

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Tiroid**

##### **1. Definisi Kanker Tiroid**

Kanker tiroid adalah tumor ganas sel parenkim kelenjar tiroid. Parenkim tiroid terdiri dari dua jenis sel utama, sel folikel tiroid, yang menimbulkan kanker tiroid terdiferensiasi (DTC), dan sel parafollicular atau sel C, yang menimbulkan karsinoma tiroid meduler (MTC). DTC terdiri dari karsinoma tiroid papiler (PTC), karsinoma tiroid folikuler (FTC), dan karsinoma sel Hurthle, yang merupakan 90-95% dari semua keganasan tiroid. MTC menyumbang sekitar 1-2% dan kanker tiroid anaplastik kurang dari 1% dari semua kanker tiroid (Noone, 2017).

Kanker tiroid merupakan kondisi di mana terjadi kelainan pada kelenjar tiroid dimana pertumbuhan sel tidak wajar yang menyebabkan fungsi dari kelenjar tiroid menjadi tidak berfungsi dengan baik. Kelenjar tiroid yang berfungsi sebagai pengatur metabolisme melalui hormon triiodothyronine (T3) dan thyroxine (T4). Kanker dibagi menjadi 4 jenis yaitu kanker tiroid folikuler, anaplastik, meduler, dan papiler. Tiroid folikuler yaitu sel kanker berasal dari folikel tiroid dimana penderitanya adalah pasien dengan usia diatas 50 tahun kanker jenis ini menyerang pembuluh darah yang menyebar pada tulang dan jaringan paru jarang menyebar pada daerah nodes limpa tetapi dapat melekat pada trakea, otot leher, pembuluh darah besar dan kulit yang menyebabkan dispnea serta disfagia. Kanker anaplastik merupakan jenis kanker dengan tingkat populasi yang cukup langka namun jenis kanker ini tumbuh dan berkembang dengan cepat sehingga sulit diobati berkembang secara agresif yang langsung menyerang struktur yang berdekatan, kanker meduler tipe ini dimulai dari sel tiroid yang disebut dengan sel C penghasil hormon kalsitonin, peningkatan hormon yang terjadi di dalam darah menjadi penentu indikasi kanker tiroid meduler pada tahap awal, kanker jenis ini dapat tinggi resiko pada sindrom genetik. Kanker tiroid papiler adalah jenis kanker yang sering terjadi, sel ini muncul dari sel-sel folikel berperan menyimpan hormon tiroid dan banyak dialami pada pasien orang dewasa usia 30-50 tahun.

##### **2. Patofisiologi**

Kanker tiroid dibedakan berdasarkan histopatologi nya yaitu well-differentiated thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma,

dan anaplastic thyroid carcinoma. Neoplasma tiroid sering timbul sebagai pembesaran tiroid yang saling berhubungan, nodul tiroid dapat diraba diidentifikasi dengan sentuhan atau biasanya diraba, nodul tiroid dikatakan jinak atau ganas ditentukan dengan menilai dari faktor resiko dan gambaran klinis massa tersebut serta dilakukan pemeriksaan laboratorium. Kanker tiroid kurang menangkap yodium radioaktif dibandingkan kelenjar tiroid normal lainnya. Dengan melakukan scintiscan nodul akan tampak sebagai daerah pengambilan yodium radioaktif yang kurang sedangkan metode lain yaitu *echografi* tiroid dapat digunakan sebagai penentu nodul dengan massa padat dan massa kistik (Jin *et al.*, 2016).

Kanker tiroid biasanya bermassa padat dengan pengindikasian klinis hanya dengan ada satu nodul yang teraba, keras yang secara klinis dibedakan menjadi satu kelompok besar neoplasma berdiferensiasi dengan kecepatan pertumbuhan yang lambat dan dengan kemungkinan penyembuhan yang tinggi serta suatu kelompok kecil tumor anaplastik dengan kemungkinan fatal. Jalur *pathway* dibagi menjadi beberapa jalur antara lain *MAPK Signaling Pathway*, *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway*, dan *PI3K/Akt Signaling Pathway* (Jin *et al.*, 2016).

**2.1. *MAPK Signaling Pathway*.** Keluarga kinase protein serin / treonin intraseluler dengan empat jalur pensinyalan MAPK paralel yang diidentifikasi dalam sel termasuk kinase yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK), c-Jun N-terminal kinases (JNK / SAPK), p38MAPK, dan ERK5 / BMK1 diaktifkan oleh reseptor tirosin kinase, reseptor berpasangan protein G, dan sitokin (Jin *et al.*, 2016).

