

*Metabolite Profiling Ekstrak Panax Ginseng dengan Metode TLC Visualizer
dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan
Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk Treatment Kanker Prostat*

SKRIPSI

Oleh:
JIHAN MAHARANI
NIM. 210703110006



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**Metabolite Profiling Ekstrak Panax Ginseng dengan Metode TLC Visualizer
dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan
Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk Treatment Kanker Prostat**

SKRIPSI

Oleh:

JIHAN MAHARANI

NIM. 210703110006

Telah diperiksa dan Disetujui untuk diuji:

Tanggal: 22 November 2024

Pembimbing 1


Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes.
NIP. 19800203 20091220 03

Pembimbing 2


Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm
NIP. 19890416 202321 2 051

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I, M. Farm.

NIP. 19761214 200912 1 002

**Metabolite Profiling Ekstrak Panax Ginseng dengan Metode TLC Visualizer
dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan
Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk Treatment Kanker Prostat**

SKRIPSI

Oleh:

**JIHAN MAHARANI
NIM. 210703110006**

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Pengaji Skripsi
Dan Disyaratkan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

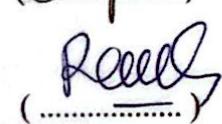
Tanggal:

Ketua Pengaji : Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm

(.....)


NIP. 19890416 202321 2 051

Anggota Pengaji : 1. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, SF., M.Kes.

(.....)


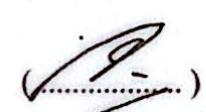
NIP. 19800203 20091220 03

2. Jauharuddin Luthfi Al Jabbar, M.Si

(.....)


NIP. 19930408 202321 1 017

3. Ach. Nashichuddin, MA

(.....)


NIP. 19730705 200003 1 002

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I, M. Farm.

NIP. 19761214 200912 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Jihan Maharani
NIM : 210703110006
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : *Metabolite Profiling Ekstrak Panax Ginseng dengan Metode TLC Visualizer dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk Treatment Kanker Prostat*

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

Malang, 15 November 2024

Yang membuat pernyataan,



Jihan Maharani

NIM. 210703110006

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil' alamin

Puji syukur tidak henti-hentinya saya ucapkan kepada Allah SWT dan Rasulullah SAW atas kehadirat dan rahmatnya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Dengan rasa hormat dan syukur yang teramat dalam, karya tulisan ini penulis persembahkan kepada:

Mama dan Ayah yang tercinta

yang telah menemani serta memberikan motivasi juga doa yang teramat tulus sehingga saya dapat terus bertahan dan berjuang hingga memperoleh gelar sarjana ini.

Nenek Nursanah yang tercinta

yang terus memberikan semangat dan juga doa yang teramat tulus sehingga saya termotivasi untuk segera menyelesaikan naskah ini.

Secara spesial tulisan ini penulis persembahkan kepada orang spesial yaitu

Almarhum kakek tercinta Saadi Sopie

semoga Allah tempatkan di tempat terbaik disisiNya. Dimana semasa hidupnya selalu memberikan motivasi dan dorongan untuk tekun dan fokus menjalani pendidikan

Adikku tercinta Desvita Ernia

Putri yang terus mendukung, menemani, dan turut mendoakan kakaknya ini hingga dapat berjuang sampai pada tahap ini.

Terimakasih penulis ucapkan dengan sangat kepada Prof. Dr. Roihatul Muti'ah., M.Kes., dan Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm, atas dukungan nya berupa Moril dan Materiil serta bimbingannya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

MOTTO

وَهُوَ مَعْلُكٌ أَيْنَ مَا كُنْتُمْ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ بَصِيرٌ

"Dan Dia bersama kamu di mana saja kamu berada. Dan Allah Maha Melihat apa yang kamu kerjakan." (Q.S Al-Hadid: 4)

"Orang tua menunda merasakan nikmat hari ini untuk melihat anaknya melihat nikmat di masa depan."

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.Segala puji bagi Allah *Subhanahu wa Ta'ala* atas rahmat, petunjuk, dan karunia Nya yang memberikan kemudahan penulis untuk menyelesaikan proposal skripsi ini dengan judul "*Metabolite Profiling Ekstrak Panax Ginseng dengan Metode TLC Visualizer dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk Treatment Kanker Prostat*". Shalawat dan salam yang senantiasa dilimpahkan kepada Nabi Muhammad *Shalallahu' Alahi Wassalam* sebagai bentuk rasa terima kasih karena telah dihadirkan dalam keindahan ajaran Islam menuju jalan yang diridhai Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. Penulis sangat menyadari bahwa dalam proses penyusunan proposal skripsi ini, banyak sekali bantuan yang diterima dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. M. Zainuddin, MA. 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. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Kes. selaku dosen pembimbing I sekaligus dosen wali penulis yang selalu memberikan bimbingan, ilmu, nasihat, dan waktu serta tenaga untuk membantu penulis sehingga proposal ini dapat ditulis sebagaimana mestinya.
5. Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm selaku dosen pembimbing II yang selalu memberikan bimbingan, ilmu, nasihat, dan waktu serta tenaga untuk membantu penulis sehingga proposal ini dapat ditulis sebagaimana mestinya.
6. Segenap civitas akademika Program Studi Farmasi, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
7. Ayahanda (Sri Wantoro) dan Ibunda (Erni Yulianti) tercinta yang senantiasa

memberikan kasih sayang, doa, dan ridhonya. Nenek (Nursanah), Kakek (Saadi Sopie), Adik (Desvita Ernia putri) yang selalu mendukung dan memberi semangat sepanjang masa kuliah.

8. Teman-teman atas dukungan, motivasi, kebersamaan untuk penulis dalam menyelesaikan proposal ini.
9. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materi maupun moril.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, jadi penulis sangat membutuhkan kritik dan saran yang bermanfaat. Semoga proposal skripsi ini bermanfaat bagi pembaca, terutama penulis secara pribadi. Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Batu, 11 Agustus 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
MOTTO	
KATA PENGANTAR	
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN	ix
ABSTRAK	xi
BAB I PENDAHULUAN	2
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	12
1.3 Tujuan Penelitian	12
1.4 Manfaat Penelitian	13
1.4.1 Manfaat Teoritis	13
1.4.2 Manfaat Praktis	13
1.5 Batasan Penelitian	13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	15
2.1 Tinjauan Kanker Prostat.....	15
2.1.1 Definisi	15
2.1.2 Anatomi Kelenjar Prostat	15
2.1.3 Prevalensi Kanker Prostat.....	18
2.1.4 Etiologi Kanker Prostat	19
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	20
2.1.6 Faktor Risiko	20
2.1.7 Patofisiologi.....	25
2.1.8 Klasifikasi Kanker Prostat.....	27

2.1.9 Penatalaksanaan Kanker Prostat	28
2.2 Tinjauan Tanaman.....	44
2.2.1 Klasifikasi <i>Panax Ginseng</i>	44
2.2.2 Morfologi <i>Panax Ginseng</i>	45
2.2.3 Kandungan Kimia Panax Ginseng.....	46
2.2.4 Manfaat <i>Panax Ginseng</i>	47
2.3 Ekstraksi.....	47
2.3.1 Prinsip Ekstraksi.....	53
2.3.2 Pelarut.....	54
2.3.3 Kromatografi Lapis Tipis	56
2.4 Metabolite Profiling	59
2.4.1 Mekanisme Produksi Metabolite Sekunder.....	61
2.4.2 Fungsi Metabolite Sekunder.....	64
2.4.3 Faktor yang Berpengaruh Terhadap Metabolite Sekunder.....	65
2.5 UPLC-QToF-MS/MS	66
2.6 Tinjauan Uji PASS.....	74
2.6.1 PASS (<i>Prediction Of Activity Spectra For Substances</i>)	74
2.6.2 PubChem	75
2.7 Tinjauan Prediksi Fisikokimia	76
2.7.1 Prediksi Fisikokimia	76
2.7.2 Prediksi Toksisitas Senyawa	77
2.7.3 Aturan Lima Lipinski	77
2.8 Tinjauan <i>Network Pharmacology</i>	77
2.8.1 Definisi <i>Network Pharmacology</i>	77
2.8.2 Database dan Perangkat Lunak <i>Network Pharmacology</i>	79
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	84
3.1 Kerangka Konseptual.....	84
3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual	84
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	84
BAB IV METODE PENELITIAN	88
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	88
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	88
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	88
4.3.1 Sampel	88
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	88

4.4.1 Variabel Penelitian	88
4.5 Definisi Operasional	89
4.6 Alat dan Bahan.....	92
4.6.1 Alat	92
4.6.2 Bahan	92
4.7 Prosedur Penelitian	93
4.7.1 Skema Penelitian	93
4.7.2 Preparasi Sampel	94
4.7.3 Ekstraksi	95
4.7.4 Skrining Fitokimia Ekstrak.....	95
4.7.5 Metabolite Profiling Menggunakan UPLC-MS/MS.....	96
4.7.6 Network Pharmacology	97
4.7 Analisis Data.....	97
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	98
5.1 Determinasi Tanaman Akar <i>Panax ginseng</i>	98
5.2 Ekstraksi Senyawa Aktif akar <i>Panax ginseng</i> Metode Ultrasonik	99
5.3 Identifikasi Senyawa Aktif Menggunakan KLT	101
5.4 Metabolite Profiling dengan Metode UPLC-MS/MS	110
5.5 Prediksi Aktivitas Antikanker dengan menggunakan PASS	113
5.6 Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa	121
5.7 Uji Toksisitas Senyawa.....	124
5.8 Network Pharmacology.....	127
5.8.1 Hasil Pengumpulan Gen Target melalui <i>GeneCards</i>	127
5.8.2 Hasil Pengumpulan Gen Target Kanker Prostat melalui <i>DisGeNet</i> ...	127
5.8.3 Hasil Prediksi dan Visualisasi Gen Target <i>Panax ginseng</i> pada Kanker Prostat	128
5.8.4 Pembuatan Jejaring Farmakologi Menggunakan <i>Cytoscape</i>	129
5.8.5 Pembuatan Jejaring Interaksi Protein-Protein (PPI Network).....	132
5.8.6 Analisis jalur persinyalan pathway melalui Gene Ontology dan KEGG	135
5.8.7 Analisis Jalur Persinyalan Kanker Prostat	141
5.9 Integrasi Penelitian dengan Kajian Al-Qur'an.....	152
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	155

6.1 Kesimpulan	155
6.2 Saran	156
DAFTAR PUSTAKA	157

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi Kelenjar Prostat	17
Gambar 2.2	Morfologi dan letak anatomis kelenjar prostat	18
Gambar 2.3	Struktur Sekunder Reseptor Androgen	23
Gambar 2.4	Efek Obesitas terhadap Proses Patologis yang Mengarah kepada Arsinogenesis	24
Gambar 2.5	Patogenesis Kanker	26
Gambar 2.6	Stadium Kanker	27
Gambar 2.7	Diagram Siklus Sel Agen Kemoterapi Disusun Berdasarkan Tahapan Siklus Sel Memiliki Efektivitas dalam Mengontrol Pertumbuhan Sel Tumor	32
Gambar 2.8	Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) T1, T2, dan T3 untuk Kanker Prostat	35
Gambar 2.9	Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) N, N0, dan N1 untuk Kanker Prostat	36
Gambar 2.10	Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) M – M0 dan M1 untuk Kanker Prostat	36
Gambar 2.11	Tanaman <i>Panax ginseng</i>	44
Gambar 2.12	Jalur Utama Biosintesis Metabolit Sekunder dan Hubungannya Dengan Metabolit Primer	63
Gambar 2.13	Skema Pengoperasian UPLC-MS	74
Gambar 5.1	Ekstrak Kental Akar <i>Panax ginseng</i>	101
Gambar 5.2	Penampakan Noda hasil KLT Ekstrak etanol 70% <i>Panax ginseng</i>	106
Gambar 5.3	Kromatogram Sampel Akar <i>Panax ginseng</i>	112
Gambar 5.4	Diagram venn gen target yang berhubungan antara tanaman dan penyakit	128
Gambar 5.5	Visualisasi <i>network pharmacology</i> melalui <i>Cytoscape</i>	130
Gambar 5.6	Jejaring Interaksi 45 protein-protein	138
Gambar 5.7	Jejaring interaksi protein-protein hasil pengclusteran terkait <i>Panax ginseng</i> dan kanker prostat	139

Gambar 5.8	Prostate Cancer Pathway	147
Gambar 5.9	<i>EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance</i>	155

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Perbandingan Metode Yang Umum Untuk Kajian Metabolomik....	60
Tabel 2.2	Jalur Pembentukan Metabolit Sekunder dan Jenis Senyawa yang Dihasilkan	62
Tabel 2.3	Modifikasi Teknik UPLC	69
Tabel 4.1	Parameter Uji PASS	90
Tabel 4.2	Parameter Prediksi Fisikokimia	91
Tabel 4.3	Database dan Perangkat Lunak <i>Network Pharmacology</i>	92
Tabel 5.1	Perhitungan Rendemen Ekstrak Kental Akar <i>Panax ginseng</i>	102
Tabel 5.2	Profil KLT ekstrak etanol 70% Akar <i>Panax ginseng</i>	106
Tabel 5.3	Prediksi Aktivitas Antikanker Senyawa dalam Akar <i>Panax ginseng</i> dengan <i>PASS Server</i>	114
Tabel 5.4	Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa dalam Akar <i>Panax ginseng</i> melalui <i>Website PkCSM</i>	121
Tabel 5.5	Prediksi Sifat Toksisitas Senyawa dalam Akar <i>Panax ginseng</i> melalui <i>Website Protox II Online Tools</i>	125
Tabel 5.6	Hasil Pengumpulan Gen Target Senyawa Melalui GeneCard	127
Tabel 5.7	Gen target <i>Panax ginseng</i> yang beririsan dengan kanker prostat....	129
Tabel 5.8	Hasil pembacaan visualisasi <i>network pharmacology</i> melalui <i>Cytoscape</i>	141
Tabel 5.9	Proses biologi gen target <i>Panax ginseng</i> dan kanker prostat	137
Tabel 5.10	Fungsi molekuler gen target <i>Panax ginseng</i> dan kanker prostat	138
Tabel 5.11	Komponen seluler gen target <i>Panax ginseng</i> dan kanker prostat ...	139

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman <i>Panax ginseng</i>	181
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian.....	183

