

**PREDIKSI AKTIVITAS *INHIBITOR* SENYAWA PADA BAWANG
DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) TERHADAP PROTEIN 3PP0
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:
HERNANDA WIDI PASURYA
16670055



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

2020

**PREDIKSI AKTIVITAS *INHIBITOR* SENYAWA PADA BAWANG
DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) TERHADAP PROTEIN 3PP0
SECARA *IN SILICO***

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)**

Oleh:

Hernanda Widi Pasurya

NIM. 16670055

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

2020

**PREDIKSI AKTIVITAS *INHIBITOR* SENYAWA PADA BAWANG
DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) TERHADAP PROTEIN 3PP0
SECARA *IN SILICO***

Skripsi

Oleh:

Hernanda Widi Pasurya

NIM. 16670055

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal 20 Juni 2020

Pembimbing 1



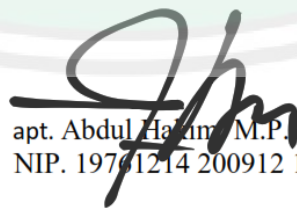
Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 2009 12 2003

Pembimbing 2



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

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi



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

**PREDIKSI AKTIVITAS INHIBITOR SENYAWA PADA BAWANG
DAYAK (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) TERHADAP PROTEIN 3PP0
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:

Hernanda Widi Pasurya

NIM. 16670055

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

Tanggal 3 Juni 2020

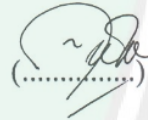
Susunan Dewan Penguji

Ketua Penguji : apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin.
NIP. 19930130 20180201 2 203

Anggota Penguji : apt. Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm.
NIP. 19900221 201801 1 001

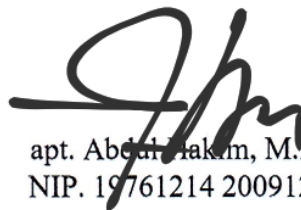
Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2003

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



Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



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

KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Hernanda Widi Pasurya

NIM : 16670055

Fakultas / Jurusan : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan / Farmasi

Judul Penelitian : Prediksi Aktivitas *Inhibitor* Senyawa pada Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Protein 3PP0 secara *In Silico*

Menyatakan dengan sebenar benarnya bahwa hasil penelitian saya ini merupakan hasil karya penulisan saya sendiri dan tidak terdapat unsur plagiarasi, kecuali yang secara tertulis dikutip didalam naskah ini serta disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur plagiarasi atau hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku

Malang, 14 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



Hernanda Widi Pasurya

NIM. 16670055

MOTTO

**“KESUKSESAN HANYA BISA DIRAIH DENGAN USAHA
DISERTAI DOA”**



HALAMAN PERSEMBAHAN

Syukur Alhamdulillah terpanjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan segala nikmat yang luar biasa, taufik rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat mencari ilmu dan menyelesaikan dengan baik.

Karya ini saya persembahkan kepada orang yang sangat luar biasa yaitu orang tua saya, ibu Wiwik Retnowati dan almarhum bapak Soegito Hariadi yang selalu mendoakan, memberikan semangat, dan menjadi penguat sehingga dapat melaksanakan *study* dengan baik. Tidak lupa, terimakasih kepada saudara saya yang selalu memberikan dukungan sehingga dapat melalui dan menyelesaikan *study* dengan baik.

Ucapan terimakasih kepada ibu Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. dan ibu apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing yang banyak memberikan bimbingan, motivasi, pengalaman yang luar biasa. Serta kepada bapak apt. Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm. dan bapak apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm. selaku penguji.

Terimakasih kepada teman-teman dan semua pihak yang telah mendukung dan membantu dalam proses pengerjaan sehingga dapat terselesaikan dengan baik.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah penulis haturkan syukur kehadiran Allah SWT yang melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Prediksi Aktivitas *Inhibitor* Senyawa pada Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Protein 3PP0 secara *In Silico*”** dengan baik. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama islam atas izin Allah SWT dan semoga kita dapat mendapat syafaatnya di akhirat kelak. Skripsi ini merupakan salah satu syarat kelulusan dalam jenjang perkuliahan sarjana di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, sehingga kritik dan saran dapat membangun skripsi ini menjadi lebih baik. Penulis haturkan ucapan terima kasih seiring doa kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu 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, M.P.I., M.Farm., Apt, selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes., selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. Ibu apt. Yen Yen Ari Indrawijaya. M.Farm.Klin., selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
6. Segenap civitas akademik Program Studi Farmasi, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
7. Bapak (Alm. Soegito Hariadi) dan Ibu (Wiwik Retnowati) tercinta atas kasih sayang dan dukungannya selama ini, Mas Hendra Widihari dan istri Mbak Marsetiayu Ningsih atas kerja keras dan telah memberikan semangat selama perkuliahan, Mas Hendrik Widiyanto dan istri Mbak Hesti, Mbak Henfika beserta suami Mas Ferri, Mas Hardik Widi Indrawan, dan keponakanku, terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini.
8. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

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

Amin Ya Rabbal Alamin. Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Malang, 20 Mei 2020

Penulis



DAFTAR ISI

COVER	
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
LEMBAR PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
HALAMAN KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
ABSTRAK	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Batasan Masalah.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Tumbuhan Sebagai Obat dalam Islam	8
2.2 Kanker	9
2.3 Kanker Payudara	10
2.4 Jenis dan Penandaan Kanker Payudara.....	13
2.5 HER2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>).....	14
2.6 Anti HER2 Agen	15
2.7 Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L) Merr)	15
2.8 3PP0	18
2.9 Hukum 5 Lipinski	18
2.10 Ikatan Kimia.....	19
2.10.1 Ikatan Kovalen	19
2.10.2 Ikatan Ionik	20
2.10.3 Ikatan Hidrogen.....	20
2.10.4 Ikatan Logam	20
2.11 <i>In Silico</i>	21
2.11 Aplikasi Pendukung	22
2.11.1 <i>Molegro Virtual Docker</i>	22
2.11.2 <i>Protein Data Bank</i>	22
2.11.3 <i>pkCSM Online Tool</i>	22
2.11.4 <i>SwissADME</i>	23
2.12 Parameter Toksisitas	23
2.13 Parameter <i>Docking</i>	24

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	26
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	26
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	27
3.3 Hipotesis Penelitian.....	28
BAB IV METODE PENELITIAN	29
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	29
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	29
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
4.3.1 Variabel Penelitian	29
4.3.2 Definisi Operasional.....	30
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	33
4.4.1 Alat.....	33
4.4.2 Bahan	33
4.4.2.1 Struktur Senyawa	33
4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian	35
4.5.1 Skema Kerja Penelitian	35
4.5.2 Prosedur Penelitian.....	36
4.5.2.1 Preparasi Senyawa	36
4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor	36
4.5.2.3 Penambatan Molekuler Docking.....	36
4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas	37
4.6 Analisis Data	37
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
5.1 Pembuatan Struktur 2 Dimensi, 3 Dimensi, dan Code <i>SMILES</i>	40
5.2 Pengunduhan Target Protein	45
5.3 Prediksi Sifat Fisikokimia	46
5.4 Prediksi Sifat Toksisitas	55
5.5 Hasil Doking dan Interaksi Asam Amino	57
5.5.1 Import Reseptor 3PP0 dan Deteksi Cavity	56
5.5.2 Hasil Validasi Reseptor.....	58
5.5.3 Hasil <i>Docking</i> Senyawa	59
5.5.4 Hasil Interaksi Asam Amino.....	62
5.6 Analisis Statistik	67
5.6.1 Uji Normalitas.....	67
5.6.2 Uji Homogenitas	68
5.6.3 Uji Beda Non-Parametrik.....	69
BAB VI PENUTUP	71
6.1 Simpulan	71
6.2 Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hukum 5 Lipinski.....	19
Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia	30
Tabel 4.2 Parameter Uji Sitotoksik	30
Tabel 4.3 Parameter Docking	32
Tabel 5.1 Minimalisasi Energi Senyawa	42
Tabel 5.2 Code SMILES 5 Senyawa.....	44
Tabel 5.3 Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia.....	46
Tabel 5.4 Hasil Prediksi ADME Senyawa <i>Elecanacin, Eleutherin, Isoeleutherin, Eleuthinone A</i>	48
Tabel 5.5 Hasil Prediksi ADME Senyawa <i>1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone, Trastuzumab, dan SYR127063</i>	49
Tabel 5.6 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa.....	55
Tabel 5.7 Validasi RMSD	59
Tabel 5.8 Hasil Doking Senyawa	59
Tabel 5.9 Interaksi Asam Amino pada Ikatan Hidrogen dan Ikatan Sterik... 64	
Tabel 5.10 Hasil Uji Normalitas dari Kelima Senyawa dan Pembandingan 68	
Tabel 5.11 Hasil Uji Homogenitas	69
Tabel 5.12 Hasil Uji Beda Non-Parametrik Kruskal-Wallis.....	69
Tabel 5.13 Hasil Uji Mann-Whitney	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Trastuzumab	15
Gambar 2.2 Bawang Dayak.....	16
Gambar 2.3 Kandungan Metabolite bawang dayak.....	17
Gambar 2.4 Struktur Kimia SYR12706	18
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	26
Gambar 4.1 Struktur Senyawa Penelitian.....	34
Gambar 4.2 Struktur 3-Dimensi HER2 (3PP0)	34
Gambar 5.1 Struktur 2 Dimensi <i>elecanacin, eleutherin, isoeleutherin, eleuthinone A, 1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone</i> , trastuzumab, dan SYR137063	41
Gambar 5.2 Struktur 3 Dimensi <i>elecanacin, eleutherin, isoeleutherin, eleuthinone A, 1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone</i> , trastuzumab, dan SYR127063	43
Gambar 5.3 Reseptor HER2 dengan Kode Protein 3PP0.....	57
Gambar 5.4 <i>Cavity</i> pada Kode Protein 3PP0.....	58
Gambar 5.5 Struktur 2 Dimensi Ikatan Antara Ligan dan Reseptor <i>elecanacin, eleutherin, isoeleutherin, eleuthinone A, 1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone</i> , trastuzumab dan SYR127063	64

DAFTAR SINGKATAN

BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
HBA	: <i>Hidrogen Bond Acceptors</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
BM	: <i>Berat Molekul</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
FDA	: <i>First Drug Association</i>
GHS	: <i>Globally Harmonized System</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
INOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MMFF94	: <i>Merck Molecular Force Field 94</i>
MVD	: <i>Molegro Virtual Docker</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
PR	: <i>Progesteron Receptor</i>
PSA	: <i>Polar Surface Area</i>
Renal OCT2	: <i>Renal Organic Cation Transporter 2</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
Vdss	: <i>Volume of Distribution at Steady State</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Pasurya, H. W. 2020. Prediksi Aktivitas *Inhibitor* Senyawa pada Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Protein 3PP0 Secara *In Silico*.

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

(II) Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin., Apt.

