

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *Heliannuols* A, B, C, D dan E PADA
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus* L.) TERHADAP
RESEPTOR *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2)
(3WZE)**

SKRIPSI

Oleh:

EKA KARTINI RAHMAWATI

NIM. 16670031



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

2020

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *Heliannuols A, B, C, D dan E* PADA
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP
RESEPTOR *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)*
(3WZE)**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

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

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

2020

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *Heliannuols* A, B, C, D dan E PADA
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus* L.) TERHADAP
RESEPTOR *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2)**

(3WZE)

SKRIPSI

Oleh:

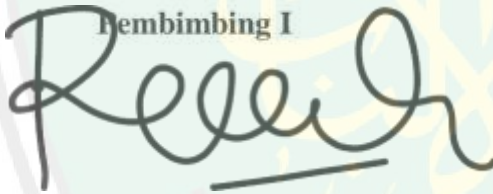
EKA KARTINI RAHMAWATI

NIM. 16670031

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

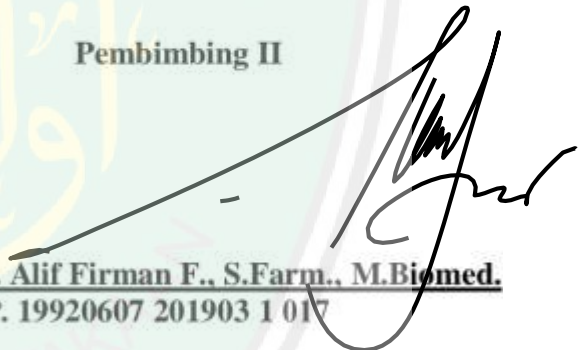
Tanggal 17 Mei 2020

Pembimbing I



Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003

Pembimbing II



apt. Alif Firman F., S.Farm., M.Biomed.
NIP. 19920607 201903 1 017

Mengetahui,

Ketua Program studi Farmasi



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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *Heliannuols A, B, C, D dan E* PADA
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L.*) TERHADAP
RESEPTOR *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)*
(3WZE)**

SKRIPSI

Oleh:
EKA KARTINI RAHMAWATI
NIM. 16670031

Telah Dipertahankan di Depan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

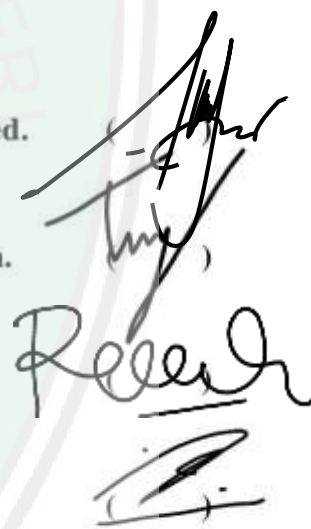
Tanggal: 17 Mei 2020

Ketua Penguji : apt. Alif Firman F., S.Farm., M.Biomed.
NIP. 19920607 201903 1 017

Anggota Penguji : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, M.Farm.
NIP. 19900422 201911 202255

: Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003

: Achmad Nashichuddin, M.A.
NIP. 19730705 200003 1 002



Mengesahkan,
Ketua Program Studi Farmasi


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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eka Kartini Rahmawati

NIM : 16670031

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Studi *In Silico* Senyawa *Heliannuols* A, B, C, D Dan E Pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus Annuus* L.) Terhadap Reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) (3WZE)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan 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 bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Lumajang, 2020

Yang membuat pernyataan,



Eka Kartini Rahmawati
NIM. 16670031

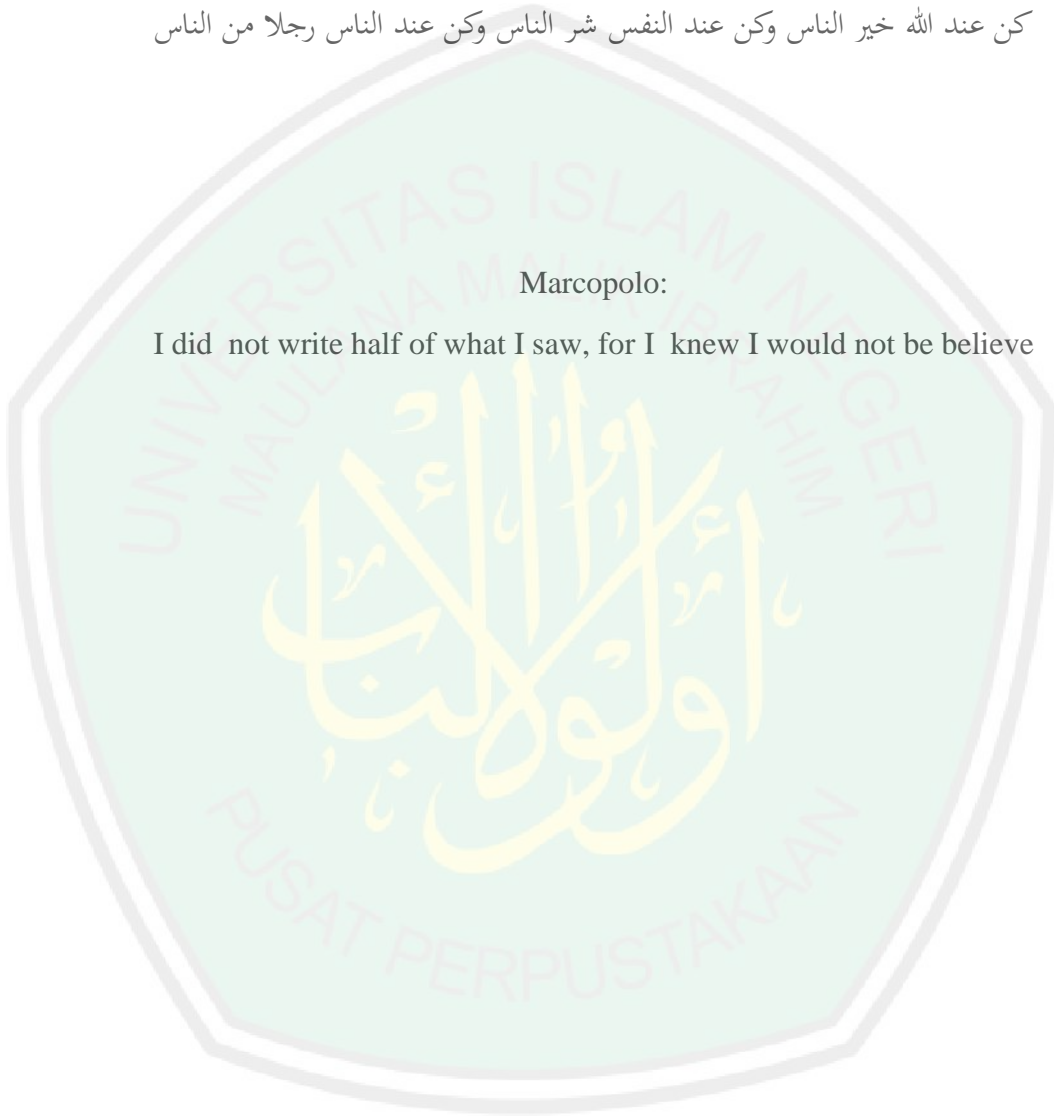
MOTTO

علي بن أبي طالب:

كن عند الله خير الناس وكن عند النفس شر الناس وكن عند الناس رجلا من الناس

Marcopolo:

I did not write half of what I saw, for I knew I would not be believe



LEMBAR PERSEMBAHAN

الحمد لله رب العالمين

Dengan senantiasa memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT beserta Nabi Muhammad SAW sehingga bisa terselesaikannya skripsi ini.

Dengan rasa syukur yang mendalam, kupersembahkan tulisan sederhana ini kepada:

1. Kedua orang tuaku, Ayahanda tercinta Taufiq, S.Pd.I dan Ibunda tercinta Anik Susana. Terimakasih yang selalu memberi do'a, dukungan dalam segala bentuk, semangat, dan kasih sayang yang tak pernah putus sehingga saya dapat menempuh sarjana dengan lancar dan selalu memberikan yang terbaik.
2. Adik-adikku Zainatuts Tsania Indah dan Aisyah Nur Dzakiyah, terimakasih untuk dukungan, doa, dan semangatnya selama ini.
3. Terimakasih kepada Ibu Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes., apt. Alif Firman F., M.Biomed., sebagai pembimbing. Ibu apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, M.Farm., sebagai penguji dan Achmad Nashichuddin, M.A. sebagai penguji agama.
4. Terimakasih tak terhingga kepada sahabat, teman-teman tercinta Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang 2016 yang telah memberi semangat dan warna selama menempuh perkuliahan. Teman-teman riset *in silico*, terimakasih untuk perjuangan, semua motivasi semangat selama ini. Rasa syukur kuucapkan kepada Allah SWT karena mengenal kalian. Semoga kita selalu dipertemukan dalam kebaikan. Selamat dan sukses selalu buat kalian.
5. Kepada semua pihak yang telah membantu terselesainya skripsi ini yang tidak saya sebutkan satu persatu.

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Wr.Wb

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Senyawa *Heliannuols A, B, C, D dan E* pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus Annuus L.*) Terhadap Reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)*” dengan baik. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama Islam kepada umatnya sehingga dapat membedakan yang haq dan yang bathil. Proposal skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program Strata-1 (S-1) di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terimakasih seiring do'a dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesailannya proposal skripsi ini. Ucapan terimakasih 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 Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp,Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm., selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes., dan apt. Alif Firman Firdausy, S. Farm., M. Biomed., selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. Segenap civitas akademik Program studi Farmasi, terutama seluruh dosen, terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.

6. Ayahanda dan Ibunda tecinta yang senantiasa memberikan doa dan restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
7. Sahabat-sahabat dari jurusan farmasi yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan proposal ini.
8. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal ini baik berupa materiil maupun moril. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Aamiin Ya Rabbal Alamiin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Malang, 22 Desember 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT	xii
مستخلص البحث.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan.....	7
1.4 Manfaat.....	7
1.5 Batasan Masalah.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kanker	9
2.1.1 Kanker Otak	11
2.1.2 Patofisiologi Kanker Otak.....	12
2.1.3 Angiogenesis Kanker Otak	14
2.2 Manfaat Tanaman dalam Al-Qur'an	15
2.2.1 Kandungan Kimia	17

2.2.1.1 Terpenoid, Seskuiiterpen, dan Seskuieteroen Lakton	17
2.2.1.1.1 Heliannuol	20
2.3 Stereokimia.....	23
2.4 Asam Amino, Protein dan Enzim.....	24
2.5 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i> (VEGFR-2).....	28
2.6 Pemanfaatan Teknologi sebagai Penemuan Obat dalam Prespektif al-Qur'an	30
2.7 Metode <i>In Silico</i>	33
2.8 Pemodelan Molekul.....	34
2.9 Aplikasi Penunjang.....	36
2.9.1 Molegro Virtual Docker.....	36
2.9.2 <i>Chem Bio Draw</i> dan <i>Chem Bio 3D Ultra</i> Versi 12 (<i>CambridgeSoft</i>).....	36
2.9.3 <i>PubChem</i>	37
2.9.4 Protein Data Bank (PDB).....	38
2.9.5 <i>SwissADME</i>	39
2.9.6 <i>pkCSM online tool</i>	41
2.9.7 <i>Protox online tool II</i>	42
2.10 Interaksi Obat Reseptor	43
2.10.1 Ikatan Kovalen	44
2.10.2 Ikatan Dipol-dipol	45
2.10.3 Ikatan Hidrogen.....	46
2.10.4 Ikatan Ion	47
2.10.5 Interaksi Van der Waal's.....	47
2.10.6 Ikatan Hidrofobik.....	48
2.10.7 Transfer Muatan.....	49
2.11 Hukum Lipinski.....	50
2.12 Uji Toksisitas.....	51
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Kerangka Konseptual	54

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	54
3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual.....	55
3.2 Hipotesis Penelitian.....	57
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	58
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	58
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	58
4.3.1 Variabel Bebas	58
4.3.2 Variabel Terikat	58
4.3.3 Variabel Kontrol	59
4.3.4 Definisi Operasional	59
4.4 Alat dan Bahan	60
4.4.1 Alat.....	60
4.4.2 Bahan	61
4.4.2.1 Struktur Ligan Heliannuols	61
4.4.2.2 Struktur (VEGFR-2)(3WZE).....	61
4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian	63
4.5.1 Prosedur Penelitian	63
4.5.2 Prosedur Penelitian	64
4.5.2.1 Preparasi Senyawa.....	64
4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor.....	64
4.5.2.3 Penambatan <i>Molecular Docking</i>	64
4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa	66
4.6 Analisis Data	66
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
5.1 Pemilihan dan Pengunduhan Target Protein	69
5.2 Pembuatan Struktur 2 Dimensi dan Kode SMILES	69
5.3 Pembuatan 3 Dimensi dan Penentuan Energi Minimal.....	72
5.4 Prediksi Sifat Fisikokimia	75

5.5 Prediksi Farmakokinetik.....	79
5.5.1 Absorpsi.....	81
5.5.2 Distribusi	82
5.5.3 Metabolisme	84
5.5.4 Ekskresi.....	86
5.6 Hasil <i>Docking</i> dan Analisis Asam Amino.....	87
5.6.1 Hasil Preparasi Protein 3WZE.....	87
5.6.2 Hasil Penentuan Lubang (<i>Cavity</i>).....	89
5.6.3 Pengaturan <i>Molegro Virtual Docking</i>	90
5.6.4 Hasil Validasi Reseptor 3WZE.....	90
5.6.5 Hasil Perolehan <i>Docking Score</i>	91
5.6.5.1 Hasil Docking Senyawa <i>Heliannuol A, Heliannuol B, Heliannuol C, Heliannuol D, Heliannuol E</i> Sorafenib terhadap Reseptor 3WZE	92
5.6.5.2 Hasil Penentuan Energi Ikatan	94
5.6.6 Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino.....	95
5.6.6.1 Interaksi Residu Asam Amino 3WZE (BAX_1202).....	96
5.7 Prediksi Toksisitas Secara <i>In Silico</i>	101
5.8 Integrasi Penelitian dengan Kajian Al-Qur'an.....	103
BAB VI	
6.1 Simpulan	108
6.2 Saran.....	108
DAFTAR PUSTAKA	109
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR


Gambar 2.1. Siklus sel kanker	9
Gambar 2.2. Perbandingan pembuluh darah otak normal dan kanker	14
Gambar 2.3. Bunga Matahari (<i>Helianthus annuus</i> L.)	17
Gambar 2.4. Struktur Terpenoid (2-methyl-1,3- butadiene)	18
Gambar 2.5. Struktur dasar Seskuiterpen	18
Gambar 2.6. Hasil dari penghambatan penghambatan jalur pensinyalan (NF- kB) seskuiterpen lakton	19
Gambar 2.7. Mekanisme antioksidan dari Seskuiterpen lakton	20
Gambar 2.8. Struktur Kimia: (1) Senyawa Heliannuols A; (2) Senyawa Heliannuol B; (3) Senyawa Heliannuol C; (4) Senyawa Heliannuol D; (5) Senyawa Heliannuol E	21
Gambar 2.9. Cincin benzozepine (A) 2,3,4,5 tetrahydrobenzo [b] oxepine; (B) 1,3,4,5tetrahydrobenzo [c] oxepine; (C) 1,2,4,5 tetrahydrobenzo [d] oxepine.....	22
Gambar 2.10. Struktur dari 20 asam amino.....	25
Gambar 2.11. Fungsi pensinyalan dan biologis VEGFR-2	29
Gambar 2.12. Struktur obat Sorafenib.....	30
Gambar 2.13. Asam-asam amino target reseptor VEGFR2 yang terlibat dalam interaksi dengan Sorafenib	30
Gambar 2.14. Lembar kerja Chem Draw 2D.....	37
Gambar 2.15. Jendela utama <i>PubChem</i> dengan senyawa yang dimuat.....	38
Gambar 2.16. Halaman Pencarian pada <i>Protein Data Bank</i>	39
Gambar 2.17. Cara menginput hasil <i>SMILES</i> pada <i>SwissADME</i>	40
Gambar 2.18. Alur kerja pkCSM.....	42
Gambar 2.19. <i>ProTox web server output</i>	43
Gambar 3.1. Bagan Kerangka Konseptual	54

Gambar 4.1. Struktur 3D: (a) senyawa Heliannuol A; (b) senyawa Heliannuol B; (c) senyawa Heliannuol C; (d) senyawa Heliannuol D; (e) senyawa Heliannuol E.	61
Gambar 4.2. 3D <i>Vascular endothelial growth factor receptor-2</i> (VEGFR-2)	62
Gambar 4.3. Prosedur Penelitian	63
Gambar 5.1. Reseptor VEGFR-2 (3WZE)	88
Gambar 5.2. Hasil Deteksi <i>Cavity</i> (lubang) pada Reseptor VEGFR-2 (3WZE)	89
Gambar 5.3. Gambar A. Posisi terbaik kelima senyawa <i>heliannuol</i> terhadap reseptor 3WZE dengan residu asam amino ditunjukkan <i>stick style</i> dengan ligan ditunjukkan dengan <i>thick lines with fixed colour</i> . Gambar B. Posisi terbaik kelima senyawa <i>heliannuol</i> terhadap reseptor 3WZE.....	96

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Definisi Operasional.....	59
Tabel 5.1. Nama IUPAC dan kode SMILES senyawa heliannuol A, heliannuol B, heliannuol C, heliannuol D, heliannuol E, dan Sorafenib	70
Tabel 5.2. Struktur 2 Dimensi dan 3 Dimensi senyawa heliannuol A, heliannuol B, heliannuol C, heliannuol D, heliannuol E dan Sorafenib	72
Tabel 5.3. Hasil Penentuan energi minimal (kKal/mol) senyawa heliannuol A, heliannuol B, heliannuol C, heliannuol D dan heliannuol E	73
Tabel 5.4. Hasil uji prediksi fisikokimia senyawa heliannuol A, heliannuol B, heliannuol C, heliannuol D, heliannuol E dan senyawa pembanding Sorafenib.....	76
Tabel 5.5. Hasil prediksi farmakokinetik senyawa heliannuol A, heliannuol B, heliannuol C, heliannuol D, heliannuol E, dan senyawa pembanding Sorafenib.....	80
Tabel 5.6. Pengaturan Parameter MVD	90
Tabel 5.7. Hasil Validasi Reseptor 3WZE	91
Tabel 5.8. Hasil Docking score lima senyawa heliannuol dan senyawa pembanding Sorafenib terhadap Reseptor 3WZE.....	92
Tabel 5.9. Nilai Rerank score terhadap reseptor 3WZE.....	94
Tabel 5.10. Bentuk 2 dimensi ikatan hidrogen dan posisi terbaik kelima senyawa <i>heliannuol</i> terhadap reseptor 3WZE dengan residu asam amino ditunjukkan <i>stick style</i> dengan ligan ditunjukkan dengan <i>thick lines with fixed colour</i>	97
Tabel 5.11. Prediksi interaksi residu Asam amino 3WZE	98
Tabel 5.12. Prediksi Toksisitas.....	101

DAFTAR SINGKATAN



BBB	: <i>Blood Brain Barier</i>
BM	: Berat Molekul
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptor</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose 50</i>
Log P	: Logaritma Partisi
MVD	: Molegro Virtual Docker
Nf-kB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositida 3-Kinase</i>
PSA	: <i>Polar Surface Activity</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
Torsion	: Jumlah Ikatan antar atom yang dapat berotasi
TPSA	: <i>Topological Polar Surface Area</i>
VEGFR-2	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i>

ABSTRAK

Rahmawati, E. K. 2020. Studi *In Silico* Senyawa *Heliannuols* A, B, C, D Dan E Pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus Annuus* L.) Terhadap Reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) (3WZE)

Pembimbing (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt

(II) Alif Firman Firdausy, S. Farm., M. Biomed., Apt

Heliannuols merupakan senyawa golongan Seskuiterpen laktone yang diduga memiliki aktivitas antikanker pada kanker otak. Pertumbuhan sel kanker sering dikaitkan dengan overekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) sebagai jalur proangiogenik yang merupakan faktor kunci angiogenesis dan progresi. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi antiangiogenesis, toksisitas, dan sifat-sifat fisikokimia dari senyawa *heliannuols*. Prediksi sifat fisikokimia mengacu pada hukum lima Lipinski serta hasil prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dengan menggunakan *pkCSM online tool*. Prediksi toksisitas menggunakan *Protox II inline tool*. Prediksi interaksi ligan dengan reseptor menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) dengan melakukan validasi reseptor dan molekuler docking. Protein reseptor kanker yang digunakan yaitu VEGFR-2 (PDB: 3WZE). Hasil menunjukkan bahwa kelima senyawa *heliannuol* memenuhi hukum lima Lipinski. Kelima senyawa tersebut memiliki aktivitas terhadap reseptor 3WZE dinyatakan valid dan memiliki nilai RMSD < 2. Senyawa *heliannuol* E memiliki aktivitas lebih baik dibanding keempat senyawa *heliannuol* lainnya karena memiliki nilai *Rerank Score* yang paling rendah yaitu -75.5164. Aktivitas *heliannuol* E juga ditunjukkan oleh ikatan hidrogen pada asam amino yang aktif (3WZE pada Glu885 dan Asp1046). Senyawa *heliannuol* D mempunyai LD₅₀ paling tinggi yaitu 2148 mg/kg dan tergolong dalam kelas 5.

Kata Kunci: Antiangiogenesis, Toksisitas, *Heliannuol*, VEGFR-2, Kanker otak, Molekuler Docking.

ABSTRACT

Rahmawati, E. K. 2020. Studi *In Silico* of Heliannuols A, B, C, D and E Compounds in The Sun Plant (*Helianthus annuus* L.) on Receptors of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) (3WZE)

Advisor (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes., Apt
(II) Alif Firman Firdausy, S. Farm., M. Biomed., Apt

Heliannuols is Sesquiterpenes lactone compounds considered to have anticancer activity on brain cancer. Cancer cell growth is related with overexpression of *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) as a pro-angiogenic pathway which becomes a main factor of angiogenesis and progression. This research was aimed to predict anti-angiogenic, toxicity, and physicochemical properties of *heliannuolsi*. Prediction of physicochemical properties referred to Lipinski's rule of five and seen absorption, distribution, metabolism, and excretion using *pkCSM online tool*. Toxicity prediction of compounds using *Protox II online tool*. Prediction interaction of ligand with receptors using *Molegro Virtual Docker* (MVD) by conducting validation receptor and molecular docking. Protein of cancer receptor used was VEGFR-2 (PDB:3WZE). The research result showed that five *heliannuol* compounds fulfilled Lipinski's rule of five. Those five compounds had activity on 3WZE receptor and it was validated and had value of RMSD < 2. *Heliannuol* E had preferable activity than other four *heliannuol* compounds because it had lowest *Rerank Score* i.e.-75.5164. *Heliannuol* E activity was also shown by hydrogen bond on active amino acid (3WZE on Glu885 and Asp1046). *Heliannuol* D had highest LD₅₀, 2148 mg/kg and belong to class 5.

Keywords: Anti-angiogenic, Toxicity, *Heliannuol*, VEGFR-2, Brain cancer, Molecular Docking.