**2.2. *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway*.** Jalur Wnt meliputi jalur Wnt kanonik (jalur Wnt- $\beta$ -catenin) dan jalur non-kanonik (jalur Wnt-Ca<sup>2+</sup> atau Wnt-NK) Wnt dapat bergabung dengan reseptornya Fzd untuk mengaktifkan protein Dsh, yang terletak di dalam sel. Protein Dsh terfosforilasi kemudian dapat mentransduksi sinyal ke dalam sel untuk menghambat aktivitas kompleks yang terdiri dari APC, GSK-3 $\beta$ , Axin, dan  $\beta$ -catenin, yang dapat menyebabkan akumulasi  $\beta$ -catenin dalam sel.  $\beta$ -catenin dapat memasuki inti sel dan bergabung dengan faktor transkripsi keluarga Tcf/LEF untuk membentuk kompleks, yang dapat mengaktifkan transkripsi gen target hilir termasuk c-myc dan cyclin D1 untuk meningkatkan diferensiasi dan proliferasi sel kanker (Jin *et al.*, 2016).

**2.3. PI3K/Akt Signaling Pathway.** Jalur pensinyalan intraseluler yang sangat penting yang terkait erat dengan proliferasi sel, transformasi, metabolisme, motilitas, serta perkembangan dan progresi tumor. Jalur PI3K/Akt/mTOR dapat menginduksi perkembangan tumor melalui berbagai jalur; misalnya, aktivasi mTOR dapat menghambat *autophagy* sebagai regulator penting pada periode awal *autophagy* (Jin *et al.*, 2016).

### **B. Pengobatan Kanker Tiroid tabulasi**

Kanker tiroid memiliki beberapa modalitas pengobatan sebagai berikut, Obat thionamide terdapat 2 kategori yaitu MMI dan PTU. Mekanisme MMI dan PTU berfungsi sebagai substrat preferensial untuk zat antara iodinasi peroksidase tiroid dan mengalihkan yodium dari situs iodinasi potensial di TG sehingga mencegah penggabungan yodium selanjutnya. Mekanisme kedua adalah menghambat kopling MIT dan DIT untuk membentuk T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub>. Reaksi kopling mungkin lebih sensitif terhadap obat ini daripada reaksi iodinasi. Iodine adalah bentuk terapi obat pertama dengan mekanisme memblokir pelepasan hormon tiroid, menghambat biosintesis hormon tiroid dengan mengurangi ukuran dan vaskularisasi kelenjar. Adrenergic blockers digunakan sebagai terapi tambahan dengan obat antitiroid, RAI, atau Methimazole adalah obat tiroid yang termasuk dalam kelas thionamide. Mekanisme utama aksi methimazole adalah menekan produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid sehingga mencegah langkah yang mengarah pada iodinasi residu tirosin dalam tiroglobulin oleh enzim peroksidase tiroid, yang mencegah sintesis tiroksin (T<sub>4</sub>) dan *triiodothyronine* (T<sub>3</sub>) diberikan dengan regimen 900-1200 mg/hari secara oral dalam empat atau enam dosis. Propylthiouracil menghambat produksi hormon tiroid baru di kelenjar tiroid bekerja dengan menghambat enzim peroksidase tiroid, biasanya mengubah iodium menjadi molekul iodium dan mengikat molekul iodium ke asam amino tirosin. Oleh karena itu, baik *diiodotyrosine* (DIT) maupun *monoiodotyrosine* (MIT), yang merupakan komponen terpenting dalam produksi tiroksin (T<sub>4</sub>) dan triiodotironin (T<sub>3</sub>), tidak diproduksi. Secara perifer, bekerja dengan mencegah konversi T<sub>4</sub> ke T<sub>3</sub>. Hal ini mempengaruhi hormon tiroid yang ada yang disimpan di kelenjar tiroid dan hormon yang beredar di dalam darah, terbagi 90-120 mg/hari secara oral dalam empat atau enam dosis. Natrium iodida diberikan dengan regimen dosis terbagi

hingga 2 g/hari dalam dosis tunggal. Propranolol diberikan dengan regimen 40-80 mg setiap 6 jam. Dexamethasone diberikan dengan regimen 5-20 mg/hari secara oral atau IV dalam dosis terbagi. Prednison diberikan dengan regimen 25-100 mg/hari secara oral dalam dosis terbagi. Metilprednisolon diberikan dengan regimen 20-80 mg/hari secara IV dalam dosis terbagi. Hidrokortison diberikan dengan regimen 100-400 mg/hari secara IV dalam dosis terbagi (DiPiro *et al.*, 2017).