Elecanacin, Eleutherin, Isoeleutherin, Eleuthinone A, 1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone merupakan senyawa golongan *naphtoquinones* yang terdapat didalam tanaman bawang dayak yang dipercaya dapat digunakan sebagai obat antikanker. Salah satu kanker yang memiliki prevalensi tinggi adalah kanker payudara, salah satu penyebab kanker payudara dapat dikarenakan ekspresi yang berlebihan dari *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). Kanker dengan ekspresi yang berlebihan HER2 akan menyebabkan proliferasi sel secara tidak normal. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi sifat fisikokimia, toksisitas senyawa *Elecanacin, Eleutherin, Isoeleutherin, Eleuthinone A, 1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone*, dan interaksinya terhadap reseptor kanker payudara karena ekspresi yang berlebihan dari HER2. Sifat fisikokimia diprediksi dengan didasarkan pada hukum lima Lipinski menggunakan SwissADME, kemudian absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi menggunakan *pkCSM online tool*. Prediksi toksisitas senyawa menggunakan *pkCSM online tool* dan *Protox online tool*. Kemudian untuk mengetahui prediksi interaksi antara ligan dengan reseptor HER2 menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) dengan validasi parameter dengan nilai RMSD < 2. Protein reseptor yang digunakan adalah HER2 dengan kode PDB: 3PP0. Hasil menunjukkan bahwa senyawa *Elecanacin, Eleutherin, Isoeleutherin, Eleuthinone A, 1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone* memenuhi hukum lima Lipinski, dan memiliki LD₅₀ yang cukup aman dengan berada dikelas 5 menurut *Globally Harmonized System* (GHS). Kelima senyawa memiliki aktivitas sebagai antagonis yang dilihat dari interaksi dengan reseptor 3PP0, dari kelima senyawa, *Eleuthinon A* memiliki *Rerank Score* yang paling rendah. -92,9608 Kkal/mol.

Kata Kunci: *Molecular Docking, Eleutherine palmifolia* (L.) Merr, HER2, 3PP0, *inhibitor*.

ABSTRACT

Pasurya, H. W. 2020. Prediction of *Inhibitor* Activity Compounds in Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Against Protein 3PP0 by *In Silico* .

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

(II) Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin., Apt.

Elecanacin , *Eleutherin*, *Isoeleutherin*, *Eleuthinone A*, *1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone* is *naphthoquinones* group found in dayak onions which are believed to be used as anticancer drugs. One cancer that has a high prevalence is breast cancer, one of the caused of breast cancer can be due to excessive expression of *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). Cancer with excessive expression of HER2 will cause abnormal cell proliferation. This study aims to predict the physicochemical properties, toxicity of *Elecanacin*, *Eleutherin*, *Isoeleutherin*, *Eleuthinone A*, *1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone* compounds, and their interactions with breast cancer receptors due to excessive expression of HER2. Physicochemical properties are predicted based on the five Lipinski laws using SwissADME, then absorption, distribution, metabolism, and excretion using the *online pkCSM tool*. Prediction of compound toxicity using the *pkCSM online tool* and the *Protox online tool*. Then to find out the predicted interaction between the ligand with HER2 receptor using *Molegro Virtual Docker* (MVD) with parameter validation with RMSD value < 2. The receptor protein used is HER2 with PDB code: 3PP0. The results show that the compounds *Elecanacin*, *Eleutherin*, *Isoeleutherin*, *Eleuthinone A*, *1,5-Dihydroxy-3-Methylantraquinone* complied with Lipinski laws, and have a fairly safe LD50 with fourth class. The five compounds have antagonistic activity as seen from interactions with the 3PP0 receptor, of the five compounds, *Eleuthinon A* has the lowest *Rerank Score*. -92.9608 Kcal/mol.

Keywords: *Molecular Docking*, *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr, HER2, 3PP0, *inhibitors*.

نبذة مختصرة

باسوريا ، هيرناندا ويدي. 2020. التنبؤ باليكاناسين ثنائي هيدروكسي 3-ميثيلانثراكينون في بصل داياك في سيليكو. 3PP0 (إيوثرين بالميفوليا (إل) مير) ضد البروتين

المشرفين

الأول د. رائحة المطيعة، الماجستير. المشرف

الثاني ين ين أري إندراويجايا، الماجستير

1.5 داي هيدروكسي -3- اليوثيونون أ ، ايزو اليوثيرين ، اليوثيرين ، اليكانثين ميثيل انثراكينون وهي مركبات موجودة في بصل (داياك) والتي يعتقد أنها تستخدم كأدوية مضادة للسرطان. أحد السرطانات التي تنتشر بشكل كبير هو سرطان الثدي ، أحد أسباب سرطان الثدي يمكن أن يكون بسبب الإفراط في التعبير عن مستقبل عامل النمو البشري 2 (HER2). السرطان مع التعبير المفرط عن (HER2) يسبب تكاثر غير طبيعي للخلايا. تهدف هذه الدراسة إلى التنبؤ بالخصائص الفيزيائية الكيميائية ، ويسمى 1.5 داي هيدروكسي -3- اليوثيونون أ ، ايزو اليوثيرين ، اليوثيرين ، اليكانثين ميثيل انثراكينون ، وتفاعلاتها مع مستقبلات سرطان الثدي بسبب التعبير المفرط ل-HER2. يتم التنبؤ بالخصائص الفيزيائية الكيميائية بناءً على قوانين لينسكي الخمسة باستخدام SwissADME ، ثم الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز باستخدام أداة pkCSM عبر الإنترنت. التنبؤ بالسمية المركبة باستخدام أداة pkCSM عبر الإنترنت وأداة بوتوكس عبر الإنترنت. ثم لمعرفة التفاعل المتوقع بين الليجند مع مستقبل HER2 باستخدام Molegro (Virtual Docker (MVD مع التحقق من صحة المعلمة بقيمة $RMSD < 2$. بروتين المستقبل المستخدم هو HER2 مع كود PDB: 3PP0. أظهرت النتائج أن المركبات 1.5 داي هيدروكسي -3- اليوثيونون أ ، ايزو اليوثيرين ، اليوثيرين ، اليكانثين ميثيل انثراكينون تلبى قوانين الدهون الخمسة ، ولديها LD50 آمن إلى حد ما. المركبات الخمسة لها نشاط عدائي كما يتضح من التفاعلات مع مستقبلات 3PP0 ، من المركبات الخمسة ، فإن (اليوثيونون أ) لديه أقل نقاط ترتيب 92,9608-

الكلمات المفتاحية: في الالتحام الجزيئي ، نبات اليوثيرين ، HER2 ، 3PP0 ، مثبطات.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker atau neoplasma merupakan suatu penyakit akibat adanya pertumbuhan yang abnormal dari sel-sel jaringan tubuh yang mengakibatkan invasi ke jaringan-jaringan normal. Kanker dapat menyebar pada bagian tertentu seperti payudara. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang mempunyai prevalensi yang cukup tinggi (Siswono, 2003). Presentase kematian terhadap kanker di Indonesia pada tahun 2014 adalah sebesar 0,6%, kanker payudara berada di urutan pertama dengan jumlah kematian sebanyak 48.998 kejadian (WHO, 2014). Di Indonesia sendiri, kanker payudara ini menempati peringkat teratas yang terjadi pada wanita. Pada kanker payudara, deteksi dalam stadium lanjut ini sangat buruk prognosinya, karena dalam tahap ini sel kanker sudah menyebar lebih luas dan lebih cepat dibandingkan saat sel terdeteksi dalam stadium awal (Muhimmah, 2016).

HER2 merupakan anggota dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Dalam kondisi yang normal, protein HER2 berfungsi sebagai regulator proliferasi dan pertumbuhan sel-sel payudara. Namun, ketika mengalami mutasi, HER2 mampu mempengaruhi proliferasi sel tumor secara terus menerus (Laskin and Sandler, 2004). Menurut Xiaofeng *et al* (2016) salah satu penyebab kanker payudara adalah dikarenakan produksi yang berlebih dari *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) atau HER2 positif. Dalam hal ini produksi yang berlebih dari HER2 mempengaruhi sekitar 18-20 % dalam kanker payudara, selain

itu kanker payudara dengan HER2 positif sering diasosiasikan dengan diferensiasi yang buruk, metastase ke kelenjar getah bening, rekurensi, dan tingkat kematian yang tinggi sehingga prognosisnya buruk (Payne SJL, 2008). Selain kanker payudara dengan HER2 positif, overekspresi dari HER2 juga menjadi penyebab dari penyebab penyakit kanker ovarium, tiroid, paru-paru, kelenjar saliva, usus besar, dan kanker prostat (Seidenfeld *et al.*, 2008).

Tindakan medis untuk mengobati kanker biasanya menggunakan kemoterapi, operasi, dan radioterapi, namun banyak menimbulkan efek samping dan biaya yang dibutuhkan tinggi, sehingga diperlukan pengobatan menggunakan alternatif lainnya (Arifianti *et al.*, 2014). Terapi pengobatan yang banyak digunakan dalam penanganan kasus kanker payudara yang tertarget pada HER2 adalah dengan memanfaatkan agen kemoterapi *monoclonal antibody* seperti trastuzumab. Trastuzumab memiliki mekanisme aksi dengan menghambat dimerisasi pada reseptor HER2 (Franklin *et al.*, 2004).

Tumbuh-tumbuhan obat herbal menjadi salah satu unsur penting dalam kehidupan masyarakat karena berbagai manfaatnya, baik sebagai sumber makanan maupun untuk medis. Oleh karena itu, pengetahuan tentang tanaman obat keluarga ini perlu terus dikembangkan sehingga terus terjadi proses penciptaan pengetahuan diantara kelompok masyarakat yang mengembangkannya (Saepudin *et al.*, 2016). Tanaman obat Indonesia yang telah dikenal sebagai alternatif pengobatan pada penyakit kanker adalah bawang dayak. Tanaman bawang dayak sering digunakan sebagai obat tradisional terutama pada pengobatan kanker payudara oleh masyarakat borneo (Kalimantan) (Kuntorini dan Maria, 2010). Tumbuhan juga

memiliki manfaat yang berpengaruh di kehidupan makhluk hidup lain, hal ini sesuai dengan Firman Allah SWT dalam Surat Luqman ayat 10, yang berbunyi

خَلَقَ السَّمٰوٰتِ بِغَيْرِ عَمَدٍ تَّرَوْنَہَا وَاَلْفٰی فِی الْاَرْضِ رَوٰسِیَ اَنْ تَمِیْدَ بِكُمْ وَبَثَّ فِیْہَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ
وَاَنْزَلْنَا مِنَ السَّمَآءِ مَآءً فَاَنْبَتْنَا فِیْہَا مِنْ كُلِّ رَوْحٍ کَرِیْمٍ

Artinya: “Dia menciptakan langit tanpa tiang sebagaimana kamu melihatnya, dan Dia meletakkan gunung-gunung (di permukaan) bumi agar ia (bumi) tidak menggoyangkan kamu dan memperkembangbiakkan segala macam jenis makhluk bergerak yang bernyawa di bumi. Dan Kami turunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan padanya segala macam tumbuh-tumbuhan yang baik.” {Surat Luqman: 10}

Berdasarkan ayat di atas bahwa ayat ini bermakna bahwa Allah sajalah yang menciptakan langit yang besar dan tinggi dengan tanpa tiang yang terlihat untuk bersandar kepadanya sebagaimana yang kalian lihat darinya. Allah juga ciptakan di bumi gunung dengan kokoh agar kalian tidak berguncang, Allah juga sebarkan di bumi berbagai macam makhluk melata yang bermanfaat bagi kalian. Allah juga turunkan dari awan hujan maka tumbuhlah dengannya di bumi dari seluruh macam tumbuhan yang indah dan sedap dipandang mata serta banyak manfaatnya (Al Zukhaili, 1982).

