

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *ELEUTHERINE*, *ISOELEUTHERINE*,
ELEUTHINONE DAN *ELECANACINE* PADA BAWANG DAYAK
(*Eleutherine palmifolia* (L.)) TERHADAP RESEPTOR *B-CELL*
LYMPHOMA 2 DAN *CASPASE-3***

SKRIPSI

Oleh :

TOPAZ ARGADIYAN ADZAN

NIM. 16670033



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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *ELEUTHERINE*, *ISOELEUTHERINE*,
ELEUTHINONE DAN *ELECANACINE* PADA BAWANG DAYAK
(*Eleutherine palmifolia* (L.)) TERHADAP RESEPTOR *B-CELL*
LYMPHOMA 2 DAN *CASPASE-3***

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).

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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *ELEUTHERINE*, *ISOELEUTHERINE*,
ELEUTHINONE DAN *ELECANACINE* PADA BAWANG DAYAK
(*Eleutherine palmifolia* (L.)) TERHADAP RESEPTOR *B-CELL*
LYMPHOMA 2 DAN *CASPASE-3***

SKRIPSI

Oleh:

Topaz Argadiyan Adzan
NIM. 16670033

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Pembimbing 1

Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.
NIP. 19890416 20170101 2 123

Pembimbing 2

Alif F. Firdausy, M.Biomed., Apt.
NIP. 199206072019031017

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *ELEUTHERINE*, *ISOELEUTHERINE*,
ELEUTHINONE DAN *ELECANACINE* PADA BAWANG DAYAK
(*Eleutherine palmifolia* (L.)) TERHADAP RESEPTOR *B-CELL*
LYMPHOMA 2 DAN *CASPASE-3***

SKRIPSI

Oleh:

Topaz Argadiyan Adzan
NIM. 16670033

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

Ketua Penguji : Alif Firman Firdausy, M.Biomed., Apt.

NIP. 199206072019031017

Anggota Penguji : 1. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin., Apt.

NIDT. 19930130 20180201 2 203

2. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.

NIP. 19800203 200912 2003

3. Ach. Nasichuddin M.A.

NIP. 19730705 200003 1 002



Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



Abdul Hakim, M.F.I., M.Farm., Apt.
NIP. 19761214 200912 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Topaz Argadiyan Adzan

NIM : 16670033

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Studi *In Silico* Senyawa *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* dan *Elecanacine* pada Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)) terhadap Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* dan *Caspase-3*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil karya saya, kecuali dengan mencantumkan sumber kutipan pada daftar pustaka. Apabila suatu hari nanti terdapat pembuktian bahwa skripsi yang saya kerjakan merupakan hasil jiplakan maka saya bersedia menerima sangsi atas perbuatan saya.

Malang, 22 Juni 2020
Yang membuat pernyataan,



Topaz Argadiyan Adzan
NIM : 16670033

MOTTO

Terus Belajar untuk membuka pikiran karena di dunia ini banyak hal yang harus dimengerti.

Jangan pernah berfikir terlalu rumit tentang sebuah kerumitan hingga kerumitan itu membuatmu rumit.



LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan memanjatkan Syukur Alhamdulillahirobbil'aalamiin kepada Allah SWT yang telah memberi rahmat yang tak terhingga, tak lupa juga Sholawat serta Salam kepada baginda Nabi Muhammad SAW sehingga bisa terselesaikan Skripsi ini.

Dengan rasa Syukur, Skripsi sederhana ini saya persembahkan kepada :

1. Kedua orang tuaku serta kedua adikku yang telah menjadi penyemangat untuk selalu berusaha dan memberikan yang terbaik untuk menyelesaikan perkuliahan, serta terimakasih atas do'a do'anya sehingga terselesaikan skripsi.
2. Kepada ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt dan bapak Alif Firman Firdausy, M.Biomed., Apt terimakasih atas masukan serta bimbingannya untuk menyelesaikan skripsi ini. Kemudian terimakasih juga kepada ibu Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin., Apt sebagai penguji utama dan bapak Ach. Nasichuddin M.A. sebagai penguji agama atas segala masukan untuk skripsi ini.
3. Terimakasih kepada Fima Aska Syahdida yang telah memberi semangat dibangku perkuliahan.
4. Terimakasih kepada teman-teman kontrakan seperjuangan yang telah menemani dari awal dan terimakasih telah memotivasi, telah menghibur, semoga terus diberikan kebaikan kepada kita semua.
5. Terimakasih kepada teman-teman Farmasyifa 2016 telah menemani dalam suka dan duka. Teman teman seperjuangan *in silico project* terimakasih atas motivasi yang telah diberikan.
6. Dan yang terakhir saya ucapkan terimakasih atas semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah *robbil alamin*, dengan penuh rasa syukur penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Studi In Silico Senyawa *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* dan *Elecanacine* pada Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.)) terhadap Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* dan *Caspase-3* ” dengan baik. Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan semesta alam baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa cahaya yang terang benderang berupa Islam. Skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program Strata-1 (S-1) Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang, sehingga penulis berusaha sebaik-baiknya dalam menyelesaikan tugas ini. Tidak lupa penulis haturkan banyak ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini.

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof.Dr.dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Bapak Abdul Hakim, S.Si.M.PI.,M.Farm.,Apt selaku ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt. sebagai dosen pembimbing I, yang telah memberi arahan dalam penulisan naskah skripsi.
5. Bapak Alif Firman Firdausy, S.Farm, M.Biomed., Apt. selaku dosen pembimbing II, yang telah memberikan bimbingan selama penulisan naskah skripsi ini.
6. Bapak dan Mamak yang tercinta, yang selalu memberikan restunya serta dan do'anya sehingga dapat mencapai tahap skripsi ini.

7. Kedua adik penulis yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
8. Segenap dosen serta teman-teman Program Studi farmasi yang telah memberikan dorongan semangat bagi penulis untuk menjalankan program skripsi.

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

Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 22 Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN

HALAMAN MOTTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR

DAFTAR ISI.....i

DAFTAR TABEL.....iii

DAFTAR GAMBAR.....iv

DAFTAR SINGKATAN.....vi

ABSTRAK.....vii

BAB I PENDAHULUAN.....1

1.1 Latar

Belakang.....1

1.2 Rumusan

Masalah.....6

1.3

Tujuan.....7

1.4 Batasan Masalah.....7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....9

2.1 Bawang

Dayak.....9

2.2 Kandungan Bawang

Dayak.....11

2.3 Naphtoquinones.....12

2.4 Kanker.....

.14

2.4.1 Pengertian Kanker.....14

2.4.2 Etiologi dan Patofisiologi

Kanker.....18

2.4.3 Jenis Kanker.....19

2.5 Reseptor *Caspase-3*.....19

2.6 Reseptor *B-cell lymphoma*

.....20

2.7 Mekanisme Apoptosis pada *Caspase-3* dan *B-cell lymphoma*

.....21

2.8 Anjuran Berfikir dalam

Alqur'an.....	24			
2.9 Penambatan Molekul (Docking Molecule).....	29			
2.10 Molegro Virtual Docker.....	30			
2.11 Interaksi Obat Reseptor.....	32			
2.11.1 Ikatan Kovalen.....	32			
2.11.2 Ikatan Ionik.....	32			
2.11.3 Ikatan Dipol-dipol.....	32			
2.11.4 Hidrogen.....	33			
2.11.5 Ikatan Van der Wals.....	34			
2.11.6 Ikatan Hidrofobik.....	35			
2.12 Lipinski.....	36			
2.13 Toksisitas.....	37			
2.14 ChemDrawUltra.....	38			
12.0.....	38			
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	39			
3.1 Kerangka Konseptual.....	39			
3.1.1 Bagan.....	39			
3.1.2 Uraian.....	40			
3.2 Hipotesis.....	41			
BAB IV METODE PENELITIAN.....	43			
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	43			
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	43			
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	43			
4.4 Alat dan Bahan.....	50			
4.4.1 Alat.....	50			
4.4.2 Bahan.....	50			
4.4.2.1 Struktur senyawa.....	50			
4.4.2.2 Struktur Reseptor Caspase-3 (2XZT).....	51			
4.4.2.3 Struktur Reseptor B-cell lymphoma.....	2			

(4MAN).....	52
4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian.....	54
4.5.1 Skema Kerja.....	54
4.5.2 Prosedur Penelitian.....	55
4.5.2.1 Preparasi Ligan.....	55
4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor.....	55
4.5.2.3 Docking.....	55
4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas.....	56
4.6 Analisis Data.....	57
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	59
5.1 Pengunduhan Protein.....	60
5.2 Pembuatan Struktur 2D, Struktur 3D, Kode SMILES dan Penentuan Energi Minimal	61
5.3 Hasil Docking dan Analisi Asam Amino.....	65
5.3.1 Hasil Preparasi Protein.....	66
5.3.2 Hasil Penemuan Cavity (Lubang).....	66
5.3.3 Pengaturan Molegro Virtual Docker.....	68
5.3.4 Hasil Validasi Reseptor 6BFO dan 6QGK.....	68
5.3.5 Hasil Perolehan Docking.....	69
5.3.6 Hasil Prediksi Energi Ikatan.....	73
5.3.7 Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino.....	76
5.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan ADMET.....	87
5.4.1 Prediksi Sifat Fisikokimia.....	87
5.4.2 Prediksi Sifat ADME Senyawa Uji.....	88
5.4.3 Prediksi Toksisitas Senyawa Uji.....	97
5.5 Analisis Data Statistik.....	99
BAB VI PENUTUP.....	101
DAFTAR PUSTAKA.....	103

LAMPIRAN.....	112
---------------	-----

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Parameter <i>Molegro Virtual Docker</i>	45
Tabel 4.2 Parameter Fisikokimia	46
Tabel 4.3 Parameter Toksisitas	47
Tabel 4.4 Senyawa yang Diuji.....	48
Tabel 4.5 Reseptor yang digunakan	49
Tabel 5.1 Hasil penentuan energi minimal (kkal/mol) senyawa Dengan <i>MMFF94</i>	64
Tabel 5.2 Hasil code SMILES senyawa uji dan senyawa obat pembanding.....	65
Tabel 5.3 Hasil validasi dan nilai RMSD 6BFO	69
Tabel 5.4 Hasil validasi dan nilai RMSD 6Q GK.....	69
Tabel 5.5 Hasil <i>Docking score</i> ligan yang lulus skrining dengan parameter parameter yang telah ditentukan terhadap reseptor 6BFO	71
Tabel 5.6 Hasil <i>Docking score</i> ligan yang lulus skrining dengan parameter- parameter yang telah ditentukan terhadap reseptor 6Q GK.....	72
Tabel 5.7 Hasil <i>Rerank Score</i> Senyawa Uji dan Senyawa Obat Pembanding	74
Tabel 5.8 Residu asam amino yang terlibat dalam proses ikatan hidrogen dan interaksi sterik pada reseptor 6BFO	79
Tabel 5.9 Kesamaan residu asam amino yang diikat senyawa pada reseptor 6BFO.....	80
Tabel 5.10 Residu asam amino yang terlibat dalam proses ikatan hidrogen dan interaksi sterik pada reseptor 6Q GK.....	84
Tabel 5.11 kesamaan residu asam amino yang diikat senyawa pada reseptor 6Q GK.....	85
Tabel 5.12 Hasil penentuan sifat fisikokimia dan penerapan hukum lima Lipinski terhadap senyawa.....	87
Tabel 5.13 Hasil Prediksi ADME Senyawa Uji	89
Tabel 5.14 Prediksi toksisitas menggunakan <i>Protox II Online tool</i> dan <i>pkCSM</i> <i>Online tool</i>	98
Tabel 5.15 Hasil <i>Independen T Test</i> Senyawa Uji.....	100

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 (a) Keseluruhan Tanaman bawang dayak, (b) umbi bawang dayak, (c) Budidaya tanaman bawang dayak	10
Gambar 2.2 (a) Struktur <i>naphthoquinones</i> , (b) <i>eleutherin</i> , (c) <i>isoeleutherin</i> , (d) <i>eleuthinone</i> dan (e) <i>elecanacin</i>	14
Gambar 2.3 Pathway apoptosis	25
Gambar 3.1. Bagan Kerangka Konseptual	39
Gambar 4.1 (a) gambar 3D senyawa <i>Eleutherin</i> ((1R,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione), (b) gambar 3D senyawa <i>Isoeleutherin</i> ((1S,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione), (c) gambar 3D senyawa <i>Eleuthinone</i> (methyl 2-(8-methoxy-1,4-dioxo-3-(2-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetate) (d) gambar 3D senyawa <i>Elecanacin</i> ((2R,3aR,4aR,10aR)-6-methoxy-2-methyl-4,4a-dihydro-1H-naphtho[2',3':2,3]cyclobuta[1,2-b]furan-5,10(2H,3aH)dione)	51
Gambar 4.2 (a) Reseptor Caspase-3 (2XZT) tanpa Cavities, Reseptor Caspase-3 (2XZT) dengan 5 Cavities (warna Hijau)	52
Gambar 4.3 (a) Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4MAN) tanpa Cavitie, (b) Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4MAN) dengan 5 Cavitie (warna Hijau)	53
Gambar 4.4 Skema Kerja Penelitian	54
Gambar 5.1 Struktur dua dimensi <i>eleutherine</i> (a), <i>isoeleutherine</i> (b), <i>eleuthinone</i> (c), <i>elecanacine</i> (d), Docetaxel (e) dan Navitoclax (f). Struktur tiga dimensi <i>eleutherine</i> (g), <i>isoeleutherine</i> (h), <i>eleuthinone</i> (i), <i>elecanacine</i> (j), Docetaxel (k), dan Navitoclax (l)	

.....	62
Gambar 5.2 Reseptor 6BFO (a) dan Reseptor 6QGK (b)	66
Gambar 5.3 Cavities pada Reseptor 6BFO dan Cavities pada Reseptor 6QGK..	67
Gambar 5.4 Posisi terbaik senyawa uji dan senyawa obat pembanding pada reseptor 6BFO. <i>Eleutherine</i> (Warna Merah), <i>Isoeleutherine</i> (Warna Kuning), <i>Eleuthinone</i> (Warna Ungu), <i>Elecanacine</i> (Warna Biru), Docetaxel (Warna Putih), <i>Cavity</i> (Warna Hijau).....	77
Gambar 5.5 Bentuk dua dimensi ikatan Hidrogen (garis putus Biru) dan ikatan Sterik (garis putus merah) senyawa <i>eleutherine</i> (a), <i>isoeleutherin</i> (b), <i>eleuthinone</i> (c), <i>elecanacine</i> (d), dan Docetaxel (e) pada reseptor 6BFO	78
Gambar 5.6 Posisi terbaik senyawa uji dan senyawa obat pembanding pada reseptor 6QGK. <i>Eleutherine</i> (Warna Merah), <i>Isoeleutherine</i> (Warna Kuning), <i>Eleuthinone</i> (Warna Ungu), <i>Elecanacine</i> (Warna Biru), Navitoclax (Warna Putih), <i>Cavity</i> (Warna Hijau).....	82
Gambar 5.7 Bentuk dua dimensi ikatan Hidrogen (garis putus Biru) dan ikatan Sterik (garis putus merah) senyawa <i>eleutherine</i> (a), <i>isoeleutherin</i> (b), <i>eleuthinone</i> (c), <i>elecanacine</i> (d), dan Navitoclax (e) pada reseptor 6QGK.....	83

DAFTAR SINGKATAN

Å	: Amstrong
Bax	: <i>B-cell lymphoma-2-associated X protein</i>
BCL-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bid	: <i>A novel BH3 domain-only death agonist</i>
LD50	: <i>Lethal Dose 50</i>
IC50	: <i>Inhibition Concentration 50</i>
BM	: Berat Molekul
APAF-1	: <i>Apoptotic protease activating factor1</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptors</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
Log P	: Logaritma Partisi
P21	: Protein 21
P53	: Protein 53
CD95	: <i>Cluster Differentiation 95</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
SMILES	: <i>Simplified molecular input line entry specification</i>
FADD	: <i>FAS-associated death domain protein</i>
DISC	: <i>death-inducing signaling complex</i>
MDM2	: <i>Mouse double minute 2 homolog</i>
dATP	: <i>ATP-dependent manner</i>
2D	: 2 Dimensi
3D	: 3 Dimensi

ABSTRAK

Adzan, T. A. 2020. Studi In Silico Senyawa *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* dan *Elecanacine* pada Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.)) terhadap Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* dan *Caspase-3*

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

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

Bawang dayak dipercaya secara empiris dapat menyembuhkan berbagai penyakit salah satunya kanker. Golongan senyawa *naphtoquinon* yang terdapat dalam bawang dayak adalah *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* dan *Elecanacine*. Pertumbuhan sel di dalam tubuh diatur oleh kerja dari reseptor-reseptor spesifik yang ada pada tubuh, reseptor yang bekerja dalam pertumbuhan sel salah satunya adalah reseptor BCL-2 dan reseptor yang bekerja dalam kematian sel salah satunya adalah Caspase-3. Tujuan dilakukannya penelitian yakni untuk memprediksi aktivitas senyawa terhadap kedua reseptor, serta memprediksi sifat fisikokimia dan toksisitasnya. Sifat fisikokimia mengacu pada hukum lima Lipinski serta gambaran nilai ADME dari senyawa yang diprediksi dengan *pkCSM online tool*. Kemudian prediksi Toksisitas menggunakan *Protox II online tool* dan memprediksi aktivitas senyawa terhadap reseptor menggunakan *Molegro virtual docker*. Reseptor divalidasi sebelum dilakukan prediksi aktivitas dari senyawa dengan nilai RMSD kurang dari 2. Hasil menunjukan keempat senyawa memiliki sifat fisikokimia yang baik berdasarkan Hukum lima Lipinski, keempat senyawa tidak berpotensi toksik berdasarkan parameter *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*, namun *elecanacine* diprediksi dapat menyebabkan mutagen dan keempat senyawa memiliki nilai LD₅₀ pada kategori empat. Senyawa *eleuthinone* memiliki nilai *Rerank Score* yang paling rendah dari keempat senyawa dan lebih baik dari senyawa obat pembanding pada kedua reseptor, pada reseptor 6BFO sebesar -91,9142 dan pada reseptor 6QGK sebesar -84,2793.

