

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA DALAM EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
KRISAN (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) TERHADAP
RESEPTOR ESTROGEN ALFA (5W9C)**

SKRIPSI

Oleh:
DWI PUSPITA
NIM. 16670008



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA DALAM EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
KRISAN (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) TERHADAP
RESEPTOR ESTROGEN ALFA (5W9C)**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA DALAM EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
KRISAN (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) TERHADAP
RESEPTOR ESTROGEN ALFA (5W9C)**

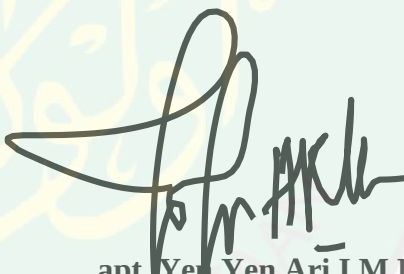
SKRIPSI

Oleh:
DWI PUSPITA
NIM. 16670008

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal:

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003

apt. Yen Yen Ari I M.Farm.Klin.
NIP. 19930130 20180201 2 203

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA DALAM EKSTRAK ETANOL 96% DAUN
KRISAN (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) TERHADAP
RESEPTOR ESTROGEN ALFA (5W9C)**

SKRIPSI

Oleh:
DWI PUSPITA
NIM. 16670008

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm)
Tanggal:

Ketua Penguji : apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin. (... ..)
NIP. 19930130 20180201 2 203
Anggota Penguji : 1. apt. Burhan Ma'arif ZA., M.Farm. (... ..)
NIP. 19900221 201801 1 001
2. Dr. apt. Roihatul Mutiah, M.Kes. (... ..)
NIP. 19800203 200912 2 003
3. apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H. (... ..)
NIP. 19851216 201903 1 008

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.PI., M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dwi Puspita

NIM : 16670008

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Studi *In Silico* Senyawa dalam Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (5W9C)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan maka saya menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang Membuat Pernyataan,



Dwi Puspita

NIM. 16670008

MOTTO

Do the best and pray. God will take care of the rest

الْوَقْتُ كَالسَّيْفِ إِذَا لَمْ تَقْطَعْهُ قَطَعَكَ

“Waktu bagaikan pedang jika kamu tidak memotongnya maka dia yang akan memotongmu”

Jadilah seperti karang di lautan yang kuat dihantam ombak dan kerjakanlah hal yang bermanfaat untuk diri sendiri dan orang lain, karena hidup hanyalah sekali. Ingat hanya pada Allah apapun dan di manapun kita berada kepada Dia-lah tempat meminta dan memohon.

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'aalamiin

Syukur selalu terpanjatkan kepada Allah SWT atas kelimpahan nikmat, taufiq, dan hidayah-Nya kepada hamba selama proses menuntut ilmu hingga dapat selesai dengan baik. Tak lupa sholawat dan salam terpanjatkan kepada Nabi Muhammad SAW. Dengan rasa syukur dan mengharap ridlo-Mu, kupersembahkan tulisan karya sederhana ini kepada:

1. Kedua orang tuaku, Ayahanda tercinta Priono dan Ibunda tercinta Mujiati, terimakasih telah memberi doa, dukungan dalam segala bentuk, semangat, dan kasih sayang yang tak pernah putus sehingga saya dapat menempuh sarjana dengan lancar.
2. Kakakku Yogi Eko Nugroho, S.Pd., terimakasih untuk perhatian, dukungan, doa, dan semangatnya selama ini.
3. Terimakasih kepada Ibu Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. dan Ibu apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin. sebagai pembimbing serta Bapak apt. Burhan Ma'rif. M.Farm. sebagai penguji dan Bapak apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H. sebagai penguji agama.
4. Terimakasih kepada Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S. yang telah memberikan lisensi aplikasi *Molegro Virtual Docker* sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
5. Terimakasih kepada teman-temanku tersayang Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang 2016 yang telah memberikan warna dan keseruan selama perkuliahan. Teman-teman tim riset anti kanker, terimakasih untuk perjuangan dan motivasinya selama ini.
6. Kepada semua pihak yang telah membantu terselesainya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur *alhamdulillahirobbil'aalamiin* penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Senyawa dalam Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (5W9C)” dengan baik. Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa umat manusia dari kegelapan (*jahiliyyah*) ke jalan yang terang-benerang yakni agama Islam. Proposal ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program S1 di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya penulis hanturkan ucapan terima kasih seiring doa dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya proposal ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm. selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. dan apt. Yen Yen Ari Indwawijaya. M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. apt. Burhan Ma'rif. M.Farm. sebagai penguji utama dan apt. Hajar Sugihantoro sebagai penguji agama, yang telah memberikan pengarahan juga dalam penyusunan naskah skripsi.

6. Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S. yang telah memberikan lisensi aplikasi *Molegro Virtual Docker*.
7. Segenap civitas akademik Program Studi Farmasi, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
8. Ayahanda dan Ibunda tercinta yang senantiasa memberikan doa dan restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
9. Kakak penulis yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi.

Aamiin Ya Rabbal 'Aalamiin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang,

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN

MOTTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN	x
ABSTRAK	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan	6
1.4 Manfaat	7
1.5 Batasan Masalah	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9

2.1 Studi <i>In Silico</i>	9
2.1.1 Definisi Studi <i>In Silico</i>	9
2.1.2 Aplikasi Penunjang	10
2.1.2.1 Protein Data Bank (PDB)	10
2.1.2.2 <i>SwissADME</i>	11
2.1.2.3 <i>Molegro Virtual Docker</i> (MVD)	12
2.1.2.4 <i>Protox Online Tool</i>	12
2.1.3 Interaksi Obat-Ligan	13
2.1.3.1 Ikatan Kovalen	13
2.1.3.2 Ikatan Ionik	13
2.1.3.3 Ikatan Hidrogen	14
2.1.3.4 Ikatan <i>Van der Waal's</i>	14
2.1.3.5 Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol	14
2.1.3.6 Ikatan Hidrofob	15
2.1.3.7 Transfer Muatan	15
2.1.4 Toksisitas	16
2.1.5 Aktivitas Sitotoksik	17
2.1.6 Hukum Lima Lipinski	18
2.1.7 BBB Permeant	18
2.1.8 P-gp (Permeabilitas-Glycoprotein)	19
2.2 Metode <i>In Silico</i> (<i>Molecular Docking</i>) dalam Perspektif Islam	20
2.3 Tinjauan tentang Tanaman Krisan	21
2.3.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Krisan	21

2.3.2 Kandungan dan Manfaat Tanaman Krisan	23
2.4 Tinjauan tentang Kanker	23
2.5 Tinjauan tentang Kanker Payudara	25
2.5.1 Definisi Kanker Payudara	25
2.5.2 Etiologi Kanker Payudara	25
2.5.3 Patofisiologi Kanker Payudara	26
2.5.4 Tingkatan Perkembangan Kanker Payudara	28
2.6 Tinjauan tentang Reseptor Estrogen	29
2.7 Tinjauan tentang Reseptor Estrogen Alfa	30
2.8 Asam Amino Penyusun Reseptor	33
2.9 Tamoxifen	34
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	36
3.1 Kerangka Konseptual	36
3.1.1 Bagan Kerangka Konsep	36
3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual	37
3.2 Hipotesis Penelitian	39
BAB IV METODE PENELITIAN	40
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	40
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	40
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	40
4.3.1 Variabel Penelitian	40
4.3.1.1 Variabel Bebas	40
4.3.1.2 Variabel Terikat	41

4.3.1.3 Variabel Kontrol	41
4.3.2 Definisi Operasional	41
4.4 Alat dan Bahan.....	43
4.4.1 Alat Penelitian	43
4.4.2 Bahan Penelitian	44
4.4.2.1 Senyawa Uji Hasil <i>Metabolite Profiling</i> UPLC-QTOF-MS/MS Ekstrak Etanol 96% Daun <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.)	44
4.4.2.2 Reseptor Estrogen Alfa (5W9C)	45
4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Kerja	46
4.5.1 Skema kerja	46
4.5.2 Prosedur Kerja	47
4.5.2.1 Skrining Senyawa	47
4.5.2.2 Preparasi Sampel <i>In Silico</i>	47
4.5.2.3 Penambatan Ligan-Protein	48
4.5.2.4 Prediksi Toksisitas Senyawa	48
4.6 Analisis Data	49
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	50
5.1 Skrining dan Prediksi Fisikokimia Senyawa	50
5.2 Hasil <i>Docking</i> dan Analisis Asam Amino	60
5.2.1 Preparasi Sampel <i>In Silico</i>	60
5.2.1.1 Pembuatan Struktur 3 Dimensi dan Penentuan Energi Minimal	61
5.2.1.2 Hasil Preparasi Protein 5W9C	63
5.2.2 Hasil Penentuan Lubang (<i>Cavity</i>) dan Validasi Reseptor Estrgen alfa (5W9C)	64

5.2.3 Hasil Perolehan <i>Docking Score</i>	66
5.2.4 Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino	69
5.3 Prediksi Toksisitas secara <i>In Silico</i>	78
5.4 Analisis Data	82
5.5 Integrasi Penelitian dengan Kajian Al-qur'an	84
BAB VI PENUTUP	88
6.1 Kesimpulan	88
6.2 Saran	89
DAFTAR PUSTAKA	90
LAMPIRAN	99

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tampilan <i>SwissADME</i> dengan <i>Boiled EGG</i> dan Tampilan <i>SwissADME</i> sebagai <i>Physicochemical Descriptor</i>	11
Gambar 2.2 Tampilan <i>Molegro Virtual Docker</i> (MVD)	12
Gambar 2.3 <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.)	22
Gambar 2.4 Morfologi Tanaman Krisan	23
Gambar 2.5 Siklus sel kanker	24
Gambar 2.6 Respon imun saat terserang kanker payudara	26
Gambar 2.7 Struktur estrogen	31
Gambar 2.8 Estrogen berikatan dengan ER	32
Gambar 2.9 Kerangka dasar tamoxifen	34
Gambar 3.1 Bagan kerangka konsep	36
Gambar 4.1 Struktur 3 dimensi estrogen alfa (5W9C)	45
Gambar 4.2 Skema kerja penelitian	46
Gambar 5.1 Hasil skrining senyawa dengan <i>SwissADME</i> (A) dan hasil senyawa yang lulus skrining dengan <i>SwissADME</i> (B)	51
Gambar 5.2 Tamoxifen pada <i>SwissADME</i>	53
Gambar 5.3 Reseptor 5W9C melalui MVD versi 6.0	64
Gambar 5.4 Hasil deteksi lubang (<i>cavity</i>) pada reseptor 5W9C (A) dan <i>Cavity</i> dan <i>ligand native</i> (B)	64
Gambar 5.5 Hasil <i>docking</i> senyawa (2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)-methanone] (putih), Azoxystrobin (biru), Kaempferol (hijau tua), Genestein (kuning kecoklatan), 1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide (biru muda), (2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal (merah muda), Isoleucine-Alanine dipeptide (hijau), Indoline (putih), N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine (ungu), Isorhamnetin (coklat kemerahan), Tamoxifen (merah), dan <i>native ligand</i> (biru nyala) terhadap reseptor 5W9C(C) (A). Hasil <i>docking</i> 10	

senyawa yang lulus skrining, Tamoxifen dan *native ligand* terhadap reseptor 5W9C(C) dengan residu asam amino ditunjukkan *stick style* dan ligan dengan *Wireframe style with colour by chain* (B) 70

Gambar 5.6 Bentuk 2 Dimensi senyawa *ligand native* (A), Tamoxifen (B), (2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)-methanone] (C), Azoxyatrobin (D), Kaempferol (E), Genestein (F), 1-Acetyl-3-piperidinecarbo-hydrazide (G), (2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal (H), Isoleucine-Alanine dipeptide (I), Indoline (J), N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine (K), Isorhamnetin (L) dengan reseptor 5W9C(C) dimana garis biru sebagai ikatan hidrogen, garis merah sebagai ikatan sterik, dan garis hijau sebagai ikatan elektrostatik 70



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Senyawa hasil <i>metabolite profiling</i> UPLC-QTOF-MS/MS ekstrak etanol 96% daun <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.)	44
Tabel 5.1 Profil <i>code SMILES</i> dan molekul 10 senyawa yang lulus skrining beserta senyawa pembanding	54
Tabel 5.2 Hasil penentuan sifat fisikokimia dan penerapan Hukum Lima Lipinski terhadap senyawa yang lulus skrining dan tamoxifen dengan aplikasi <i>SwissADME</i>	57
Tabel 5.3 Struktur 3D dan energi minimal senyawa lulus skrining dengan MMFF94 pada aplikasi <i>Avogadro</i>	61
Tabel 5.4 Hasil validasi dan nilai RMSD	65
Tabel 5.5 Hasil <i>Docking score</i> senyawa yang lulus skrining dan Tamoxifen terhadap reseptor 5W9C	66
Tabel 5.6 Profil asam amino dan gugus fungsi yang terlibat dalam ikatan hidrogen dan interaksi sterik pada reseptor 5W9C (C)	70
Tabel 5.7 Prediksi toksisitas menggunakan <i>Protox II online</i> dan <i>pkCSM online tool</i>	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Skrining Senyawa dengan <i>SwissADME</i>	99
Lampiran 2. Hasil Analisis Data	101



DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

Å : Angstrom

BBB : *Blood Brain Barrier*

cm : *Centimeter*

ER : *Estrogen Receptor*

ER α : *Estrogen Receptor Alpha*

ER β : *Estrogen Receptor Beta*

HBA : *Hydrogen Bond Acceptor*

HBD : *Hydrogen Bond Donor*

kg : Kilogram

LD₅₀ : *Lethal Dose 50*

m : Meter

mg : Miligram

mm : Milimeter

NcoR : *Nuclear Receptor Co-Repressor*

NSCP : *Non Specific Conformational Perturbation*

PR : *Progesteron Receptor*

PSA : *Polar Surface Area*

PDB : *Protein Data Bank*

RMSD : *Root Mean Square Deviation*

UPLC QToF: *Ultra Performance Liquid Chromatography Quadrupole Time of Flight*

ABSTRAK

Puspita, D. 2020. Studi *In Silico* Senyawa dalam Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (5W9C). *Skripsi*. Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Dr. Roihatul Muti'ah M.kes., Apt. (II) Yen Yen Ari Indrawijaya M.Farm.Klin., Apt. Penguji : Burhan Ma'arif ZA, M. Farm., Apt.

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki potensi sebagai antikanker payudara. Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk memprediksi aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* secara *in silico*. Senyawa hasil *metabolite profiling* UPLC QToF MS/MS ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* dilakukan skrining menggunakan *SwissADME* dengan parameter tidak menembus sawar darah otak, P-gp non-substrat, dan memenuhi Hukum Lima Lipinski. Selanjutnya dilakukan penambatan molekuler terhadap reseptor estrogen alfa (5W9C) menggunakan *Molegro Virtual Docker*. Reseptor 5W9C dinyatakan valid karena memiliki nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas *native ligan* paling baik dibandingkan senyawa lainnya. Namun, senyawa yang memiliki aktivitas lebih baik dibanding tamoxifen, yaitu (2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone dan Azoxystrobin, karena senyawa tersebut memiliki *Rerank Score* yang lebih rendah. Aktivitas senyawa uji tersebut juga ditunjukkan oleh ikatan pada asam amino yang aktif (Arg 394, Asp 351, Glu 353, dan Val 533). Sedangkan toksisitas dapat diprediksi menggunakan aplikasi *Protox II Online tool*. Berdasarkan kelas toksisitas menurut GHS dan nilai LD₅₀, senyawa yang lulus skrining tergolong dalam kelas 3, 4 dan 5.

Kata kunci: *C.cinerariifolium*, kanker payudara, estrogen alfa, aktivitas sitotoksik, toksisitas

ABSTRACT

Puspita, D. 2020. In Silico Studies of 96% of Ethanol Extract *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Leaves Against Estrogen Receptor Alpha (5W9C). Essay. Department of Pharmacy. Faculty of Medicine and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Advisor (I) Dr. Roihatul Muti'ah M.kes., Apt. (II) Yen Yen Ari Indrawijaya M.Farm.Klin., Apt. Examiner: Burhan Ma'arif ZA, M. Farm., Apt.

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) is a plant that has potential as an anticancer of the breast. The purpose of this study was to predict the cytotoxic activity and toxicity of compounds in 96% ethanol extract of *C.cinerariifolium* leaves in silico. Metabolite profiling compounds of 96% ethanol extract of *C.cinerariifolium* leaves from UPLC QToF MS/MS were screened using SwissADME with parameters not penetrating the blood-brain barrier, P-gp non-substrate, and based on the criteria of the five Lipinski rules. Then, molecular docking is performed on alpha estrogen receptors (5W9C) using Molegro Virtual Docker. The 5W9C receptor is declared valid because it has an RMSD value <2 Å. The results showed that native ligand activity was better than other compounds. However, compounds that have better activity than tamoxifen, namely (2-Methyl-1,4-piperazinediyl) bis - [(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone and Azoxystrobin, because these compounds have lower Rerank Scores. The activity of the test compound is also shown by the bonding of active amino acids (Arg 394, Asp 351, Glu 353, and Val 533). While toxicity can be predicted using the Protox II Online tool. Based on the toxicity class, according to the GHS and LD₅₀ value, the compounds that passed the screening belong to classes 3, 4 and 5.

Keywords: *C.cinerariifolium*, breast cancer, Estrogen Receptor Alpha (ER α), cytotoxic activity, toxicity

مستخلص البحث

فوسفيتا، د. ٢٠٢٠. دراسة في السيليكو لمركب مستخرجة الإيثانول ٩٦% من ورقة الأقحوان الدلماسية (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) على مستقبلية الاستروجين ألفا (5W9C). البحث الجامعي، قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: د. رائحة المطيعة، الماجستير. المشرف الثاني: ين ين آري إندراويجايا، الماجستير. المختبر: برهان معارف، الماجستير.