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah. Tanaman ini sudah turun-temurun dipergunakan masyarakat dayak sebagai tanaman obat. Potensi bawang dayak sebagai tanaman obat multifungsi sangat besar sehingga perlu ditingkatkan penggunaannya sebagai bahan obat modern. Salah satu tanaman obat Indonesia yang telah dikenal sebagai alternatif pengobatan pada penyakit kanker adalah bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) (Kuntorini dan Maria, 2010). Tumbuhan ini secara turun

temurun telah dipergunakan oleh masyarakat suku dayak sebagai tumbuhan obat yaitu untuk kanker payudara, hipertensi, diabetes melitus, penurun kolesterol, obat bisul, kanker usus dan mencegah stroke (Sa'adah, 2017).

Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* merupakan senyawa dalam golongan *naphtoquinonens* (Insanu *et al.*, 2014). *Naphtoquinonens* memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan, *Naphtoquinones* banyak disimpan di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula *et al.*, 2005). *Naphtoquinones* sudah dipercaya dapat menjadi agen yang efektif untuk membunuh semua tipe kanker payudara (Ahmad *et al.*, 2008).

Kanker payudara dengan overekspresi dari HER2 ini memiliki prognosis yang buruk, yang artinya memiliki diagnosa yang sangat buruk karena sudah masuk dalam stadium lanjut (Muhimmah, 2016). Sehingga diharapkan dengan adanya obat baru herbal dapat mencegah dan mengobati kanker payudara HER2 positif. Pengembangan obat herbal sangat perlu di lakukan sehingga dapat mencegah berbagai permasalahan penyakit yang ada dimasyarakat (Saepudin *et al*, 2016).

Penelitian menggunakan uji *in silico* menjadi salah satu alternatif yang dapat dilakukan. Uji *in silico* adalah metode yang dapat membantu dalam mengidentifikasi target obat, mengetahui kemiripan obat dan menganalisis struktur target untuk kemungkinan dapat mengikat sisi yang aktif lalu menghasilkan molekul yang diinginkan. Selain itu juga mampu memprediksi interaksi antar

molekul, mengurutkan molekul senyawa berdasarkan nilai afinitas pengikat (Shoichet, 2004).

3PP0 adalah protein x-ray yang terdapat di Protein Data Bank (PDB). 3PP0 merupakan gabungan dari reseptor HER2 dan SYR127063 sebagai ligan nativnya. SYR127063 bekerja dengan menghambat reseptor HER2 (Aertgeerts *et al*, 2011). Senyawa sebagai kandidat obat harus memiliki absorpsi yang baik, salah satunya dapat memenuhi hukum 5 Lipinski. Selain itu toksisitas yang aman juga pasti diharapkan untuk memperoleh sediaan obat yang aman. Dikarenakan parameter obat untuk digunakan adalah salah satunya obat harus aman (Kemenkes RI, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang akan di kaji adalah sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* memiliki karakter fisikokimia memenuhi hukum 5 Lipinski secara *in silico*?
2. Apakah senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* bersifat antagonis pada protein 3PP0 dengan melihat jarak ikatan, asam amino yang diikat secara *in silico*?
3. Apakah senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* memiliki nilai LD₅₀, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, *Hepatotoxicity* yang aman secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* memiliki karakteristik fisikokimia yang memenuhi hukum 5 Lipinski secara *in silico*.
2. Mengetahui senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* bersifat antagonis pada protein 3PP0 dengan melihat jarak ikatan, asam amino yang diikat secara *in silico*.
3. Mengetahui senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* memiliki nilai LD₅₀, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, *Hepatotoxicity* yang aman secara *in silico*.

1.4 Manfaat

a. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang senyawa aktif pada bawang dayak yang dapat berikatan dengan reseptor HER2 (PDB: 3PP0).

b. Manfaat Terapan

Metode ini dapat digunakan sebagai dasar penerapan penentuan efek farmakologi bawang dayak terhadap tubuh.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* merupakan senyawa yang terkandung dalam bawang dayak (*Eleutherine palmifolia (L.) Merr*).
2. Uji yang digunakan adalah secara *in silico* dengan metode docking molekuler menggunakan aplikasi *molegro virtual docker 6.0*.
3. Uji toksisitas menggunakan aplikasi *Protox Online tools*.
4. Reseptor yang digunakan adalah reseptor HER2 dan Protein yang digunakan adalah 3PP0 yang diperoleh dari PDB (*Protein Data Bank*).
5. Perbandingan yang digunakan adalah obat yang bekerja dengan menghambat reseptor HER2 yaitu trastuzumab, dan nativ ligan SYR127063 dengan melihat *rerank score*, jenis ikatan, dan jarak ikatan..
6. Uji toksisitas meliputi *LD₅₀*, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, *Hepatotoxicity*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Sebagai Obat dalam Islam

Alam dan semesta ini telah diciptakan oleh Allah SWT dengan kekuasaan dan kebesarannya, Allah telah menciptakan alam ini dengan sempurna dengan berbagai manfaat didalamnya. Tumbuhan merupakan ciptaan Allah SWT yang memiliki berbagai manfaat didalamnya, dimana dapat digunakan sebagai obat. Tumbuhan dalam biologi, memiliki sekitar 350.000 spesies. Hampir semua tumbuhan bersifat autotrof dan mendapatkan energi langsung dari cahaya matahari melalui proses fotosintesis (Hatta, 2016).

Tumbuhan merupakan makhluk hidup yang ada di bumi, tumbuhan memiliki berbagai macam bentuk dan jenis. Tumbuhan yang ada di bumi dapat dimanfaatkan oleh makhluk hidup lain, seperti yang terdapat dalam surat Thaha ayat 53:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَوَسَّلَ لَكُم فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا
مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى

Artinya: “(Tuhan) yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu, dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit.” Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan.” {Surat Thaha: 53}

Berdasarkan ayat diatas bahwa Dia-lah yang menjadikan bagi kalian bumi yang mudah dimanfaatkan oleh kalian. Dan Dia menjadikan di dalamnya jalan-jalan yang banyak, dan menurunkan air hujan dari langit. Kemudian Dia mengeluarkan dengan air hujan itu berbagai macam tumbuhan yang berbeda-beda (Syaikh, 2014).

2.2 Kanker

Kanker merupakan penyakit dengan pertumbuhan sel yang abnormal yang akan berpengaruh pada sel yang normal. Sel kanker merupakan sel ganas yang mempunyai sifat anaplastik, invasi, serta metastasis. Kanker dapat muncul di semua sel dan atau jaringan tubuh, seperti jaringan ikat, sel paru, sel darah, sel otak, sel kulit, sel hati, dan lain sebagainya (Dalimartha, 2004). Adapun kanker menurut tempat pertumbuhannya dibagi beberapa jenis yaitu: (Adi, 2007)

1. Karsinoma yaitu sel yang muncul pada lapisan pembatas organ (misalnya kanker kulit, kanker kolon, dan kanker mamae).
2. Sarcoma yaitu kanker yang timbul dari jaringan ikat (misalnya kanker tulang).
3. Leukemia yaitu jumlah sel dalam darah putih meningkat (misalnya kanker darah putih).
4. Lymphoma yaitu kanker yang timbul pada jaringan limfa (misalnya limfosarkoma).

Menurut Kemenkes RI (2013) Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu: (1) Indeks massa tubuh tinggi, (2) Kurang konsumsi buah dan sayur, (3) Kurang aktivitas fisik, (4) Penggunaan rokok, dan (5) Konsumsi alkohol berlebihan. Merokok merupakan faktor risiko utama kanker yang

menyebabkan terjadinya lebih dari 20% kematian akibat kanker di dunia dan sekitar 70% kematian akibat kanker paru di seluruh dunia. Kanker yang menyebabkan infeksi virus seperti virus hepatitis B/hepatitis C dan virus *human papilloma* berkontribusi terhadap 20% kematian akibat kanker di negara berpendapatan rendah dan menengah. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia dan Amerika Tengah dan Selatan. Diperkirakan kasus kanker akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya (Kemenkes RI, 2013).

2.3 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita dan menyerang sekitar satu dari sepuluh wanita di seluruh dunia. *The US Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan bahwa pada akhir 2004, sejumlah 215.990 wanita di Amerika Serikat didiagnosis kasus baru kanker payudara, dan 40.580 wanita di Amerika meninggal karena penyakit ini pada akhir tahun. Di Amerika Serikat, pada tahun 2013, diperkirakan bahwa 39.620 wanita dan 410 laki-laki akan meninggal karena kanker payudara (Hamzah, 2015).

Kanker payudara merupakan sel ganas yang timbul pada lobula payudara. Sel tersebut dapat bermetastasis ke organ-organ lainnya. Kanker payudara ini dapat dideteksi secara dini dengan rutin melakukan pemeriksaan payudara sendiri setiap bulan (Adi, 2007). Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2014, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,6%. Provinsi Kepulauan Riau, Provinsi Maluku Utara, dan Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker

serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5%, sedangkan prevalensi kanker payudara tertinggi terdapat pada Provinsi D.I. Yogyakarta, yaitu sebesar 2,4%. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker serviks dan kanker payudara terbanyak terdapat pada Provinsi Jawa Timur dan Provinsi Jawa Tengah (Kemenkes, 2013). Terdapat banyak factor yang akan menyebabkan terjadinya kanker payudara : (Suryo, 2009)

1. Usia : pada wanita yang berusia 60 tahun keatas memiliki resiko tinggi terjadinya kanker payudara.
2. Riwayat penyakit : penderita pernah memiliki riwayat penyakit yang sama yaitu kanker payudara tetapi masih tahap awal dan sudah melakukan pengangkatan kanker, maka akan beresiko pula pada payudara yang sehat.
3. Riwayat keluarga : penderita memiliki riwayat keluarga yang mana ibu, atau saudara perempuan yang mengalami penyakit yang sama akan beresiko tiga kali lipat untuk menderita kanker payudara.
4. Faktor genetik dan hormonal : Kadar hormonal yang berlebihan akan menumbuhkan sel-sel genetic yang rusak yang akan menyebabkan kanker payudara.
5. Menarce, menopause, dan kehamilan pertama, seseorang yang mengalami menarce pada umur kurang dari 12 tahun, 13 menopause yang lambat, dan kehamilan pertama pada usia yang tua akan beresiko besar terjadinya kanker payudara.