### C. Tanaman Buah Mengkudu

#### 1. Klasifikasi



**Gambar 1. Buah Mengkudu**

Klasifikasi buah mengkudu (*Plantamor*):

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Asteridae
Ordo	: Rubiales
Famili	: Rubiaceae
Genus	: Morinda
Spesies	: <i>Morinda citrifolia L.</i>

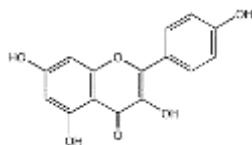
#### 2. Kandungan Kimia Buah Mengkudu

Buah mengkudu adalah salah satu tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat dalam pengobatan, banyak kandungan senyawa yang terkandung dalam buah mengkudu memiliki manfaat

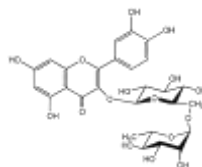
sebagai antikanker tiroid. Kandungan senyawa yang terkandung dalam buah mengkudu diperoleh dari *websver* KNAPSAcK, dan jurnal-jurnal penelitian.

**2.1. Golongan flavonoid.** Buah mengkudu mengandung 7 senyawa flavonoid flavonol yaitu *Kaempferol*, *Quercetin*, *Rutin*, *luteolin*, *Isorhamnetin*, *Fisetin*, *Robinetin*. Selain itu terdapat 3 flavonoid flavanol yaitu *Katekin*, *(-)-Epicatechin*, *Sianidin-3-O-rutinosida*.

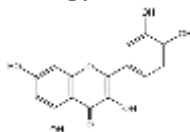
### 2.1.1. Flavonol



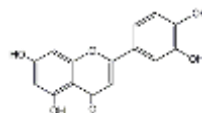
*Kaempferol*



*Luteolin*

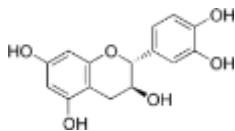


*Quercetin*

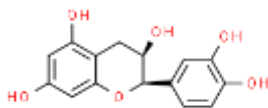


*Isorhamnetin*

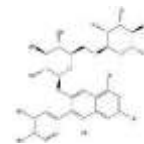
### 2.1.2. Flavanol



*Katekin*



*(-)-Epicatechin*

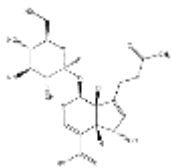


*Sianidin-3-O-rutinosida*

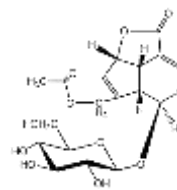
**Gambar 2. Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid**

**2.2. Golongan Terpenoid.** Buah mengkudu mengandung 5 senyawa golongan terpenoid iridoid yaitu *asperulosidic acid*, *deacetylasperulosidic acid*, *asperuloside*, *aucubin*, *deacetylasperuloside*. Mengandung 2 senyawa triterpenoid yaitu *ursolic acid* dan *saponin*. Mengandung 1 senyawa monoterpenoid yaitu *limonene*.