DAFTAR SIMBOL, LAMBANG DAN SINGKATAN

%	: Persen
°	: Derajat
µm	: Mikrometer
µL	: Mikroliter
Å	: Angstrom
C	: Celcius
cm	: Centimete
ESI	: Electro Spray Ionization
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
kg	: Kilogram
KLT	: Kromatografi lapis tipis
LC-MS	: Liquid Chromatography - Mass Spectrometry
mg	: Miligram
gr	: Gram
ml	: Mililiter
MS/MS	: Mass Spectrometry - Mass Spectrometry
nm	: Nanometer
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass Spectrometry
LC-MS	: Kromatografi cair-spektrometri massa
Rf	: Faktor retensi
UAE	: Ultrasonic Assisted Extraction
UPLC	: Ultra Performance Liquid Chromatography
SPE	: Solid-Phase Extraction
kHz	: Kiloherz
WHO	: World Health Organization
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
GLOBOCAN	: Global Burden Cancer
HBA	: Hydrogen Bond Acceptors
HBD	: Hydrogen Bond Donors

KEGG	: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LD50	: Lethal Dose 50
PASS	: Prediction of Activity Spectra for Substances
PI3K/AKT	: Phosphatidylinositol 3-Kinase Molekul Hilir Serine/Threonine Protein Kinase B
PkCSM	: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures
PPI	: Protein-Protein Interaction
RNA	: Ribonucleic Acid
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
MW	: Molecular Weight
Pa	: Probability Activity
PASS	: Prediction of Activity Spectra for Substances
PSA	: Polar Surface Area
SMILES	: Simplified Molecular Input Line Entry System
NR	: Reseptor Nuklir
RAR	: Reseptor Asam Retinoat
JAK	: Janus Kinase
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
ADT	: Role of Androgen Deprivation Therapy

ABSTRAK

Maharani, J. 2024. *Metabolite Profiling* Ekstrak *Panax Ginseng* dengan Metode TLC *Visualizer* dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk *Treatment* Kanker Prostat. Skripsi. Program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (1) Prof. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Kes

(2) Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm

Kanker prostat menduduki peringkat pertama sebagai kasus urologi tertinggi pada kedua jenis kelamin di Indonesia. Akar dari tanaman *Panax ginseng* berpotensi sebagai antikanker. Untuk membuktikan kebenaran akan khasiatnya perlu diketahui senyawa aktif yang terlibat dalam aktivitas akar *Panax ginseng* dengan teknik *Metabolite Profiling*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui senyawa dalam ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* memiliki mekanisme molekuler dalam menghambat perkembangan sel kanker prostat melalui *network pharmacology*. Terdapat 29 senyawa hasil metabolite profiling ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* kemudian dilakukan prediksi bioaktivitas senyawa melalui PASS berdasarkan nilai *probability activity* (Pa) dan keterkaitan dengan antikanker, prediksi sifat fisikokimia senyawa yang didasarkan pada hukum lima lipinski melalui pkCSM dan prediksi toksisitas senyawa melalui protox dengan parameter LD50 dan kelas toksisitas. Sebanyak 11 komponen senyawa metabolit yang memenuhi kemudian dilakukan pendekatan melalui *network pharmacology*. Pendekatan *network pharmacology* dengan memanfaatkan Cytoscape, GeneCards, Disgenet, STRING, dan KEGG pathway. Hasil analisis *network pharmacology* didapatkan 45 gen target potensial dari 7 komponen senyawa akar *Panax ginseng* yaitu Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid. Selanjutnya diperoleh 11 senyawa yang mampu bertindak sebagai *antineoplastic*, 5 senyawa yang mampu bertindak sebagai *chemopreventif*, 4 senyawa yang mampu bertindak sebagai *apoptosis agonis*. Jalur persinyalan yang dilalui gen target senyawa dan kanker prostat adalah *Prostate Cancer Pathway*. Berdasarkan pendekatan *network pharmacology* tanaman *Panax ginseng* memiliki potensi terhadap kanker prostat.

Kata Kunci: *Metabolite Profiling*, *Panax ginseng*, UPLC-MS/MS, *network pharmacology*, gen target, *pathway*

ABSTRACT

Maharani, J. 2024. Metabolite Profiling of Panax Ginseng Extract using TLC Visualizer and UPLC-MS/MS, and Determination of its Molecular Mechanism through Pharmacological Network Approach for Prostate Cancer Treatment. Thesis. Pharmacy Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang.

Supervisor : (1) Prof. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Kes
(2) Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm

Prostate cancer ranks first as the highest urological case in both genders in Indonesia while the extract of *Panax ginseng* plants has the potential as an anticancer agent. Furthermore, the potential anti-cancer properties of *Panax ginseng* root need to be verified by identifying the active compounds involved through Metabolite Profiling techniques. The purpose of this research is to determine the compounds in the 70% ethanol extract of Panax ginseng root and their molecular mechanisms in inhibiting the development of prostate cancer cells through network pharmacology. There are 29 compounds from the metabolite profiling of 70% ethanol extract of *Panax ginseng* root. Subsequently, bioactivity prediction of these compounds was conducted using PASS based on the probability activity (Pa) values and their relevance to anticancer properties. Additionally, the physical and chemical properties of the compounds were predicted based on the Lipinski's rule of five using pkCSM, and compound toxicity was predicted through protox using LD50 parameters and toxicity classes. A total of 11 components of metabolite compounds that meet the criteria are then approached through network pharmacology. The network pharmacology approach utilizes Cytoscape, GeneCards, Disgenet, STRING, and KEGG pathway. The analysis of network pharmacology revealed 45 potential target genes from 7 compound components of *Panax ginseng* root, namely Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, and Oleanolic Acid. Furthermore, 11 compounds were obtained that can act as antineoplastic agents, 5 compounds that can act as chemopreventive agents, and 4 compounds that can act as apoptosis agonists. The signaling pathway involved in the target genes of these compounds and prostate cancer is the Prostate Cancer Pathway. Based on the network pharmacology approach, *Panax ginseng* plant has potential against prostate cancer.

Keywords : Metabolite Profiling, *Panax ginseng*, UPLC-MS/MS, Network Pharmacology, Gene Target, Pathway.

وتحديد آلية الجزيئية من خلال نهج ، ج. 2024. التبيط الأيضي لمستخلص باناكس الجينسنج باستخدام متخلص الشبكة الدوائية لعلاج سرطان البروستاتا. اطروحة برنامج الصيدلة ، كلية الطب والعلوم الصحية ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج.

ناظر : (1) Prof. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Kes

(2) Dr. apt. Rahmi Annisa, M.Farm

يجتل سرطان البروستاتا المرتبة الأولى كأعلى حالة مسالك بولية في كلا الجنسين في إندونيسيا. جذر نبات الجينسنج باناكس لديه القدرة على أن يكون مضاداً للسرطان. لإثبات حقيقة فعاليته ، من الضروري معرفة المركبات النشطة المشاركة في نشاط جذر الجينسنج باناكس بواسطة تقنية التبيط الأيضي الغرض من هذه الدراسة هو معرفة ما إذا كانت المركبات الموجودة في مستخلص الإيثانول بنسبة 70٪ من جذر باناكس الجينسنج لها آلية جزيئية في تعزيز تطور خلايا سرطان البروستاتا من خلال علم الأدوية الشبكي. كان هناك 29 مركباً ناتجاً عن التبيط الأيضي لمستخلص الإيثانول بنسبة 70٪ من جذر الجينسنج باناكس ، وارتباطه بمضاد السرطان ، والتنبؤ بالخواص الفيزيائية والكميائية (Pa) (بناء على قيمة النشاط الاحتمالي PASS ثم تم التنبؤ بالنشاط الحيوي للمركب من خلال وفته السمية. ثم تم تناول ما LD50 والتنبؤ سممية المركب من خلال البروتوكول مع عمليات pkCSM للمركب بناء على قانون خمسة ليبينسكي من خلال Cytoscape مجموعة 11 مكوناً من مركبات الأيض التي اجتمعت من خلال علم الأدوية الشبكي. نجح علم الأدوية الشبكي باستخدام مسارات حصلت نتائج تحليل علم الأدوية الشبكي على 45 جيناً مستمدًا مختللاً من 7 مكونات لمركبات جذر. KEGG و Disgenet و STRING و GeneCard و Disgenet الجينسنج باناكس ، وهي ديوسيبي المفتوبين ، وديزين ، وأندروستيبيدول ، وكستونيليد ، و 3 بيتا أندرrostaniبيدول ، وارغوستيرون جلوکوزید ، وحمض الأوليانوليك. علاوة على ذلك ، تم الحصول على 11 مركباً قادرًا على العمل كمضادات للأورام ، وخمسة مركبات قادرة على العمل كمواد وقائية كيميائية ، وأربعة مركبات قادرة على العمل ككاهضات موت الخلايا المبرمج. مسار الإشارات الذي يمر به الجين المستهدف المركب وسرطان البروستاتا هو مسار سرطان البروستاتا. استناداً إلى نهج علم الصيدلة الشبكي ، فإن نبات الجينسنج باناكس لديه القدرة على الإصابة بسرطان البروستاتا.

علم الأدوية الشبكي ، الجينات المستهدفة ، المسارات ، التبيط الأيضي ، باناكس الجينسنج : الكلمات الرئيسية

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO) (2017), kanker menggambarkan sekelompok besar penyakit dengan pertumbuhan sel abnormal yang berkembang biak secara tidak terkendali, melampaui batas normal, baik dengan pertumbuhan sel secara langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke lokasi yang jauh (metastasis). Kerusakan pada DNA menyebabkan mutasi pada gen-gen vital yang bertanggung jawab atas pembelahan sel, menyebabkan pertumbuhan yang tidak terkendali ini. Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 71 Tahun 2015 tentang Penanggulangan Penyakit Tidak Menular, kanker termasuk dalam klasifikasi penyakit tidak menular, yaitu penyakit yang tidak dapat ditularkan dari individu ke individu dan cenderung berkembang secara perlahan dalam jangka waktu yang panjang (kronis). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian secara global (Putri dkk, 2022).

Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) yang diterbitkan oleh *World Health Organization* (WHO), menyebutkan terdapat sekitar 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kasus kematian karena kanker yang dilaporkan pada tahun 2020 di seluruh dunia. Lima jenis kanker dengan jumlah kasus terbanyak diantaranya adalah kanker payudara (11,7%), kanker paru-paru (11,4%), kanker prostat (7,3%), kanker kulit (6,2%), dan kanker usus besar (6,0%) (Alhawaris, 2022).

Meskipun terdapat variasi dalam prevalensi kanker, untuk kategori kanker pria kasus kanker prostat di Indonesia menempati urutan ke-6. Data tersebut juga menunjukkan bahwa kanker prostat menduduki peringkat pertama sebagai kasus kanker urologi tertinggi pada ke-2 jenis kelamin di Indonesia (Hamid, 2023). Menurut GLOBOCAN tahun 2018, kejadian kanker prostat di seluruh dunia mencapai 1.276.106 kasus dengan angka kematian sebesar 358.989 (Bray *et al.*, 2018). Kanker prostat merupakan pertumbuhan sel abnormal di jaringan prostat, yang disebabkan karena pertumbuhan dan perkembangan yang tidak terkendali dari sel – sel kelenjar prostat (Pamungkas, 2021).

Kanker prostat sebagai salah satu masalah kesehatan yang signifikan, menunjukkan pertumbuhan prevalensi, tingkat kematian, dan biaya pengobatan yang tinggi. Penyebab spesifik kanker prostat masih belum diketahui secara pasti, namun penyebab kanker prostat dapat terjadi karena multifaktorial. Faktor yang menyebabkan kanker dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu faktor yang tidak dapat dirubah seperti usia, ras, geografi, serta faktor keluarga dan genetik. Faktor eksternal seperti infeksi saluran kemih, kebiasaan merokok, diet, berat badan, dan tingkat aktivitas fisik. Serta faktor internal seperti perubahan dalam darah dan hormon tubuh, misalnya kadar hormon androgen seperti *dehidroepiandrosteron* dan testosteron dalam organ reproduksi pria yang tidak baik yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan (Cuzick *et al.*, 2014).

Seiring dengan meningkatnya angka kematian akibat kanker, khususnya kanker prostat terkenal sebagai kanker ganas kedua yang paling umum pada pria secara global dan menjadi penyebab kematian tertinggi kedua di negara-negara Barat (Salehi *et al.*, 2019), maka dari itu, pengembangan obat untuk mengatasi

penyakit kanker sangat penting. Hal ini disebabkan oleh kegagalan terapi yang sering terjadi baik melalui radioterapi (penyinaran), kemoterapi (pemakaian obat-obatan sitostatika), pembedahan (operasi), imunoterapi (peningkatan sistem imun), dan pengobatan dengan hormon (Ardiningtyas dan Arista, 2023). Namun di samping perawatan tersebut terdapat banyak efek samping yang dapat terjadi meliputi resistensi obat, perkembangan kanker, dan kerusakan organ normal. Resistensi obat yaitu suatu fenomena di mana sel-sel kanker yang pada awalnya dapat ditekan oleh obat kanker berkembang menjadi resistensi terhadap pengaruh obat. Hal ini terutama disebabkan oleh berkurangnya penyerapan obat (*Rizki et al.*, 2023).

Efek samping yang terjadi menjadi penting untuk dasar menemukan pengobatan alternatif yang dapat membantu mengatasi kekurangan tatalaksana kanker prostat, seperti meningkatkan selektivitas terhadap sel kanker dan mengurangi efek samping yang minimal. Penelitian mengenai penemuan obat baru yang dapat mengincar target molekuler spesifik dan mempunyai selektivitas tinggi sangat diperlukan untuk mengatasi permasalahan di atas. WHO merekomendasikan penggunaan bahan alam sebagai bentuk pencegahan dan pemeliharaan dalam pengobatan kanker. Karena kelebihannya, produk alami memiliki lebih sedikit efek samping dibandingkan dengan obat-obatan sintetis (Muti`ah, 2017). Penggunaan obat tradisional dengan bahan alam tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dengan dosis yang tepat, informasi yang tepat, dan tidak ada penyalahgunaan obat (Sari, 2006).

Penggunaan pengobatan tradisional seperti obat dari tumbuh-tumbuhan oleh masyarakat termasuk salah satu upaya ikhtiar untuk meningkatkan semangat

harapan hidup yang lebih tinggi bagi penderita penyakit kronis. Timbulnya spekulasi akan potensi kebermanfaatan tumbuhan sebagai bahan dasar obat seperti yang tercantum dalam firman Allah SWT pada Surah asy-Syu'ara ayat 80 yang berbunyi:

وَإِذَا مَرْضَتْ فَهُوَ يَشْفِيْنِ

Artinya: “Dan apabila aku sakit, maka Dialah yang menyembuhkan Ku”

Menurut tafsir Ibnu Katsir yakni disandarkan penyakit kepada dirinya, sekalipun hal itu merupakan qadar, qadha dan ciptaan Allah Subhanahu Wa ta’ala. Akan tetapi, ia sandarkan hal itu kepada dirinya sebagai sikap beradab. Makna hal itu berarti, jika aku menderita sakit, maka tidak ada seorang pun yang kuasa menyembuhkanku selain-Nya sesuai takdir-Nya yang dikarenakan oleh sebab yang menyampaikannya” (Ad-Dimasyqi, 2000).