6. Obesitas pascamenopause, di mana seseorang yang mengalami obesitas itu akan meningkatkan kadar estrogen pada wanita yang akan beresiko terkena kanker.
7. Dietilstilbestrol, adalah obat untuk mencegah keguguran akan beresiko terkena kanker.
8. Penyinaran, ketika masa kanak-kanak sering terkena paparan sinar pada dadanya, dapat menimbulkan resiko terjadinya kanker payudara.

Stadium pada kanker payudara: (*National Breast Cancer Foundation, 2010*)

- Stadium I: Kanker payudara pada stadium I tumor masih sangat kecil, diameter tumor terbesar kurang dari atau sama dengan 2 cm dan tidak terdapat metastasis ke kelenjar limfe regional.
- Stadium IIA: Kanker payudara tidak terdapat adanya tanda-tanda tumor pada payudara namun terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa ipsilateral. Diameter tumor lebih kecil atau sama dengan 2 cm dan telah ditemukan metastasis kelenjar limfe di fosa.
- Stadium IIB: Diameter tumor 2-5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa aksilar ipsilateral, atau diameter tumor lebih dari 5 cm namun tidak terdapat metastasis kelenjar limfe regional.
- Stadium IIIA: Diameter tumor lebih kecil dari 5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa aksilar ipsilateral yang terfiksasi dengan jaringan lain. Atau diameter tumor lebih dari 5 cm dan terdapat metastasis kelenjar limfe di fosa aksilar ipsilateral yang terfiksasi dengan jaringan lain.

- Stadium IIIB: Tumor telah menyebar ke dinding dada atau menyebabkan pembengkakan atau luka bernanah pada payudara. Dapat sudah atau belum menyebar ke pembuluh getah bening di aksila dan lengan atas namun tidak menyebar ke bagian lain organ tubuh.
- Stadium IIIC: Ukuran pada tumor lebih besar, dan terdapat metastasis kelenjar limfe infraklavikular ipsilateral, atau bukti klinis menunjukkan terdapat metastasis kelenjar limfe mammae interna dan metastasis kelenjar limfe aksilar atau metastase limfe supraklavikular ipsilateral.
- Stadium IV: Ukuran tumor lebih besar, dan telah menyebar ke lokasi yang jauh yaitu, tulang, paru-paru, liver, atau tulang rusuk.

2.4 Jenis dan Penandaan Kanker Payudara

Kanker payudara dibagi menjadi 4 (empat) subtype berdasarkan reseptor estrogen, reseptor progesteron, dan HER-2. Subtipe yang memiliki status reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR) positif dibagi menjadi dua yaitu (1) Luminal A (ER+ atau PR+ dengan HER-2 negatif) dan (2) Luminal B (ER+ atau PR+ dengan HER-2 positif). Sedangkan subtipe yang reseptor estrogen maupun progesteronnya negatif, dibagi menjadi dua yaitu (1) HER-2 (ER- atau PR- dengan HER-2 positif) dan (2) Triple negative atau basal (ER- atau PR- dengan HER-2 negatif). Masing-masing subtype kanker payudara ini memiliki perbedaan klinis dan dapat membagi pasien menjadi kelompok pasien dengan perbedaan morfologi tumor dan perbedaan prognosis. Sebagai contoh pada subtype *triple negative*, pasien berusia lebih muda saat didiagnosis memiliki karakter yang lebih agresif dan prognosis buruk (Nguyen *et al*, 2008).

Penanda immunohistokimia (IHC) termasuk reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan (HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)) telah digunakan. Eksperimen penanda ini telah secara rutin dilakukan dalam laboratorium patologi, dengan protokol pewarnaan dan evaluasi. Kanker payudara dikelompokkan menjadi empat subkelompok berdasarkan penanda: yaitu [ER + | PR +] HER2- (tumor dengan salah satu ER atau PR positif, dan HER2 negatif), [ER + | PR +] HER2 + (tumor dengan ER atau PR positif, dan HER2 positif), ER - PR - HER2 + (tumor dengan ER dan PR negatif, dan HER2 positif, juga bernama HER2 positif), ER - PR - HER2 - (tumor dengan ER, PR, HER2 negatif, juga dinamai triple negative) (Xiaofeng *et al.*, 2016).

2.5 HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

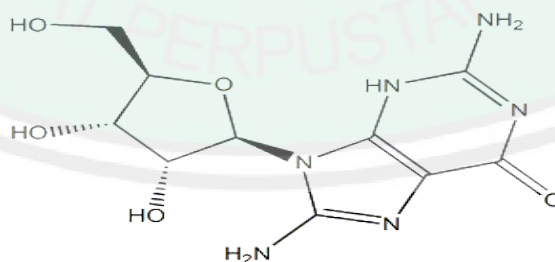
HER2 merupakan anggota dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Dalam kondisi yang normal, protein HER2 berfungsi sebagai regulator proliferasi dan pertumbuhan sel-sel payudara. Namun, ketika mengalami mutasi, HER2 mampu mempengaruhi proliferasi sel tumor secara terus menerus (Laskin *and* Sandler, 2004). HER2 berperan penting untuk mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. HER2 berperan dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan pembelahan sel normal, namun mengekspresikan di permukaan sel dalam jumlah sedikit. Reseptor HER2 terdiri atas domain ekstraseluler, domain transmembran, dan domain intraseluler. Amplifikasi gen HER2 pada kanker payudara diperkirakan 20 – 30% (Gray MJ, Gallick GE, 2010).

HER 2 memiliki peranan yang penting pada pertumbuhan sel, survival dan diferensiasi sel dalam mekanisme yang sangat kompleks. Jalur sinyal utama yang

diperantarai oleh HER2 melibatkan jalur mitogen activated protein kinase (MAPK) dan phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K). Sebagai gen penentu dalam survival sel, perbanyakan dan ekspresi yang berlebihan gen HER2 ini akan menyebabkan terjadinya transformasi ganas (Neve, 2001). Peningkatan ekspresi gen HER2 menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis, dan menginduksi angiogenesis dan anti-apoptosis. (Gray MJ, Gallick GE, 2010).

2.6 Anti HER2 Agen

Trastuzumab adalah hasil dari rekombinasi dari *monoclonal antibody* yang berikatan dengan domain ekstraseluler HER2. Trastuzumab adalah antibodi anti-HER2 pertama disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 1998 untuk perawatan pasien dengan kanker payudara metastasis HER2 yang diekspresikan berlebih. Dibandingkan dengan kemoterapi saja, trastuzumab dengan tambahan kemoterapi menunjukkan hasil yang lebih efektif dan toleransi yang lebih baik pada kanker payudara HER2 positif (Untch *et al.*, 2010). Trastuzumab memiliki mekanisme aksi dengan menghambat dimerisasi pada reseptor HER2 dengan target epitop yang berbeda (Franklin *et al.*, 2004).



Gambar 2.1 Struktur Trastuzumab

2.7 Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr)

Ditinjau dari kandungan kimianya, potensi umbi bawang dayak sebagai tanaman obat multifungsi sangat besar. Penggunaannya sebagai bahan tambahan

pada masakan juga semakin populer. 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 Secara taksonomi, tanaman bawang dayak memiliki jalur klasifikasi yaitu: (Puspawati dkk, 2013)

Kerajaan : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Liliales

Suku : Iridaceae

Marga : Eleutherine

Jenis : *Eleutherine palmifolia*
(L) Merr.

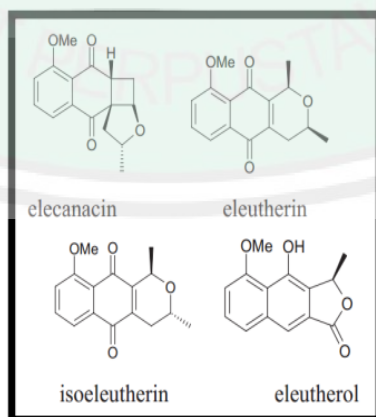


Gambar 2.2 Bawang
Dayak

Secara empiris, umbinya bersifat diuretik, astringen, pencahar, analgetik, mengobati luka, sakit kuning, batuk, mencret berdarah, sakit perut, disentri, radang poros usus, kanker kolon, kanker payudara, perangsang muntah, dan obat bisul, dan

daunnya berkhasiat sebagai obat bagi wanita yang nifas (Puspawati dkk, 2013). Tanaman bawang dayak memiliki kandungan metabolit sekunder antara lain kelompok *naphthalene*, *anthraquinone* dan *naphthoquinones* yang merupakan sumber biofarmaka potensial untuk dikembangkan sebagai tanaman obat modern dalam kehidupan manusia. *Eleutherine* dan *isoeleutherine* termasuk pada kelompok *naphthoquinones*, merupakan kandungan senyawa yang terdapat pada bawang dayak yang berkhasiat sebagai antiinflamasi (Aryani, 2016).

Berdasarkan hasil studi *in vitro* yang dilakukan oleh (Insanu *et al.*, 2014), menyatakan bahwa *eleutherine* dan *isoeleutherine* dapat menghambat ekspresi iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dan produksi NO (*Nitric oxide*) yang berlebihan. Sedangkan studi *in vivo* yang dilakukan oleh (Tessele *et al.*, 2011) menyatakan bahwa *eleutherine* dan *isoeleutherine* mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dan anti nyeri karena dapat menghambat edema pada kaki tikus yang diinduksi karagenan.

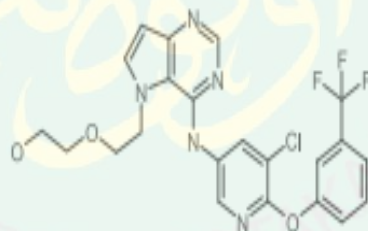


Gambar 2.3 Kandungan Metabolit Sekunder *Eleutherine palmifolia* (L) Merr (Sumber: Kuntorini dan Maria, 2010)

Senyawa *naphthoquinonens* serta turunannya seperti *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* terkandung di dalam *Eleutherine palmifolia* (L) Merr. *Naphthoquinones* dan dikenal sebagai antimikroba, antifungal, antiviral dan antiparasitik. Selain itu, *naphthoquinones* memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida (Babula *et al.* 2005).

2.8 3PP0

3PP0 diambil dari PDB (*Protein Data Bank*), 3PP0 ini merupakan gabungan atau pasangan dari reseptor yang mirip dengan HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) dengan ligan aktifnya berupa senyawa yang disintesis dan dimurnikan, dengan nama senyawa 2 - { 2 - [4 - ({ 5 chloro - 6 - [3 - (trifluoromethyl) phenoxy] pyridin - 3 - yl} amino)-5H-pyrrolo [3,2 d] pyrimidin - 5 - yl] ethoxy} - ethanol (SYR127063) (Aertgeerts *et al.*, 2011).