مستخلص البحث

رحماتي ، إيكاً 2020. في دراسة سيليكو لمستحضر heliannuol أ ، ب ، ج ، د ، هـ في نباتات عباد الشمس (*Helianthus annuus* L.) إلى مستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي -2 (3WZE) (VEGFR-2) .

المشرف الاول : د. رائحه المطيعه , الماجستير

المشرف الثاني : آليف فرمان فردوسي. الماجستير

هيلانولز (*Heliannuols*) هو مستحضر من ترتيب سيسكويتران لكتون و يعتقد أن له نشاط مضاد للسرطان في سرطان الدماغ. وتردد ازدياد حجرة السرطان باتصال إسراف التعبير مستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي -2 (VEGFR-2) كمسار أمامي لوعائي المنشأ الذي هو عامل رئيسي في تولد الأوعية و التقدم. ويهدف هذا البحث لتكهن باغ تولد الأوعية والسمية و الخصائص الفيزيائية الكيميائية من مستحضر هيلانولس (*heliannuols*). أحال نبوءة صفة الفيزيائية الكيميائية إلى قوانين الخمس للبينسكي (Lipinski) و نتائج تنبؤ الاستغراق (absorbsi)، والتوزيع (distribusi)، والاستقلاب (metabolisme)، و الإفراز (ekskresi) باستخدام أدوات بكجسم على الانترنت (*pkCSM online tool*). واستخدم نبوءة السمية بأدوات بروتوك 11 على الانترنت (*Protox II online tool*). واستخدم تنبؤ تفاعل لجين بحاسة موليجرو فيرتوال دو كير (*MVD*) بتصديق الحاسة وجزئي البتر. بروتين متقبل السرطان المستخدم هو VEGFR-2 (PDB: 3WZE) . أظهرت النتائج أن المستحضر *heliannuol* الخمسة تلي قوانين Lipinski الخمسة . أعلنت التقارير أن المركبات الخمسة التي لها نشاط ضد مستقبلات 3WZE صالحة ولها قيمة RMSD أقل من 2. يمتلك مستحضر *heliannuol E* نشاطاً أفضل من مستحضر *heliannuol* الأربعة الأخرى لأنه يحتوي على أقل قيمة *Rerank Score* يعني -75.516 . يظهر نشاط *heliannuol E* من خلال الروابط الهيدروجينية في الأحماض الأمينية النشطة . (3WZE في Glu885td و Asp1046) . يحتوي مستحضر *heliannuol D* على أعلى LD50 يعني 2148 مجم / كجم وينتمي إلى الفئة 5.

الكلمات الرئيسية: باغ تكوين الأوعية، السمية، *Heliannuol* ، VEGFR-2 ، سرطان الدماغ، جزئي البتر.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan Negara berkembang yang mengalami perubahan di banyak bidang dari waktu ke waktu, termasuk gaya hidup masyarakat yang ada didalamnya. Perubahan ini membuat Negara Indonesia mengalami transisi epidemiologi dimana pola penyakit bergeser dari penyakit infeksi ke penyakit degeneratif. Sebelum masalah penyakit menular dapat diselesaikan, penyakit tidak menular sudah banyak bermunculan. Salah satu penyakit tidak menular tersebut yaitu tumor atau kanker otak (Potter dan Perry, 2005).

Tumor atau kanker otak didefinisikan suatu massa abnormal didalam tengkorak yang disebabkan multiplikasi sel-sel yang berlebihan dan menyebabkan adanya proses desak ruang (Talo, *et al.*, 2019). Kanker otak penyebab utama kematian pada usia di bawah usia 20 tahun dan penyebab kematian ketiga pada usia 20-39 tahun. Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat (Kemenkes, 2017). Menurut Bell, *et al* (2019) dalam penelitiannya menerangkan bahwa insiden global kanker otak yaitu 4,25 kasus per 100.000 orang pertahun. Angka insidens untuk kanker otak ganas di seluruh dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3.4 per 100.000 penduduk (Kemenkes, 2016). Menurut *American Cancer Society* pada 2018, sekitar 23.880 orang didiagnosis dengan kanker otak dan sekitar 70% dari mereka mengalami kematian (Acharya, *et al.*, 2019).

Tatalaksanaan penyakit tumor otak meliputi terapi medis, bedah, dan keperawatan. Menurut *National Brain cancer Society*, penatalaksanaan standar untuk tumor otak adalah operasi, terapi radiasi dan kemoterapi. Pembedahan dilakukan untuk mengeluarkan tumor otak bila memungkinkan. Intervensi operasi menyediakan bahan pemeriksaan jaringan histologi dan memberikan kesembuhan bagi tumor dengan derajat rendah. Sedangkan radiasi dan kemoterapi biasanya digunakan sebagai perawatan sekunder atau adjuvant untuk tumor otak yang tidak dapat dikelola dengan menggunakan operasi saja. Namun, radiasi dan kemoterapi dapat digunakan tanpa operasi (Kemenkes, 2017).

Pembedahan, kemoterapi dan radioterapi merupakan beberapa usaha pengobatan yang telah dilakukan secara intensif. Namun pengobatan tersebut masih belum mampu secara efektif menanggulangi kanker. Kegagalan yang sering terjadi dalam pengobatan kanker adalah karena rendahnya selektifitas obat-obat antikanker terhadap sel normal, sehingga menimbulkan efek samping yang serius pada pasien. Selain itu kegagalan kemoterapi tersebut juga disebabkan karena resistensi sel kanker terhadap agen-agen kemoterapi. Fenomena resistensi tersebut membawa konsekuensi pada semakin meningkatnya dosis terapi (Conze, 2001). Sehingga sampai saat ini masih perlu dikembangkan obat kemoterapi baru yang efektif dan selektif guna mengatasi permasalahan tersebut. Salah satu alternatif bahan obat yang bisa digunakan adalah dari bahan alam (Muti'ah dan Rahmawati, 2014). Alasan lainnya adalah karena obat-obat herbal memiliki efek samping yang lebih rendah serta sesuai untuk penyakit-penyakit

metabolik dan degeratif (Katno dan Pranomo, 2017). Obat herbal dapat diperoleh salah satunya dengan memanfaatkan tumbuh-tumbuhan yang melimpah disekitar kita.

Allah SWT menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik di atas muka bumi ini, sebagaimana yang telah difirmankan di dalam Al-Qur'an surah Asy-Syu'araa' (26): 7 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (Asy-Syu'araa': 07).

Kata *karim* digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi setiap objek yang disifatinya. Dalam tafsir ini diartikan bahwa tumbuhan yang baik itu paling tidak adalah tumbuhan yang subur dan memiliki manfaat. Allah menumbuhkan berbagai tumbuhan yang baik di atas muka bumi ini (Shihab, 2002). Banyak manfaat yang dapat diambil dari tumbuhan untuk digunakan sebagai obat-obatan yang bermanfaat untuk kehidupan manusia.

Salah satu tumbuhan yang berpotensi untuk dimanfaatkan oleh umat manusia khususnya di bidang terapi penyakit kanker adalah tanaman Bunga Matahari (Pal, 2011). Tanaman bunga matahari (*Helianthus annus* L.) dilaporkan mempunyai kandungan sejumlah senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker, salah satunya yaitu seskuiterpen lakton. Studi terbaru menunjukkan bahwa seskuiterpen lakton menyebabkan perubahan keseimbangan redoks sel dan stres oksidatif dalam sel dengan mengaakumulasi oksigen radikal bebas (Gach, *et al.*, 2015; Ren, *et al.*, 2003; Zhang,

et al., 2005). Menurut Babei, *et al* (2018) salah satu mekanisme antikanker pada senyawa golongan seskuiterpen lakton yaitu melalui penghambatan jalur pensinyalan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB). Jalur persinyalan ini dalam sel kanker memiliki peran utama dalam menghambatan apoptosis, induksi metastasis, proliferasi sel, transformasi sel, invasi, metastasis, resistensi terhadap kemoterapi, dan resistensi terhadap radioterapi (Orofino, *et al.*, 2012).

Salah satu senyawa golongan seskuiterpen yang terkandung di dalam tanaman Bunga Matahari yaitu *heliannuol* yang terdapat pada daun tanaman Bunga Matahari (Macias, *et al.*, 2002). Senyawa *heliannuol* terdiri dari beberapa sub tipe, diantaranya yaitu A, B, C, D dan E. *Heliannuol* A, B, C, D, dan E diketahui mampu menembus sawar darah otak (Firman, *et al.*, 2020). Menurut Pires (2015) senyawa yang dapat menembus sawar darah otak mempunyai aktivitas yang tinggi untuk target terapi di dalam otak. Selain itu *heliannuol* memiliki aktivitas antikanker dari cincin *benzoxepine* dan termasuk turunan *benzoxepine* yang memiliki aktivitas antikanker dengan mekanisme penghambatan enzim *phosphoinoside 3-Kinase* (PI3K). Enzim *phosphoinoside 3-Kinase* merupakan enzim yang terlibat dalam fungsi seluler seperti pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, motilitas, kelangsungan hidup dan proses intraseluler kemampuan permeabilitas mikrovaskuler (Heffron, T, *et al.*, 2011; Jeroen, *et al.*, 2007; Kuntala, *et al.*, 2017).

Jalur persinyalan pensinyalan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) dan *phosphoinoside 3-Kinase* dapat dihambat dengan penghambatan reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2). Pemilihan reseptor *Vascular Endothelial Growth*

Factor Receptor-2 (VEGFR-2) untuk memblokir angiogenesis penting dalam bidang penemuan obat antikanker otak yang merupakan faktor kunci angiogenesis dan progresi (Sjostrom, *et. al.*, 2011). Apabila jalur VEGFR-2 dihambat tidak akan terbentuk pembuluh darah baru yang berfungsi pada kelangsungan hidup sel kanker.

Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian dengan memanfaatkan ilmu pengetahuan. Kemajuan teknologi komputer pada saat ini dapat menjadi salah satu cara untuk dilakukan penelitian dan penemuan obat baru. Seperti Allah SWT perintahkan kepada hamba-hamba-Nya dalam al-Qur'an surah al-Ankabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ لَعَلَّهُمْ يَعْقِلُونَ

Artinya: “Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu”.

Dalam konteks pembinaan hukum Islam, Ibnu Qoyyim mengungkapkan bahwa, “Perumpamaan-perumpamaan dalam al-Qur'an hanya diketahui oleh orang-orang yang berilmu, karena perumpamaan itu menyerui sesuatu dengan sesuatu dalam segi hukumnya, dan mendekati logika dengan kenyataan atau mendekati satu dari dua kenyataan dengan yang lainnya (Al-Jauziyah, 2000). Ayat ini merupakan seruan untuk terus berfikir dalam memahami sesuatu dengan menggunakan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Ilmu pengetahuan dan teknologi komputasi pada saat ini, salah satunya yaitu *in silico*. *In silico* merupakan suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan melalui simulasi komputer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi

dalam optimasi aktivitas senyawa induk (Hardjono, 2013). Metode *in silico* dapat digunakan dalam memprediksi toksisitas, sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik dan *molecular docking* (Husain, *et al.*, 2015). Tujuannya yaitu untuk memahami dan memprediksi kemungkinan ikatan molekul yang ada dan memprediksi afinitas suatu ikatan (Katasasmita, *et al.*, 2010).

Berdasarkan penjelasan tersebut perlunya dilakukan pengujian secara *in silico* untuk memprediksi senyawa *Heliannuols* A, B, C, D, dan E pada tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annus* L.) dapat berinteraksi secara antagonis terhadap reseptor VEGFR-2 (3WZE) yang berpotensi dalam penghambatan proses angiogenesis pada sel kanker otak dengan aktivitas yang lebih baik dan mempunyai toksisitas yang lebih rendah. Penelitian ini memiliki harapan agar menjadi langkah awal pengembangan alternatif obat antikanker otak yang berasal dari bahan alam.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E memenuhi hukum lima Lipinski secara *in silico*?
2. Apakah senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E mempunyai toksisitas yang rendah secara *in silico*?
3. Apakah senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E mempunyai aktivitas antiangiogenesis yang ditunjukkan dengan ikatan reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (3WZE) secara *in silico*?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Memprediksi apakah senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E memenuhi hukum lima Lipinski secara *in silico*.
2. Memprediksi apakah senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E mempunyai toksisitas yang rendah secara *in silico*.
3. Memprediksi apakah senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E mempunyai aktivitas antiangiogenesis yang ditunjukkan dengan ikatan reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (3WZE) secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu sebagai bukti ilmiah tentang aktivitas antiangiogenesis senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E sebagai antikanker melalui reseptor VEGFR-2 (3WZE) dan sebagai dasar penelitian lanjutan untuk mengembangkan sediaan obat tradisional, khususnya untuk mengembangkan fitofarmaka antikanker yang memanfaatkan tanaman Bunga Matahari.

1.5 Batasan Masalah

1. Senyawa yang digunakan adalah *heliannuol* A, B, C, D dan E.
2. Protein target yang digunakan adalah *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (3WZE).
3. Uji *In silico* antara senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E dengan reseptor target menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker* 6.0.

4. Parameter *molecular docking* berupa *rerank score*, nilai RMSD, ikatan hidrogen, ikatan sterik dan jarak ikatan.
5. Parameter kelas toksisitas berdasarkan *LD₅₀*, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity* menggunakan *Protox online tool II* secara *in silico*.
6. Parameter prediksi sifat fisikokimia berupa berat molekul (BM), Log P, BBB *Permeant*, TPSA, Torsion, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Polar Surface Activity* (PSA) menggunakan aplikasi *pkCSM online tool*.



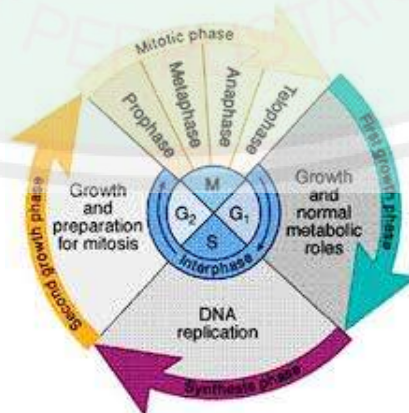
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Kanker adalah sel-sel jaringan tubuh yang menjadi ganas yang ditandai oleh pembelahan sel dengan cepat dan tidak terkendali membentuk sel sejenis dengan sel asalnya, namun dalam bentuk primitif dan tidak sempurna (Prastiwi, 2012). Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, itu kira-kira menyebabkan 13% dari semua kematian setiap tahun (Siegel, *et al.*, 2016). Menurut WHO yang diterbitkan pada September 2018, ada 9,6 juta kematian terjadi di seluruh dunia. Secara global, sekitar 1 dalam 6 kematian disebabkan oleh kanker. Diprediksi global itu kejadian kanker akan mencapai 22 juta kasus per tahun pada tahun 2030 (Bray, *et al.*, 2012).

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme. Secara normal, siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama, yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan ke 2 sel anak (Muti'ah, 2014).



Gambar 2.1. Siklus sel kanker (Istindiah dan Aeurkari, 2001)

Siklus sel tumor pada umumnya sama dengan siklus sel normal. Sel tumor dapat berada dalam tiga keadaan : (1) yang sedang membelah (siklus proliferasi); (2) yang dalam keadaan istirahat (tidak membelah, G₀); dan (3) yang secara permanen tidak membelah (Ganiswara, 1995). Sel yang sedang membelah terdapat dalam beberapa fase yaitu fase mitosis (M); pascamitosis (G₁), merupakan fase persiapan sel untuk melakukan replikasi DNA; sintesis DNA (S); pascamitosis (G₂) merupakan fase istirahat dari fase sintesis ke mitosis. Fase M merupakan fase tersingkat yang di dalamnya terjadi pemecahan DNA yang telah berduplikasi secara komplit dan akan menghasilkan dua sel anak. Di akhir fase G₁ terjadi peningkatan RNA disusul dengan fase S yang merupakan saat terjadinya replikasi DNA kromosom. pada fase G₁ sel mempersiapkan diri untuk membelah dan mempersiapkan dua set kromosom (Gondhowiardjo, 2004).

Pemicu kanker (karsinogen) eksogen (dari luar) dan proses biologik endogen dapat menyebabkan mutasi pada untai DNA berupa delesi, insersi atau substitusi basa baik transisi maupun transversasi. Mekanisme endogen kerusakan DNA tersebut adalah fenomena deaminasi 5-metilsitosin. Metilasi DNA merupakan mekanisme epigenetik yang melibatkan pengaturan ekspresi suatu gen. Studi spektrum mutasi menyatakan adanya corak khas dari perubahan DNA yang diinduksi oleh mutagen endogen dan eksogen tertentu pada gen yang berhubungan dengan kanker (Vakahangas, *et al.*, 1992).

Katzung (1992) menyatakan bahwa kejadian dan jenis penyakit kanker erat hubungannya dengan berbagai faktor antara lain adalah jenis kelamin, usia, ras, dan paparan terhadap beberapa zat yang bersifat karsinogen. Zat yang bersifat karsinogen

ini dapat dibagi dalam beberapa kelompok baik yang sintetik maupun yang berasal dari alam. Adanya riwayat keluarga yang mengidap kanker, terutama kanker dari satu jenis adalah faktor resiko tertinggi kanker. Kecenderungan genetik untuk karsinogenesis mungkin disebabkan oleh rapuhnya gen-gen regulator, kerentanan terhadap inisiator dan promotor tertentu, kesalahan enzim pengkoreksi, atau gagalnya fungsi sistem imun (Corwin, 2000).

2.1.1 Kanker Otak

Otak merupakan salah satu bagian terpenting dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk mengatur dan mengkoordinir seluruh tubuh serta pemikiran manusia. Fungsi otak akan terganggu saat kepala cedera apalagi jika terdapat tumor dalam otak. Tumor otak merupakan penyakit berbahaya kedua yang menyebabkan kematian bagi pria di usia 20-30 tahun dan merupakan penyakit berbahaya kelima yang menyebabkan kematian bagi wanita berusia 20-30 tahun (Avenue, 2012). Menurut data dari *International Agency for Research on Cancer*, lebih dari 126.000 orang di dunia setiap tahunnya mengidap tumor otak dan lebih dari 97.000 jiwa meninggal dunia. Pada stadium awal, tumor sangat sulit diketahui karena batas tumor masih tidak jelas, kontrasannya rendah dan terkadang mirip seperti jaringan normal (Marita, *et al.*, 2014).

Tumor otak dibagi menjadi dua, yaitu tumor otak primer dan tumor otak sekunder. Tumor otak primer berasal dari jaringan otak sendiri, sedangkan tumor otak sekunder berasal dari tumor jaringan lain yang mengalami metastasis ke jaringan otak. Pada tumor otak primer terdapat kanker otak ganas yang merupakan tumor sel glial

(glioma), meliputi glioma derajat rendah (astrocitoma derajat I/II, oligodendroglioma), glioma derajat tinggi (astrocitoma anaplastik [derajat III], glioblastoma [derajat IV], anaplastik oligodendroglioma) (Kemenkes, 2017).

Gejala yang timbul pada pasien dengan kanker otak tergantung dari lokasi dan tingkat pertumbuhan tumor. Kombinasi gejala yang sering ditemukan adalah peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala hebat disertai muntah), defisit neurologis yang progresif, kejang, penurunan fungsi kognitif. Pada glioma derajat rendah gejala yang biasa ditemui adalah kejang, sementara glioma derajat tinggi lebih sering menimbulkan gejala defisit neurologis progresif dan tekanan intrakranial meningkat (Kemenkes, 2017).

2.1.2 Patofisiologi Kanker Otak

Tumor otak terjadi karena adanya proliferasi atau pertumbuhan sel abnormal secara cepat pada daerah *Central Nervous System* (CNS). Sel ini akan terus berkembang mendesak yang menyebabkan gangguan neurologis progresif yang disebabkan oleh dua faktor yaitu gangguan fokal oleh tumor dan kenaikan tekanan intrakranial (TIK). Gangguan fokal terjadi apabila terdapat penekanan pada jaringan otak dan infiltrasi atau invasi langsung pada parenkim otak dengan kerusakan jaringan neuron. Perubahan suplai darah akibat tekanan yang ditimbulkan tumor yang tumbuh menyebabkan nekrosis jaringan otak. Akibatnya terjadi kehilangan fungsi secara akut dan dapat dikacaukan dengan gangguan serebrovaskular primer (Lailaturrohmah, *et al.*, 2016).

Peningkatan TIK dapat diakibatkan oleh beberapa faktor seperti bertambahnya massa dalam tengkorak, edema sekitar tumor, dan perubahan sirkulasi CSS. Tumor ganas menyebabkan edema dalam jaringan otak yang diduga disebabkan oleh perbedaan tekanan osmosis yang menyebabkan penyerapan cairan tumor. Obstruksi vena dan edema yang disebabkan oleh kerusakan sawar di otak, menimbulkan peningkatan volume intrakranial dan meningkatkan TIK (Lailaturrohmah, *et al.*, 2016).

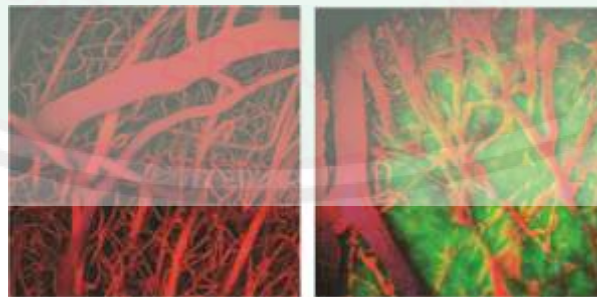
Kenaikan tekanan yang tidak diatasi akan mengakibatkan herniasi pada serebellum. Herniasi unkus timbul jika girus medialis lobus temporalis bergeser ke inferior melalui insisura tentorial karena adanya massa dalam hemisfer otak. Herniasi menekan mesensefalon, menyebabkan hilangnya kesadaran dan menekan saraf otak ke-3. Pada herniasi serebellum, tonsil serebellum tergeser ke bawah melalui foramen magnum oleh suatu massa posterior (Lailaturrohmah, *et al.*, 2016).

Sekitar 5% dari pasien glioma dikaitkan dengan sindrom hereditas tertentu (Farrell dan Plotkin, 2007). Semua pasien dengan glioma mewakili kasus sporadis. Aspek penting patogenesis glioma adalah transformasi ganas hasil dari akumulasi berurutan dari perubahan genetik dan regulasi normal jalur pensinyalan faktor pertumbuhan. Proliferasi dengan demikian dimediasi melalui molekul seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Heparocyte Growth Factor* (HGF) dan *loss of phosphatase* (PTEN) dan jalur pensinyalan (termasuk PI3K / AKT) dapat dipicu (Wen & Kesari, 2008). Ketika tumor itu kambuh, sering menunjukkan ke tingkat histologis yang lebih tinggi dan dengan demikian (Louis, 2006).

2.1.3 Angiogenesis Kanker Otak

Ketika tumor otak tumbuh lebih besar dari ukuran kritis (diameter 1-2 mm), harus merekrut pembuluh darah baru untuk memiliki pasokan oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhannya. Pembentukan pembuluh darah baru yang diinduksi tumor terjadi terutama melalui angiogenesis, proses pengembangan dan pertumbuhan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya (Carmeliet, 2003). Para peneliti sekarang, secara luas menerima bahwa angiogenesis dikontrol ketat oleh keseimbangan faktor pro dan antiangiogenik (Kim dan Lee, 2009).