الأقحوان الدلماسية (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) هو نبات لديه إمكانات مضادة لسرطان الثدي. الهدف من هذا البحث هو تحديد نشاط التسمم الخلوي وسمية المركبات في مستخرجة الإيثانول ٩٦% من ورقة الأقحوان الدلماسية في السيليكو. المركبات الناتجة من مستقبلية تنميط UPLC QToF MS/MS لمستخرجة الإيثانول ٩٦% من ورقة الأقحوان الدلماسية تم فحصها باستخدام SwissADME مع معلمات عدم اختراق حازم الدم في الدماغ، P-gp non-substrat، والاستيفاء بالقاعدة الخمسة ليبينسكي. وعلاوة على ذلك، تم الاختناق الجزيئي لمستقبلية هرمون الاستروجين ألفا (5W9C) باستخدام Molegro Virtual Docker وتعتبر صالحة إذا كانت لديها قيمة RMSD $< 2 \text{ \AA}$. أظهرت نتائج هذا البحث أن نشاط ربيطة (*ligand*) أصلي هو الأفضل مقارنة بالمركبات الأخرى. ومع ذلك، المركبات التي لديها نشاط أفضل من تاموكسيفين هو (٢ - ميثيل - ١، ٤ - بيرازينديل) بس [٣، ٤، ٥ - تريميثوكسي - فينيل] - ميثانول و أزوكسيسيتروبين، لأنهما أقل معدل. ويتجلى نشاط المركبات التي تم اختبارها أيضا من خلال الترابط بين الأحماض الأمينية النشطة (Arg 394, Asp 351, Glu 353 و Val 533). في حين يمكن التنبؤ بالسمية باستخدام تطبيقات tools Online II Protox واستناداً إلى فئة السمية وفقاً للنظام العالمي وقيمة LD50، فإن المركبات المجتازة للفحص تنتمي إلى الفئة ٣، ٤ و ٥.

الكلمات الرئيسية: الأقحوان الدلماسية، سرطان الثدي، هرمون الاستروجين ألفا، نشاط التسمم الخلوي، السمية.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker ini bisa mulai tumbuh di dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak maupun jaringan ikat pada payudara (Mansjoer, 2002). Kanker payudara paling sering menyerang wanita dan sebagai penyebab kematian utama bagi penderitanya (Peter *et al.*, 2012). Kanker payudara disebut juga sebagai tumor pada jaringan sel-sel payudara yang memiliki sifat ganas. Menurut *World Health Organization* (2016), pada tahun 2011 diperkirakan bahwa jumlah wanita meninggal karena terserang kanker payudara sebanyak lebih dari 508.000 orang. Pada tahun 2014, kanker payudara menduduki peringkat pertama di Indonesia dengan jumlah kanker yang menyerang wanita sebesar 48.998 kejadian. Kasus kematian akibat kanker sangat tinggi dimana tercatat wanita Indonesia meninggal akibat kanker sebanyak 92.200 orang dan diakibatkan oleh kanker payudara sebesar 21,4% (Dermawan *et al*, 2019).

Pengobatan kanker yang paling banyak digunakan hingga saat ini yaitu kemoterapi, radiasi, dan pembedahan (Setiawan dan Istyastono, 2015). Pembedahan dan radioterapi dapat disebut sebagai pengobatan yang paling efektif untuk kanker lokal dan non-metastis, namun tidak efisien ketika kanker telah menyebar di seluruh tubuh. Pengobatan kanker dengan kemoterapi juga memiliki kelemahan antara lain dapat mempengaruhi sel-sel normal dengan tingkat

proliferasi cepat, seperti folikel rambut, sumsum tulang, dan sel-sel saluran pencernaan (Bruce *et al.*, 2005). Selain ketiga terapi tersebut terdapat pula terapi obat hormonal (Dermawan *et al*, 2019).

Salah satu obat hormonal yang digunakan oleh penderita kanker payudara yaitu obat-obat golongan SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), seperti tamoxifen, toremifene, fulvestrant, raloxifen, dan lain-lain. Namun, obat dari golongan tersebut yang sering digunakan oleh penderita kanker payudara yaitu tamoxifen (Dermawan *et al*, 2019). Obat ini digunakan untuk mencegah proliferasi sel kanker dengan cara mengikat ER α (*Estrogen Receptor Alpha*) lalu diaktifkannya protein ko-reseptor NcoR agar replikasi gen dapat ditekan (Dermawan *et al*, 2019; Sekarjati, 2014; Deroo dan Korach, 2006). Penggunaan tamoxifen dalam jangka waktu yang lama memberikan efek yang berbahaya bagi tubuh, seperti penyakit hati berlemak non-alkoholik, tromboemboli, peningkatan proliferasi karsinoma endometrium, bahkan sampai kematian (Liliana dan Istyastono, 2015). Untuk mengurangi efek samping tersebut perlu adanya penemuan pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker, seperti pengobatan dengan menggunakan tanaman obat. Obat dari bahan alam juga memiliki efek samping namun efek sampingnya relatif rendah dan aman (Katno dan Pramono, 2017).

Terdapat banyak ayat Al-Qur'an yang menjelaskan tentang tanaman salah satunya Surah Asy-Syuro ayat 7. Di dalam ayat ini terdapat perintah Allah SWT kepada hamba-Nya untuk memanfaatkan tanaman yang ada di bumi.

أَوَلَمْ يَرْوُا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya : “ Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (Q.S Asy-Syuro: 7).

Kata كَرِيم pada ayat di atas memiliki arti baik atau mulia. Menurut Shihab (2002), kata كريم disini adalah segala sesuatu termasuk tanaman yang baik dan memiliki berbagai macam manfaat dalam kehidupan manusia, seperti obat-obatan. Berdasarkan ayat tersebut sebagai calon farmasis perlu dilakukannya kajian-kajian terkait tumbuhan yang telah Allah ciptakan untuk pengembangan pengobatan.

Salah satu tumbuhan yang telah diteliti terkait potensinya sebagai agen sitotoksik pada sel kanker payudara adalah *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.). Tanaman tersebut termasuk dalam famili asteraceae dimana berasal dari Cina. Bukti empiris menunjukkan bahwa tanaman *C.cinerariifolium* telah banyak digunakan sebagai obat anti bakteri, anti-inflamasi, hipoalergenik, dan antikanker. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa *C.cinerariifolium* memiliki aktivitas antikanker yang kuat. Disebutkan juga bahwa senyawa yang paling dominan pada tanaman krisan antara lain senyawa terpenoid dan senyawa flavonoid yang dapat bertindak sebagai antikanker (Listiyana *et al.*, 2019). Pada kanker payudara, senyawa tersebut berperan dalam menghambat mutasi gen p53 sehingga mencegah proliferasi sel yang berlebihan dan dapat meningkatkan apoptosis sel (Dermawan *et al.*, 2019).

Kanker payudara mempunyai reseptor yang memungkinkan hormon atau protein masuk ke dalam sel kanker. Reseptor yang terdapat pada kanker payudara yaitu reseptor estrogen, progesteron, dan HER-2 (Hakim *et al.*, 2018). Estrogen

mampu menstimulasi proliferasi sel epitel pada kelenjar payudara melalui peningkatan reseptor estrogen dan induksi transkripsi gen yang dimediasi oleh reseptor estrogen (Jordan, 2004). Reseptor estrogen alfa sendiri disebut sebagai target molekuler yang menekan proliferasi dari sel kanker payudara. Reseptor estrogen alfa digunakan sebagai penanda utama untuk mengidentifikasi adanya tumor di jaringan payudara (Setiawati *et al.*, 2014). Sehingga reseptor ini bisa digunakan sebagai acuan ada tidaknya kanker payudara pada tubuh seorang wanita (Muchtaridi *et al.*, 2018).

Penemuan atau pengembangan obat baru sebagai antikanker payudara pada zaman sekarang lebih mudah dilakukan oleh para peneliti, hal ini dikarenakan adanya kemajuan teknologi komputer. Allah SWT memberikan akal pada manusia untuk selalu berpikir dan memahami ilmu pengetahuan baru. Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam Al-qur'an Surah Al- Ankabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ ﴿٤٣﴾

Artinya: “Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia, dan tiada yang akan memahaminya kecuali mereka yang berilmu.” (QS. Al-Ankabut : 43).

Makna ayat di atas yaitu ilmu pengetahuan dan teknologi dalam Islam dipandang sebagai kebutuhan manusia dan sebagai bagian pelaksanaan kewajiban manusia sebagai makhluk yang berakal (Muslimin, 2014). Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di zaman sekarang dapat dijadikan peluang dalam pengembangan simulasi dan kalkulasi perancangan obat. Karena untuk mengetahui aktivitas dari suatu tanaman membutuhkan waktu penelitian yang cukup lama, biaya mahal, dan membutuhkan energi manusia yang cukup besar,

maka dalam pengembangan atau penemuan obat baru dapat dilakukan dengan cara komputasi atau disebut dengan *in silico* (Megawati, 2016; Siswandono *et al.*, 2017).

Metode *in silico* yang sering digunakan yaitu metode *molecular docking*. Metode ini dapat membantu skrining secara *in silico* untuk memprediksi apakah kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tertentu berpotensi sebagai antikanker dengan membandingkan senyawa yang sudah diketahui efeknya sebagai antikanker (Megawati, 2016). Keunggulan lain dari *molecular docking* antara lain dapat meminimalisir waktu, biaya yang murah, dan mengurangi penggunaan hewan coba (Syahputra, 2015). Untuk melakukan simulasi *molecular docking* dibutuhkan aplikasi *docking*, salah satunya yaitu *Molegro Virtual Docker* (MVD). MVD digunakan karena memiliki kemampuan yang terintegrasi dalam memperlajari, memprediksi dan menampilkan interaksi ligan dengan makromolekul (CLCbio, 2013).

Berdasarkan uraian tersebut perlunya dilakukan penelitian secara *in silico* untuk mengetahui senyawa hasil *metabolite profiling* dari ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang dapat berinteraksi dengan ER α secara antagonis dimana kode protein yang dipakai pada pengamatan ini yaitu 5W9C. Interaksi-interaksi yang terjadi antara ligan-reseptor dapat digunakan sebagai prediksi senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas sitotoksik. Selain itu, juga dapat dilakukan prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas dari senyawa hasil *metabolite profiling* pada ekstrak tersebut secara *in silico*. Sifat fisikokimia suatu senyawa dapat diprediksi melalui program *SwissADME* menggunakan dasar

Hukum Lima Lipinski. Sedangkan uji toksisitas dapat dilihat dengan program *Protox online tool* dan *pkCSM online tool* sehingga mendapatkan nilai LD₅₀, *Ames toxicity*, dan *Hepatotoxicity*. Pengembangan obat dari bahan alam dapat diharapkan menjadi salah satu solusi dalam pemilihan terapi pada penderita kanker payudara dimana bahan alam sendiri lebih sedikit menimbulkan efek samping bagi penderitanya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Senyawa apa sajakah dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang memenuhi Hukum Lima Lipinski dalam skrining menggunakan program *SwissADME*?
2. Senyawa apa sajakah dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang berikatan antagonis dengan reseptor estrogen alfa (5W9C) secara *in silico*?
3. Bagaimana kelas toksisitas senyawa aktif dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) secara *in silico*?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Memprediksi senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang memenuhi Hukum Lima Lipinski dalam skrining menggunakan program *SwissADME*.

2. Memprediksi senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang berikatan dengan reseptor estrogen alfa (5W9C) secara antagonis ketika diamati dengan metode *in silico*.
3. Memprediksi toksisitas senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) secara *in silico*.

1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah mengetahui senyawa hasil *metabolite profiling* dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang memiliki interaksi dengan reseptor estrogen alfa (5W9C) secara antagonis, serta mengetahui sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa aktif tersebut secara *in silico*, yang selanjutnya dapat digunakan referensi bahwa tanaman tersebut berpotensi sebagai antikanker payudara.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah

1. Senyawa uji yang digunakan pada penelitian adalah 35 senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) yang merupakan hasil *metabolite profiling* dengan menggunakan metode UPLC-QTOF-MS/MS hasil penelitian dari Listiyana *et al.* pada tahun 2019.
2. Protein target yang digunakan adalah reseptor estrogen alfa dengan kode PDB 5W9C.

3. Program atau *software* yang digunakan untuk melakukan skrining adalah *SwissADME*.
4. Aplikasi atau *software* yang digunakan untuk *docking* adalah *Molegro Virtual Docker* (MDV) versi 6.0.
5. Program atau *software* yang digunakan untuk melakukan uji toksisitas adalah *Protox online tool* dan *pkCSM online tool*.
6. Interaksi antar ligan dan protein yang diamati adalah interaksi antagonis.
7. Parameter yang digunakan untuk skrining senyawa antara lain tidak menembus sawar otak, P-gp non-substrat, dan memenuhi Hukum Lima Lipinski menggunakan aplikasi *SwissADME*.
8. Parameter prediksi sifat fisikokimia berupa berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air ($\log P$), *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA) dengan menggunakan program *SwissADME*.
9. Parameter yang digunakan untuk *docking* antara lain *Rerank Score*, ikatan senyawa-reseptor, jarak ikatan, dan nilai RMSD.
10. Parameter kelas toksisitas berdasarkan LD_{50} , *Ames toxicity*, dan *Hepatotoxicity*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Studi *In Silico*

2.1.1 Definisi Studi *In Silico*

Studi *in silico* yaitu suatu pendekatan dengan metode simulasi komputer dimana menggunakan program atau aplikasi tertentu dalam mendesain atau menemukan obat (Suharna, 2012). Uji *in silico* mempunyai beberapa kegunaan antara lain memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013). *In silico* memiliki ruang lingkup yang cukup luas, berikut ini beberapa cakupan dari *in silico* (Suharna, 2012) :

1. Studi *Docking*: suatu pembelajaran komputasi dimana akan terjadinya ikatan antara protein target dengan ligan atau obat.
2. Formasi Kimia: dimana statistika sebagai sarana untuk mengetahui korelasi antara aktivitas dan struktur kimia.
3. Bioinformatika: dimana data genom sebagai sumber target obat.

Docking dapat didefinisikan sebagai suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan ke dalam reseptor dengan memperhatikan sifat keduanya. Ligan sendiri merupakan molekul kecil, sedangkan reseptor sendiri disebut dengan molekul protein yang besar (Jensen, 2007). Proses *docking* terbagi atas dua jenis, antara lain *blind docking* dan *oriented docking*. Apabila tidak diketahui letak sisi aktif dari reseptor dengan tepat disebut sebagai *blind docking*, sedangkan apabila

diketahui letak sisi aktif dari reseptor dengan tepat disebut sebagai *oriented docking* (Syahputra, 2014). Tujuan dari *molecular docking* ini adalah pemodelan struktur dan memprediksi aktivitasnya secara akurat (Kitchen *et al.*, 2004).

Proses pengikatan molekul kecil terhadap molekul target tidak sederhana, entropi dan entalpi merupakan faktor yang mempengaruhi interaksi antara molekul kecil dan molekul target tersebut (Kitchen *et al.*, 2004). Dalam *molecular docking* terdapat dua aspek penting, antara lain fungsi skoring dan pemilihan algoritma. Pada studi *in silico* dalam pengenalan molekuler dan jenis algoritma dibagi menjadi dua, yaitu (Hariz, 2019):

1. *Ligand based drug design* merupakan metode komputasi tiga dimensi dimana memprediksi ikatan pada protein target yang telah diketahui. Tujuan utamanya adalah mencari farmakofor atau gugus-gugus yang memiliki aktivitas.
2. *Structure based drug design* merupakan metode komputasi tiga dimensi dimana struktur tiga dimensi dari protein target tidak ada atau metode untuk mencari hubungan aktivitas dari struktur tersebut. Model farmakofor pada metode ini penting untuk menemukan kandidat obat. Prinsip dari metode ini yaitu merancang molekul-molekul yang dapat masuk dalam lubang (*cavity*) pada sisi reseptor dan dapat berinteraksi dengan target biologis secara serasi.

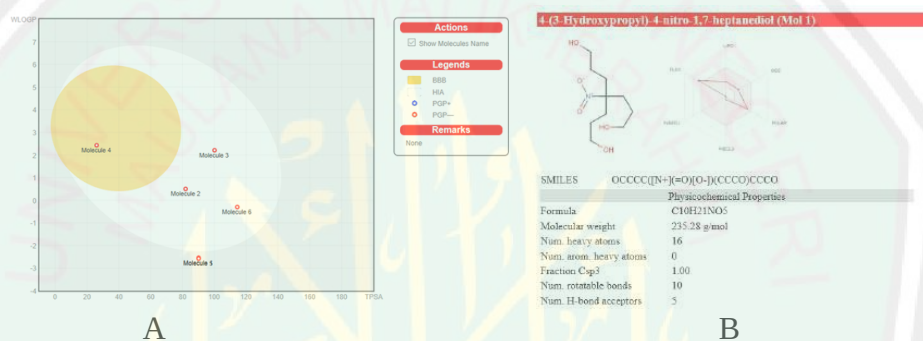
2.1.2 Aplikasi Penunjang

2.1.2.1 Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank atau disingkat dengan PDB merupakan kumpulan struktur 3 dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah

dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan *X-Ray crystallography* atau *NMR spectroscopy*. Sumber utama untuk data struktur protein terdapat pada PDB yang tersedia dalam situs <http://www.pdb.org/>. Situs ini dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB), dan dapat dinyatakan sebagai arsip data struktural tunggal di dunia (Daina *et al.*, 2016).