Gambar 2.4 Struktur kimia SYR127063

Sumber: (Aertgeerts *et al.*, 2011)

2.9 Hukum Lima Lipinski

Penelitian yang dilakukan Lipinski *et al* (1997) menganalisis 2.245 obat dari data dasar *World Drugs Index*. Hasil dalam penelitian ini menyimpulkan bahwa senyawa akan mudah diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: (Kesuma dkk, 2018).

Tabel 2.1 Hukum 5 Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997)

Hukum 5 Lipinski	Keterangan	Rentang
BM (g/mol)	Berhubungan dengan absorpsi, jika lebih dari 500 dalton akan sulit terabsorpsi.	< 500
Log P	Nilai log koefisien partisi oktanol/air	< +5
Hydrogen Bond Donors (HBD)	Ikatan H Donor	< 5
Hydrogen Bond Acceptors (HBA)	Ikatan H Aseptor	< 10
Torsion	Ikatan H yang dapat berotasi	-
<i>Polar Surface Area</i> (PSA)	Daerah permukaan kutub	< 140 Å

2.10 Ikatan Kimia

2.10.1 Ikatan kovalen

Merupakan ikatan yang terjadi karena pemakaian pasangan elektron secara bersama oleh 2 atom yang berikatan. Ikatan kovalen terjadi akibat ketidakmampuan salah 1 atom yang akan berikatan untuk melepaskan elektron. Ikatan kovalen terbentuk dari atom-atom unsur yang memiliki afinitas elektron tinggi serta beda keelektronegatifannya lebih kecil dibandingkan ikatan ion. Pembentukan ikatan kovalen dengan cara pemakaian bersama pasangan elektron tersebut harus sesuai dengan konfigurasi elektron pada unsur gas mulia yaitu 8 elektron (kecuali He berjumlah 2 elektron). Ikatan kovalen

merupakan ikatan yang paling kuat, secara umum mempunyai nilai stabilitas -40 sampai -110 Kkal/mol (Rollando, 2017).

2.10.2 Ikatan Ionik

Ikatan ionik terjadi jika atom unsur yang memiliki energi ionisasi kecil atau rendah melepaskan elektron valensinya (membentuk kation) dan atom unsur lain yang mempunyai afinitas elektron besar/tinggi menangkap/menerima elektron tersebut (membentuk anion). Kedua ion tersebut kemudian saling berikatan dengan gaya elektrostatik (sesuai hukum Coulomb). Obat dan reseptor akan saling tarik-menarik (berinteraksi) karena adanya muatan yang berlawanan. Interaksi ionik berlangsung secara efektif pada jarak yang lebih jauh dari pada yang dipersyaratkan untuk tipe interaksi yang lain dan akan berlangsung lama (Rollando, 2017).

2.10.3 Ikatan Hidrogen

Ikatan yang terjadi karena adanya interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif (seperti O, N, atau F). Molekul air yang mendonasikan atom H untuk membentuk ikatan hidrogen menyebabkan kerapatan elektron pada O meningkat sehingga mendukung proses penerimaan atom H dari molekul air yang lain, sedangkan molekul air sebagai aseptor atom H akan mendukung terjadinya donasi atom H oleh molekul air tersebut (Huyskens, 1993).

2.10.4 Ikatan Logam

Merupakan ikatan yang terjadi akibat adanya gaya tarik-menarik yang terjadi antara muatan positif dari ion logam dengan muatan negatif dari

elektron yang bebas bergerak. Atom-atom logam dapat diibaratkan seperti bola yang terjejal rapat 1 sama lain. Pada atom logam memiliki sedikit elektron valensi, sehingga sangat mudah untuk dilepaskan dan membentuk ion positif. Maka dari itu kulit terluar atom logam relatif longgar (terdapat banyak tempat kosong) sehingga elektron dapat berpindah dari 1 atom ke atom lain. Mobilitas elektron dalam logam sedemikian bebas, sehingga elektron valensi logam akan mengalami delokalisasi yaitu suatu keadaan dimana elektron valensi tersebut tidak tetap posisinya pada 1 atom, tetapi senantiasa berpindah-pindah dari 1 atom ke atom lain (Sudarmo, 2006).

2.11 *In Silico*

Salah satu metode pengembangan obat paling mutakhir berdasarkan pendekatan adalah secara komputasi (*in silico*). Metode komputasi memberikan hasil pengujian yang jauh lebih memadai dari prediksi teoritis, mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman (Hamzah, 2015). Metode yang digunakan dalam mempelajari interaksi tersebut yakni *molecular docking*. *Docking* merupakan suatu perlakuan dimana suatu senyawa lainnya dan pada saat yang bersamaan dilakukan perhitungan energi interaksi dari beberapa orientasi yang sama dari keduanya. Suatu prosedur *docking* digunakan sebagai acuan untuk menentukan orientasi yang baik dari senyawa terhadap senyawa lainnya yang bersifat relatif (Hamzah, 2015).

Molekular *docker* adalah alat komputasi yang banyak digunakan untuk studi molekuler, yang bertujuan untuk memprediksi pengikatan dan afinitas pengikatan secara kompleks yang dibentuk oleh dua atau lebih molekul penyusun dengan struktur yang diketahui. Sebuah tipe penting dari docking molekuler adalah *docking*

protein-ligand karena sifat terapeutiknya aplikasi dalam desain obat berbasis struktur modern (Iqbal, 2014).

2.12 Aplikasi Pendukung

2.12.1 Molegro Virtual Docker

Molegro Virtual Docker (MVD) adalah platform terintegrasi untuk memprediksi interaksi protein-ligan. *Molegro Virtual Docker* menangani semua aspek dari proses *docking* dari persiapan molekul hingga penentuan lokasi pengikatan potensial protein target, dan prediksi mode pengikatan ligan. *Molegro Virtual Docker* telah terbukti menghasilkan akurasi *docking* yang lebih tinggi daripada produk *docking* mutakhir lainnya (Bhramaramba, 2016).

2.12.2 Protein Data Bank (PDB)

Protein data bank (PDB) adalah repositori tunggal yang dapat diakses di seluruh dunia, PDB berfungsi untuk pemrosesan dan distribusi data struktur makromolekul biologis secara bentuk 3-D. PDB dapat diakses secara online dengan mengunjungi alamat <http://www.pdb.org>. Pada situs PDB memiliki program-program sederhana yang dapat digunakan untuk melihat dan memanipulasi struktur demikian juga informasi tentang prakarsa genomik struktural yang sekarang sedang berlangsung, selain itu PDB juga biasa digunakan para peneliti untuk penelitian yang berkaitan dengan obat baru (Petsko dan dagmar, 2004).

2.12.3 pkCSM Online Tool

Merupakan suatu pendekatan yang dapat digunakan untuk analisis dan optimalisasi farmakokinetik dan sifat toksisitas, pkCSM dapat diakses melalui

web yang tersedia yaitu (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>), selain itu pkCSM banyak digunakan untuk membantu peneliti menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan farmakokinetik. pkCSM berkinerja sebaik atau lebih baik dari beberapa metode lain yang sudah banyak digunakan (Pires *et al.*, 2015).

2.12.4 SwissADME

Merupakan platform gratis yang dapat diakses di web, SwissADME berfungsi untuk mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetik dalam obat, dan parameter lain terkait untuk satu atau beberapa molekul. Di satu sisi, aplikasi yang dikembangkan secara khusus dan banyak digunakan banyak sebagai penelitian. Pengguna dapat mengakses web yang bebas biaya dengan alamat yang harus dikunjungi adalah <http://www.swissadme.ch>. SwissADME telah dirancang untuk mendukung seluruh (spesialis dan non-spesialis) di upaya penemuan obat mereka (Daina *et al.*, 2017).

2.13 Parameter Toksisitas

Uji toksisitas secara *in silico* dapat diketahui dengan menggunakan beberapa parameter diantaranya seperti nilai LD₅₀, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity*. LD₅₀ merupakan parameter jumlah senyawa yang diberikan dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba (Kesuma dkk, 2018). Klasifikasi LD₅₀ berdasarkan *Globally Harmonized System (GHS)*, kelas I : (LD₅₀ ≤ 5 mg/kg) yang berarti fatal jika tertelan; kelas II : (5 < LD₅₀ ≤ 50 mg/kg) yang berarti fatal jika tertelan; kelas III: (50 < LD₅₀ ≤ 300 mg/kg) yang berarti beracun jika tertelan; kelas IV: (300 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg) yang berarti berbahaya

jika tertelan; kelas V: ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg) yang berarti bisa berbahaya jika tertelan; kelas VI: ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) yang berarti tidak beracun. Kemudian terdapat uji *Ames Toxicity* yang mana yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa menggunakan bakteri. Hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen (Kesuma dkk, 2018). Kemudian uji selanjutnya adalah uji *Skin Sensitization* yang mana menunjukkan apakah senyawa dapat mengetahui reaksi sensitivitas pada kulit secara *in silico*, dan terakhir adalah *Hepatotoxicity* yang menunjukkan kerusakan pada hepar Hepatotoksik akibat obat merupakan salah satu penyebab penyakit hepar yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang serius (Licata *et al.*, 2013).

2.14 Parameter Docking

Parameter saat melakukan *docking* memiliki beberapa penilaian diantaranya pertama yaitu RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSD dalam hal ini menunjukkan kesesuaian koordinat ligan dari hasil kristalografi dibandingkan dengan koordinat ligan yang ditambatkan, dan jika lebih kecil dari 2 Å dan lebih kecil dari koordinat ligan hasil kristalografi maka dapat dikatakan bahwa ligan tersebut mirip dengan ligan aslinya (Dai *et al.*, 2010), kemudian terdapat *Rerank score* yang diinterpretasikan sebagai prediksi interaksi ikatan antara obat dan reseptor. Semakin kecil nilai maka menunjukkan besarnya tingkat keserasian antara ligan dan reseptor untuk berinteraksi (Putra dkk., 2017). Kemudian ikatan sterik yang mana ikatan sterik dapat memberikan tempat bagi ikatan hidrogen dengan asam amino yang aktif sehingga akan menstabilkan suatu ikatan, selanjutnya jarak

