seluuruh mahasiswa semoga tetap semangat dalam beraktivitas mengisi hari-harinya di kampus Universitas Setia Budi Surakarta*

## **HALAMAN PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah inidan disebutkan di dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

**Surakarta, 07 Juni 2021**



Lestari Rahayu

## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sebagai salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Skripsi ini berjudul “PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA *Bryophyllum pinnatum* L. SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS” dengan harapan dapat memberikan sumbangan terhadap kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Apt R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt Wiwin Herdwiani., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Destik Wulandari, S.Pd., M.Si selaku Pembimbing Akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia membimbing dan mendampingi untuk memberikan nasihat, arahan, dan masukan dalam penelitian skripsi dari awal hingga akhir penulisan skripsi ini.
5. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku Pembimbing Pendamping yang telah membimbing, meluangkan waktu untuk memberikan masukan, dan semangat yang tidak pernah lelah sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.

6. Tim penguji skripsi yang telah meluangkan waktunya untuk menguji, memberi masukan dan saran untuk skripsi ini.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
8. Kedua orang tua bapak Haryanto dan ibu Ragil yang selalu memberikan doa, kasih sayang, semangat dan segala dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman – teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017 atas dukungan, dan semangat.
10. Teman-teman tim doqqen, V. Madhani, Nindita, Yuli, Citra Nurmakruf, Agatha, Fenny, Dyah, Ana, Iqbal, Chrisma A, Husein, Calvin yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat. Kakak tingkat tim *docking* yang memberi saran, masukan, bantuan, dan semangat.
11. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.
12. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quitting, for just being me at all times.*

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang bersifat membangun. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

*Wa'alaikumsalam Warahmatullahi Wabarakatuhu*

Surakarta, 07 Juni 2021

Penulis



Lestari Rahayu

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
ABSTRAK .....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Kanker .....	7
1. Kanker .....	7
2. Kanker Serviks .....	7
3. Human Papiloma Virus (HPV).....	9
4. Struktur Genom Human Papiloma Virus (HPV).....	10
5. Karakteristik Sel Kanker dan Penargetan Terapeutik .....	10
6. Obat Kanker Konvensional .....	11
6.1 Agen Pengalkilasi.....	11
6.2 Antimetabolit.....	12



6.3 Alkaloid bahan alam.....	12
6.4 Antrasiklin. ....	12
6.5 Inhibitor topoisomerase.....	13
6.6 Golongan hormon.....	13
7. Targeted drug therapy .....	14
8. Target Molekuler Kanker Serviks .....	15
8.1 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2</i> . ....	15
8.2 B cell lymphoma-2 (Bcl-2).....	17
8.3 EGFR ( <i>epidermal growth factor receptor</i> ). ....	17
8.4 PARP ( <i>Poly(ADP-ribose) polymerase-1</i> ). ....	19
8.5 (PI3K-Alpha). ....	20
8.6 mTOR ( <i>Mammalian Target Of Rapamycin</i> ). ....	21
8.7 Extracellular signal-regulated kinase (Erk-1).....	22
8.8 TNF- $\alpha$ ( <i>Tumor Necrosis Factor- <math>\alpha</math></i> ).....	22
9. Interaksi protein target dengan ligan asli .....	23
B. Tanaman Cocor Bebek .....	26
1. Klasifikasi.....	26
2. Morfologi.....	26
3. Aktivitas antikanker senyawa kimia daun cocor bebek .....	27
C. Kimia Komputasi Dalam Bidang Penemuan Obat. ....	29
1. CADD ( <i>Computer aided drug design</i> ) .....	29
2. Uji <i>in silico</i> dan optimasi geometri .....	30
3. Penambatan molekuler .....	31
4. Pemrograman penambatan molekuler .....	32
4.1. <i>Marvin sketch</i> . ....	32
4.2. <i>Autodock tools 1.5.6</i> . ....	32
4.3. <i>Vega ZZ</i> .....	33
4.4. <i>Pymol</i> .....	33
4.5. <i>Root mean square deviation (RMSD)</i> . ....	33
4.6. <i>Protein data bank (PDB)</i> .....	33
4.7. <i>PubChem</i> . ....	34
5. Interaksi Nonkovalen .....	34
5.1. Interaksi elektrostatik. ....	34
5.2. Ikatan hidrogen.....	35
5.3. Interaksi <i>van der waals</i> .....	35
5.4. Interaksi $\pi - \pi$ .....	35
6. <i>Lipinski ' s rule of five</i> . ....	36