Ayat di atas menyatakan Allah Subhanahu Wa ta’ala yang akan menyembuhkan kita jika kita sakit, dan penyembuhan tersebut bisa dilakukan melalui berbagai cara, seperti penggunaan obat atau bahan alami yang berasal dari alam, seperti tumbuhan (Dewanti dkk, 2021). Salah satu bentuk usaha yang dapat diupayakan adalah dengan melakukan studi analisis yang mendalam mengenai khasiat yang terkandung didalam tumbuhan tersebut sehingga manusia dapat memanfaatkan dengan baik untuk memenuhi kebutuhan kesehatannya. Dengan kondisi tubuh yang sehat, seorang hamba dapat melaksanakan ibadah kepada Rabb-Nya dengan optimal (Muti’ah, 2017).

Allah Subhanahu Wa ta’ala telah menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang baik serta mulia termasuk salah satunya akar dari tanaman ginseng korea (*Panax ginseng*). *Panax ginseng* merupakan salah satu jenis tumbuhan herbal

tradisional yang telah dikenal dan digunakan di seluruh dunia karena memiliki beberapa efek farmakologis pada sistem saraf, kekebalan tubuh termasuk peningkatan produksi interferon, aktivitas sel NK (*Natural Killer*), dan fagositosis, serta *axis hypothalamus-pituitary-adrenal* (Liu *et al.*, 2020; Athari *et al.*, 2023) dan fungsi seksual (Chen *et al.*, 2019) dalam dosis efektif penggunaan 90mg/hari dalam dosis terbagi tiga kali (Pyke, 2019), serta menginduksi aktivitas anti-tumor dan antimikroba pada makrofa (Lestari, 2020).

Panax ginseng mengandung berbagai jenis komponen fitokimia antara lain, flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, dan tanin dari hasil skrining fitokimia yang dilakukan (Ardiningtyas dan Arista, 2023). Senyawa zat aktif ini mempunyai berbagai aktivitas farmakologis meliputi kemampuan sebagai antioksidan, antikanker, antitumor, antibakteri, antidepresan, antiinflamasi, dan immunomodulator. *Panax ginseng* mengandung beberapa komponen yang berperan sebagai immunomodulator, yaitu *saponin triterpenoid tetrasiklik (ginsenoside)*, poliasetilen, polifenol, dan polisakarida (Ardiningtyas dan Arista, 2023). Salah satu dari kandungan metabolit yang telah disebutkan ialah *ginsenoside* yang merupakan *saponin triterpenoid tetrasiklik*. *Ginsenoside* memperlihatkan aktivitas antikanker yaitu dengan menghambat poliferasi sel, induksi apoptosis, meningkatkan respon imun, menghambat angiogenesis, serta modulasi sinyal molekuler yang terlibat dalam perkembangan kanker (Zhang *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020).

Ginsenoside khususnya *ginsenoside Rh2*, menunjukkan sifat antikanker yang signifikan terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, payudara, kolorektal, prostat, dan lambung melalui berbagai mekanisme, termasuk regulasi

apoptosis, transisi epitel-mesenkim (EMT), angiogenesis, penghentian siklus sel, dan pembalikan resistensi multi-obat (MDR). Metabolit ini diyakini menunjukkan efek antikanker, melalui mekanisme seperti regulasi apoptosis, transisi epitel-mesenkim (EMT), dan resistensi multidrug (MDR) yang telah dibuktikan oleh penelitian Kim *et al* (2021) tentang “*Anti-cancer effect of Panax ginseng and its metabolites: from traditional medicine to modern drug discovery*” (Kim *et al.*, 2021).

Ginsenoside Rh2 juga merupakan kandidat yang dapat dikembangkan untuk pengembangan obat antikanker karena relatif tidak beracun terhadap sel normal. *Ginsenoside* menginduksi apoptosis pada sel kanker menggunakan jalur apoptosis intrinsik yang bergantung pada mitokondria dan jalur ekstrinsik yang bergantung pada reseptor kematian. Hal ini juga telah dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Zare *et al* (2020) tentang “*Assessment of a New Ginsenoside Rh2 Nanoniosomal Formulation for Enhanced Antitumor Efficacy on Prostate Cancer: An in vitro Study*”. Dengan demikian, disimpulkan bahwa *ginsenoside Rh2* dapat menyebabkan induksi apoptosis pada sel kanker (Zare *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian Kim *et al* (2021) dan Zare *et al* (2020) telah terbukti bahwa akar *Panax ginseng* memiliki aktivitas antikanker. Jika dilihat dari golongan metabolit sekunder yang terkandung dalam akar *Panax ginseng*, potensi aktivitas farmakologis dari akar ini sangat luas. Untuk itu perlu penelusuran lebih lanjut akan senyawa metabolit sekunder di dalamnya karena efek biologis yang dihasilkan dari suatu tumbuhan bukan bersumber dari satu komponen senyawa saja, namun juga dapat berasal dari berbagai komponen yang saling melengkapi dan bersinergis untuk menghasilkan aktivitas biologis tersebut (Rafi dkk, 2018).

Selain itu kualitas serta khasiat suatu tumbuhan dipengaruhi oleh komposisi serta jumlah senyawa aktif termasuk metabolit sekunder yang terkandung didalamnya, sehingga untuk mengetahui banyaknya senyawa kimia serta profil dari metabolit sekunder tersebut penting untuk dilakukan identifikasi dan pemrofilan metabolit sekunder dari akar *Panax ginseng* (Rafi dkk, 2018).

Metabolit sekunder bukan merupakan senyawa vital bagi tumbuhan. Metabolit ini berperan sebagai pertahanan dan hanya akan dihasilkan saat tumbuhan terancam karena sifatnya yang merupakan racun bagi hewan. Dalam bidang fitofarmaka, profil metabolit ini banyak dimanfaatkan sebagai bahan dasar untuk melakukan studi penemuan obat baru yang berkorelasi terhadap adanya potensi aktivitas senyawa obat dari bahan alam, profil keamanan senyawa obat herbal, identifikasi senyawa marker, kontrol kualitas, efikasi, dan autentifikasi bahan baku obat (Muti'ah, 2021). Umumnya, penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti banyak menggunakan teknik skrining fitokimia. Namun, hasil yang diperoleh cenderung bersifat kualitatif, hanya memberikan informasi mengenai golongan senyawa tanpa memperhitungkan kadar dan spesifisitas dari setiap golongan. Keterbatasan dalam pengembangan penelitian lanjutan ini juga ikut serta sebagai pemicu dalam kebermanfaatan akar *Panax ginseng* di bidang kesehatan (Hakim dkk, 2018).

Analisa terkait kandungan metabolit sekunder suatu tumbuhan secara komprehensif dapat dilakukan dengan melakukan studi mengenai pendekatan metabolomik. Studi metabolomik ini dapat di aplikasikan untuk mengidentifikasi profil metabolit sekunder pada tumbuhan yang terdiri dari puluhan bahkan ratusan metabolit (Nurmaida, 2016). Salah satu studi metabolomik untuk menggambarkan

profil senyawa metabolit sekunder dalam tumbuhan adalah *metabolite profiling* yang mana mampu mengidentifikasi serta mengkuantifikasi seluruh metabolite sekunder baik yang pernah teridentifikasi maupun belum teridentifikasi dengan dengan sensitifitas dan selektivitasnya yang tinggi (Warsito, 2018). Metode identifikasi senyawa metabolit menggunakan teknik *metabolite profiling* ini termasuk salah satu strategi dalam analisis metabolomik yang telah banyak diaplikasikan untuk mendeskripsikan profil metabolit sekunder tanpa melalui prosedur isolasi yang rumit (Nurmaida, 2016).

Dalam proses identifikasi profil metabolit ini membutuhkan bantuan pelarut untuk berkontribusi selama proses ekstraksi berlangsung. Pemilihan pelarut perlu mempertimbangkan beberapa faktor, salah satunya ialah memilih pelarut dengan tingkat kepolaran yang sebanding dengan metabolit sekunder yang diinginkan (Zahra dkk, 2022). Etanol 70% dipilih sebagai pelarut di dalam penelitian ini. Tujuan dipilihnya etanol 70% karena pelarut ini mempunyai sifat yang lebih polar dibandingkan etanol 96% dan bersifat lebih non polar jika dibandingkan dengan etanol 50%. Jadi, diharapkan mampu mengikat senyawa metabolit sekunder lebih banyak dan lebih bervariasi (Riwanti, Izazih, dan Amaliyah, 2020). Selain itu, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam konsentrasi alkohol lebih dari 20% sehingga dapat mencegah tumbuhnya jamur pada ekstrak sekaligus menjaga mutu ekstrak yang dihasilkan (Sapitri, Marbun, dan Mayasari, 2021).

Kajian metabolomik dapat dilakukan dengan beberapa instrumen analisis, instrumen analisis yang biasa digunakan seperti GC-MS, LC-MS, NMR, dan FTIR. Penelitian ini bertujuan untuk identifikasi dan kuantifikasi sejumlah senyawa metabolit secara komprehensif yang terkandung dalam akar *Panax*

ginseng. Oleh karenanya dipilih LC-MS ini mampu menghindari degradasi dan pembentukan struktur senyawa baru akibat kondisi panas yang tinggi, sehingga aktivitas senyawa dapat dipertahankan (Perez *et al.*, 2016). Salah satu pengembangan instrument LC-MS adalah UPLC-MS. Keunggulan dari teknik analisis ini meliputi kromatogram yang kuat dan beresolusi tinggi, kuat, pengukuran informasi massa dan informasi struktural yang akurat, dan kemampuan untuk mengidentifikasi berbagai macam metabolit dari sampel tanaman. Menggunakan UPLC-MS/MS untuk menganalisis profil metabolit dapat menghasilkan data kuantitatif dan kualitatif (Hakim dkk, 2020). Sementara itu, kemampuan *double* MS memiliki kemampuan untuk mengukur massa monoisotop dengan lebih akurat, menghasilkan spektra dengan resolusi tinggi untuk konfirmasi senyawa target maupun senyawa yang tidak diketahui, dan memberikan hasil yang lebih cepat tanpa mengorbankan resolusi massa (Ma’arif dkk, 2019).

Dalam penelitian ini membahas berbagai mekanisme molekuler yang digunakan *ginsenoside* untuk memberikan efek antikanker. Mekanisme ini termasuk modulasi pertumbuhan sel tumor, regulasi siklus sel, dan induksi kematian sel. Secara khusus, penelitian ini menyoroti peran *ginsenoside* dalam menunjukkan efek antikanker terhadap kanker utama melalui berbagai mekanisme yaitu, MAPK *signaling pathway*, PI3K-Akt *signaling pathway*, P53 *signaling pathway*, dan apoptosis (Nag *et al.*, 2012). Penelitian ini dilanjutkan dengan penelusuran aktivitas senyawa suatu tanaman melalui pendekatan uji *in silico*. Uji *in silico* memiliki validitas ilmiah, relatif baru, dan memiliki tingkat akurasi tinggi (Lena dkk, 2023). Basis data online yang menyediakan data-data terkait tanaman

obat, fitokimia, dan etnobotani dari berbagai negara di dunia dapat digunakan untuk menentukan komponen bioaktif dalam tanaman secara *in silico* (Saharani dkk, 2021). Salah satu uji *in silico* yaitu *network pharmacology*. *Network Pharmacology* atau farmakologi jejaring, yaitu metode yang menggunakan jaringan terintegrasi sistem biologi dan analisis komputer teknologi untuk memastikan komponen aktif dan mekanisme suatu bahan aktif dengan protein target (Tjandrawinata dkk, 2022).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka akan dilakukan penelitian “*Metabolite Profiling* Ekstrak *Panax ginseng* dengan Metode TLC Visualizer dan UPLC-MS/MS serta Penentuan Mekanisme Molekulernya dengan Pendekatan Jaringan Farmakologi untuk *Treatment* Kanker Prostat”. Mekanisme molekuler memberikan penjelasan rinci tentang bagaimana proses biologis terjadi pada tingkat molekuler, dengan fokus pada interaksi antara molekul seperti DNA, RNA, protein, dan komponen seluler lainnya. Sementara *network pharmacology* mengintegrasikan informasi ini untuk mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif dan komprehensif pada tingkat sistem tentang biologi kanker prostat. Pendekatan ini mengintegrasikan informasi dari berbagai jalur molekuler, interaksi protein-protein, dan jaringan regulasi gen yang berpotensi menghasilkan terapi yang lebih efektif. Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol 70% dari akar *Panax ginseng* yang mampu menghambat aktivitas pertumbuhan sel PC-3 serta bagaimana mekanisme yang akan terjadi di dalam tubuh, tidak hanya terbatas pada satu target dan satu jalur persinyalan, namun dapat memaparkan keseluruhan aktivitas yang terjadi atau disebut dengan multitarget.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah gen yang menjadi target senyawa ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang terlibat dalam *pathway* potensial penyembuhan kanker prostat?
2. Bagaimana profil metabolit sekunder ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* menggunakan metode TLC Visualizer dan UPLC-MS/MS?
3. Apakah senyawa mayor yang terdapat dalam ekstrak etanol 70% *Panax ginseng*?
4. Apakah jalur persinyalan dari senyawa metabolit dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang berhubungan dengan kanker prostat?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian dilakukan tidak terlepas dari tujuan yang akan diperoleh, adapun tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui gen apa saja yang menjadi target senyawa ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang terlibat dalam *pathway* potensial penyembuhan kanker prostat.
2. Mengetahui bagaimana profil metabolit sekunder ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* menggunakan metode TLC Visualizer dan UPLC-MS/MS.
3. Mengetahui apa saja senyawa mayor yang terdapat dalam ekstrak akar *Panax ginseng*.
4. Mengetahui jalur persinyalan dari senyawa metabolit dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang berhubungan dengan kanker prostat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil berupa gen target dan pathway dari senyawa metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang memiliki efek farmakologis terhadap kanker prostat dapat menjadi acuan dalam penelitian selanjutnya untuk dikembangkan menjadi terapi komplementer bagi penderita kanker prostat.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Mengembangkan potensi kebermanfaatan akar *Panax ginseng* untuk obat-obatan tradisional yang mengandung beragam senyawa bioaktif.
2. Menambah referensi dan kekayaan intelektual bagi akademisi Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang.