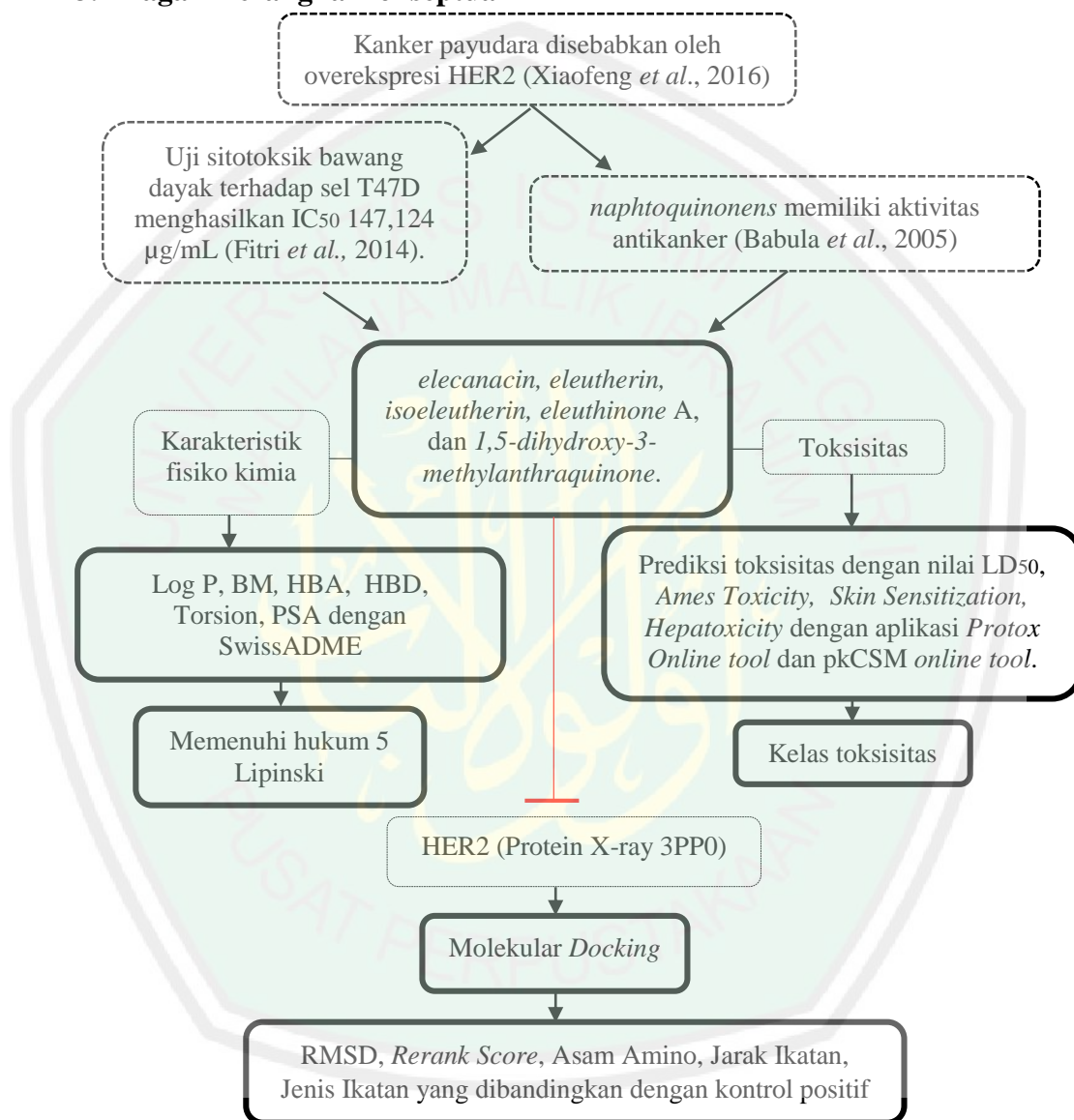
ikatan merupakan jarak antara atom ligan dan atom pada reseptor pada suatu interaksi ikatan. Dan ikatan hidrogen yang mana terjadi karena adanya interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif (seperti O, N, atau F) (Huyskens, 1993).



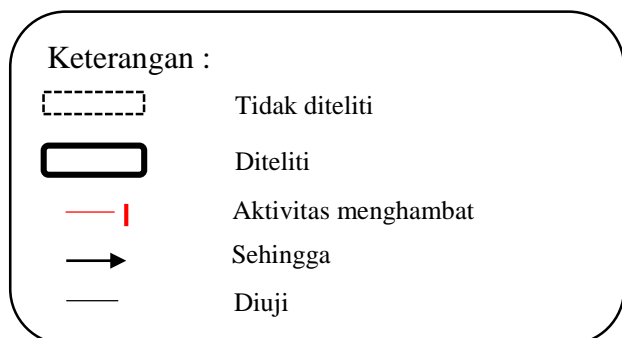
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian



3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* merupakan senyawa dari golongan *naphtoquinonens* yang mempunyai aktivitas sebagai antikanker. Dalam penelitian ini akan dilakukan studi secara *in silico* dari senyawa golongan *naphtoquinonens* untuk mengetahui aktivitas terhadap kanker payudara. Sebelum dilakukan *docking*, senyawa diuji terlebih dahulu terkait fisikokimia yang meliputi Log P, BM, HBA, HBD, Torsion, PSA dengan aplikasi *SwissADME* dan toksisitas yang meliputi LD50, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, *Hepatotoxicity* dengan aplikasi *Protox Online tool* dan *pkCSM online tool* dengan masing-masing uji memasukkan kode SMILES yang telah dibentuk di *ChemBio Draw* versi 12. Diharapkan hasil dari uji sifat fisikokimia meliputi Log P < 5, BM < 500, HBA < 10, HBD < 5, PSA < 140 Å, dan memiliki toksisitas yang aman dengan LD50 diantara kelas 4-6, tidak bersifat mutagenik (*Ames Toxicity*), tidak merusak hepar (*Hepatotoxicity*), tidak hipersensitif pada kulit (*Skin Sensitization*).

Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* diuji aktivitas dengan reseptor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dengan kode protein X-ray 3PP0. Persiapan senyawa dan reseptor target dengan menentukan lubang (*cavity*) yang akan diikatkan dengan senyawa. *Docking* menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker 6.0*, perbedaan interaksi dan afinitas kelima senyawa

dilihat dari *Root Mean Square Deviation (RMSD)*, *Rerank Score*, asam amino, jarak ikatan, dan jenis ikatan.

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone* memiliki karakteristik fisika kimia yang memenuhi hukum 5 Lipinski.
2. Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone* bersifat antagonis pada protein 3PP0 dan menghasilkan aktivitas serupa dengan melihat jarak ikatan, asam amino yang diikat secara *in silico*.
3. Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone* memiliki nilai *LD50*, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, *Hepatotoxicity* yang aman.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratoris secara *in silico* dari senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* terhadap reseptor HER2 (kode PDB: X-ray 3PP0) menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker* 6.0.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari sampai Mei 2020 di Jurusan 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 dari penelitian ini adalah senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone*, dan reseptor HER2 (kode PDB: X-ray 3PP0).

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah nilai RMSD, *Rerank Score*, jenis ikatan, jarak ikatan, berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), *Torsion*, *Polar Surface Area* (PSA), LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxycity*.

c. Variabel Kontrol

Aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 (Cambridgesoft), *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 (Cambridgesoft), *Molegro Virtual Docker 6.0* (Molegro Aps), *pkCSM online tool*, *Protox online tool*, *SwissADME*, dan *Avogadro*.

4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia (Lipinski *et al.*, 1997)

No.	Hukum 5 Lipinski	Keterangan	Rentang
1.	BM (g/mol)	Berhubungan dengan absorpsi, jika lebih dari 500 dalton akan sulit terabsorpsi.	< 500
2.	Log P	Nilai log koefisien partisi oktanol/air	< +5
3.	Hydrogen Bond Donors (HBD)	Ikatan H Donor	< 5
4.	Hydrogen Bond Acceptors (HBA)	Ikatan H Aseptor	< 10
5.	<i>Torsion</i>	Ikatan H yang dapat berotasi	-
6.	<i>Polar Surface Area</i> (PSA)	Daerah permukaan kutub	< 140 Å

Tabel 4.2 Parameter Uji Sitotoksik

No.	Nama Parameter	Parameter	Keterangan
1	LD ₅₀	kelas I : (LD ₅₀ ≤ 5 mg/kg). kelas II : (5 < LD ₅₀ ≤ 50 mg/kg). kelas III: (50 < LD ₅₀ ≤ 300 mg/kg).	fatal jika tertelan fatal jika tertelan beracun jika tertelan

		<p>kelas IV: ($300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg).</p> <p>kelas V: ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg).</p> <p>kelas VI: ($LD_{50} > 5000$ mg/kg).</p>	<p>berbahaya jika tertelan</p> <p>bisa berbahaya jika tertelan</p> <p>tidak beracun (PBB, 2007)</p>
2	<i>Ames Toxicity</i>	Yes/No	Bertujuan untuk mengetahui dari potensi mutagenik pada senyawa secara <i>in silico</i> (Kesuma dkk, 2018)
3	<i>Skin Sensitization</i>	Yes/No	Uji ini dilakukan untuk mengetahui reaksi sensitivitas pada kulit secara <i>in silico</i> . (Kesuma dkk, 2018)
4	<i>Hepatotoxicity</i>	Yes/No	Uji ini dilakukan untuk mengetahui adanya toksisitas senyawa terhadap hepar secara <i>in silico</i> . (Rahman, 2018)

Tabel 4.3 Parameter Docking (Dai *et al.*, 2010)

No.	Parameter	Keterangan	Standar
1	RMSD	Menunjukkan kesesuaian koordinat ligan dari hasil kristalografi dibandingkan dengan koordinat ligan yang ditambatkan.	nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$
2	<i>Rerank Score</i>	Digambarkan sebagai prediksi interaksi ikatan antara obat dan reseptor.	Nilai harus < <i>native ligand</i> . semakin kecil menunjukkan besar tingkat keserasian antara ligan dan reseptor berinteraksi.
3	Ikatan Sterik	Ikatan sterik dapat memberikan tempat bagi ikatan hidrogen dengan asam amino yang aktif sehingga akan menstabilkan suatu ikatan	Lebih banyak ikatan yang terjadi dari pembanding, maka lebih bagus
4	Ikatan Hidrogen	Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi antara hidrogen dengan atom O, N, F).	Lebih banyak ikatan yang terjadi dari pembanding maka lebih baik.
5	Jarak Ikatan	Jarak antara atom ligan dan atom pada reseptor	Nilai jarak ikatan lebih

		pada suatu interaksi ikatan.	tinggi dari pembandingan maka lebih baik.
--	--	------------------------------	---

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

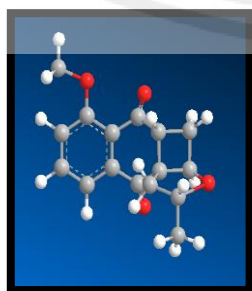
4.4.1 Alat

Alat perangkat keras berupa satu set laptop dengan spesifikasi : Tipe : Asus X45U AMD E2-1800, Processor: AMD Dual-Core E2-1800, Kecepatan Processor: 1,70 GHz, Chipset: AMD, Memory RAM : 2 GB PC-12800; *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (CambridgeSoft); *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (CambridgeSoft); *Molegro Virtual Docker* 6.0 (Molegro ApS), *Avogadro*.