Kata Kunci : Antikanker, Fisikokimia, Toksisitas, MVD, Bawang Dayak, Naphtoquinon, BCL-2, Caspase-3

ABSTRACT

Adzan, T. A. 2020. In Silico Study of *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* and *Elecanacine* Compounds in Dayak Onions (*Eleutherine Palmifolia* (L.)) on B-Cell Lymphoma 2 and Caspase-3 Receptors.

Mentor : (I) Dr. Roihatul Muti'ah M.kes., Apt
(II) Alif Firman Firdausy, S. Farm., M.Biomed., Apt

Classes of naphthoquinone compounds found in Dayak onions are Eleutherine, Isoeleutherine, Eleuthinone and Elecanacine. Cell growth in the body is regulated by the work of specific receptors in the body, receptors that work in cell growth, one of which is the BCL-2 receptor and receptors that work in cell death, one of which is Caspase-3. The purpose of the research is to predict the activity of compounds against the two receptors, as well as predict the physicochemical properties and their toxicity. Physicochemical properties refer to Lipinski's five laws as well as the description of ADME values of compounds predicted by the online pkCSM tool. Then predict Toxicity using the Protox II online tool and predict compound activity against the receptor using the Molegro virtual docker. The receptors are validated before predicting the activity of compounds with an RMSD value of less than 2. The results show that the four compounds have good physicochemical properties based on Lipinski's five Laws, the four compounds are not potentially toxic based on the parameters of skin sensitization, Ames toxicity and Hepatotoxicity, but elecanacine is predicted to cause mutagens and all four compounds have LD50 values in category four. The eleuthinone compound has the lowest Rerank Score of the four compounds and is better than the comparative drug compound at the two receptors, at the 6BFO receptor of -91.9142 and at the 6QGK receptor of -84.2793.

Keywords : Anticancer, Physicochemistry, Toxicity, MVD, Dayak Onions, Naphthoquinon, BCL-2, Caspase-3

مستخلص البحث

أذان طوفاس أرغاديان. 2020. الدراسة في السيليكو لمركبات *Eleutherine*، *Eleutherine palmifolia* (L.) على مستقبلية خلية ب سرطان الغدد الليمفاوية-2 وكاسبيز-3.

المشرف الأول : د. رائحة المطبعة، الماجستير
المشرف الثاني : ألف فيرمان فردوسي، الماجستير.

هناك مجموعة من المركبات التي تحتل النشاط البيولوجي كمضادة السرطان هي نفتوكينون (*naphtoquinon*). ويعتبر بصل دايك علاجا للسرطان بشكل تجريبي. مركب النفثوكينون الواردة في بصل الدايك هي *Eleutherine*، *Isoeleutherine*، *Eleuthinone* و *Elecanacine*. وبحكم عمل المستقبلات المحددة الموجودة في الجسم على نمو الخلايا، و من إحدى المستقبلات التي تعمل في نمو الخلايا هي مستقبلية خلية ب سرطان الغدد الليمفاوية-2 (BCL-2)، في حين المستقبلية التي تعمل على تتميت الخلايا هي كاسبيز-3 (*Caspase-3*). الهدف من هذا البحث هو التنبؤ بنشاط المركبات على مستقبلتين، وكذلك التنبؤ بالخصائص الفيزيائية الكيميائية والسمية. أشارت الخصائص الفيزيائية الكيميائية إلى القواعد الخمسة لينسكي، بالإضافة إلى صورة عامة من قيمة ADME للمركبات التي تم تنبؤها بأداة *pkCSM online tool*. ثم التنبؤ بالسمية بأداة *Protox II online tool* والتنبؤ بنشاطها على المستقبلين باستخدام *Molegro Virtual Docker*. يتم التحقق من صحة المستقبلين قبل إجراء التنبؤ بنشاط المركبات على قيمة RMSD أقل من 2. أظهرت النتائج أن المركبات الأربعة لها خصائص فيزيائية كيميائية جيدة، بناءا على القواعد الخمسة لينسكي، وليست سامة نظرا إلى معايير التوعية بالبشرة (*Skin Sensitization*)، وسمية أميس (*Ames toxicity*)، وسمية الكبد (*Hepatotoxycity*)، ولكن من المتوقع أن *eleuthinone* تسبب مطفرا (*mutagen*). والمركبات الأربعة لها قيمة LD50 في الفئة الرابعة. المركب *eleuthinone* لديه أقل قيمة درجة متوسطة (*Rerank Score*) من غيرها، وأفضل من مركب الأدوية المقارن على المستقبلتين؛ مستقبلية BFO6 بمعدل 91.9142 و مستقبلية QGK6 بمعدل -84.2793.

الكلمات الرئيسية: مضادة السرطان، الفيزيائية الكيميائية، السمية، MVD، بصل دايك، نفتوكينون، خلية ب سرطان الغدد الليمفاوية-2 (BCL-2)، كاسبيز-3 (*Caspase-3*).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan dari pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan sehingga berbahaya bagi penderita kanker tersebut (WHO, 2018). Kanker juga merupakan penyakit tidak menular yang dapat menyebabkan kematian terbanyak ke-2 secara global. Menurut World Health Organization (WHO) 8,8 juta kematian pada tahun 2015 terjadi akibat kanker (Kemenkes RI, 2018).

Berdasarkan data profil mortalitas kanker (*Cancer Mortality Profile*), kanker payudara, kanker prostat, dan kanker paru merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi di Indonesia, yaitu berturut-turut sebesar 43,3%, 30,7%, dan 23,1%. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker di Indonesia mencapai 195.300 orang dengan prevalensi kematian terbanyak pada laki-laki sebanyak 103.100 orang dan perempuan mencapai 92.200 orang. Kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi (Kemenkes RI, 2015).

Kanker dapat menyerang pada berbagai lapisan masyarakat mulai dari anak-anak, orang dewasa, pria maupun wanita (Mardiana, 2009). Terjadinya kanker semakin meningkat oleh karena pertumbuhan dan penuaan populasi, serta meningkatnya prevalensi. Ada dua faktor resiko paling berpengaruh terhadap fenotip dari kanker yakni faktor endogen dan eksogen. Faktor endogen terkait

dengan mutasi gen dan faktor eksogen terkait dengan gaya hidup seperti merokok, pola makan yang buruk, ketidakaktifan fisik, dan perubahan reproduktif (termasuk paritas yang lebih rendah dan usia lanjut pada kelahiran pertama) yang terkait dengan urbanisasi dan pembangunan ekonomi (Boland, 2005; Torre, 2015).

Faktor-faktor tersebut dapat mengubah keseimbangan pertumbuhan sel dalam tubuh manusia, dimana pada kanker salah satu reseptor yang bertanggung jawab dalam menjaga keseimbangan pertumbuhan sel adalah reseptor-reseptor yang tergolong dalam family BCL-2 , yakni : reseptor BCL-2 sebagai antiapoptosis dan Bax sebagai proapoptosis. Kanker terjadi karena ketidakseimbangan fungsi antara BCL-2 dan Bax, dimana reseptor BCL-2 terlalu banyak menginduksi terjadinya pembelahan sel sedangkan reseptor Bax tidak maksimal dalam menginduksi terjadinya apoptosis sehingga yang terjadi adalah pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan menjadi kanker. Selain itu, terdapat reseptor *caspase-3* yang berfungsi dalam meregulasi caspase lain seperti procaspase-6 dan 7 yang memberikan amplifikasi terhadap kerusakan seluler dengan memecah berbagai macam substrat, diantaranya enzim perbaikan DNA seperti *poly-ADP Ribose Polymerase (PARP)*, dan *DNA* protein kinase (Rastogi, 2009). Produk *caspase-3* ini memiliki jalur yang sama dengan Bax sehingga pada penyakit kanker reseptor *caspase-3* ini tidak bekerja dengan normal (Rastogi, 2009; Lubis, 2018).

Setiap penyakit pasti memiliki obat, sama halnya dengan kanker ini. Obat salah satunya dapat berasal dari ekstrak tanaman. Ekstrak dapat diisolasi komponen aktifnya maupun digunakan secara langsung tanpa adanya proses

isolasi. Hal ini tergantung dari peneliti yang ingin mendesain bagaimana obat tersebut dapat bermanfaat, sesuai dengan Alqur'an surah An Nahl ayat 11 yang yakni:

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ (١١)

Artinya : “Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanaman ; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan”.

Dalam Tafsir Al-Wajiz disebutkan bahwa pada surah An Nahl ayat 11 terdapat kandungan yang berisi tentang keutamaan berfikir, memahami tanda-tanda kekuasaan Allah, dan menggunakan akal, jika seorang hamba tidak berpikir, ia tidak akan mendapatkan petunjuk untuk mengetahui kebenaran yang diperintahkan, yaitu *ma'rifatullah* (mengenal Allah) agar ia hanya beribadah kepada-Nya dengan berdzikir dan syukur (Az-Zuhaili: 2001).

Berdasarkan Firman Allah dalam tafsir Al- Wajiz (2001), peneliti berupaya untuk berfikir tentang bagaimana pemanfaatan suatu tanaman sebagai obat yang bermanfaat. Obat merupakan suatu media bagi manusia dalam melakukan upaya penyembuhan penyakit. Allah menurunkan kesembuhan dalam bentuk senyawa aktif pada tumbuhan. Senyawa aktif tersebut dapat dijadikan obat yang berguna untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Oleh karena itu, manusia harus senantiasa berfikir bagaimana agar dapat diproduksi suatu obat yang cocok untuk suatu penyakit menggunakan senyawa aktif yang diciptakan oleh Allah dalam tumbuhan tertentu.

Menurut Mutiah (2019) salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan

untuk membantu menyembuhkan kanker adalah tanaman bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)). Menurut Lestari (2018) fraksi kloroform dari tanaman bawang dayak memiliki nilai IC_{50} pada sel kanker L₁₂₁₀ adalah sebesar 9.56 ppm, nilai tersebut termasuk nilai aktivitas kanker yang tinggi. Menurut Fitri (2014) ekstrak etil asetat dari bawang dayak memiliki kemampuan menghambat kanker payudara dengan nilai IC_{50} sebesar 147.124 μ g/ml. Pengujian ekstrak etanol bawang dayak pada sel kanker kolon HT29 *colon carcinoma* memiliki nilai LC₅₀ sebesar 3.125 mg/mL (Yusni, 2009). Ekstrak Bawang dayak diduga dapat menghambat sel kanker melalui jalur ekstrinsik yakni perubahan ekspresi protein p53. Peningkatan ekspresi p53 dapat menghambat pertumbuhan sel melalui inaktivasi BCL-2. akan berpengaruh pada reseptor famili *B-cell lymphoma* 2. Selain itu, ekstrak bawang dayak diduga memiliki aktivasi antikanker pada jalur apoptosis Bax yakni mekanisme aktivasi caspase-3 yang menginisiasi apoptosis sel kanker (Lubis, 2018; Putri, 2019; Rastogi, 2009).

Efek antikanker yang ditimbulkan oleh bawang dayak tersebut diperoleh dari aktivitas senyawa yang terkandung di dalamnya. Senyawa metabolit sekunder yang biasa ditemui dalam umbi bawang dayak antara lain adalah : *dihydroisoeleutherin*, *elecanacin*, *eleucanarol*, *eleutherin*, *eleutherinol*, *eleutherinoside*, *eleutherol*, *eleuthinone*, *eleuthoside*, *eleuthraquinone*, *hongconin*, *isoeleutherin*, *isoeleutherol*, *karwinaphthol*, *Isoliquiritigenin*, *Oxyresveratrol* (Alves *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2018; Insanu dkk, 2014; Mutiah dkk, 2019). Di antara senyawa yang terkandung dalam umbi bawang dayak tersebut, salah satu golongan senyawa yang diketahui memiliki bioaktivitas sebagai antikanker adalah

naphthoquinon (Babula *et al.*, 2005). Senyawa yang termasuk kedalam golongan *naphthoquinone* pada umbi bawang dayak yakni *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* (Insanu dkk., 2014).

Dalam rangka penemuan obat tradisional, dibutuhkan metode uji aktivitas baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Namun untuk melakukan kedua model pengujian tersebut dibutuhkan waktu dan biaya yang cukup besar serta relatif sulit untuk dilakukan. Untuk meminimalisir kegagalan dalam kedua uji tersebut maka diperlukan penelitian pendahuluan secara *in silico*. Data yang diperoleh selanjutnya dapat dijadikan dasar penelitian *in vitro* dan *in vivo*.

Dalam penelitian kali ini, penulis berencana mempelajari aktivitas antikanker senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* yang terkandung dalam Bawang Dayak secara *in silico*. Metode *in silico* yang digunakan adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah salah satu metode untuk penapisan senyawa dengan prinsip berdasarkan struktur (structure based) dengan bantuan komputasi (Okimoto, 2009). Tujuan dari *docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan pada daerah yang dominan yang dikenal dengan protein pada struktur tiga-dimensi (Puspaningtyas, 2012). Dalam penelitian ini digunakan *molecular docking* karena metode ini lebih efisien dari metode *in vitro* dan *in vivo* dalam mempelajari dan memprediksi aktivitas antikanker. Sehingga dalam penelitian ini digunakan metode *molecular docking* untuk menguji aktivitas antikanker senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* dengan menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker*. Selain itu, pengujian dengan *in silico* ini dapat menguji toksisitas serta

sifat fisikokimia dari senyawa obat (Hardjono, 2016; Yanuar dkk, 2011).

Penelitian penting untuk dilakukan karena senyawa yang akan diujikan dapat menjadi kandidat obat baru. Untuk menyeimbangkan kebutuhan obat yang tinggi, peneliti diharapkan dapat menguji senyawa kandidat obat dengan waktu yang singkat, salah satu metode yang dapat dilakukan yaitu pengujian senyawa aktif dengan metode *in silico*. Metode ini dilakukan karena tidak memerlukan biaya besar dan pengujiannya dalam waktu yang relatif singkat, sehingga peneliti bisa menjadikan hasil pengujian sebagai referensi untuk kemudian diuji dengan pengujian lainnya agar hasil yang didapat memiliki kemungkinan berhasil yang besar (Yanuar dkk, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah senyawa *eleutherine*, *isoeleutherine*, *eleuthinone* dan *elecanacine* memiliki aktivitas antikanker yang baik ditinjau dari *rerankscore* terhadap reseptor *B-cell lymphoma 2* dan *Caspase-3* dengan *molecular docking* ?
2. Apakah senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* memiliki sifat fisikokimia yang sesuai dengan hukum 5 Lipinski secara *in silico*?
3. Apakah senyawa *eleutherine*, *isoeleutherine*, *eleuthinone* dan *elecanacine* memiliki toksisitas yang rendah menurut GHS pada parameter LD50 dan memenuhi kriteria bebas *Toxic* berdasarkan parameter *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity* ?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas antikanker senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* yang ditunjukkan dengan ikatan reseptor BCL-2 (6QGK) dan caspase-3 (6BFO) secara *in silico*.
2. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* secara *in silico*.
3. Mengetahui sifat sitotoksik senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* pada parameter LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*.

1.4 Batasan Masalah

1. Senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* pada tanaman bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L)).
2. Uji *in silico* melalui pendekatan *molecule docking* antara senyawa dengan reseptor *B-Cell Lymphoma 2* dan Caspase-3.
3. *B-Cell Lymphoma 2* diinginkan dihambat kerjanya pada pertumbuhan sel dan reseptor caspase-3 diinginkan mengaktifkan caspase-caspase lainnya untuk meregulasi apoptosis.
4. Sifat fisikokimia senyawa pada parameter berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion); *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD).

5. Toksisitas senyawa pada parameter LD50, *skin sensitization*, *Ames toxicity*
dan *Hepatotoxycity*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bawang Dayak

Bawang dayak berasal dari Amerika Tropik tetapi di Indonesia sudah lama ditanam. Semula dipelihara sebagai tanaman hias, kemudian berubah menjadi tanaman liar. Banyak terdapat di daerah pegunungan antara 600 sampai 1500 m di atas permukaan laut, misalnya di perkebunan-perkebunan teh, kina dan karet, serta di tepi-tepi jalan. Tumbuhan ini menyukai tempat-tempat terbuka yang tanahnya kaya dengan humus dan cukup lembab. Untuk menanam biasanya digunakan umbinya. Tumbuhan ini di Jawa jarang sekali berbuah dan dipelihara sebagai tanaman hias. Tumbuhan ini mudah dibudidayakan, penanamannya tidak tergantung musim dan dalam waktu 2 hingga 3 bulan setelah tanam sudah dapat dipanen (LIPI, 1978; Heyne, 1987)

Berikut Klasifikasi tanaman bawang dayak :

Regnum : *Plantae*
Divisio : *Spermatophyta*
Sub divisio : *Angiospermae*
Classis : *Monocotyledonae*
Ordo : *Liliales*
Familia : *Iridaceae*
Genus : *Eleutherine*
Species : *Eleutherine palmifolia* Merr.





Gambar 2.1 (a) Keseluruhan Tanaman bawang dayak, (b) umbi bawang dayak, (c) Budidaya tanaman bawang dayak

Tumbuhan ini memiliki nama jenis *Eleutherine palmifolia* Merr. Dan nama sinonim *Eleutherine plicata* Herb. dan *Eleutherine americana* (Aubl.) Merr (Backer, 1968). Tanaman ini banyak terdapat di daerah pegunungan antara 600 sampai 1500 m di atas permukaan laut. Penanamannya mudah dibudidayakan, tidak tergantung musim dan dalam waktu 2 hingga 3 bulan setelah tanam sudah dapat dipanen. Ciri spesifik dari tanaman ini adalah umbinya yang berwarna merah menyala dengan permukaan yang sangat licin, letak daun berpasangan dengan komposisi daun bersirip ganda dan bunganya berwarna putih. Tipe pertulangan daunnya sejajar dengan tepi daun licin dan bentuknya seperti pita bergaris. Selain digunakan sebagai tanaman obat, tanaman ini juga bisa digunakan sebagai tanaman hias karena memiliki bunga yang berwarna putih (Galingging

2007).