7. Parameter farmakokinetik.....	36
D. Landasan Teori.....	37
E. Keterangan Empiris.....	40
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>41</b>
A. Populasi dan Sampel.....	41
B. Variabel Penelitian.....	41
1. Identifikasi variabel utama.....	41
2. Klasifikasi variabel utama.....	41
3. Definisi operasional variabel utama.....	42
C. Alat dan Bahan.....	43
1. Alat.....	43
1.1. Perangkat keras.....	43
1.2. Perangkat lunak.....	43
2. Bahan.....	43
D. Cara Kerja.....	44
1. Pencarian target molekuler.....	44
2. Cara kerja penambatan molekuler.....	44
2.1. Penyiapan Struktur Makromolekul.....	44
2.2. Penyiapan Struktur 3 dimensi Ligan Uji.....	45
2.3. Validasi metode penambatan molekuler.....	46
2.4. Proses pembuatan grid.....	46
2.5. Proses penambatan molekuler.....	47
3. Analisis hasil penambatan molekuler.....	49
4. Parameter farmakokinetika.....	49
4.1. Sifat fisikokimia.....	49
4.2. Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.....	50
4.3. Toksisitas.....	50
E. Skema Tahapan Penelitian.....	51
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>53</b>
A. Hasil Prediksi Target Molekuler <i>SwissTargetPrediction</i> dan <i>SEA Server</i> .....	53
B. Pengunduhan dan Preparasi makromolekul.....	55
C. Preparasi Ligan Uji.....	55

D. Validasi Metode Penambatan Molekuler .....	56
E. Analisis Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler.....	59
1. <i>Epidermal growth factor receptor</i> erbB1 (3POZ).....	60
1.1 $\beta$ -hydroxylbufalin.....	62
2. <i>Poly(ADP-ribose) polymerase-1</i> (4L6S).....	64
2.1. Bufalin.....	66
2.2. Bryophyllin B.....	67
2.3. Quercetin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside.....	68
3. <i>PI3K p110-alpha</i> (4L23).....	70
3.1. Bufalin.....	72
3.2. 12 $\beta$ -hydroxylbufalin.....	73
3.3. Quercetin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside.....	74
3.4. Myricitrin.....	75
4. <i>Serine/threonine-protein kinase mTOR</i> (4HVB).....	76
4.1. Bufalin.....	78
4.2. 12 $\beta$ -hydroxylbufalin.....	79
5. <i>TNF-Alpha</i> (3L8X).....	80
5.1. Hellebrigenin.....	81
F. Prediksi Profil Farmakokinetika.....	84
1. <i>Lipinski's rule of five</i> .....	84
2. <i>Prediksi profil ADMET</i> .....	86
2.1. Fisikokimia.....	87
2.2. Absorpsi.....	90
2.3. Distribusi.....	93
2.4. Metabolisme.....	97
2.5. Ekskresi.....	101
2.6. Toksisitas.....	103
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	 105
A. Kesimpulan.....	105
B. Saran .....	105
 DAFTAR PUSTAKA .....	 107
 LAMPIRAN.....	 121