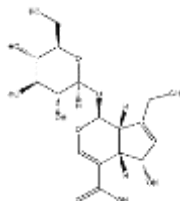
### 2.2.1. Iridoid



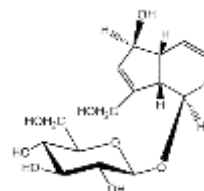
*Asperulosidic acid*



*Asperuloside*

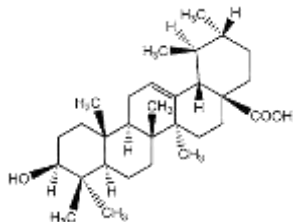


*Deacetylasperulosidic acid*

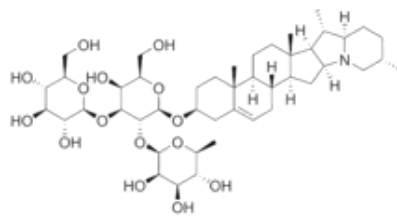


*Aucubin*

### 2.2.2. Triterpenoid

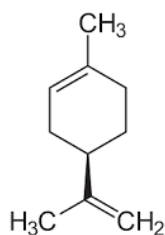


*Deacetylasperuloside*



*Saponin*

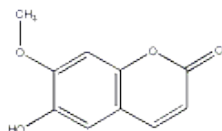
### 2.2.3. Monoterpenoid



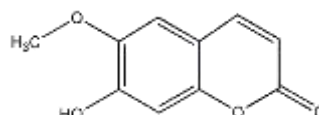
*Limonene*

**Gambar 3.** Senyawa kimia buah mengkudu golongan flavonoid

**2.3. Golongan Kumin.** Buah mengkudu mengandung 2 senyawa golongan kumin yaitu isoscapoletin dan scopoletin.



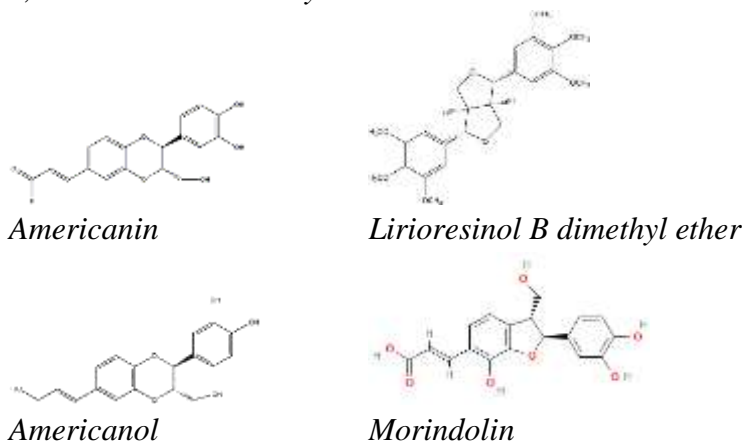
*Isoscapoletin*



*Scopoletin*

**Gambar 4.** Senyawa kimia buah mengkudu golongan kumin

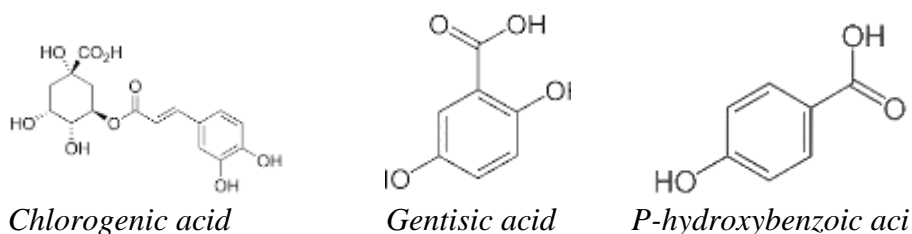
**2.4. Golongan lignan.** Buah mengkudu mengandung 5 senyawa golongan lignan yaitu *americanin A*, *americanol A*, *-(-) pinoresinol*, *lirioresinol B dimethyl ether* dan *morindolin*.



**Gambar 5.** Senyawa kimia buah mengkudu golongan lignan

**2.5. Golongan Asam.** Buah mengkudu juga mengandung 3 senyawa golongan asam fenolik yaitu *chlorogenic acid*, *gentisic acid* dan *P-hydroxybenzoic acid*.

### 2.5.1. Asam Fenolik



**Gambar 6.** Senyawa kimia buah mengkudu golongan asam

## 3. Aktivitas

Mengkudu mengandung alkaloid penting yaitu proxeronin jenis asam koloid yang tidak mengandung gula, asam amino atau asam nukleat dengan bobot molekul lebih dari 16.000), dalam jumlah besar. *Xeronin* membantu memperluas lubang usus kecil sehingga memudahkan proses penyerapan makanan, memperbaiki tugas kelenjar tiroid dan timus yang penting untuk kekebalan tubuh dan perlawanan menghadapi infeksi dari luar, mengaktifkan enzim-enzim dan mengatur fungsi protein di dalam sel (Sarida, 2010).

## D. Rimpang Kunyit

### 1. Klasifikasi rimpang kunyit (*Plantamor*) :



Gambar 7. Rimpang Kunyit

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Subkelas	: <i>Commelinidae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Famili	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma longa L.</i>

### 2. Kandungan Kimia

Rimpang kunyit mengandung *curcumin* (60%), *desmethoxycurcumin*, *monodemethoxycurcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *dihydrocurcumin* dan *cyclocurcumin*, ksidasi kurkumin menghasilkan vanilin. Minyak atsiri (5,8%) diperoleh dengan penyulingan uap rimpang *A-phellandrene* (1%), *sabinene* (0,6%), *cineol* (1%), *borneol* (0,5%), *zingiberene* (25%) dan *sesquiterpines* (53%)[2,5]. *Kurkumin (diferuloylmethane)* (3–4%) bertanggung jawab atas warna kuning, dan terdiri dari kurkumin I (94%), kurkumin II (6%) dan kurkumin III (0,3%). Turunan demetoksi dan bisdemetoksi dari kurkumin juga telah diisolasi (Amit Lather, 2023).