Secara empiris, umbi bawang dayak dikenal memiliki khasiat untuk mengatasi bisul atau penyakit kulit. Cara penggunaannya yaitu dengan menempelkan parutan umbi bawang dayak pada daerah yang luka (Galingging, 2009). Walaupun dikenal sebagai bawang dayak, di daerah Jawa Barat (Sunda), tanaman ini juga dikenal dengan nama daerah yaitu babawangan beureum. Khasiat dari tumbuhan ini terletak pada umbinya, dimana secara empiris umbi bawang dayak ini bersifat diuretik, astringen, pencahar, analgetik, mengobati luka, sakit kuning, batuk, muncet berdarah, sakit perut, disentri, radang usus, kanker colon, kanker payudara, perangsang muntah, dan obat bisul. Daunnya berkhasiat sebagai obat bagi wanita yang nifas (Galingging, 2009).

2.2 Kandungan Bawang Dayak

Bawang dayak dikenal memiliki fungsi sebagai antibiotik, antikanker, antinyeri dan lain-lain. Kegunaan tersebut diperoleh karena bawang dayak memiliki kandungan yang beragam. Berdasarkan hasil penapisan fitokimia pada bagian umbi menunjukkan adanya kandungan metabolit sekunder antara lain : alkaloid, glikosida, flavanoid, fenolik, kuinon, steroid, zat tanin dan minyak atsiri. Bagian daun dan akar mengandung flavonoida dan polifenol (Heyne, 1987).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa umbi bawang dayak mengandung senyawa *naphtoquinones* dan turunannya seperti *elecanacine*, *eleutherine*, *eleutherol*, *eleuthernone* (Hara, 1997). *Naphtoquinones* dikenal sebagai antimikroba, antifungal, antiviral dan antiparasitik. Selain itu, *naphtoquinones* memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat

di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula, 2005). Umbi bawang dayak mengandung senyawa-senyawa turunan *anthrakinon* yang mempunyai daya pencahar, yaitu senyawa-senyawa *eleutheurin*, *isoeleutherin* dan senyawa-senyawa sejenisnya, senyawa-senyawa lakton yang disebut *eleutherol* dan senyawa turunan *pyron* yang disebut *eleutherinol* (Komura, 1983). Adapun senyawa bioaktif yang terdapat dalam umbi bawang dayak terdiri dari senyawa alkaloid, steroid, glikosida, flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, tanin dan kuinon (Galingging, 2007; Nawawi, 2007).

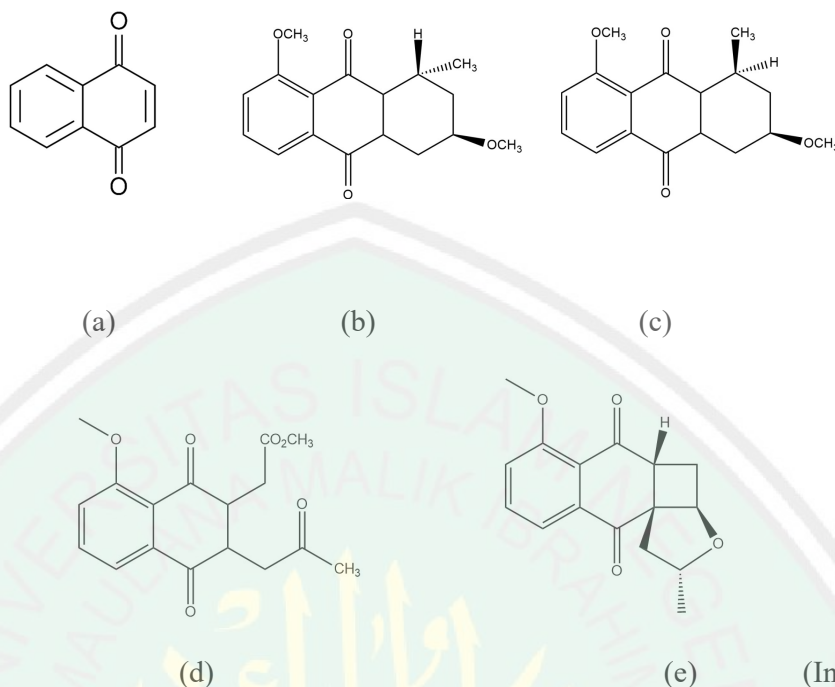
2.3 Naphthoquinones

Kuinon adalah golongan senyawa aromatik yang didistribusikan secara luas di alam, dan dapat ditemukan di beberapa famili tanaman, serta diisolasi dari jamur, ganggang dan bakteri. Kuinon diklasifikasikan menjadi benzoquinon, antrakuinon dan naphthoquinones sesuai dengan struktur kimianya (Kumagai *et al.*, 2012).

Naphthoquinones, senyawa yang berasal dari alam, sebagian besar muncul sebagai pigmen berwarna. Mereka disimpan dalam vakuola sel, di mana dilarutkan dalam bentuk glikosida. Naphthoquinones sebagai kelompok metabolit sekunder terdapat pada sejumlah famili tumbuhan seperti (Plumbaginaceae, Juglandaceae, Ebenaceae, Boraginaceae, Dioncophyllaceae, Ancistrocladaceae, Iridaceae, Verbenaceae, Scrophulariaceae, Avicenniaceae, Balsaminaceae, Bignoniaceae, Gentianaceae, Droseraceae, Nepenthaceae, Lythraceae, Euphorbiaceae, jamur dan mikroorganisme (*Streptomyces*, *Fusarium*) Biosintesis naphthoquinones dilanjutkan melalui enam jalur biosintesis. Ditemukan bahwa

prekursor dasar biosintesis sebagian besar asam shikimic napthoquinonesis (Babula *et al.*, 2005).

Naphthoquinones secara struktural terkait dengan naphthalene dan dicirikan memiliki dua gugus karbonil pada posisi 1,4, sehingga dinamakan 1,4-naphthoquinones. Gugus karbonil juga dapat ada pada posisi 1,2, namun jarang terjadi. Naphthoquinones adalah senyawa organik yang sangat reaktif, digunakan sebagai pewarna alami atau sintetis yang warnanya berkisar dari kuning sampai merah. Senyawa ini dan turunannya adalah Senyawa karbonil tidak jenuh α , β . Konjugasi antara ikatan karbonil dan ikatan rangkap memberi 1,4-naphthoquinone intensitas warna warna yang tinggi (Lopez *et al.*, 2011; Kumagai *et al.*, 2012). Naphthoquinones dikenal sebagai antimikroba, antifungal, antiviral dan antiparasitik. Selain itu, Golongan naphthoquinones memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula *et al.* 2005). Menurut Insanu *et al.* (2014) senyawa yang termasuk golongan naphthoquinones pada umbi bawang dayak yakni *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin*.



2014).

Gambar 2.2 (a) Struktur *naphthoquinones*, (b) *eleutherin*, (c) *isoeleutherin*, (d) *eleuthinone* dan (e) *elecanacin*

2.4 Kanker

2.4.1 Pengertian Kanker

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 Kanker adalah penyebab kematian nomor dua di dunia, terhitung sekitar 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Secara global, 1 dari 6 kematian disebabkan oleh kanker. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1.79 per 1000 penduduk, naik dari tahun 2013 sebanyak 1.4 per 1000 penduduk. Riset ini juga menemukan, prevalensi tertinggi ada di Yogyakarta sebanyak 4.86 per 1000 penduduk, disusul Sumatera Barat 2.47, dan Gorontalo 2.44. Data lainnya,

Globocan tahun 2018 menunjukkan kejadian penyakit kanker di Indonesia sebanyak 136.2 per 100.000 penduduk. Angka ini menempatkan Indonesia di urutan kedelapan dengan kasus terbanyak di Asia Tenggara, dan peringkat ke-23 se-Asia. Kanker dapat menyerang semua kelompok umur, masyarakat miskin dan kaya dan semua strata pendidikan, dari tidak sekolah sampai perguruan tinggi (Depkes RI, 2013).

Berdasarkan data profil mortalitas kanker (*Cancer Mortality Profile*), menyebutkan di Indonesia, kanker payudara, kanker prostat, dan kanker paru merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi, yaitu berturut-turut sebesar 43,3%, 30,7%, dan 23,1%. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker di Indonesia mencapai 195.300 orang dengan prevalensi kematian terbanyak pada laki-laki sebanyak 103.100 orang dan perempuan mencapai 92.200 orang. Kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi. Kematian pada laki-laki di Indonesia yang disebabkan oleh penyakit ini terdiri dari beberapa jenis kanker yang memberikan kontribusi besar terhadap profil mortalitas kanker (*Cancer Mortality Profile*), diantaranya: kanker trakea, bronkus, paru (21,8%); hati (12,3%); kanker kolon (10,2%); prostat (8,9%); mulut dan orofaring (7,5%); lainnya (39,3%). Sedangkan jenis kematian kanker yang menyebabkan kematian perempuan di Indonesia terdiri dari: kanker payudara (21,4%); kanker leher rahim (10,3%); trakea, bronkus, paru (9,1%); kanker kolon (8,5%); ovarium (7,6%); lainnya (43,1%) (Kemenkes RI, 2015).

Menurut WHO, kanker adalah istilah umum untuk satu kelompok besar

penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma (WHO, 2018). Penyakit kanker ditandai dengan pembelahan sel tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis) (Sunaryati, 2011). Kanker adalah istilah yang dipakai untuk menunjukkan neoplasma ganas dan ada banyak tumor atau neoplasma lain yang tidak bersifat kanker (Price, 2006). Neoplasma secara harfiah berarti “pertumbuhan baru”. Suatu neoplasma, sesuai definisi Wills, adalah “massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti” (Kumar, 2007).

Kanker bukanlah penyakit tunggal namun merupakan kelompok lebih dari 200 penyakit yang berbeda. Kanker secara umum dapat digambarkan sebagai pertumbuhan tidak terkendali dan penyebaran sel-sel abnormal dalam tubuh (ATSDR, 2002). Kanker dimulai ketika sel-sel di bagian tubuh mulai tumbuh di luar kendali. Pertumbuhan sel kanker berbeda dari pertumbuhan sel normal. Alih-alih mati, sel-sel kanker terus tumbuh dan membentuk baru, sel-sel yang abnormal. Sel-sel kanker juga dapat menyerang (tumbuh menjadi) jaringan lain, merupakan sesuatu yang sel-sel normal tidak bisa lakukan. Sel-sel kanker tumbuh di luar kendali dan menyerang jaringan lain. Sel menjadi sel-sel kanker karena kerusakan DNA. Dalam sel normal, DNA yang mengalami kerusakan atau mati akan diperbaiki. Dalam sel-sel kanker, DNA yang rusak tidak diperbaiki, dan sel

tidak mati seperti seharusnya. Sebaliknya, sel terus membuat sel-sel baru yang tidak diperlukan oleh tubuh. Sel-sel yang baru semuanya memiliki DNA yang abnormal. Manusia bisa mewarisi DNA abnormal, tapi kerusakan DNA yang paling sering adalah disebabkan oleh kesalahan yang terjadi saat sel normal mereproduksi atau faktor dari lingkungan. Dalam kebanyakan kasus, sel-sel kanker membentuk tumor. Beberapa kanker seperti leukemia jarang membentuk tumor. Sebaliknya, sel-sel kanker melibatkan darah dan organ pembentuk darah dan beredar melalui jaringan lain di mana mereka tumbuh. Penyakit kanker dapat didefinisikan berdasarkan empat karakteristik, yang dapat menjelaskan bagaimana sel kanker belaku berbeda dengan sel normal.

- a. Klonalitas : Kanker berasal dari perubahan genetik yang terjadi pada sebuah sel, yang kemudian berploriferasi membentuk sel ganas.
- b. Autonomi : Pertumbuhan tidak teratur dengan benar oleh pengaruh biokimia dan fisik normal dalam lingkungan.
- c. Anaplasia : Tidak terdapat diferensiasi sel yang normal dan terkoordinasi.
- d. Metastasis : Sel kanker memiliki kemampuan tumbuh secara tidak kontinyu dan menyebar ke bagian tubuh lain (Mendelsohn, 2000).

2.4.2 Etiologi dan Patofisiologi Kanker

Berbagai jenis kanker memiliki penyebab yang berbeda dan tergantung pada banyak faktor. Beberapa kanker lebih umum daripada yang lain, dan kemungkinan untuk bertahan hidup bervariasi di antara berbagai jenis. Kebanyakan kanker tidak memiliki penyebab, namun diketahui disebabkan dari bahan kimia, lingkungan, genetik, imunologi, atau asal virus. Kanker juga dapat

muncul secara spontan dari penyebab yang sejauh ini tidak dapat dijelaskan. Penyebab kanker sangat kompleks, melibatkan sel dan faktor lingkungan. Banyak kemajuan telah dibuat dalam mengidentifikasi kemungkinan penyebab kanker, termasuk:

- a. Kimia dan zat lainnya Bahan kimia tertentu, logam, atau pestisida dapat meningkatkan risiko kanker apabila masuk kedalam tubuh. Contoh karsinogen yang terkenal antara lain: asbes, nikel, kadmium, uranium, radon, vinil klorida, benzidene, dan benzena. Misalnya, menghirup serat asbes meningkatkan risiko penyakit paru paru, termasuk kanker, dan risiko kanker terutama tinggi bagi pekerja asbes yang merokok.
- b. Tembakau Karsinogen yang paling umum dalam masyarakat kita adalah rokok (asap rokok). Asap rokok diketahui mengandung setidaknya 60 karsinogen dan racun 6. Selain menyebabkan 80 sampai 90 persen dari kanker paru-paru, merokok juga dapat menyebabkan kanker mulut, faring, laring, esofagus, pankreas, ginjal, dan kandung kemih. Menghindari produk tembakau adalah salah satu cara untuk mengurangi risiko seseorang terkena kanker.
- c. Radiasi Beberapa jenis radiasi, seperti sinar-x, sinar dari zat radioaktif, dan sinar ultraviolet dari paparan sinar matahari, dapat menghasilkan kerusakan pada DNA sel, yang mungkin menyebabkan kanker.
- d. Keturunan Beberapa jenis kanker lebih sering terjadi penderita yang anggota keluarga sebelumnya menderita kanker pula. Hal ini menunjukkan bahwa faktor keturunan juga dapat menyebabkan terjadinya penyakit kanker

(ATSDR, 2002).

2.4.3. Jenis Kanker

Ada lima kelompok besar yang digunakan untuk mengklasifikasikan kanker, yaitu karsinoma, sarkoma, limfoma, adenoma dan leukemia (National Cancer Institute, 2009).

- a. Karsinoma adalah kanker yang berasal dari kulit atau jaringan yang menutupi organ internal.
- b. Sarkoma ialah kanker yang berasal dari tulang, tulang rawan, lemak, otot, pembuluh darah, atau jaringan ikat.
- c. Limfoma ialah kanker yang berasal dari kelenjar getah bening dan jaringan sistem kekebalan tubuh.
- d. Adenoma merupakan istilah untuk kanker yang berasal dari tiroid, kelenjar pituitari, kelenjar adrenal, dan jaringan kelenjar lainnya.
- e. Leukemia adalah kanker yang berasal dari jaringan pembentuk darah seperti sumsum tulang dan sering menumpuk dalam aliran darah.

2.5 Reseptor *Caspase-3*

Salah satu protein yang berperan didalam proses apoptosis yakni Caspase sebagai stimulator apoptosis (proapoptosis). Caspase efektor yakni Caspase-3 berfungsi untuk melakukan eksekusi sel dan membelah protein yang menginduksi apoptosis (Nurtami, 2001). Caspase-3 inilah yang menjadi kunci untuk memulai proses apoptosis sel (Advantus, 2013). Oleh sebab itu induksi Caspase-3 untuk peningkatan apoptosis adalah target kerja yang penting dalam pengobatan kanker

kolon.

Proses apoptosis sendiri memiliki dua jalur yaitu melalui jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Aktivasi apoptosis baik jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik akan berujung pada aktivasi caspase-3 sebagai caspase eksekutor. Apabila caspase-3 telah teraktivasi akan terjadi determinasi yang tidak terhindarkan dari kematian sel sehingga terjadi apoptosis. Caspase-3 diperlukan pada fase eksekusi pada substrat apoptosis, yang selanjutnya akan menyebabkan fragmentasi DNA dan terbentuk bahan jasad apoptosis (Cryns, 1998).

2.6 Reseptor *B-cell lymphoma 2*

Bcl-2 merupakan famili dari protein-protein yang berperan dalam proses apoptosis sel yang mengontrol apoptosis dengan cara mengatur permeabilitas membran luar mitokondria. Famili protein Bcl-2 terdiri atas tiga kelompok, yaitu protein proapoptotik multiregio, protein BH3 (*Bcl-2 homology*), dan protein antiapoptotik. Protein proapoptotik multiregio secara langsung meningkatkan permeabilitas membran luar mitokondria, protein BH3 secara langsung atau tidak langsung mengaktivasi kelompok protein yang membentuk pori-pori, dan protein anti apoptotik yang menghambat proses-proses ini pada berbagai tahap. Pada proses apoptosis dilepaskan protein apoptogenik ke dalam sitoplasma (Din, 2013; Willis, 2003).

Tempat aktivitas Bcl-2 adalah di membran mitokondria. Peran mitokondria dalam apoptosis adalah melepaskan molekul proapoptotik ke dalam sitosol, melepaskan sitokrom c, kemudian diikuti oleh proses yang menstimuli kematian sel. Hal tersebut terjadi dengan diaktifkannya Apaf-1, caspase 9 dan caspase 3.

Pada tipe sel tertentu sitokrom c tidak dilepaskan, tetapi langsung menempel pada membran mitokondria dengan Apaf-1 yang aktif. Caspase 3 aktif di sitosol dan mitokondria, sedangkan Bcl-2 mengatur salah satu sisi area di mitokondria. VDAC (*voltage-dependent anion channel*) memegang peranan penting dalam proses apoptosis pada mamalia, yaitu sebagai protein target dari Bcl-2 (Gross, 1999).