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Daftar obat antikanker antibodi monoklonal (Crisci et al., 2019) .....	15
2. Daftar obat antikanker molekul kecil (Baudino, 2015).....	15
3. Data protein target dan native ligand .....	24
4. Data interaksi protein target dan ligan asli.....	24
5. Senyawa kimia daun cocor bebek dengan aktivitas sitotoksik .....	27
6. Hasil prediksi target senyawa daun cocor bebek menggunakan <i>database SWISSPred</i> dan <i>SEA Search Server</i> .....	53
7. Pusat dan dimensi gridbox makromolekul.....	57
8. Hasil penambatan ulang native ligand .....	58
9. Hasil penambatan terbaik terhadap protein target erbB-1 (3POZ) .....	61
1.0 Hasil penambatan terbaik terhadap protein target PARP-1 (4L6S).....	65
11. Hasil penambatan terbaik terhadap protein target PI3K p110-alpha (4L23)..	71
12. Hasil penambatan terbaik terhadap protein target mTOR (4HVB) .....	77
13. Hasil penambatan terbaik terhadap protein target TNF-Alpha (3L8X).....	81
14. Diagram selisih <i>binding energy</i> dan interaksi ligan uji-reseptor target .....	83
15. Tabel Lipinski's rule of five dan druglikeness tujuh senyawa terbaik.....	85
16. Prediksi parameter fisikokimia senyawa terbaik daun cocor bebek .....	87
17. Prediksi parameter absorpsi senyawa terbaik daun cocor bebek .....	90
18. Prediksi parameter distribusi senyawa terbaik daun cocor bebek.....	94
19. Prediksi parameter metabolisme senyawa terbaik terhadap CYP-substrate ...	98
20. Prediksi parameter ekskresi senyawa terbaik daun cocor bebek .....	102
21. Prediksi parameter toksisitas senyawa terbaik daun cocor bebek.....	103

## DAFTAR LAMPIRAN

### Halaman

1. Nilai afinitas pengikatan ( $\Delta G$ <i>Binding</i> ) replikasi daun cocor bebek .....	122
2. Hasil validasi metode penambatan.....	126
3. <i>Binding Site</i> Kontrol negatif .....	127
4. Interaksi <i>native ligand</i> dan protein target terpilih .....	128
5. Interaksi ligan dan protein terpilih dalam ruang 3 dimensi .....	129
6. Pathway kanker serviks.....	132
7. Prosedur Penambatan Molekuler .....	133

## DAFTAR SINGKATAN

<i>ADMET</i>	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas
APAF-1	Faktor aktivasi apoptosis
AP-1	Aktivator protein-1
ATP	<i>Adenosina trifosfat</i>
<i>BBB</i>	<i>Blood-Brain Barrier</i>
Bcl-2	<i>B cell lymphoma-2</i>
<i>BCR-ABL</i>	<i>Breakpoint Cluster Region Abelson</i>
BER	<i>Base excision repair</i>
<i>CADD</i>	<i>Computer Assisted Drug Design</i>
<i>cAMP</i>	<i>Adenosina monofosfat siklik</i>
CF	Leuovorin
CYP450	Cytochrome P-450
CIN	<i>Cervical Intraepitelial Neoplasia</i>
<i>CL</i>	<i>Clarence</i>
<i>CLL</i>	<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i>
DSB	<i>Doublestrand break</i>
EC	<i>Endotel cell</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
<i>FAK</i>	<i>Fokal adhesi kinase</i>
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i>
GnRH	Gonadotropin
HeLa	Sel kanker servik
Her-2	<i>Human epidermal growth factor 2</i>
H-HT	<i>Human Hepatotoxicity</i>
HPV	<i>Human Papiloma Virus</i>
HR-HPV	<i>High risk Human Papiloma Virus</i>

JM	<i>Juxtamembrane</i>
KA	<i>Kondolima akuminata</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
LBDD	<i>Ligand based drug design</i>
LH	<i>Leutinizing hormone</i>
LR	<i>Late Region</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MTX	<i>Metotrexat</i>
NAD	<i>Nicotinamide Adenine dinucleotide</i>
ORF	<i>Origin of replication</i>
PARP	<i>Poly(ADP-ribose) polymerase-1</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PLCg	<i>Fosfolipase C gamma</i>
PI-3K	<i>Phosphatidylinositol 3 ' kinase</i>
PMV	<i>Python Molecular Viewer</i>
PPB	<i>Protein Plasma Binding</i>
pRb	<i>Protein Retinoblastoma</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RPA	<i>Protein Replikasi A</i>
RS	<i>Rerank Score</i>
SCC	<i>Carcinoma cell skuamosa</i>
SIC	<i>Squamous Intraepithelial Cell</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TSAd	<i>T Sel-Spesifik Adaptor</i>
THF	<i>Tetrahidrofuran</i>
THP	<i>Tetahidropirin</i>
URR	<i>Upstream regulatory region</i>
VD	<i>Volume distribusi</i>
VEGFR-2	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i>

## ABSTRAK

RAHAYU, L., 2021, PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA *Bryophyllum pinnatum* L. SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

Kanker serviks merupakan tumor ganas ginekologi dari *Squamous Intraepithelial Cell* yang penyebab utamanya *Human Papillomavirus* (HPV) tipe *high risk*. Kandungan senyawa aktif daun cocor bebek terutama *bufadienolide* memiliki aktivitas antikanker serviks secara *in vitro*. Penelitian ini dilakukan untuk memprediksi empat belas senyawa kimia daun cocor bebek yang sesuai dengan molekul target berdasarkan nilai  $\Delta G_{binding}$  terbaik, interaksi senyawa dan mengetahui profil farmakokinetika sebagai antikanker serviks.