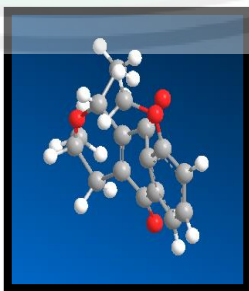
4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Struktur Senyawa

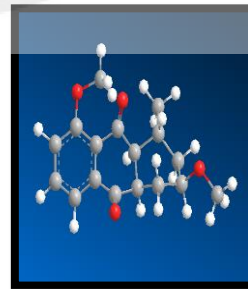
Struktur senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur dari *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone*. Kemudian digambar strukturnya dengan menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 (Cambridgesoft), *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 (CambridgeSoft). Adapun gambarnya sebagai berikut :



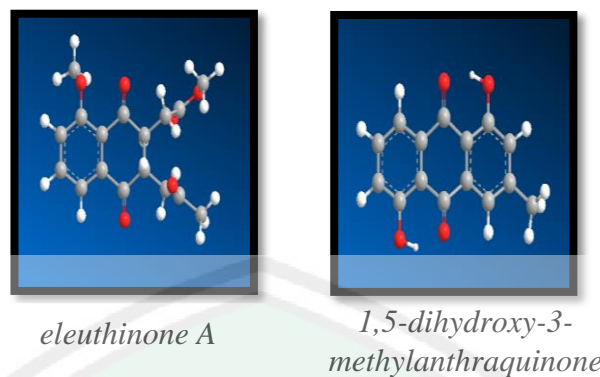
elecanacin



eleutherin



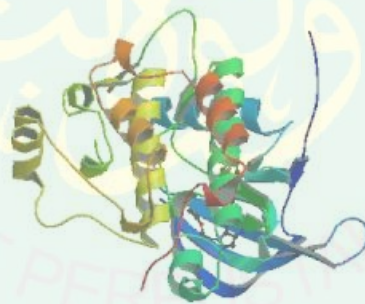
isoeleutherin



Gambar 4.1 Struktur senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone*

4.4.2.2 Struktur Reseptor HER2

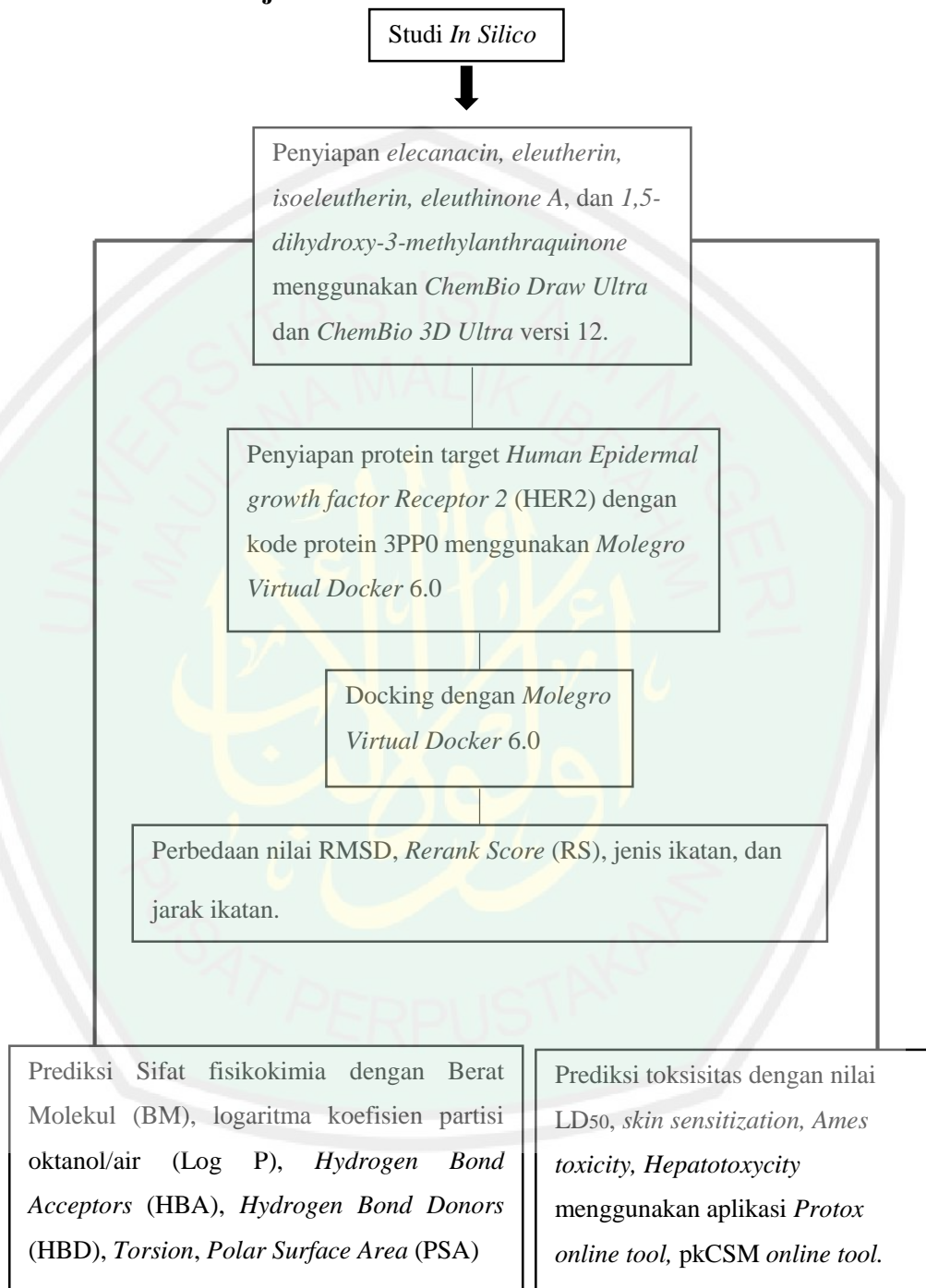
Struktur tiga dimensi HER2 dengan kode protein (3PP0) sebagai protein reseptor antikanker payudara yang dapat diunduh dari situs *protein data bank* (PDB), sebagai berikut:



Gambar 4.2 Struktur 3 dimensi HER2 dengan kode protein 3PP0

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian

4.5.1 Skema Kerja Penelitian



4.5.2 Prosedur Penelitian

4.5.2.1 Preparasi Senyawa

Senyawa dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2D dengan program *ChemBio Draw ultra* versi 12, kemudian dikopi pada program *Chem Bio 3D ultra* versi 12 untuk membuat struktur 3D. Kemudian dilakukan minimalisasi energi menggunakan Avogadro dengan metode MMFF94, adapun cara yang dilakukan adalah dengan menekan *calculation MMFF94 minimization* dan disimpan dalam bentuk mol2.

4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor

Preparasi protein reseptor dilakukan menggunakan software. Pada tahap ini dilakukan eliminasi molekul air dan ligan referens serta penambahan atom.

4.5.2.3 Penambatan Molekular Docking

Penambatan molekular docking dilakukan dengan menggunakan software. Dimana terdapat beberapa langkah dalam proses docking yaitu :

1. Mengunduh reseptor dari situs protein data bank, reseptor yang diunduh adalah HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) dengan kode protein X-ray 3PP0.
2. Menambahkan atom H pada reseptor.
3. Deteksi tempat pada reseptor dimana obat akan terikat.
4. Meletakkan struktur 3D senyawa kedalam lubang yang terpilih.
5. Melihat gambaran (*view*) letak senyawa dalam lubang reseptor.
6. Melakukan docking senyawa pada reseptor.

4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2D dengan aplikasi dan kemudian dikopi pada program aplikasi untuk membuat versi 3D dan disimpan dalam bentuk file *.sdf atau *.pdb. Kemudian senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* mencari kode SMILES yang dapat diperoleh dari *ChemBio Draw* ultra versi 12. Kemudian dengan memasukkan kode SMILES senyawa dapat dicari sifat fisikokimia dalam *SwissADME* dan menggunakan parameter hukum 5 Lipinski, dan parameter toksisitas LD₅₀ menggunakan *Protox Online Tool*, sedangkan parameter toksisitas seperti *Hepatotoxicity*, *Skin Sensitization*, *ames toxicity* digunakan *pkCSM online tool*.

4.6 Analisis Data

Analisis data dari hasil *docking* dengan diketahui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Rerank score* (RS), ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, ikatan antar reseptor dengan ligan. Nantinya hasil *docking* ligan senyawa dibandingkan dengan ligan *native* dari reseptor *HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (3PP0) dan obat antikanker payudara *trastuzumab*, serta diprediksi sifat fisikokimia dengan terpenuhinya hukum 5 Lipinski. Analisis data toksisitas senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylantraquinone* dengan dikategorikan berdasarkan LD₅₀ dan ditentukan kelas toksisitasnya menggunakan *prottox online tool*, sedangkan *skin sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxicity* menggunakan *pkCSM online tool*. Pada pengujian ini dilakukan

validasi sebanyak 3 kali sehingga didapatkan hasil yang valid, dan hasil akan dipaparkan dalam bentuk tabel. Analisis statistik menggunakan *SPSS 24.0* dengan uji normalitas, homogenitas, dan uji beda.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, dihasilkan sebagai berikut:

1. Senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *isoeleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone* memiliki karakter fisikokimia yang memenuhi hukum 5 Lipinski.
2. Secara berurutan senyawa yang bersifat antagonis terhadap protein 3PP0 dan menghasilkan aktivitas serupa diantaranya *eleuthinone A*, *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone*, *elecanacin*, dan *eleutherin* yang ditunjukkan dengan mengikat asam amino Asp 863, Thr 862, dan Met 801, sedangkan untuk *isoeleutherin* tidak mengikat asam amino tersebut.
3. Senyawa yang diprediksi aman adalah *elecanacin* yang tidak memiliki sifat mutagen pada *Ames Toxicity*, *Hepatotoxicity*, *Skin Sensitization*, dan nilai LD50 yang aman.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan secara *in silico*, saran yang diberikan adalah perlu dikembangkan dengan adanya penelitian senyawa *elecanacin*, *eleutherin*, *eleuthinone A*, dan *1,5-dihydroxy-3-methylanthraquinone* secara *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, L. T. 2007. *Sehat Berdasarkan Golongan Darah*. Jakarta: Agro pustaka.
- Ahmad, A; Sanjeev, B; Zhiwei, W; Dejuan, K and Fazlul, H. 2008. Plumbagi Induced Apoptosis of Human Breast Cancer Cells Is Mediated by Inactivation of NF- κ B and Bcl-2. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1058: 1461-1471.
- Aertgeerts, Kathleen *et al.* 2011. Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein. *The Journal Of Biological Chemistry*. Volume 286, Number 21: 8-9.
- Al Zuhaili, W. 1982. *Tafsir Al Wajiz*. Suriah: Darul Fikr.
- Angelo, R.M; Michell, O.A; Heberth, P and Kathia, M.H. 2018. Studies on the Dual Activity of EGFR and HER-2 Inhibitors Using Structure-Based Drug Design Techniques. *Int J Mol Sci*. Volume 19: 1-16.
- Arifianti, L dkk. 2014. Uji Aktivitas Ekstrak Biji Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Sel Kanker Mamalia Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 1.
- Aryani, R dan Yedi P.S. 2016. Kajian Senyawa Eleutherine Dan Isoeleutherine Sebagai Antiinflamasi Terhadap Enzim Cox-1 Dan Cox-2 Secara In Siliko Dengan Metode Simulasi Docking Molekular. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. Volume 16, Nomor 1.
- Aslam, M; Tan, C.K dan Adji, P. 2003. *Farmasi Klinis*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Babula *et al.* 2005. Simultaneous Determination of 1,4 Napthoquinone, Lawsone, Juglone and Plumbgin by Liquid Chromathography With UV Detection. *Biomed Paper*. Volume 149: 1.
- Bhramaramba, R. 2016. *Application of Computational Intelligence to Biology*. India: Springer Briefs in Applied Science.
- Daina, A; Olivier, M and Vincent, Z. 2017. SwissADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness And Medicinal Chemistry Friendliness Of Small Molecules. *Scientific Reports*. Vol. 7.
- Dalimartha, S. 2004. *Deteksi Dini Kanker & Simplisia Antikanker*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Fitri, Y; Rosidah, dan Edi, S. 2014. Effect 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: 1392-1396.
- Franklin *et al.* 2004. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. Volume 5: 317 – 328.