### 3. Aktivitas farmakologi

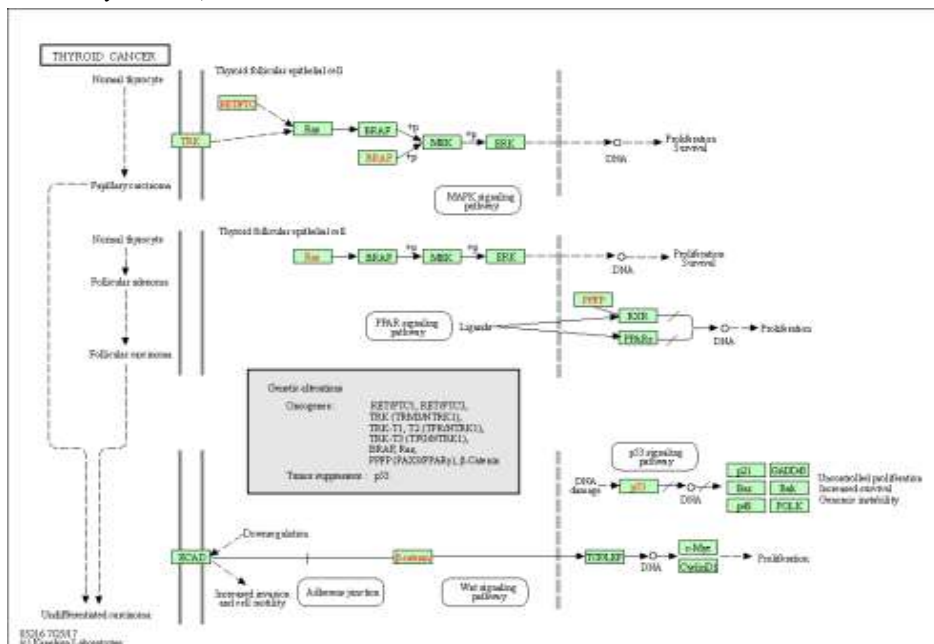
Kurkumin meningkatkan toksisitas radiasi pada sel kanker tiroid dan tidak menunjukkan toksisitas pada sel manusia non-ganas yang diinduksi oleh iodine pada sel kanker tiroid. Kurkumin menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap ezim IMPDH baik secara tidak kompetitif atau kompetitif disarankan sebagai senyawa antiviral yang



kuat. Kecepatan aktivitas enzim inosin monofosfat dehidrogenase (IMPDH) dalam proses sintesis nukleotida guanin mempunyai pembatasan, jadi enzim ini disarankan sebagai target terapi untuk antivirus dan antikanker (Shen, 2018).

### E. Protein dan Gen Target anti kanker tiroid

Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa buah mengkudu dan rimpang kunyit sebagai terapi antikanker tiroid yang terlibat dalam tiga jalur patofisiologi yaitu *MAPK Signaling Pathway*, *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway*, dan *PI3K/Akt Signaling Pathway* ( Jin *et al.*, 2016). *MAPK Signaling Pathway* protein yang terlibat adalah TRK, RET/PCT, Ras, BRAF, MEK, ERK (*KEGG Pathway*, 2023). Jalur *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway* protein yang terlibat adalah ECAD,  $\beta$ -catenin, TCF/LEF, c-Myr, dan CyclinD1 (*KEGG Pathway*, 2023). Jalur *PI3K/Akt Signaling Pathway* protein yang terlibat meliputi p53, p21, Bax, p48, GDD45, POLK (*KEGG Pathway*, 2023).



Gambar 8. Jalur patofisiologi metabolisme kanker tiroid (KEGG Pathway, 2023)

### F. Network Pharmacology

Farmakologi adalah ilmu yang mempelajari efek dan respon obat pada sel hidup. Seiring waktu, sains di bidang kimia dan jaringan

berkembang, akhirnya mengarah pada pendekatan baru yang digunakan terutama dalam pengembangan obat. Ilmu ini dikenal sebagai ilmu jaringan farmakologis. Jaringan farmakologi ini, atau farmakologi jaringan, melibatkan penerapan analisis untuk menentukan protein target yang terlibat dalam perbaikan penyakit dan untuk mengidentifikasi molekul atau senyawa mana yang dapat menargetkan protein ini. Paradigma farmakologi jaringan berbeda dengan obat tradisional yang hanya boleh mengandung satu senyawa dengan satu target (satu obat – satu target). Farmakologi jaringan mencakup banyak komponen senyawa kimia yang bekerja pada satu atau lebih target protein penyebab penyakit (multikomponen) (Rosyadah *et al.*, 2017).