Molekul-molekul ini dapat disekresikan oleh sel-sel kanker, endotel, stroma dan darah dan matriks ekstraseluler (Tandle, *et al.*, 2004). Faktor proangiogenik meliputi faktor pertumbuhan endotel vaskular, faktor pertumbuhan fibroblast yang bersifat asam, faktor pertumbuhan plasenta, angiopoietin-2 dan interleukin, sedangkan faktor antiangiogenik meliputi angiostatin, endostatin, trombospondin 1 dan polipeptida monosit aktif-endotelial (Furnari, *et al.*, 2007).



Gambar 2.2. Perbandingan pembuluh darah otak normal dan kanker (Jain, *et al.*, 2007).

Tumor otak mengganggu pembuluh darah otak. Pembuluh darah otak normal sangat terspesialisasi yang terdiri dari tiga jenis sel: sel endotel, *pericytes* dan astrosit. Sel-sel ini membentuk dan mempertahankan sawar darah otak, suatu struktur yang secara selektif membatasi pertukaran molekul antara sistem sirkulasi intraserebral dan ekstraserebral. Perlintasan antara sel-sel endotel mencegah molekul hidrofilik lebih dari 500 kDa memasuki parenkim otak. Endotel otak, beberapa protein transpor aktif yang dimediasi reseptor, termasuk protein resistansi P-glikoprotein / multi-obat (P-gp /MDR), kecuali senyawa eksogen dari parenkim otak dan, akibatnya, berkontribusi terhadap resistensi obat (Neuwelt, *et al.*, 2004).

2.2 Manfaat Tanaman dalam Al-Qur'an

Sesungguhnya Allah telah memberikan nikmat yang melimpah kepada manusia, nikmat yang tidak terbatas jumlahnya dan juga tidak terhitung. Allah mengingatkan manusia akan begitu banyak nikmat yang telah diberi oleh-Nya dalam banyak ulasan ayat al-Quran dengan tujuan agar manusia mampu menganalisis sumbernya dan mampu lebih giat dalam beribadah (Jazuli, 2006).

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (Asy-Syu'araa': 07).

Imam Muhammad bin 'Ali bin Muhammad bin 'Abdullah asy-Syawkani mengungkapkan bahwa, “Apakah mereka semua akan terus-terusan berada dalam kekafiran dan tidak mau memperhatikan bumi, berapa banyak kami tumbuhkan di bumi

itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang indah dipandang dan banyak manfaat. Berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik, yakni menjadi segala jenis yang bermanfaat yang tidak mungkin ditumbuhkan oleh selain Allah dan tidakkah mereka melihat betapa menakjubkan bumi itu (Sulaiman, M., 2002).

Berdasarkan penjelasan tafsir tersebut maka dapat diketahui bahwasannya Allah SWT menciptakan beraneka ragam tumbuhan dengan berbagai manfaat didalamnya, sehingga tanaman yang diciptakan dapat membantu kehidupan manusia, salah satunya yaitu sebagai obat. Dalam ilmu kedokteran, tumbuhan yang mempunyai khasiat tertentu disebut juga dengan nama fitofarmaka (Gunawan, 2000).

Salah satu tanaman obat yang dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia untuk mengobati penyakit adalah tanaman bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.).

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Angiospermae
Subdivisi	: Eudicots
Kelas	: Asteroid
Orde	: Asterales
Keluarga	: Asteraceae
Subfamili	: Helianthoideae
Nama Ilmiah	: <i>Helianthus annuus</i> L.



Gambar 2.3. Bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.)(Babaei, *et al.*, 2018).

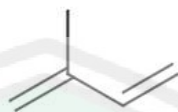
Helianthus annuus L. adalah kaku, besar dan tanaman tahunan umum setinggi 1-3 meter. Memiliki akar yang awalnya menyadap dan berkembang menjadi besar, berserat dan bentuk akar lateral. Batang tanaman ini tingginya 1-6 kaki, bulat dan tidak bercabang. Panjang batang ditentukan oleh jumlah ruas. Daun sebagian besar berlawanan di sepanjang batang dan daun bagian atas bergantian sepanjang batang. Daun sebagian besar berbentuk bulat telur dan sebagian besar panjang 4-20 cm dan lebar 3-15 cm atau lebih, puncak akut hingga *auminate* dan margin bergerigi. Perbungaan tanaman ini adalah kepala komposit kapitulasi, tumbuh diterminal gagang bunga atau terminal pada cabang. Bunga Matahari, panjang 0,6-1,6 inci, berwarna kuning (Halvorson dan Guertin, 2003).

2.2.1 Kandungan Kimia

2.2.1.1 Terpenoid, Seskuitерpen, dan Seskuitерpen Lakton

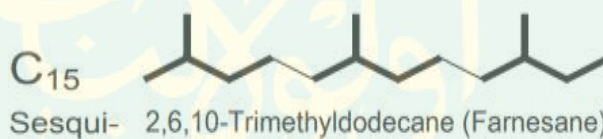
Senyawa terpenoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang dapat dijumpai pada bagian akar, batang, daun, buah maupun biji tanaman. Senyawa golongan terpenoid menunjukkan aktivitas farmakologi yang menarik sebagai antiviral, antibakteri, antiinflamasi, sebagai inhibisi terhadap sintesis kolesterol dan

antikanker (Mahato, *et al.*, 1997). Terpenoid yang aktif sebagai anti kanker adalah seskuiterpen (Chen, *et al.*, 2003).



Gambar 2.4. Struktur Terpenoid (2-methyl-1,3- butadiene) (Heras, *et al.*, 2003).

Seskuiterpen adalah salah satu kelompok terpenoid yang berupa senyawa asiklik dengan banyak kombinasi unik dan terdiri dari 3 unit isoprena (Breitmaier, 2006). Seskuiterpen merupakan komponen minyak atsiri yang berfungsi dalam memberi aroma pada buah dan bunga. Selain itu, seskuiterpen banyak terkandung dalam tanaman obat. Peranan penting seskuiterpen sebagai penolak serangga, insektisida, membantu pertumbuhan (zat pengatur tumbuh), serta anti fungi (Robinson, 1995).

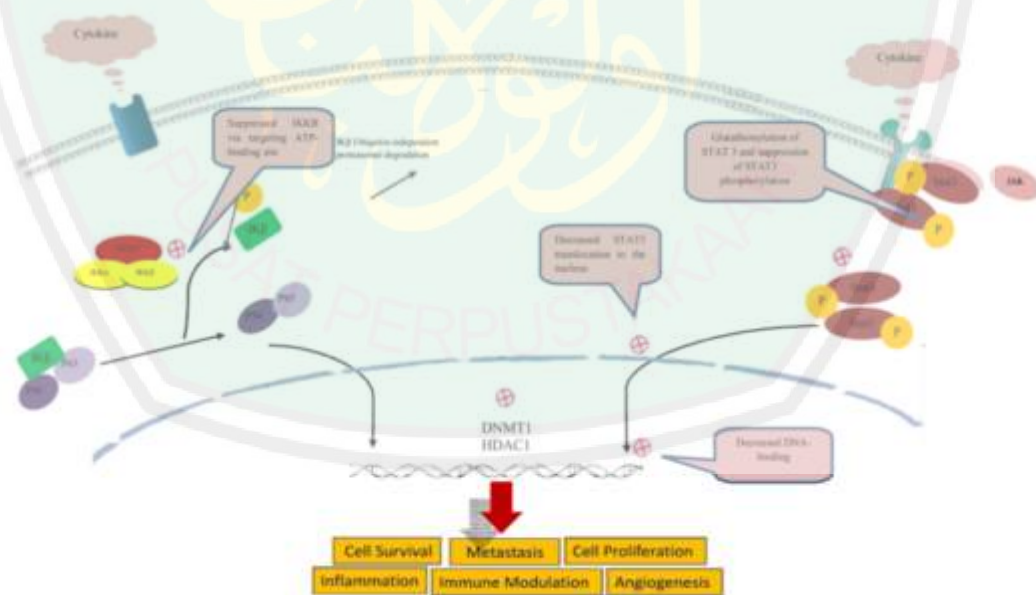


Gambar 2.5. Struktur dasar Seskuiterpen (Heras, *et al.*, 2003).

Seskuiterpen adalah terpenoid alami dengan kerangka 15-karbon. Senyawa ini dapat berupa hidrokarbon atau berbasis oksigen dan mengandung alkohol, keton, aldehida, asam, dan kelompok lakton. Ketika Kerangka seskuiterpen mengandung lakton, senyawa ini disebut seskuiterpen lakton, dan "oid" ditambahkan sebagai sufiks (Orofino, *et al.*, 2012). Seskuiterpen lakton adalah salah satu famili dari seskuiterpen yang terdiri dari senyawa lipofilik yang tidak berwarna dan terdiri dari tiga unit isopropil (Chadwick, *et al.*, 2013; Ghantous, *et al.*, 2010). Aktifitas biologis

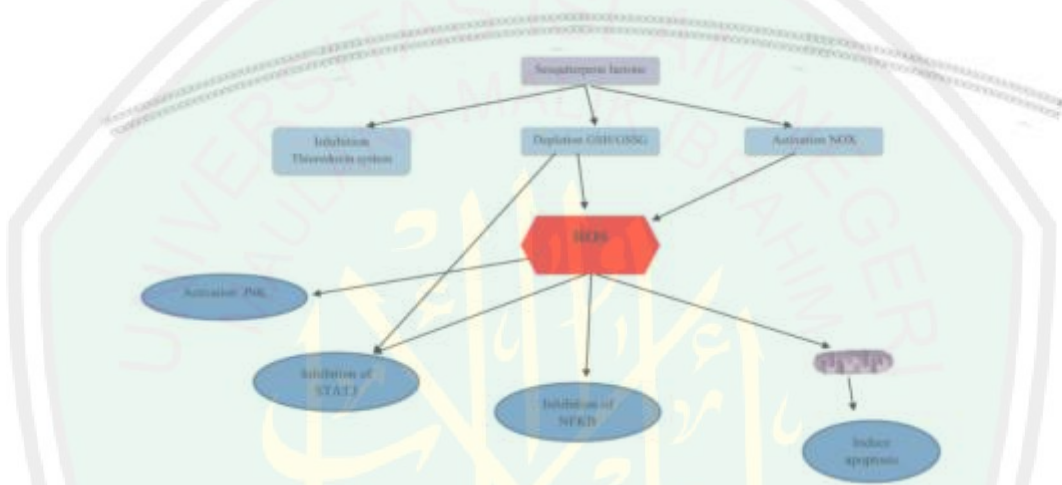
seskuiterpen lakton tergantung pada tiga sifat biokimiawi dari senyawa ini: 1. pusat reaksi alkilasi, 2. rantai samping dan lipofilisitas, dan 3. geometri molekul dan sifat elektronik. Aktivitas lakton seskuiterpen ini adalah karena dengan struktur α -Methylene- γ -lactone (Ghantous, *et al.*, 2010).

Dilaporkan bahwa seskuiterpen lakton mempunyai aktivitas penghambatan jalur pensinyalan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB). NF-kB dalam sel kanker memiliki peran utama dalam menghambat apoptosis, induksi metastasis, proliferasi sel, transformasi sel invasi, metastasis, resistensi terhadap kemoterapi, dan resistensi terhadap radioterapi (Orofino, *et al.*, 2012). Faktor ini terdiri dari dua subunit; p50 dan p65 dalam kondisi normal, yaitu dihambat oleh inhibitor sitoplasma kB (IkB).



Gambar 2.6. Hasil dari penghambatan jalur pensinyalan (NF-kB) seskuiterpen lakton (Babaei, *et al.*, 2018).

Studi terbaru menunjukkan bahwa seskuiterpen lakton menyebabkan perubahan keseimbangan redoks sel dan stres oksidatif dalam sel. Stres oksidatif melibatkan akumulasi oksigen radikal bebas yang dapat menyebabkan penyebaran kanker. Di sisi lain, radikal bebas yang meningkat dapat menginduksi apoptosis melalui efek mitokondria (Babaei, *et al.*, 2018).

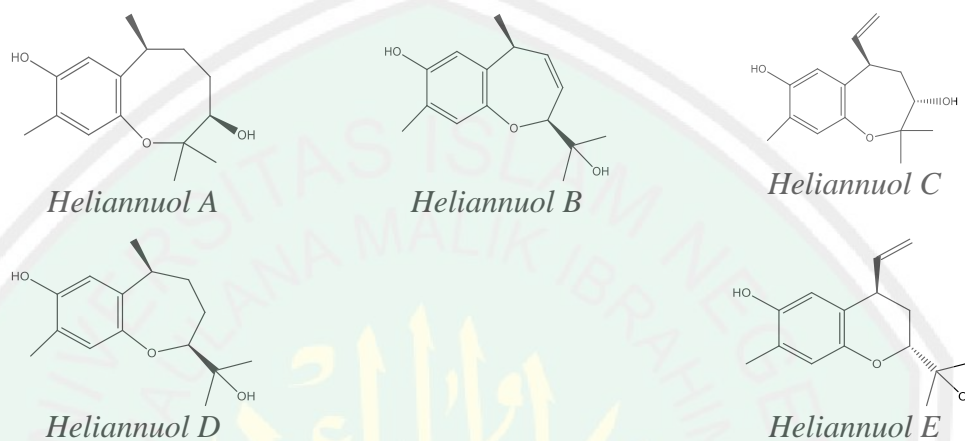


Gambar 2.7. Mekanisme antioksidan dari Seskuiterpen lakton (Babaei, *et al.*, 2018).

2.2.1.1.1 *Heliannuol*

H. annuus mengandung senyawa aktif yang menunjukkan efek fisiologis yang bisa bertanggung jawab atas potensi kuratifnya dalam berbagai kondisi penyakit. Sebagian besar peneliti menggunakan metode standar untuk penyaringan fitokimia pada *H.annuus*, *Allelochemical* ditemukan di daun, batang dan akar *H. annuus*. Bahan kimia penting berasal dari *Helianthus annus* adalah flavonoid, karbohidrat, tanin, saponin, alkaloid, pitosterol, protein aktif dan minyak atsiri (Ibrahim, *et al.*, 2014). Komposisi benih Bunga Matahari adalah sebagai protein, peptida, amino asam dan nitrogen non-protein lainnya, karbohidrat, lipid, asam lemak,

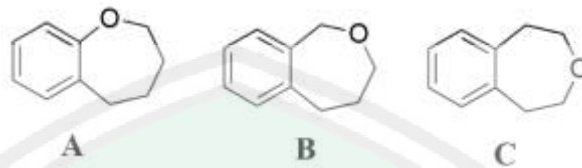
asam palmitat, asam oleat, asam linoleat, tokoferol, karotenoid, vitamin, asam klorogenat, asam kuinat, asam kafein, total mineral kalium, belerang, fosfor, kalsium, magnesium dan natrium (Boriollo, *et al.*, 2014).



Gambar 2.8. Struktur Kimia: (1) Senyawa *Heliannuols A*; (2) Senyawa *Heliannuol B*; (3) Senyawa *Heliannuol C*; (4) Senyawa *Heliannuol D*; (5) Senyawa *Heliannuol E* (Kuntala *et al.*, 2017).

Heliannuols merupakan kelompok baru seskuiterpen fenolik yang diisolasi dari kultivar Bunga Matahari (*Helianthus annuus*) (Kuntala *et al.*, 2017). *Heliannuol A*, *B*, *C*, *D*, dan *E* diketahui mampu menembus sawar darah otak (Muti'ah, 2020). Menurut Pires (2015) senyawa yang dapat menembus sawar darah otak mempunyai aktivitas yang tinggi untuk terapi di dalam otak. Struktur kimia *heliannuols* memiliki cincin *benzoxepine* dimana berbagai turunan *benzoxepine* telah menunjukkan hal yang menarik kegiatan melawan berbagai jenis kanker. Mengingat fakta bahwa kanker adalah penyebab utama kematian ketiga di seluruh dunia beberapa peneliti telah menjelajahi kelas ini *heterocycles* sebagai agen antikanker potensial. Mekanisme

aksinya yaitu dengan menghambat enzim *phosphoinositida 3- kinase* (PI3K) (Hefron, *et al.*, 2011).



Gambar 2.9. Cincin *benzazepine* (A) 2,3,4,5 tetrahydrobenzo [b] oxepine; (B) 1,3,4,5tetrahydrobenzo [c] oxepine; (C) 1,2,4,5 tetrahydrobenzo [d] oxepine (Kuntala *et al.*, 2017).

Jalur PI3K merupakan jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jalur ini berperan dalam beberapa fungsi, seperti proliferasi, pertumbuhan sel, dan kelangsungan hidup tumor. Aktivasi PI3K telah diidentifikasi pada beberapa kasus kanker. Jalur ini mengalami aktivasi yang berlebihan sehingga menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi dan peningkatan metastasis (Ghayad, *et al.*, 2010).

Pertumbuhan dan perkembangan dari suatu sel kanker juga bergantung pada kemampuannya dalam mendapatkan nutrisi dan oksigen. Hal ini akan difasilitasi oleh suatu proses pembentukan pembuluh darah yang baru yang disebut dengan angiogenesis. Adanya hiperaktivitas dari PI3K, maka terjadi peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis dan proliferasi sel endotelial (Graupera, *et al.*, 2008). Penghambatan terhadap jalur PI3K menunjukkan penurunan ekspresi VEGF sehingga dapat menghambat pertumbuhan tumor dan neovaskularisasi (Fang, *et al.*, 2007).

2.3 Stereokimia

Kimia organik merupakan salah satu cabang ilmu kimia yang berpijak pada premis tunggal, bahwa “perilaku kimia ditentukan oleh struktur molekul” Molekul digambarkan dalam struktur 3D. Hubungan penataan atom-atom dalam ruang 3D dan sifat-sifat yang diakibatkannya, secara khusus dibahas pada topik stereokimia. Ada tiga aspek kajian dalam pembahasan topik stereokimia, yaitu isomeri geometri, konformasi, dan kiralitas (Morrison and Boyd, 2002).

Suatu molekul kimia organik bisa jadi memiliki jenis dan jumlah atom yang sama tetapi penyusunannya dalam strukturnya berbeda. Peristiwa dimana senyawa-senyawa yang mempunyai rumus molekul sama tetapi rumus strukturnya tidak sama disebut sebagai isomer. Berdasarkan penyusunannya dalam bidang isomer dibedakan menjadi dua yaitu isomer struktur dan isomer ruang atau stereoisomer. Isomer struktur dibedakan menjadi isomer rantai, isomer gugus fungsi dan isomer tempat/posisi. Sedangkan isomer ruang atau stereoisomer dibedakan menjadi isomer geometris (cis-trans) dan isomer optis (Wardiyah, 2016).

Variasi dalam struktur molekul karena urutan atom yang terikat dalam rantai karbon disebut sebagai isomer rantai. Isomer gugus fungsi merupakan isomer dimana jumlah dan jenis atom penyusunnya sama. Isomer posisi atau tempat terjadi bila senyawa mempunyai jumlah dan jenis atom yang sama tetapi posisi dari gugus fungsi yang berbeda. Isomer ini bersangkutan paut dengan posisi dari gugus fungsi pada rantai C (Wardiyah, 2016).

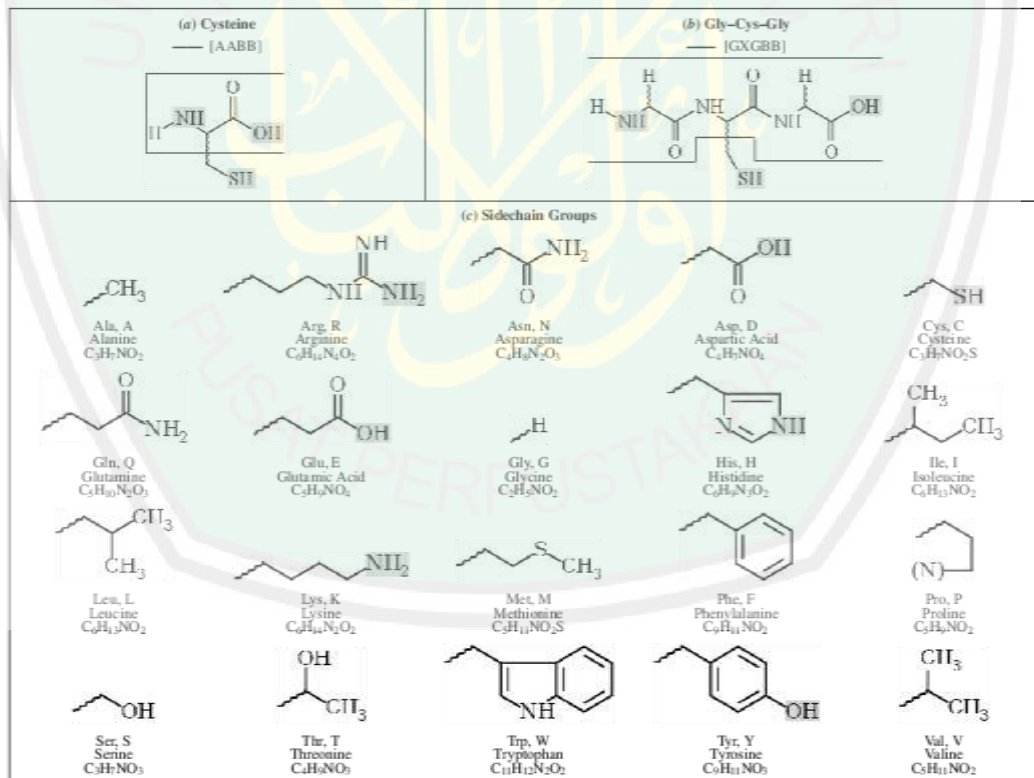
Pada isomer geometri (cis-trans) ini disebabkan adanya ikatan rangkap dua sehingga molekul menjadi kaku (rigid), sehingga susunan atomnya tertentu. Sedangkan pada isomer optis terjadi pada senyawa yang mempunyai atom C asimetris. Atom C asimetris adalah atom C yang keempat gugus/atom yang terikat padanya mempunyai keelektronegatifan yang tidak sama. Senyawa yang mempunyai atom C asimetris demikian akan dapat memutar bidang polarisasi cahaya terktub sifat yang demikian ini disebut senyawa yang optik aktif (Wardiyah, 2016).

2.4 Asam Amino, Protein dan Enzim

Asam amino merupakan unit dasar penyusun protein. Protein dari semua spesies, dari bakteri hingga manusia, tersiri dari 20 asam amino standar yang sama. Sembilan belas diantaranya merupakan asam α amino dengan gugus amino primer ($-\text{NH}_3^+$) dan asam karboksilat (karboksil; $-\text{COOH}$) yang melekat pada atom karbon pusat, yang disebut atom Karbon- α ($\text{C}\alpha$) karena berdekatan dengan gugus karboksil. Juga terikat pada atom $\text{C}\alpha$ yaitu atom hidrogen dan variabel sisi-rantai atau gugus 'R'. Pengecualian untuk struktur umum ini adalah prolin, yang memiliki gugus amino sekunder yang merupakan asam α -imino. Nama-nama asam amino sering disingkat, baik untuk tiga huruf atau satu huruf. Contohnya, prolin disingkat Pro atau P (Hames & Hooper, 2005).

Struktur dari 20 asam amino dikelompokkan menjadi lima kelas utama berdasarkan pada sifat-sifat gugus "R" nya, khususnya, polaritas, atau kecenderungan untuk berinteraksi dengan air pada pH biologis (mendekati pH 7.0). Polaritas kelompok R bervariasi, dari nonpolar dan hidrofobik sampai yang sangat polar dan hidrofilik (Lehninger, 2005).