- Gray, M.J, and Gallick, G.E. 2010. *The Role of Oncogene Activation in Tumor Progression. Mechanisms of Oncogenesis*. USA: Springer.
- Hamzah, N. 2015 .Studi Farmakofor dan *Docking* Molekul Reseptor $\Sigma 2$ Sebagai Target Pengobatan Kanker Payudara. *JF FIK UINAM*. Volume 3, Nomor 1.
- Hardjono, S. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-Fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Volume 14, Nomor 2: 246-255.
- Hatta, M. 2016. *Mukjiat Herbal Dalam Al Qur'an*. Jakarta: Mirqat.
- Hidayat, T dan Istiadah, N. 2011. *Panduan Lengkap Menguasai SPSS 19 Untuk Mengolah Data Statistik Penelitian*. Jakarta: Mediakita.
- Huyskens, P.L. 1993. Factors Governing the Influence of a First Hydrogen Bond on the Formation of a Second One by the Same Molecule or Ion. *Journal of the American Chemical Society*. Volume 99.
- Insanu, M; Siti, K dan Rika, H. 2014. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. Volume 16, Number 1: 4-7.
- Iqbal, N and Naveed, I. 2014. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) In Cancers: Overexpression And Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*. Volume 1.
- Kemenkes RI. 2011. *Penggunaan Obat Rasional*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2013. *Infodatin Kanker*. Jakarta: Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan.
- Kesuma, dkk. 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.
- Kleiner *et al.* 2014. Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced 10, Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology*. Volume 59, Nomor 2: 661-670.
- Kuntorini, EM dan Maria D.A. 2010. Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana Merr.*). *Sains dan Terapan Kimia*. Volume 4, Nomor 1: 6-7.
- Laskin, JJ and Sandler, A.B. 2004. Epidermal Growth Factor Receptor: A Promising Target in Solid Tumour. *Cancer Treat Rev*. Volume 30: 1-17.
- Licata, A; Macaluso, FS and Craxi, A. 2013. Herbal Hepatotoxicity: A Hidden Epidemic. *Internal and Emergency Medicine*. Volume 8, Number 1: 13-22.

- Lipinski, C.A; Lombardo; 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: 3-5.
- Maulana, S. 2016. Kontribusi Kekuatan Otot Perut dan Daya Ledak Otot Tungkai Terhadap Kecepatan Lari 100 Meter Atlet Putri Usia 15-17 Tahun PASI Kabupaten Nganjuk. *Jurnal Kesehatan Olahraga*. Volume 06, Nomor 02: 22-30.
- Mohamed, R *et al.* 2015. Aragusponine C Induces Autophagic Death in Breast Cancer Cells Through Suppression of c-Met and HER2 Receptor Tyrosine Kinase Signaling. *MDPI*. Volume 13, No 1: 208-311.
- Muhimmah, I. 2016. Klasifikasi Citra Imunohistokimia Sel Kanker Payudara HER2 Skor 1+ dan 3+. *Snimed*. Halaman 24-30.
- National Breast Cancer Foundation (NBCF). 2010. *Stage Of Breast Cancer*. Diakses dari <http://www.nationalbreastcancer.org/breast-tumors>.
- Nguyen *et al.* 2008. Breast Cancer Subtype Approximated By Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, And HER-2 Is Associated With Local And Distant Recurrence After Breastconserving Therapy. *J Clin Oncol*. Volume 28, Number 14.
- Neve, R.M; Lane, H.A and Hynes, H.E. 2001. The Role Of Overexpressed HER2 In Breast Cancer. *Ann Oncol*. Volume 12.
- Nursamsiar; Toding, A.T dan Akbar, A. 2016. Studi *In Silico* Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai AntiInflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*. Volume 13, Nomor 1.
- Payne, S.J.L; Bowen, R.L; Jones, J.L and Wells, C.A. 2008. Predictive Markers in Breast Cancer the Present. *Histopathology*. Volume 52: 82-90.
- PBB. 2007. *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical*. New York: PBB.
- Petsko, A.G and Dagmar, R. 2004. *Protein Structure and Function*. London: New Sciences Press Ltd.
- Pires, D.E; Tom, L.B and David, B.A. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J. Med. Chem*. Volume 58.
- Priyatno, D. 2009. *5 Jam Belajar Olah Data dengan SPSS*. Yogyakarta: Elex Media Komputindo.
- Probosari, E. 2019. Pengaruh Protein Diet Terhadap Indeks Glikemik. *Journal of Nutrition and Health*. Volume 7, Nomor 1: 1-7.

- Puspawati dkk. 2013. Khasiat Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr.) Sebagai Herbal Antimikroba Kulit. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. Volume 1, Nomor 1.
- Putra, G.S; Melanny, I.S; Juni, E dan Tutuk, B. 2017. Pemodelan Molekul Turunan p-Metoksi Sinsamoil Hidrazida Sebagai Inhibitor Checkpoint Kinase 1 dan Inhibitor Aromatase Secara In silico. *Pharm Sci Res*. Volume 4, Nomor 2: 6-8.
- Qoonita, F dan Daryono, H.T. 2012. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan 3-Haloasilaminobenzoilurea Sebagai Inhibitor Pembentukan Mikrotubulus. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Volume 27: 76-80.
- Rahman, A.O. 2018. Efek Hepatotoksik Jus Pinang Muda (*Arecha catechu*) pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. Volume 30, No 2: 1-6.
- Rollando. 2017. *Pengantar Kimia Medisinal*. Malang: Seribu Bintang.
- Ruslin, dkk. *Studi In Silico* Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)guanidino)pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phospodiesterase-5. *Pharmauho*. Volume 2, No. 1: 22-26.
- Sa'adah, H; Nurhasnawati dan Permatasari. 2017. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.)Merr) dengan Metode Spektrofotometri. *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*. Volume 1, Nomor 1: 1-9.
- Saepudin, E; Agus, R dan Agung, B. 2016. Penciptaan Pengetahuan Tentang Tanaman Obat Herbal dan Tanaman Obat Keluarga. *Jurnal Kajian Informasi dan Perpustakaan*. Volume 4, Nomor 1.
- Seidenfeld, J *et al.*, 2008. HER2 Testing to Manage Patients With Breast Cancer or Other Solid Tumors. *AHRQ Publication*. Number 172.
- Shoichet, B and Alvarez, J. 2004. *Virtual screening in drug discovery*. CRC press.
- Siswono. 2005. *Kanker Payudara Bisa Dideteksi Sendiri*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Sudarmo, U. 2006. *Kimia untuk SMA kelas X*. Jakarta: Phibeta. Hlm. 42.
- Suhud, F. 2015. *Disertasi tidak Dipublikasikan*. Surabaya: Universitas Surabaya.
- Sugiyono. 2003. *Statistika Untuk Penelitian Edisi Ke-Lima*. Bandung: CV Alfabeta.
- Supandi., Yeni., Merdekawati F., 2018. In Silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox, and Admet Predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* .Volume 8, 9: 119-129.
- Suryo, J. 2009. *Herbal penyembuh Kanker Pada Perempuan*. Yogyakarta: B First.

- Syaikh, A.S. 2014. *Mukhtashar Tafsir Ibnu Katsir*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Tessele, P *et al.* 2011. A New Naphthoquinone Isolated From The Bulbs Of *Cipura Paludosa* And Pharmacological Activity Of Two Main Constituents. *Planta Med.* Volume 77, Nomor 10.
- Tsou, Y *et al.* 2013. A Possible Strategy Against Head and Neck Cancer: In Silico Investigation of Three-In-One Inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* Volume 31, Number 12: 1358–1369.
- Untch, M *et al.* 2010. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the Geparquattro Study. *J Clin Oncol.* Volume 28, Number 12.
- WHO (World Health Organization). 2014. *WHO Guidance Note*.
- Xiaofeng, Dai *et al.* 2016. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *Journal of Cancer.* Volume 7.
- Yousuf, Zeeshan *et al.* 2017. Structure-based Virtual Screening and Molecular Docking for The Identification of Potential Multi-targeted Inhibitors Against Breast Cancer. *Dovepress Journal.* Volume 9: 447-459.
- Zaidan, S dkk. 2019. Aktivitas Senyawa *Sargassum* sp. Sebagai Anti-Aterosklerosis dengan Perbandingan Ligan-Reseptor HMG-CoA Reductase-Simvastatin (1HW9) dan Uji Toksisitas secara *In-Silico*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.* Volume 17, 1.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Hasil Analisis Statistik Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Senyawa A	,382	3	.	,757	3	,016
Senyawa B	,385	3	.	,750	3	,000
Senyawa C	,371	3	.	,783	3	,075
Senyawa D	,246	3	.	,970	3	,668
Senyawa E	,320	3	.	,883	3	,334
Senyawa F	,309	3	.	,901	3	,389
Senyawa G	,356	3	.	,816	3	,154

a. Lilliefors Significance Correction

LAMPIRAN 2. Hasil Analisis Statistik Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Rerank Score

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8,510	6	14	,001

LAMPIRAN 3. Hasil Analisis Statistik Uji Kruskal Wallis

Test Statistics^{a,b}

Rerank
(kcal/mol)

Chi-Square	19,303
df	6
Asymp. Sig.	,004

a. Kruskal Wallis Test



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 : Hernanda Widi Pasurya
 NIM : 16670055
 Judul : Prediksi Aktivitas *Inhibitor* Senyawa pada Bawang Dayak
 (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap Protein 3PPO secara
In Silico

Tanggal Skripsi : 3 Juni 2020

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

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1	apt. Burhan Ma'arif Z.A., M.Farm.	17 Juni 2020	
2	apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.	22 Juni 2020	
3	apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin.	20 Juni 2020	
4	Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.	21 Juni 2020	

Catatan :

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

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

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