1.5 Batasan Penelitian

1. Senyawa yang diteliti yaitu senyawa hasil *metabolite profiling* ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng*.
2. Digunakan metode ultrasonik dalam proses ekstraksi akar *Panax ginseng* dengan pelarut etanol 70%.
3. Analisis profil metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* menggunakan instrumen UPLC-MS/MS.
4. Senyawa yang dilakukan *network pharmacology* yaitu senyawa metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang memenuhi uji PASS, hukum lima lipinski, dan uji toksisitas.
5. Penyakit yang menjadi tujuan penelitian adalah kanker prostat secara umum.
6. Software yang digunakan adalah Cytoscape.

7. Database yang digunakan adalah PubChem, PASS Online, Protox II Online Tools, GeneCards, DisGeNet, STRING, dan KEGG Pathway.
8. Aktivitas antikanker yang dimaksud meliputi anticancer prostat, antineoplastic, Chemopreventif, dan apoptosis agonist.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kanker Prostat

2.1.1 Definisi

Sebagai penyakit kronis, kanker memiliki stadium yang berulang dan berlangsung lama. Kanker adalah penyakit tidak menular yang didefinisikan sebagai proliferasi sel yang tidak terkendali yang dapat membahayakan jaringan di dekatnya dan bermetastasis, istilah yang digunakan untuk menggambarkan kemampuan penyakit ini untuk menyebar ke lokasi yang jauh dari tempat asalnya. Sel-sel kanker ganas dapat berasal atau tumbuh dari semua jenis sel dalam anatomi manusia (Liambo dkk, 2022).

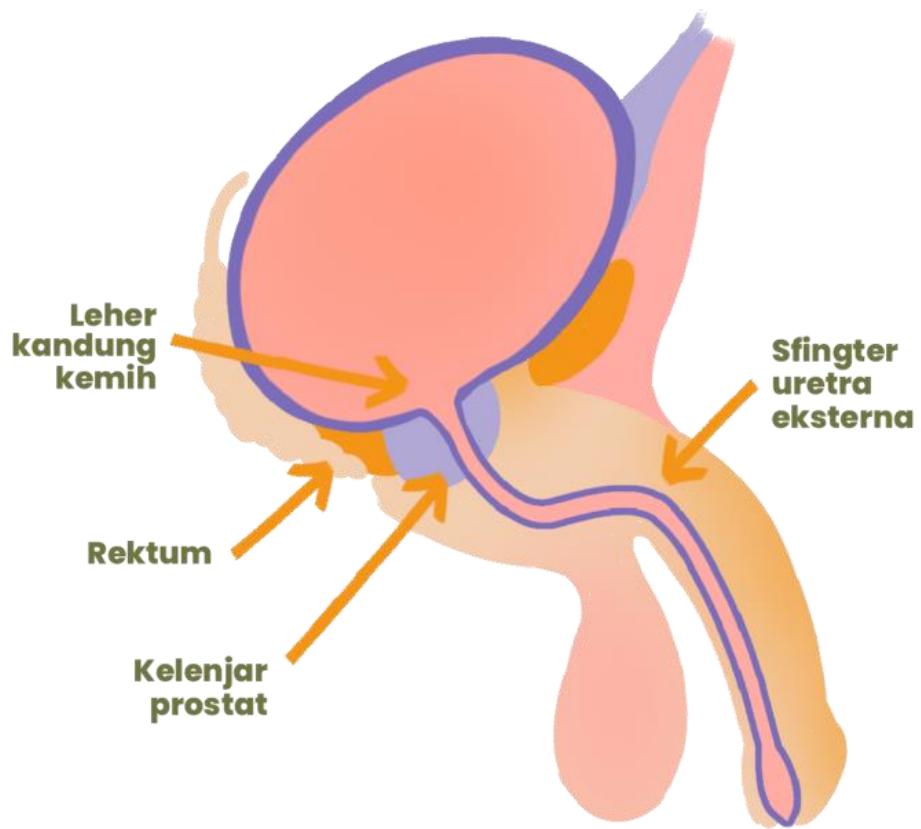
Salah satu gangguan yang dapat terjadi pada kelenjar prostat adalah kanker prostat. Kanker prostat merupakan pertumbuhan sel abnormal di jaringan prostat, yang disebabkan karena pertumbuhan dan perkembangan yang tidak terkendali dari sel – sel kelenjar prostat (Pamungkas, 2021). Hormon yang dihasilkan secara langsung oleh testis dalam tubuh pria dapat mempengaruhi fungsi dan pertumbuhan prostat. Kanker ini memiliki kemampuan untuk menyebar ke organ tubuh lainnya, khususnya pada tulang dan kelenjar getah bening di panggul (Saragih *et al.*, 2019). Jenis kanker prostat yang paling umum adalah adenokarsinoma. Jenis lainnya termasuk sarkoma (0,1-0,2%), karsinoma sel transisional (1-4%), limfoma, dan leukemia (Pamungkas, 2021).

2.1.2 Anatomi Kelenjar Prostat

Prostat merupakan kelenjar seks tambahan pada sistem reproduksi pria yang ekskresinya berperan dalam produksi cairan semen. Letaknya berada di dalam rongga pelvis, ditembus oleh dua saluran, yaitu uretra dan *ductus*

ejaculatorius. Bentuknya menyerupai piramida terbalik dengan ukuran bervariasi sekitar 4x3x2 cm dan beratnya kurang lebih 20 gram. Bagian bawah, yang dikenal sebagai *apex prostat*, terletak di atas *diafragma urogenitalis* dan terletak setengah sentimeter di belakang tepi bawah *simfisis pubis*. Sebaliknya basis prostate merupakan bagian atas prostat yang berhubungan dengan *vesica urinaria* pada bidang horizontal yang melewati tengah *sympsis pubica*. Konsistensinya keras, terdiri sebagian dari kelenjar dan sebagian dari otot. Prostat dibungkus dalam kapsul jaringan ikat, dilapisi dengan *fasia prostatika* tebal yang berasal dari *fasia pelvika*. Prostat diikat oleh *ligamentum puboprostaticum*, *fascia superior diaphragmatis urogenitalis* dan bagian depan *musculus levator ani* (Sutysna, 2016).

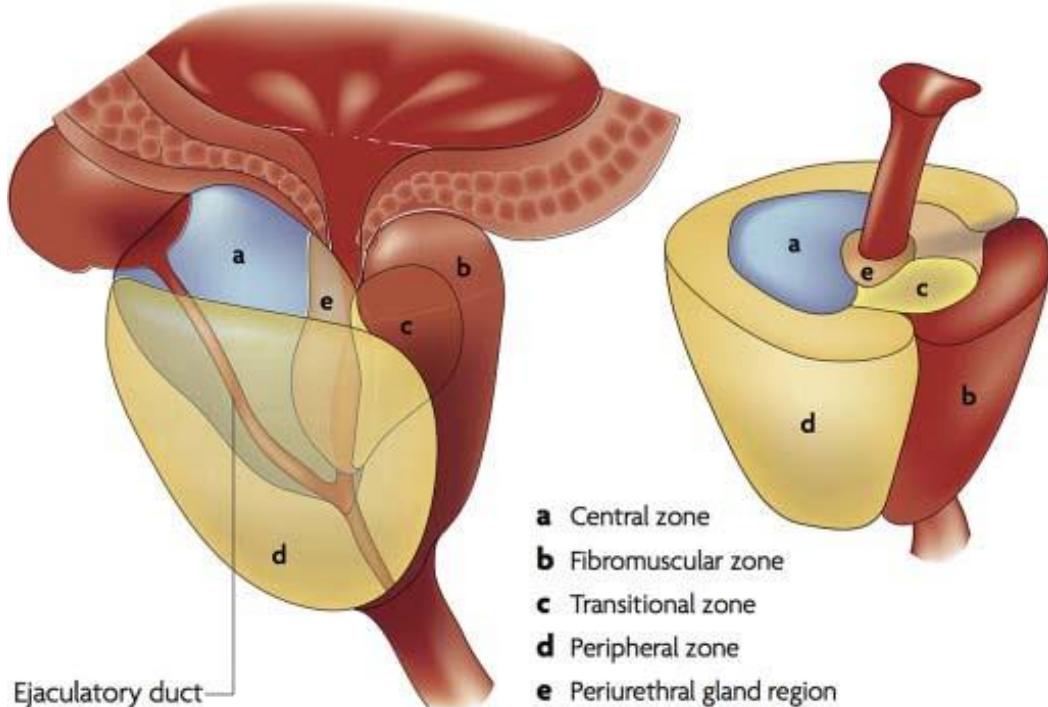
Kelenjar prostat dilapisi dalam kapsul fibrosa yang padat dan dilapisi dengan jaringan ikat prostat, yang merupakan bagian dari *fasia pelvis visceralis*. Bagian atasnya terhubung ke *vesika urinaria*, sedangkan bagian bawah bersandar pada diafragma urogenital. Permukaan ventral prostat berbatasan dari *simfisis pubis* oleh lemak *retroperitoneal* di *spatium retropubicum*, sedangkan permukaan dorsalnya berbatasan dengan *ampulla rekti* (Gambar 2.1) (Kumar et al., 2010).



Gambar 2.1. Anatomi Kelenjar Prostat (Kumar *et al.*, 2010).

Kelenjar prostat memiliki lima lobus jika dilihat secara makroskopis. Lobus anterior, juga dikenal sebagai *istmus*, terletak didepan uretra dan menghubungkan *lobus dexter* dan *lobus sinister*. Lobus ini terdiri dari otot polos dan tidak memiliki kelenjar. Lobus medius terletak di antara uretra dan *ductus ejakulasi*, mengandung banyak kelenjar. Ketika lobus ini membesar, maka akan membentuk *uvula vesikula*, yang menonjol ke dalam *vesika urinaria*. Hal ini dapat menyebabkan hambatan aliran urin saat berkemih. Lobus posterior terletak dibelakang uretra dan dibawah *ductus ajakulatorius*. Lobus lateralis terletak di sisi kiri dan kanan uretra (Gambar 2.2) (Sutysna., 2016).

Prostate zones



Gambar 2.2 Morfologi dan Letak Anatomis Kelenjar Prostat (Sutysna., 2016).

2.1.3 Prevalensi Kanker Prostat

Berdasarkan data statistik tahun 2022 diperkirakan terjadi 1.918.030 kasus baru kanker dengan jumlah kematian akibat kanker mencapai 609.360 orang (Kim *et al.*, 2022). Kanker menyebabkan satu dari enam pasien meninggal dan merenggut lebih dari 27.000 nyawa setiap harinya di seluruh dunia. Selain itu, sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Yousefi *et al.*, 2022). Kanker juga menjadi penyebab sekitar 30% dari total kematian dini akibat penyakit tidak menular. Angka kejadian kanker prostat terus bertambah seiring dengan bertambahnya usia (Nasionion dkk, 2023).

Secara global, kanker prostat dianggap sebagai jenis kanker paling umum keempat pada manusia, setelah kanker payudara, paru-paru, dan kolorektal. Namun, jika melihat angka kejadian kanker pada pria, kanker prostat menempati

peringkat kedua, mencapai sekitar 14,8% setelah kanker paru-paru yang mencapai 16,8%. Pada tahun 2030, perkiraan angka kejadian dan kematian akibat kanker prostat diperkirakan akan meningkat menjadi 1.700.000 dan 499.000 sebagai akibat dari meningkatnya usia harapan hidup dan ekspansi populasi di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, kanker prostat bahkan melampaui kanker paru-paru sebagai kanker yang paling umum pada pria, dengan lebih dari 27.360 pria meninggal akibat kanker prostat pada tahun 2009. Estimasi jumlah kasus baru pada tahun 2015 mencapai 220.800 dengan angka kematian sebanyak 27.540. Diperkirakan akan ada 180.890 kasus baru pada tahun 2016 di Amerika Serikat, dan sekitar 26.120 penderita akan meninggal pada tahun tersebut (Solang dkk, 2016).

2.1.4 Etiologi Kanker Prostat

Etiologi kanker prostat telah menjadi subjek dari berbagai penelitian dan sebagian besar masih belum diketahui dibandingkan dengan kanker umum lainnya (Rawla, 2019). Namun penyebab kanker prostat dapat terjadi karena multifaktorial. Beberapa faktor yang mempunyai pengaruh pada kejadian kanker prostat diantaranya yaitu, seperti usia, ras, diet, gaya hidup, merokok, geografi, obesitas, penyakit menular seksual, dan riwayat keluarga (Pamungkas, 2021). Faktor-faktor lain yang berhubungan positif dengan kanker prostat meliputi pola makan (peningkatan asupan lemak hewani jenuh dan daging merah, serta konsumsi buah, sayuran, vitamin, dan kopi yang lebih rendah), etnis, mutasi genetik, kondisi metabolismik, status pernikahan, riwayat vasektomi, obesitas, kurangnya olahraga, peradangan, hiperglikemia, infeksi, serta paparan bahan kimia atau radiasi pengion di lingkungan (Ati dkk, 2021; Rawla, 2019).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Kanker prostat stadium awal sering kali muncul tanpa gejala atau tanda klinis. Tanda-tanda klinis umumnya muncul ketika kanker prostat telah mencapai stadium lebih lanjut. Terkadang, tanda dan gejala menyerupai *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH), yaitu berupa kesulitan dalam berkemih atau sering berkemih. Kanker juga dapat menyebabkan air kemih berwarna merah atau menyebabkan terjadinya penahanan air kemih secara mendadak. Biasanya kanker prostat terdeteksi setelah kanker telah mengalami metastase. Kanker prostat juga dapat menyebabkan nyeri pada tulang, dan tulang mengalami kerapuhan sehingga mudah mengalami patah tulang. Selain itu, kanker prostat juga dapat menyebabkan anemia, neurologis, ataupun gejala mental. Gejala lain yang dapat menidentifikasi kanker prostat adalah setelah BAK biasanya air kemih masih menetes terasa nyeri saat berkemih, nyeri setelah ejakulasi, nyeri punggung bagian bawah, nyeri ketika BAB, sering BAK saat malam hari, sering BAK, nyeri tulang, air kencing mengandung darah, nyeri pada perut, dan penurunan berat badan (Smart, 2010).