Metode pengembangan obat dilakukan dengan *in silico screening* melalui penambatan molekul. Empat belas kandidat obat diidentifikasi menggunakan *Swiss Target Prediction* dan *KEGG Pathway* untuk memprediksi makromolekul dan *pathway* target penyakit. Senyawa uji dipreparasi menggunakan *software* MarvinSketch dan VegaZZ. Preparasi makromolekul dengan menggunakan AutodockTools 1.5.6. Hasil visualisasi diamati dengan *Discovery Studio Visualizer* dan PyMOL. Senyawa uji dengan nilai  $\Delta G_{binding}$  terbaik dianalisis profil farmakokinetik dengan ADMETLab.

Hasil penambatan terdapat delapan senyawa dengan interaksi terbaik yaitu *Bufalin*, *1 $\beta$ -hydroxylbufalin*, *Bryophyllin B*, *Quercetin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside*, *12 $\beta$ -hydroxylbufalin*, *Hellebrigenin* dan *Myricitrin* dengan target makromolekul kanker serviks meliputi protein *erbB1*, *PARP-1*, *PI3K- $\alpha$* , *Mtor* dan *TNF- $\alpha$* . Nilai  $\Delta G_{binding}$  tertinggi diperoleh *Bufalin* dengan nilai sebesar -11,590(kkal/mol) pada target PARP-1. Analisis profil farmakokinetik didapatkan lima senyawa dari daun cocor bebek yaitu *Bufalin*, *1 $\beta$ -hydroxylbufalin*, *Bryophyllin B*, *12 $\beta$ -hydroxylbufalin* dan *Hellebrigenin* dalam rentang yang sesuai persyaratan farmakokinetika.

---

---

**Kata kunci** : Kanker serviks, *bryophyllum pinnatum* L., penambatan molekul, *software* AutoDockTools 1.5.6.



## ABSTRACT

RAHAYU, L ., 2021, "MOLECULAR DOCKING AND PHARMACOKINETIC PROFILE PREDICTION OF THE CHEMICAL CONTENT OF *Bryophyllum pinnatum* L. AS A CERVIC ANTI-CANCER", RESEARCH PAPER, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Sc. and apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Cervical cancer is a gynecological malignant tumor from Squamous Intraepithelial Cell which is the main cause of the high-risk type of Human Papillomavirus (HPV). The active compound content of cocor bebek leaves, especially bufadienolide, has cervical anticancer activity in vitro. This research was conducted to predict fourteen chemical compounds of cocor bebek leaf that matched the molecular target based on the best  $\Delta G_{binding}$  value, compound interactions and knowing the pharmacokinetic profile as cervical anticancer.

The drug development method is carried out by in silico screening through molecular docking. Fourteen cocor bebek leaf compounds were identified using Swiss Target Prediction and KEGG Pathway to predict macromolecules and disease target pathways. The test compounds were prepared using MarvinSketch and VegaZZ software. Preparation of macromolecules using AutodockTools 1.5.6. Visualization results were observed with Discovery Studio Visualizer and PyMOL. The test compound with the best  $G_{binding}$  value was analyzed for pharmacokinetic profiles with ADMETlab.

The results showed that there were eight compounds with the best interactions, namely *Bufalin*, *1 $\beta$ -hydroxybufalin*, *Bryophyllum B*, *Quercetin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside*, *12 $\beta$ -hydroxybufalin*, *Hellebrigenin* and *Myricitrin* with macromolecular targets for cervical cancer including proteins *erbB1*, *PARP-1*, *PI3K - $\alpha$* , *Mtor* and *TNF- $\alpha$* . The highest  $\Delta G_{binding}$  value was obtained by *Bufalin* with a value of -11,590(kcal/mol) at the *PARP-1* target. Analysis of pharmacokinetic profiles obtained five compounds from cocor bebek leaves, namely *Bufalin*, *1 $\beta$ -hydroxybufalin*, *Bryophyllum B*, *12 $\beta$ -hydroxybufalin* and *Hellebrigenin* within the appropriate range of pharmacokinetic requirements.