Bcl-2 berperan dalam proses karsinogenesis melalui penghambatan sinyal-sinyal yang berhubungan dengan kematian sel melalui apoptosis. Telah dilaporkan bahwa overekspresi gen Bcl-2 dapat menghambat apoptosis sel hematopoietik dan sel neuron. Selain itu Bcl-2 juga menghambat apoptosis dari sel yang mengalami radiasi, diinduksi glukokortikoid serta obat-obat kemoterapi. Transformasi ganas terjadi akibat aktivasi mitosis dan inaktivasi *growth inhibitor* dan apoptosis serta melalui mutasi multipel. Meskipun Bcl-2 sendiri tidak mengakibatkan proliferasi sel atau transformasi, tetapi bersama dengan Myc dan Ras dapat mengakibatkan transformasi sel. Peran Bcl-2 dalam menghambat sinyal apoptosis akan berpengaruh terhadap hasil terapi kanker. Pada berbagai kanker peningkatan ekspresi Bcl-2 berhubungan dengan resistensi terapi yaitu mengakibatkan resistensi terhadap kemoterapi dan radiasi. Oleh karena itu ekspresi Bcl-2 dapat digunakan sebagai penanda prognosis yang buruk (Gross, 1999; Oh YJ, 1995; Dunleavy, 2011).

2.7 Mekanisme Apoptosis pada *Caspase-3* dan *B-cell lymphoma 2*

Apoptosis dipicu oleh berbagai jalur sinyal dan diatur oleh ligan ekstrinsik dan intrinsik yang kompleks. Terdapat dua jalur apoptosis utama yakni melibatkan

fungsi caspase dan tanpa caspase. Mitokondria bertindak sebagai *crosstalk organelles* yakni organel yang berperan pada kedua jalur apoptosis yang berbeda tersebut. Jalur apoptosis terbagi dua yaitu caspase dependen dan independen. Sinyal apoptosis jalur caspase dependen bisa terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Jalur ekstrinsik (ekstraseluler) diinisiasi stimulasi reseptor kematian sedangkan jalur intrinsik diinisiasi oleh pelepasan faktor sinyal dari mitokondria dalam sel (Kuntz, 1999).

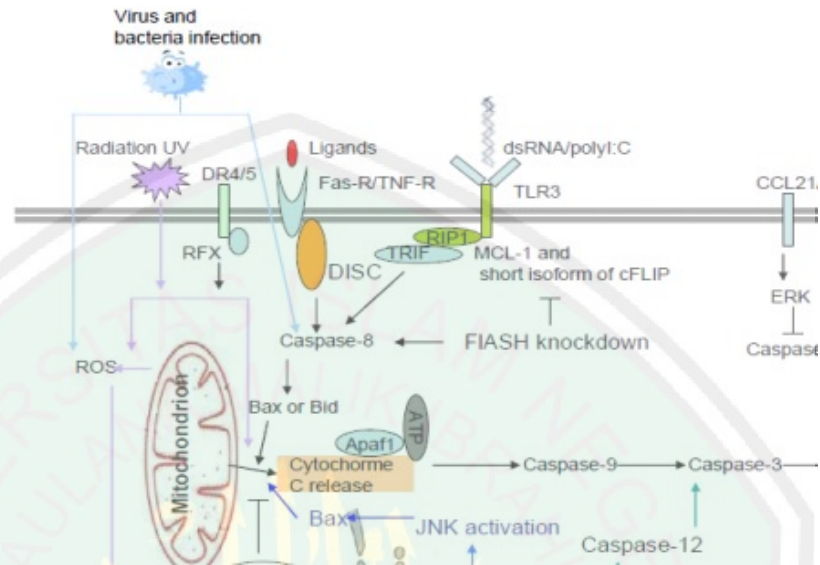
Apoptosis jalur ekstrinsik dimulai dari adanya pelepasan molekul sinyal disebut ligan, oleh sel lain bukan berasal dari sel yang akan mengalami apoptosis. Ligan tersebut berikatan dengan reseptor kematian yang terletak pada transmembran sel target yang menginduksi apoptosis. Reseptor kematian yang terletak di permukaan sel adalah famili reseptor *Tumor Necrosis Factor (TNF)*, yang meliputi *TNF-R1*, *CD 95 (Fas)*, dan *TNF-Related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-R1* dan *R2*. Ligan yang berikatan dengan reseptor tersebut mengakibatkan caspase inisiator 8 membentuk trimer dengan adaptor protein *FADD* (Kuntz, 1999).

Reseptor *CD 95*, *TRAIL-R1* dan *R2* terikat dengan *FADD*, sedangkan *TNF-R1* terikat secara tidak langsung dengan molekul adaptor lain, yaitu *TNF-Reseptor Associated Death Domain (TRADD)*. Kompleks yang terbentuk antara ligan-reseptor dan reseptor kematian *FADD* disebut *DISC*. Kompleks ini akan menginisiasi pro caspase-8 yang mengaktifkan caspase eksekutor (Kuntz, 1999).

Caspase-8 bekerja dengan cara memotong anggota famili Bcl-2 yaitu Bid (Wong, 2011; Fulda, 2000). Bid yang terpotong pada bagian ujungnya akan

menginduksi insersi Bax ke dalam membran mitokondria dan melepaskan molekul proapoptotik seperti sitokrom c, *Samc/Diablo*, *Apoptotic Inducing Factor (AIF)*, dan *omi/Htr2*. Adanya dATP akan terbentuk kompleks antara sitokrom c, *Apaf-1*, dan caspase-9 yang disebut apoptosom. Caspase-9 akan mengaktifkan aliran procaspase-3. Protein caspase-3 yang aktif memecah berbagai macam substrat, diantaranya enzim perbaikan DNA seperti *poly-ADP Ribose Polymerase (PARP)*, dan *DNA* protein kinase yaitu protein struktural seluler dan nukleus, termasuk aparatus mitotik inti, lamina nukleus, dan aktin serta endonuklease, seperti *Inhibitor Caspase- Activated Deoxyribonuklease (ICAD)* dan konstituen seluler lainnya (Wong, 2011).

Caspase-3 juga mempunyai kemampuan untuk mengaktifkan caspase lainnya, seperti pro- caspase-6 dan 7 yang memberikan amplifikasi terhadap kerusakan seluler. Adanya stres seluler meningkatkan ekspresi dari protein p53 yang mengakibatkan terjadinya *G₁ arrest* atau apoptosis. Anggota dari *Apoptosis Stimulating Protein p53 (ASPP)* yaitu *ASPP 1* dan *ASPP 2* secara spesifik menstimulasi fungsi transaktivasi p53 pada promotor gen pro-apoptotik seperti Bax dan *p53 inducible gene 3 (PIG 3)*, tapi tidak pada promotor gen yang menyebabkan hambatan siklus sel, yaitu p21 dan mdm2 (Rastogi, 2009).



(Rastogi, 2009)

Gambar 2.3 Pathway apoptosis

2.8 Anjuran Berfikir dalam Alqur'an

Alam semesta yang kita tahu sangatlah besar, Allah mendesain alam semesta dengan isinya dengan sempurna, fenomena-fenomena yang terjadi merupakan kehendak-Nya termasuk penciptaan manusia. Kedudukan manusia di alam semesta ini sebagai khalifah serta mengabdikan kepada-Nya. Untuk menjalankan fungsinya sebagai khalifah, Allah telah menganugerahkan akal kepada manusia agar mereka dapat memikirkan ayat-ayat Allah guna memperoleh ilmu pengetahuan yang berguna untuk memakmurkan bumi. Dengan adanya pengetahuan tentang ayat-ayat Allah ini manusia dapat mengambil pelajaran terhadap fenomena-fenomena yang ada di bumi sehingga manusia dapat bertahan

dan mengetahui keagungan Allah.

Akal pikiran adalah pemberian Allah SWT yang paling tinggi kepada manusia. Akal pikiran ini yang membedakan manusia dengan makhluk Allah lainnya. Dan dengan pemberian Allah berupa pemikiran ini manusia ditempatkan ditempat tertinggi diantara makhluk ciptaan Allah lainnya (Azra: 1999).

Dengan akal, manusia memiliki kekuatan berpikir untuk membaca, memahami, mencerna, menganalogi, dan menganalisa terhadap semua ciptaan Allah, guna memperoleh ilmu pengetahuan. Dengan demikian, produk akal ialah ilmu pengetahuan dan teknologi (IPTEK), yang telah berhasil mengantarkan manusia ke tingkat kemajuan, kesejahteraan dan berbagai kemudahan yang sangat menonjol di masa modern sekarang ini (Solihin, 2015).

Dengan dimilikinya akal oleh manusia terlebihnya umat islam seharusnya dapatlah tercapai kemajuan, kedamaian serta keagungan akhlak yang dapat membawa kejayaan islam sepanjang masa. Karena di dalam Alqur'an umat islam sendiri sangat dianjurkan dalam berfikir. Dalam surah An Nahl ayat 11 berbunyi :

يُنَبِّئُكُمْ بِهِ الْزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ (١١)

Artinya : “Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanaman ; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan”.

Dalam Tafsir Al-Wajiz yang dibuat oleh syaikh Prof. Dr. Wahbah az-Zuhaili (2001) yang merupakan pakar fiqih dan tafsir negeri Suriah mengungkapkan makna dari surah An Nahl ayat 11 sebagai berikut : Firman-Nya “dengan itu Dia menumbuhkan untuk kamu” dengan air yang Allah turunkan dari

langit “tanam-tanaman, zaitun, kurma, anggur, dan segala jenis buah-buahan.” Buah-buahan dan sayuran dengan segala jenisnya, karena semuanya tergantung kepada air. Firman-Nya “sungguh, pada yang demikian” pada hal yang telah disebutkan berupa turunnya air dari langit dan diperolehnya berbagai manfaat darinya, “benar-benar terdapat tanda” tanda yang jelas akan keberadaan Allah, kekuasaan, ilmu, hikmah, dan kasih sayang-Nya yang mengharuskan untuk beribadah kepada-Nya dan meninggalkan peribadatan selain-Nya, namun itu semua “bagi orang yang berpikir.” Lalu mereka mengambil pelajaran. Namun orang-orang yang mirip dengan hewan ternak yaitu orang-orang yang tidak berpikir, mereka tidak akan mendapatkan suatu tandapun atau yang semisalnya pada alam ini, padahal mereka hidup di dalamnya.

Kemudian pelajaran yang terdapat dalam ayat tersebut menurut Tafsir Al-Wajiz yakni Keutamaan berfikir, memahami, dan menggunakan akal, serta celaan dari lawan hal yang disebutkan, karena ayat-ayat alam sama seperti ayat-ayat Al-Qur'an, jika seorang hamba tidak berpikir, ia tidak akan mendapatkan petunjuk untuk mengetahui kebenaran yang diperintahkan, yaitu *ma'rifatullah* (menenal Allah) agar ia hanya beribadah kepada-Nya dengan berdzikir dan syukur.

Selanjutnya menurut tafsir Al-Aisar yang dibuat oleh Syaikh Abu Bakar Jabir al-Jazairi (1990), mudarris tafsir di Masjid Nabawi mengungkapkan bahwa dalam ayat ini mengandung makna yakni Dengan air hujan itu pula dia menumbuhkan untuk kamu beragam tanam-tanaman yang dapat kamu manfaatkan untuk memenuhi kebutuhan kamu. Dengan air hujan itu pula dia menumbuhkan pohon pohon penghasil buah, seperti zaitun, kurma, anggur, dan segala macam

buah-buahan dari pohon-pohon yang tidak disebutkan. Sungguh, pada yang demikian itu, yakni turunnya hujan dan kenikmatan yang ditimbulkannya, benar-benar terdapat tanda yang nyata mengenai kebesaran, keagungan, dan kekuasaan Allah bagi orang yang berpikir.

Menurut tafsir Zubdatut yang di buat oleh Syaikh Dr. Muhammad Sulaiman Al Ashqar (2007) mudarris tafsir Universitas Islam Madinah, surah An-Nahl ayat 11 mengandung makna yakni Dengan air hujan itu Dia menumbuhkan bagi kamu bermacam tanaman seperti zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan lainnya. Sesungguhnya pada semua itu benar-benar ada tanda kekuasaan Allah bagi kaum yang mau berfikir.

Kemudian ada pula tafsir surah An- Nahl ayat 11 yang diterbitkan oleh Markaz Tafsir Lid Diraasatil Qur'aniyyah (2018) yang berbunyi : Dia mengeluarkan bagi kalian dari bumi dengan satu jenis air ini berbagai tanaman yang bermacam-macam, dan Dia mengeluarkan dengannya zaitun, pohon kurma dan anggur, dan mengeluarkan dengannya beragam hasil panen gan buah-buahan. Sesungguhnya pada kejadian munculnya berbagai macam buah-buahan terdapat petunjuk yang jelas bagi kaum yang merenungi dan mau mengambil pelajaran.

Selain itu adapun ayat lain yang menjelaskan tentang anjuran berfikir yakni surah Ar-Ra'd ayat 4 yang berbunyi :

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَوِّرَةٌ وَجَنَّتْ مِنْ أَعْتَابٍ وَزَرْعٌ وَنَخِيلٌ صِنَوَانٌ وَغَيْرُ صِنَوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ وَجِدٍ وَنُفْضِلٍ
بَعْضُهَا عَلَى بَعْضٍ فِي الْأُكُلِ ۚ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ (٤)

Artinya : Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampangan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya.

Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir.

Dalam tafsir Hidayatul Insan bi Tafsiril Qur'an (2010) yang dibuat oleh Ustadz Marwan Hadidi bin Musa, M.Pd.I, surah Ar-Ra'd ayat 4 bermakna seperti berikut : Dan di bumi yang terhampar dengan gunung-gunung yang tegak berdiri dan sungai-sungai yang berkelok-kelok dan bermuara ke laut, terdapat bagian-bagian tanah yang berdampingan dengan jarak yang berbeda serta kualitas kesuburan yang berbeda pula. Ada bagian tanah yang baik menjadi kebun-kebun anggur, ada yang cocok ditanami tanaman-tanaman tertentu, dan ada pula yang cocok ditanami pohon kurma yang bercabang dan yang tidak bercabang. Bagian-bagian tanah yang ditanami itu disirami dengan air yang sama. Tanaman-tanaman itu tumbuh, berkembang, lalu mengeluarkan bunga dan buah yang jenisnya beragam. Meski demikian, kami lebihkan tanaman yang satu dari yang lainnya, baik dalam hal rasa, warna, ukuran, maupun bobotnya. Sungguh, pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda kebesaran Allah bagi orang-orang yang mau mengerti. Semua itu dengan sangat jelas membuktikan keesaan Allah. Dan sebab itu, jika ada sesuatu yang engkau patut merasa heran, maka yang mengherankan adalah ucapan mereka, apa-kah benar, bila kami telah meninggal, dikubur, dan kemudian menjadi tanah, apakah kami kelak akan dikembalikan atau dibangkitkan menjadi makhluk yang baru lagi' mereka yang berkata seperti itulah orang-orang yang ingkar kepada tuhan mereka. Mereka mengingkari keesaan Allah dan kepastian datangnya hari kiamat, dan mereka itulah orang-orang yang akan dilekatkan belenggu di lehernya. Mereka adalah para penghuni neraka, dan mereka kekal di dalamnya untuk waktu yang sangat lama.

Berdasarkan surah dan penafsirannya diatas, Allah telah menganjurkan kepada manusia untuk berfikir dan menggunakan akalnya untuk melihat makna dari fenomena fenomena yang Allah ciptakan sehingga manusia dapat mendapatkan ilmu dari fenomena tersebut dan dengan ilmu tersebut manusia dapat mengembangkannya menjadi teknologi yang bermanfaat untuk kehidupan di bumi.

2.9 Penambatan Molekul (*Docking Molecule*)

Penambatan molekuler adalah salah satu metode untuk penapisan senyawa dengan prinsip berdasarkan struktur (structure based) dengan bantuan komputasi. Penambatan dapat dilakukan bila diketahui struktur tiga dimensi protein target. Selama proses pengikatan, terdapat perubahan entalpi dan entropi dalam sistem protein-ligan yang berkaitan dengan perubahan struktur inter dan intraatomik protein dan ligan. Penambatan molekuler memprediksi konformasi kompleks ligan-protein dan mengkalkulasi afinitas pengikatannya.

Secara umum, interaksi ligan-protein adalah interaksi nonkovalen yang mencakup ikatan hidrogen, interaksi ionik, interaksi hidrofobik, interaksi ion-dipol atau dipol-dipol. Metode komputasi berusaha untuk memprediksi interaksi dan afinitas ikatan serta konformasi dari kompleks ligan-protein tersebut (Fong, 2010). Untuk memprediksi interaksi ligan-protein, semua program penambatan melakukan dua fungsi utama yakni “penambatan/docking” dan “penilaian/scoring”. Fungsi pertama yakni pembuatan struktur antara Ligan-reseptor, yang dimana program penambatan melakukan proses pencarian posisi dengan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku. Setiap posisi dievaluasi

(dinilai) berdasarkan bentuk dan karakteristik seperti elektrostatik sehingga dapat menemukan posisi yang paling disukai (Okimoto, 2009).

Molekul yang memiliki karakter obat umumnya bersifat fleksibel, dapat mencapai 8 ikatan yang dapat berotasi (Oprea, 2000). Fleksibilitas ligan pada percobaan penambatan umumnya dicapai menggunakan metode optimasi kombinatorial seperti fragmentasi, pemasangan, algoritma genetik, ataupun teknik simulasi (Kaapro, 2002)

Beberapa jenis docking molekul berdasarkan sifat ligan dan reseptornya, yaitu *rigid body docking*, *flexible ligand docking*, dan *flexible docking*. Seperti yang telah dijelaskan diatas, metode yang umum digunakan adalah model *flexible ligand docking* dimana reseptor diperlakukan kaku dan ligan dapat digerakkan ke segala arah. Fungsi Scoring dapat dikategorikan dalam tiga kategori, yaitu: (Nadendla, 2004)

- a. *Knowledge-based*, menggunakan pengetahuan mengenai ikatan protein-ligan yang secara nyata terdapat pada protein data bank melalui analisis statistik data, tanpa mengacu pada pengukuran eksperimental afinitas pengikatan.
- b. *Empirical-based*, menjumlahkan interaksi entalpi dan entropi dengan bobot relatif berdasarkan pengaturan kompleks protein-ligan.
- c. *Forcefield-based*, fungsi ini hampir menyerupai *empirical-based scoring* dengan memprediksikan energi bebas pengikatan dari kompleks protein-ligan.