2.1.2.2 SwissADME

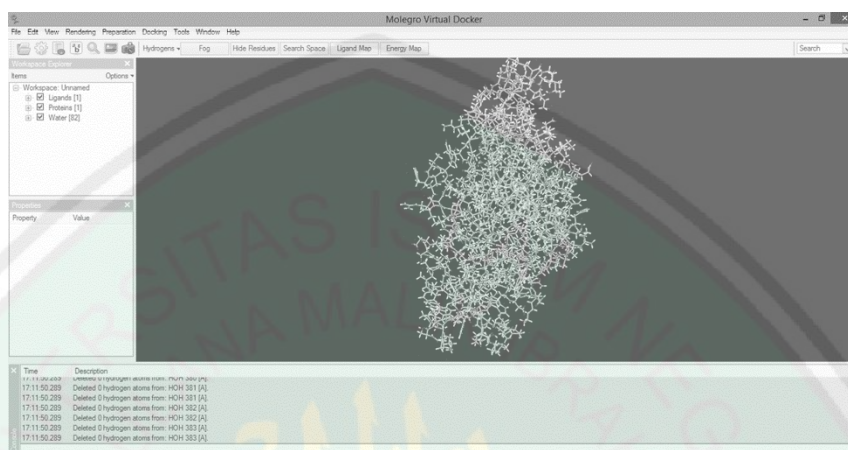


Gambar 2.1 A) SwissADME dengan *Boiled-Egg* (A) dan SwissADME sebagai *Physicochemical Descriptor* (B) (Daina *et al.*, 2016)

SwissADME adalah aplikasi *online* yang dapat diakses secara gratis dan dilengkapi dengan *physicochemical descriptor* yang digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa berdasarkan strukturnya. Keunggulan ini dapat digunakan dalam pengembangan obat baru untuk memprediksi aktivitasnya berdasarkan sifat fisikokimia. Selain itu, aplikasi ini dapat memprediksi sifat dari senyawa ditinjau dari aspek farmakokinetik ataupun farmakodinamik. Keunggulan lainnya yaitu cara mempresentasikan hasil prediksi dari banyak senyawa tersebut dengan menampilkan mode *Boiled EGG* sehingga lebih mudah dalam tahapan analisisnya. Tampilan tersebut dapat menggambarkan secara visual

kemampuan senyawa dalam terabsorpsi pada gastrointestinal hingga dapat menembus BBB (Daina *et al.*, 2016).

2.1.2.3 Molegro Virtual Docker (MVD)



Gambar 2.2 Tampilan *Molegro Virtual Docker* (MVD) (Filgueira, 2019)

Molegro Virtual Docker (MVD) adalah aplikasi yang terintegrasi untuk memprediksi interaksi antara reseptor dengan ligan. Selama proses *docking* penentuan ligan dengan geometri yang optimal ditampilkan dengan adanya ligan yang fleksibel pada aplikasi ini. Ketepatan akurasi *docking* MVD terbukti lebih baik dari program *docking* lainnya dengan *presentase* MVD 87%, *Glide* 82%, *Surflex* 75%, dan *Flex* 58% (Thomsen and Christensen, 2006).

2.1.2.4 Protox Online Tool

Server web ProTox-II memberikan beberapa keunggulan dibandingkan model komputasi yang ada. *Server web ProTox*, mencakup pengetahuan target kimia dan molekul. Skema prediksi dari web ini diklasifikasikan ke dalam berbagai tingkat toksisitas seperti toksisitas oral, toksisitas organ (hepatotoksitas), titik akhir toksikologi (seperti mutagenisitas, karsinotoksitas, sitotoksitas dan imunotoksitas), jalur toksikologis dan target toksisitas. Hal

tersebut dapat memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler terkait dengan respon toksisitas. *ProTox-II* versi baru menggabungkan kesamaan molekul, berbasis farmakofor, kecenderungan fragmen, fitur yang paling umum dan model pembelajaran mesin untuk prediksi berbagai titik akhir toksisitas (Banerjee et al., 2018).

2.1.3 Interaksi Obat-Reseptor

2.1.3.1 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen adalah ikatan yang terbentuk karena pemakaian elektron secara bersama-sama, dengan adanya pemakaian elektron bersama maka akan mencapai jumlah oktetnya. Interaksi obat dengan targetnya sering menggunakan ikatan intermolekul. Obat-obat yang mengandung gugus alkil halida dapat bertindak sebagai elektrofilik dan bereaksi dengan residu asam amino nukleofilik, seperti serin dan sistein, pada situs ikatan target yang menyebabkan hubungan *irreversibel* antara obat dan target. Untuk reaksi katalis enzim serta bekerja sebagai substrat maka dirancanglah beberapa penghambat enzim. Hal ini menyebabkan obat dan enzim memiliki ikatan kovalen (Patrick, 2001).

2.1.3.2 Ikatan Ionik

Ikatan ionik adalah ikatan yang terbentuk antara gugus-gugus yang memiliki muatan berlawanan. Perbedaan besarnya ke-elektronegatifan dari atom-atom yang terdapat suatu senyawa menyebabkan ikatan ini menjadi kuat. Ikatan ionik semakin kuat apabila beda ke-elektronegatifannya semakin besar (Patrick, 2001).

2.1.3.3 Ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi karena adanya gaya tarik menarik antara atom H dengan atom yang lain yang memiliki keelektronegatifan besar pada suatu molekul. Ikatan ini terjadi apabila adanya interaksi antara dua molekul dimana salah satu molekulnya berperan sebagai donor dan yang lainnya sebagai aseptor. Ikatan hidrogen dapat disebut sebagai ikatan yang paling kuat diantara ikatan antar molekul, namun lebih lemah jika dibandingkan dengan ikatan ion ataupun kovalen. Semakin besar ikatan hidrogen maka perbedaan keelektronegatifan yang dimiliki oleh atom-atom penyusunnya juga semakin besar (Patrick, 2001).

2.1.3.4 Ikatan *Van der Waal's*

Ikatan *van der waal's* yaitu ikatan yang bersifat lemah yang dihasilkan dari interaksi antar molekul. Fluktuasi acak dalam densitas elektron menyebabkan terjadinya interaksi *van der waal's* sehingga terbentuk daerah yang banyak elektron dan sedikit elektron. Daerah yang sedikit electron akan ditarik ke daerah yang kaya elektron (Patrick, 2001).

2.1.3.5 Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Interaksi ini terjadi jika ada perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N yang akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mempunyai kemampuan untuk membentuk ikatan dengan ion atau dipol lainnya, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron yang tinggi maupun rendah. Gugus yang mempunyai fungsi dipolar meliputi gugus

karbonil, ester, eter, amida, dan nitril. Gugus-gugus tersebut sering dijumpai pada senyawa berstruktur spesifik (Siswandono, 2016).

2.1.3.6 Ikatan Hidrofob

Ikatan hidrofob termasuk salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non-polar molekul obat dengan daerah non-polar pada reseptor biologis. Daerah non-polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya akan bergabung melalui ikatan hidrogen yang dapat membentuk struktur *quasy-crystalline (icebergs)*. Jika dua daerah non-polar seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non-polar reseptor berada ditempat yang sama dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah non-polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya struktur dari *quasy-crystalline* akan pecah dan menghasilkan peningkatan entropi yang dapat digunakan untuk isolasi struktur non-polar. Peningkatan energi bebas dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah non-polar. Penggabungan seperti itu disebut dengan ikatan hidrofobik (Siswandono, 2016).

2.3.1.7 Transfer Muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen yang merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor-aseptor yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron. Kompleks transfer muatan dapat dibagi menjadi dua senyawa meliputi senyawa yang berfungsi sebagai donor elektron dan sebagai aseptor elektron. Makromolekul dari sistem biologis yang bekerja

sebagai komponen reseptor mempunyai gugus protein atau asam amino yang dapat membentuk kompleks melalui transfer muatan yang memiliki 3 fungsi yaitu, sebagai donor elektron (seperti asam aspartat, glutamat, sistein, dan metionin), sebagai aseptor elektron (seperti sistein, arginin, dan lisin), dan sebagai donor serta aseptor elektron (seperti histidin, serin, asparagin, dan glutamin) (Siswandono, 2016).

2.1.4 Toksisitas

Toksisitas merupakan keadaan yang menjadi tanda adanya efek toksik atau racun yang terdapat pada suatu bahan sebagai sediaan *single dose* atau campuran. Uji toksisitas digunakan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu bahan kimia pada hewan coba. Uji toksisitas secara umum dapat dikelompokkan menjadi uji toksisitas akut (jangka pendek) dan uji toksisitas jangka panjang (Donatus, 2005).

Penentuan toksisitas suatu senyawa dapat dilakukan dengan menggunakan uji *Ames Toxicity*. Uji *Ames Toxicity* sendiri merupakan suatu metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri (Kesuma *et al.*, 2018). Tolak ukur yang digunakan untuk menyatakan dosis toksisitas adalah *Lethal Dose 50* (LD_{50}) (Ihwan *et al.*, 2018). LD_{50} sendiri merupakan pemberian suatu senyawa atau bahan yang dapat menyebabkan kematian 50% pada kelompok hewan coba (Kesuma *et al.*, 2018). Uji toksisitas secara eksperimental laboratorium membutuhkan tenaga, waktu yang cukup lama, biaya yang mahal, dan fasilitas yang cukup memadai.

Sebaliknya jika prediksi toksisitas dari model HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas) dapat digunakan untuk mendukung hipotesis dan memprioritaskan studi eksperimental lebih lanjut (Djalil *et al.*, 2012). Tingkat kelas toksisitas berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) sebagai berikut (El-Din *et al.*, 2016):

- kelas I: fatal jika tertelan dengan $LD_{50} (\leq 5 \text{ mg / kg})$
- kelas II: fatal jika tertelan ($5 < LD_{50} \leq 50 \text{ mg / kg}$)
- kelas III: toksik jika tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300 \text{ mg / kg}$)
- kelas IV: berbahaya jika tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000 \text{ mg / kg}$)
- kelas V: kemungkinan bisa berbahaya jika tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000 \text{ mg / kg}$)
- kelas VI: tidak beracun ($LD_{50} > 5000 \text{ mg / kg}$).

2.1.5 Aktivitas Sitotoksik

Aktivitas sitotoksik merupakan cara untuk mendeteksi adanya aktivitas antikanker dari suatu senyawa. Aktivitas suatu komponen obat dapat diprediksi dengan cara mengetahui energi yang dibutuhkan antara senyawa dengan reseptor. Energi hasil interaksi tersebut dapat dilihat dari *Rerank Score* yang didapatkan (Hardjono *et al.*, 2016). Semakin kecil energi ikatan (*Rerank Score*) berarti semakin stabil ikatan tersebut. Jika ikatan ligan dengan reseptor semakin stabil maka dapat dinyatakan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Kesuma *et al.*, 2018).

2.1.6 Hukum Lima Lipinski

Hukum Lima Lipinski adalah suatu aturan yang ditemukan oleh Lipinski yang membantu untuk membedakan senyawa-senyawa obat dan bukan obat dari struktur senyawa. Teori ini memprediksi probabilitas keberhasilan atau kegagalan yang tinggi dari senyawa obat karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih dari aturan tersebut (Al Karim, 2018). Menurut hukum ini, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai log P kurang dari 5, nilai *Hydrogen Bond Donors* (HBD) tidak lebih dari 5, dan nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10. Penelitian lebih lanjut telah menambahkan dua kriteria lagi untuk membuat bioavailabilitas oral suatu obat menjadi lebih baik. Kriteria tersebut antara lain: *Topological Polar Surface Area* (TPSA) dengan nilai $\leq 140 \text{ \AA}$ dan ikatan hidrogen yang berotasi (Torsion) dengan nilai ≤ 10 (Chagas *et al.*, 2018).

2.1.7 BBB Permeant

BBB (*Blood Brain Barrier*) adalah penghalang fisiologis antara darah dan sistem saraf pusat, dengan dua fungsi utama antara lain membatasi akumulasi molekul yang merusak di otak dengan mencegah jalannya dari darah ke otak, dan memelihara homeostasis otak dengan memfasilitasi transportasi aktif dari molekul dan nutrisi endogen vital (Angeli *et al.* 2020). Barrier darah otak terdiri dari suatu lapisan berdekatan dari sel endotelial yang dihubungkan oleh tight junction yang mengelilingi keseluruhan batas sel pada kapiler otak. Banyak obat-obat

kemoterapeutik merupakan molekul polar dan tidak mampu dengan cepat berpenetrasi menuju barrier darah otak. Padahal untuk kemoterapi sel kanker oleh senyawa antikanker dibutuhkan waktu yang lama dan konsentrasi yang optimal. Satu keuntungan dari terapi antitumor yang dapat menembus sawar otak adalah memperlama *mean residence time* dalam tubuh. Sebaliknya kerugiannya adalah memungkinkan peningkatan tumor pada senyawa kemoterapi, ia juga memperlama sisa obat dalam tubuh sehingga potensial meningkatkan toksisitas (Syukri, 2004).

2.1.8 P-gp (*Permeabilitas-Glycoprotein*)

P-glycoprotein (P-gp) adalah anggota dari superfamili transporter ATP binding cassette (ABC), yang menentukan berbagai penyerapan dan penembusan obat (Latif *et al.*, 2018). Salah satu peran utama P-gp adalah untuk melindungi sistem saraf pusat (SSP) dari xenobiotik. Yang penting juga, P-gp diekspresikan berlebih dalam beberapa sel tumor dan mengarah pada kanker yang resistan terhadap beberapa obat (Daina *et al.*, 2016). Senyawa yang diangkut secara aktif oleh P-gp diklasifikasikan sebagai substrat, sedangkan senyawa yang mengganggu fungsi pengangkutan P-gp diklasifikasikan sebagai inhibitor. Modulator berinteraksi dengan situs pengikatan yang berbeda dari media, oleh karena itu mengurangi pengikatan media melalui interaksi alosterik negatif. Modulator dan inhibitor memberikan efek biologis akhir yang sama, mengembalikan sensitivitas sel ke agen kemoterapi. Oleh karena itu, istilah inhibitor sering digunakan secara sinonim dengan modulator (Chen *et al.*, 2011).

2.2 Metode *In silico* (Molecular Docking) dalam Perspektif Islam

Metode *in silico* merupakan metode yang sekarang sering digunakan sebagai penemuan dan pengembangan suatu obat. Dengan metode ini dapat menghemat waktu dan biaya dalam mengidentifikasi senyawa. Informasi kimia pada metode *in silico* dapat dengan mudah diintegrasikan ke dalam proses penemuan obat yang modern (Bleicher *et al.*, 2003). Kemajuan teknologi komputer pada saat ini dapat menjadi salah satu cara untuk dilakukan penelitian dan penemuan obat baru. Penemuan obat baru dengan metode *in silico* merupakan metode yang tidak ada dizaman nabi namun Allah SWT memerintahkan untuk selalu berpikir dan berilmu sehingga dapat memahami ilmu pengetahuan baru. Salah satunya pada Qur'an Surah Al Ankabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ ۚ وَمَا يَعْقِلُهَا إِلَّا الْعَالِمُونَ ﴿٤٣﴾

Artinya: “Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia, dan tiada yang akan memahaminya kecuali mereka yang berilmu.” (QS. Al-Ankabut : 43).

Makna dari ayat ini menurut Tafsir al-Jalalain adalah (Dan perumpamaan-perumpamaan ini) yang ada dalam Alquran (Kami buatkan) Kami jadikan (untuk manusia; dan tiada yang memahaminya) yang mengerti akan perumpamaan-perumpamaan ini (kecuali orang-orang yang berilmu) yakni, orang-orang yang berpikir. Ilmu pengetahuan dan teknologi dalam islam dipandang sebagai kebutuhan manusia dan sebagai bagian pelaksanaan kewajiban manusia sebagai makhluk yang berakal (Muslimin, 2014).

Metode yang digunakan pada suatu kondisi ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu disebut metode *in silico* (Hardjono, 2016).

Salah satu metode *in silico* adalah Simulasi Docking yang menunjukkan suatu proses yang terjadi oleh dua molekul secara bersamaan dalam ruang tiga dimensi. *Molecular docking* telah memberikan kontribusi yang sangat penting dalam proses penemuan obat. Merancang dan mengembangkan obat baru baik yang berasal dari bahan alam maupun hasil sintesis, memerlukan teknik untuk menentukan dan memprediksi sifat fisika kimia molekul obat dan mengetahui gambaran senyawa dalam berinteraksi dengan reseptor (Schlick, 2010).

2.3 Tinjauan Tentang Tanaman Krisan

2.3.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Krisan

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) termasuk dalam familia asteraceae. Krisan merupakan tanaman budidaya yang sangat kuno, asli Asia Timur. Berikut ini tingkatan takson dari *C.cinerariifolium* (Anugrah *et al*, 2016):

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Class : Dicotyledoneae

Ordo : Asterales

Famili : Asteraceae

Genus : *Chrysanthemum*

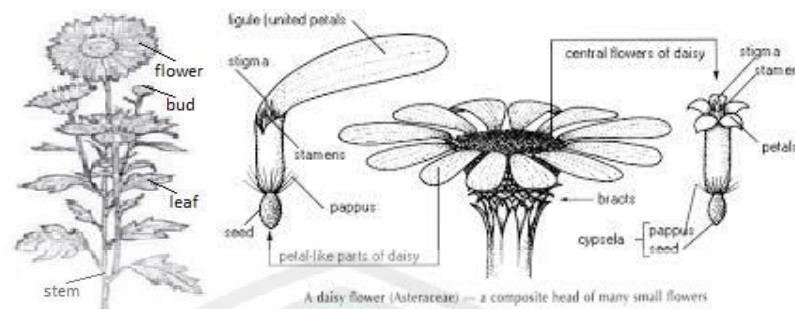
Species : *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)



Gambar 2.3 *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) (Anugrah *et al*, 2016)

Krisan merupakan tanaman berasal dari Jepang. Tanaman Krisan atau Seruni populer sebagai tanaman bunga potong dan tanaman hias pot (Hartal dan Budi, 2010). Krisan dalam bahasa Jepang disebut dengan *Kiku*. Krisan merupakan bunga tertua yang dibudidayakan di Jepang dan Cina. Oleh karena itu bunga ini berperan penting dalam kehidupan serta kebudayaan Jepang dan Cina. Krisan memiliki banyak manfaat dibidang pengobatan antara lain sebagai obat batuk, perut kembung, dan sakit kepala akibat peradangan sinus (Andiani, 2013).