---

---

Keywords: Cervical cancer, *bryophyllum pinnatum* L., molecular docking, AutoDockTools 1.5.6 software.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1. Latar Belakang Masalah**

Kanker serviks merupakan tumor ganas ginekologi pada jaringan epitel pada serviks uteri yang diakibatkan infeksi secara terus menerus oleh *human papillomavirus* dengan tipe *high risk* onkogenik. Serviks uteri termasuk organ reproduksi wanita yang terhubung ke arah uterus (rahim) dan terletak antara vagina melalui ostium uteri eksternum (Nordianti dan Bambang, 2018).

Berdasarkan data yang diperoleh dari *Global Cancer Observatory* (2020) menyatakan bahwa penyakit kanker tertinggi pada perempuan Indonesia meliputi kanker payudara dan kanker serviks. Kasus baru kanker serviks di Indonesia 5 tahun terakhir dalam 2020 pada usia 15 sampai 64 tahun mencapai 29,738 jiwa pertahun dengan presentase 19,4% dan angka kematian mencapai 14,405 jiwa pertahun yang bermakna sebesar 21,5% wanita di Indonesia meninggal disebabkan kanker serviks. Kasus di Indonesia prevalensi kanker serviks menempati urutan 3 di dunia dan di Asia menempati urutan ke 3 sedangkan urutan pertama yaitu China. Hal tersebut diartikan bahwa terdapat satu kasus baru kanker serviks setiap satu menitnya dan satu kematian setiap dua menitnya. Penyebab primer kasus kanker serviks adalah *Human Papilomavirus* (HPV) sekitar 90-99%, yang penularannya secara seksual dan merupakan infeksi virus yang sering menyerang organ reproduksi wanita (Kessler, 2017).

Beberapa metode dalam terapi kanker yaitu operasi pembedahan, pengobatan kemoterapi, radioterapi, vaksinasi, dan terapi hormon. Pembedahan dan radioterapi merupakan pengobatan pilihan pertama kanker non-metastasis, namun akan berkurang efektif jika kanker tersebar ke organ lain pada tubuh atau telah bermetastasis. Terapi kanker metastatik yaitu melalui obat kemo, terapi hormon maupun terapi biologis karena dapat mencapai organ tubuh yang didari oleh darah (Chabner, 2006). Kelemahan obat kemoterapi yaitu berpengaruh terhadap sel yang memiliki pembelahan cepat seperti sel rambut, kulit dan sel saluran pencernaan peristiwa tersebut dikarenakan obat kemo tidak dapat

menentukan sel kanker dan sel yang sehat sehingga efek yang dihasilkan khas atau tidak memiliki selektivitas pada sel kanker (Lander, 2001).

Pilihan kemoterapi pada kanker serviks adalah agen platinum dan agen metabolit. Contoh agen platinum yang digunakan untuk kemoterapi kanker serviks yakni cisplatin yang bekerja sebagai pengapoptosis pada sel sehat atau pada sel kanker sehingga efek samping yang diperoleh yaitu nefrotoksisitas yang berbahaya bahkan dengan kombinasi kemoterapi tidak membantu pasien hidup lama sedangkan dalam penggunaan agen metabolit metotrexat (MTX) akan menghambat enzim dihidrofolate reduktase akhirnya sintesis DNA tidak terjadi dan sel tidak berkembang, namun penggunaan dosis yang sangat tinggi dari MTX dalam jangka 6 sampai 24 jam kemudian diberikan leukovorin (CF) hal ini yang menyebabkan kegagalan kemoterapi bagi kanker serviks. Obat kemoterapi dengan target molekul dan dalam penggunaan klinis adalah: befacizumab (avastin) yang berikatan dan menetralkan aktivitas VEGF-1 dan VEGFR-2 yang hanya menghambat pada persinyalan VEGFR yang dimediasi melalui kinase reseptor (Hidayat, 2013). Gefitinib menghambat EGFR tirosin kinase dengan mengikat situs pengikat *adenosin trifosfat* (ATP) enzim sehingga fungsi EGFR tirosin kinase dalam mengaktifkan kaskade transduksi sinyal Ras anti-apoptosis dihambat dan pada akhirnya sel-sel kanker akan mati (Sari *et al.*, 2019). Obat kemoterapi lain dengan target molekuler yaitu gleevee (Imatinib) dengan target BCR yang mengekspresikan C-Kit atau PDEGR; transtuzumab (Herceptin) dalam terapi *overekspresikan* HER2; gefitinib dengan target EGFR; C225 (Cetuximab, Erbitux) dan erlotinib (Tarceva) yang menghambat aktivitas HER-1 EGFR-TK (Hidayat, 2013).