2.1.6 Faktor Risiko

2.1.6.1 Usia

Usia adalah faktor risiko utama penyebab kanker prostat. Risiko seseorang terkena kondisi ini meningkat seiring bertambahnya usia. Penderita kanker prostat terbanyak pada rentang usia 65-89 tahun. Menurut penelitian otopsi dari berbagai negara menunjukkan bahwa sekitar 15-30% pria berusia 50 tahun menderita kanker prostat secara samar, pada usia 80 tahun sebanyak 60-70% pria memiliki tanda patologi anatomi keganasan prostat (Solang dkk, 2016). Kanker prostat sangat jarang terjadi pada pria yang berusia di bawah 50 tahun. Namun,

saat ini telah terdeteksi banyak kasus kanker prostat pada usia 40 tahun. Hal ini disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang tidak sehat, seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol pada usia muda (Hafsah dkk, 2022). Metilasi dari GSTPi, RAR β 2, RASSF1A, NK2 homeobox5 (NKX-2-5), *and estrogen receptor, tumor suppressor genes* (ESR1) pada jaringan prostat selama proses penuaan merupakan alasan terjadinya hubungan antara usia dan kanker prostat. Metilasi gen-gen ini mempercepat dan berdampak pada perkembangan kanker prostat (Larissa dkk, 2019).

2.1.6.2 Genetik dan Riwayat Keluarga

Kanker prostat terutama terkait dengan genetika dan riwayat keluarga. Peluang seorang pria untuk menderita karsinoma prostat menjadi dua kali lipat jika, ayah atau saudara laki-lakinya didiagnosis menderita kanker prostat pada usia 50 tahun (Ati dkk, 2021). Hingga saat ini, penelitian yang meneliti peran genetika dalam perkembangan kanker prostat belum memberikan hasil yang tidak konsisten. Beberapa gen yang sudah diteliti antara lain RNA-seL, Macrophage-Scavenger Receptor-1 (MSR1), ELAC2/HPC2 dan kromosom 8Q24 (Indarti dan Sekarutami, 2015).

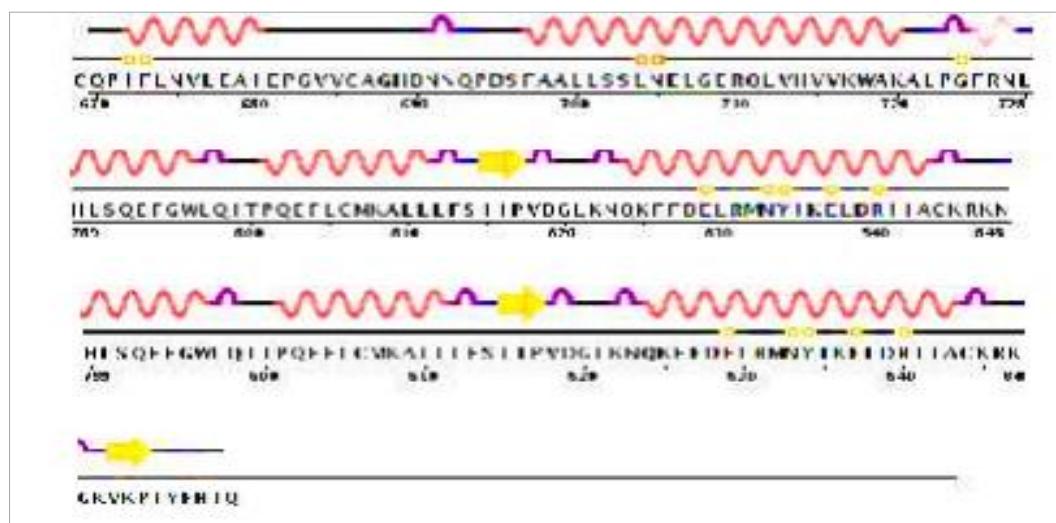
2.1.6.3 Etnis

Latar belakang etnis sering dikaitkan dengan insiden kanker prostat yang lebih tinggi karena faktor genetik dan keturunan. Pada orang kulit putih Amerika, kanker ini dikaitkan dengan lokus pada kromosom 1q24-q25, sedangkan pada pria keturunan Afrika, varian onkogen MYC pada kromosom 8q24 diyakini berkontribusi terhadap peningkatan insiden kanker prostat (Habibi, 2021).

2.1.6.4 Androgen

Hormon androgen seperti *dehidroepiandrosteron* dan testosteron yang disekresikan oleh testis, mempengaruhi pertumbuhan kelenjar prostat. Produksi *growth factor* lokal adalah mekanisme yang digunakan androgen untuk melakukan aksinya. Androgen dan *growth factor* berperan dalam mengatur proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel-sel kelenjar prostat. Berkat interaksi antara stroma dan epitel, komponen-komponen ini membantu menjaga keseimbangan perkembangan dan fungsi kelenjar prostat. *Transforming Growth Factor α* (TGF α) adalah faktor pertumbuhan yang mendorong perkembangan kelenjar prostat. Reseptor TGF α dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) terpengaruh oleh androgen (Chodidjah, 2009).

Peran reseptor androgen dalam mengatur proses proliferasi sel kanker prostat dapat dikendalikan dengan menghambat efek proliferasi melalui blokade reseptor menggunakan senyawa yang bersaing dengan hormon androgen. Senyawa-senyawa yang dapat bersaing dengan androgen dan menghambat reseptornya dikenal sebagai Modulator Reseptor Androgen Selektif (SARMs). Reseptor androgen adalah jenis protein reseptor inti (*nuclear receptor*) yang aktivitasnya dapat diinduksi melalui pembentukan interaksi ikatan dengan hormon androgen. Reseptor androgen atau yang dikenal sebagai NR3C4 (*nuclear receptor subfamily 3, group C, member 4*), adalah faktor transkripsi yang mengontrol ekspresi gen, terutama dalam hal pembentukan karakteristik seksual pria. Strukturnya mencakup 249 residu yang membentuk struktur sekunder, mencakup 2 pasang beta-hairpin, 13 turn, 1 heliks-3/10, dan 13 alpha-heliks (Gambar 2.3) (Arwansyah dan Hasriant, 2014).



Gambar 2.3 Struktur Sekunder Reseptor Androgen (Arwansyah dan Hasrianti, 2014).

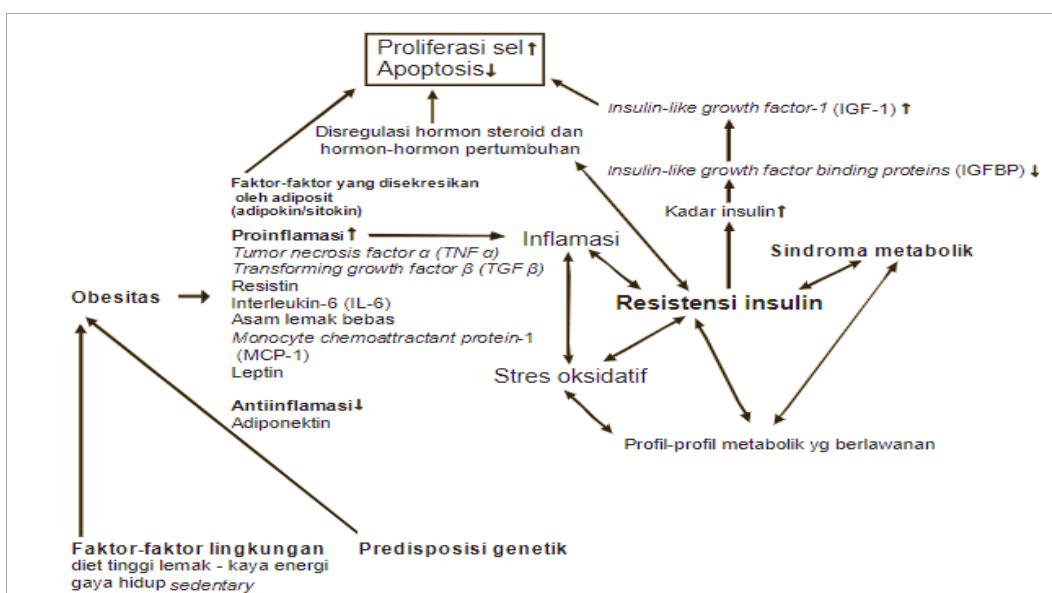
2.1.6.5 Diet dan Gaya Hidup

Penyakit sering kali terkait dengan gaya hidup sebagai faktor yang tidak dapat dipisahkan, meliputi diet, obesitas, merokok dan minum alkohol di usia muda merupakan faktor risiko kanker prostat. Diet memiliki peran signifikan dalam proses perkembangan atau pencegahan kanker prostat. Pria yang mengonsumsi makanan kaya lemak memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kanker prostat, dan hal ini juga dapat membuatnya lebih agresif. Diet tinggi lemak jenuh, konsumsi daging merah yang tinggi, serta rendahnya asupan buah, sayuran, tomat, ikan, dan kedelai dapat meningkatkan risiko kanker prostat. Tingginya konsumsi kalsium dalam diet juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat. Beberapa nutrisi, seperti sayuran hijau dan buah-buahan yang mengandung karotenoid, diduga dapat mengurangi insidensi kanker prostat (Ati dkk, 2021).

2.1.6.6 Obesitas

The International Agency for Research into Cancer and the World Cancer

Research Fund menyebutkan bahwa individu yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi terkena beberapa jenis kanker, termasuk kanker *endometrium*, *adenokarsinoma esofagus*, kanker kolorektal, kanker payudara pada wanita pasca menopause, kanker prostat, dan kanker ginjal (Wargasetia, 2016). Selain berfungsi sebagai penyimpan energi, jaringan adiposa atau massa lemak juga menghasilkan berbagai molekul kimia yang dikenal sebagai hormon atau adipokin, yang terkait dengan kanker, resistensi insulin, peradangan, dan stres oksidatif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa masalah yang berhubungan dengan obesitas, seperti resistensi insulin dan sindrom metabolik yang terkait, meningkatkan proses perkembangan kanker (Gambar 2.4).



Gambar 2.4 Efek Obesitas terhadap Proses Patologis yang Mengarah kepada Karsinogenesis (Wargasetia., 2016).

Mekanisme biologis yang menghubungkan obesitas dengan kanker melibatkan beberapa faktor, termasuk hiperinsulinemia dan resistensi insulin; IGF-I, IGF-II, dan protein pengikat IGF; hormon seks dan globulin pengikat hormon seks; inflamasi kronis rendah, inflamasi dalam jaringan adipose, produksi

adipokin dari jaringan adipose, faktor pertumbuhan vaskular dalam jaringan adipose, kerentanan genetik, stres oksidatif, dan fungsi imun (Wargasetia, 2016). Walaupun, hubungan antara kanker prostat dan obesitas masih menjadi objek penelitian. Tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Bashir (2015) menunjukkan bahwa obesitas secara konsisten berhubungan dengan kanker prostat. Pria obesitas hampir enam kali lebih mungkin terkena kanker prostat dibandingkan dengan pria yang tidak obesitas (Bashir, 2015).

2.1.6.7 Vasektomi

Penelitian yang dilakukan oleh Bachtiar (2024), menyebutkan bahwa hubungan antara vasektomi dan kejadian kanker prostat dapat terlihat melalui pendekatan penggunaan uji PSA. Hasil insidensi pengujian skrining PSA secara periodik menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kejadian kanker prostat di antara pria yang telah menjalani vasektomi. Pria yang melakukan vasektomi pada kriteria usia 40 tahun memiliki kemungkinan untuk melakukan tes PSA secara rutin, sehingga insidensi kanker prostat setelah vasektomi lebih tinggi dibandingkan dengan pria non-vasektomi pada kelompok usia yang sama. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan kejadian kanker prostat pada pria yang telah menjalani vasektomi disebabkan oleh *health seeking behavior* yang mengarah pada penggunaan uji *Prostate Specific Antigen* (PSA) (Bachtiar, 2024).

2.1.7 Patofisiologi

Kanker prostat mengacu pada keganasan dari pertumbuhan epitel yang timbul pada prostat. *Adenokarsinoma alveolar*, *adenokarsinoma duktal*, *karsinoma urothelial*, *karsinoma sel skuamosa*, dan *karsinoma adenoskuamosa* adalah beberapa bentuk kanker prostat patologis. Tingkat kematian yang tinggi

pada pasien kanker prostat umumnya terjadi karena penyakit ini sering teridentifikasi secara klinis setelah metastasis. Individu dengan kanker prostat lokal atau regional dapat memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif 5 tahun sebesar 100%. Namun bagi mereka yang menderita kanker prostat metastasis, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun turun secara signifikan menjadi sekitar 30% (Karim, 2020; Puspita, 2016).

Proses karsinogenesis, yaitu perkembangan sel normal menjadi sel kanker, dapat dibagi menjadi tiga fase yang berbeda yaitu inisiasi, promosi, dan progressi (Gambar 2.5).



Gambar 2.5 Patogenesis Kanker (Puspita, 2016).

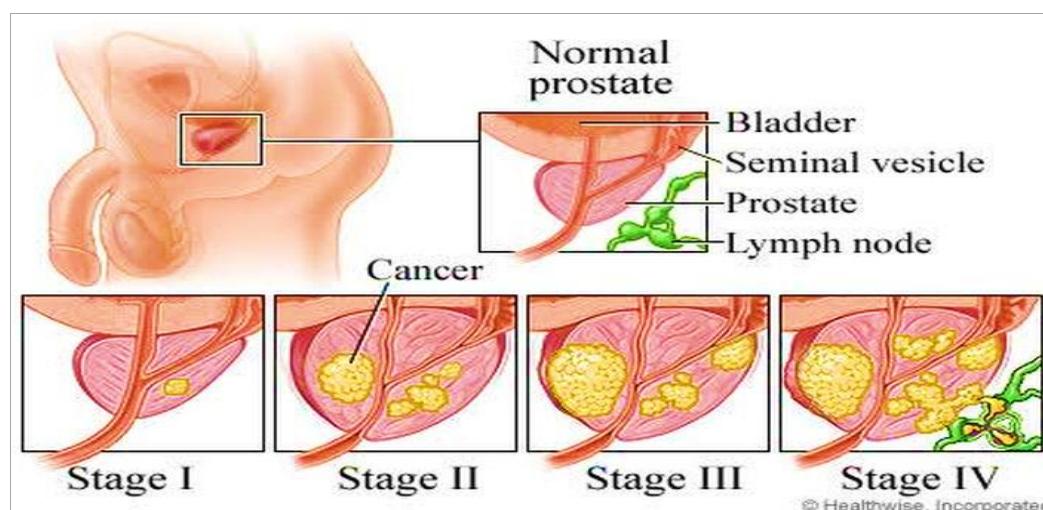
Proses ini berjalan lambat dan bertahap, berlangsung selama 10 tahun atau lebih. Akibatnya, kanker dianggap sebagai penyakit kronis yang berkembang secara perlahan, dimulai dengan perubahan sel yang disebabkan oleh paparan karsinogen (seperti sinar ultraviolet, virus, atau senyawa karsinogenik), yang mengarah pada kerusakan DNA, mutasi gen, dan kematian sel. Tahap awal ini, yang disebut inisiasi sel, bersifat reversibel dan tidak menimbulkan bahaya langsung. Sel-sel yang mengalami inisiasi dapat tetap berada dalam kondisi stabil tanpa berkembang menjadi sel tumor. Namun, dalam kondisi tertentu, sel-sel ini dapat mengalami perubahan tambahan yang membawanya ke fase promosi, yang ditandai dengan perubahan genetik dan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Sampai tahap ini, perubahan yang dialami sel masih dapat dikembalikan. Pada

tahap progressi, ditandai dengan perkembangan sel yang cepat yang disebabkan oleh proliferasi sel yang tidak terkendali, yang juga dikenal sebagai sel kanker (Puspita, 2016).