Tanaman krisan memiliki akar tunggang dan putih. Tinggi batang 0,5-1 m. Batangnya tegak, bulat, sedikit bercabang, permukaan kasar, dan berwarna hijau. Daunnya tunggal, berseling, lonjong, ujung runcing, pangkal membulat, tepi bertoreh, panjang 7-13 cm, lebar 3-6 cm perulangan menyirip, tebal, permukaan kasar, hijau. Bunganya majemuk, bentuk cawan, diketiak daun atau ujung batang, garis tengah 3-5 cm, kelopak bentuk cawan, ujung runcing, hijau, benang sari dan putik halus, berkumpul ditengah bunga, mahkota lonjong, lepas, panjang 3-8 mm, kuning buah lonjong, kecil, ditutupi selaput buah, masih muda putih setelah tua hitam biji lonjong, kecil, hitam (Andiani, 2013).



Gambar 2.4 Morfologi Tanaman Krisan (Andiani, 2013)

2.3.2 Kandungan dan Manfaat Tanaman Krisan

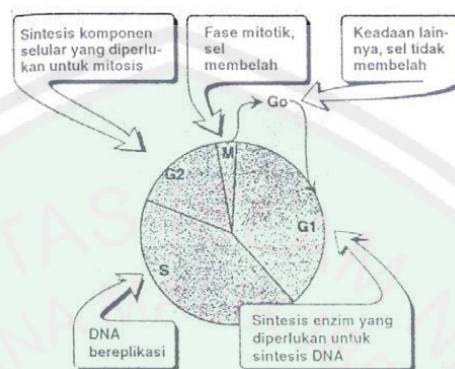
Kandungan kimia daun dan bunga krisan mengandung saponin, bagian daunnya mengandung alkaloida dan tanin, sedangkan bagian bunganya juga mengandung minyak atsiri. Beberapa kandungan senyawa alaminya yang berpotensi seperti flavonoid, triterpenoid, dan *caffeoylquinic acid* telah diisolasi pada beberapa penelitian sebelumnya (Lestari, 2018).

Tanaman krisan dibudidayakan tidak hanya sebagai tanaman hias melainkan juga sebagai ramuan kesehatan. Minuman teh krisan juga banyak dijumpai. Krisan yang dijadikan minumannya biasanya krisan kuning dan krisan putih. Selain diolah menjadi teh, bunga dan daun krisan juga dapat diolah menjadi makanan sedap dan berkhasiat. Bagian tanaman krisan juga mengandung zat antioksidan (Irawati, 2018).

2.4 Tinjauan tentang Kanker

Kanker adalah suatu penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel pada jaringan tubuh secara terus-menerus dan tidak terkendali (Dipiro *et al.*, 2008). Kanker juga disebut sebagai penyakit yang heterogen dan kompleks yang

disebabkan oleh akumulasi lesi genetik, yang meningkatkan aktivitas gen pengatur sehingga mendorong proliferasi sel dan menurunkan aktivitas protein yang biasanya menghambat (Loddo *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 Siklus sel kanker (Mycek *et al.*, 2001)

Siklus sel memiliki empat *fase* berurutan. *Fase* yang paling penting adalah *fase* S, ketika terjadi replikasi DNA, dan *fase* M ketika sel membelah menjadi dua. *Interfase* terdiri dari fase S, G₁ dan G₂. G₁ memiliki fungsi yaitu memproduksi enzim yang diperlukan untuk DNA. G₂ adalah *fase* setelah *fase* S ketika sel mempersiapkan untuk masuk pada *fase* mitosis. G₀ adalah *fase* istirahat, sel pada *fase* G₀ masih potensial untuk berproliferasi yang disebut sel klonogenik atau sel induk (*stem cell*). Jadi yang dapat menambah jumlah sel kanker adalah sel yang dalam siklus proliferasi dan dalam *fase* G₀ (Gambar 2.5) (Williams dan Stoeber, 2012).

2.5 Tinjauan tentang Kanker Payudara

2.5.1 Definisi Kanker Payudara

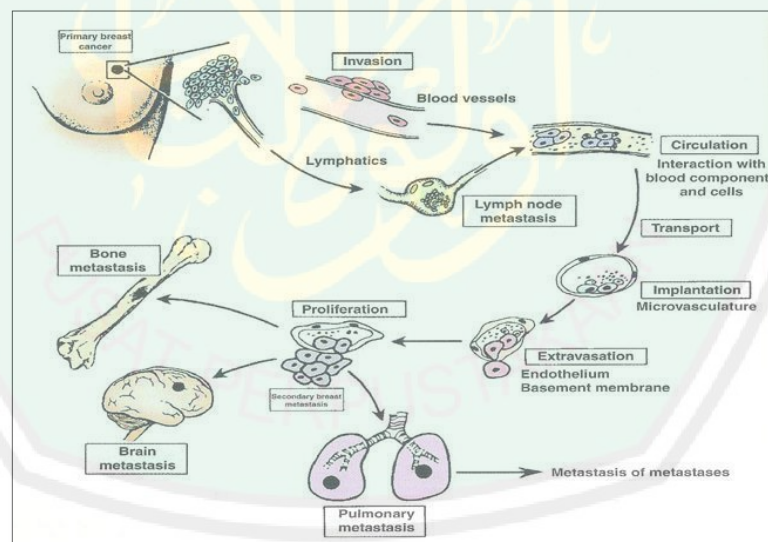
Kanker payudara merupakan suatu kondisi dimana sel bersifat ganas yang berasal dari kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang pada payudara. Kanker payudara pada umumnya menyerang pada kaum wanita, tetapi tidak menutup kemungkinan juga dapat menyerang kaum laki-laki. Sel kanker payudara yang pertama dapat tumbuh menjadi tumor 1 cm dalam waktu 8-12 tahun. Sel kanker tersebut diam pada kelenjar payudara. Sel-sel kanker payudara dapat menyebar melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Sel kanker payudara dapat bersembunyi di dalam tubuh selama bertahun-tahun tanpa diketahui dan tiba-tiba aktif menjadi tumor ganas atau kanker (Mulyani dan Rinawati, 2013). Kanker payudara yang terjadi pada wanita yang membawa gen mutasi pada *Breast Cancer Susceptibility gene I* (BRCA1) dikategorikan sebagai kanker payudara reseptor estrogen negatif. Sedangkan apabila terjadi mutasi pada gen BRCA2 biasanya dikategorikan kanker payudara estrogen positif dimana mirip dengan kanker payudara sporadik (Bardata, 2017).

2.5.2 Etiologi Kanker Payudara

Kanker payudara berasal dari unit sekretoris payudara, yaitu unit duktus lobulus terminal. Beberapa faktor resiko kanker payudara telah diketahui saat ini antara lain faktor genetik, riwayat keluarga menderita kanker payudara, riwayat pernah menderita kanker payudara sebelumnya, faktor menstruasi dan reproduksi, paparan radiasi, penggunaan terapi sulih hormon, alkohol, dan diet tinggi lemak (Fitryesta, 2016).

Penyebab kanker payudara sangat beragam, tetapi ada sejumlah faktor risiko yang dihubungkan dengan perkembangan penyakit ini yaitu asap rokok, konsumsi alkohol, umur pada saat menstruasi pertama, umur saat melahirkan pertama, lemak pada makanan, dan sejarah keluarga tentang ada tidaknya anggota keluarga yang menderita penyakit ini. Hormon tampaknya juga memegang peranan penting dalam terjadinya kanker payudara. Estradiol dan atau progesteron dalam daur normal menstruasi meningkatkan resiko kanker payudara. Hal ini terjadi pada kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen, dimana memang 50 % kasus kanker payudara merupakan kanker yang tergantung estrogen (Gibbs, 2000).

2.5.3 Patofisiologi Kanker Payudara



Gambar 2.6 Respon imun saat terserang kanker payudara (Denardo, 2007)

Kanker payudara disebabkan oleh multifaktor baik lingkungan maupun hereditas. Adanya lesi pada DNA menyebabkan mutasi genetik. Kanker ini terjadi karena hilangnya kontrol atau proliferasi sel payudara dan apoptosis sehingga sel

payudara berproliferasi secara terus-menerus. Hilangnya fungsi apoptosis menyebabkan ketidakmampuan mendeteksi kerusakan sel. Bila terjadi mutasi gen p53 maka fungsi sebagai pendeteksi kerusakan DNA akan hilang, sehingga sel-sel abnormal berproliferasi terus. Peningkatan jumlah sel tidak normal ini umumnya membentuk benjolan yang disebut sebagai tumor atau kanker. Tumor jinak biasanya merupakan gumpalan lemak yang terbungkus dalam suatu wadah yang menyerupai kantong. Lewat aliran darah maupun sistem getah bening, sel-sel tumor dan racun yang dihasilkan keluar dari gumpalannya dan menyebar ke bagian lain tubuh (Fitryesta, 2016).

Sel yang menyebar ini kemudian akan tumbuh berkembang di tempat baru yang akhirnya membentuk segerombolan tumor ganas atau kanker baru. Keganasan kanker payudara ini dengan menyerang sel-sel normal di sekitarnya terutama sel yang lemah. Sel kanker akan tumbuh pesat sekali sehingga payudara penderita akan membesar tidak seperti biasanya. Kanker payudara berasal dari epitel saluran dan kelenjar payudara. Pertumbuhan dimulai dari dalam duktus ataupun kelenjar lobulus yang disebut karsinoma *non-invasive*. Kemudian tumor menerobos ke luar dinding duktus atau kelenjar di daerah lobulus dan invasi ke dalam stroma yang dikenal dengan nama karsinoma *invasive*. Penyebaran kanker pertama kali ke kelenjar aksila regional. Lokasi paling jauh antara lain tulang, hati, paru, pleura, dan otak (Fitryesta, 2016).

2.5.4 Tingkatan Perkembangan Kanker Payudara

Menurut Suryaningsih dan Sukaca (2009), tingkatan perkembangan kanker payudara adalah:

1. Stadium 0

Pada stadium ini disebut dengan *ductal carcinoma in situ* atau *non-invasive cancer*, dimana kanker tidak menyebar keluar dari pembuluh atau saluran payudara.

2. Stadium I

Pada stadium ini tumor belum menyebar keluar pada payudara.

3. Stadium II A

Pada stadium ini, benjolan kanker hanya berukuran 2 cm sehingga tidak dapat terdeteksi dari luar. Karena tidak terdeteksi maka akan sulit mengindikasikan orang terjangkit kanker payudara atau tidak.

4. Stadium II B

Pada stadium ini, benjolan berukuran 2-5 cm serta penyebarannya sudah sampai ke kelenjar susu dan daerah ketiak. Jika sudah diketahui penderita kanker pada stadium 2 maka biasanya dilakukan operasi dengan pengangkatan sel-sel kanker yang ada pada tubuh.

5. Stadium III A

Pada tahap ini kanker payudara berukuran lebih dari 5 cm dan telah menyebar ke daerah limfa serta ke titik-titik pada pembuluh getah bening ketiak.

6. Stadium III B

Pada tahap ini didiagnosis sebagai *Inflammatory Breast Cancer* (IBC). Benjolan pada stadium ini lebih panjang lagi dan telah menyebar ke seluruh bagian kulit dinding dada, tulang rusuk dan otot dada. Menyebabkan pembengkakan bisa juga luka bernanah di payudara. Jika kondisi pasien sudah pada tahap stadium III B maka hal yang harus dilakukan adalah pengangkatan payudara.

7. Stadium III C

Benjolan telah menyebar ke titik-titik pada pembuluh getah bening. Kanker telah menyebar lebih dari 10 titik di saluran getah bening di bawah tulang selangka.

8. Stadium IV

Pada stadium ini kanker sudah begitu parah sudah menjalar ke bagian tubuh lain, seperti paru, tulang, dan hati. Sehingga tidak ada jalan lain selain pengangkatan payudara. Keluhan pada stadium ini adalah sesak nafas karena kanker menekan payudara.

2.6 Tinjauan tentang Reseptor Estrogen

Reseptor obat merupakan suatu makromolekul yang berupa lipoprotein, asam nukleat yang jelas dan spesifik terdapat dalam jaringan sel hidup, mengandung gugus-gugus fungsional atau atom-atom terorganisa. Estrogen sendiri merupakan salah satu hormon yang penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel epitel payudara secara normal. Reseptor estrogen mengatur respon seluler melalui ikatan dengan dua reseptor kognitif, dan ER yang

merupakan ligan pengatur transkripsi dengan berbagai fungsi fisiologis (Chen *et al.*, 2009).

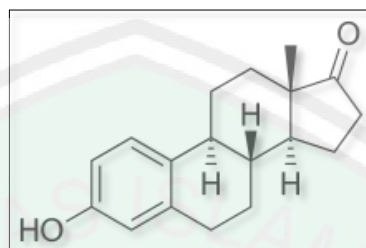
Reseptor estrogen merupakan penanda prognostik utama yang digunakan untuk mengidentifikasi tumor yang ada di jaringan payudara. Estrogen mempunyai peranan penting dalam proses karsinogenesis dan penghambatannya melalui target endokrin dengan cara langsung menggunakan agonis estrogen (*selective estrogen receptor modulators*) atau dengan cara memblokir perubahan androgen menjadi estrogen yang merupakan terapi pada kanker payudara. Kanker payudara dengan ER (+) dan PR (+) mempunyai resiko mortalitas lebih tinggi dibandingkan ER (-) dan PR (-) (Payne, 2008).

Reseptor estrogen terdiri dari dua jenis yaitu ER α dan ER β . Kedua jenis reseptor tersebut adalah faktor transkripsi yang memperantarai kerja estrogen. ER α dan ER β mengikat estradiol pada lokasi yang sama, namun memiliki perbedaan afinitas dan respon yang dihasilkan (Payne, 2008). Reseptor ER α ditemukan pada endometrium, sel-sel payudara, sel stroma ovarium, dan hipotalamus. Sedangkan ER β ditemukan pada ginjal, otak, tulang, jantung, mukosa usus, prostat, dan sel-sel endotel. Reseptor ER α yang berhubungan dengan tumor mempunyai derajat diferensiasi lebih baik, sedangkan ER β masih belum diketahui dengan jelas (Levin, 2005).

2.7 Tinjauan tentang Reseptor Estrogen Alfa

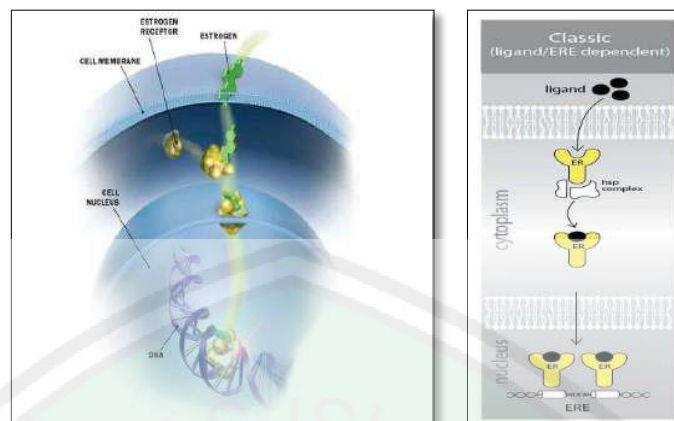
Estrogen merupakan hormon steroid yang memiliki 10 atom C. Estrogen secara umum memiliki struktur kimia gelang A yang bersifat tidak jenuh dan pada

atom karbon nomor 10, 3-4 dan 5-10 terdapat ikatan rangkap serta selalu terdapat gugus OH pada karbon nomor 3 (Speroff, 2005). Struktur estrogen dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur estrogen (Speroff, 2005)

Mekanisme kerja estrogen yang terjadi di dalam tubuh tidak lepas dari reseptor estrogen. Hormon estrogen yang berikatan dengan reseptornya akan mempengaruhi jaringan targetnya. Ketika molekul estrogen bersirkulasi di aliran darah maka akan berikatan pada sel yang memiliki reseptor estrogen sehingga menimbulkan efek pada jaringan tersebut (Liu, 2005). Seperti halnya dapat dilihat pada gambar 2.8 reseptor estrogen berada dalam konformasi tidak aktif di sitoplasma. Namun ketika estrogen datang dan berikatan dengan reseptornya maka akan terbentuk ikatan kompleks yang merubah konformasi reseptor tersebut menjadi aktif menuju nukleus (Mason *et al.*, 2010). Ikatan kompleks tersebut akan berikatan dengan rangkaian *Estrogen Response Element* (ERE) yang terletak pada promoter gen target dan mengaktifkan kompleks protein ko-aktivator SRC-3 mengaktifkan transkripsi gen yang memicu replikasi sel (Mason *et al.*, 2010; Carroll *et al.*, 2006 ; Nilsson *et al.*, 2001).



Gambar 2.8 Estrogen berikatan dengan ER (Mohammad, 2015).

Reseptor estrogen merupakan salah satu reseptor intrasel yang terdiri dari dua isoform yaitu reseptor estrogen alfa dan reseptor estrogen beta. Reseptor tersebut disebut sebagai *G-protein coupled receptor*. Pada kanker payudara RE α berperan dalam proses pembelahan sel, peningkatan pertumbuhan tumor dan stres oksidatif. Sedangkan RE β berperan dalam penurunan pembelahan sel yang dipicu oleh RE α dan memicu diferensiasi kelenjar payudara. Peran penting reseptor estrogen alfa dalam regulasi dan ekspresi jaringan payudara inilah yang dibutuhkan dalam perkembangan payudara dan aktivasi sinyal proliferasi pada payudara normal dan payudara yang menderita kanker (Serrano *et al.*, 2012).

Ekspresi yang berlebihan dari reseptor estrogen alfa sering diamati pada tahap awal kanker payudara. Promotor spesifik dari gen RE α bertanggung jawab untuk transkripsi gen. Selanjutnya, metilasi promotor gen RE α juga berkontribusi terhadap regulasi transkripsi gen. Pada mekanisme ini ekspresi gen RE α dapat memberikan informasi yang berguna untuk deteksi dini dan komprovensi kanker payudara (Hayashi *et al.*, 2003).