Protein adalah urutan linear asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Ikatan peptida adalah ikatan kovalen antara gugus amino dari satu asam amino dan gugus α -karboksil asam amino lain. Ketika dua asam amino bergabung melalui ikatan peptida mereka membentuk dipeptida. Penambahan amino asam lebih lanjut membentuk rantai panjang disebut oligopeptida dan polipeptida. Rantai polipeptida melipat hingga membentuk konformasi tertentu dalam protein. Konformasi ini adalah susunan tiga dimensi dari atom dalam struktur dan ditentukan oleh urutan asam amino. Ada empat tingkat struktur protein: primer, sekunder, tersier dan, kadang-kadang tapi tidak selalu, quaterner (Hames & Hooper, 2005).



Gambar 2.10. Struktur dari 20 asam amino (Lehninger, 2005).

Urutan linear asam amino yang bergabung melalui ikatan peptida disebut struktur protein primer. Posisi ikatan kovalen disulfida antara residu sistein juga termasuk dalam struktur primer. Protein sekunder merupakan gabungan dua struktur protein primer ini mengacu pada lipatan teratur daerah dari rantai polipeptida. Dua jenis struktur sekunder adalah α -helix dan β -pleated sheet. α -helix berbentuk silinder, rangkaian heliks asam amino seperti batang dalam rantai polipeptida yang ditahan oleh ikatan hidrogen yang sejajar dengan sumbu helix. Dalam β -pleated sheet, ikatan hidrogen terbentuk antara bagian yang berdekatan dari polipeptida yang baik berjalan di arah yang sama (β -pleated sheet paralel) atau dalam arah yang berlawanan (β -pleated sheet antiparalel) (Hames & Hooper, 2005). Struktur tersier protein mengacu pada susunan tiga dimensi dari semua asam amino dalam rantai polipeptida. Struktur ini aktif secara biologis, konformasi asli ini diikat oleh beberapa ikatan nonkovalen. Jika protein terdiri dari lebih dari satu rantai polipeptida dikatakan memiliki struktur kuaterner. Hal ini mengacu pada tata ruang dari subunit polipeptida dan sifat interaksi di antara mereka (Hames & Hooper, 2005).

Enzim merupakan polimer biologis yang mengatalisis perubahan satu atau lebih senyawa (substrat) menjadi satu atau lebih senyawa lain (produk) meningkatkan laju reaksi 10⁶ kali dibandingkan jika tidak dikatalisis. Seperti semua katalis lain enzim tidak berubah secara permanen atau dikonsumsi sebagai konsekuensi dari keikutsertaannya dalam reaksi yang bersangkutan. Tidak seperti kebanyakan katalis yang digunakan dalam bidang kimia sintetik enzim bersifat spesifik baik bagi tipe

reaksi yang dikatalisis maupun substrat atau substrat-substrat yang berhubungan erat (Murray, 2009).

Inhibitor merupakan suatu senyawa yang bertindak untuk menurunkan laju proses katalitis pada enzim. Beberapa inhibitor enzim berasal dari metalobit normal dalam tubuh yang menghambat enzim untuk mengontrol jumlah produk. Inhibitor enzim dibedakan mejadi dua tipe utama: irreversibel atau reversible, dimana inhibitor reversibel dibagi menjadi kompetitif dan nonkompetitif. Inhibitor Irreversibel berikatan dengan enzim kebanyakan membentuk ikatan kovalen dengan asam amino residu pada atau disekitar situs aktif, dan menginaktivasi enzim secara permanen (Hames & Hoper, 2005).

Inhibitor kompetitif biasanya mirip substrat. Umumnya, pada inhibisi kompetitif, inhibitor berikatan dengan bagian dari tempat aktif yang mengikat-substrat dan menghambat akses substrat. Oleh karena itu, struktur kebanyakan inhibitor kompetitif klasik cenderung mirip dengan struktur substrat, dan karenanya dinamai analog substrat. Inhibitor nonkompetitif, tidak memengaruhi pengikatan substrat. Oleh karena itu, kompleks enzim-inhibitor dan enzim-inhibitor-substrat dapat terbentuk. Namun, sementara kompleks enzim-inhibitor tetap dapat mengikat substrat, namun efisiensinya mengubah substrat menjadi produk berkurang. Inhibitor nonkompetitif mengikat enzim di bagian-bagian yang berbeda dari bagian pengikat substrat dan umumnya tidak atau sedikit memiliki kesamaan struktur dengan substrat (Murray, 2009).

2.5 *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)*

VEGFR-2 adalah reseptor tirosin kinase yang diekspresikan dalam sel endotel. Mengikat dari VEGF ke VEGFR menginduksi perubahan konformasi dalam VEGFR, diikuti oleh dimerisasi reseptor dan fosforilasi residu tirosin. Pensinyalan VEGF melalui VEGFR-2 telah terbukti memainkan peran utama dalam pengaturan kanker angiogenesis (Shibuya, *et al.*, 2006). Oleh karena itu, pensinyalan VEGF / VEGFR-2 menarik target terapi dalam pengobatan kanker (Lee, *et al.*, 2010). Pemblokiran VEGFR-2 atau down-regulasi pensinyalannya adalah pendekatan utama untuk penemuan obat baru untuk banyak keganasan yang bergantung pada angiogenesis manusia (Abdullaziz, *et al.*, 2017).

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 VEGFR-2 adalah salah satu reseptor utama yang terlibat dalam kemampuan mediasi dan dalam memulai kaskade sinyal transduksi sebagai respons untuk berinteraksi dengan VEGF (Yancopoulos, *et al.*, 2000). Dengan demikian, pencegahan atau down regulasi pensinyalannya adalah strategi terapi yang efektif untuk menghambat angiogenesis dan pertumbuhan Kanker. Menurut Fischer (2005) Pensinyalan VEGF melalui reseptor endotelnya (VEGFR-2) diindikasikan untuk mendorong neovaskularisasi kanker otak, terutama glioma.

Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) adalah target obat yang telah divalidasi secara klinis untuk terapi kanker. VEGF/VEGFR2 dianggap sebagai jalur proangiogenik paling penting untuk meningkatkan semua tahap angiogenesis termasuk permeabilitas vaskular, kelangsungan hidup sel endotelial, proliferasi, migrasi atau invasi ke jaringan sekitar, dan pembentukan tabung kapiler.

Perkembangan kanker sering dikaitkan dengan ekspresi VEGF, dan jalur sinyal VEGF/VEGFR2 pada umumnya dianggap sebagai mediator utama kanker angiogenesis, sehingga VEGF/VEGFR2 merupakan sistem target untuk intervensi terapeutik pada kanker (Elbaz, *et al.*, 2013).

Menurut Park, *et al* (2014) VEGFR-2 dapat mengaktivasi enzim *phosphoinoside 3-Kinase* yang kuat dan bertindak sebagai transduser sinyal utama untuk angiogenesis tumor dan VEGFR juga dapat menginduksi aktivitas pensinyalan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) yang dapat menginvasi endotel dan metastasis tumor (Shukla, *et al.*, 2019).



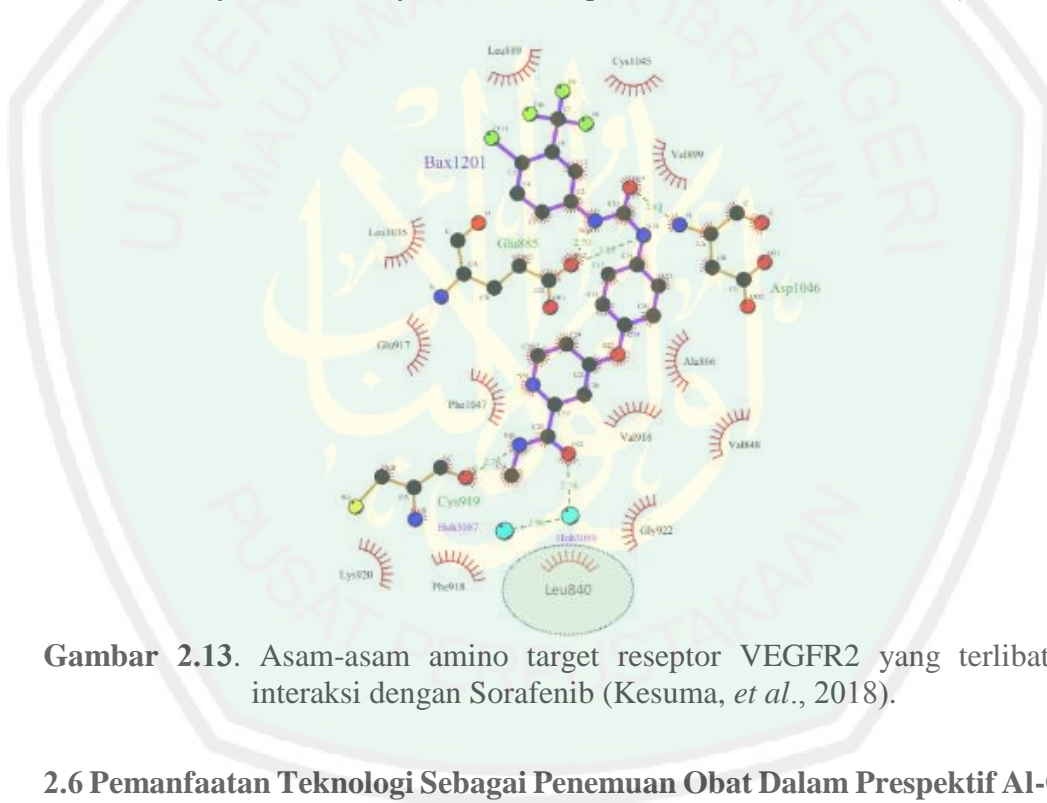
Gambar 2.11. Fungsi pensinyalan dan biologis VEGFR-2 (Park, *et al.*, 2014).

Kode protein dari VEGFR-2 pada *protein data bank* (PDB) yaitu 3WZE. WZE dipilih dan digunakan karena memiliki native ligan sorafenib (kode BAX_1201) dengan nama UIPAC 4-{4-[[{4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl] amino} carbonyl] amino]-phenoxy}-n-methylpyridine-2-carboxamide. Ligan tersebut mengandung gugus urea (-NHCONH-) yang berfungsi sebagai farmakofor pada proses interaksi ligan-reseptor (Dai, *et al.*, 2008; Curtin, *et al.*, 2012; Okamoto, *et al.*, 2015). Sorafenib merupakan salah satu molekul yang dapat menghambat berbagai reseptor *tyrosin kinase* yang salah satunya yaitu VEGFR-2 (Seno, *et al.*, 2011).



Gambar 2.12. Struktur obat Sorafenib (Prabhu *et al.*, 2014).

Keseluruhan asam amino yang berperan yaitu Glu 917, Gly 922, Cys 919, Val 848, Glu 885, Asp 1046 dan Val 899. Namun asam amino yang berikatan pada ligan sorafenib hanya Glu 885, Cys 919, dan Asp 1046 (Kesuma, *et al.*, 2018).



Gambar 2.13. Asam-asam amino target reseptor VEGFR2 yang terlibat dalam interaksi dengan Sorafenib (Kesuma, *et al.*, 2018).

2.6 Pemanfaatan Teknologi Sebagai Penemuan Obat Dalam Prespektif Al-Qur'an

Al-Quran sangat memperhatikan ilmu pengetahuan agar manusia berpikir dan mengkaji alam semesta sehingga melahirkan suatu kesadaran akan kemahakuasaan Allah, pencipta alam semesta. Kesadaran tersebut akan semakin meningkatkan keimanan dan ketaqwaan seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan. Ilmu

pengetahuan harus dibimbing oleh wahyu (Al-Quran) agar ilmu pengetahuan membawa kepada keimanan dan memberi manfaat dalam kehidupan umat manusia (Harahap, A., 2018).

Rahasia ciptaan-Nya, yang merupakan sumber dari Iptek, itu tidak ada batasnya dan manusia tampaknya memang tidak akan mampu menguak seluruh rahasia itu. Pada saat ini, sekalipun kemajuan teknologi komputer sudah tidak terbayangkan dalam kurun waktu 1-5 tahun yang lalu, masih tidak terhitung banyaknya rahasia yang tersembunyi, belum terkuak mengenai model-model yang dikembangkan oleh manusia untuk memahami alam. Padahal, model itu sendiri sekadar aproksimasi, melalui berbagai penyederhanaan dengan tujuan agar dapat diselesaikan atau dicari solusinya, dari fenomena alam (Dipojono, H., 2004).

Kemajuan teknologi komputer pada saat ini dapat menjadi salah satu cara untuk dilakukan penelitian dan penemuan obat baru. Islam memandang penting ilmu pengetahuan dan menjadikan kunci untuk memimpin peradaban. Salah satu metode penemuan obat baru yaitu *in silico*. *In silico* merupakan uji pendahuluan pada suatu senyawa atau calon obat dengan memprediksi aktifitas biologis apakah senyawa mempunyai aktivitas sebagai obat dengan menyelaraskan senyawa sebagai calon obat ke dalam reseptor yang merupakan biomakromolekul dengan memperhatikan sifat keduanya. Kedua sifat fisikokimia dengan memprediksi perjalanan obat di dalam tubuh manusia dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Ketiga yaitu toksisitas dengan memprediksi nilai kuantitatif LD₅₀ suatu senyawa secara *in silico* sehingga dapat mempertimbangkan senyawa uji (*heliannuols*) dapat diberikan secara

aman dan efektif tanpa merugikan fungsi organ dalam tubuh. Hasil uji pendahuluan ini dapat digunakan sebagai dasar dan sumber pengetahuan untuk uji selanjutnya seperti *in vivo* dan *in vitro*.

Kajian dan pembahasan ini terintegrasi dengan al-Qur'an, sebagaimana yang telah disebutkan dalam surah al-Ankabut ayat 43:

وَتِلْكَ الْأَمْثَالُ نَضْرِبُهَا لِلنَّاسِ لَعَلَّهُمْ يَتَّقُونَ

Artinya: “Dan perumpamaan-perumpamaan ini Kami buat untuk manusia; dan tiada yang memahaminya kecuali orang-orang yang berilmu”.

Di dalam Tafsir al-Mukhtasar menjelaskan mengenai surah al-Ankabut ayat 43, “Permisalan-permisalan yang Kami buat untuk manusia ini untuk membangunkan mereka dan menjadikan mereka melihat kebenaran serta menunjukkan mereka kepadanya, tidak ada yang mampu memahaminya dengan sempurna sebagaimana yang diinginkan kecuali orang-orang yang mengerti syariat-syariat Allah dan hikmah-hikmahnya” (al-Mukhtasar, 2010). Ayat ini mengabarkan agar manusia mengambil manfaat dan agar mempelajari darinya, dan tidaklah yang memikirkan dengan akal nya dan memahami tujuannya kecuali hanyalah orang-orang yang memiliki akal bijak dan faham.

Perumpamaan tersebut untuk mengajarkan cara untuk memperjelas ilmu, mendekatkan perkara yang masih di akal dengan perkara yang dapat dirasakan, sehingga makna yang diinginkan menjadi jelas, sehingga ia merupakan maslahat untuk semua manusia. Ayat ini merupakan pujian kepada perumpamaan yang Allah buat dan dorongan untuk mentadabburi dan memikirkannya, demikian pula pujian bagi orang

yang dapat memahami. Salah satu perumpamaan-perumpamaan dengan pendekatan logika yaitu *in silico*.

Demikian pula dalam membaca dan mentadaburi al-Qur'an yang di dalamnya terdapat peringatan sekaligus kabar gembira. Terdapat petunjuk diiringi pembelajaran dari kaum terdahulu. Dimana isi kandungan dari al-Qur'an sepertiganya adalah kisah agar manusia mengambil pelajaran serta ilmu pengetahuan di dalamnya agar menjadi insan yang Kamil, muslim yang Kafah serta peradaban yang mulia.

2.7 Metode *In Silico*

Uji *in silico* adalah istilah untuk percobaan atau uji melalui simulasi yang dilakukan dengan media komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) calon obat dengan reseptor terpilih. *Molecular docking* dilakukan untuk menyelaraskan molekul calon obat (ligan = molekul kecil) ke dalam reseptor (biomakromolekul) yang merupakan molekul besar protein, dengan memperhatikan sifat keduanya (Jensen F, 2007). *In silico* memberikan keuntungan dalam penemuan obat baru secara efisien dengan menggunakan metode pemodelan yakni simulasi dengan bantuan teknologi komputasi (Pelkonen, *et al.*, 2011).

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan *docking* molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. *Docking* adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar (Jensen, 2007). Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan atau *Rerank Score* (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang

dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012).

Salah satu cakupan dari bioinformatika adalah metode *molecular docking* yang mampu memperkirakan interaksi senyawa pada konformasi dan pose spesifik dengan suatu enzim atau reseptor secara lebih cepat dan efisien (Utama, 2003). *Molecular docking* banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasi untuk mempelajari sifat molekul biologis, serta proses interaksi aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor dengan bantuan computer (Hinchliffe, 2008).

2.8 Pemodelan Molekul

Pemodelan molekul (*Molecular docking*) merupakan suatu cabang ilmu kimia yang digunakan untuk mengetahui dan mengevaluasi sifat molekul dan struktur secara komputasi modern dan grafik molekul dengan teknik visualisasi tiga dimensi (Siswandono, 2016). *Molecular docking* banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasional untuk mempelajari sifat molekul dari sistem terkecil (obat) hingga molekul biologis yang besar (reseptor), serta proses interaksi aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor (*docking*) dengan bantuan computer (Hinchliffe, 2008). Tujuan dari *docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan dengan protein pada struktur tiga dimensi.

Pengaplikasian pemodelan molekul dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak berupa aplikasi. Aplikasi yang sering digunakan pada basis windows antara lain: *Autodock, ArgusLab, LeadIt, Molegro Virtual Docker, Chem Office Ultra, Hyperchem*. Pemodelan molekul membutuhkan biaya yang lebih ringan dan waktu yang lebih efisien dibandingkan dengan menggunakan metode secara farmakologi (Tang dan Marshall, 2011).

Metode ini memiliki dua cara dalam menganalisis aktivitas biologi *molecular* dalam perancangan obat, yaitu adalah rancangan obat berbasis ligan apabila telah diketahui struktur molekul aktif beserta reseptornya (*ligand based drug design*) yang dapat disebut rancangan obat secara tidak langsung, dan yang kedua adalah rancangan berbasis struktur apabila belum diketahui struktur molekul aktifnya dan telah didapatkan sepor target diinginkan (*structure based drug design*) atau rancangan obat secara langsung (Siswandono, 2016).

Ligand based drug design merupakan prediksi ikatan pada protein target dengan menggunakan metode komputasi yang struktur 3 dimensi target yang telah diketahui. Tujuan utama *ligand based drug design* adalah mencari gugus-gugus yang bertanggung jawab terhadap aktivitas dapat menurunkan aktivitas, serta memiliki sifat-sifat lipofilik, elektronik, dan sterik (Siswandono, 2016).

Structure based drug design dilakukan apabila struktur tiga dimensi dari protein target tidak ada ataupun apabila diharuskan untuk mencari kesimpulan hubungan struktur aktivitas. *Receptor based method* ini menggunakan model farmakofor untuk menemukan kandidat obat. Pada prinsipnya metode ini adalah merancang molekul-

molekul yang dapat masuk dalam lubang (*cavity*) pada sisi reseptor dan dapat berinteraksi dengan reseptor (target biologis) secara serasi (Siswandono, 2016).

2.9 Aplikasi Penunjang

2.9.1 Molegro Virtual Docker

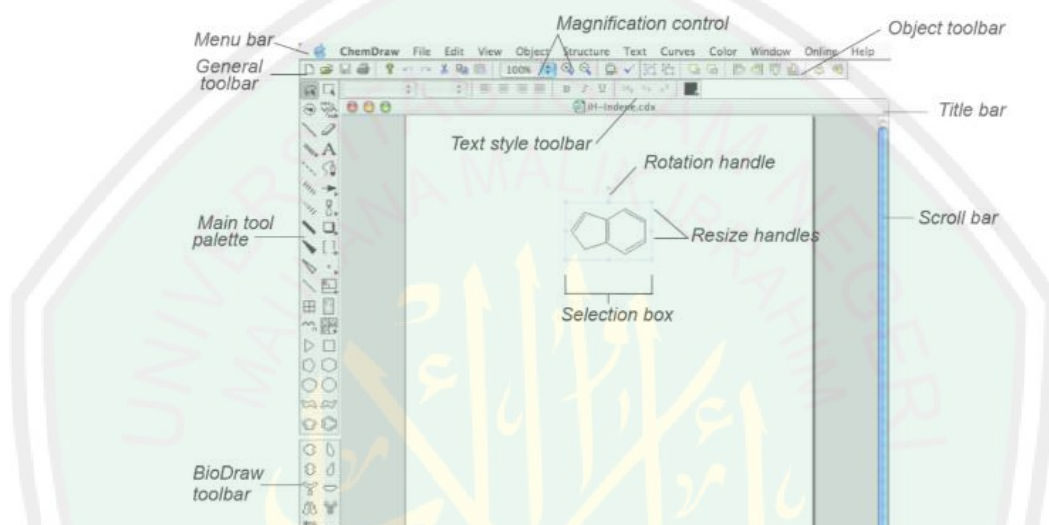
Molegro Virtual Docker (MVD) merupakan aplikasi yang terintegrasi untuk mempelajari dan memprediksi bagaimana ligan berinteraksi dengan makromolekul. Identifikasi mode pengikatan ligan dilakukan dengan mengevaluasi secara berulang dan memperkirakan sejumlah solusi kandidat (konformasi ligan) dan memperkirakan energi interaksi mereka dengan makromolekul. *Molegro Virtual Docker* menangani semua aspek dari proses docking dari persiapan molekul hingga penentuan lokasi pengikatan potensial protein target, dan prediksi mode pengikatan ligan (Manual Molegro Virtual Docker, 2013).

Program *Molegro Virtual Docker* telah terbukti mengidentifikasi mode pengikatan dengan akurasi tinggi. Hasil dari perangkat lunak MVD (*Molegro Virtual Docker*) menyediakan prediksi yang akurat tentang mode pengikatan ligan. Telah dikutip dalam lebih dari 100, dan digunakan oleh organisasi di seluruh dunia. *Molegro Virtual Docker* ditampilkan untuk mengungguli program *docking* lainnya sehubungan dengan identifikasi mode pengikatan dengan presentase MVD 87%; Glide 81,8%; Gold 1 78,2%; Surflex 75,3%; FlexX2 57,9% (Thomson dan Christensen, 2006).

2.9.2 Chem Bio Draw dan Chem Bio 3D Ultra Versi 12 (CambridgeSoft)

ChemBioDraw dari *CambridgeSoft* atau mungkin masih lebih dikenal *ChemDraw* adalah paket gambar kimia yang sangat mapan yang mungkin menetapkan

standar untuk gambar kimia kualitas publikasi. Pembaruan terbaru menawarkan sejumlah perbaikan tetapi satu masalah tetap ada. *ChemDraw* awalnya dikembangkan pada 128K Mac (dipilih karena iklan Apple 1984) dan hanya porting ke Windows pada tahun 1994 (Chem and BioDraw, 2019).