2.1.8 Klasifikasi Kanker Prostat

Klasifikasi kanker prostat menurut Smart (2014):

- a. Stage 1 : adanya benjolan pada kelenjar prostat yang tidak dapat diraba pada pemeriksaan fisik dan biasanya ditemukan secara tidak sengaja setelah pembedahan prostat untuk kondisi lain.
- b. Stage II : benjolan atau tumor pada prostat yang dapat dideteksi dengan palpasi, pemeriksaan fisik, atau tes Prostate Specific Antigen (PSA).
- c. Stage III : tumor telah tumbuh di luar kapsul prostat, tetapi masih belum serius dan belum berpindah ke kelenjar getah bening.
- d. Stage IV : kanker prostat telah berkembang (bermetastasis) ke kelenjar getah bening regional dan bagian tubuh lainnya, sehingga sangat berbahaya pada stadium ini.



Gambar 2.6. Stadium Kanker

2.1.9 Penatalaksanaan Kanker Prostat

2.1.9.1 Radioterapi

Penggunaan klinis sinar radiasi energi tinggi telah berperan signifikan dalam pengembangan onkologi radiasi sebagai pendekatan utama dalam penanganan kanker prostat pada tahap awal maupun lanjut. Kapasitas penetrasi sinar yang lebih dalam dari pesawat *linac* memungkinkannya menghasilkan sinar yang lebih tajam dan tegas yang sesuai dengan target radiasi. Hal ini memungkinkan pemberian dosis radiasi yang lebih tinggi ke tumor sambil meminimalkan dampak pada jaringan sehat (Indarti dan Sekarutami, 2015). Pemberian dosis yang tepat dalam radioterapi diperlukan untuk keberhasilan pengobatan terapeutik. Akurasi dalam pemberian dosis dan penempatan pasien memiliki dampak yang cukup besar pada distribusi dosis yang diterima oleh pasien. Verifikasi ini dilakukan sesuai dengan standar Badan Tenaga Atom Internasional (*International Atomic Energy Agency, IAEA*) *Human Health Series* No. 31 Tahun 2016, dengan nilai pergeseran yang diizinkan sebesar 0,3 cm (Alimin dan Jeniyanti, 2024).

Kemajuan dalam teknologi radioterapi juga mencakup dosimetri dan *treatment planning*. Teknik radiasi konvensional 2 Dimensi saat ini telah berevolusi menjadi 3 Dimensional-Conformal Radiotherapy (3D-CRT), Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) dan Image-Guided Radiotherapy (IGRT). Teknik modern ini memiliki beberapa keunggulan seperti kapasitas untuk meningkatkan dosis dan mencapai kesesuaian yang tepat, meningkatkan kontrol lokal dan mengurangi toksisitas pada jaringan yang sehat. Sebagai hasilnya, pasien akan memiliki kepatuhan yang lebih baik dan kualitas hidup yang lebih tinggi. Terapi radiasi dapat menimbulkan toksisitas, baik secara akut maupun dalam jangka waktu yang lebih panjang, yang dapat mempengaruhi kualitas hidup

pasien. Penting untuk terus memantau pasien dengan cermat sebelum, selama, dan setelah pemberian radiasi agar kualitas hidupnya dapat dipertahankan setinggi mungkin. Penentuan tingkat keparahan toksisitas radiasi umumnya menggunakan metode yang ditetapkan oleh *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Pasien kanker prostat yang menjalani radiasi dapat mengalami berbagai toksisitas klinis lanjut, antara lain sistitis, hematuria, striktur uretra, inkontinensia urin, proktitis, diare kronik, obstruksi usus halus, dan sebagainya (Indarti dan Sekarutami, 2015).

Dalam implementasinya, radioterapi memiliki dua tujuan, yakni untuk penyembuhan (kuratif) dan untuk meredakan gejala (paliatif) (Rasjidi *et al.*, 2011).

a. Kuratif

Radioterapi digunakan sebagai pengobatan utama yang bertujuan untuk menghilangkan tumor sepenuhnya. Radioterapi kuratif diberikan pada tumor yang sensitif terhadap radiasi, terutama pada kasus-kasus di mana pembedahan sulit dilakukan atau tidak disukai oleh pasien.

b. Paliatif

Radioterapi paliatif digunakan untuk pasien dengan penyakit stadium lanjut. Tujuannya adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi gejala dan ketidaknyamanan, sehingga mereka dapat hidup lebih nyaman.

Secara umum, teknik penyampaian radiasi dapat dikelompokkan ke dalam dua kategori, yakni:

1. Radiasi Eksterna (*External Beam Radiation Therapy/EBRT*)

Terapi radiasi internal menggunakan sumber radiasi gamma yang dihasilkan oleh peluruhan inti *Cobalt-60* yang diposisikan pada jarak tertentu dari tubuh.

Jarak ini diukur dari tiga jenis perangkat radioterapi: Unit teleterapi kobalt, unit *brachytherapy* tingkat dosis tinggi (HDR), dan unit *brachytherapy* tingkat dosis sedang (MDR). Teknik ini biasanya digunakan sebagai pendekatan pengobatan radiasi awal. Beberapa studi telah merekomendasikan dosis EBRT untuk tujuan kuratif adalah sekitar 74-80 Gy dengan dosis terbagi (fraksi konvensional 1,8-2 Gy/fx atau hipofraksionasi 2,5-4 Gy/fx). EBRT memberikan hasil yang maksimal pada penderita kanker prostat risiko sedang dan tinggi (*intermediate-high risk PCa*) serta apabila dikombinasikan dengan pemberian terapi hormonal atau ADT (*androgen deprivation therapy*) jangka panjang baik sebagai *neo-adjuvant* maupun adjuvant terapi, bila dibanding dengan pemberian EBRT tersendiri atau pada penderita risiko rendah (*low risk PCa*) (AR *et al.*, 2018; Rosyida, 2016).

2. Radiasi Interna (*Brachytherapy*)

Radiasi internal (*brachytherapy*) adalah modalitas pengobatan penting yang sering digunakan sebagai pilihan utama atau tambahan untuk kanker. *Brachytherapy* membutuhkan distribusi dosis jarak dekat, dapat melalui intersial, intrakaviter dan intravaskular. Metode ini menggunakan radiasi pengion untuk menargetkan dan menghilangkan jaringan kanker sambil memastikan paparan minimal terhadap jaringan sehat. *Brachytherapy* memiliki keunggulan dalam pemberian dosis tinggi atau *high dose rate* (HDR), yang dapat memberikan dosis tinggi secara konsisten pada tumor lokal sambil mengurangi risiko terhadap *organ at risk* (OAR) dan meminimalkan dosis dengan cepat. *Brachytherapy* melibatkan pemindahan sumber radiasi lebih dekat ke tumor, dan sumber dapat dipasang melalui implantasi (ditanam di dalam tubuh), intrakaviter (dimasukkan ke dalam

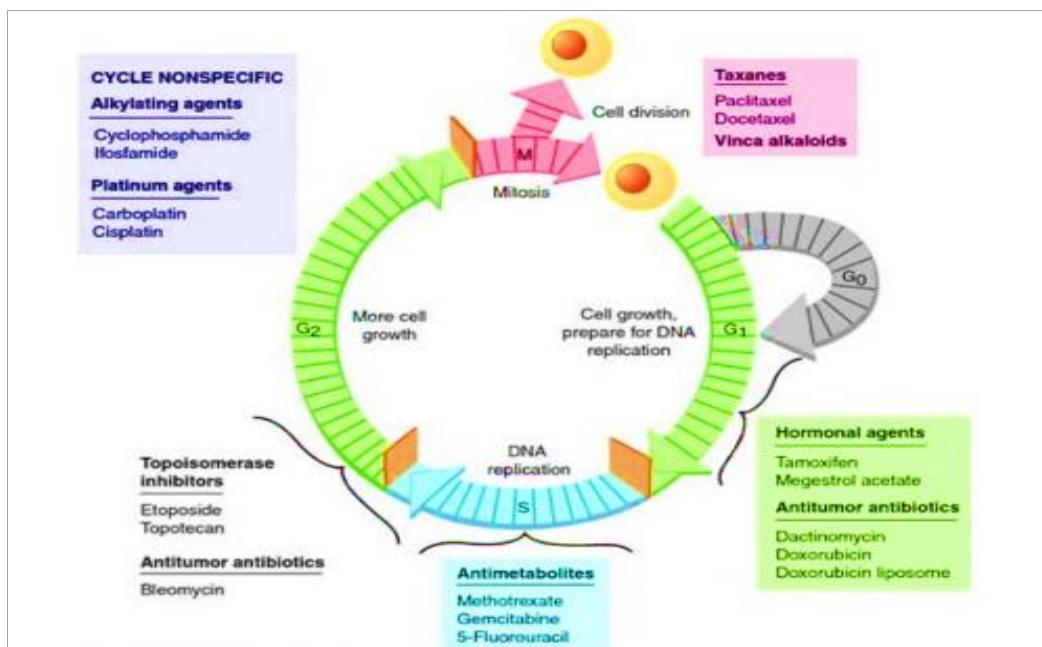
rongga tubuh), dan sumber kontak. Sumber radiasi yang digunakan termasuk sumber tertutup seperti Ra-226, C0-60, Cs-137, dan Ir192 (Fardela *et al.*, 2023).

Radiasi interna atau *brachytherapy* terdiri dari 2 jenis yakni *low-dose rate* (LDR) dan *high-dose rate* (HDR) *brachytherapy*. LDR menggunakan isotop iodine-125, palladium-103, atau cesium-131 yang ditanam secara permanen ke dalam prostat dan efek terapi baru muncul setelah beberapa minggu atau bulan. Umumnya dipakai sebagai monoterapi pada penderita kanker prostat risiko rendah, dan kombinasi dengan EBRT pada kanker prostat resiko sedang dan tinggi. HDR menggunakan isotop iridium-192 yang ditanam sementara ke dalam prostat dan efek terapi sudah muncul dalam beberapa menit atau jam. Dipakai sebagai monoterapi fraksinasi pada kasus kanker prostat risiko rendah dan sedang, namun pada kasus risiko tinggi sebaiknya dikombinasikan dengan EBRT sebesar 45 Gyl (Fardela *et al.*, 2023).

2.1.9.2 Kemoterapi

Kemoterapi adalah terapi sistemik di mana obat sitostatik, baik tunggal maupun kombinasi, beredar ke seluruh tubuh untuk menargetkan sel kanker yang telah menyebar luas atau bermetastasis ke area lain bertujuan untuk menghancurkan sel kanker (Roupret *et al.*, 2018). Kemoterapi urogenital merupakan pemberian obat-obatan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker yang tumbuh dengan cepat pada organ-organ urogenitalia (kanker ginjal, kanker ureter, kanker kandung kemih, kanker prostat, kanker testis, kanker penis) secara sistemik. Mekanisme kerja kemoterapi adalah dengan menekan proses replikasi sel. Setiap sel akan mengalami replikasi dengan urutan yang sama. Waktu pembentukan sel adalah waktu yang dibutuhkan sel untuk menyelesaikan lima fase dari siklus sel. Fase G1 (G=gap) melibatkan berbagai aktivitas seluler, seperti

sintesis protein, sintesis RNA, dan perbaikan DNA. Fase G₀, yaitu fase istirahat. Fase S (Sintesis) merupakan fase DNA mengalami replikasi. Fase G₂ (premitotic) merupakan fase pada saat RNA mengalami replikasi dan sel memiliki dua DNA. Fase M (mitosis) merupakan fase terjadi mitosis dan terjadi pembelahan kromosom. Jaringan normal cenderung memiliki sebagian besar sel berada dalam fase istirahat (G₀), sehingga sel kanker menjadi lebih sensitif terhadap agen kemoterapi, sementara sel normal terlindungi selama berada dalam fase G₀ (Hoffman *et al.*, 2017).



Gambar 2.7. Diagram Siklus Sel Agen Kemoterapi Disusun Berdasarkan Tahapan Siklus Sel Memiliki Efektivitas dalam Mengontrol Pertumbuhan Sel Tumor (Hoffman *et al.*, 2017).

Agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker biasanya bekerja dalam proses reproduksi sel. Beberapa agen *cell-cycle specific* (CCS) didesain untuk mengganggu dalam satu proses fase tertentu. *Taxanes* dan *vinca alkaloid* melakukan pekerjaan biokimia mereka dalam fase M. Sementara antibiotik, inhibitor PARP, dan antimetabolit bekerja pada fase S (Hoffman *et al.*, 2017).

Pengobatan dengan kemoterapi erat hubungannya dengan bahan-bahan kimia sehingga dapat menimbulkan efek yang cukup berat dan merugikan bagi pasien jika dibandingkan penggunaan bahan alam atau herbal. Obat kemoterapi biasanya tidak hanya menargetkan sel kanker, tetapi juga memengaruhi sel sehat dan normal sehingga menyebabkan efek merugikan seperti rambut menjadi rontok, hemoglobin, sel darah putih, dan trombosit berkurang, tubuh terasa lemah sehingga mudah mengalami pendarahan (Arisanti dkk, 2020; Setiawan, 2015). Obat kemoterapi biasanya diberikan secara intravena, baik melalui suntikan atau infus. Pasien diberikan obat dalam siklus, diikuti dengan waktu istirahat untuk memungkinkan mereka pulih dari efeknya. Siklus ini biasanya berlangsung selama 2 hingga 3 minggu, dengan jadwal spesifik yang bervariasi berdasarkan jenis obat kemoterapi yang digunakan (Suryani, 2020). Beberapa organ yang sensitif terhadap pengobatan kemoterapi ini yaitu sumsum tulang belakang, epitelium gastrointestinal, dan folikel rambut sehingga pasien kemoterapi tak jarang mengalami mual, jumlah sel darah yang mengalami penurunan, dan rambut rontok (Rahayuwati dkk, 2017).