Estrogen dibutuhkan dalam pertumbuhan dan perkembangan jaringan payudara, tetapi tingginya level estrogen merupakan faktor resiko utama penyebab kanker payudara. Terdapat dua cara dimana estrogen dapat menunjang terjadinya kanker, yang pertama melalui efek proliferasi dimana terjadi peningkatan serta akumulasi mutasi pada DNA dan divisi sel. Kedua, terjadi akumulasi akibat dari peningkatan senyawa intermediet hasil metabolisme estrogen yang menyebabkan efek genotoksik pada sel (Bardata, 2017).

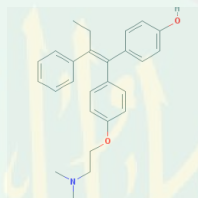
2.8 Asam Amino Penyusun Reseptor

Asam amino sebagai *building block* atau unit penyusunan dari protein yang memiliki fungsi sebagai protein transport, protein struktural, enzim, antibodi, neurotransmitter, dan reseptor sel. Asam amino dibagi menjadi dua bagian yaitu asam amino endogen yang dibentuk oleh tubuh manusia atau non esensial dan asam amino eksogen yang diperoleh dari makanan. Pada struktur asam amino terdapat satu atom C sentral yang mengikat secara kovalen gugus amino, gugus karboksil, satu atom H dan rantai samping atau gugus R. Gugus R menunjukkan sifat kimiawi setiap asam amino sebagaimana ikatan protein dan fungsi biologis. Gugus R mempunyai perbedaan pada tiap jenis asam amino menentukan struktur, ukuran, muatan elektrik, dan sifat kelarutan air. Dua asam amino berikatan melalui suatu ikatan peptida dan membentuk rantai polipeptida yang tidak bercabang dan akhirnya membentuk suatu protein (Harti, 2014).

Menurut studi kristalografi Shiao ada tujuh belas asam amino yang terlibat dengan ikatan *van der waal's* antara produk estrogen dan tamoxifen. Posisi asam

amino sebagai berikut, Alanine (350), Asam Aspartat (351), asam Glutamat (419), Glycine (420 dan 521), Histidine (524), Isoleucine (424), Leucine (346, 349, 387, 391, 428, dan 525), Methionine (343 dan 421), Phenylalanine (401), dan Tryptophan (383). Ikatan hidrogen yang lebih kuat antara protein dan ligan melibatkan asam amino yaitu Asam Glutamat (353) dan Arginine (394) (Wilfrido *et al.*, 2016).

2.9 Tamoxifen



Gambar 2.9 Kerangka dasar tamoxifen (Fitriah, 2017)

Tamoxifen adalah salah satu obat yang telah banyak digunakan sebagai pengobatan kanker payudara dalam menghambat ikatan antara estrogen dengan reseptornya sehingga proliferasi sel yang diinduksi oleh mekanisme ini dapat dihambat. Tamoxifen bekerja sebagai inhibitor kompetitif ikatan estrogen dengan ER α . Oleh karena itu tamoxifen sebagai pengobatan kanker payudara (Jordan, 2004).

Tamoxifen telah menjadi standar terbaik untuk terapi hormonal. Pemberian Tamoxifen 20 mg sehari, dimulai segera setelah menyelesaikan kemoterapi dan berlanjut selama 5 tahun dapat mengurangi resiko kematian. Tamoxifen biasanya ditoleransi dengan baik (Dipiro *et al.*, 2008). Data hasil penelitian yang dilakukan oleh Sekarjati (2014) menyatakan bahwa semakin

tinggi konsentrasi tamoxifen yang diberikan menjadikan *persentase* viabilitas sel kanker payudara T47D mengalami penurunan. Tamoxifen memiliki efek antagonis ketika berikatan dengan ER yang ada di jaringan payudara. Ketika tamoxifen berikatan dengan reseptor estrogen maka akan terbentuk sebuah ikatan. Ikatan ini akan berikatan dengan ERE dan mempengaruhi kerja protein ko-repressor NCoR yang akan menekan terjadinya transkripsi gen (Girault *et al.*, 2006).

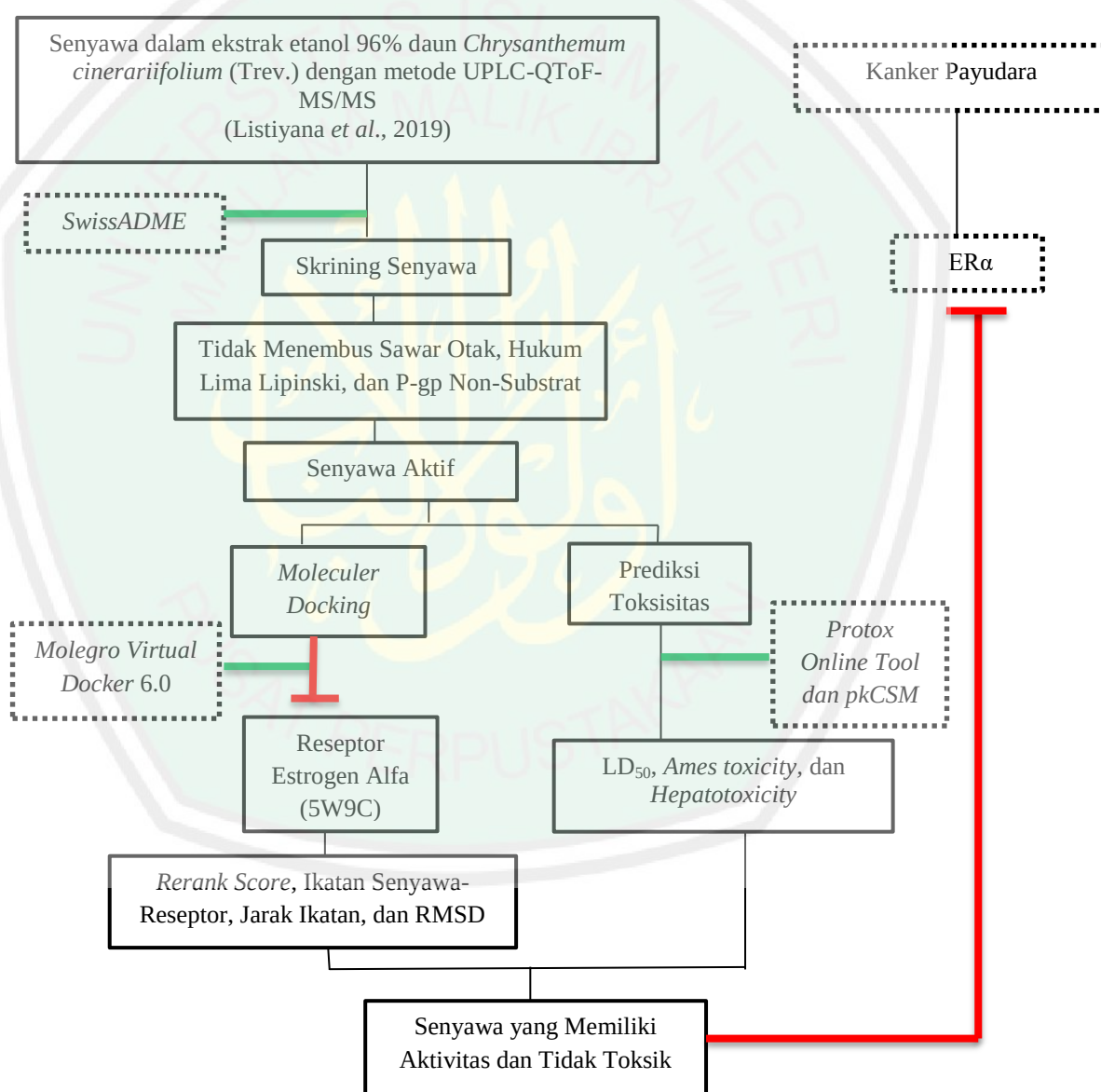


BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Bagan kerangka konsep

Keterangan

 : pendukung penelitian

 : diteliti

 : alur berpikir

 : menghambat

 : aplikasi

3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Hasil *metabolite profiling* pada ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) dengan metode UPLC-QToF-MS/MS yaitu terdapat beberapa golongan senyawa, diantaranya senyawa golongan flavonoid dan terpenoid. Senyawa golongan tersebut mempunyai aktivitas sebagai antikanker dengan mekanisme kerja menghambat proliferasi sel kanker dan menginduksi apoptosis (Listiyana *et al.*, 2019). Dengan adanya penelitian mengenai potensi tanaman *C.cinerariifolium* sebagai antikanker payudara, maka perlu adanya prediksi mengenai senyawa apa saja dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* tersebut yang dapat menghambat reseptor estrogen alfa, serta sifat fisikokimia dan toksitas dari senyawa tersebut dengan metode *in silico*.

Pada penelitian ini semua senyawa hasil *metabolite profiling* yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* dilakukan skrining dengan menggunakan program *SwissADME*. Tujuannya untuk mengetahui senyawa mana saja yang lulus skrining dengan parameter tidak menembus sawar otak, memenuhi Hukum Lima Lipinski, dan P-gp non-substrat.

Prediksi sifat fisikokimia dari senyawa hasil *metabolite profiling* pada ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* menggunakan program *SwissADME* dengan cara mengetahui kode senyawa pada SMILES sehingga bisa mendapatkan parameter sifat fisikokimia berdasarkan Hukum Lima Lipinski. Parameter sifat fisikokimia meliputi berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air ($\log P$), jumlah ikatan antar atom yang berotasi (*Torsion*); *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), dan *Topological Polar Surface Activity* (TPSA) (Hardjono, 2016).

Kode protein yang digunakan dalam memprediksi senyawa hasil *metabolite profiling* pada ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* untuk menghambat ER α yaitu 5W9C. Ligan disiapkan dengan menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw* versi 12 dalam bentuk 2D maupun 3D. Selanjutnya dilakukan *docking* dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker* 6.0. Adanya interaksi dan afinitas yang ditimbulkan pada saat *docking* dapat dilihat dari energi ikatan (*rerank score*), ikatan senyawa-reseptor, jarak ikatan, dan perbedaan jarak atom sejenis (RMSD). Untuk prediksi uji toksisitas dilakukan berdasarkan kelas toksisitas yaitu LD₅₀, *Ames toxicity*, dan *Hepatotoxycity*.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Beberapa senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) memenuhi Hukum Lima Lipinski.
2. Beberapa senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) berikatan antagonis dengan reseptor estrogen alfa (5W9C) secara *in silico*.
3. Beberapa senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) memiliki toksisitas yang rendah ditunjukkan dengan nilai LD₅₀ secara *in silico*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental dengan rancangan *pre experimental one shot case study* secara *in silico* dari senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) terhadap reseptor estrogen alfa (5W9C) menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (CambridgeSoft), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (CambridgeSoft), *Avogadro*, *Molegro Virtual Docker* 6.0 (Molegro ApS), *SwissADME*, *pkCSM*, dan *Protox online tool*.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Gedung Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang pada bulan Desember 2019 - Februari 2020.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

4.3.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa hasil *metabolite profiling* pada ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* yang aktif untuk studi *in silico*.

4.3.1.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah *rerank score*, ikatan senyawa-reseptor, jarak ikatan, RMSD, berat molekul (BM), Log P, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), *Topological Polar Surface Area* (TPSA), jumlah ikatan antar atom yang berotasi (*Torsion*), dan nilai LD₅₀.

4.3.1.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah *SwissADME* (skrining senyawa), *Chem Draw Ultra 12.00* (menggambar struktur 2D), *Avogadro* (minimalisasi energi), *Molegro Virtual docker versi 6.0 (Docking Molekuler)*, serta *Protox Online Tool* dan *pkCSM* (uji toksisitas).

4.3.2 Definisi Operasional

1. Ligan merupakan molekul sederhana yang dalam senyawa kompleks bertindak sebagai donor pasangan elektron atau molekul yang mengelilingi ion pusat (Fitriah, 2017).
2. Reseptor estrogen alfa adalah ligan yang diaktifkan oleh transkripsi regulator yang merupakan pengatur utama proses diferensiasi dan proliferasi pada kanker payudara (Bardata, 2017).
3. *Rerank score* merupakan energi ikatan yang ditunjukkan melalui adanya jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Hardjono, 2016).

4. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis (Ruswanto, 2015).
5. Gugus farmakofor adalah *ansambel* fitur sterik dan elektronik yang diperlukan untuk memastikan interaksi supra-molekul yang optimal dengan struktur target biologis spesifik dan untuk memicu (atau memblokir) respon biologisnya (Kaserer *et al.*, 2015).
6. Asam amino adalah protein sederhana yang menyusun sel, jaringan dan organ dari suatu makhluk hidup (Mirza, 2019).
7. *BBB permeant* merupakan kemampuan senyawa menembus membran sawar otak berdasarkan sifat fisikokimia yang dimiliki senyawa tersebut (Daina, 2016).
8. *Binding affinity* merupakan kemampuan senyawa untuk dapat berikatan dengan protein target dengan memberikan energi bebas paling stabil (Daina, 2016).
9. Interaksi antagonis adalah interaksi yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk NSCP (*Non Specific Conformational Perturbation*) sehingga menimbulkan efek pemblokiran (Battista, 2015).
10. Hukum Lima Lipinski adalah aturan untuk mengevaluasi keserupaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang akan menjadikannya obat yang kemungkinan aktif secara oral pada manusia (Lipinski *et al.*, 2001).

11. Berat molekul adalah berat suatu molekul dalam satuan massa atom (Siswandono, 2016).
12. *Hydrogen Bonding Donor* (HBD) adalah ikatan yang mengandung atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif (Ertl dan Selzer, 2000).
13. *Hydrogen Bonding Aceptor* (HBA) adalah ikatan yang memiliki pasangan mandiri yang tersedia untuk disumbangkan (Ertl dan Selzer, 2000).
14. TPSA (*Topological Polar Surface Area*) adalah besaran nilai yang menjelaskan kemampuan yang dimiliki suatu senyawa untuk dapat menembus membran. Parameter ini sangat berguna untuk prediksi sifat transportasi obat (Ertl dan Selzer, 2000).
15. Jumlah ikatan antar atom yang berotasi (*Torsion*) adalah ikatan non-cincin tunggal mana pun, yang terikat pada atom berat non-hidrogen (Ertl dan Selzer, 2000).
16. LD₅₀ (*Lethal Dose 50*) adalah pemberian suatu senyawa atau bahan yang dapat menyebabkan kematian 50% pada kelompok hewan coba (Kesuma *et al.*, 2018).

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat Penelitian

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi: processor intel® inside™ CORE™ i3, RAM 4 GB, dan *hard disk* 600 GB serta perangkat lunak sistem operasi *Windows™* Seven Ultimate, *Chemdraw Ultra Versi 12.0*, *Avogadro*, *software* Microsoft

Office Excel 2010, SwissADME, Molegro Virtual Docker 6.0 (Molegro ApS), Protox online tool, dan pkCSM.

4.4.2 Bahan Penelitian

4.4.2.1 Senyawa Uji Hasil Metabolite Profiling UPLC-QTOF-MS/MS

Ekstrak Etanol 96% Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)

Senyawa uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur dari senyawa hasil *metabolite profiling* UPLC-QTOF-MS/MS ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium*. Digambar strukturnya dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (CambridgeSoft).