*Network pharmacology* adalah ilmu interdisipliner yang didasarkan pada farmakologi, biologi jaringan, biologi sistem, bioinformatika, ilmu komputer, dan disiplin ilmu lainnya, yang dirancang untuk memahami mekanisme obat dari perspektif jaringan. Ilmu ini bertujuan untuk memahami penyakit secara sistematis, menemukan target *obat* dan mengetahui jaringan interaksi antara obat dan tubuh untuk meningkatkan efektivitas obat (Rifai, 2017).

Farmakologi jaringan atau farmakologi jaringan lebih efektif dalam membangun jaringan "komposit-protein/gen-protein" dan dapat memberikan gambaran tentang kompleksitas sistem biologis, obat-obatan dan penyakit dari perspektif jaringan (Zhang, 2019). Obat sintetik yang mengandung bahan aktif tunggal dengan protein target tunggal untuk penyakit tidak dapat melawan penyakit kompleks yang menargetkan banyak protein sekaligus. Perbedaan dari bahan alami adalah dapat mengandung banyak komponen penghubung dan protein target pada saat yang bersamaan. Tanaman obat juga lebih cocok dan aman digunakan pada penyakit metabolik dan degeneratif (Azizah, 2017).

## **G. Web Server dan Perangkat Lunak**

### **1. Web Server**

**1.1. KNApSAcK.** KNApSAcK adalah suatu *web server* basis data metabolit mengenai hubungan antara spesies dengan metabolitnya. *Web server* ini menyediakan data metabolit dari spesies tanaman yang bertujuan untuk memudahkan peneliti dalam melakukan riset mengenai metabolomik. KNApSAcK saat ini sudah berisi sebanyak 50.048 data

metabolit yang berasal dari 20.741 jenis tanaman dan menghasilkan 101.500 hubungan spesies dan metabolit (Hasanah, 2018).

**1.2. PubChem.** *PubChem* merupakan arsip informasi kimia publik utama yang berfungsi untuk menemukan molekul secara struktural yang mirip dengan senyawa yang sudah diketahui sebelumnya dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan bioaktivitasnya. Informasi aktivitas biologis dan deskripsi zat kimia dari PubChem bersumber oleh lebih dari 400 kontributor data. Selain itu PubChem juga berguna untuk menemukan ligan poli farmakologis (multi-target) dan mengidentifikasi target makromolekul baru dari senyawa kimia (untuk memprediksi efek samping obat). Situs ini dikelola dan dikembangkan oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat (NIH). PubChem terdiri dari tiga database utama yang saling berhubungan satu sama lain yaitu Substance, BioAssay, dan Compound. Situs ini menyediakan platform berisi intisari bioaktivitas berkualitas dari senyawa yang diuji dan data senyawa dapat diperoleh dalam bentuk comma separated-value (CSV). Data utama PubChem yaitu berisi molekul kecil yang juga mencakup identitas molekul lain seperti mikro-RNA (siRNA dan miRNA), peptida, lipid, karbohidrat, dan lain-lain (Kim, 2016).

**1.3. DrugCentral.** *DrugCentral* merupakan ringkasan obat yang mengintegrasikan struktur, bioaktivitas, peraturan, tindakan farmakologis dan indikasi untuk bahan aktif farmasi (API), mekanisme kerja obat (MoA) yang telah disetujui oleh FDA (Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat) dan badan pengatur lainnya yaitu Badan Obat Eropa (EMA), dan *Japan Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA) (Ursu *et al.*, 2019).

**1.4. KEGG Pathway.** *KEGG Pathway* (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) adalah basis pengetahuan atau ensiklopedia untuk menganalisis sistematis fungsi gen yang menghubungkan informasi genom dengan informasi fungsional. Informasi genomik tersimpan dalam database genes yang merupakan kumpulan katalog gen untuk semua genom, sedangkan informasi fungsional tersedia dalam *database pathway* yang berisi representasi grafis dari proses seluler seperti proses metabolisme, transport membran, transduksi sinyal, dan siklus sel. Gangguan jalur KEGG dijelaskan pada database penyakit dan obat. Database penyakit adalah kumpulan entri penyakit yang masing-masing terdiri dari daftar gen penyakit, karsinogen (untuk kanker), patogen

(untuk penyakit menular), dan faktor lingkungan lain. Basis data obat adalah kumpulan lengkap obat yang telah disetujui yang berisi informasi target obat, metabolisme obat, metabolisme enzim dan pengangkutan, serta oleh substrat, inhibitor, dan penginduksi. Sehingga database penyakit dan obat dapat diintegrasikan sebagai *pathway* dan database jaringan molekuler lainnya digunakan untuk memahami jaringan molekuler yang terganggu. Terdapat pula alat pemetaan yang disebut KEGG Mapper merupakan suatu alat pemetaan KEGG untuk menghubungkan objek molekuler (gen, protein, metabolit, dan glikan) ke objek yang lebih tinggi (jalur, modul, hierarki, taksonomi, dan penyakit) (Kanehisa *et al.*, 2016).