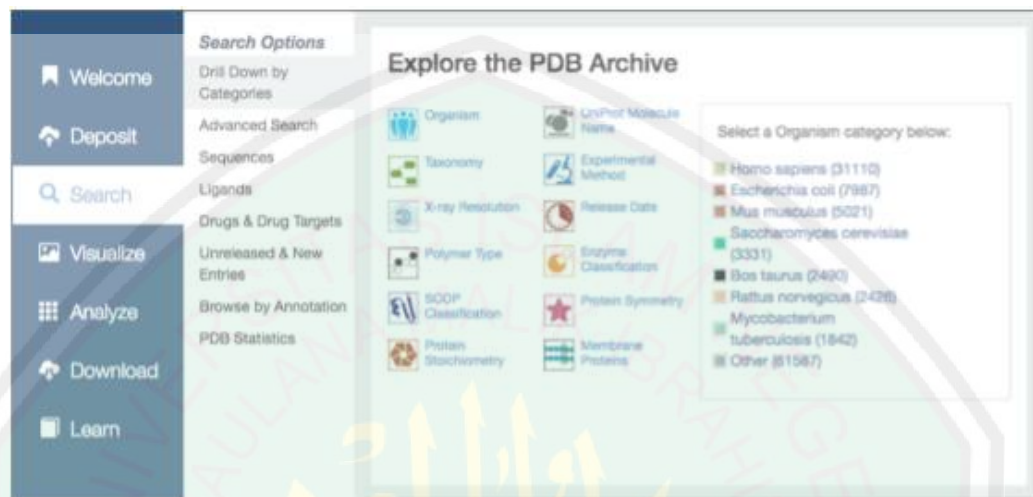


Gambar 2.14. Lembar kerja Chem Draw 2D (Chem and BioDraw, 2019).

2.9.3 PubChem

PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) merupakan gudang informasi molekuler untuk umum, sebuah karya ilmiah dari institus Kesehatan Nasional Amerika (*US National Institutes of Health / NIH*) (Xie, 2010). Basis data *PubChem* memiliki lebih dari 157 juta catatan struktur kimia khusus dari senyawa yang berasal dari hampir 70 juta senyawa, dan berisi lebih dari 449.000 cattan *bioassay* dengan lebih dari ribuan biokimia *in vitro* dan skrining berbasis sel, dengan menargetkan lebih dari 7000 protein dan gen yang terhubung dengan lebih dari 1,8 juta senyawa (Pada situs *PubChem* ini

spectroscopy menggunakan molekul di dalam larutan dan akan memperlihatkan orientasi atom di dalam medan magnet (Baxevanis, *et al.*, 2001).



Gambar 2.16. Halaman pencarian pada *Protein Data Bank* (Rose, *et al.*, 2016).

Sumber utama untuk data struktur protein adalah PDB yang tersedia pada situs <http://www.pdb.org/>. Situs ini adalah arsip data struktural tunggal tingkat dunia yang dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) (Prasetya, 2011).

2.9.5 *SwissADME*

SwissADME adalah situs terbaru dan komprehensif yang dijalankan oleh *Institut Bioinformatika Swiss* (SIB) yang menyediakan layanan dan sumber daya bioinformatika untuk para ilmuwan di seluruh dunia. SIB memiliki lebih dari 65 kelompok riset bioinformatika dan 800 ilmuwan dari sekolah-sekolah utama Swiss pendidikan tinggi dan penelitian institut. *SwissADME* memungkinkan penilaian parameter ADME dari kandidat obat dan molekul kecil dan memberikan informasi yang memungkinkan penilaian risiko dini dalam pengembangan obat

proses. Khususnya, *swissADME* menyediakan platform untuk menilai aturan lima Lipinski (Lipinski, *et al.*, 2001) untuk kemiripan obat dengan bioavailabilitas oral. Keserupaan dengan obat adalah keseimbangan kompleks dari sifat-sifat molekul dan fitur struktural yang menentukan apakah tidak diketahui molekul seperti obat yang dikenal. Sifat molekuler ini termasuk hidrofobik, distribusi elektronik, dan hidrogen karakteristik ikatan, ukuran molekul dan fleksibilitas. *SwissADME* termasuk evaluasi *BOILEDegg'* (Daina, *et al.*, 2016) yang memprediksi gastrointestinal penyerapan (HIA) dan penghabisan / retensi oleh P-glikoprotein (P-gp). Selain itu, penetrasi dan penghalang darah otak (BBB) Prediksi penghambatan substrat enzim sitokrom P450 (CYP) dapat di buat.



Gambar 2.17. Cara menginput hasil SMILES pada *SwissADME* (Daina, *et al.*, 2016).

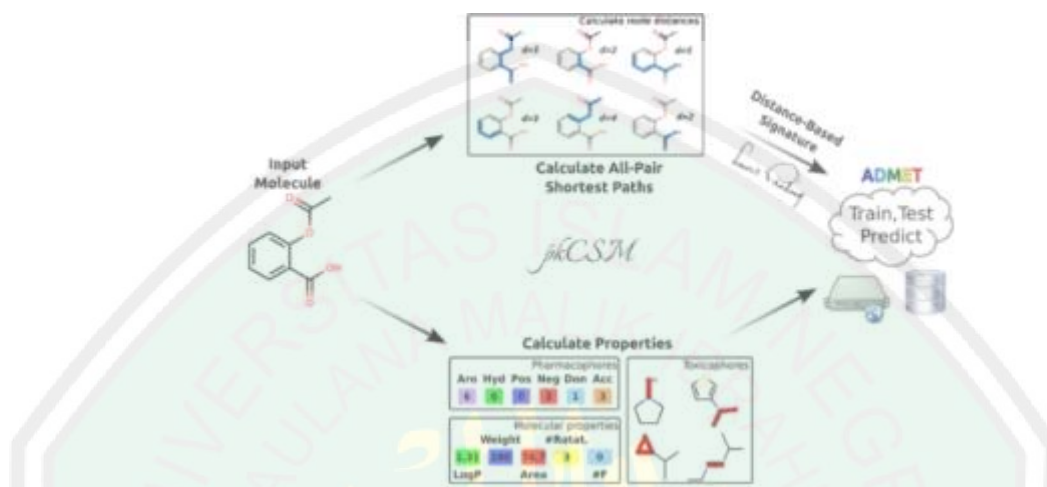
SwissADME juga memiliki filter komputasi yang mencakup *Ghose* (Ghose, *et al.*, 1999), *Egan* (Egan, *et al.*, 2000), *Veber* (Veber, *et al.*, 2002), dan *Muegee* (Muegge,

et al., 2001) dikembangkan oleh perusahaan farmasi dan kimiawan terkemuka untuk mengevaluasi kemiripan obat dari molekul kecil. *Ghose Filter* secara kuantitatif menandai molekul kecil berdasarkan profil properti fisikokimia dihitung yang termasuk log P, refraktivitas molar (MR), berat molekul (MW), dan jumlah atom. Selain itu, *Ghose* (Ghose, *et al.*, 1998), filter termasuk kualitatif karakterisasi berdasarkan pada kehadiran kelompok fungsional dan substruktur penting. Rentang kualifikasi dari perhitungan log P berada di antara -0.4 dan 5.6. Untuk MW, kisaran kualifikasi adalah antara 160 dan 480. Untuk MR, kisaran kualifikasi adalah antara 40 dan 130 dan untuk jumlah total atom; kisaran kualifikasi adalah antara 20 dan 70 atom dalam molekul kecil (Ndombera, *et al.*, 2019).

2.9.6 *pkCSM online tool*

Pendekatan, yang disebut *pkCSM*, juga menyediakan platform untuk analisis dan optimalisasi farmakokinetik dan sifat toksisitas, secara bebas web yang tersedia (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm>), aplikasi yang dapat membantu ahli kimia obat menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan kemampuan ikatan farmakokinetik. Serangkaian percobaan perbandingan yang menunjukkan bahwa *pkCSM* berkinerja sama baiknya atau lebih baik dari pada beberapa metode lain yang banyak digunakan. Komponen utama pertama dari *pkCSM* mengacu pada sifat molekuler, yang meliputi: Sidik jari, Jumlah frekuensi farmakofor atomik, Sifat molekuler umum termasuk lipofilisitas ($\log-P$), berat molekul, luas permukaan, jumlah yang dapat diputar obligasi. Aspek menarik lain dari *pkCSM* adalah skalabilitasnya yang diterjemahkan ke dalam kemampuan untuk menangani set data besar. Lebih dari

10.000 molekul menyusun set data toksisitas tikus dan hingga 18.000 senyawa untuk pengklasifikasi metabolisme (Pires, *et al.*, 2015).

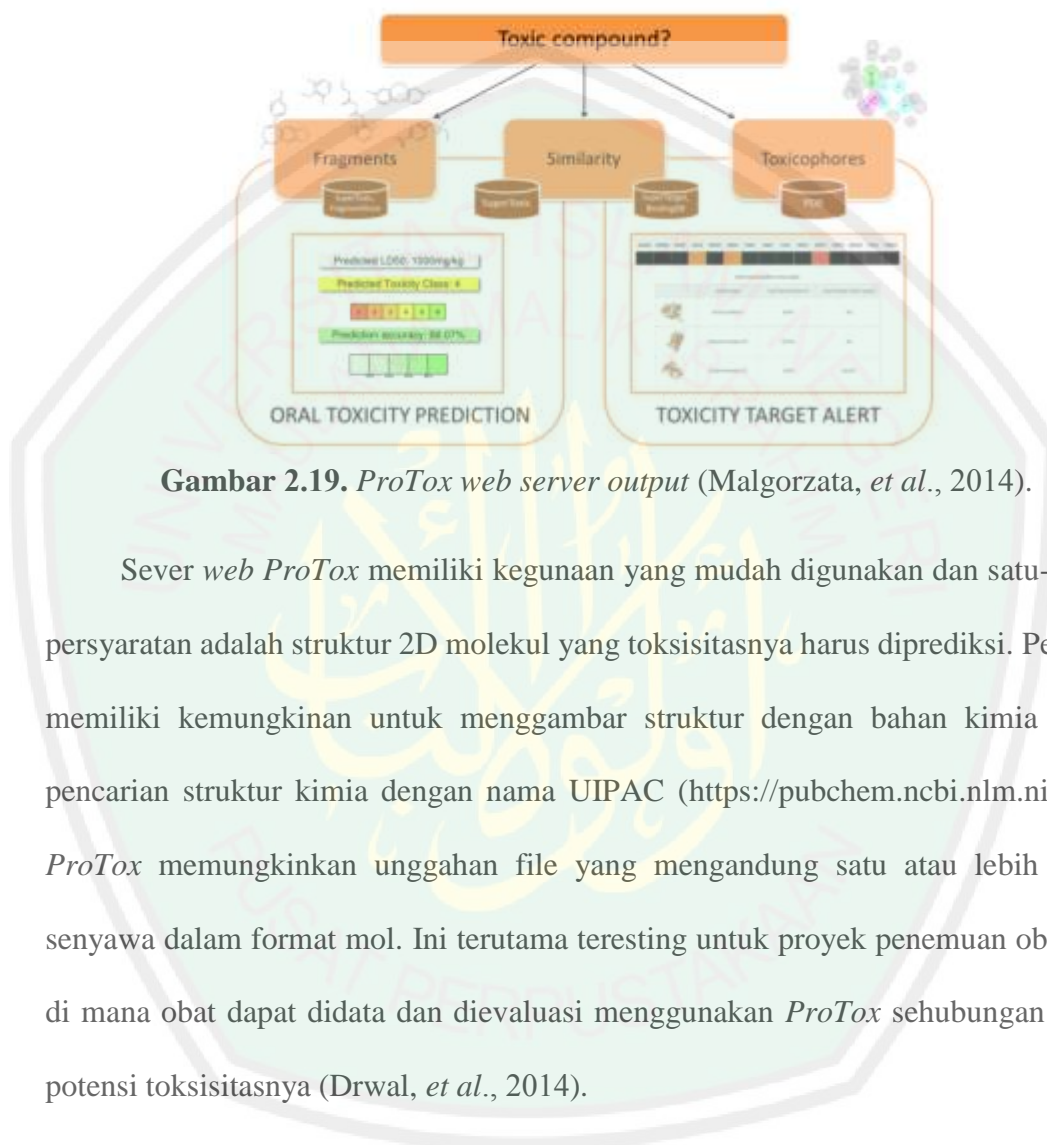


Gambar 2.18. Alur kerja pkCSM (Donglas, *et al.*, 2015).

2.9.7 Protox online tool II

Beberapa model komputasi telah dikembangkan untuk memprediksi toksisitas bahan kimia (Huang, *et al.*, 2016). Mulanya, untuk memprediksi toksisitas akut tikus ke komunitas yang lebih besar, baik untuk peneliti eksperimental serta ahli toksikologi komputasi, *ProTox: webserver* untuk prediksi toksisitas oral hewan pengerat telah dipublikasikan di tahun 2014 (Drwal, *et al.*, 2014). Metode *ProTox* melakukan perbandingan jauh lebih baik daripada perangkat lunak komersial seperti *Discovery Studi TOPKAT* (Prediksi Toksisitas oleh Komputer Assisted Teknologi; Accelrys, Inc., USA) (<http://accelrys.com/>) serta alat yang dapat diakses secara bebas seperti *Toxicity Estimation Software Tool* (TEST) yang dikembangkan oleh *US Environ, webserver* sebagian tersedia secara bebas untuk komunitas seperti *AdmetSAR* yang mencakup

berbagai jenis model prediksi berdasarkan metode *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR) juga telah bermanfaat bagi masyarakat (Cheng, *et al.*, 2012).



Gambar 2.19. *ProTox* web server output (Malgorzata, *et al.*, 2014).

Sever *web ProTox* memiliki kegunaan yang mudah digunakan dan satu-satunya persyaratan adalah struktur 2D molekul yang toksisitasnya harus diprediksi. Pengguna memiliki kemungkinan untuk menggambar struktur dengan bahan kimia dengan pencarian struktur kimia dengan nama UIPAC (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). *ProTox* memungkinkan unggahan file yang mengandung satu atau lebih banyak senyawa dalam format mol. Ini terutama teresting untuk proyek penemuan obat awal, di mana obat dapat didata dan dievaluasi menggunakan *ProTox* sehubungan dengan potensi toksisitasnya (Drwal, *et al.*, 2014).

2.10 Interaksi Obat Reseptor

Interaksi obat-reseptor sangat bergantung pada sifat geometri, informasi dan elektronik dari molekul obat dan reseptor. Prinsip dasarnya adalah mengekspresikan sifat geometri, konfirmasi dan elektronik dari molekul obat dan reseptor menjadi fungsi

energi dan dengan meminimalkan fungsi energi akan didapat dalam bentuk geometri yang optimal dan paling stabil, yang mencerminkan kekuatan ikatan obat-reseptor. Kekuatan ikatan obat-reseptor inilah yang dapat menunjukkan aktivitas biologis obat, yang dinyatakan dengan *Rerank score* (RS).

Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah metode validasi yang dapat digunakan dalam proses *docking* (Marcou dan Rognan, 2007). Metode dikatakan valid jika harga RMSD <2 artinya posisi ligan *copy* setelah *superimpose* semakin dekat posisinya menduduki *native ligand* sehingga metode yang digunakan akan lebih tepat. Nilai RMSD dipengaruhi juga oleh resolusi protein reseptor dan metode pemodelan reseptor yang digunakan (Puspaningtyas, 2013). Struktur yang memiliki energi paling rendah merupakan struktur yang sangat mirip dengan struktur hasil *docking* (Prasojo, *et. al.*, 2010). Interaksi ligan-reseptor melibatkan ikatan-ikatan kimia, seperti: ikatan kovalen, hidrogen, *van der waal's*, ionik, dipol-dipol, hidrofobik dan transfer muatan (Young, 2009).

2.10.1 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen akan terbentuk jika atom-atom saling menyumbang elektron valensinya kemudian elektron-elektron tersebut dipakai secara bersama-sama. Bila dua atom yang mempunyai keelektronegatifan yang sama bereaksi, keduanya akan mempunyai konfigurasi gas mulia hasil dari saling tumpang tindih elektron keduanya. Sebagai contoh adalah dua atom fluor, masing masing atom fluor mempunyai tujuh elektron pada kulit terluarnya. Jika kedua atom fluor bergabung, maka kedua atom fluor mempunyai delapan elektron termasuk sepasang elektron yang saling tumpang tindih.

Pada ikatan kovalen juga bekerja gaya tarik elektrostatik antara elektron dan kedua inti atom (Riswiyanto, 2015).

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 10 kkal/mol, maka dengan kekuatan ikatan yang sangat tinggi pada suhu normal ikatan bersifat ireversibel dan hanya dapat pecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat dengan reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil dan dengan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu. Contoh suatu obat dengan tujuan tertentu, misalnya obat diinginkan efek yang berlangsung cukup lama dan ireversibel seperti obat antibakteri dan antikanker, maka dibutuhkan ikatan yang lebih kuat yaitu ikatan kovalen (Siswandono, 2016).

2.10.2 Ikatan Dipol-dipol

Apabila suatu senyawa berada dalam fase cair atau padat, maka molekul-molekulnya berdekatan satu sama lainnya dan kutub-kutub dari molekul yang berbeda saling berinteraksi. Kutub negative dari satu molekul akan menarik molekul positif dari molekul yang lain sedangkan kutub yang sama akan saling tolak-menolak. Senyawa polar mempunyai titik didih dan titik leleh yang lebih besar dari pada senyawa non polar (Riswiyanto, 2015). Perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lainnya, seperti O dan N akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau disebut dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah (Siswandono, 2016).

2.10.3 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah gaya tarik menarik antara atom hidrogen yang terikat pada suatu atom berkeelektronegatifan besar dari molekul lain disekitarnya. Suatu gaya antar molekul yang relatif kuat terdapat dalam senyawa hidrogen dengan unsur-unsur yang mempunyai keelektronegatifan besar, yaitu flourin (F), oksigen (O), dan Nitrogen (N). Misalnya dalam HF, H₂O, dan NH₃. Hal ini tercermin dari titik didih yang menyolok tinggi dari senyawa-senyawa tersebut dibandingkan dengan senyawa lain yang sejenis. Titik didih meningkat seiring pertambahan massa molekul relatif karena akan memperbesar gaya antar molekul. Ikatan hidrogen jauh lebih kuat daripada gaya-gaya *Van der Waals*, itu sebabnya zat yang mempunyai ikatan hidrogen mempunyai titik cair dan titik didih yang relatif tinggi (Purba, 2007).

Interaksi hidrogen lebih kuat dibandingkan dengan gaya *van der waals* sebesar 12 sampai 30 kJ/mol. Interaksi hidrogen merupakan bentuk silindris yang simetris dan cenderung lebih terarah membentuk ikatan antara donor, hidrogen, dan atom akseptor. Interaksi hidrogen pun lebih spesifik dibandingkan dengan interaksi *Van der Waals*, karena pada interaksi hidrogen membutuhkan keberadaan donor hidrogen dan kelompok akseptor (Garret dan Grisham, 2009). Menurut Siswandono (2016) terdapat dua tipe ikatan hidrogen, diantaranya yaitu:

1. Ikatan hidrogen intramolekul: ikatan hidrogen yang terjadi dalam satu molekul
2. Ikatan hidrogen intermolekul: ikatan hidrogen yang terjadi antar molekul

2.10.4 Ikatan Ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya (Siswandono, 2016). Ikatan ionik dibentuk dengan cara memberikan satu atau lebih elektron terluar dari satu atom ke atom yang lain (Riswiyanto, 2015).

Kekuatan tarik-menarik akan semakin berkurang jika jarak antar ion makin jauh, dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Protein dan asam nukleat mempunyai gugus kation dan anion potensial, tetapi hanya beberapa saja yang dapat terionisasi pada pH fisiologis. Gugus kation protein berupa asam amino yang terdapat pada asam-asam amino, seperti lisin, glutamin, asparagin, glisin, dan histidin. Gugus anion protein berupa gugus karboksilat, misalnya pada aspartat dan glutamat, gugus sulfhidril pada sistein, dan metionin, dan gugus fosforil pada asam nukleat (Korolkovas, 1970).

2.10.5 Interaksi Van der Waal's

Ikatan *Van der Waal's* merupakan ikatan dengan kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolaran molekul atom (Siswandono, 2016). Ketika dua atom mendekati satu dengan yang lain, maka kedua atom ini membentuk gaya tarik yang lemah dan nonspesifik yang menyebabkan interaksi *Van der Waal's*. Kekuatan interaksi *Van der Waal's* berkurang drastis ketika jarak molekul meningkat, sehingga interaksi ini hanya terbentuk ketika jarak antar atom berdekatan (Lodish, *et al.*, 2000).

Interaksi *Van der Waals* hanya terjadi ketika atom berada dalam jarak tertentu. Semakin meningkat jarak, maka semakin lemah interaksi yang terjadi. Namun, apabila jarak yang terjadi terlalu dekat, akan dihasilkan gaya tolak menolak, karena adanya muatan negatif yang terdapat pada kulit elektron terluar (Lodish, *et al.*, 2000).

Gaya tarik *Van der Waals* hanya terjadi pada jarak interatomik yang terbatas, yaitu 0,3-0,6 nm. Pada suhu fisiologis akan terjadi interaksi ikatan yang efektif bila beberapa atom dalam suatu molekul dapat berinteraksi dengan atom di molekul lainnya. Agar hal ini dapat terjadi, atom yang berada pada molekul yang saling berinteraksi harus digabung menjadi satu sehingga permukaan molekulernya harus memiliki struktur yang saling melengkapi (Garret & Grisham, 2009).

2.10.6 Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah nonpolar molekul obat dengan daerah nonpolar reseptor biologis. Molekul protein termasuk kedalam molekul nonpolar yang tidak larut dalam air. Hal ini juga disebabkan oleh protein yang tidak mengandung ion, dan memiliki momen dipol. Dalam sistem biologis, ikatan kovalen yang umum terjadi adalah ikatan sesama atom karbon, serta ikatan antara atom karbon dan hidrogen. Ikatan hidrofobik menyebabkan molekul-molekul hidrofobik dari bagian nonpolar lebih menyatu daripada terlarut didalam air (Lodish, *et al.*, 2000).

Ikatan hidrofobik merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekulmolekul

air di sekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur *quasi-crystalline (icebergs)* (Siswandono, 2016).

Bila dua daerah non polar seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya, struktur *quasicrystalline* akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah non polar. Penggabungan demikian disebut ikatan hidrofobik (Siswandono, 2016).

2.10.7 Transfer Muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor aseptor, yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron (Siswandono, 2016):

Sebagai donor elektron yaitu:

- a. Senyawa yang kaya π -elektron, seperti alkena, alkuna dan senyawa aromatic yang tersubstitusi dengan gugus elektron donor.
- b. Senyawa yang mempunyai pasangan elektrom sunyi, seperti R-O-H, R-O-R, R-S-R, yang juga dapat berfungsi sebagai aseptor proton dalam ikatan hidrogen.

Senyawa aseptor elektron yaitu:

- a. Senyawa yang kekurangan π -elektron, yang mempunyai pendorong elektron yang sangat kuat.
- b. Molekul mengandung hidrogen yang bersifat asam lemah

2.11 Hukum Lipinski

Tahun 1971 Lipinski *et al.* telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar *World Drugs Index*. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air ($\log P$) lebih besar +5; ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5; dan ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima (Kesuma, *et al.*, 2018).