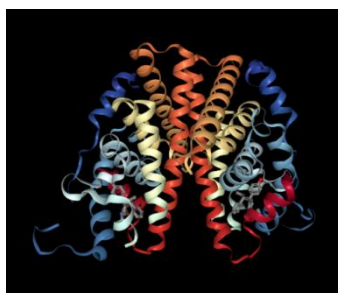
Tabel 4.1 Senyawa hasil *metabolite profiling* UPLC-QTOF-MS/MS ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) (Listiyana *et al.*, 2019):

No	% Area	Calculated M/Z	Formula	Nama Senyawa
1	0,0837	150,0277	C ₃ H ₆ N ₂ O ₅	Urea ethanedioate
2	0,0398	292,0565	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ S ₂	9-Methyl-5- (methylsulfanyl)-8,9,10,11-tetra-hydropyrido[4',3':4,5]t hieno[3,2-e]tetrazolo[1,5-c]pyrimidine
3	1,0781	119,0735	C ₈ H ₉ N	Indoline
4	0,1100	202,1317	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	Isoleucyl-alanine dipeptida
5	0,7538	187,0633	C ₁₁ H ₉ NO ₂	Indoleacrylic acid
6	0,0526	185,1164	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	1-Acetyl-3-Piperidinecarbohydrazide
7	0,2818	216,0899	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	3',4'-Dihydro-1'H,2H,5Hspiro-[imidazolidine-4,2'- naphthalene]-2,5-dione
8	0,3684	243,1471	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄	Tiglylcarnitine
9	0,3261	439,2471	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₄	N-Isobutyl-N ² -(2-[(4-methoxybenzoyl)-amino]benzoyl)isoleucinamide
10	0,1707	462,0798	C ₁₇ H ₂₃ N ₄ S ₂ Cl	4-Chloro-2-({4-[(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-sulfonyl]-1-piperazinyl}-sulfonyl)benzonitrile
11	0,1249	578,1636	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	Kaempferitrin
12	0,5915	446,0862	C ₂₂ H ₁₄ N ₄ O ₇	N-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro- 2H-isindol-2-yl)methyl]- 3,5-dinitro-N-phenylbenzamide
13	0,0720	527,1922	C ₂₅ H ₃₄ NO ₉ Cl	1-(Nitrooxy)-2- propanyl(5Z)-7- {(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E,3R)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy- 1-buten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl}-5- heptenoate
14	0,1556	459,2257	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇	2-Methoxyethyl 2,7,7- trimethyl-5-oxo-4-(3,4,5- trimethoxyphenyl)- 1,4,5,6,7,8-hexa-hydro-3-quinolinecarboxylate
15	0,2245	286,0477	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Kaempferol
16	0,1001	316,0583	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	Isorhamnetin

17	1,7179	270,0528	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Genistein
18	1,8113	330,0740	C ₁₃ H ₁₉ N ₄ S ₂ Cl	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3- thiazol-5-yl)-N-methyl-ethanamine
19	0,0101	488,2159	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₈	(2-Methyl-1,4- piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methano ne]
20	0,0150	309,2304	C ₁₈ H ₃₁ NO ₃	N,N-Diisobutyl-4,7,7- trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxamide
21	0,2336	471,2257	C ₂₆ H ₃₃ NO ₇	2-Methoxyethyl 4-(4- acetoxy-3-ethoxy-phenyl)- 2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-Quinoline-carboxylate
22	0,0365	344,0905	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ S ₂	2-(7,8-Dimethyl-1,5- dihydro-2,4-benzodithiepin-3-yl)phenylAcetate
23	0,0225	521,2414	C ₃₀ H ₃₅ NO ₇	2-Phenoxyethyl 2,7,7- trimethyl-5-oxo-4-(2,3,4- trimethoxyphenyl)- 1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxylate
24	0,4170	229,1467	C ₁₅ H ₁₉ NO	Pronetalol
25	0,0098	403,1168	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₅	Azoxystrobin
26	0,1533	218,1671	C ₁₅ H ₂₂ O	(+)-Nootkatone
27	0,5352	267,1623	C ₁₈ H ₂₁ NO	Azacyclonol
28	3,2354	269,1780	C ₁₈ H ₂₃ NO	Orphenadrine
29	0,5113	387,0986	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₄ Cl	Pyraclostrobin
30	0,1104	519,3322	C ₂₉ H ₄₁ N ₇ O ₂	3-[(4-Cyclohexyl-1- piperazinyl)(1-cyclohexyl- 1H-tetrazol-5-yl)methyl]-6-ethoxy-2(1H)-quinolinone
31	0,6823	602,5274	C ₃₉ H ₇₀ O ₄	3,4-Bis(hexadecyloxy) benzoic acid
32	14,7994	608,2635	C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₆	3,3',3''-(3,8,13,17-Tetramethyl-12-vinyl-2,7,18-porphyrintriyl)tripropanoicacid
33	3,3663	594,2842	C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₅	Pheophorbide A
34	0,0030	181,9771	C ₈ H ₃ O ₃ Cl	5-Chloro-2-benzofuran-1,3-dione
35	0,0010	168,9690	C ₃ H ₇ NOS ₃	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal

4.4.2.2. Reseptor Estrogen Alfa (5W9C)

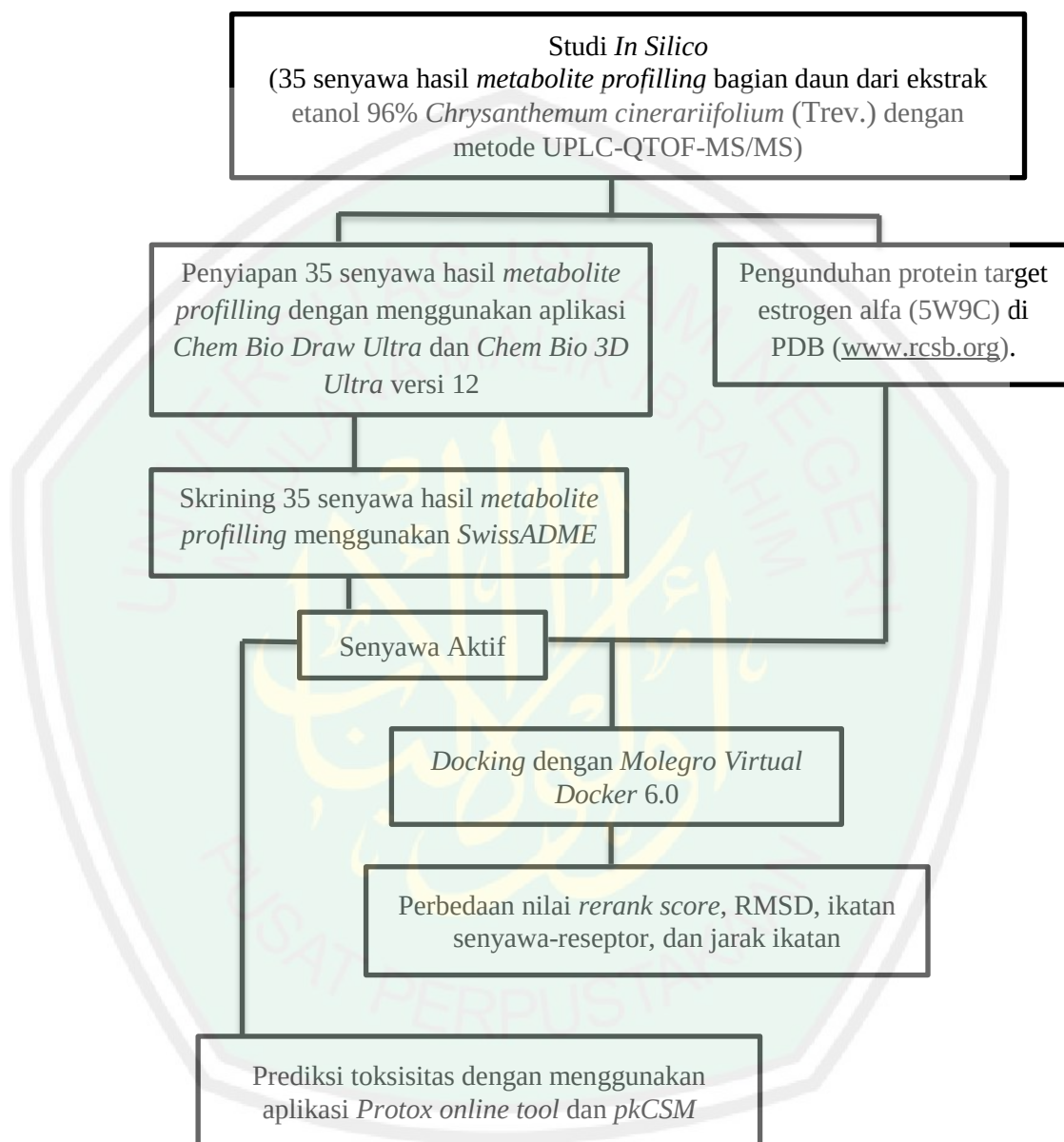
Struktur tiga dimensi estrogen alfa dengan kode protein 5W9C sebagai protein reseptor antikanker payudara yang dapat diunduh dari situs Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/structure/5W9C>.



Gambar 4.1 Struktur 3 dimensi estrogen alfa (5W9C)

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Kerja

4.5.1 Skema Kerja



Gambar 4.2 Skema kerja penelitian

4.5.2 Prosedur Kerja

4.5.2.1 Skrining Senyawa

Langkah yang dilakukan dalam skrining senyawa yaitu:

1. Digambar struktur molekul dua dimensi senyawa hasil *metabolite profiling* pada ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) dengan program *Chem Bio Draw Ultra* versi 12.
2. Di *copy* kode SMILES pada aplikasi *online SwissADME* untuk diskriming (Daina *et al.*, 2017).
3. Diseleksi senyawa yang dengan syarat: tidak menembus sawar otak, P-gp non substrat, dan memenuhi Hukum Lima Lipinski.

4.5.2.2 Preparasi Sampel *In Silico*

Langkah yang dilakukan dalam preparasi sampel yaitu (Saifuddin *et al.*, 2014):

1. Gambar senyawa yang sudah diskriming dan memenuhi parameter dengan program *Avogadro*. Setelah itu dilakukan minimalisasi energi untuk melihat bentuk stereokimia senyawa memiliki potensi sebagai obat antikanker payudara dan bentuknya yang paling stabil dengan menekan *MMFF94*, lalu disimpan dalam bentuk mol2 {SYBYL2(*.mol2)}. Setelah disimpan kemudian dilakukan proses *docking* terhadap target reseptor.
2. Mengunduh reseptor dari situs Protein Data Bank (PDB). Reseptor yang diunduh adalah reseptor estrogen alfa (5W9C) yang mengandung ligan 4-*Hydroxytamoxifen*. Preparasi reseptor dilakukan dengan mengeliminasi

molekul air dan ligan referens serta penambahan atom hidrogen menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0*.

4.5.2.3 Penambatan Ligan-Protein

Langkah dalam proses penambatan ligan-protein, yaitu (Saifuddin *et al*, 2014):

1. Deteksi tempat pada reseptor dimana obat akan terikat (berinteraksi). Tempat tersebut berupa lubang-lubang (*cavities*) pada struktur reseptor.
2. Meletakkan struktur 3D senyawa kedalam lubang terpilih. Ada beberapa cara untuk meletakkan struktur senyawa dalam lubang, dalam program *Molegro Virtual Docker* dilakukan dengan cara “*align*” yaitu menempelkan tiga atom senyawa ke tiga atom yang sama pada ligan yang ada pada reseptor. Atom yang terpilih umumnya adalah atom-atom pada gugus farmakofor.
3. Melakukan *docking* senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis oleh program *Molegro Virtual Docker*. Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam proses ini antara lain pemilihan senyawa yang di *docking* dan *cavity* dimana obat akan berinteraksi. Parameter yang diukur dalam proses *docking*, diantaranya nilai energi yang terlibat, berupa *Rerank Score*, *MolDock Score*, dan *H-bond*. Untuk mengukur kekuatan ikatan obat dengan reseptor, parameter yang sering digunakan adalah nilai *rerank score*.

4.5.2.4 Prediksi Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2D dengan program *Chem Bio Draw Ultra Versi 12*. Kemudian senyawa yang sebagai kandidat kuat bahan obat diubah dalam bentuk format SMILES. Dalam

bentuk format SMILES inilah senyawa diproses menggunakan *pkCSM online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) untuk memprediksi nilai LD₅₀, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*. Sedangkan untuk memprediksi toksisitas senyawa (LD₅₀) berdasarkan *Globally Harmonized System (GHS)* digunakan *Protox online tool* (http://tox.charite.de/protox_II/) (Ruswanto *et al*, 2015).

4.6 Analisis Data

Analisis data *in silico* menggunakan pengerjaan statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Data hasil pengamatan dikumpulkan dalam tabel distribusi frekuensi dan diamati jenis skala yang terbentuk dan dipilih jenis pengujian distribusi normal data.
2. Dilakukan perhitungan dan pengamatan distribusi data menggunakan *Shapiro Wilk* karena data yang terkumpul kurang dari 50 sampel.
3. Dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan *Levene test* dan melakukan perhitungan untuk mengamati homogenitas data. Ketika data tidak homogen maka dilakukan perhitungan dan pengamatan data lanjutan menggunakan uji beda non-parametrik dengan menggunakan metode *Kruskal-Wallis*.
4. Dilakukan pengujian *post-hoc* untuk mengamati signifikansi perbedaan antara aktivitas senyawa uji, obat pembanding (tamoxifen), dan native ligan.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* yang memenuhi Hukum Lima Lipinski yaitu *Indoline*; *Isoleucine-Alanine dipeptide*; *1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide*; *Kaempferol*; *Isorhamnetin*; *Genistein*; *N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methyl-ethanamine*; *Azoxystrobin*; *(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-tri-methoxyphenyl)methanone*; dan *(2R)-2-Amino-3-Trisulfanyl-propanal*.
2. Senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* yang berikatan antagonis pada reseptor 5W9C adalah *Isoleucine-Alanine dipeptide*; *1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide*; *Kaempferol*; *Isorhamnetin*; *Genistein*; *(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-tri-methoxyphenyl)methanone*; *Azoxystrobin*; dan *(2R)-2-Amino-3-Trisulfanyl-propanal*. Senyawa *(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)-bis[(3,4,5-tri-methoxyphenyl)methanone* dan *Azoxystrobin* memiliki aktivitas antagonis terbaik karena memiliki nilai *Rerank Score* yang lebih rendah dari pada senyawa lainnya.
3. Sepuluh senyawa dalam ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* berdasarkan GHS memiliki toksisitas yang relatif rendah karena tergolong kelas 5 ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg) dan kelas 4 ($300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg), kecuali senyawa *N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-*

methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methyl-ethanamine dan *(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal* tergolong kelas 3 ($50 < LD_{50} \leq 300$ mg/kg).

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian studi *in silico* ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.), peneliti memberikan saran sebagai berikut:

1. Studi *In silico* ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* perlu dikembangkan dengan melakukan pengamatan menggunakan dinamika molekuler.
2. Perlu melakukan studi penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* dari senyawa ekstrak etanol 96% daun *C.cinerariifolium* yang lulus skrining untuk mengetahui adanya potensi antikanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamu, R.M. dan Malik, B.K. 2018. Molecular Modeling and Docking Assessment of Thymic Stromal Lymphopoietin for the Development of Natural Anti Allergic Drugs. *Journal of Young Pharmacists*. Volume 10, Issue 2: 178-182.
- Adelina, Rosa. 2014. Uji Molecular Docking Annonumucin E dan Muricapentocin pada Aktivitas Antiproliferasi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 12, Nomor 1: 32-36.
- Adnyani, K.D., Lestari, L.W.E., Prabowo, H., Siaka, P.A.I.A. dan Laksmiani, N.P.L. 2019. Aktivitas dari Kuersetin Sebagai Agen Pencerah Kulit Secara *In Silico*. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*. Volume 13, Nomor 2: 207-212.
- Al Karim, Muksin. 2018. Analisis Docking Molekuler Senyawa Flavonoid dan Steroid Terhadap Enzim Siklooksigenase dan Fosfolipase [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
- Al-Maraghi, Ahmad Musthofa. 1992. *Terjemah Tafsir al-Maraghi*. Semarang: CV. Toha Putra.
- Andiani, Yuli. 2013. *Budidaya Bunga Krisan*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Angeli, E., Nguyen, T.T., Janin, A., dan Bousquet, G. 2020. How to Make Anticancer Drugs Cross the Blood–Brain Barrier to Treat Brain Metastases. *International Journal of Molecular Sciences*. Volume 21: 1-17.
- Anita, Y., Radifar, M., Kardono, L.B.S., Hanafi, M., dan Istyastono, E.P. 2012. Structure-based Design of Eugenol Analogs as Potential Estrogen Receptor Antagonists. *Bioinformatika*. Volume 8, Nomor 19: 901-906.
- Anugrah, I.S., Sukarsa dan Samiyarsih, S. 2016. Analisis Fenetik Kultivar Krisan (*Chrysanthemum morifolium* Ramat.). *Biosfera*. Volume 33, Nomor 2: 52-59.
- Arwansyah dan Hasrianti. 2014. Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*. Volume 5, Nomor 2: 60-75.
- Banerjee, P., Eckert, A., Schrey, A.K., dan Preissner, R. 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. Volume 1: 1-7.
- Bardata, L.E. 2017. Uji *In Silico* Senyawa Primaquine Sebagai Ligan pada Reseptor Estrogen Alfa [Skripsi]. Yogyakarta: Program Sarjana Universitas Sanata Dharma.
- Battista, Elisabetta. 2015. *Crash Course Farmakologi*. Singapura: Elsevier.
- Biben, H.A. 2012. Fitoestrogen: Khasiat terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi, dan Keamanan Penggunaannya. Di dalam: *Seminar Ilmiah Nasional*. Bandung: Universitas Padjajaran. Halaman 1-7.
- Bleicher, K. Fl., H.-J. Böhm, K. Müller, and A. I. Alanine. 2003. A guide to drug discovery: Hit and lead generation: Beyond high-throughput screening. *Nat. Rev. Drug Disco-a*. Volume 2, Nomor 5: 369-378.

- Bruce, A.C., Thomas, G. dan Roberts Jr. 2005. Chemotherapy and The War On Cancer. *Nature Review*. Volume 5.
- Carroll *et al.* 2006. Genome-wide Analysis of Estrogen Receptor Binding Sites. *Nat.Genet.* Volume 38: 1289-1297.
- Cha, Y.J., Kim, E. dan Koo, J. 2018. Amino Acid Transporters and Glutamine Metabolism in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. Volume 19, Issue 907: 1-17.
- Chagas, C.M., Moss, S. dan Alisaraiea, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 549: 133–149.
- Chander *et al.* 2017. Synthesis and study of anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2h- 1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorg Chem*. Volume 72:74-79.
- Chen, J., Cammarata, P.R., Baines, C.P. dan Yager, J.D. 2009. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochim.Biophys.Acta*. Volume 1793: 1540–1570.
- Chen, L., Li, Y., Yu, H., Zhang, L., dan Hou, T. 2011. Computational Models for Predicting Substrates or Inhibitors of P-glycoprotein. *Drug Discovery Today Elsevier*. Volume 00, Nomor 00: 1-9.
- CLCbio. 2013. *Moelgro Virtual Docker User Manual, MVD 2013.6.0 for Windows, Linux, and Mac OS X*. Molegro A CLC bio company.
- Cui *et al.* 2019. Glesatinib, a c-MET/SMO Dual Inhibitor, Antagonizes P-glycoprotein Mediated Multidrug Resistance in Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*. Volume 9: 1-9.
- Daina, A., Michielin, O., dan Zoete, V. 2017. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. Volume 7.
- David, E.G. 2002. *Kimia untuk pemula*. Jakarta : Erlangga.
- Denardo *et al.* 2007. *Inflammation and breast cancer*. BioMed Central Ltd.
- Dermawan, D., Sumirtanuridin, R. dan Dewantisari, D. 2019. Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. Volume 6, Nomor 2: 65-76.
- Deroo, B. dan Korach, K. 2006. Estrogen Receptor and Human Disease. *JCI*. Volume 116, Nomor 3.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.I. dan Yee, G.C. 2008. *Pharmacoterapy Handbook 7th edition*. New York: Mc Graw Hill.
- Djalil, A.D., Kartasasmita, R.E., Surantaatmaja, S.I. dan Tjahjono, D.H. 2012. Toxicity Prediction of Photosensitizer Bearing Carboxylic Acid Group by ECOSAR and TOXTREE. *Journal of Pharmacology an Toxicology*. Volume 7, Nomor 5: 219-230.
- Donatus, I.A. 2005. *Toksikologi Dasar Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.