2.10 Molegro Virtual Docker

Metode komputasi sekarang ini sering digunakan dalam mendesain obat modern dengan metode molekular docking. Molekular docking adalah alat utama

dalam biologi molekular struktural dengan bantuan komputer (Puspaningtyas, 2012). Untuk melakukan molekular docking dapat menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*. Perangkat lunak ini mampu memprediksi dan memvisualisasikan interaksi antara senyawa obat dengan reseptornya. Selain itu, *Molegro Virtual Docker* juga menawarkan cara termudah dan paling akurat untuk memprediksi bagaimana senyawa obat dapat berinteraksi dengan protein dalam lingkungan yang terintegrasi. *Molegro Virtual Docker* handal dalam menangani semua aspek, mulai proses preparasi molekul sampai proses docking yang pada akhirnya dapat menentukan potensi tempat ikatan pada protein target, dan memprediksi bentuk ikatan pada ligan. *Molegro Virtual Docker* juga menawarkan docking yang berkualitas tinggi berdasarkan optimasi teknik baru yang dikombinasikan dengan pengalaman pengguna. Perangkat lunak ini memberikan akurasi docking yang tinggi, mesin docking ini telah terbukti benar dalam mengidentifikasi bentuk ikatan senyawa obat dengan reseptor atau ligannya dengan akurasi yang tinggi (Molegro, 2012).

Pengujian dengan *Molegro Virtual Docker* dilakukan pada senyawa obat antikanker, untuk mengetahui interaksi obat antikanker dengan reseptornya berdasarkan beberapa parameter antara lain gugus farmakofor, asam amino pada reseptor, dan jenis ikatan. Pada penelitian ini dibutuhkan ID PDB yang digunakan dalam proses docking menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*. ID PDB dapat diperoleh dengan mengakses website resmi PDB yaitu <http://www.rcsb.org>. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) *Protein Data Bank* (PDB) merupakan suatu kumpulan data eksperimental

dari makromolekul biologis. RCSB dioperasikan oleh Rutgers, The State University of New Jersey, dan San Diego Supercomputer Center di University of California (Kouranov, 2006).

2.11 Interaksi Obat Reseptor

2.11.1 Ikatan Kovalen

Kebanyakan obat berinteraksi dengan targetnya menggunakan ikatan intermolekular. Namun, beberapa obat membentuk ikatan kovalen terhadap targetnya. Obat-obat yang mengandung gugus alkil halida dapat bertindak sebagai elektrofilik dan bereaksi dengan residu asam amino nukleofilik, seperti serin dan sistein, pada situs ikatan target, yang menyebabkan hubungan ireversibel antara obat dan target. Beberapa penghambat enzim dirancang untuk bekerja sebagai substrat dan untuk menjalani reaksi katalis enzim. Hal ini menyebabkan pembentukan hubungan kovalen antara obat dan enzim (Patrick, 2001).

2.11.2 Ikatan Ionik

Ikatan ion terbentuk antara gugus – gugus yang memiliki muatan yang berlawanan dan sangat penting untuk beberapa interaksi ikatan obat target. Beberapa pengantar pesan kimia alami tubuh berinteraksi melalui ikatan ion (Patrick, 2001).

2.11.3 Interaksi Dipol-Dipol

Momen dipol penting dalam orientasi molekul ketika berinteraksi dengan situs ikatan. Obat mempunyai momen dipol yang kemungkinan untuk menyelaraskan dengan momen dipol lokal pada situs ikatan sehingga momen dipol sejajar dan dalam arah yang berlawanan. Momen dipol yang salah

berorientasi bisa juga mengakibatkan penurunan aktivitas (Patrick, 2001).

2.11.4 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi antara hidrogen dengan atom O, N, F (Bruice, 2003). Normalnya, atom hidrogen membentuk ikatan kovalen dengan atom lain, namun atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom donor tersebut juga dapat berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan atom akseptor. Dalam pembentukan ikatan hidrogen, atom donor harus elektronegatif sehingga ikatan kovalen antara atom donor dengan H bersifat polar. Atom akseptor juga harus elektronegatif dan harus mempunyai setidaknya sepasang elektron sunyi sehingga dapat menyerang δ^+ dari atom hidrogen (Lodish, 2000). Ikatan hidrogen terjadi paling kuat ketika molekul berada dalam orientasi interaksi elektrostatik yang maksimum. Keadaan ini terjadi ketika atom hidrogen dan dua atom lain yang berikatan berada dalam satu garis, dimana atom akseptor berada segaris dengan ikatan kovalen antara atom donor dan atom H (Nelson, 2001).

Dalam sistem biologis, baik donor maupun akseptor biasanya merupakan atom nitrogen atau oksigen, khususnya atom dalam gugus amino ($-\text{NH}_2$) dan hidroksil ($-\text{OH}$). Karena ikatan antara N-H dan O-H bersifat polar, atom H-nya dapat berikatan hidrogen dengan atom akseptor. Contoh sederhana dari ikatan hidrogen adalah molekul air. Atom hidrogen dari satu molekul air tertarik pada sepasang elektron sunyi dari atom oksigen molekul yang berdekatan. Jarak ikatan hidrogen berkisar 0,23 – 0,37 nm, sekitar dua kali jarak ikatan kovalen dari atom yang sama (Lodish, 2000).

2.11.5 Ikatan Van Der Waals

Ketika dua atom mendekat satu sama lain, kedua atom ini membentuk gaya tarik yang lemah dan nonspesifik yang menyebabkan interaksi van der Waals. Interaksi nonspesifik ini dihasilkan dari fluktuasi acak dalam distribusi elektron dari semua atom yang menyebabkan kenaikan distribusi elektron sementara yang tak seimbang yakni dipol elektrik sementara. Jika dua atom yang terikat secara kovalen berdekatan, dipol sementara pada satu atom akan mengganggu awan elektron atom lainnya. Gangguan ini menyebabkan dipol sementara dari atom kedua, dan kedua dipol tersebut akan tertarik satu sama lain secara lemah. Sama halnya dengan suatu ikatan kovalen yang polar dalam satu molekul akan menarik dipol yang berlawanan dari molekul lain (Lodish, 2000).

Kekuatan interaksi van der Waals berkurang drastis ketika jarak molekul meningkat. Oleh karena itu, interaksi ini hanya terbentuk ketika atom-atom terletak sangat dekat. Akan tetapi jika atom terletak terlalu dekat, maka atom-atom tersebut saling tolak menolak karena adanya muatan negatif pada kulit elektron terluar. Radius van der Waals dari atom H adalah 0,1 nm, dan radius dari atom O, N, C, S berkisar antara 0,14 – 0,18 nm. Jarak dari dua atom yang berikatan kovalen adalah jumlah radius dari keduanya. Contoh jarak interaksi yang terjadi yaitu jarak antara atom H dan C dalam interaksi van der Waals adalah 0,27 nm, dan jarak antar atom C adalah 0,34 nm (Lodish, 2000).

Energi dari interaksi van der Waals adalah sekitar 1 kkal/mol, hanya sedikit lebih tinggi dari energi termal rata-rata dari molekul pada suhu 25° C. Oleh karena

itu, interaksi van der Waals lebih lemah dibanding ikatan hidrogen yang biasanya memiliki energi antara 1-2 kkal/mol dalam larutan encer (Lodish, 2000).

2.11.6 Ikatan Hidrofobik

Molekul nonpolar tidak mengandung ion, memiliki momen dipol atau terhidrasi. Karena molekul tersebut tak larut atau hampir tak larut dalam air, molekul itu disebut hidrofobik (Yunani, “takut-air”). Ikatan kovalen antara dua karbon dan antara karbon dan hidrogen adalah ikatan nonpolar yang paling umum dalam sistem biologis. Hidrokarbon, molekul yang terbentuk dari karbon dan hidrogen, bersifat tak larut dalam air. Gaya yang menyebabkan molekul-molekul hidrofobik dari bagian molekul nonpolar untuk lebih menyatu daripada terlarut dalam air disebut ikatan hidrofobik (Lodish, 2000).

Gaya hidrofobik bukan merupakan gaya yang menyebabkan pemisahan melainkan gaya yang diperlukan untuk memasukkan molekul nonpolar ke dalam air. Molekul nonpolar tidak dapat membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air, hal ini menyebabkan gangguan pada struktur air yang memaksa air membentuk kurungan kaku yang terikat oleh ikatan hidrogen di sekitarnya. Normalnya molekul air bergerak pada kecepatan konstan, namun formasi kurungan membatasi pergerakan air. Efek ini bertujuan untuk meningkatkan organisasi struktur air tersebut (Lodish, 2000).

Molekul nonpolar juga dapat terikat bersamaan melalui interaksi van der Waals. Total hasil interaksi hidrofobik dan interaksi van der Waals menjadikan molekul hidrofobik sangat kuat berikatan bersama dan tidak dengan air. Secara sederhana, sesuai dengan teori like dissolves like, molekul polar larut dalam

pelarut polar seperti air sedangkan molekul nonpolar larut dalam pelarut nonpolar seperti heksan (Lodish, 2000).

2.12 Hukum Lipinski

Lipinski's rule of five adalah suatu aturan yang ditemukan oleh Lipinski yang membantu untuk membedakan senyawa-senyawa obat dan bukan obat dari struktur senyawa. Teori ini memprediksi probabilitas keberhasilan atau kegagalan yang tinggi dari senyawa obat karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih dari aturan tersebut (Syahputra, 2014).

Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif. Nilai log P menyatakan koefisien kelarutan dalam lemak/air yang memiliki rentang -0,4 – 5. Berat molekul yang lebih dari 500 g/mol tidak dapat berdifusi menembus membran sel. Semakin besar nilai log P, maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Molekul yang memiliki sifat terlalu hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lebih lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektifitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik karena jika molekul tersebut tidak dapat melewati membran lipid bilayer. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi. Secara umum aturan Lipinski menggambarkan permeabilitas senyawa tertentu untuk menembus membran sel secara difusi pasif (Syahputra, 2014). Menurut Lipinski (1997) senyawa akan susah 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.

Sifat-sifat kimia fisika adalah dasar untuk menjelaskan aktifitas biologis obat karena sifat kimia fisika memegang peranan penting dalam menentukan metode yang tepat untuk formulasi suatu obat, sehingga didapatkan suatu sediaan yang efektif, stabil, dan aman. Sifat fisika kimia juga akan berkaitan erat dalam pengangkutan obat untuk mencapai reseptor. Sebelum mencapai reseptor, molekul-molekul obat harus melalui bermacam-macam membran, berinteraksi dengan senyawa-senyawa dalam cairan luar dan dalam sel serta biopolimer. Sifat kimia dan fisika berperan dalam proses penyerapan dan distribusi obat sehingga kadar obat pada waktu tertentu mencapai reseptor dalam jumlah yang cukup besar. Hanya obat yang mempunyai struktur dengan kekhasan yang tinggi saja yang dapat berinteraksi dengan reseptor biologis, sifat kimia fisika harus menunjang orientasi khas molekul pada permukaan reseptor.

2.13 Toksisitas

Uji toksisitas akut (lethal dose 50% atau disingkat LD50) dimaksudkan untuk mendapatkan informasi tentang gejala keracunan, penyebab kematian, urutan proses kematian dan rentang dosis yang mematikan hewan uji dalam waktu singkat (Ngatidjan, 2006). Tujuan uji toksisitas akut adalah mendeteksi keberadaan toksisitas suatu zat, menentukan organ sasaran, dan kepekaannya

memperoleh data bahaya setelah pemberian suatu senyawa secara akut (Soeksmanto, 2009).

Uji toksisitas akut adalah salah satu uji praklinik yang penting. Uji ini dirancang untuk menentukan efek toksik suatu senyawa yang akan terjadi dalam waktu yang singkat setelah pemajanan atau pemberiannya dalam takaran tertentu. Data kuantitatif yang diperoleh dari uji toksisitas akut ini adalah LD50 (lethal dose 50). Berdasar atas data LD50, suatu senyawa dapat digolongkan sebagai bahan yang sangat toksik (*extremely toxic*) hingga bahan yang tidak toksik (*practically non toxic*). Data kualitatif yang diperoleh meliputi penampakan klinis, morfologis, dan mekanisme efek toksik (Khan, 2008). Uji *Ames Toxicity* adalah metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri (Kesuma, 2018).

2.14 ChemDrawUltra 12.0

ChemDraw merupakan suatu aplikasi yang berguna untuk menggambar struktur senyawa baik dalam bentuk 2D/ 3D yang dikembangkan oleh perusahaan kimia Cambridgesoft. *ChemDraw* bersama dengan *Chem 3D* dan *ChemFinder* merupakan bagian dari *ChemOffice suite* program dan tersedia untuk Macintosh dan *Microsoft*. *ChemDraw* tidak hanya berfungsi untuk menggambar struktur senyawa, melainkan juga dapat membuat struktur stereo kimia dari nama kimia, menghitung rumus molekul, menghitung berat molekul, dan mendapatkan nama IUPAC yang akurat berdasarkan struktur tersebut. Selain itu, *ChemDraw* juga dilengkapi dengan peringatan jika terjadi kesalahan dalam pembuatan struktur kimia, biasanya muncul peringatan berwarna merah yang mengelilingi bagian

(ChemDraw : 2019).



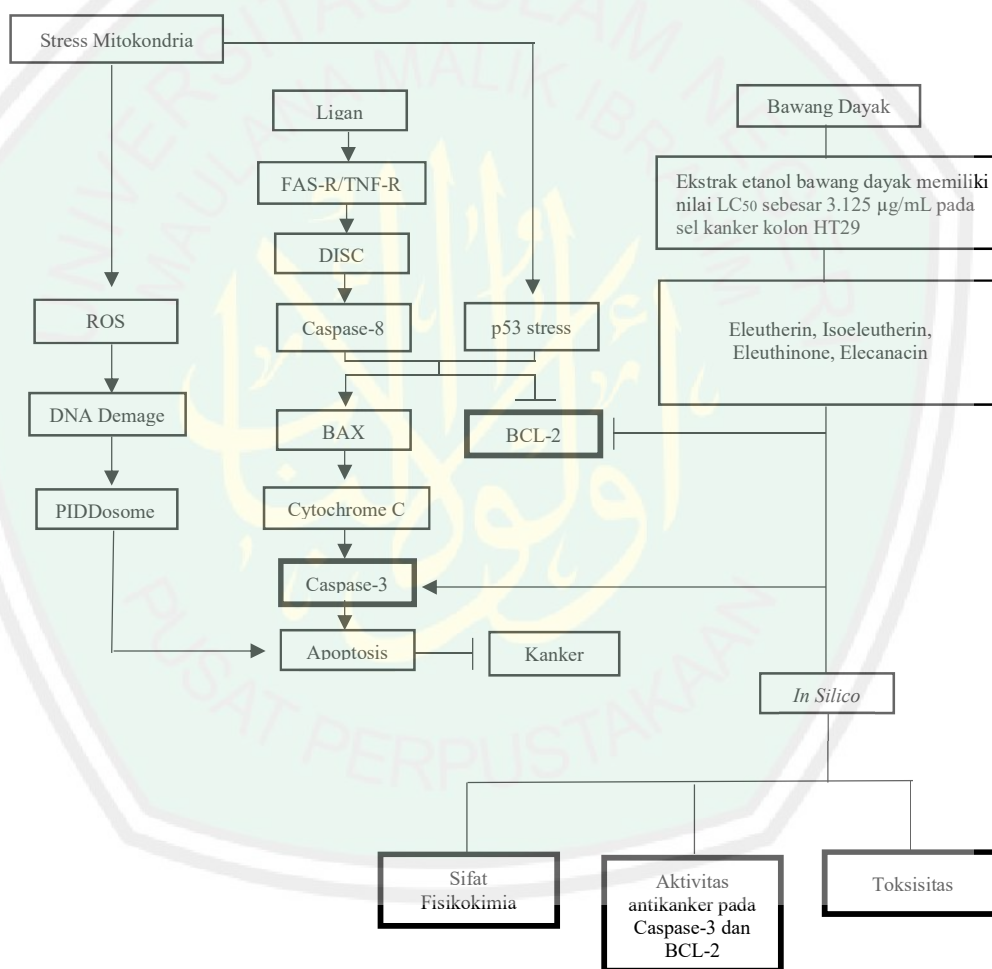
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

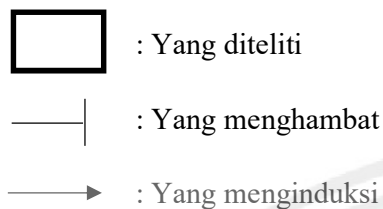
3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual

Bagan Kerangka Konseptual dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 3.1. Bagan Kerangka Konseptual



Keterangan :

3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Mutiah (2019) tanaman bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)) dapat digunakan sebagai obat antikanker. Dengan adanya penelitian tersebut, diperlukan data penunjang yang dapat dijadikan studi pendahuluan untuk mempelajari aktivitas antikanker lebih lanjut. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah menguji kandungan senyawa dengan metode *in silico*. Dengan metode *in silico* ini, dapat diperoleh data aktivitas sitotoksik, sifat fisikokimia serta toksisitas dari senyawa yang diteliti. Ekstrak etanol bawang dayak memiliki nilai LC_{50} sebesar $3.125 \mu\text{m/mL}$. Senyawa bawang dayak juga diperkirakan memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker L₁₂₁₀, fraksi kloroform dari ekstrak bawang dayak memiliki IC_{50} sebesar 9.56 ppm terhadap sel kanker L₁₂₁₀ yang dimana nilai tersebut termasuk nilai aktivitas kanker yang tinggi. Selain itu menurut Fitri (2014) ekstrak etil asetat dari bawang dayak memiliki kemampuan menghambat kanker payudara dengan nilai IC_{50} sebesar 147.124 $\mu\text{g/mL}$. Salah satu golongan senyawa yang mendominasi bawang dayak adalah golongan *naphthoquinones*. Senyawa golongan ini memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel

vakuola dalam bentuk glikosida (Babula *et al.* 2005). Menurut Insanu *et al.* (2014) senyawa yang termasuk golongan *naphthoquinones* pada umbi bawang dayak yakni *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin*.