Berdasarkan masalah tersebut diperlukan upaya untuk mencari obat alternatif kanker serviks yang menghasilkan kemanjuran yang tinggi namun efek samping yang rendah terhadap pasien, sebagai terapi kombinasi dengan obat kimia untuk mengurangi toksisitas serta efek samping, meningkatkan selektivitas dan mengurangi risiko penggunaan obat kimia. Salah satu sumber pengobatan sebagai antikanker yaitu berasal dari alam dengan menargetkan protein selektif yang berperan dalam mekanisme aksi terjadinya kanker serviks. Hal tersebut tidak

hanya dapat meningkatkan efisiensi pengobatan tetapi juga mengatasi keterbatasan toksisitas sel dan reaksi yang merugikan. Beberapa bahan alam dalam pengobatan antikanker yaitu daun cocor bebek.

Cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum* L.) berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mahata *et al.* (2017) cocor bebek berpotensi sebagai tanaman obat yang memiliki khasiat multifungsi yang perlu ditingkatkan penggunaan dan pengembangannya sebagai obat modern. Cocor bebek merupakan tanaman yang memiliki aktivitas menghambat secara selektif pertumbuhan sel kanker serviks. Adanya aktivitas spesifik anti-HPV ekstrak kloroform dan fraksi petroleum eter: etil asetat (50:50) cocor bebek pada sel kanker serviks dibuktikan dengan adanya penurunan regulasi aktivitas pengikatan AP-1 ke DNA spesifik dan penurunan ekspresi *c-fos* dan *c-jun* yang disertai dengan penghambatan transkripsi HPV 18. Selain menghambat pertumbuhan, fraksi daun cocor bebek juga menginduksi apoptosis yang dibuktikan dengan adanya peningkatan protein pro apoptosis *Bax*, penekanan molekul antiapoptosis, serta aktivasi caspase-3 dan pembelahan PARP-1 (Mahata *et al.* 2012).

Sejumlah senyawa aktif, termasuk flavonoid, glikosida, steroid, *bufadienolides* yang telah terbukti secara individu memiliki berbagai aktivitas seperti antibakteri, antitumor, pencegahan kanker dan insektisida. Glikosida flavonoid, Quercitrin (*quercetin 3-O-alpha-L-rhamnopyranoside*) di isolasi dengan aktivitas anti-leishmanial. Meskipun memiliki potensi terapi spektrum luas, cocor bebek memiliki aktivitas antikanker secara umum dan aktivitas anti-HPV secara khusus belum dieksplorasi (Mahata *et al.* 2012).

Berdasarkan hasil pemaparan, senyawa dari tanaman cocor bebek memiliki aktivitas antikanker secara *in vitro* melalui mekanisme peningkatan protein pro apoptosis *Bax*, penekanan molekul antiapoptosis, serta aktivasi *caspase-3* dan pembelahan PARP-1. Identifikasi protein target dan efek yang dihasilkan dari kandungan aktif tanaman dapat mempermudah dalam penemuan aktivitas senyawa tanaman. Ketika target kerja senyawa terhadap makromolekul telah diketahui efek farmakologisnya, maka dapat dilakukan pengembangan aktivitas yang berpedoman pada pola interaksi obat-target (Young *et al.*, 2008).

Informasi aktivitas target molekuler dan senyawa obat dapat digunakan untuk memprediksi target baru dalam pengembangan kandidat obat dalam penyakit tertentu dan strategi terapi baru dalam meningkatkan efektivitas senyawa alami sebagai terapi kombinasi dengan obat kimia untuk mengurangi toksisitas serta efek samping, meningkatkan selektivitas dan mengurangi risiko penggunaan obat kimia.