Obat kemoterapi bekerja dengan mengganggu siklus sel dan proses mitosis. Penggunaan terapeutik pada agen tersebut berasal dari kemampuan obat untuk menyebabkan kematian sel kanker yang lebih besar dibandingkan dengan sel normal. Kemoterapi *neoadjuvan* (pra-bedah) memberikan keuntungan yang lebih besar dibandingkan terapi adjuvan pada beberapa kasus. Pendekatan neoadjuvan juga dapat mencegah potensi keterlambatan dalam tatalaksana sistemik akibat komplikasi pascaoperasi. Kemoterapi *neoadjuvan* diberikan sebelum pembedahan dengan tujuan mengurangi ukuran tumor untuk memudahkan pengangkatan

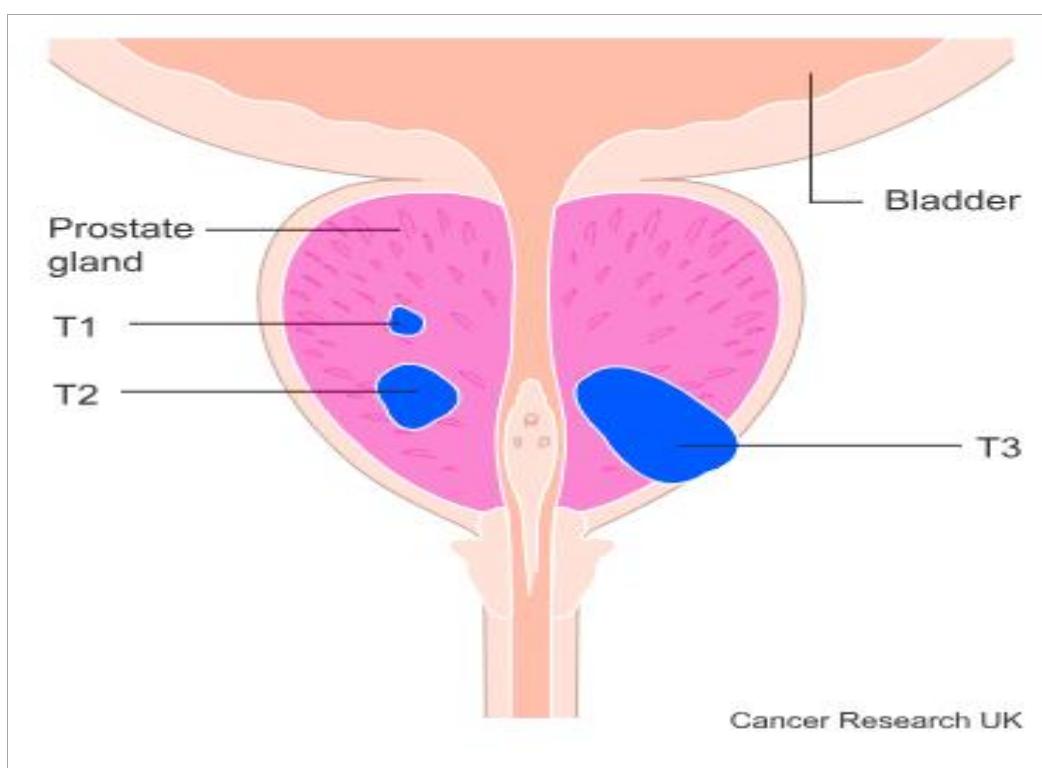
melalui pembedahan. Jenis kemoterapi ini biasanya digunakan untuk menangani tumor yang terlalu besar untuk diangkat melalui pembedahan (Dickens dan Ahmed, 2018).

Kemoterapi adjuvan adalah kemoterapi yang diberikan setelah pembedahan dengan tujuan membunuh sel kanker yang mungkin tertinggal selama perawatan pembedahan, serta sel kanker yang telah menyebar tetapi tidak terlihat oleh tes pemindaian. Beberapa percobaan menunjukkan peran kemoterapi adjuvan dalam penyakit keganasan invasif dengan hasil yang bervariasi (Costantini dan Millard, 2011). Sementara, kemoterapi yang dilakukan pada pasien di mana kemoterapi tersebut tidak memiliki efek kuratif dikenal sebagai kemoterapi paliatif. Fokus daripada kemoterapi paliatif bukanlah dalam proses penyembuhan penyakit tetapi sebagai upaya menurunkan gejala terkait tumor yang diderita dan meningkatkan angka harapan hidup (Neugut dan Prigerson, 2017).

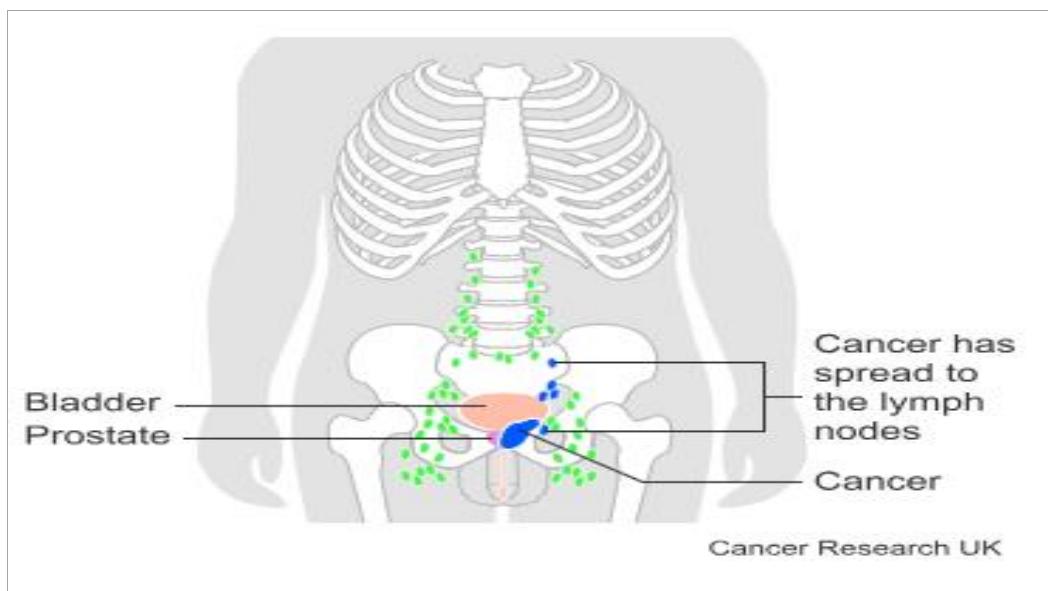
2.1.9.3 Pembedahan (Radikal Prostatektomi)

Prostatektomi radikal adalah pengangkatan seluruh kelenjar prostat, termasuk kedua *vesikula seminalis*. Prosedur ini dapat dilakukan dengan menggunakan teknik retropubik, transperineal, atau laparoskopi. Tujuan dari prostatektomi radikal adalah eradikasi jaringan kanker dan preservasi fungsi organ pelvis. Teknik retropubik umumnya lebih umum digunakan karena bisa sekaligus menilai kelenjar getah bening (KGB) pelvik. Dalam berbagai panduan medis merekomendasikan prostatektomi radikal terutama untuk kasus kanker prostat lokal dengan indikasi pembedahan pada stadium T1b – T2, Nx – N0, M0, dan angka harapan hidup lebih dari 10 tahun. Walaupun demikian, penelitian terus dilakukan untuk mengevaluasi peran prostatektomi radikal dalam penanganan kanker prostat lokal yang lebih lanjut terutama ketika dikombinasikan dengan

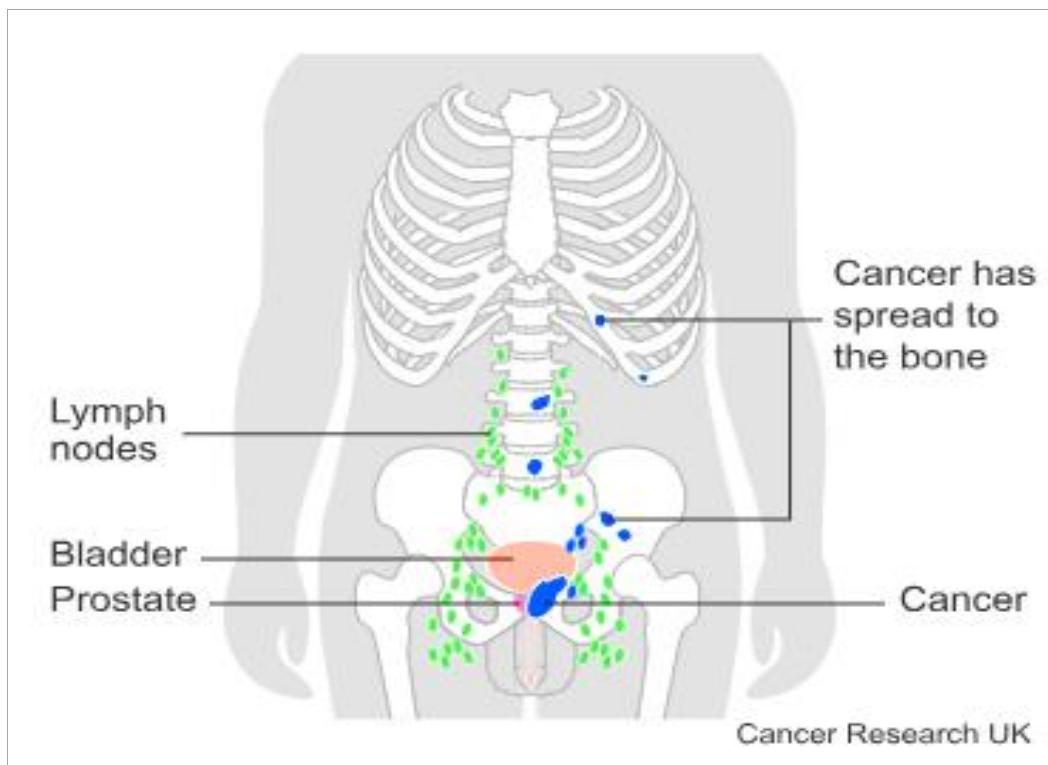
terapi multimodal. Hingga saat ini, prostatektomi radikal telah terbukti dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup, terutama jika dibandingkan dengan terapi konservatif. Pada umumnya, prostatektomi radikal dapat dijalankan untuk kasus kanker prostat yang sudah lokal lanjut dengan nilai PSA kurang dari 20 ng/ml, <cT3a, dan GS <8. Prostatektomi radikal harus disertai dengan limfadenektomi pelvis (Indarti dan Sekarutami, 2015).



Gambar 2.8 Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) T1, T2, dan T3 Untuk Kanker Prostat



Gambar 2.9 Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) N, N0, dan N1 Untuk Kanker Prostat



Gambar 2.10 Stadium TNM (Tumor, Node, Metastasis) M – M0 dan M1 Untuk Kanker Prostat

2.1.9.4 Imunoterapi

Imunoterapi adalah bentuk pengobatan untuk mengatasi pertumbuhan berbagai jenis tumor. *Pembrolizumab* adalah satu-satunya imunoterapi yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan kanker prostat. Meskipun demikian, penggunaannya masih dalam tahap eksperimental, sehingga belum dapat direkomendasikan untuk praktik klinis sehari-hari. Menurut panduan terkini dari NCCN, *pembrolizumab* hanya direkomendasikan sebagai terapi sistemik lanjutan pada pasien metastatic CRPC (mCRPC) yang sebelumnya telah menjalani terapi *docetaxel* dan atau terapi hormonal terbaru (Andayani dan Julisafrida, 2020).

Hubungan antara sistem imun dan kanker bersifat kompleks dan dinamis. Terdapat paradigma dalam imunologi kanker yang dikenal sebagai *cancer immunoediting*, yang terdiri dari tiga tahap utama yaitu eliminasi, ekuilibrium, dan escape (Lawrenti, 2018):

1. Dalam tahap eliminasi, diperkirakan bahwa sistem kekebalan alami dan adaptif, yang meliputi sel pembunuh alami (NK), kluster diferensiasi (CD)8+ sel sitotoksik, limfosit CD4+, makrofag, dan sel dendritik, berperan dalam diyakini terlibat dalam menghadirkan, mengenali, dan melisiskan sel dengan antigen tumor. Meskipun eliminasi sering kali terbatas, beberapa sel tumor masih ada karena profil antigenik dan ekspresi gen terkait kekebalan yang memungkinkan sel untuk bertahan hidup.
2. Dalam tahap ekuilibrium, terdapat keseimbangan dinamis antara respons imun terhadap tumor dan keberadaan sel tumor. Fase ini diyakini ditopang terutama oleh kekebalan adaptif.

3. Dalam tahap escape, sel tumor tidak dapat diidentifikasi oleh sistem kekebalan tubuh atau mengembangkan mekanisme untuk menghindari pengenalan oleh sistem kekebalan tubuh, yang mengarah pada pembentukan lesi bergejala.

Imunoterapi untuk kanker dapat diklasifikasikan menjadi imunoterapi pasif atau

Imunoterapi aktif (Lawrenti., 2018):

1. Imunoterapi pasif melibatkan penggunaan transfer adoptif imunomodulator, antibodi spesifik tumor, atau sel-sel imun yang diberikan kepada pasien untuk memicu respons anti-tumor. Komponen-komponen imunoterapi pasif meliputi terapi sel T adoptif, pemanfaatan virus onkositik, antibodi *bi-and multispecifik*, serta antibodi monoklonal yang ditargetkan pada tumor.
2. Imunoterapi aktif merangsang respons sistem imun pasien melalui penggunaan antigen spesifik anti-tumor. Selain itu, imunoterapi aktif menginduksi respons anti-tumor yang tahan lama, memberikan perlindungan terhadap penyakit residual dan mencegah kekambuhan tumor. Komponen-komponen imunoterapi aktif melibatkan vaksin kanker, sitokin, antibodi monoklonal, dan imunomodulator.