Aktivitas sitotoksik dari senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* dari bawang dayak ini dapat ditentukan dari nilai interaksi dan afinitas yang ditandai dengan ikatan hidrogen, interaksi dengan asam amino pada reseptor *B-cell lymphoma 2* dan *Caspase-3*, ikatan sterik dan energi ikatan dalam bentuk nilai *Rerank Score* dan RMSD. Interaksi dan afinitas antara ligan dengan reseptor ini didapatkan dari proses *Docking*, dimana ligan terlebih dahulu disiapkan dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dan *Chem Bio 3D Ultra* versi 12.

Senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* dari bawang dayak dapat diketahui sifat fisikokimia dengan pengujian menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 untuk mengetahui kode struktur dan kode tersebut dibaca oleh *Swissadme* untuk mengetahui berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion); *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD) sehingga diperoleh sifat fisikokimia dari senyawa tersebut berdasarkan hukum lima lipinski. Untuk mengetahui toksisitas suatu senyawa parameter yang dapat digunakan yakni dengan mengetahui nilai LD50, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*.

3.2 Hipotesis

Berdasarkan uraian konsep tersebut, maka peneliti dapat mengambil

Hipotesisi sebagai berikut :

1. *Eleutherine, isoeleutherine, eleuthinone* dan *elecanacine* memiliki aktivitas antikanker yang baik ditinjau dari *rerankscore* terhadap reseptor *B-cell lymphoma 2* dan *Caspase-3* dengan *molecular docking*.
2. *Eleutherine, isoeleutherine, eleuthinone* dan *elecanacine* memiliki sifat fisikokimia yang baik berdasarkan nilai hukum 5 Lipinski.
3. Senyawa *eleutherine, isoeleutherine, eleuthinone* dan *elecanacine* memiliki toksisitas yang rendah menurut GHS pada parameter LD50 dan memenuhi kriteria bebas *Toxic* berdasarkan parameter *skin sensitization, Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan yakni penelitian eksperimental laboratoris secara *in silico* dari *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin* memiliki memiliki interaksi dan afinitas yang baik dengan reseptor *B-cell lymphoma 2* dan *Caspase-3* menggunakan aplikasi seperti *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Molegro Virtual Docker 6.0*, *pkCSM online tool*, *Protox online tool*, *SMILES Translator*, *Avogadro*.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari hingga bulan Mei 2020, bertempat di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah senyawa *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone* dan *elecanacin*.

b. Variabel Terikat

Berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen*

Bond Acceptors (HBA) dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD), LD50, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity*.

c. Variabel Kontrol

Variabel kontrol yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor reseptor *B-cell lymphoma 2* dan *Caspase-3*.



4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Parameter *Molegro Virtual Docker* (Hardjono, 2016; Lodish, 2000)

No.	Parameter	Keterangan	Standar
1	RMSD	parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan tersebut diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis.	Nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$
2	Rerank Score	nilai yang mencerminkan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptornya, dengan demikian dapat diprediksi aktivitas dari suatu senyawa.	Semakin kecil nilai RS terhadap <i>Native Ligand</i> maka semakin kuat ikatan antara reseptor dengan senyawa
3	Ikatan Sterik	Ikatan sterik dapat memberikan tempat bagi ikatan hidrogen dengan asam amino yang aktif sehingga akan menstabilkan suatu ikatan	Senyawa akan lebih baik jika jumlah ikatan steriknya lebih banyak dari <i>Native ligand</i>
4	Ikatan Hidrogen	Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi antara hidrogen dengan atom O, N, F.). Ikatan hidrogen terjadi paling kuat ketika molekul berada dalam orientasi interaksi elektrostatik yang maksimum.	Nilai ikatan hidrogen lebih tinggi dari <i>native ligand</i> lebih baik.
5	Jarak Ikatan	Jarak antara atom ligan dan atom pada reseptor pada suatu interaksi ikatan.	Ikatan senyawa-reseptor akan baik jika senyawa nilai jarak ikatannya lebih rendah dari <i>native ligand</i> .

Tabel 4.2 Parameter Fisikokimia (Lipinski, 1997; Syahputra, 2014)

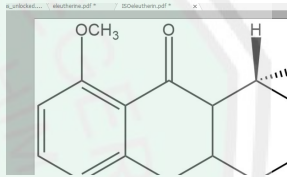
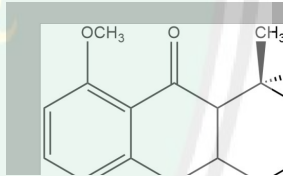
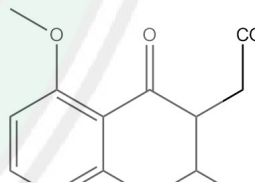
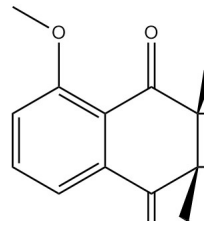
NO	Nama Parameter	Definisi	Nilai Standar
1	Log(p)	Log P adalah index lipofisilisitas atau hidrofobisitas, dan dinyatakan sebagai $\log([\text{kelarutan dalam oktanol}] \text{ atau } [\text{kelarutan dalam air murni}])$. Sehingga semakin tinggi nilai logP, lipofilisitas semakin tinggi.	kurang dari 5
2	Berat Molekul (BM)	Berat molekul adalah berat suatu molekul dalam satuan massa atom (sma). Berat molekul ditentukan dari jumlah berat atom dari atom-atom penyusun dalam molekul tersebut. BM ini Berhubungan dengan absorpsi, jika lebih dari 500 dalton akan sulit terabsorpsi.	<500 Dalton
3	Hydrogen Bond Donors (HBD)	HBD adalah ikatan hidrogen donor yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi	Kurang dari 5
4	Hydrogen Bond Acceptors (HBA)	HBA adalah ikatan hidrogen acceptor, ikatan yang menerima hidrogen dan dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, sama halnya dengan HBD semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi	kurang dari 10

Tabel 4.3 Parameter Toksisitas (GHS, 2009; Hardjono, 2016)

NO.	Nama Parameter	Parameter	Keterangan
1	LD50	kelas I : ($LD50 \leq 5$ mg/kg) kelas II : ($5 < LD50 \leq 50$ mg/kg) kelas III: ($50 < LD50 \leq 300$ mg/kg) kelas IV: ($300 < LD50 \leq 2000$ mg/kg) kelas V: ($2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg) kelas VI: ($LD50 > 5000$ mg/kg)	Uji ini dilakukan untuk mengetahui kematian hewan coba (biasanya tikus) setelah pemberian dosis obat sebanyak 50 % kemudian hasilnya dikonversi ke manusia secara <i>in silico</i> . Kategori menurut Menurut GHS (<i>the globally harmonized system of classification and labelling of chemicals</i>) sebagai berikut : kelas I: fatal jika tertelan manusia kelas II : fatal jika tertelan manusia kelas III: beracun jika tertelan manusia kelas IV: berbahaya jika tertelan manusia kelas V: bisa berbahaya jika tertelan manusia kelas VI: tidak beracun bagi manusia
2	<i>Ames Toxicity</i>	Yes/No	Uji ini dilakukan untuk mengetahui sifat mutagenik senyawa. Jika <i>yes</i> , maka memiliki potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri secara <i>in silico</i>
3	<i>Skin Sensitization</i>	Yes/No	Uji ini dilakukan untuk mengetahui reaksi sensitivitas pada kulit apakah ada atau tidak secara <i>in silico</i> , jika hasil dari uji adalah <i>yes</i> maka berpotensi Sensitisasi Kulit.

4	Hepatotoxicity	Yes/No	Uji ini dilakukan untuk mengetahui adanya reaksi toksisitas senyawa terhadap hepar secara <i>in silico</i> , jika hasil dari uji adalah <i>yes</i> maka berpotensi menyebabkan toksik pada hepar.
---	----------------	--------	---

Tabel 4.4 Senyawa yang Diuji (Insanu, 2014)

No.	Nama Trivial	Nama IUPAC	Gambar
1	Eleutherine	(1R,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione	
2	Isoeleutherine	(1S,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione	
3	Eleuthinon	methyl 2-(8-methoxy-1,4-dioxo-3-(2-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetate	
4	Elecanacin	((2R,3aR,4aR,10aR)-6-methoxy-2-methyl-4,4a-dihydro-1H-naphtho[2',3':2,3]cyclobuta[1,2-b]furan-5,10(2H,3aH)-dione	

Tabel 4.5 Reseptor yang digunakan (Advantus, 2013; Gross, 1999; Nurtami, 2001)

No.	Nama Reseptor	Keterangan
1	<i>Caspase-3</i>	Salah satu protein yang berperan didalam proses apoptosis yakni Caspase sebagai stimulator apoptosis (proapoptosis). Caspase efektor yakni Caspase-3 berfungsi untuk melakukan eksekusi sel dan membelah protein yang menginduksi apoptosis. Caspase-3 inilah yang menjadi kunci untuk memulai proses apoptosis sel.
2	<i>B-Cell Lymphoma 2</i>	<i>B-Cell Lymphoma 2</i> merupakan anggota Famili BCL-2 yang berperan dalam proses karsinogenesis melalui penghambatan sinyal-sinyal yang berhubungan dengan kematian sel melalui apoptosis. Reseptor ini diaktivasi oleh

		kerusakan mitokondria yang menyebabkan ekspresi berlebih p53.
--	--	---

4.4 Alat dan Bahan

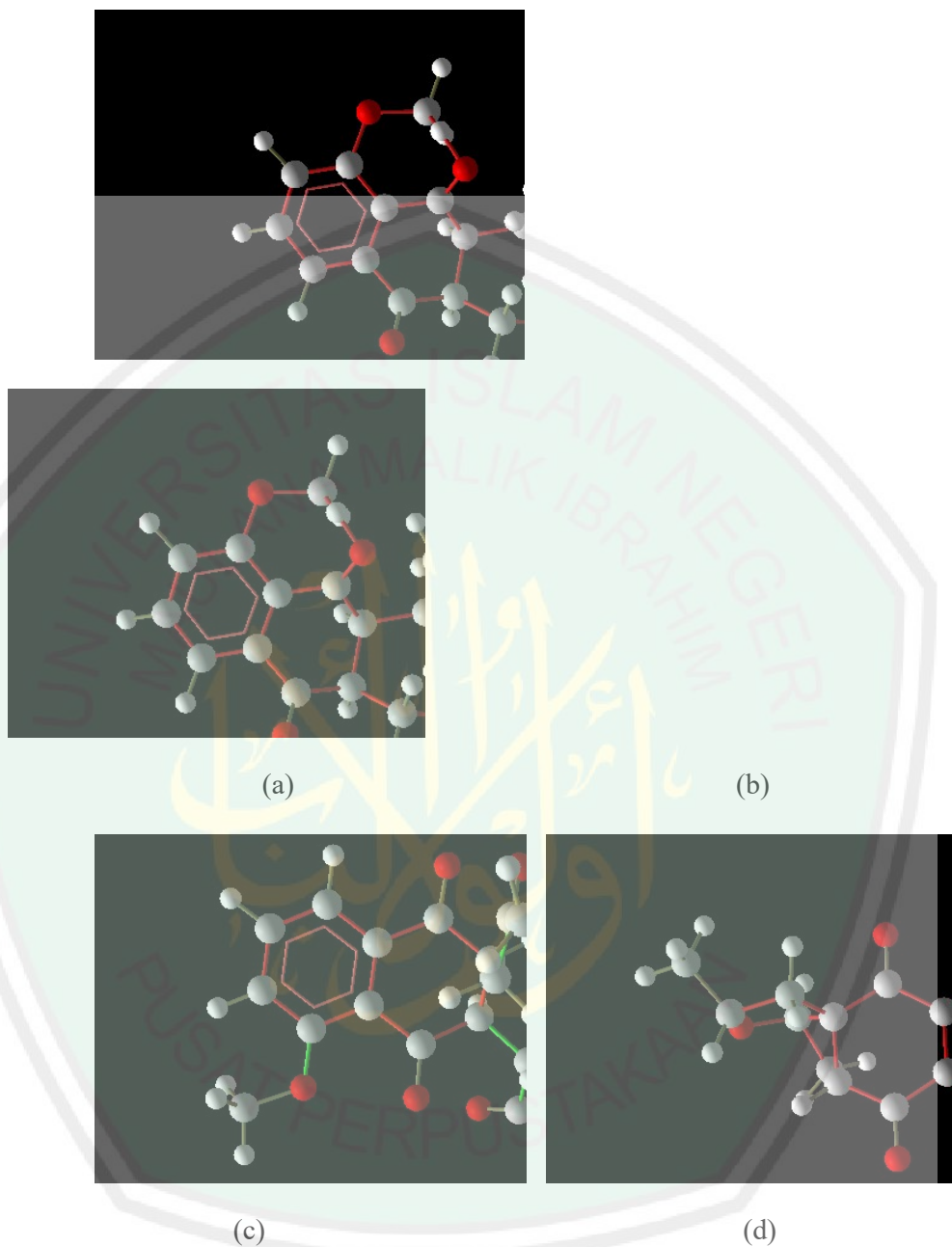
4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Laptop ASUS dengan *Processor Intel Celeron CPU N2815* dan *RAM 2GB*. Selain itu, adapun perangkat lunak yang digunakan yakni *Windows 8.1 Pro*, *SPSS for Windows*, *Chem Bio Draw Ultra Versi 12 (CambridgeSoft)*, *Chem Bio 3D Ultra Versi 12 (CambridgeSoft)*, *Molegro Virtual Docker*, *SMILES Translator*, *pkCSM online tool*, *Protox online tool* dan *Avogadro*.

4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Struktur Senyawa

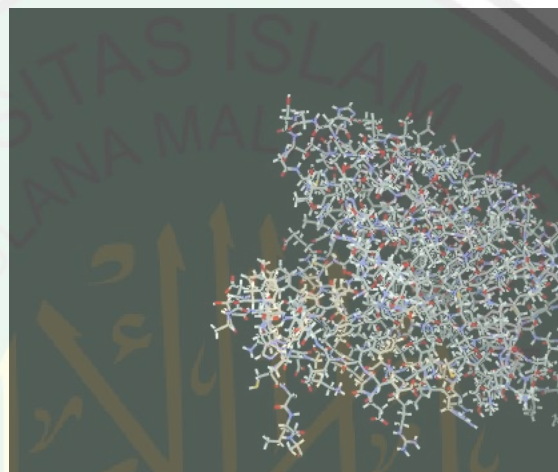
Struktur ligan yang digunakan yakni gambar 3D dari *eleutherine*, *isoeleutherine*, *eleuthinone* dan *elecanacine* yang didapat dari proses gambar dengan aplikasi *ChemBio Draw Ultra Versi 12 (CambridgeSoft)* dan *Chem Bio 3D Ultra Versi 12 (CambridgeSoft)*.



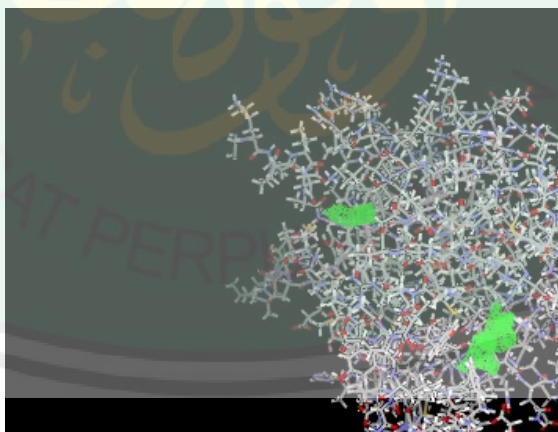
Gambar 4.1 (a) gambar 3D senyawa *Eleutherin* ((1R,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione), (b) gambar 3D senyawa *Isoeleutherin* ((1S,3R)-3-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydroanthracene-9,10-dione), (c) gambar 3D senyawa *Eleuthinone* (methyl 2-(8-methoxy-1,4-dioxo-3-(2-oxopropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)acetate) (d) gambar 3D senyawa *Elecanacin* ((2R,3aR,4aR,10aR)-6-methoxy-2-methyl-4,4a-dihydro-1H-naphtho[2',3':2,3]cyclobuta[1,2-b]furan-5,10(2H,3aH)-dione).

4.4.2.2 Struktur Reseptor *Caspase-3* (6QGK)

Struktur reseptor *Caspase-3* ini dapat diunduh dalam bentuk 3D dan format pdb pada Protein Data Bank (PDB) pada situs <https://www.rcsb.org/structure/2xzt> yang selanjutnya dilihat dengan aplikasi *Molegro Visualizer*. Gambar 3D reseptor *Caspase-3* adalah sebagai berikut :



(a)

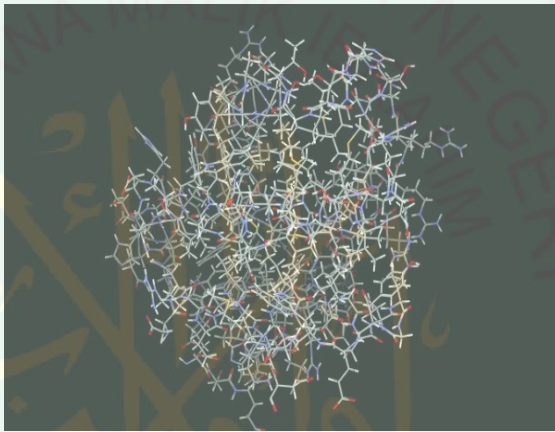


(b)

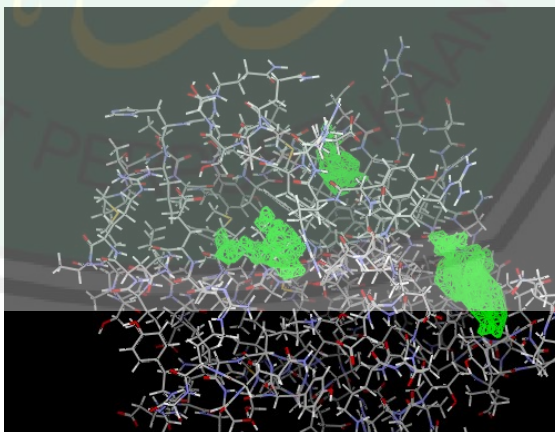
Gambar 4.2 (a) Reseptor *Caspase-3* (6BFO) tanpa *Cavities*, Reseptor *Caspase-3* (6BFO) dengan 2 *Cavities* (warna Hijau).