- Drwal, M.N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M.R. dan Preissner, R. 2014. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*. Volume 42: W53-W58.
- Ekins, S., Mestres, J. dan Testa, B. 2007. In Silico Pharmacology For Drug Discovery: Methods For Virtual Ligand Screening And Profiling. *British Journal Of Pharmacology*. Volume 152: 9-20.
- El-Din, H. M. A., Loutfy, S. A., Fathy, N., Elberry, M.H, Mayla, A.M., Kassem, S. dan Naqvi, A. 2016. Molecular *docking* based screening of compounds against VP40 from Ebola virus. *Bioinformation*. Volume 12, Nomor 3: 192-196.
- Erić, S., Kalinić, M., Ilić, K., dan Zlohc, M. 2014. Computational Classification Models for Predicting the Interaction of Drugs with P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein. *SAR and QSAR in Environmental Research*. Volume 25, Nomor 15: 955-982.
- Ertl, P.B.R. dan Selzer, P. 2000. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J.Med.Chem*. Volume 43: 3714-3717.
- Filgueira, Walter de Azevedo. 2019. *Docking Screens for Drugs Discovery*. United Kingdom: Humana Press.
- Finch, A. dan Pillans, P. 2014. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*. Volume 37, Nomor 4: 137-139.
- Fitriah, Aida. 2017. Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukum (*Artocarpus altilis*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER α) Secara *In Silico* Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara [Skripsi]. Malang: Program Sarjana UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Fitryesta, Reza R. 2016. Pengaruh Penyuluhan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari) dengan Penggunaan Media Video Terhadap Pengetahuan dan Sikap Deteksi Dini Kanker Payudara pada Siswi SMA Negeri 1 Sumbawa [Skripsi]. Surabaya: Program Studi Pendidikan Bidan Universitas Airlangga.
- Gibbs, J.B. 2000. Anticancer Drug Targets: Growth Factor and Growth Factor Signaling. *J. Clin. Inves*. Volume 105, Nomer 1: 9-13.
- Girault, I., Biece, I. dan Lidereau, R. 2006. Role of Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Coregulators in Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. *Maturitas*. Volume 54, Nomor 4: 353-61.
- Ghozali, Imam. 2009. *Aplikasi analisis multivariate dengan program SPSS*. Semarang: BP UNDIP.
- Guedes, I.A., Magalhães, C.S.D., dan Dardenne, L.E. 2014. Review : Receptor Ligand Molecular *Docking*. *Biophys Rev*. Volume 6:75-87.
- Hakim, A., Widyabni, S. dan Alfianto, U. 2018. Hubungan Antara Obesitas dengan Reseptor Hormonal (Reseptor Estrogen dan Progesteron) dan Ekspresi Her-2/Neu Pada Pasien Kanker Payudara Di Rs X Surakarta. *Biomedika*. Volume 10, Nomor 1.

- Hardjono, Suko. 2013. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. Volume 2, Nomor 1: 1.
- Hardjono, Suko. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N- Benzoil- N'- (4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker Melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 14, Nomor 2.
- Harganingtyas, Rahayu. 2011. Modifikasi (1R,2R,3R,5S)-(-)-Isopinocampheylamine Sebagai Inhibitor M2 Proton Channel pada Virus Influenza A Subtipe H1N1 Secara *In Silico* [Skripsi]. Depok: FMIPA UI.
- Hariz, M.F. 2019. Uji Sitotoksik, Toksisitas dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa *Isoliquiritigenin* dan *Oxyresveratrol* Terhadap Resptor *B-Cell Lymphoma 2* (4AQ3) dan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (2RL5) Sebagai Terapi Kanker serviks Secara *In Silico* [Skripsi]. Malang: Program Sarjana UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Hartal, Misnawaty dan Budi, Indah. 2010. Efektivitas *Trichoderma* sp dan *Gliocladium* sp dalam pengendalian layu fusarium pada tanaman krisan. *Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian*. Volume 12, Nomor 1: 7-12.
- Harti, A.S. 2014. *Biokimia Kesehatan*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Hayashi, S.I., Tanimoto, H., Yoshida, T., Omotp, Y. dan Inoue, A. 2003. The Expression and Function of Estrogen Receptor α and β in Human Breast Cancer and its Clinical Application. *Endocrine Related Cancer*. Volume 10: 193-202.
- Hevener, K.E., Zhao, W., Ball, D.M., Babaoglu, K. dan White, S.W. 2009. Validation of molecular *docking* programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *J Chem Inf Model*. Volume 49, Nomor 2: 444-60.
- Hidayat, T. dan Istiadah, N. 2011. *Panduan lengkap menguasai SPSS 19 untuk mengolah data statistik penelitian*. Jakarta: Mediakita.
- Ihwan, Asabri, M.Y. dan Khumaidi, A. 2018. Uji Toksisitas Akut Dan Letal Dose (LD50) Ekstrak Etanol Daun Pepolo (*Bischofia javanica* Blume) Pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *Journal of Science and Technology*. Volume 7, Nomor 1: 110-116.
- Ikawati, Zullies. 2014. *Farmakologi Molekuler*. UGM : Yogyakarta.
- Irawati, Santia. 2018. Pemrofilan Aktivitas Antikanker Terhadap Sel Kanker Payudara (T47D) dan Toksisitas Terhadap Sel Normal (Vero) pada Tanaman Krisan putih (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) [Skripsi]. Malang: Program Sarjana UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Jamuna, S., Rathinavel, A., Sadullah, S.M.S. dan Niranjali, S.D. 2018. *In Silico* Approach to Study the Metabolism and Biological Activities of Oligomeric Proanthocyanidin Complexes. *Indian J Pharmacol*. Volume 50, Issue 5: 242–250.
- Jauziyah, Ibnu Qayyim. 1994. Sistem Kedokteran Nabi: Kesehatan dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW. Terjemahan oleh Dr. H. Said Agil Husain al- Munawwar M. Semarang: Karya Toha Putra.
- Jensen, F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry, 2nd Ed*. Denmark: Odense.

- Jordan, V.C. 2004. Tamoxifen (ICI46, 474) As Targeted Therapy to Treat And Prevent Breast Cancer. *British Journal of Pharmacology*. Volume 147: S269-S276.
- Jordan, V.C., Curpan, R. dan Maximov, P.Y. 2015. Estrogen Receptor Mutations Found in Breast Cancer Metastases Integrated With the Molecular Pharmacology of Selective ER Modulators. *J. Natl Cancer Inst.* Volume 107, Nomer 6: 1-10.
- Kaserer, T., Beck, K.R., Akram, M., Odermatt, A. dan Schuster, D. 2015. Pharmacophore Models and Pharmacophore-Based Virtual Screening: Concepts and Applications Exemplified on Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Molecules*. Volume 20: 22799-22832
- Katno, S. dan Pramono. 2017. *Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Kesuma, D., Siswandono, Purwanto, B.T. dan Hardjono, S. 2018. Uji *in silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan *N*-(Benzoil)-*N'*-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Volume 1.
- Khazanov, N.A. dan Carlson, H.A. 2013. Exploring the Composition of Protein-Ligand Binding Sites on a Large Scale. *PloS Comput Biol.* Volume 9, Nomor 11: e1003321.
- Kim, C.S., Choi, S.J., Park, C.Y., Li, C., dan Choi, J.S. 2010. Effects of Silybinin on the Pharmacokinetics of Tamoxifen and Its Active Metabolite, 4-Hydroxytamoxifen in Rats. *Anticancer Research*. Volume 30: 79-86.
- Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., dan Bajorath, J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and application. *Nature Reviews Drug Discovery*. Volume 3.
- Lajnah Pentashih al Qur'an. 2009. Tafsir al Qur'an tematik: kesehatan dalam perspektif Al-Quran. Jakarta: Lajnah pentashihan Al-Qur'an.
- La Kilo, A., Aman, L. A., Sabihi, I. dan La Kilo, J. 2019. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Tiosemikarbazon Sebagai Agen Antiamuba Melalui Uji *In Silico*. *Indo. J. Chem. Res.* Volume 7, Nomor 1: 9-24.
- Latif, M.S., Rusdiana, T., dan Gozali, D. 2018. Pengaruh P-Glycoprotein (P-gp) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *Farmaka*. Volume 15, Nomor 3: 1-6.
- Lestari, N.A. 2018. Metabolite Profiling Bagian Akar, Batang, Daun, dan Bunga dari Ekstrak Etanol 96% *Chrysanthemum cinerariifolium* dengan Metode UPLC-QTOF-MS/MS [Skripsi]. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Levin, E.R. 2005. Integration of The Extranuclear and Nuclear Actions of Estrogen. *Mol Endocrinol*. Volume 19, Nomor 8: 1951-1959.
- Liao XH. 2013. Estrogen receptor α mediates proliferation of breast cancer MCF-7 cells via a p21/PCNA/E2F1-dependent pathway. *FEBSJ*. Volume 281, Nomor 3.
- Liliana dan Istyastono, E.P. 2015. Uji *In Silico* Senyawa Emodin Sebagai Ligan pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. Volume 12, Nomor 2: 48-53.
- Lipinski, C.A, Lombardo, F., Dominy, B.W. dan Feeney, P.J. 2001. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in

- Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* Volume 46: 3–26.
- Listiyana *et al.* 2019. Anticancer Activities and Metabolite of UPLCQToF-MS/MS Method from *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.). *J. Islamic Pharm.* Volume 4, Nomor 1: 19-39.
- Liu, D., Jiang, H., Grange dan Robert, W. 2005. Genistein Activity the 3,5-Cyclic Adenosine Monophosphate Signaling Pathway in Vascular Endothelial Cells and Protects Endothelial Barrier Function. *Endocrinology*. Volume 1469, Nomor 3: 1312-1320.
- Loddo *et al.* 2009. Cell-Cycle-Phase Progression Analysis Identifies Unique Phenotypes Of Major Prognostic And Predictive Significance In Breast Cancer. *British Journal Of Cancer* .Volume 100: 959 - 970.
- Makiyah, Arfatul dan Tresnayanti, Sumirat. 2017. Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) pada Tikus Putih Strain Wistar. *MKB*. Volume 49, Nomor 3: 145-155.
- Mansjoer, A. 2002. *Askariasis. Dalam : Kapita Selekt Kedokteran. Jilid 1, Edisi 3*. Jakarta: Media Aesculapius FKUI.
- Mason *et al.* 2010. Location Analysis for the Estrogen Receptor-alfa Reveals Binding to Diverse ERE Sequences and Widespread Binding Within Repetitive DNA Element. *Nucleic Acids Res.* Volume 38: 2355-2368.
- Megawati, S., Pratiwi, D. dan Khaerunnisa, L. 2016. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Dari Bunga Tapak Dara (*Catharanthus roseus* (L) G.Don) Pada Reseptor Estrogen Beta Sebagai Antikanker Payudara. *Farmagazine*. Volume 3, Nomor 1.
- Mirza, D.M. 2019. Studi *In Silico* dan *In Vitro* Aktivitas Antineuroinflamasi Ekstrak Etanol 96% Daun *Marsilea crenata* C Pressl. [Skripsi]. Malang: Program Sarjana UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Mishra, S.S., Kumar, N., Singh, H.P., Ranjan, S., dan Sharma, C. S. 2018. *In silico* Pharmacokinetic, Bioactivity and Toxicity study of Some Selected Anti-asthmatic Agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. Volume 10, Issue 4: 278-282.
- Mohammad, I. 2015. Role of Estrogen Nuclear Receptor (ER) in T Helper Cells. *Biotechnology*. ISSN 1101-8151.
- Muchtaridi, M., Dermawan, D. dan Yusuf, M. 2018. Molecular Docking, 3D Structure-Based Pharmacophore Modeling, and ADME Prediction of Alpha Mangostin and its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha. *J Young Pharm.* Volume 10: 3.
- Mulyani, N.S. dan Rinawati, M. 2013. *Kanker Payudara dan PMS pada Kehamilan*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Mumpuni, E., Nurrochmad, A., Jenie, U.A., dan Pranowo, H.D. 2015. Penapisan Virtual dan Elusidasi Moda Ikatan Analog Kurkumin pada Enzim Siklooksigenase-2 Menggunakan Protokol EE_COX2_V.1.0. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 13, Nomor 2: 235-241.
- Muslimin. 2014. *Pendidikan Agama Islam*. Yogyakarta: Deepublish.

- Mycek, M.J., Harvey, R.A. dan Champe, P.C. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Jakarta: Widya Medika.
- Nanayakkara *et al.* 2018. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Scientific Reports*. Volume 8, Nomor 967: 1-18.
- Narko, T., Permana, B., Prasetiawati, R., Soni, D. dan Khairiyah, F. 2017. Molecular Docking Study of Bulb of Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L) Merr) Compound as Anti Cervical Cancer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. Volume 8, Nomor 2: 1-14.
- Nilsson *et al.* 2001. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiol*. Volume 81: 1535-1565.
- Patrick, G. 2001. *Instant Notes in Medicinal Chemistry*. Oxford: BIOS Scientific Publisher.
- Payne, S.J.L., Bowen, R.L., Jones, J.L. dan Wells, C.A. 2008. Predictive Markers In Breast Cancer–The Present. *Histopathology*. Volume 52, Nomor 1: 82–90.
- Peter, F. N., Assob, J. C. N., Kwenti, T. E., Njunda, A. L., dan Tainenbe, T. R. G. 2012. Knowledge, Attitude and Practice of Breast Self-Examination Among Female Undergraduate Students in the University of Buea. *BMC Research Notes*. Volume 8, Nomor 43: 1186-131044.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. dan Ascher, D.B. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medical Chemistry*. Volume 58: 4066-4072.
- Pratama, M.R.F. dan Sutomo. 2018. Chemical Structure Optimization of Lupeol as ER-A dan HER2 Inhibitor. *Asian Journal Pharmacy Clinical Research*. Volume 11, Issue 6: 298-303.
- Rachmania, R.A., Supandi, dan Larasati, O.A. 2015. Analisis *In Silico* Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada Reseptor *Alpha-Glucosidase* Sebagai Antidiabetes II. *Pharmacy*. Volume 2, Nomor 2: 210-222.
- Ruswanto, S., Richa, M., Tita, N. dan Tresna, L. 2015. Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Volume 9, Nomor 5: 680-684.
- Saifuddin, A., Siswandono, dan Prajogo, B.E.W. 2014. Studi *In Silico* Gendarusin A, B, C, D, Dan E Untuk Prediksi Absorpsi Dan Aktivitas Terhadap Hialuronidase. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 1, Nomor 2: 42-47.
- Schlick, T. 2010. *Molecular Modeling and Simulation, A Interdisciplinary Guide, 2nd ed*. New York: Springer Science-Business Media.
- Sekarjati, W. 2014. Efek Antikanker Ekstak Etanolik Daun Lavender (*Lavandula officinalis* C.) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Melalui Penekanan Ekspresi Reseptor Estrogen- α [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Serrano *et al.* 2012. *Breast Cancer Research*. Volume 12, Nomor 2: 142-214.

- Setiawan, F. dan Istyastono, E. P. 2015. Uji *In silico* Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. Volume 12, Nomor 2: 77-80.
- Setiawati, A., Riswanto, F.O.D., Yuliani, S.H., dan Istyastono, E.P. 2014. Anticancer Activity Of Mangosteen Pericarp Dry Extract Against MCF-7 Breast Cancer Cell Line Through Estrogen Receptor α . *Indonesian J.Pharm*. Volume 25: 119-124.
- Shiau, A.K., Barstad, D., Loria, P.M., Cheng, L., Kushner, P.J., Agard, D.A., dan Greene, G.L. 1998. The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and The Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. *Journal cell*. Volume 95: 927-937.
- Shihab, Q. 2002. *Tafsir Al-misbah pesan, kesan, dan keserasian Al-Quran Volume II*. Jakarta: Lentera Hati.
- Siregar, Syofian. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif*. Jakarta: PT. Fajar Interpratama Mandiri.
- Siswandono dan Bambang, S. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal 1: Edisi kedua*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono, Widiandani, T., dan Hardjono, S. 2017. Docking and Cytotoxicity Test on Human Breast Cancer Cell Line (T47D) of N- (Allylcalbamothioyl)-3-chlorobenzamide and D-(Allylcaromothioyl)-3,4-dichlorobenzamide. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Volume 8, Nomor 2.
- Speroff, L. dan Fritz, M. 2005. *Clinical Gnecologic Endocrinology and Infertility*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Suharna, S. 2012. Studi *In Silico* Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Penghambatan Enzim *Tirosinase* [Skripsi]. Makassar: Program Sarjana UIN Alauddin.
- Suryaningsih, E.K. dan Sukaca, B.E. 2009. *Kanker Payudara*. Yogyakarta : Paradigma Indonesia.
- Susanti, N.M.P., Saputra1, D.P.D., Hendrayati1, P.L., Parahyangan, I.P.D.N. dan Swandari1, I.A.D.G. 2018. *Molecular Docking* Sianidin dan Peonidin Sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara *In Silico*. *Jurnal Farmasi Udayana*. Volume 17, Nomor 1: 28-33.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., dan Sumaryada, L. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. Volume 56, Nomor 1: 55-67.
- Syahputra, G. 2015. Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Biotrends*. Volume 1, Nomor 1.
- Syukri, Y. 2004. Sistem Penghantaran Obat Melewati Barrier Darah Otak. <file:///C:/Users/HP/Downloads/2482-2620-2-PB.pdf>.
- Thomsen, R. dan Christensen, M.H. 2006. *MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking*. *J Med Chem*. Volume 49, Nomor 11: 3315-3321.