Nilai $\log P$ berkaitan dengan lipofilisitas atau hidrofobisitas yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam lemak. Minyak, lipid, dan pelarut non polar. Dalam konteks farmakokinetika (apa yang tubuh lakukan untuk suatu obat), untuk obat diabsorpsi melalui oral, secara normal harus melewati *lipid bilayer* dalam *epithelium intestinal* (prosesnya disebut transport selular). Agar sistem transport efisien, obat harus cukup hidrofobik untuk menembus ke dalam *lipid bilayer*, namun jangan terlalu hidrofobik, karena sekali masuk ke dalam bilayer, tidak dapat menembus keluar lagi

yang menyebabkan obat tersebut terlalu lebih toksik karena lebih lama di dalam tubuh (Wulandari, 2010).

Demikian juga hidrofobisitas memainkan peranan utama dalam penentuan ke mana obat akan didistribusikan di dalam tubuh setelah absorbs dan konsekuensinya dalam seberapa cepat obat mengalami metabolisme dan diekskresikan (Wulandari, 2010). Bioavailabilitas oral yang tinggi seringkali menjadi pertimbangan yang penting untuk mengembangkan molekul bioaktif sebagai zat terapi (Veber, *et al.*, 2002). Bioavailabilitas oral adalah sejauh mana suatu obat atau bahan lainnya akan tersedia untuk jaringan target setelah pemberian obat atau bahan tersebut (Wulandari, 2010).

Peningkatan laju permeasi juga sebanding dengan penurunan daerah permukaan polar, jumlah ikatan hidrogen, dan *rotatable bond*. Contributor utama daerah permukaan polar adalah donor atau akseptor ikatan hidrogen. Semakin besar jumlah donor atau akseptor ikatan hidrogen semakin luas pula daerah permukaan polar (Wulandari, 2010).

2.12 Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi mengenai toksisitas suatu bahan (kimia). Secara umum uji toksisitas dapat dikelompokkan menjadi uji toksisitas jangka pendek dan jangka panjang (Donatus, 2005). Uji toksisitas terdiri dari beberapa uji seperti LD50, Ames Toxicity, *skin sensitization*, *Hepatotoxicity*, dan klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS).

Lethal Dose 50 adalah suatu besaran yang diturunkan secara statistik, guna menyatakan dosis tunggal suatu senyawa yang diperkirakan menyebabkan kematian

atau menimbulkan efek toksik yang berarti pada 50% hewan percobaan setelah perlakuan (Hodgson, 2000). LD50 digunakan untuk menilai potensi toksisitas jangka pendek suatu bahan. Biasanya, makin kecil nilai LD50 maka semakin toksik senyawa tersebut. Demikian juga sebaliknya, semakin besar nilai LD50 maka semakin rendah toksisitasnya (Priyanto, 2009).

Ames Toxicity merupakan metode yang digunakan secara luas untuk menilai mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri (Kesuma, *et al.*, 2018). *Ames Toxicity* merupakan uji toksisitas jangka pendek untuk mengidentifikasi karsinogen menggunakan mutagenisitas pada titik akhir bakteri meliputi metabolisme untuk mengaktifkan promutagen dengan bantuan bakteri *Salmonellas typhimurium* (Hengstler dan Oesch, 2001).

Skin Sensitization bersifat imunologis reaksi kulit yang dimediasi terhadap suatu zat. Pada manusia, responsnya dapat ditandai dengan pruritis, eritema, edema, papula, vesikel, bula, atau kombinasi (EPA, 2013). Kebanyakan sensitizer kulit adalah xenobiotik berat molekul rendah bahan kimia yang mengikat protein kulit secara kovalen (Enoch, *et al.*, 2011; Roberts 2013). Parameter penting pada *Skin Sensitization* diantaranya yaitu: (i) interaksi molekul zat dengan peptida dan protein kulit (ii) aktivasi dan respon inflamasi dari keratinosit, (iii) aktivasi sel dendritik kulit, dan (iv) proliferasi sel T hapten spesifik (Wilm, *et al.*, 2018). Secara *in silico* yang menjadi parameter uji *Skin Sensitization* yaitu struktur *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR) (Rusyn dan Gaston, 2010).

Hepatotoxicity secara *in silico* memiliki diukur berdasarkan kesamaan struktur kimia melalui pengembangan *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR) model (Chen, *et al.*, 2014; Greene, *et al.*, 2010). Integrasi model *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR) dengan data dari sumber lain bisa memberikan informasi konteks seperti mengintegrasikan ontology dan patologi (Myshkin, *et al.*, 2012) atau data dari pengujian berbasis *in vitro* pada hepatosit manusia (O'Brien, *et al.*, 2006).

Klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) terdiri dari 6 kelas, diantaranya yaitu: kelas I: fatal jika tertelan ($LD50 \leq 5$ mg/kg); kelas II: fatal jika tertelan ($5 < LD50 \leq 50$ mg/kg); kelas III: beracun jika tertelan ($50 < LD50 \leq 300$ mg/kg); kelas IV: berbahaya jika tertelan ($300 < LD50 \leq 2000$ mg/kg); kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ($2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg); kelas VI tidak beracun ($LD50 \geq 5000$ mg/kg) (El-din, *et al.*, 2016).

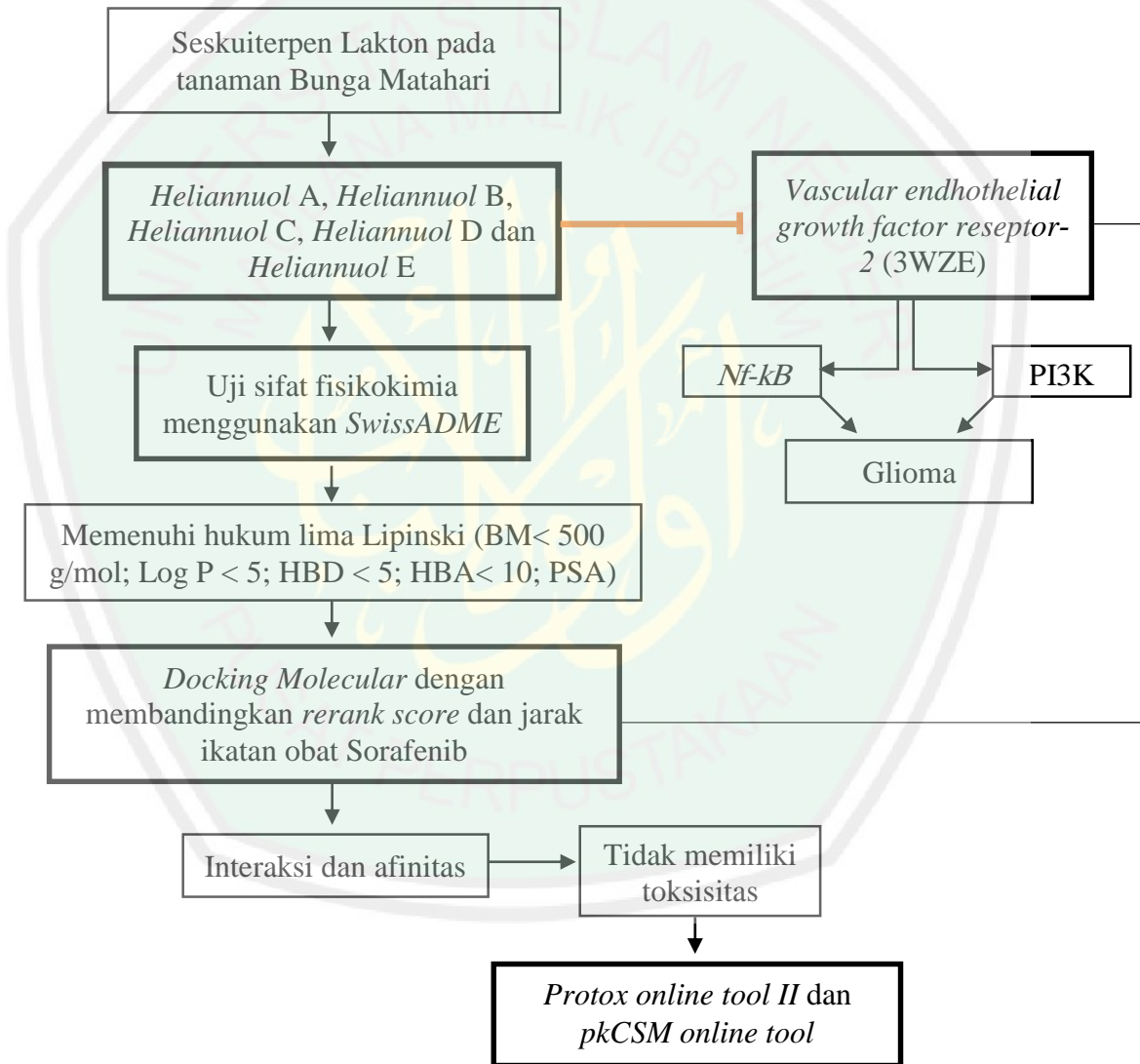
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konsep


3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual


Kerangka konseptual dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 3.1. Bagan Kerangka Konseptual

keterangan:

 : Tidak diteliti

 : Diteliti

 : Memicu

 : Menghambat

3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Pada penelitian yang telah dilakukan Al-Jumaily *et al.* (2013), daun, batang, bunga dan biji tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.) memiliki aktivitas yang potensial sebagai antikanker. Pada penelitian Zhang *et al.* (2005), bahwa tanaman Bunga Matahari memiliki aktivitas antiproliferatif dan menghambat berbagai sel kanker. Berdasarkan penelitian tersebut, perlu adanya penelitian tentang aktivitas sitotoksik, toksisitas dan sifat fisikokimia. Senyawa yang mempunyai efek antioksidan pada tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus*) salah satunya yaitu *Heliannuol* yang merupakan golongan senyawa seskuiterpen fenolik dan juga golongan seskuiterpen lakton. Seskuiterpen lakton mempunyai aktivitas penghambatan jalur pensinyalan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB). NF-kB dalam sel kanker memiliki peran utama dalam menghambat apoptosis, induksi metastasis, proliferasi sel, transformasi sel invasi, metastasis, resistensi terhadap kemoterapi, dan resistensi terhadap radioterapi (Orofino, *et al.*, 2012). Selain itu, *heliannuol* memiliki cincin benzoxepine yang memiliki aktivitas antikanker (Kuntala, *et al.*, 2017). Mekanismenya yaitu melalui penghambatan enzim phosphoinoside 3-Kinase (Heffron, T, *et al.*, 2011).

Senyawa *Heliannuol* A, B, C, D, dan E digunakan sebagai ligan dari reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Reseptor-2* (VEGFR-2) yang memiliki kode protein 3WZE. Penyiapan ligan dilakukan dengan aplikasi menggunakan *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dan *Chem Bio 3d* versi 12. Setelah diukur energi minimalnya kemudian disimpan dalam bentuk mol2 {SYBYL2(*.mol2)}. Selanjutnya dilakukan docking ligan terhadap reseptor tersebut dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker* versi 6.0. Perbedaan tempat reseptor akan menimbulkan interaksi dan afinitas yang berbeda yang ditandai dengan ikatan hidrogen, interaksi dengan asam amino pada reseptor dan ikatan sterik serta energi ikatan yang digambarkan dengan nilai *Rerank Score* (RS).

Senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E pada uji toksisitas dan prediksi fisikokimia digunakan *SMILES dengan menggunakan bantuan *Online SMILES Translator* (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>). Dalam bentuk format *SMILES senyawa diproses menggunakan *pkCSM online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) untuk memprediksi sifat toksisitas dan fisikokimia seperti: berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion); *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Polar Surface Activity* (PSA). Untuk memprediksi toksisitas (LD50) per oral pada rodent dan klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) digunakan *Protox online tool II* (<http://tox.charite.de/tox/>) (Ruswanto, *et al.*, 2017). Klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized system* (GHS), kelas I: fatal jika tertelan ($LD50 \leq 5 \text{ mg/kg}$), kelas II: fatal

jika tertelan ($5 < LD50 \leq 50$ mg/kg), kelas III: beracun jika tertelan ($50 < LD50 \leq 300$ mg/kg), kelas IV: berbahaya jika tertelan ($300 < LD50 \leq 2000$ mg/kg), kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ($2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg), kelas VI: tidak beracun ($LD50 > 5000$ mg/kg).

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep di atas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Senyawa *heliannuol* A,B,C,D dan E memiliki sifat fisikokimia yang baik ditunjukkan dengan terpenuhinya hukum lima Lipinski secara *in silico*.
2. Senyawa *heliannuol* A,B,C,D dan E memiliki toksisitas rendah yang ditunjukkan dengan nilai $LD50 > 2000$ mg/kg secara *in silico*.
3. Senyawa *heliannuol* A,B,C,D dan E mempunyai aktivitas antiangiogenesis ditinjau dengan adanya ikatan dengan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (3WZE) dan dibandingkan dengan *rerank score*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratoris secara *in silico* dari senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E terhadap reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (3WZE) menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Molegro Virtual Docker* 6.0 (*Molegro ApS*), *SMILES Translator*, *pkCSM online tool*, *Prottox online tool*.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan Januari hingga Maret 2020 di Laboratorium Fitokimia Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Bebas

Variable bebas dalam penelitian ini yaitu senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E yang terdapat pada tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus* L).

4.3.2 Variabel Terikat

Variable terikat dalam penelitian ini adalah nilai *Rerank score*, jarak ikatan, nilai RMSD, ikatan hidrogen, ikatan sterik, berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Torsion*, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond*

Donors (HBD), Polar Surface Activity (PSA), TPSA, BBB Permeant, LD50, skin sensitization, Ames toxicity, Hepatotoxicity.

4.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (3WZE)*, aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 (*CambridgeSoft*), *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 (*CambridgeSoft*), *Molegro Virtual Docker 6.0 (Molegro ApS)*, *SMILES Translator*, *pkCSM online tool*, *Prottox online tool II* dalam sistem komputer Acer.

4.3.4 Definisi Operasional

Tabel 4.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional
1.	Senyawa Heliannuol A	Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker dengan rumus kimia $C_{14}H_{20}O_3$ dan massa molar 250,338 g/mol.
2.	Senyawa Heliannuol B	Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker dengan rumus kimia $C_{15}H_{20}O_3$ dan massa molar 248,322 g/mol.
3.	Senyawa Heliannuol C	Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker dengan rumus kimia $C_{16}H_{22}O_3$ dan massa molar 248,322 g/mol.
4.	Senyawa Heliannuol D	Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker dengan rumus kimia $C_{15}H_{22}O_3$ dan massa molar 250,338 g/mol.
5.	Senyawa Heliannuol E	Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker dengan rumus kimia $C_{16}H_{22}O_3$ dan massa molar 248,322 g/mol.
6.	<i>Rerank score</i>	Energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor (Kkal/mol)
7.	<i>Root Mean Square Deviation (RMSD)</i>	Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan 2 buah struktur yang berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis.
8.	Ikatan hidrogen	Ikatan yang menunjukkan antara atom H dengan atom F, N, S, atau O.

9.	Ikatan sterik	Ikatan yang menunjukkan antar molekul atau atom yang tidak bermuatan.
10.	Berat molekul (BM)	Berat suatu molekul dalam satuan massa atom g/mol.
11.	Logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P)	Index hidrofobisitas.
12.	<i>Torsion</i>	Ikatan hidrogen yang dapat berotasi.
13.	<i>Topological Polar Surface Area (TPSA)</i>	Besaran nilai yang menjelaskan kemampuan yang memiliki suatu senyawa untuk menembus membran.
14.	<i>BBB Permeant</i>	Kemampuan senyawa menembus sawar darah otak berdasarkan sifat fisikokimia senyawa tersebut.
15.	<i>Chem Bio Draw Ultra</i> versi 12 (<i>CambridgeSoft</i>)	Aplikasi untuk mendapatkan kode smile dari senyawa <i>Heliannuol</i> A, B, C, D, dan E.
16.	<i>Chem Bio 3D Ultra</i> versi 12 (<i>CambridgeSoft</i>)	Aplikasi untuk penyimpanan data struktur senyawa A, B, C, D, dan E guna proses <i>molecular docking</i> .
17.	<i>Molegro Virtual Docker</i> 6.0 (<i>Molegro ApS</i>)	Aplikasi <i>molecular docking</i> .
18.	<i>SMILES Translator</i>	Aplikasi untuk mendapatkan kode SMILE dari Sorafenib.
19.	<i>pkCSM online tool</i>	Aplikasi untuk uji toksisitas senyawa <i>Heliannuol</i> A, B, C, D, dan E.
20.	<i>Prottox online tool II</i>	Aplikasi untuk uji toksisitas <i>Heliannuol</i> A, B, C, D, dan E.

4.4 Alat dan Bahan

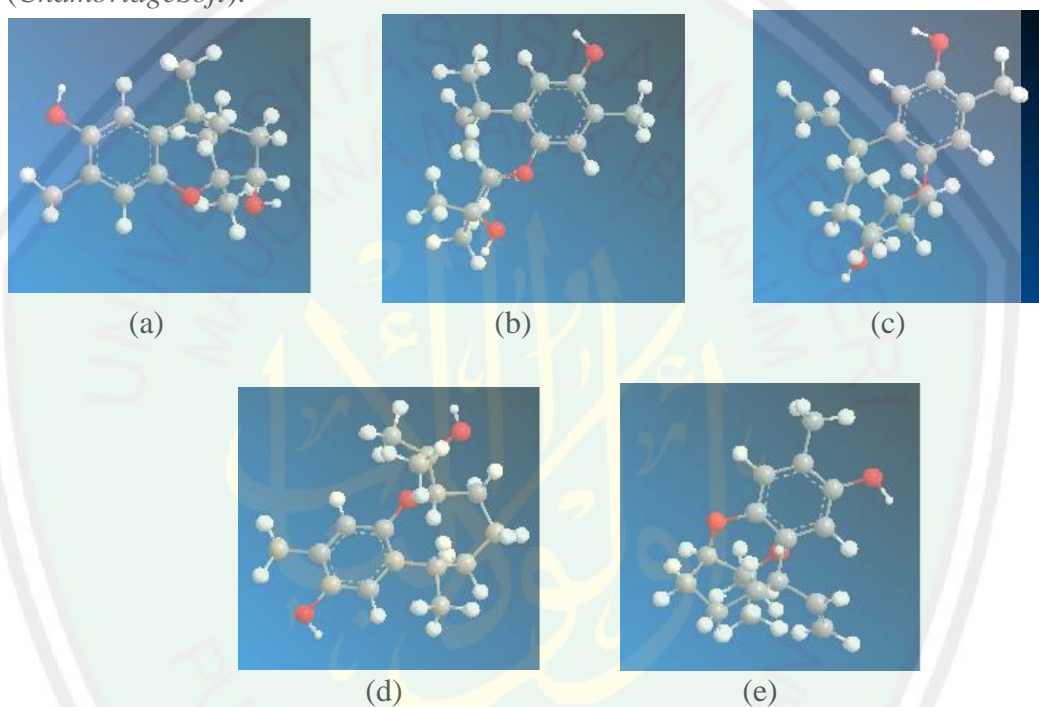
4.4.1 Alat

Alat perangkat keras berupa satu set laptop dengan spesifikasi: *Processor* tipe *Intel® Core i3 Inside™*, *RAM* 5 GB, dan hardisk 500 GB serta perangkat lunak sistem operasi *Windows™ Seven Ultimate*, *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Molegro Virtual Docker* 6.0 (*Molegro ApS*), *SMILES Translator*, *pkCSM online tool*, *Prottox online tool II*.

4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Struktur Senyawa *Heliannuols*

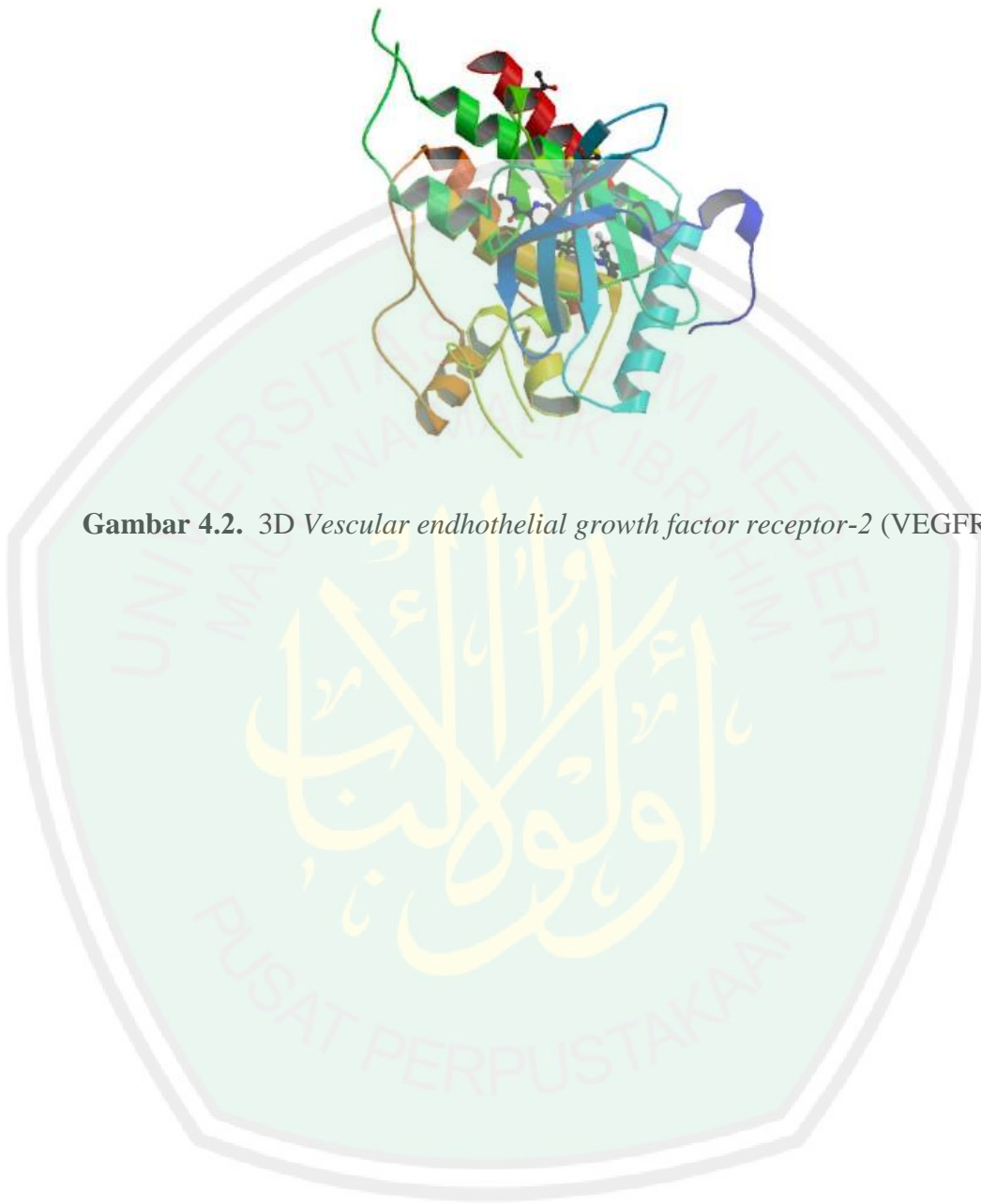
Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur dari *Heliannuol* digambarkan strukturnya dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*ChambridgeSoft*).