**1.5. IJAH Analytics.** IJAH (Indonesia Jamu Herbs) *Analytics* adalah suatu sistem yang berisi tentang pengolahan data antara tumbuhan, senyawa, dan protein yang saling berhubungan satu sama lain (Hutomo, 2019). Ijah *Analytics* berfungsi untuk mengetahui konektivitas atau hubungan tumbuhan ke senyawa lalu protein dan akhirnya terhadap penyakit, mengetahui protein atau penyakit yang ditargetkan dengan memasukkan nama tumbuhan atau senyawa dan sebaliknya, untuk mendapatkan validasi atau memeriksa secara silang beberapa komponen tumbuhan, yaitu formula jamu yang memiliki khasiat tertentu (Fazriani., 2019). Data yang didapat dari Ijah *Analytics* kemudian dimasukkan pada KNApSAcK untuk melihat data senyawa metabolit suatu tanaman.

**1.6. String.** String merupakan database yang berfungsi untuk menemukan kumpulan jaringan protein pada organisme. String mengandung protein sebanyak 9.643.743 dari 2.031 jaringan yang telah melibatkan 1.380.838.440 kelompok interaksi. Target gen yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam database string untuk mendapatkan interaksi jaringan protein-protein (Zhang *et al.*, 2019). Selain itu *web server* ini dapat digunakan dalam merancang suatu jaringan baik dalam skala besar maupun skala kecil. Kemudian diimpor ke Cytoscape untuk memvisualisasikan dan menganalisis protein (Szkarczyk *et al.*, 2016).

**1.7. Swiss Target Prediction.** *Swiss Target Prediction* merupakan web server yang digunakan untuk memprediksi secara akurat mengenai target molekul bioaktif berdasarkan kombinasi ukuran kesamaan 2D dan 3D dengan ligan yang diketahui. Selain itu *Swiss Target prediction* memiliki beberapa fitur khusus lainnya yaitu

memberikan hasil dalam lima spesies organisme yang berbeda, dan memprediksi pemetaan dengan homologi target di dalam dan di antara spesies yang berbeda. Prediksi ini dapat memberikan petunjuk mengenai bagaimana suatu senyawa atau perancah dapat dimodifikasi secara kimia untuk meningkatkan aktivitasnya pada target tertentu dengan membandingkan ligan yang diketahui memiliki beberapa kesamaan (Gfeller *et al*, 2014).

## 2. *Software*

Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cytoscape*, perangkat ini digunakan sebagai visualisasi jaringan yang memvisualisasikan informasi berupa gambar dan dimensi jaringan properti visual dari node atau tepi yang dapat disesuaikan menurut parameternya (Nempomnyachiy, 2015). *Cytoscape* memungkinkan pengguna untuk mengimpor data node tabel dan pemvisualisasian, yang awalnya dirancang hanya untuk penelitian biologi perangkat ini dikembangkan menjadi platform umum untuk analisa dan visualisasi jaringan yang kompleks (Avivi *et al.*, 2021). *Cytoscape* adalah salah satu alat analisis dan visualisasi biologi jaringan yang paling sukses, dengan sifat interaktif dan perannya dalam menciptakan workflow yang dapat direproduksi, diskalakan dan dapat dibatasi. *Cytoscape* berfungsi sebagai pengintegrasian suatu data acak menjadi sebuah gambaran grafis. Perangkat ini juga dilengkapi dengan menu seleksi dan filter juga metode eksternal yang diimplementasikan sebagai plugin terpisah yang bisa digunakan untuk mengontrol tampilan jaringan (Hasanah, 2018).

## H. Landasan Teori

Protein gen target adalah target kerja dari suatu senyawa-senyawa buah mengkudu dan rimpang kunyit sebagai terapi antikanker tiroid yang terlibat dalam tiga jalur patofisiologi yaitu *MAPK Signaling Pathway*, *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway*, dan *PI3K/Akt Signaling Pathway* (Jin., *et al* 2016). *MAPK Signaling Pathway* protein yang terlibat adalah TRK, RET/PCT, Ras, BRAF, MEK, ERK (*KEGG Pathway*, 2023). Jalur *Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway* protein yang terlibat adalah ECAD,  $\beta$ -catenin, TCF/LEF, c-Myr, dan CyclinD1 (*KEGG Pathway*, 2023). Jalur *PI3K/Akt Signaling Pathway* protein yang terlibat meliputi p53, p21, Bax, p48, GDD45, POLK (*KEGG Pathway*, 2023).