- Ulum, Miftahul. 2011. KOnsep Ulul Albab Q.S Al-Imron ayat 190-195 dan Relevansinya dengan Tujuan Pendidikan Islam [skripsi]. Semarang: Fakultas Tarbiyah Institut Agama islam Negeri Walisongo.
- Wilfrido, D., Mojica, M.D., Paul, M. dan Don, S. 2016. Critical Ligand Binding Sequences of the Esr1 Gene: What Role in the Treatment of ER (+) Breast Cancers?. *North American Journal of Medicine and Science*. Volume 9, Issue 3: 88-95.
- Williams, G.H dan Stoeber, K. 2012. The Cell Cycle and Cancer. *Journal of Pathology*. Volume 226: 352-364.
- Witanto, S., Eka, D.R. dan Anam, S. 2019. Pengelompokan Fungsi Aktif Senyawa Data SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) Menggunakan Metode K-Means Dengan Inisialisasi Pusat Klaster Menggunakan Metode *Heuristic O (N LogN)*. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*. Volume 3, Nomor 1: 702-707.
- Yahalom *et al.* 2011. Structure-based identification of catalytic residues. *Proteins*. Volume 79: 1952-1963.
- Yanuar, A. 2012. *Penambatan molekuler: Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- Zhang, L. dan Han, J. 2017. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun*. Volume 486: 224-231.
- Zein, M.F., Andriani, R. dan Damayanti, S. 2016. Analisis *In Silico* Genestein dan Analognya Sebagai Inhibitor Kanker Payudara Reseptor Estrogen Alfa Positif (ER α +). *Jurnal Farmasi Galenika*. Volume 2, Nomer 2: 56-65.

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Skrining Senyawa dengan SwissADME

Mole- cule	Nama Struktur	Canonical SMILES	Formula	MW (g/mol)	Rotatable bonds	HBA	HBD	TPSA	Consensus Log P	GI absorpti- on	BBB permeant	P-gp substrate	Lipinski #violations
Mol.1	Indoline	<chem>c1ccc2c(c1)NCC2</chem>	C ₈ H ₉ N	119.16	0	0	1	12.03	1.73	High	No	No	0
Mol. 2	Isoleucine-Alanine dipeptide	<chem>CCC(C(C(=O)NC(C(=O)[O-])C)[NH3+])C</chem>	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	202.25	6	3	2	96.87	-1,53	High	No	No	0
Mol. 3	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	<chem>NNC(=O)C1CCCN(C1)C(=O)C</chem>	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	185.22	3	3	2	75.43	-0,47	High	No	No	0
Mol. 4	Kaempferol	<chem>Oc1ccc(cc1)c1oc2cc(O)cc(c2c(=O)c1O)O</chem>	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24	1	6	4	111.13	1.58	High	No	No	0
Mol. 5	Isorhamnetin	<chem>COc1cc(ccc1O)c1oc2cc(O)cc(c2c(=O)c1O)O</chem>	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316.26	2	7	4	120.36	1.65	High	No	No	0
Mol. 6	Genistein	<chem>Oc1ccc(cc1)c1cc2c(c1=O)c(O)cc(c2O)O</chem>	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24	1	5	3	90.90	2.04	High	No	No	0
Mol. 7	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine	<chem>CN(C(C1Sc(nc1C)C(C)C)C)CC1nnsC1Cl</chem>	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₄ S ₂	330.90	5	4	0	98.39	3.59	High	No	No	0
Mol.8	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	<chem>COc1cc(OC)cc(cc1OC)C(=O)N1CCN(C(C1)C)C(=O)c1cc(OC)c(c1O)C)OC</chem>	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₈	488.53	10	8	0	96.00	2.41	High	No	No	0
Mol. 9	Azoxystrobin	<chem>CO/C=C/C(c1cccc1Oc1ncnc(c1)Oc1cccc1C#N)/C(=O)OC</chem>	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₅	403.39	8	8	0	103.56	2.97	High	No	No	0
Mol. 10	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	<chem>N[C@H](C=O)CSSS</chem>	C ₃ H ₇ NO ₃ S ₃	169.29	4	2	1	132.49	0.34	High	No	No	0
Mol. 11	Urea ethanedioate	<chem>OC(=O)C(=O)O.NC(=O)N</chem>	C ₃ H ₆ N ₂ O ₅	150.09	1	5	4	143.71	-1,51	Low	No	No	0
Mol. 12	9-Methyl-5-(methylsulfanyl)-8,9,10,11-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-e]tetrazolo[1,5-c]pyrimidine	<chem>CSc1nc2sc3c(c2c2n1nnn2)CCN(C3)C</chem>	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ S ₂	292.38	1	5	0	112.75	1.94	High	No	Yes	0
Mol. 13	Indoleacrylic acid	<chem>OC(=O)/C=C/c1cc2c([nH]1)cccc2</chem>	C ₁₁ H ₉ NO ₂	187.19	2	2	2	53.09	1.86	High	Yes	No	0
Mol. 14	3',4'-Dihydro-1'H,2H,5H-spiro[imidazolidine-4,2'-naphthalene]-2,5-dione	<chem>O=C1NC(=O)C2(N1)CCc1c(C2)cc1</chem>	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	216.24	0	2	2	58.20	1.16	High	No	Yes	0
Mol. 15	Tiglylcarnitine	<chem>C/C=C/C(=O)OC(C[N+](C)(C)C)CC(=O)[O-])C</chem>	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄	243.30	7	4	0	66.43	-0,75	High	No	Yes	0
Mol. 16	N-Isobutyl-N2-{2-[(4-methoxybenzoyl)amino]benzoyl}isoleucine amide	<chem>CC[C@H](N)[C@H](C(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)C(C(=O)N)C)C(=O)N)C</chem>	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₄	439.55	12	4	2	101.73	3.73	High	No	Yes	0
Mol. 17	4-Chloro-2-({4-[(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)sulfonyl]-1-piperazinyl)sulfonyl}benzonitrile	<chem>N#Cc1ccc(cc1S(=O)(=O)N1CCN(C(C1)C)Cl)S(=O)(=O)N1CC(C)OC(C1)C)Cl</chem>	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₅ S ₂	462.97	4	9	0	127.78	1.11	High	No	Yes	0
Mol. 18	Kaempferitrin	<chem>Oc1ccc(cc1)c1oc2cc(O[C@@H]3O[C@@H](C)[C@@H]([C@H]([C@H]3O)O)O)cc(c2c(=O)c1O)[C@@H]1O[C@@H](C)[C@@H]([C@H]([C@H]1O)O)O)O</chem>	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	578.52	5	14	8	228.97	-0,42	Low	No	Yes	3

Mol. 19	N-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-3,5-dinitro-N-phenylbenzamide	O=C(N(c1ccccc1)CN1C(=O)c2c(C1=O)cccc2)c1cc(cc(c1)[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]	C ₂₂ H ₁₄ N ₄ O ₇	446.37	7	7	0	149.33	1.75	Low	No	No	1
Mol. 20	1-(Nitrooxy)-2-propenyl(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E,3R)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-buten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate	CCCC(C(=O)OO[N+](=O)[O-])CC/C=C/C[C@H]1[C@@H](O)C[C@H]([C@@H]1/C=C/[C@H](COc1c ccc(c1)Cl)O)O	C ₂₅ H ₃₄ ClNO ₉	527.99	16	9	3	151.27	3.38	Low	No	Yes	1
Mol. 21	2-Methoxyethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxylate	COCCOC(=O)C1=C(C)NC2=C(C1c1cc(OC)c(c(c1)OC)OC)C(=O)CC(C2)(C)C	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇	459.53	9	7	1	92.32	3.14	High	No	Yes	0
Mol. 22	N,N-Diisobutyl-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxamide	CCCN(C(=O)C12CCC(C2(C)C)C(C(=O)O)1)C)CC(C)C	C ₁₇ H ₂₉ NO ₃	295.42	6	3	0	46.61	3.19	High	Yes	No	0
Mol. 23	2-Methoxyethyl 4-(4-acetoxy-3-ethoxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxylate	COCCOC(=O)C1=C(C)NC2=C(C1c1ccc(c(c1)OCC)OC(=O)C)C(=O)C(C2)(C)C	C ₂₆ H ₃₃ NO ₇	471.54	10	7	1	100.16	3.45	High	No	Yes	0
Mol. 24	2-(7,8-Dimethyl-1,5-dihydro-2,4-benzodithiepin-3-yl)phenylacetate	CC(=O)Oc1cccc1C1SCc2c(CS1)c(c(c2)C)C	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ S ₂	344.49	3	2	0	76.90	4.57	High	No	Yes	1
Mol. 25	2-Phenoxyethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxylate	COc1ccc(c(c1OC)OC)C1C(=C(C)N C2=C1C(=O)CC(C2)(C)C)C(=O)OCCOc1cccc1	C ₃₀ H ₃₅ NO ₇	521.60	10	7	1	92.32	4.30	High	No	Yes	1
Mol. 26	Pronetalol	CC(NCC(c1ccc2c(c1)cccc2)O)C	C ₁₅ H ₁₉ NO	229.32	4	2	2	32.26	2.85	High	Yes	No	0
Mol. 27	(+)-Nootkatone	O=C1C[C@H](C)[C@]2(C(=C1)CC[C@H](C2)C(=O)C)C	C ₁₅ H ₂₂ O	218.33	1	1	0	17.07	3.57	High	Yes	No	0
Mol. 28	Azacyclonol	OC(c1cccc1)(c1cccc1)C1CCNCC1	C ₁₈ H ₂₁ NO	267.37	3	2	2	32.26	2.95	High	Yes	Yes	0
Mol. 29	Orphenadrine	CN(CCOC(c1cccc1C)c1cccc1)C	C ₁₈ H ₂₃ NO	269.38	6	2	0	12.47	3.58	High	Yes	No	0
Mol. 30	Pyraclostrobin	COC(=O)N(c1cccc1COc1ccn(n1)c1ccc(cc1)Cl)OC	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	387.82	8	5	0	65.82	3.54	High	Yes	No	0
Mol. 31	3-[(4-Cyclohexyl-1-piperazinyl)(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl]-6-ethoxy-2(1H)-quinolinone	CCOc1ccc2c(c1)cc(c(=O)[nH]2)C(c1nnnn1C1CCCCC1)N1CCN(CC1)C1CCCCC1	C ₂₉ H ₄₁ N ₇ O ₂	519.68	7	7	1	92.17	3.87	High	No	Yes	1
Mol. 32	3,4-Bis(hexadecyloxy)benzoic acid	CCCCCCCCCCCCCCCCOc1cc(ccc1O)CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O	C ₃₉ H ₇₀ O ₄	602.97	33	4	1	55.76	11.96	Low	No	Yes	2
Mol. 33	3,3',3''-(3,8,13,17-Tetramethyl-12-vinyl-2,7,18-porphyrintriyl)tripropionic acid	C=Cc1/c2=C/C3=N/C(=C)c4[nH]c(/C=C/5\N=C/C(=c(/c1C)[nH]2)C(=C5CCC(=O)O)C)c(c4C)CCC(=O)O)/C(=C3)CCC(=O)O	C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₆	608.68	10	8	5	168.20	4.01	Low	No	Yes	1
Mol. 34	Pheophorbide A	COC(=O)[C@H]1C2=C3C(=C(C(N3)/C=C/3\N=C/C(=C)c4[nH]c(/C=C/5\N=C2[C@H](CCC(=O)O)[C@@H]5C)c(C)c4C=C)/c(c3C)C)C1=O	C ₃₅ H ₃₈ N ₄ O ₅	594.70	7	6	4	136.64	3.84	High	No	Yes	1
Mol. 35	5-Chloro-2-benzofuran-1,3-dione	Clc1ccc2c(c1)C(=O)OC2=O	C ₈ H ₅ ClO ₃	182.56	0	3	0	43.37	1.98	High	Yes	No	0

Lampiran 2. Hasil Analisa Data SPSS

A. Uji Normalitas

Tests of Normality

Senyawa Uji		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerank Score	Indoline	.347	3	.	.835	3	.202
	Isoleucine-Alanine dipeptide	.343	3	.	.842	3	.221
	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	.373	3	.	.779	3	.066
	Kaempferol	.209	3	.	.991	3	.823
	Isorhamnetin	.241	3	.	.973	3	.687
	Genistein	.183	3	.	.999	3	.931
	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine	.359	3	.	.810	3	.139
	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	.217	3	.	.988	3	.790
	Azoxystrobin	.281	3	.	.937	3	.514
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	.319	3	.	.884	3	.338
	Tamoxifen	.330	3	.	.867	3	.288
	ligand native	.371	3	.	.783	3	.075

B. Uji homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Rerank Score

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.692	11	24	.000

C. Uji Beda Kruskal Wallis

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Senyawa Uji	N	Mean Rank
Rerank Score		
Indoline	3	35.00
Isoleucine-Alanine dipeptide	3	26.00
1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	3	29.00
Kaempferol	3	20.00
Isorhamnetin	3	17.00
Genistein	3	23.00
N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine	3	14.00
(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	3	5.00
Azoxystrobin	3	8.67
(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	32.00
tamoxifen	3	10.33
ligand native	3	2.00
Total	36	

Test Statistics^{a,b}

	Rerank Score
Chi-Square	34.700
Df	11
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Senyawa Uji

D. Uji Mann-Whitney Test

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
Isoleucine-Alanine dipeptide	3	2.00	6.00
Total	6		

Test Statistics^a

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
1-Acetyl-3- piperidinecarbohydrazide	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
Kaempferol	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
Isorhamnetin	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
Genistein	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
Azoxystrobin	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
tamoxifen	3	2.00	6.00
Total	6		

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Indoline	3	5.00	15.00
ligand native	3	2.00	6.00
Total	6		

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isoleucine-Alanine dipeptide	3	2.00	6.00
1-Acetyl-3-Piperidinecarbohydrazide	3	5.00	15.00
Total	6		

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
Kaempferol	3	2.00	6.00
Total	6		

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
Isorhamnetin	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	Genistein	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)-methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	tamoxifen	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isoleucine-Alanine dipeptide	3	5.00	15.00
	ligand native	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidine-carbohydrazide	3	5.00	15.00
	Kaempferol	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidine-carbohydrazide	3	5.00	15.00
	Isorhamnetin	3	2.00	6.00
	Total	6		

Rerank Score	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidine-carbohydrazide	3	5.00	15.00
	Genistein	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidine-carbohydrazide ligand native	3	5.00	15.00
		3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	3	5.00	15.00
	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidine-carbohydrazide	3	5.00	15.00
	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5- trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	3	5.00	15.00
	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	Total	6		

		Rerank Score
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		6.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
	Total	6		

		Rerank Score
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		6.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	1-Acetyl-3-piperidinecarbohydrazide	3	5.00	15.00
	tamoxifen	3	2.00	6.00
	Total	6		

		Rerank Score
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		6.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Kaempferol	3	5.00	15.00
	Isorhamnetin	3	2.00	6.00
	Total	6		

		Rerank Score
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		6.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.100 ^b

Senyawa Uji		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Kaempferol	3	2.00	6.00
	Genistein	3	5.00	15.00
	Total	6		

		Rerank Score
Mann-Whitney U		.000
Wilcoxon W		6.000
Z		-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)		.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Kaempferol	3	5.00	15.00
N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Kaempferol	3	5.00	15.00
(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis-[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Kaempferol	3	5.00	15.00
Azoxystrobin	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Kaempferol	3	2.00	6.00
(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Kaempferol	3	5.00	15.00
tamoxifen	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Kaempferol	3	5.00	15.00
	ligand native	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isorhamnetin	3	2.00	6.00
	Genistein	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isorhamnetin	3	5.00	15.00
	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isorhamnetin	3	5.00	15.00
	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Isorhamnetin	3	5.00	15.00
	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isorhamnetin	3	2.00	6.00
(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isorhamnetin	3	5.00	15.00
tamoxifen	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Isorhamnetin	3	5.00	15.00
ligand native	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Genistein	3	5.00	15.00
N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score Genistein	3	5.00	15.00
(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone]	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Genistein	3	5.00	15.00
	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Genistein	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Genistein	3	5.00	15.00
	tamoxifen	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Genistein	3	5.00	15.00
	ligand native	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylethanamine	3	5.00	15.00
	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	5.00	15.00
	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanypropanal	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine	3	5.00	15.00
	tamoxifen	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	N-[(5-Chloro-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methyl]-1-(2-isopropyl-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-Nmethylethanamine ligand native	3	5.00	15.00
	Total	6	2.00	6.00

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	3	2.00	6.00
	Azoxystrobin	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropanal	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone]	3	2.00	6.00
	tamoxifen	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	(2-Methyl-1,4-piperazinediyl)bis[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone] ligand native	3	5.00	15.00
	ligand native	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Azoxystrobin	3	2.00	6.00
	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylnal	3	5.00	15.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Azoxystrobin	3	2.67	8.00
	tamoxifen	3	4.33	13.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	8.000
Z	-1.091
Asymp. Sig. (2-tailed)	.275
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	Azoxystrobin	3	5.00	15.00
	ligand native	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

	Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score	(2R)-2-Amino-3-Trisulfanylnal	3	5.00	15.00
	tamoxifen	3	2.00	6.00
	Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score (2R)-2-Amino-3-Trisulfanylpropional ligand native	3	5.00	15.00
ligand native	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b

Senyawa Uji	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Rerank Score tamoxifen	3	5.00	15.00
ligand native	3	2.00	6.00
Total	6		

	Rerank Score
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkik.uin-malang.ac.id> E-mail: fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Dwi Puspita
NIM : 16670008
Judul : Studi *In Silico* Senyawa pada Ekstrak Etanol 96% Daun **Krisan**
(*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)) terhadap Reseptor Estrogen
Alfa (5W9C)
Tanggal Seminar Hasil : 16 Mei 2018

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta diperkenankan untuk melanjutkan ke tahap penelitian.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	apt. Burhan Ma'arif ZA., M.Farm.	2 Juni 2020	
2.	apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H.	5 Juni 2020	
3.	apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin.		
4.	Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.	7 Juni 2020	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

apt. Abdul Halim, M.P.I., M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002



Certificate No: ID08/1219

Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlaq, Keluasan Ilmu dan Kematangan Profesional