4.4.2.3 Struktur Reseptor *B-cell lymphoma 2* (6QGK)

Struktur reseptor *B-cell lymphoma 2* ini dapat diunduh dalam bentuk 3D dan format pdb pada Protein Data Bank (PDB) pada situs <https://www.rcsb.org/structure/4aq3> yang selanjutnya dilihat dengan aplikasi *Molegro Visualizer*. Gambar 3D reseptor *B-cell lymphoma 2* adalah sebagai berikut:



(a)

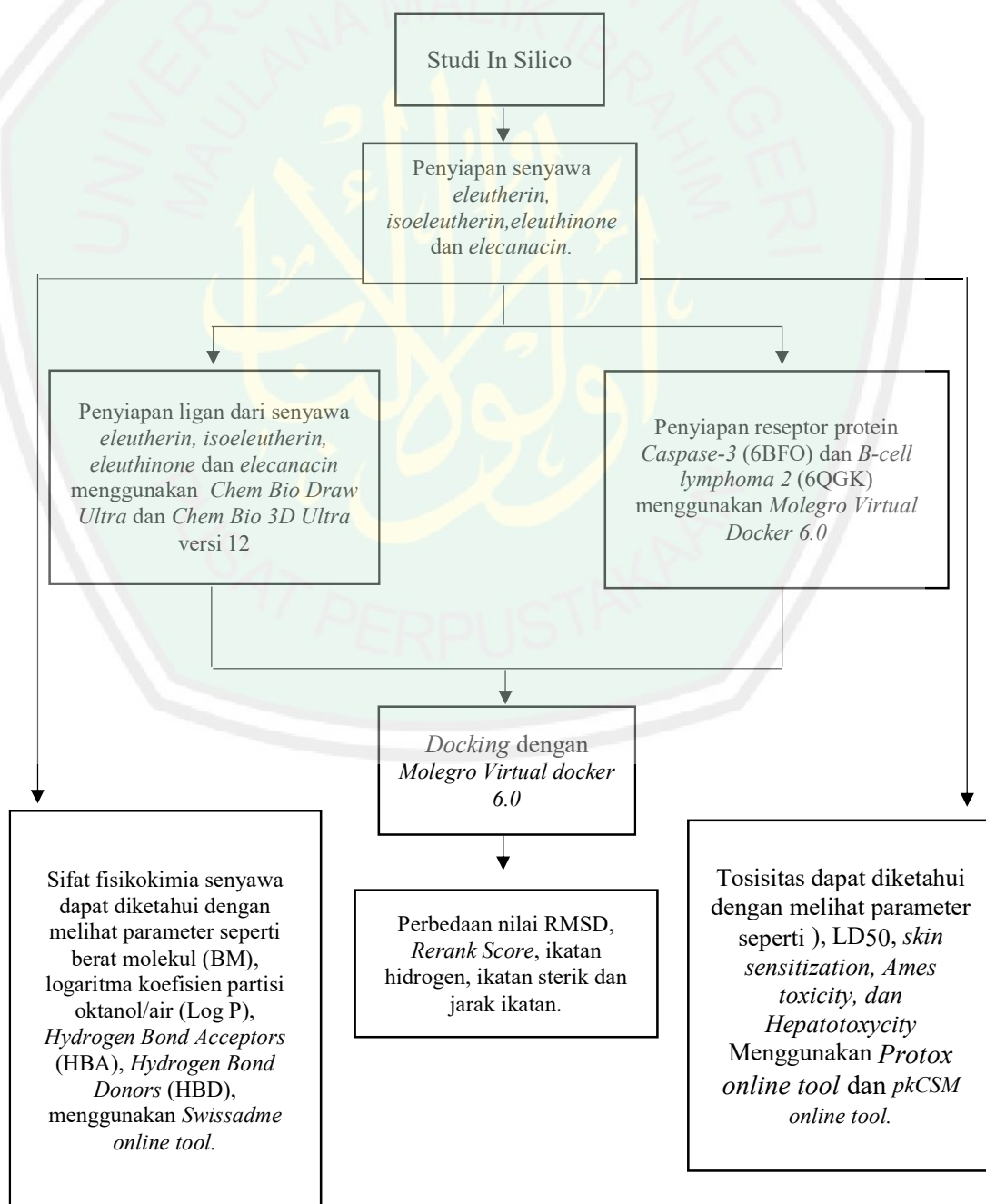


(b)

Gambar 4.3 (a) Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* (6QGK) tanpa *Cavities*, (b) Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* (6QGK) dengan 3 *Cavities* (warna Hijau).

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian

4.5.1 Skema Kerja



Gambar 4.4 Skema Kerja Penelitian

4.5.2 Prosedur Penelitian

4.5.2.1 Preparasi Ligan

Ligan dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2-D dengan *software Chem Bio Draw Ultra* versi 12 kemudian untuk ligan senyawa obat pembanding diunduh 2D modelnya pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, kemudian struktur 2D yang telah didapatkan dikopi pada *software Chem Bio 3D Ultra* versi 12 untuk membuat struktur 3-D. *Software Chem Bio 3D Ultra* versi 12 digunakan untuk memperoleh bentuk stereokimia dari senyawa serta menstabilkan struktur tersebut dengan cara meminimalkan energi, seperti MM2, MM3, MMFF94, OPLS dll., metode yang sering digunakan adalah metode MMFF94 (Allinger, 2010). Setelah memperoleh bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil, maka struktur tersebut disimpan dalam bentuk file *SYBYL.mol2* untuk dilakukan proses *docking*.

4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor

Protein dipreparasi dengan cara mengunduh struktur protein reseptor dengan kode yang telah ditentukan sebelumnya pada situs <https://www.rcsb.org> dengan format *.pdb, kemudian dipreparasi dengan menambahkan atom H pada reseptor (reseptor yang diunduh tidak terdapat atom H) dan protein reseptor yang telah diunduh akan diperbaiki jika ada kesalahan atau kekurangan dari komponen

asam amino yang ada. Tahap ini biasanya dilakukan secara otomatis oleh program *software* pada komputer.

4.5.2.3 Docking

Dalam menambatkan ligan dan protein reseptor, dapat dilakukan menggunakan *software Molegro Virtual Docker*. Ada beberapa langkah yang dilakukan dalam proses penambatan molekul ini, yaitu: menyiapkan ligan serta reseptor yang telah dipreparasi sebelumnya. Kemudian mencari posisi dimana ligan dan reseptor akan berinteraksi yang bertempat pada lubang-lubang di reseptor yang disebut (*cavities*). Selanjutnya, Meletakkan struktur 3D senyawa (ligan) ke dalam lubang terpilih. Adapun cara yang dilakukan untuk meletakkan struktur 3D senyawa ini, yakni 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. Untuk melihat gambaran posisi senyawa pada lubang dapat memilih opsi “*view*”. Ada beberapa gambaran untuk melihat lingkungan senyawa, antara lain: gambaran hidrofobik, itu 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. Langkah selanjutnya yakni melakukan docking senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis dengan program *Molegro Virtual Docker*. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses ini adalah pemilihan senyawa yang didocking dan *cavity* tempat senyawa akan berinteraksi. Parameter yang diukur

dalam proses doking adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *H-bond*, serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). .

4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia, ADME dan Toksisitas

Prediksi sifat fisikokimia dapat dilakukan dengan cara menggambar bentuk 2D dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, selanjutnya salin struktur dalam bentuk SMILES. Dalam bentuk format *SMILES* senyawa akan diprediksi sifat fisikokimia dan ADME menggunakan *pkCSM online Tool*, parameter sifat fisikokimia suatu senyawa mengacu pada Hukum Lima Lipinski yaitu berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD). Selanjutnya untuk memprediksi toksisitas (LD₅₀) per oral pada *rodent* berdasarkan persyaratan *Globally Harmonized System* (GHS) digunakan *Protox online tool* dan toksisitas senyawa berdasarkan *skin sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxycity* didapatkan melalui *pkCSM online tool*.

4.6 Analisis Data

Analisis data dari hasil *docking* dengan diketahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Rerank Score*, ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, interaksi dengan asam amino pada reseptor *Caspase-3* dan *B-cell lymphoma 2* dapat dianalisis dengan aplikasi *Molegro Virtual Docker* yang selanjutnya hasil pengukuran senyawa tersebut dibandingkan dengan hasil pengukuran dari *native ligand* untuk mengetahui kemampuan senyawa dalam berkompetisi dengan *native ligand* dalam berikatan dengan reseptor. Percobaan ini akan dilakukan 3 repetisi untuk dihitung nilai rata-rata dari *rerank score* setiap senyawa sehingga dapat

ditentukan senyawa yang terbaik. Aplikasi untuk membandingkan rata-rata *rerank score* salah satunya yakni dengan aplikasi *SPSS* dengan metode analisis *Independen T Test*. Hasil yang didapatkan dari metode *Independen T Test* berupa nilai *Sig. (2-tailed)* yang menggambarkan perbedaan antara senyawa dan senyawa obat pembedig. Selanjutnya *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P) dapat memprediksi sifat fisikokimia senyawa dengan membandingkan hasil parameter pada uji fisikokimia dengan *pkCSM online tool* dengan standar pada literatur. Analisis data toksisitas senyawa *eleutherine*, *isoeleutherine*, *eleuthinone* dan *elecanacine* dengan dikategorikan berdasarkan nilai LD₅₀ dan ditentukan kelas toksisitasnya, menggunakan *Protox online tool*. Dan untuk hasil pengukuran parameter toksisitas *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxycity* dengan *pkCSM online tool* dapat dibandingkan dengan nilai standar pada literatur yang sesuai.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Simpulan

Berdasarkan hasil yang telah didapatkan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Senyawa *eleuthinone* diprediksi dapat menginduksi reseptor caspase-3 (6BFO) dengan baik ditandai dengan nilai *rerankscore* yang lebih rendah dari Obat pembanding (Docetaxel), kemudian aktivitas antikanker pada reseptor BCL-2 (6QGK), senyawa *eleuthinone* tergolong memiliki aktivitas yang baik ditandai dengan nilai *rerankscore* yang lebih rendah dari Obat pembanding (Navitoclax).
2. Sifat fisikokimia senyawa *eleutherine*, *isoeleutherine*, *eleuthinone* dan *elecanacine* memenuhi penerapan hukum 5 lipinski.
3. Keempat senyawa tergolong dalam kelas IV menurut GHS pada parameter LD₅₀ dan senyawa *eleutherine*, *isoeleutherine*, dan *elecanacine* diprediksi tidak memiliki toksisitas ditinjau dari *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity* sedangkan *eleuthinone* diprediksi bersifat mutagenik terhadap manusia.

6.2 Saran

Saran untuk peneliti selanjutnya yakni mencoba kembali senyawa uji diatas dengan reseptor yang setipe dengan reseptor 6BFO maupun 6QGK, ataupun menggunakan reseptor berbeda namun dalam pathway apoptosis yang sama sehingga informasi terkait efek antikanker senyawa golongan naphthoquinon pada bawang dayak dapat bertambah. Selain itu, dapat dilakukan juga studi in vivo maupun in vitro dengan data yang terdapat pada penelitian ini.



DAFTAR PUSTAKA

- Adventus, B. dan Endang ,T. 2013. Ekstrak Metanol Daun Kelor Menurunkan Ekspresi BCL-2, TRAIL-R1, dan Kadar Caspase-3 Jaringan Kolon Tikus yang Diinduksi DMBA. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Volume 27: 201-206.
- Al-Ashqar, M.S. 2007. رُبدة التفسير من فتح القدير بهامش مصحف المدينة المنورة. Dalam Musthafa, Dharis. 2020. Tafsir An-Nahl ayat 11. Diakses 22 Mei 2020, dari tafsirweb : <https://tafsirweb.com/4359-quran-surat-an-nahl-ayat-11.html>
- Al-Jazairi, Abu Bakar Jabir. 1990. - أيسر التفاسير لكلام العلي الكبير، وبهامشه نهر الخير على أيسر التفاسير. Dalam Sidhi, Djati Purnomo. 2020. Tafsir An-Nahl ayat 11. Diakses 22 Mei 2020, dari tafsirweb : <https://tafsirweb.com/4359-quran-surat-an-nahl-ayat-11.html>
- Allinger NL. 2010. *Molecular Structure Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*. Hoboken : John Wilwy & Sons, Inc.
- Alves, T.M.A., Kloos, H., and Zani, C.L.: Eleutherinone, a Novel Fungitoxic Naphthoquinone from Eleutherine bulbosa (Iridaceae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Vol. 98, No. 5 : 709–712
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. *Toxicological profile for Nitrogen Oxides (nitric oxide, nitrogen dioxide, etc)*. Atlanta GA: U.S. Department of Public Health and Human Services. Public Health Service.
- Az-Zuhaili, Wahbah. 2001. - التفسير الوجيز على هامش القرآن العظيم ومعه أسباب النزول وقواعد الترتيل. Dalam Chanif. Much A. N. 2020. Tafsir An-Nahl ayat 11. Diakses 22 Mei 2020, dari tafsirweb : <https://tafsirweb.com/4359-quran-surat-an-nahl-ayat-11.html>
- Azra, Azzumardi. 1999. *Esai-Esai Intelektual Muslim dan Pendidikan Islam*. Jakarta: Logos
- Babula, P., Mikelova R., Patesil D., Adam V., Kizek R., Havel L. dan Sladky Z. 2005. Simultaneous determination of 1,4 naphthoquinone, lawsone, juglone and plumbgin by liquid chromatography with UV detection. *Biomed Paper*. 149: 1-25.
- Backer C.A., and R. C. Bachuizen van den brink. 1968. *Flora Of Java (Spermatophytes only)*. Groningen: Wolter-Noordhoff N.V
- Boland, C. R., Luciani, M. G., Gasche, C., Goel. 2005. Infection, Inflammation, And Gastrointestinal Cancer. *Gut*. Volume 54: 1321–1331

- Bruice, P. 2003. *Organic Chemistry*. Edisi ke-4. New Jersey: Prentice Hall
- Budiati, Tutuk. 2006. *Kimia Organik Sebagai Dasar Pemahaman Senyawa Obat*. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Chen, D.L., Hu, M.G., Liu, Y.Y., Li, R.T., Yu, M., Xu, X.D., and Ma, G.X. 2018. New Naphthalene Derivatives from the Bulbs of *Eleutherine americana* with Their Protective Effect on the Injury of HUVECs. *Molecules*. Volume 23, Nomor 9: 2111.
- Chen, L., Li, Y., Yu, H., Zhang, L. and Hou, T. 2012. Computational models for predicting substrates or inhibitors of P-glycoprotein. *Drug Discov Today*, 17 (1) : 343–351
- ChemDraw .2019. ChemDraw Product. Diakses 26 November 2019 dari PerkinElmer: <https://www.perkinelmer.com/product/chemdraw-professional-chemdrawpro>.
- Cryns, V and Yuan J. 1998. Proteases to die for. *Genes Dev*. Volume 12: 1551-1570.
- Dai, Yujie., Qiang W., Xiuli Z., Shiru J., Heng Z., Dacheng F.,& Peng Yu. 2010. Molecular docking and QSAR study on steroidal compounds as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. xxx, 1-9
- [Depkes R.I.] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Panduan Memperingati Hari Kanker Sedunia*. Jakarta: Depkes RI
- Din, AS., Kale J, Leber B, Andrews DW. 2013. Mechanisms of Action of Bcl-2 Family Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Volume 5: 1-10.
- Dunleavy, K dan Wilson, H. 2011. The differential role of Bcl-2 within molecular subtypes of DLBCL. *Clin Cancer Res*. Volume 15: 7505-07.
- Ferwadi, Susmi., Gunawan, Rahmat., Astuti, Winni. 2017. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1j4x Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, Vol. 14, NO. 2 : 84-90
- Fitri, Yanti., Roasidah dan Edi Suwarso. 2014. Effects of Inhibition Cell Cycle and Apoptosis of Sabrang Onion extract (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) on Breast Cancer Cells. *International Journal of PharmTech Research*. Volume 6, Nomor 4: halaman
- Fong, P. dan Lei, H. 2010. A Systematic Review on Computer-Aided Drug Design: Docking and Scoring. *Journal of Macao Polytechnic Institute*. Volume 4, issue 4: 47-51.

- Fulda, S., Meyer, E., Debatin, K.M. 2000. Inhibition of TRAIL-induced apoptosis by Bcl-2 overexpression. *Oncogen* : 83- 94
- Galingging, R.Y. 2007. Potensi plasma nutfah tanaman obat sebagai sumber biofarmaka di Kalimantan Tengah. *Jurnal Pengkajian dan Pengembangan Teknologi Pertanian*. Volume 10, Nomor 1: 76-83.
- Ganiswarna, S. G. dkk. 2007. *Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*. Jakarta : UI Press.
- Gitawati, Retno. 2008. Interaksi Obat Dan Beberapa implikasinya. *Media Litbang Kesehatan* Vol.18, No.4 : 175-184
- Gleeson, MP. 2008. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. *Journal of Medicinal Chemistry* 51(4) : 817-34
- Globocan. 2018. Globocan Cancer. Diakses 19 November 2019 dari Global Cancer Observatory : <https://gco.iarc.fr/>
- Gross, A., McDonnell JM, Korsmeyer SJ. 1999. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *J Gen Dev*. Volume 13: 1899-1911.
- Hara, H., Maruyama N., Yamashita S., Hayashi Y., Lee KH., Bastow K.F., Chairul, Marumoto R. dan Imakura Y. 1997. Elecanacin, a novel new naphthoquinon from the bulb of *Eleutherine Americana* . *Chem Pharm Bull*. Volume 45: 1714-1716.
- Hardjono, Suko. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol.14, No.2 : 246-255
- Han, Y., Zhang J., Hu CQ., Zhang X., Ma B. and Zhang P. 2019. In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and Its Impurities. *Front. Pharmacol*, Vol.10 Article 434
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia Jilid I*. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan Departemen Kehutanan.
- Hidayat. 2014. Tutorial Independen T Test dengan SPSS. Diakses 10 April 2020 dari Statistikian: <https://www.statistikian.com/2014/04/independen-t-test-dengan-spss.html>
- Humaid, Shalih bin Abdullah. 2020. Surah An-Nahl ayat 69. Diakses 14 April 2020 dari TafsirWeb : <https://tafsirweb.com/4417-quran-surat-an-nahl-ayat-69.html>
- Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. 2005. ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening. *J. Chem. Inf. Model.*, 45 (1),

177-182

Insanu, M., Kusmardiyani, S., and Hartati, R. 2014. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine Americana* Merr. *Procedia Chem.* Volume 13, Nomor: 221-228

Jalava, KM., Partanen J., Neuvonen PJ. 1997. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *TherDrug Monit*, 19:609-13

Jelínek, Michael., Kamila Balušíková, Martina Schmiedlová, Vlasta Němcová-Fürstová, Jan Šrámek, Jitka Stančíková, Ilaria Zanardi, Iwao Ojima² and Jan Kovář . 2015. The role of individual caspases in cell death induction by taxanes in breast cancer cells. *Cancer Cell International*, 15;8

Kaapro, A., dan Ojanen, J. 2002. Protein Docking. Dikutip 8 desember 2019 dari CoE Homepage: <http://www.lce.hut.fi/teaching/S114.500/k2002/Protdock.pdf>

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *InfoDatin pusat dasar kesehatan kementerian kesehatan RI*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Kesuma, D., Siswandon., Purwanto, B.T dan Hardjon S. 2018. Uji *In silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan *N*-(Benzoil)-*N'*-Feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal Of Pharmaceutical Science And Clinical Research*. Volume 1: 1 11.