Gambar 4.1. Struktur 3D: (a) senyawa *Heliannuol A*; (b) senyawa *Heliannuol B*; (c) senyawa *Heliannuol C*; (d) senyawa *Heliannuol D*; (e) senyawa *Heliannuol E*.

4.4.2.2 Struktur *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (VEGFR-2)

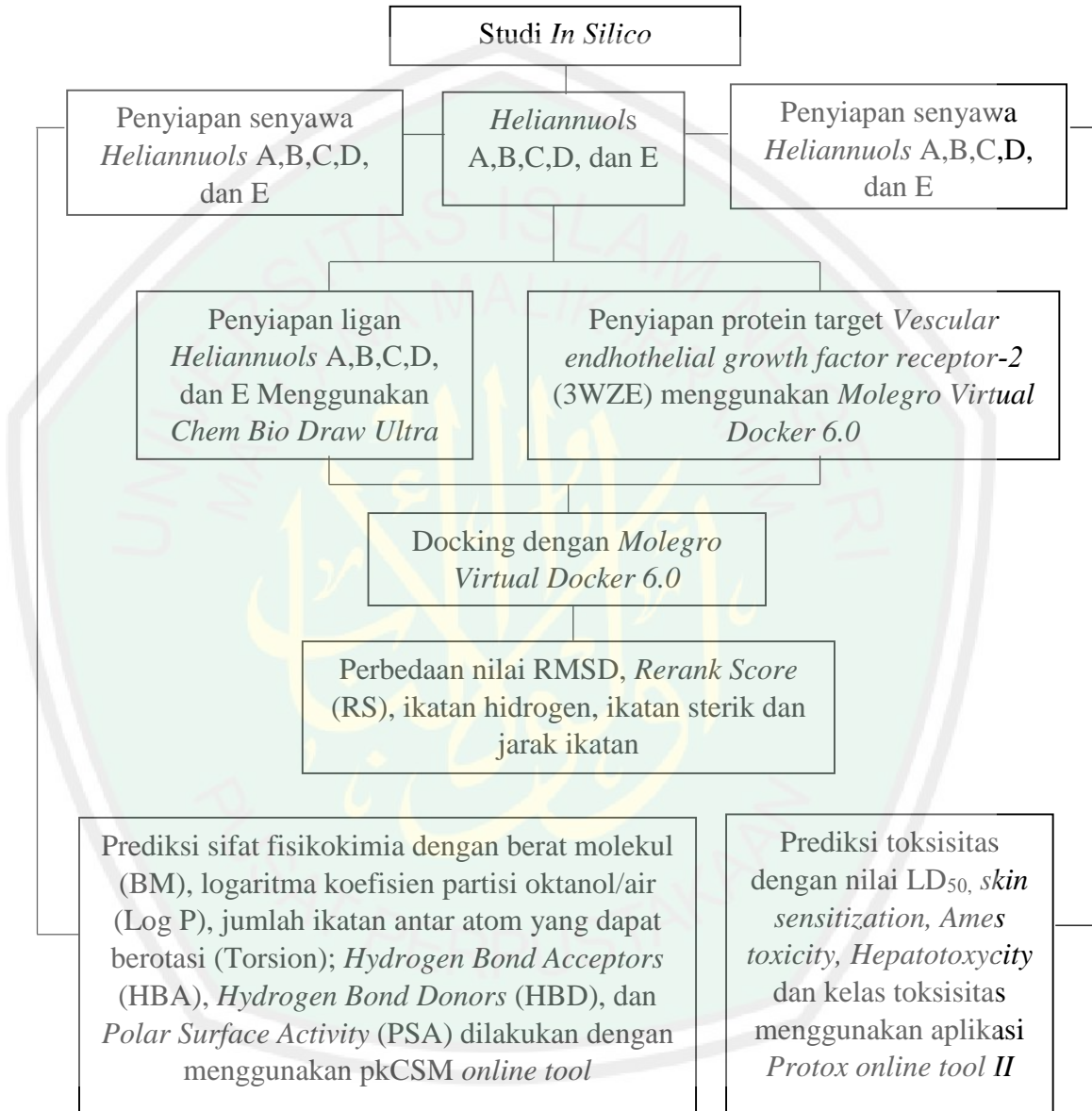
Struktur 3D *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (VEGFR-2) sebagai protein reseptor antikanker yang dapat diunduh dari situs *protein data bank* (PDB) <http://www.rcsb.org/structure/3WZE>.



Gambar 4.2. 3D *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (VEGFR-2).

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian

4.5.1 Prosedur Penelitian



Gambar 4.3. Prosedur Penelitian

4.5.2 Prosedur Penelitian

4.5.2.1 Preparasi Senyawa

Senyawa dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2-D dengan program *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, kemudian disalin pada program *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 untuk membuat struktur 3-D. Program ini dapat digunakan untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan mengatur bentuk yang paling stabil dari senyawa dengan cara meminimalkan energi, seperti MM2, MM3, MMFF94, OPLS dan lainnya. Tetapi yang sering digunakan adalah metode MMFF94. Setelah itu dilakukan minimalisasi energi untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil dengan menekan *Calculation MMFF94 Perform MMFF94 Minimization*, kemudian disimpan dalam bentuk mol2 (SYBYL2.*mol2)). Setelah disimpan kemudian dilakukan proses *docking* terhadap target reseptor.

4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor

Preparasi protein reseptor dilakukan menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0*. Pada tahap ini dilakukan eliminasi molekul air dan ligan referens serta penambahan atom hidrogen.

4.5.2.3 Penambatan *Molecular Docking*

Penambatan *Molecular Docking* dilakukan dengan menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0 (Molegro ApS)*. Terdapat beberapa langkah dalam proses *docking*, yaitu:

1. Mengunduh reseptor dari situs Protein Data Bank. Reseptor yang diunduh adalah *Vesicular endothelial growth factor receptor-2 (3WZE)*

2. Menambah atom H pada reseptor (karena reseptor yang diunduh dihilangkan atom H-nya) dan memperbaiki protein reseptor yang diunduh. Hal ini biasanya dilakukan secara otomatis oleh program computer.
3. Deteksi tempat pada reseptor dimana obat akan terikat (berinteraksi). Hal ini biasanya dilakukan secara otomatis oleh program komputer.
4. Meletakkan struktur 3D senyawa ke dalam 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.
5. Melihat gambaran (*view*) letak senyawa dalam lubang reseptor (*cavities*). Ada beberapa gambaran untuk melihat keadaan lingkungan senyawa, antara lain: gambaran hidrofobik, untuk melihat lingkungan hidrofobik senyawa, gambaran elektronik, untuk melihat lingkungan elektronik senyawa, dan gambaran ikatan H senyawa dan reseptor. Asam-asam amino yang terlibat pada proses interaksi obat-reseptor dan gugus-gugus farmakofor dapat dilihat dari gambaran ikatan H senyawa dan reseptor.
6. Melakukan *docking* senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis oleh program *Molegro Virtual Docker*. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses ini adalah pemilihan senyawa yang di *docking* dan *carvity* dimana obat akan berinteraksi. Parameter yang diukur dalam proses *docking* adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *Hbond*. Untuk mengukur

kekuatan ikatan obat-reseptor, parameter yang sering digunakan adalah nilai *Rerank Score* (Manual Molegro Virtual Docker, 2013).

4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2-D dengan program *Chem BioDraw Ultra Versi 12*, kemudian disalin pada program *Chem Bio 3D Ultra Versi 12* untuk membuat struktur 3-D, selanjutnya disimpan dalam bentuk file *.sdf atau *.pdb. Berikutnya, *heliannuols A, B, C, D* dan *E* dicari kode SMILES dengan bantuan situs Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Dalam bentuk format SMILES inilah senyawa diproses menggunakan *pkCSM online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) untuk memprediksi sifat fisikokimia senyawa dan mendapatkan parameter untuk diklasifikasikan ke dalam Hukum Lima Lipinski. Untuk memprediksi toksisitas (LD₅₀) per oral pada *rodent*, klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) digunakan *Protox online tool II* (http://tox.charite.de/protox_II/) dan toksisitas senyawa berdasarkan *skin sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxycity* didapatkan melalui *pkCSM online tool* (Ruswanto, *et al*, 2017).

4.6 Analisis Data

Analisis data dari hasil *docking* dengan diketahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Rerank Score* (RS), ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, interaksi dengan asam amino dan dibandingkan aktivitas antara reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) (3WZE) dengan senyawa

Helliaunnuol A, B, C, D dan E. Analisis data prediksi sifat fisikokimia dengan mengetahui berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD). Analisis data toksisitas senyawa *Heliannuol* A, B, C, D dan E dengan dikategorikan berdasarkan nilai LD50 dan ditentukan kelas toksisitasnya, menggunakan *Protox II online tool*. Hasil yang didapatkan akan dipaparkan dalam bentuk tabel.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian studi *in silico* senyawa *heliannuols* pada tanaman bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.) dapat ditarik kesimpulan diantaranya adalah:

1. Senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E diprediksi memiliki sifat fisikokimia yang baik, dibuktikan dengan terpenuhinya hukum lima Lipinski.
2. Senyawa *heliannuol* A, D dan E diprediksi dapat menghambat aktivitas reseptor 3WZE dengan baik ditandai dengan adanya ikatan pada residu asam amino Glu885 dan Asp1046.
3. Senyawa *heliannuol* A, B, C, D dan E diprediksi tergolong memiliki toksisitas rendah menurut GHS yaitu kelas 4 pada *heliannuol* A, B, C dan E dan kelas 5 pada *heliannuol* D.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian studi *in silico* senyawa *heliannuols* pada tanaman bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.) peneliti memberikan saran diantaranya adalah:

1. Studi *in silico* pada senyawa *heliannuols* perlu dikembangkan dengan melakukan prediksi reseptor spesifik pada kanker otak.
2. Studi *in silico* pada senyawa *heliannuols* perlu dikembangkan dengan melakukan pengamatan target terapi lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jauziyah. 2000. *Zadul Ma'ad*. Jakarta: Pustaka azzam.
- Al-Jumaily, Nawal, Muhammed, Laith. 2013. Anticancer Activity of Sun Flower (*Helianthus annuus* Lin) Seeds Oil Against Cell Lines. *Iraqi Journal of Science*. Vol. 54 (4): 1003-1009.
- Al-Snafi. 2018. The Pharmacological Effect of *Helianthus annuus*-A-review. *Journal of Pharm Sci*. Vol. 5(3): 1745-1765.
- Abdullaziz, H.T., Abdel-Mohsen, A.M. El Kerdawy, F.A., Ragab, M.M., Ali, S.M., Abu-bakr, A.S., Girgis, H.I. El Diwani. 2017. Design, Synthesis, Molecular Docking and Cytotoxic Evaluation of Novel 2-Furybenzimidazoles as VEGFR-2 Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 136: 315-329.
- Acharya, S. L., Fernandes, J. E., WeiKoh, E. J., Ciaccio, M. K. M., Fabell, U. J. Tanik, V. Rajinikanth, C. H. Yeong. 2019. Automated Detection of Alzheimers Disease Using Brain MRI Images—A Study With Various Feature Extraction Techniques. *Journal of Medical Systems*. Vol. 43: 302.
- Avenue BM. 2012. *About Brain Tumors a Primer for Patients and Caregivers*. Chicago: American Brain Tumor Association (ABTA).
- Babeie G, Aliarab A, Abroon S, Rasmi, Gholizadeh Aziz. 2018. Application of Sesquiterpene Lactone: a New Promising Way For Cancer Therapy Based on Anticancer Activity. *Jurnal of Biomedicine and Pharmacotherapy*. Vol. 106: 239-246.
- Barret. 2008. Importance and Evaluation of The Polar Surface Area (PSA and TPSA)
- Baxavanis, O. 2001. *Bioinformatics: A Practical Guide to The Analysis of Genes and Protein, 2nd edition*. Wiley Interscience.
- Bayya, Subba. 2019. Understanding the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemical Yhe Purple Book. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. Vol. 7 (2): 7-16.
- Bell J., Koffie M., Rattani A., Dewan M., Ronnie, Qureshi, Wahjoepramono, Gail R., Park, Nahed. 2019. Global Incidence of Brain and Spinal Tumors by Geographic Region and Income Level Based on Cancer Registry Data. *Journal of Clinical Neuroscience*. Vol. 66: 121-127.

- Berman, Westbrook, Feng Z, Glliland, Bhat T, Weissig H, Shindyalov and Bourne. 2010. The Protein Data Bank. *Nucleic Acid Res.* Vol. 28: 235-242.
- Boriollo MF., Souza LS., Resende MR., Silva TA., Oliveira N., Resck MC and Fiorini JE. 2014. Nongenotoxic Effects and A Reduction of The DXR-Induced Genotoxic Effects of *Helianthus annuuslinné* (Sunflower) Seeds Revealed by Micronucleus Assays in Mouse Bone Marrow. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* Vol. 14(1): 121.
- Bray, A. Jemal, N. Grey, J. Ferlay, Forman. 2012. Global Cancer Transitions According to the Human Development Index (2008–2030): A Population-Based Study. *The Lancet Oncology.* Vol. 13: 790-801.
- Breitmaier, D. 2006. Sesquiterpenes. Terpenes: Flavor, Fragrances. *Pharmaca. Pheromones.* ISBN 9783527609949.
- Carmeliet. 2003. Angiogenesis in Health and Disease. *Nat Med.* Vol. 9: 653–660.
- Cecchelli, R.; Berezowski, V.; Lundquist, S.; Culot, M.; Renftel, M.; Dehouck, M.P.; Fenart, L. 2007. Modelling of The Blood-Brain Barrier in Drug Discovery and Development. *Nature Rev. Drug Discov.* Vol. 6, 650-661.
- Chakraborty dan Ramakrishnan. 2016. Role of P-glycoprotein in Chemotherapeutic Drug Resistance and Mechanism of Pump Deactivation to Overcome MDR in Cancer Cells. A Critical Review. Vol. 1, 2. 31-38
- Chadwick, Trewin, F Gawthrop, Wagstaff. 2013. Sesquiterpene Lactones: Adverse Health Effect and Toxicity Mechanisms. *Crit Rev. Toxicol.* Vol. 43:559-579.
- Chander, S., Tang, C., Al-Maqtari, HM., Jamalis, J., Penta, A., Hadda, TB., Sirat, Zheng, Y., Sankaranarayanan, M., 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 Derivates. *Bioorg Chem.* Vol.72: 74-79.
- Cheng, F., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2013). In silico ADMET prediction: Recent advances, current challenges and future trends. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(11), 1273– 1289.
- Chem and BioDraw. 2019. *CambridgeSoft.* Cambridge: Business Reply Mail.
- Chen F., Wang X., Kim H.J. 2003. Antioxidant, Anticarcinogenic and Termiticidal Activities of Vetiver Oil. *USA-Medicinal.* Vol. 545-549.

- Chen, M., Bisgin, H., Tong, L. 2014. Toward Predictive Models for Drug-Induced Liver Injury in Humans: Are We There Yet?. *Biomark Med.* Vol. 8: 201-213.
- Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P.W. and Tang, Y. 2012. AdmetSAR: a Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *J. Chem. Inform. Model.* Vol. 52: 3099 – 3105.
- Cohen BE, Bangham. AD. Diffusion of small non-electrolytes across liposome membranes. *Nature.* 1972; 236(5343):173-174
- Conze D., Weiss L., Regen Ps., Bhushan A., Weaver D., Johnson P., Rincón M. 2001. Autocrine Production of Interleukin 6 Causes Multidrug Resistance in Breast Cancer Cells. *Cancer Research.* Vol. 61(24): 8851-8858.
- Corwin, Elizabeth J. 2000. *Buku Saku Patofisiologi (Handbook of Pathophysiology)*. Jakarta: EGC.
- Curtin, M.L., Frey, R.R., Heyman, H.R., Soni, N.B., Marcotte, P.A., Pease, L.J., Glaser, K.B., Magoc, T.J., Tapang, P., Albert, D.H., Osterling, D.J., Olson, A.M., Bouska, J.J., Guan, Z., Preusser, L.C., Polakowski, J.S., Stewart, K.D., Tse, C., Davidsen, S.K., Michaelides, M.R. 2012. Thienopyridine ureas as dual inhibitors of the VEGF and Aurora kinase families. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* Vol. 3208-3212.
- Dai, Y., Hartandi, K., Soni, N.B., Pease, L.J., Reuter, D.R., Olson, A.M., Osterling, D.J., Doktor, S.Z., Albert, D.H., Bouska, J.J., Glaser, K.B., Marcotte, P.A., Stewart, K.D., Davidsen, S.K., and Michaelides, M.R., 2008. Identification of aminopyrazolo-pyridine ureas as potent VEGFR-PDGFR multitargeted kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* Vol. 18: 386-390.
- Daina A, Michielin, O., Zoete, V. 2017. SwissADME: A free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Report.* Vol. 7 (42717).
- Deeb, O. and M. Goodarzi. In Silico Quantitative Structure Toxicity Relationship of Chemical Compounds: Some Case Studies. *Curr. Drug. Saf.* Vol. 7 (4): 289-297.
- Dipojono, H. 2004. Perkembangan IPTEK dan Prespektif al-Qur'an. *Mimbar.* Vol. 20: 1-16.
- Donatus, IA. 2005. *Toksikologi Dasar. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi.* Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.

- Donghas, Pires, Toon, L., Blundell, David. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 56: 4066-4072.
- Drwal, M.N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M.R., and Preissner, R. 2014. ProTox: a Web Server for the In Silico Prediction of Rodent Oral Toxicity. *Nucleic Acids Res*. Vol. 42 (53–58).
- Egan WZ, Merz KM, Baldwin. 2000. Prediction of Drug Absorbtion Using Multivarietes Statistic. *J Med Chem*. Vol. 43 (21): 3867-3877.
- Ekins, S.; Bravi, G.; Binkley, S.; Gillespie, J. S.; Ring, B. J. 1999. Three and four dimensional-quantitative structure activity relationship (3D/4D-QSAR) analyses of CYP2D6 inhibitors. *Pharmacogenetics*. Vol. 9: 477-489.
- El-Din, H., Loutfy, S., Fathy, N., Elberry, Mayla, AM., Kassem S, Naqvi, A., 2016. Molecular Docking Based Screening of Compounds Againts VP40 from Ebola Virus. *Bioinformation*. Vol. 12 (3): 192-196.
- Elbaz T, Kassas M, dan Esmat G. 2013. Management of Hepatocellular Carcinoma: Updated Review. *Journal of Cancer Therapy*. Vol. 4: 536-545.
- Engel dan Gasteiger. 2003. *Applied Chemoinformatic: Archievement and Future Opportunities*. Germany: Wiley-VCH Verlag Gmbh.
- Enoch SJ, Ellison CM, Schultz TW, Cronin MTD. 2011. A Review of The Electrophilic Reaction Chemistry Involved in Covalent Protein Binding Relevant to Toxicity. *Crit Rev Toxicol*. Vol. 41:783–802.
- EPA. 2003. *Health Effect Test Guideline: OPPTS 870.2600 Skin Sensitization*. US: Enviromental Protexyion Agency.
- Ertl P, Rohde B, Selzer. 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. *Journal of Med Chem*. Vol. 43. (371403717).
- Fang J, Ding M, Yang L, Liu LZ, Jiang H., 2007. PI3K/PTEN/AKT Signaling Regulates Prostate Tumor Angiogenesis. *Cell Signal*. Vol. 19:2487-97.
- Farrel, C, J. and Plotkin. 2007. Genetic Causes of Brain Tumors: Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis, Von Hippel-Lindau and Other Syndromes. *Neurol Clin*. Vol. 25: 341-349.

- Firman, Roihatul, Eka. 2020. Predicting Pharmacokinetic Profiles of Sunflower's (*Helianthus annuus* L.) Active Compounds using *in Silico* Approach. *Journal of Islamic Medicine*. Vol. 4 (1) 1-7.
- Fischer, Gagner, Law, Newcomb w, Zagzag. 2005. Angiogenesis in Gliomas: Biology and Molecular Pathophysiology. *Brain Pathology*. Vol. 15 (4): 297-310.
- Foti RS, Rock DA, Han X, Flowers RA, Wienkers LC, Wahlstrom JL. 2012. Ligand-based design of a potent and selective inhibitor of cytochrome P450 2C19. *J Med Chem*. Vol. 55: 1205-14.
- Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, Hahn WC, Ligon KL, Louis DN, Brennan C. 2007. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. Vol. 21: 2683–2710.
- Gach, A. Długosz, A. Janecka. 2015. The Role of Oxidative Stresss in Anticancer Activity of Sesquiterpene Lactones, Naunyn. Schmiedebergs. *Arch. Pharmacol*. Vol. 388: 477–486.
- Ganiswara, S., Setiabudy, R., Suyatna, F, D., dan Purwastyastuti. 1995. *Farmakologi dan Terapi, Edisi II*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Garrett, R. H and C.M. Grisham. 2009. *Biochemistry. 5 nd edition*. Virginia: Brooks/Cole Cengage Learning.
- Ghantous, Gali Muhtasib, Vuorela, Saliba, Darwiche. 2010. What Made Sesquiterpene Lactones Reach Cancer Trials? *Drug Discov. Today*. Vol. 15: 668-678.
- Ghayad SE, Vendrell JA, Larbi SB. 2010. Endocrine Resistance Associated with Activated Erbb System in Breast Cancer Cells is Reversed by Inhibiting MAPK or PI3K/Akt Signaling Pathways. *Int J Cancer*. Vol. 126 (2):545–62.
- Ghose AK, Viswanadhan, Wendoloski. 1998. Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods: An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods. *J Phys Chem*. Vol. 102 (21): 3762-3772.
- Gondhowiardjo, G. G. dan Skett, P. F. 1991. *Pengantar Metabolisme Obat*, diterjemahkan oleh Aisyah, I. B. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Graupera M, Guillermet-Guibert J, Foukas LC, Phng LK, Cain RJ, Salpekar A. 2008. Angiogenesis Selectively Requires the P110alpha Isoform Of PI3K to Control Endothelial Cell Migration. *Nature*. Vol. 453:662-6.