Tantangan dalam pengembangan kandidat obat dari senyawa aktif tanaman adalah proses percobaan yang lama dan biaya yang besar karena harus menguji satu senyawa ke banyak makromolekul. Metode *in silico* dengan penambatan molekuler digunakan untuk menjawab tantangan tersebut melalui pendekatan *Computer Assisted Drug Design* dengan prinsip *machine learning* sehingga mempermudah mempelajari kanker untuk pengembangan obat berbasis herbal (Parikesit *et al.* 2018). Penambatan molekuler merupakan suatu pendekatan yang menganalisis dan memprediksikan interaksi senyawa obat dan makromolekul target secara komputasi (Hawkins, 2006). Data yang diperlukan yaitu informasi kandidat obat yang akan dianalisis dan makromolekul target penyakit yang berupa struktur tiga dimensi dari ligan dan reseptor (Abraham, 2003).

Penambatan molekuler merupakan metode analisa bioinformatika yang dapat membantu memprediksi aktivitas senyawa terhadap makromolekul target penyakit. Identifikasi makromolekul target penyakit dilakukan pada *webservice SEA Search* dan *Swiss target prediction* dengan membandingkan kemiripan struktur senyawa uji terhadap sekumpulan senyawa yang telah diketahui targetnya dalam *database* sehingga dengan mudah diperoleh makromolekul yang berpotensi sebagai target. KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) digunakan untuk menganalisis hasil makromolekul yang termasuk dalam *pathway* patologi kanker serviks. Hasil prediksi makromolekul dianalisis lebih lanjut secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock 1.5.6 kemudian dilanjutkan dengan pengamatan interaksi residu asam amino ligan-makromolekul menggunakan *Discovery Studio Visualizer* selanjutnya ligan terbaik diprediksi parameter farmakokinetik berupa prediksi ADME kandungan kimia pada daun cocor bebek menggunakan situs web ADMETlab (<http://admet.scbdd.com/>).

Target makromolekul dari tanaman daun cocor bebek antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)*; *B cell lymphoma-2 (Bcl-2)*; *EGFR (epidermal growth factor receptor)*; *PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase-1)*; *PI3K-p110alpha*, *mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin)*, *MAPK (mitogen-activated protein kinase,ERK)* dan *TNF-Alpha (Tumor necrosis factor-A)* beberapa protein target tersebut berperan dalam mekanisme terjadinya kanker serviks dalam pengembangan dan progresi kanker, karena protein tersebut mengatur banyak gen yang terlibat dalam inflamasi, *cell survival*, proliferasi sel, invasi, angiogenesis, dan metastasis (Arianingrum *et al.*, 2016).

## **2. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan maka rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, protein apa saja yang menjadi target molekuler kandungan kimia daun cocor bebek sebagai antikanker serviks dengan analisis penambatan molekuler?

Kedua, apa saja kandungan senyawa tanaman daun cocor bebek yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler kanker serviks?

Ketiga, bagaimana prediksi profil ADME dari kandungan kimia daun cocor bebek yang terpilih ?

## **3. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian adalah:

Pertama, mengetahui protein yang menjadi target molekuler kandungan kimia daun cocor bebek sebagai antikanker serviks dengan analisis penambatan molekuler

Kedua, mengetahui senyawa-senyawa kandungan tanaman daun cocor bebek yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target protein kanker serviks

Ketiga, mengetahui prediksi profil ADME dari kandungan kimia daun cocor bebek yang terpilih.

#### **4. Kegunaan Penelitian**

Manfaat dari penelitian studi penambatan molekuler ini adalah diperolehnya data hasil prediksi analisis penambatan molekuler senyawa dari tanaman daun cocor bebek terhadap target kerja antikanker serviks mengenai interaksi dan model interaksinya sehingga dapat membantu pengembangan struktur kimia dari senyawa aktif untuk meningkatkan aktivitas berdasarkan pendekatan interaksi obat-makromolekul, mengetahui profil farmakokinetik senyawa yang diuji apabila sudah berada di dalam sistemik. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang diperoleh serta hasil dalam penambatan molekuler.