Kanker tiroid memiliki beberapa modalitas pengobatan sebagai berikut, Obat thionamide, Iodine adalah bentuk terapi obat pertama dengan mekanisme memblokir pelepasan hormon tiroid, menghambat biosintesis hormon tiroid dengan mengurangi ukuran dan vaskularisasi kelenjar. Adrenergic blockers digunakan sebagai terapi tambahan dengan obat antitiroid, RAI, atau. Methimazole adalah obat tiroid yang termasuk dalam kelas thionamide, Propylthiouracil, Natrium iodida diberikan dengan regimen dosis terbagi hingga 2 g/hari dalam dosis tunggal. Propranolol diberikan dengan regimen 40-80 mg setiap 6 jam. Dexamethasone diberikan dengan regimen 5-20 mg/hari secara oral atau IV dalam dosis terbagi. Prednison diberikan dengan regimen 25-100 mg/hari secara oral dalam dosis terbagi. Metilprednisolon diberikan dengan regimen 20-80 mg/hari secara IV dalam dosis terbagi. Hidrokortison diberikan dengan regimen 100-400 mg/hari secara IV dalam dosis terbagi (DiPiro *et al.*, 2017).

Buah mengkudu mengandung alkaloid penting yaitu Proxeronin ( jenis asam koloid yang tidak mengandung gula, asam amino atau asam nukleat dengan bobot molekul lebih dari 16.000), dalam jumlah besar. Xeronin membantu memperluas lubang usus kecil sehingga memudahkan proses penyerapan makanan, memperbaiki tugas kelenjar tiroid dan timus yang penting untuk kekebalan tubuh dan perlawanan menghadapi infeksi dari luar, mengaktifkan enzim-enzim dan mengatur fungsi protein di dalam sel (Sarida, 2010).

Kurkumin meningkatkan toksisitas radiasi pada sel kanker tiroid dan tidak menunjukkan toksisitas pada sel manusia non-ganas yang diinduksi oleh iodine pada sel kanker tiroid. Kurkumin menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim IMPDH baik secara tidak kompetitif atau kompetitif disarankan sebagai senyawa antiviral yang kuat. Kecepatan aktivitas enzim inosin monofosfat dehidrogenase (IMPDH) dalam proses sintesis nukleotida guanin mempunyai pembatasan, jadi enzim ini disarankan sebagai target terapi untuk antivirus dan antikanker ( Shen, 2018).

*Network pharmacology* adalah ilmu interdisipliner yang didasarkan pada farmakologi, biologi jaringan, biologi sistem, bioinformatika, ilmu komputer, dan disiplin ilmu lainnya, yang dirancang untuk memahami mekanisme obat dari perspektif jaringan. Ilmu ini bertujuan untuk memahami penyakit secara sistematis,

menemukan target obat dan mengetahui jaringan interaksi antara obat dan tubuh untuk meningkatkan efektivitas obat (Rifai, 2017).

### I. Keterangan Empiris

1. Protein target yang terlibat dalam patofisiologi kanker tiroid bahwa lima target teratas PIK3R1, MAPK1, SRC, RXRA, dan TP53 terkonsentrasi di jalur pensinyalan hormon tiroid.
2. Data dari protein target molekuler yang merupakan target kerja dari semua senyawa yang ada pada buah mengkudu dan rimpang kunyit sebagai antikanker tiroid diperoleh skrining protein target utama di jaringan PPI dengan menggunakan fungsi *network analyzer*, diperoleh 31 node terkait dan 161 hubungan target-to-target. Protein target utama diperoleh dengan penyaringan putaran kedua dengan median "*Degree*", "*Closeness Centrality*", dan "*Betweenness Centrality*". Peringkat berdasarkan nilai derajat adalah PIK3R1, MAPK1, SRC, RXRA, TP53, MAPK14 HSP90AA1, MAPK8, NR3C1, dan IGF1.
3. Profil *network pharmacology* yang terbentuk diperoleh dari gabungan protein target kanker tiroid meliputi protein target utama dan protein gen lain serta senyawa-senyawa aktif buah mengkudu dan rimpang kunyit yang memiliki interaksi terhadap protein-protein interaksi.