- Greene, N., Fisk, L., Naven, R. T. 2010. Developing Structure-Activity Relationships for the Prediction of Hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* Vol. 23: 1215-1222.
- Halvorson W & Guertin, P. 2003. *Helianthus annuus* L. U.S. Geological Survey. Southwest desert field station. Sonoran field station: University of Arizona.
- Hames, D., & Hooper, N. 2005. *Biochemistry 3rd edition*. Leeds, UK: Taylor & Francis Group.
- Harahap, A., 2018. Integrasi al-Qur'an dan Materi Pembelajaran Kurikulum Sains. *Jurnal Penelitian Medaan Agama*. Vol. 9 (1).
- Hardjono, 2013. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea dan 1-(4-Klorobenzoiloksi) Urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*. Vol .2 No. 1 16-21.
- Hassan, M., Abbas, Q., Ashraf, Z., Moustafa, A.A., Seo, S-Y, 2017. Pharmacoinformatics exploration of polyphenol oxidases leading to novel inhibitors by virtual screening and molecular dynamic simulation study. *Computational Biology and Chemistry*. Vol. 68: 131-142.
- Heffron, T. P., Wei, B., Olivero, A., Staben, S. T., Tsui, V., Do, S., Dotson, J., Folkes, A. J., Goldsmith, P., Goldsmith, R., Gunzner, J., Lesnick, J., Lewis, C., Mathieu, S., Nonomiya, J., Shuttleworth, S., Sutherlin, D. P., Wan, N. C., Wang, S., Wiesmann, C., Zhu, B. Y. 2011. Rational Design of Phosphoinositide 3-Kinase A Inhibitors That Exhibit Selectivity Over the Phosphoinositide 3-Kinase B Isoform. *J. Med. Chem.* Vol. 54 (7815-7833).
- Hengstler and Oesch. 2001. Ames Test. *Biotechnology*. Vol. 1 (1).
- Heras, Rodríguez,L. Boscá and A.M. Villar. 2003. Terpenoid: Sources, Structure, Elucidation and Therapeutic Potential in Inflammation. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 3 (53-67).
- Hinchiliffi A, 2008. *Molecular Modeling for Beginners 2nd Ed.*, Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Hodgson, E., Levi P.E. 2000. *A Textbook of Modren Toxicology*. Singapore: Mc Graw-Hill Higher Education.
- Hoi, P.M., Li, S, Vong, C.T., Tseng, H. L., Kwan, Y.W., Lee, S.M-Y. 2015. Recent Advances in Structure-Based Drug Design and Virtual Screening of VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Methods*. Vol. 71. pp. 85-91.

- Huang, R., Xia, M., Nguyen, D., Zhao, T. and Sakamuru, S. 2016. TOX21 Challenge To Build Predictive Models of Nuclear Receptor and Stress Response Pathways as Mediated by Exposure to Environmental Chemicals and Drugs. *Front. Environ. Sci.* Vol. 3 (85).
- Husain A, Khokra SL, Thakur P, Choudhary D, Kohli S, Ahmad A and Khan SA. 2015. Molecular Modeling and In Silico Evaluation of Novel Pyridazinones Derivatives as Anticonvulsant Agents. *Journal of In Silico & In Vitro Pharmacology.* Vol. 1 (1): 7.
- Ibrahim, Ajongbolo dan Aladekoyi. 2014. Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Crude Extract of *Bisella alba* and *Heliantus annus*. *RRJMB.* Vol. 3(2) 27-31.
- Ihlenfeld, Evan E, and Stephen. 2009. The PubChem Chemical Structure Sketcher. *Journal of Cheminformatics.* Vol. 1 (20).
- Istindiah dan Auerkari. 2001. Mekanisme Kontrol Siklus Sel (Suatu Tinjauan Khusus Peran Protein Regulator pada Jalur Retinoblastoma). *JKGUI.* Vol. 8 (1): 39-47.
- Jain, Tamaso E, Duda, Loeffler, Sorensen and Batchelor. 2007. Angiogenesis in Brain Tumors. *Nature Publishing Group.* Vol. 4: 415-421.
- Jakobsen, Morten, Jonas, Ole, Nora, Aage, Alstrup, Niels, and Jorgen. 2020. A Pet Tracer for Renal Organic Cation Transporters, C-metformin: Radiosynthesis and Preclinical Proof of Concept Studies. *Journal of Nuclear Medicine.* Vol. 13 (10-46)
- Jazuli, D.A. 2006. *Kehidupan dalam Pandangan Al-Qur'an.* Jakarta: Gema Insani Press.
- Jensen F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry.* 2nd ed. John Willey & Sons Ltd, pp 415-416.
- Jeroen C. Verheijen, Arie Zask, 2007. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Inhibitors as Anticancer Drugs. *Drugs of the Future.* Vol. 32(6): 537-547.
- Kartasmita, Herowati R dan Gusdinar. 2010. Docking Study of Quercetin Derivatives on Inducible Nitric Oxide Synthase and Prediction of Their Absorption and Distribution Properties. *Journal of Applied Science.* Vol. 10 (23) 3098-2104.

- Katno Dan Pranomo S. 2017. *Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Balai Penelitian Obat Tawangmangu. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada [Pree Release]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Katzung, B.G. 1992. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kemenkes. 2017. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tumor Otak*. Jakarta: Dinas Kesehatan Indonesia.
- Kesuma Dan Juanda. 2015. Pemeriksaan Metode Iva (Inspeksi Visual Asam Asetat) untuk Pencegahan Kanker Serviks. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. Vol. 2. (2): 169-174.
- Kesuma, Siswandono, Purwanto, dan Hardjono. 2018. Uji *in silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan *N*-(Benzoil)-*N'*-fenilitiorea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. Vol. 1 (01-10).
- Kim dan Lee. 2009. Brain Angiogenesis in Developmental and Pathological Processes: Mechanism and Therapeutic Intervention in Brain Tumors. *FEBS Journal*. Vol. 279: 4653-4664.
- Kim, Paul A, Evan, Jie C., Gang Fu, Asta G, Lianyl, Jene Sigian, Benjamin, Shoemaker, Jiyao Wang, Bo, Jian Z., Stephen. 2015. PubChem Substance and Coumpund Database. *Nucleic Acids Research Access Published*. Vol. 1 (22).
- Korolkovas, A. 1970. *Essentials of Molecular Pharmacology: Background for Drug Design*. New York: Wiley-Interscience.
- Kuntala N, Telu J, Anireddy J, dan Pal S. 2017. A Brief Overview on Chemistry and Biology of Benzoxepine. *Letters in Drug Design & Discovery*. Vol. 14 (1-13).
- Lailaturrohmah, Senja, P., Indah, F., Thoriq, M., Prasetya. 2016. Asuhan Keperawatan Klien dengan Tumor Otak (Glioblastoma, Meningioma, dan Cerebral Metastase). Surabaya: UNAIR Press.
- Lajnah Pentashih al-Qur'an. 2009. Tafsir al-Qu'an Tematik: Kesehatan dalam Prespektif al-Qur'an. Jakarta: Lajnah Pentashihan al-Qur'an.
- Lee, K.-W. Jeong, Y. Lee, J.Y. Song, M.S. Kim, G.S. Lee, Y. Kim. 2010. Pharmacophore Modeling and Virtual Screening Studies for New VEGFR-2

Kinase Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 45. 5420-5427.

Lehninger. 2005. *Dasar-Dasar Biokimia I*. Jakarta: Erlangga.

Lestari, T. 2015. Studi Interaksi Senyawa Turunan 1, 3-Dibenzoiltiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol. 7 (3): 163-169.

Lewis, D. F.; Eddershaw, P. J.; Goldfarb, P. S.; Tarbit, M. H. 1996. Molecular modelling of CYP3A4 from an alignment with CYP102: Identification of key interactions between putative active site residues and CYP3A-specific chemicals. *Xenobiotica*. Vol. 26: 1067-1086

Lipinski, Christopher A., Lombardo, Franco, Dominy, Beryl W., and Feeney, Paul J. 2001. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Elsevier: Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 46, 3-26.

Li, A.P. 2001. Screening for Human ADME/Tox Drug Properties in Drug Discovery. *Drug Disc. Today*. Vol. 6: 357-366

Lodish H, Berk A, Zipursky, Matsudaira, Baltimore, and Daenel J. 2000. *Molecular Cell Biology 4 Ed*. New York: WH Freeman Company.

Louis. 2006. Molecular Pathology of Malignant Gliomas. *Annu Rev Pathol*. Vol. 1 (97).

Lozano, J. J.; Pastor, M.; Cruciani, G.; Gaedt, K.; Centeno, N. B. 2000. 3D-QSAR methods on the basis of ligand-receptor complexes. Application of COMBINE and GRID/GOLPE methodologies to a series of CYP1A2 ligands. *J. Comput.-Aided Mol*. Vol. 14: 341-353.

Macias, Torres A, Jose LG, Rosa M, Varela, Alvarez, Molinillo. 2002. Bioactive Terpenoids from Sunflower Leaves cv Peredovick. *Phytochemistry*. Vol. 61 (687-692).

Mahato, S.B., S.K., Sarkar, G. Poddar. 1997. Triterpenoid Saponin. *J. Phytochem*. Vol.27: 3037-3067.

Malgorzata, N., Drwal, Priyanka, Mathias, D., Matin, R. Robert. 2014. Protox: A Web Server for the *In Silico* Prediction of Rodent Oral Toxicity. *Nucleic Acids Research*. Vol. 1 (1).

- Mannhold, R., Poda, G. I., Ostermann, C, and Tetko. 2009. Calculation of Molecular Lipophilicity: State of the Art and Comparison of Log P Methods on More Than 96.000 Compounds. *Joutrnal of Pharmaceutical Science*. Vol. 98(3): 861-893
- Mannhold, R., Poda, G. I., Ostermann, C, and Tetko. 2009. Calculation of Molecular Lipophilicity: State of the Art and Comparison of Log P Methods on More Than 96.000 Compounds. *Joutrnal of Pharmaceutical Science*. Vol. 98(3), 861-893
- Manual Molegro Virtual Docker. 2013. *Molegro Virtual Docker*. Molegro: CLC Bio Company.
- Marcou dan Rognan. 2007. Optimizing Fragment and scaffold *docking* by use of molecular interaction fingerprint. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol. 47 (1): 195-207.
- Marita, Nurhasanah and Sanubari. 2014. Identifikasi Tumor Otak Menggunakan Jaringan Syaraf Tiruan Propagasi Balik pada Citra CT-Scan Otak. *Prisma Fisika*. Vol. 5 (3): 117-121.
- Mealey, Waiting, Rauning, Schmidt and Nelson. 2010. Oral Bioavaibility of P-gp Substrat Drugs do not Differ Between ABCB1-1A and ABCB1 Wild Type Dogs. *Journal of Wet Pharmacol Therapy*. Vol. 33 (453-460)
- Mohammed and El-kadi. 2012. P-glycoprotein Effect on Drugs Pharmacokinetics and Drug-drug Interactions and Their Clinical Implication. *Libyan J Pharm and Clin Pharm*. Vol.1 (48154)
- Morrison, R.T. & Boyd, R. N. 2002. Organic Chemistry. Sixth Edition. New Delhi: Prentice-Hall of India.
- Mugge I, Heald SL, Britтели. 2001. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. *J Med Chem*. Vol. 44 (12): 1841-1846.
- Murray, Robert K. 2009. *Biokimia Harper edisi 27*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Muti'ah Dan Rahmawati, 2014. *Potensi Ekstrak Daun Widuri (Calotropis Giganteol) Sebagai Obat Antikanker Fibrosarkoma*. Malang: Uin-Maliki Press.
- Muti'ah. 2020. Prediksi Profil Farmakokinetik Senyawa Heliannuol Pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus L.*) *In Silico*. *Journal of Islamic Pharmacy*. Vol.1 (2).

- Myshkin, E., Brennan, R., Khasanova, T. 2012. Prediction of Organ Toxicity Endpoints by QSAR Modeling Based on Precise Chemical-Histopathology Annotations. *Chem Biol Drug*. Vol. 80: 406-416.
- Ndombera, Maiyoh G, Tuei. 2019. Pharmacocinetics, Physicochemical and Medicinal Properties of N-Glycoside Anticancer Agent more Potent than 2-Deoxy-D-Glucose in Lung Cancer Cells.
- Neuwelt, E. A. 2004. Mechanisms of Disease: The Blood–Brain Barrier. *Neurosurgery*. Vol. 54: 131–140. *Journal of Cancer Science and Research: Open Access*. Vol. 6 (1): 1-8.
- Nigam, Wei, Bush, Joening, Blantz, Vibha. 2015. Handling of Drug, Metabolites, and Uremic Toxin by Kidney Proximal Tubule Drug Transportes. *Clinical Journal of The Americans Society of Nephtology*. Vol. 10 (2039-2049)
- O'Brien, P. J., Irwin, W., Diaz, D. 2006. High Concordance of Drug Induced Human Hepatotoxicity With in Vitro Cytotoxicity Measured in A Novel Cell Based Model Using High Content Screening. *ArchToxicol*. Vol. 80: 580-604.
- Okamoto K., Kawada, M.I., Jestel A., Konig K., Funahashi Y., Matsushima T., Tsuruoka A., Inaoue A., and Matsui J., 2015. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealedby Biochemical Characterization. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. Vol. 6. 89 -94.
- Orofino K, Grootjans S, Biavatti, Vandenaabeele, D'Herde. 2012. Sesquiterpene Lactonea as Drugs with Multiple Targets in Cancer Treatment. *Focus on Parthenolide, Anticancer Drugs*. Vol. 23: 883-896.
- Oxtoby, David. 2001. *Prinsip Kimia Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Pal. 2011. Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Seeds in Health and Nutrition. *Nuts and Seeds in Health and Disease Preventive*. Vol. 130: 1097-1106.
- Paterson, D.A., Conradi, R.A., Hilgers, A.R., Vidmar, T.J., and Burton, P.S. 1994. A nonaqueous partitioning system for predicting the oral absorption potential of peptides. *Quant. Struct.-Act. Relat*. 13:4-10.
- Pelkonen, O., Turpeinen, M., dan Raunio, H. 2011. In Vivo In Vitro In Silico Pharmacokinetic Modelling in Drug Development. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 50 (8): 483-491.

- Persatuan Ulama' Tafsir. 2010. Tafsir al-Mukhtasar. Riyadh: Markaz Tafsir Lid Diraasatil Qur'aniyyah.
- Pires, Bllundell, dan Ascher. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Jurnal of Medicinal Chemistry*. Vol. 12 (35).
- pkCSM. Theory - How to interpret pkCSM results [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/theory>
- Plawiak, U. R. Acharya. 2019. Novel Deep Genetic Ensemble of Classifiers for Arrhythmia Detection Using ECG Signals. *Neural Computing and Applications*. Vol. 1 (25).
- Pollastri, Michael P. 2010. Overview on The Rule of Five. *Current Protocols in Pharmacology*. Vol. 9. 12 (1-9).
- Potter dan Perry. 2005. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan: Konsep, Proses dan Praktik ed 4*. Jakarta: EGC
- Prabhu, Frederick H., Robert L., and Timothy J. Sanpe. 2014. Small-molecule Clinical Trial Candidate for The Treatment of Glioma. *Drug Discovery Today*. Vol. 07 (2).
- Prasanna dan Doerksen. 2009. Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Journal of Current Medicinal Chemistry*. Vol. 16 (21-41).
- Prasetya, T. 2011. *Simulasi Dinamika Molekul Kompleks Histone Deacetylase (HDAC) kelas II Homo sapiens dengan SAHA dan Turunannya sebagai Inhibitor Kanker Serviks*. Depok: Departemen Kimia FMIPA UI.
- Prasojo, Hartanto, Yuniarti N, Ikawati Z, Istyastono. 2010. Docking of 1-Phenylsulfonamide-3-Trifluoromethyl-5-parabromophenyl-pyrazole to cyclooxygenase-2 Using Plants. *Indonesian Journal of Chemistry*. Vol. 10 (3): 348-51.
- Prastiwi T, and Febri. 2012. Kualitas Hidup Penderita Kanker. *Jurnal Developmental and Clinical Psychology*. Vol. 1 (1).
- Priyanto. 2009. *Toksikologi: Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Resiko*. Depok: Leskonfi.
- Purba, Michael. 2007. *Kimia*. Jakarta: Erlangga.

- Puspaningtyas A. 2013. Molecular Docking using Molegro Virtual Docker (MVD) On Water Extrac of Guava Fruit (*Psidium guajava* Linn) and Sweet Orange (*Citrus sinensis* Peels) as Inhibitor On Enzyme Tyrosine As Positive Control Of Whitening Agent. *JKTI*. Vol. 15(1): 31-39.
- Purwanto, 2011. Islam Mengutamakan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi. *Jurnal Sositologi*. Vol. 10: 1043-1060.
- Ratnavali G, Devi, K., Sri, B., Raju, Sirisha. 2011. An Attempt to Screen Top Colorectal Cancer Drugs by Using Molegro Virtual Docker. *Scholars Research Library*. Vol. 2 (1): 114-126.
- Raunio, H. 2011. In Silico Toxicology: Non Testing Methods. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 2 (33): 1-8.
- Remko, Andrej Bohač, Lucia Kovačikova. 2011. Molecular Structure, pKa, Lipophilicity, Solubility, Absorption, Polar Surface Area, and Blood Brain Barrier Penetration of Some Antiangiogenic Agents. *Struct Chem*. Vol. 22:635–648.
- Roberts DW, Mekenyan OG, Dimitrov SD, Dimitrova GD. 2013. What Determines Skin Sensitization Potency-Myths, Maybes and Realities. Part 1. The 500 Molecular Weight Cut-Off. *Contact Dermatitis*. Vol. 68: 32–41.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung: ITB.
- Rose P, Prillc, altunkaya, Bi, Anthony R, Cole Lulgi, Jose M, Shuchismita, Zukang, Rachel, David S, Goodself, Brian Hudson, Tara, Robert L, Ezra P, Christopher, Alexander, Srephen. 2016. The RCSB Protein Data Bank: Integrative View of Protein, Gene and 3D Structural Information. *Nucleic Acid Research Advance Acces*. Vol. 1 (27).
- Ruswanto, Siswandono, Richa, M., Tita, N., Tresna, L. 2017. Molecular Docking of 1Benzoyl-3-methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Vol. 9(5): 680-684.
- Rusyn and G.P. Daston. 2010. Computational toxicology: Realizing the promise of the toxicity testing in the 21st century, *Environ. Health Perspect*. Vol. 118: (1047–1050).

- Saeed, A., Rehman, S., Channar, P.A., Larik, F.A., Abbas, Q., Hassan, M., Raza, H., Flörke, U., Seo, S-Y., 2017. Long Chain 1-Acyl-3-Arylthioureas as Jack Bean Urease Inhibitors, Synthesis, Kinetic Mechanism and Molecular Docking Studies). *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. Vol. 77: 54-63).
- Saini S, Sharma S. 2013. Antidiabetik Effect *Heliantus annus*, Seeds Ethanolic Extract in *Streptozotocitinamide* Induced Type 2 Diabetes Melitus. *Int. J Pharm Sci*. Vol. 5 (2): 382-387.
- Sahud, Farida, and Siswandono. 2018. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* 1-Benzil-3-Benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor ALK. *Jornal Farmasi*. Vol. 1 (1).
- Seno, Mochtar, C.A, Umbas, R., 2011. Terapi Sistemik Terkini pada Karsinoma Ginjal Metastatik. *Indonesian Journal of Cancer*. Vol. 5 (3).
- Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, Licitra L, Eschenberg MJ, Sun YN and Juan T. 2008. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N. Engl. J. Med*. Vol. 359: 31-42.
- Shibuya, L. Claesson-Welsh. 2006. Signal transduction by VEGF Receptors in Regulation of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Experimental Cell Research*. Vol. 312: 549-560.
- Shihab, Quraish. 2002. *Tafsir Al-Misbah (Pesan, Kesan dan Kesorasian AlQur'an)*. Jakarta: Lentera Hati.
- Shin, Kang Young, No Kyoung. 2016. Predicting ADME Properties of Chemicals. *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 8 (61-69)
- Shukla K, Sonowal H, Saxena A, and Ramana. 2019. Didymin by Suppressing NF-Kb Activation Prevents VEGF-Induced Angiogenesis In Vitro And In Vivo. *Journal of Vascular Pharmacology*. Vol. 115 (18-25).
- Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. 2016. Cancer statistics. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 66 (7-30).
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal I, Edisi Kedua*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sousa, S. F, Fernandes, P. A., Ramos, M. J. 2006. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins*. Vol. 65 (1):15-26.

- Stoll, F.; Göller, A.H.; Hillisch, A. 2011. Utility of Protein Structures in Overcoming ADMET-Related Issues of Drug-Like Compounds. *Drug Discov. Today*. Vol.16, 530-538.
- Sulaiman, Muhammad. 2002. *Zabdatut Tafsir Min Fathil Qodir*. Madinah: Darul Haq.
- Syamsul, E.S. 2015. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) Terhadap Mencit Putih. *Jurnal Imiah Manuntung. Akademi Farmasi Samarinda*.
- Talo, U. B. Baloglu, Ö. Yıldırım, U. R. Acharya. 2019. Application of Deep Transfer Learning for Automated Brain Abnormality Classification Using Mr Images. *Cognitive Systems Research*. Vol. 54: 176–188.
- Tandle A, Blazer DG III & Libutti SK. 2004. Antiangiogenic Gene Therapy of Cancer: Recent Developments. *J Transl Med*. Vol. 2 (22).
- Tang Y., and Marshall, G., 2011. *Drug Design and Discovery: Virtual Screening for Lead Discovery (1-5)*. New York: Humana Press.
- Temirak, Mona, and Mahmoud. 2012. Anti-Cancer Agent in Medicine Chemistry. Vol. 12 (0)
- Thomson, R and Christensen, MH. 2006. MolDock A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. *J. Med Chem*. Vol. 49 (11): 33315-3321.
- Toropov, A. A., Toropova, A. P. and Benfenati, E. 2009. Simplified Molecular Input Line Entry System- Based Optimal Descriptors: Quantitative Structure-Activity Relationship Modeling Mutagenicity Of Nitrate Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Chemical Biology and Drug Design*. Vol. 73(5): 515–525.
- Utama. 2003. *Peranan Bioinformatika dalam Dunia Kedokteran*. Jakarta: UI Press.
- Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. 2002. Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem*. Vol. 45 (12): 2615-2623.
- Vyavyan and Looper. 2000. Total Synthesis of *Heliannuol D* an *Allelochemical* from *Helianthus annuus*. *Tetrahedron Letters*. Vol. 21 (1151-1154)
- Wang, Y.K., Hong, Y.J., Wei, M., Zhao, Y.W., Huang, Z.Q., Chen, R.Z.C., dan Chen, H.Z.C. 2010. Curculigoside Attenuates Human Umbilical Vein Endothelial Cell Injury Induced By H₂O₂. *J. Ethnopharmacology*. Vol. 132:233– 239.

- Wang and Bryan. 2018. Proximal Tubular Secretary Clearance A Neglected Partner of Kidney Function. *Clinical Journal of The American Society of Nephology*. Vol. 13 (1291-1297)
- Wardiyah, 2016. Kimia Organik. Jakarta Selatan: Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Wen dan Kesari. 2008. Malignant Gliomas in Adult. *N Engg J Med*. Vol. 359: 492-507.
- Wilm, A., Kuhn, J., Kirchmair. 2018. Computational Approaches for Skin Sensitization Prediction. *Critical Reviews in Toxicology*. Vol. 10 (40).
- Wulandari, EK. 2010. *Karya Pascasarjana Kimia: Analisis Interaksi Histone Deacetylase (HDAC) Kelas II Homo sapiens dengan Suberollanilide Hydroxamic Acid (SAHA) dan Trichostatin A (TSA)*. Depok: Departemen FMIPA UI.
- Xie, Q.C. 2010. *Exploiting PubChem for Virtual Skringing*. NIH Public Acces.
- Yancopoulos, S Davis, Gale J, Rudge, Wiegand, J Holash, 2000. Vasculaar-specific Growt Factor and Blood Vessel Formation. *Nature* 407. Vol. 242 (248).
- Young C. 2009. *Computational Drug Design, a Guide for Computational and Medicinal Chemist*. New York: Ohn Willet and Sons.
- Zhang, Won, Y, Ong, Shen M. 2005. Anticancer Potential of Sesquiterpene Lactones Bioactivity and Moleculer Mechanisms, *Curr. Med Chem. Anticancer Agent*. Vol. 5: 239-249.