Khan, A., Rahman M, Islam MS. 2008. Antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of amblyone isolated from *Amorphophallus campanulatus*. *Indian J Pharmacol*. Volume 40, Nomor 1: 41–4.

Komura, H., Mizukawa K., Minakat H., Huang H., Qin G. dan Xu R. 1983. New anthraquinones from *Eleutherine Americana*. *Chem Pharm Bull*. Volume 31: 4206-4208

Kouranov, A., Xie, L., Cruz, J. de la, Chen, L., Westbrook, J., Bourne, P.E., Berman, H.M. 2006. The RCSB PDB information portal for structural genomics. *Nucleic Acids Research*. 34 : 1093

Kumagai, Y., Shinkai, Y., Miura, T and Cho, AK. 2012. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Volume 52: 221-247

Kumar, V., Cotran R.S dan Robbins S.L. 2007. *Buku ajar patologi* (7th ed, Vol. 2). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Kuntz, S dan Wenzel U, Daniel H. 1999. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. *Eur J Nutr*. Volume 38:133-42
- Lagorce, D. *et al*. 2010. *In ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*. New Jersey : John Wiley & Sons, Inc.
- Lestari, D., Kartika R. and Marliana E. 2018. Antioxidant and anticancer activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb on leukemia cells L1210. *Journal of Physics: Conf. Series*. Volume 1277: 2-8
- Lestari, Tresna. 2015. Studi Interaksi Turunan 1,3Dibenzoilthiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 7 No. 3 ; 163-169
- LIPI. 1978. *Tumbuhan Obat*. Bogor: Lembaga Biologi Nasional-LIPI
- Lipinski, CA., Lombardo, F., Dominy, BW and Feeney, FJ. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Volume 23: 3-25.
- Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore, and Darnell . 2000. NCBI bookshelf: molecular cell biology. Diakses 10 November 2019 dari NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf>
- López Ll, Leyva E, García R. 2011. Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. Dalam López, Lluvia I., Flores, Sendar Daniel N., Belmares, Sonia Yesenia S., Galindo, Aidé S. 2014. Naphthoquinones: Biological Properties And Synthesis Of Lawsone And Derivatives — A Structured Review. *Vitae* Vol. 21, No.3 : 248-258
- Lubis, Ichwan Alamsyah, Ichwan M., Mustofa, Satria, D. 2018. Anticancer Activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. Extract on WiDr Cell Line In Vitro. *Advances in Health Sciences Research*. Vol. 9 : 167-171
- Mardiana, Lina. 2009. *Mencegah dan Mengobati Kanker Pada Wanita Dengan Tanaman Obat*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Markaz Tafsir Lid Diraasatil Qur'aniyyah, 2018. *المختصر في تفسير القرآن الكريم*. Dalam Tafsir Web. 2020. Tafsir An-Nahl ayat 11. Diakses 22 Mei 2020, dari tafsirweb : <https://tafsirweb.com/4359-quran-surat-an-nahl-ayat-11.html>
- Medelsohn, J. 2000. Prinsip Neoplasma. Di dalam: *Horrison Prinsip – prinsip Ilmu Penyakit Dalam Volume 4*. Jakarta : Kedokteran EGC
- Molegro, 2012. *Molegro Virtual Docker User Manual*. USA: Molegro Aps.

- Muchtaridi. dkk. 2018. *Kimia medisinal : dasar-dasar dalam perancangan obat*. Jakarta : Prenadamedia
- Musa, Marwan H. 2010. Tafsir Al Qur'an Hidayatul Insan. Dalam Tafsir Web. 2020. Tafsir Ar-Ra'd ayat 4. Diakses 22 Mei 2020, dari tafsirweb : <https://tafsirweb.com/3964-quran-surat-ar-rad-ayat-4.html>
- Mutiah, Roihatul., Minggarwati, Trian S., Kristanti, Risma A., Susanti, Erna. 2019. Compound Identification and Anticancer Activity of Ethyl Acetate Fraction from Bawang Sabrang (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) on HeLa Cervical Cancer Cell Line. *Indones. J. Cancer Chemoprevent.*, Vol.10, No.3 : 131-139
- Mutschler, E. 1991. *Dinamika Obat, Edisi V*. Bandung : Penerbit ITB.
- Nadendla, R. R. 2004. *Molecular Modelling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking*. *J. Resonance* : 55-58
- National Cancer Institute 2009. What Is Cancer? U.S. Diakses pada 20 November 2019 dari National Institutes of Health: <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>
- Nawawi, i., Winasih R. dan Anggi A. 2007. *Isolasi dan identifikasi senyawa kuinon dari simplisia umbi bawang sabrang (Eleutherine Americana Merr.)* [Skripsi]. Bandung: Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
- Nelson, D. dan Cox, M. 2001. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Wisconsin: W.H. Freeman Company.
- Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi. Cetakan I*. Yogyakarta: Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
- Nurtami, E.A. 2001. Aspek Molekular Apoptosis : Peran Keluarga BCL-2 dan Keluarga Caspase. *Jurnal Kedokteran Gigi UI*. Volume 8: 51-56.
- Oh, YJ., Wong SC, Moffat M, Malley KL. 1995. Overexpression of Bcl-2 attenuates MPP, but not 6-ODHA, induced cell death in a dopaminergic neuronal cell line. *Neurobiol Dis*. Volume 2: 157-67.
- Okimoto, N., Futatsugi, N., Fuji, H., Suenaga, Atsushi, Morimoto, G. 2009. HighPerformance Drug Discovery: Computational Screening by Combining Docking and Molecular Dynamics Simulation. *PLoS Computational Biology*. Volume 10: 1- 13.
- Oprea, T. I. 2000. Property distribution of drug-related chemical databases. *Journal Computational Aided Molecular Design*. Volume 14, issue 3: 251–264

- Padmanabhan, Sandosh. 2014. *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. USA : Academic Press
- Patrick, G. 2001. *Instant Notes in Medicinal Chemistry*. Oxford: BIOS Scientific Publisher.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. and Ascher, D.B. 2015. pkCSM predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*
- PkCSM. 2015. Theory - How to interpret pkCSM results. Diakses 10 April 2020 dari pkCSM: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/theory>
- Pratama, Mohammad Rizki Fadhil dan Aziz, Isna Rasdianah. 2019. Molecular Docking of Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) Secondary Metabolites as Bacterial Cell Wall Synthesis Inhibitor. *Jurnal Universitas Muhammadiyah Palangkaraya* : 2-7.
- Price, A.S dan Wilson, M.L. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Alih Bahasa: dr. Brahm U. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Puspaningtyas, A. R. 2012. Molekular Docking dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon sebagai Antimikroba. *Stomatognatic (J.K.G Unej)*. Volume 9: 39-47.
- Putra, G. S., Melanny Ika S., Juni E. Tutuk Budiati. 2017. Pemodelan Molekul Turunan *p*-Metoksi sinnamoil Hidrazida Sebagai Inhibitor Checkpoint Kinase 1 dan Inhibitor Aromatase secara *In silico*. *Pharm Sci Res*, Vol. 4, No, 2 : 66-80.
- Putra, G. S., Yuniarta, T. A., Syahrani, A., Rudyanto, M. 2016. Synthesis, molecular docking study and brine shrimp lethality test of benzoxazine and aminomethyl derivatives from eugenol. *International Journal of Pharma Research & Review*, vol.5, no.4 : 1-11
- Putri, P.V.P., Susanti, N.M.P. dan Laksmiani, N. P. L. 2019. Senyawa Kuersetin Sebagai Agen Antikanker Kolorektal Secara *In Silico*. *Jurnal Kimia*. Volume 13, Nomor 2: 166-171
- Rachmania, Rizky Arcintha., Supandi, Oetari Anggun Larasati. 2015. Analisis *In-Silico* Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees) Pada Reseptor *Alpha-Glucosidase* Sebagai Antidiabetes Tipe II. *Pharmacy*, Vol.12 No. 02 : 210-222
- Rastogi RP, Richa, dan Sinha RP. 2009. Apoptosis: Molecular mechanism and pathogenicity. *EXCLI Journal*. Volume 8: 155-81

- [RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. 2018. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Robertson, David., and Gordon H. Williams. 2017. *Clinical and Translational Science: Principles of Human Research, Second Edition*. USA : Academic press
- Ruswanto, Taufik H. 2013. Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, vol.9 : 14-21
- Shugarts, S. and Benet, L. Z. 2009. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res* 26 (1) : 2039–2054
- Soeksmanto, A., P. Simanjuntak, dan M.A. Subroto. 2009. Uji toksisitas akut ekstrak air tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap histologi organ hati mencit. *J. Natur Indonesia*. Volume 12, Nomor 2: 152-155.
- Solihin, Muhammad. 2015. Islam Dan Pemikiran Ilmiah. *Nur El-Islam*, Vol. 2, No. 1 : 29-40
- Somer Jr., F.L. 2004. Molecular Modelling for Beginners (Alan Hinchliffe). *J. Chem. Educ.*, Vol. 81, No.11
- Souers, Andrew J., Joel D Levenson, Erwin R Boghaert, Scott L Ackler, Nathaniel D Catron, Jun Chen, Brian D Dayton, Hong Ding, Sari H Enschede, Wayne J Fairbrother, David C S Huang, Sarah G Hymowitz, Sha Jin, Seong Lin Khaw, Peter J Kovar, Lloyd T Lam, Jackie Lee, Heather L Maecker, Kennan C Marsh, Kylie D Mason, Michael J Mitten, Paul M Nimmer, Anatol Oleksijew, Chang H Park, Cheol-Min Park, Darren C Phillips, Andrew W Roberts, Deepak Sampath, John F Seymour, Morey L Smith, Gerard M Sullivan, Stephen K Tahir, Chris Tse, Michael D Wendt, Yu Xiao, John C Xue, Haichao Zhang, Rod A Humerickhouse, Saul H Rosenberg and Steven W Elmore. 2014. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature medicine*, vol.19 no.2 : 202-210
- Sunaryati, S. S. 2011. *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Mematikan*. Jogjakarta: Flash Books.
- Supandi., Yeni., Merdekawati F., 2018. In Silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox, and Admet Predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol.8, No.9 :119- 129
- Suvannang,Naravut., Chanin N., Chartchalerm I., Virapong P. 2011. Molecular

Docking of Aromatase Inhibitors. *Molecules*, vol.16 : 3597-3617

Syahputra, G., Ambarsari, L., Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. Volume 10, Nomor 1: 55-67

Szakacs, G., Varadi, A., Ozvegy-Laczka, C. and Sarkadi, B. 2008. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov Today*, 13 (1) : 379–393

Thomsen, R., Christensen M.H. 2006. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. On Singh, Pradeep S., Chitta Ranjan Deb, Sharif Udin Ahmed, Yeniseti Saratchandra, Bolin Kumar Konwar. 2016. Molecular docking simulation analysis of the interaction of dietary flavonols with heat shock protein 90. *The Journal of Biomedical Research*, 30(1):67-74

Torktaz, Ibrahim., Faezeh Mohamadhashem, Abolghasem Esmaeili, Mohaddeseh Behjati, Sara Sharifzadeh. 2013. Virtual Screening and Pharmacophore Design for a Novel Theoretical Inhibitor of Macrophage Stimulating Factor as a Metastatic Agent. *BioImpacts*, vol.3, no.3 : 141-144

Torre L.A, Bray FB, Siegel RL, Ferlay J, Lortet J, Jemal A. 2015. Global Cancer Statistics, 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 1, No. 2

United Nations Economic Commission for Europe, 2009. Globally Harmonized System (GHS) of Classification and Labelling of Chemical, 3rd revised edition. Diakses 10 April 2020, dari UNECE : https://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html

Vaidya, Sravanti, Elih M. Velázquez-Delgado, Genevieve Abbruzzese, and Jeanne A. Hardy. 2011. Substrate-induced conformational changes occur in all cleaved forms of caspase-6. *J Mol Biol*, 406(1): 75–91.

Wong R. 2011. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Canc Res*. Volume 30, Nomor 87:1-14

[WHO] World Health Organization. 2018. WHO Cancer. Diakses pada 19 November 2019 dari World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

Willis, S., Day CL, Hinds MG, Huang DC. 2003. The Bcl-2 regulated apoptotic pathway. *J Cell Sci*. Vol. 16 : 4053-56.

Yanuar, A., Mun'im, A., Lagho, ABA., Syahdi, RR., Rahmat, M., Suhartanto, H. 2011. Medicinal Plants Database and Three Dimensional Structure of the Chemical Compounds from Medicinal Plants in Indonesia. *International Journal of Computer Science Issues*. Vol. 8, No.5 : 180-183

- Yusni, M.A. 2009. Perbedaan Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) dengan 5-Fluorourasil Terhadap Penghambatan Pertumbuhan Galur Sel Karsinoma Kolon HT29 Dan Ekspresi p53 Mutan [Thesis]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.



LAMPIRAN

Eleutherine statistik

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	Eleutherine	3	-69,14320	,321611	,185682
	Taxoere	3	-89,58847	15,406433	8,894908

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RS	Equal variances assumed	4,226	,109	,921	4	,409	5,611367	6,093763	-11,307632	22,530366
	Equal variances not assumed			,921	2,048	,452	5,611367	6,093763	-20,023457	31,246191

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	eleutherine	3	-64,90070	4,164944	2,404631
	Navitoclax	3	-78,06543	10,491449	6,057241

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
RS	Equal variances assumed	1,742	,257	2,020	4	,113	13,164733	6,517087	-4,929600	31,259067
	Equal variances not assumed			2,020	2,615	,150	13,164733	6,517087	-9,414077	35,743544

Isoeleutherine statistik

Group Statistics					
	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	isoeleutherine	3	-73,15777	2,673205	1,543376
	Taxoere	3	-89,58847	15,406433	8,894908

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	

								Lower	Upper
Equal variances assumed	3,448	,137	1,820	4	,143	16,430700	9,027813	-8,634526	41,495926
Equal variances not assumed			1,820	2,120	,203	16,430700	9,027813	-20,375214	53,236614

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	isoeleutherine	3	-66,66313	,059897	,034582
	Navitoclax	3	-78,06543	10,491449	6,057241

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances

t-test for Equality of Means

95% Confidence Interval of the Difference

	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Equal variances assumed	5,429	,080	1,882	4	,133	11,402300	6,057340	-5,415571	28,220171
Equal variances not assumed			1,882	2,000	,200	11,402300	6,057340	-14,658701	37,463301

Eleuthinone Statistik

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
--	---------	---	------	----------------	-----------------

Independent Samples Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Equal variances assumed			,875		,403	-,908	4	,415	-6,213833	6,842972
Equal variances not assumed						-,908	3,027	,430	-6,213833	6,842972
RS	eleuthinone	3	-84,27927	5,514370	3,183723					
	Navitoclax	3	-78,06543	10,491449	6,057241					

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	eleuthinone	3	-91,91423	,693379	,400322
	Taxoere	3	-89,58847	15,406433	8,894908

Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
					95% Confidence Interval of the Difference				
F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Equal variances assumed	4,876	,092	-,261	4	,807	-2,325767	8,903912	-27,046990	22,395456
Equal variances not assumed			-,261	2,008	,818	-2,325767	8,903912	-40,488465	35,836932

Elecanacine Statistik

Group Statistics					
	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	elecanacine	3	-72,45407	1,153839	,666169
	Navitoclax	3	-78,06543	10,491449	6,057241

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means		

F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference			
							Lower	Upper		
Equal variances assumed	4,226		,109	,921	4	,409	5,611367	6,093763	-11,307632	22,530366
Equal variances not assumed				,921	2,048	,452	5,611367	6,093763	-20,023457	31,246191

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RS	elecanacine	3	-56,92387	2,712173	1,565874
	Taxoere	3	-89,58847	15,406433	8,894908

Independent Samples Test

Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means				
F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
							Lower	Upper	
Equal variances assumed	3,427	,138	3,617	4	,022	32,664600	9,031686	7,588619	57,740581
Equal variances not assumed			3,617	2,124	,063	32,664600	9,031686	-4,102903	69,432103



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

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

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Topaz Argadiyan Adzan
NIM : 16670033
Judul : Studi *In Silico* Senyawa *Eleutherine*, *Isoeleutherine*, *Eleuthinone* dan *Elecanacine* pada Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)) terhadap Reseptor *B-Cell Lymphoma 2* dan *Caspase-3*

Tanggal Seminar Hasil : 20 Mei 2020

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1	Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt	Juni 2020	
2	Alif Firman Firdausy, S.Farm., M.Biomed., Apt	15 Juni 2020	
3	Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin., Apt	11 Juni 2020	
4	Ach. Nasichuddin M.A.	2 Juni 2020	

Catatan :

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

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

Abdurrahman Hakim, M.P.I., M.Farm., Apt
NIP. 19761214 200912 1 002



Certificate No: ID08/1219

Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlaq, Keluasan Ilmu dan
Kematangan Profesional