2.1.9.5 Terapi Lokal

Saat ini, terdapat beberapa metode terapi lokal yang berkembang untuk tatalaksana kanker prostat, diantaranya :

- a) Prosedur bedah beku atau *cryosurgery*

Prosedur ini melibatkan penggunaan teknik pembekuan untuk menginduksi kematian sel, dengan melibatkan beberapa mekanisme, seperti:

- Dehidrasi mengakibatkan denaturasi protein.
- Ruptur direk membran sel karena pembentukan kristal es.

- Stasis vaskular dan mikrotrombus yang menyebabkan stagnasi sirkulasi mikro yang diikuti oleh iskemia.
- Apoptosis.

Cryosurgery paling sesuai untuk pasien dengan kanker prostat yang masih terlokalisasi dan telah menyebar secara minimal ke luar prostat. Ukuran prostat haeus <40 mL, kadar PSA <20 ng/mL, dan skor gleason <7. Jika ukuran prostat lebih besar dari 40 ml, terapi hormon harus digunakan untuk menguranginya, sehingga *cryoprobe* dapat ditempatkan di bawah lengkung kemaluan (Indarti dan Sekarutami, 2015).

b) High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Terapi HIFU menggunakan dampak mekanis dan termal, termasuk pemanasan hingga suhu di atas 65° C, untuk menyebabkan kematian sel tumor melalui nekrosis koagulatif. Saat ini belum ada data yang memadai mengenai keberhasilan dan tingkat kelangsungan hidup terapi ini. Terapi ini disarankan untuk pasien yang berusia di atas 70 tahun, memiliki stadium T1-T2, skor *gleason* di bawah 7, nilai PSA kurang dari 15 ng/ml, dan volume prostat di bawah 40 ml. Retensi urin merupakan efek samping yang paling umum dilaporkan. Terapi HIFU dapat dilanjutkan atau bahkan dilakukan bersamaan dengan prosedur TURP. Sekitar 55-70% pasien melaporkan mengalami impotensi setelah menjalani HIFU (Indarti dan Sekarutami, 2015).

c) Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA)

Prosedur ablasi dengan radiofrekuensi menyebabkan penghancuran jaringan prostat yang tidak dapat dipulihkan melalui nekrosis koagulatif yang disebabkan oleh pemanasan hingga suhu 110° C. Studi awal menunjukkan bahwa

terapi ini merupakan pilihan yang aman untuk kanker prostat terlokalisasi, terutama bermanfaat bagi pasien dengan kondisi medis bersamaan yang menghalangi mereka untuk menjalani perawatan yang lebih invasif. Meskipun terdapat beberapa studi mengenai terapi ini, jumlahnya masih terbatas dan belum dapat memberikan hasil konklusif mengenai efektivitas dan keamanannya, sehingga penggunaannya belum tersebar luas (Indarti dan Sekarutami, 2015).

2.1.9.6 Terapi Hormonal

Terapi hormonal dalam konteks kanker prostat juga dikenal sebagai terapi supresi androgen atau ADT (*Androgen Deprivation Therapy*). Penelitian yang dilakukan Indarti dan Sekarutami (2015) melaporkan hasil klinis yang signifikan dari penekanan androgen terhadap kanker prostat yang menunjukkan hubungan antara stimulasi androgen dan pertumbuhan sel kanker prostat. Supresi androgen dapat dicapai dengan tindakan pembedahan (*orkiktomi*) atau penggunaan obat-obatan. Sejumlah penelitian telah menunjukkan manfaat terapi ini dalam mengelola kanker prostat pada berbagai tingkat, termasuk yang masih terlokalisir, lokal lanjut, rekurensi biokimia setelah prostatektomi radikal, dan metastasis ke kelenjar getah bening. Namun, hingga saat ini masih terdapat kontroversi seputar pelaksanaan terapi ini, termasuk kapan sebaiknya memulai ADT dan penanganan berbagai efek samping yang mungkin timbul (Indarti dan Sekarutami, 2015).

Beberapa macam terapi hormonal, sebagai berikut:

1. *Orkiktomi/kastrasi surgikal*

Prosedur ini dilakukan dengan mengangkat kedua testis, yang merupakan sumber utama hormon androgen, seperti testosteron dan DHT. Meskipun terapi ini relatif sederhana, tidak memakan waktu lama, dan memberikan hasil yang

cepat terasa oleh pasien, namun bersifat permanen. Dari segi tampilan, kantung testis yang kosong dapat diisi dengan silikon buatan, tetapi dampak lainnya karena perubahan hormonal yang signifikan, seperti risiko sterilitas atau infertilitas, gangguan fungsi seksual, ginekomastia, pengurangan massa otot dan osteoporosis, maupun dampak psikologis yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien, menjadikan prosedur ini tidak lagi umum digunakan (Indarti dan Sekarutami, 2015).

2. Obat-obatan hormonal/kastrasi kimiawi

a. Estrogen

Mekanisme penekanan androgen oleh estrogen melalui beberapa mekanisme, termasuk *down-regulation* sekresi *lutenizing hormone* (LHRH), inaktivasi androgen, penghambatan sel leydig, dan efek sitotoksik terhadap epitel prostat (dalam penelitian *in vitro*). Sediaan estrogen yang umumnya digunakan, seperti *diethylstilbestrol* (DES), dengan dosis yang biasa digunakan 5 mg/hari. Terapi DES dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular akibat perkembangan metabolit trombogenik. Meskipun dosis efektifnya diturunkan menjadi 1 mg/hari, risiko efek samping kardiovaskular tetap lebih tinggi dibandingkan dengan kastrasi, sehingga penggunaan DES sebagai terapi hormonal untuk kanker prostat kini tidak lagi umum (Indarti dan Sekarutami, 2015).

b. LHRH Analog/Agonist

Analog dari LHRH menunjukkan efek kardiovaskular yang lebih rendah bila dibandingkan dengan DES. *Flare*, yang disebabkan oleh peningkatan hormon androgen pada awal terapi agonis LHRH, dapat bermanifestasi

sebagai *hot flashes*, gangguan kemih, limfedema, gangguan seksualitas (disfungsi ereksi dan hilangnya libido), kompresi tulang belakang, dan bahkan kematian. Pasien dengan metastasis jauh dapat mengalami gejala metastasis yang lebih parah. Fenomena ini dapat memberikan anti-androgen yang mampu menghambat efek dari lonjakan testosteron pada periode awal penggunaan agonis LHRH. Analog LHRH, seperti leuprolide, goserelin, triptorelin, dan histrelin, tersedia dalam bentuk suntikan subkutan atau implan yang diberikan setiap 1, 2, atau 3 bulan. Saat ini, analog LHRH adalah terapi standar dalam pengobatan hormonal kanker prostat. Selama dua minggu pertama terapi, anti-androgen bersamaan sering diberikan untuk mengurangi kambuh (Indarti dan Sekarutami, 2015).

c. *LHRH Antagonist*

Tidak seperti agonis LHRH, yang pada awalnya merangsang kelenjar hipofisis, antagonis LHRH secara langsung dan kompetitif berikatan dengan reseptor LHRH di kelenjar hipofisis. Hal ini menghasilkan penurunan kadar LH, FSH, dan testosteron yang cepat tanpa menyebabkan kambuh. Contoh obat ini termasuk *abarelix* dan *degarelix*, yang diberikan melalui suntikan bulanan. Efek samping yang umum terjadi adalah peradangan di tempat suntikan, seperti kemerahan, nyeri, dan bengkak, serta peningkatan enzim hati. Penggunaannya saat ini masih terbatas pada pasien kanker prostat dengan metastasis yang mengalami gejala, dan data mengenai kelangsungan hidup jangka panjang dan keamanannya masih belum lengkap (Indarti dan Sekarutami, 2015).

d. Anti-androgen

Penggunaan anti-androgen, khususnya untuk mencegah timbulnya fenomena flare, biasanya melibatkan penggabungan dengan agonis LHRH untuk meningkatkan efektivitas. Anti-androgen dapat dikategorikan ke dalam dua jenis yaitu steroid dan non-steroid. Anti-androgen steroid, seperti cyproteron asetat, megestrol asetat, dan medroksiprogesteron asetat, yang merupakan derivatif dari hidroksiprogesteron, dapat mengurangi kadar testosterone dan berpotensi menyebabkan gangguan seksualitas. Sementara itu, anti-androgen nonsteroidal, seperti nilutamide (300 mg/hari), flutamide (750 mg/hari), dan bicalutamide (150 mg/hari), hanya sedikit atau bahkan tidak mengurangi kadar testosterone, sehingga tidak menimbulkan gangguan seksualitas dan penurunan densitas tulang. Kelompok ini juga mencakup *ketoconazole*, yang selain menghambat androgen juga menghambat produksi kortisol. Pemberiannya harus disertai dengan kortikosteroid, seperti hidrokortison, untuk mencegah efek samping akibat rendahnya kadar kortisol tubuh. Meskipun studi menunjukkan bahwa penggunaan anti-androgen sebagai terapi tunggal masih kurang efektif dibandingkan dengan agonis LHRH, terutama dalam hal angka rekurensi PSA dan kelangsungan hidup, berbagai penelitian mengenai potensi anti-androgen sebagai monoterapi dalam pengobatan kanker prostat masih terus berlangsung hingga saat ini (Indarti dan Sekarutami, 2015).

e. Obat terbaru

Abiraterone adalah obat terbaru yang tersedia. Setelah menjalani kastrasi bedah atau saat menjalani terapi agonis LHRH, kelenjar adrenal dan sel

kanker prostat masih dapat memproduksi androgen dalam kadar yang rendah. Abirateron bekerja dengan menghambat enzim CYP17 yang bertanggung jawab atas produksi androgen ini. Penting untuk mencatat bahwa penggunaan abiraterone harus dikombinasikan dengan pemberian kortikosteroid. Saat ini, abiraterone hanya digunakan pada kasus kanker prostat lanjut yang tidak merespons terapi hormonal konvensional. Toksisitas yang dapat muncul, yaitu:

- Gangguan seksualitas: impotensi, penurunan libido, disfungsi ereksi
- Gejala vasomotor: *hot flash*
- Disfungsi endokrin dan sindrom metabolik: obesitas, hiperglikemia, hipertrigliseridemia
- Penurunan densitas mineral tulang, yang menyebabkan osteoporosis dan fraktur
- Gangguan kardiovaskular: penyakit jantung koroner, infark miokard

(Indarti dan Sekarutami, 2015).

2.2 Tinjauan Tanaman

2.2.1 Klasifikasi *Panax Ginseng*



Gambar 2.11 Tanaman *Panax ginseng*

Klasifikasi tanaman Ginseng (*Panax ginseng*) menurut Ardiningsyah dan Arista (2023) sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Sub divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Sub class : Rosidae

Ordo : Apiales

Family : Araliaceae

Genus: Panax

Spesies : Panax ginseng C.A.Mey

2.2.2 Morfologi *Panax Ginseng*

Ginseng adalah tanaman yang tumbuh tegak dengan tinggi mencapai 30-60 cm. Batangnya bercabang di bagian bawah dan mengeras pada bagian pangkal. Daun tanaman ini memiliki bentuk majemuk bulat telur, menjari dengan 3-6 helai anak daun, ujungnya meruncing, sedikit melengkung, dan bergerigi rapat dengan lebar 1,5-5 cm. Bunga ginseng mekar pada sore hari, membentuk tandan majemuk berbentuk payung berwarna merah keunguan dengan 30-50 bunga. Setiap bunga memiliki 5 kelopak dan 5 benang sari. Buahnya kecil dan bulat, berdiameter 3 mm, dengan biji berwarna putih. Pada masa pengguguran, buah ini mengalami perubahan warna menjadi merah berukuran 4-5 x 6-7 mm, terutama ketika sudah matang. Akar ginseng adalah akar tunggang, bercabang, dan panjang. Kulitnya berwarna coklat kekuningan dengan bagian dalam berwarna putih. Bagian utama yang bermanfaat dari tanaman ginseng adalah akar atau rimpangnya. Akar utama

ginseng korea memiliki panjang sekitar 34 cm, sementara rimpangnya tumbuh lebih tebal dengan akar primer yang memiliki panjang antara 7 hingga 10 cm dan diameter sekitar 3 cm. Akar tersebut juga dilengkapi dengan akar kecil yang kokoh. Ukuran dan bentuk akar ini dapat bervariasi tergantung pada kualitas tanah, tingkat kelembapan, metode transplantasi, kondisi iklim, dan jenis pupuk yang diberikan (Ardiningtyas dan Arista, 2023).

Proses pembentukan tersebut juga sangat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis, seperti umur. Umur panen adalah faktor yang sangat terkait dengan fase pertumbuhan tanaman, yang menunjukkan tingkat kematangan fisiologisnya dan memiliki hubungan yang signifikan dengan produksi serta kandungan senyawa dalam tanaman (Hardarani dkk, 2019). Hal ini selaras dengan penelitian Lidar dkk (2022) menyebutkan bahwa bibit jahe merah diperoleh dari tanaman induk yang berkualitas baik dan sehat, yang dipanen pada usia 12 bulan (Lidar dkk, 2022).

Semakin tua umur tanaman semakin banyak akumulasi metabolit sekunder yang tersimpan di dalam sel tanaman (Dewi dkk, 2010).

2.2.3 Kandungan Kimia Panax Ginseng

Panax ginseng telah diteliti mengandung berbagai bahan kimia bioaktif seperti poliasetilena, alkaloid, tanin, ginsenosida, vitamin, mineral, fenolat, flavonoid, dan triterpen. *Panax ginseng* memiliki kemampuan untuk merangsang aktivitas pembunuhan alami dan sel T, memicu produksi sejumlah besar sitokin dari sel kekebalan yang diaktifkan, serta menginduksi aktivitas anti-tumor dan antimikroba pada makrofag (Athari dkk, 2023). Komponen kimia lain yang telah diidentifikasi dalam *Panax ginseng* mencakup alkana, alkuna, sterol, asam lemak, ester asam lemak (lipid), monoterpen, seskuiterpen, fenilpropanoid, kromon, karbohidrat (gula dan polisakarida), amina, asam organik, dan vitamin. Selain itu,

asam amino, asam nukleat, berbagai enzim, dan senyawa anorganik, termasuk germanium, juga telah diisolasi dari ginseng. Komponen yang dipercaya mempunyai banyak efek farmakologi adalah triterpene saponin, yang disebut *ginsenoside* (Chang *et al.*, 2003). Konsentrasi *ginsenoside* di akar lebih tinggi daripada di daun dan kemudian akarnya digunakan sebagai obat (Baranauskaite *et al.*, 2022).

2.2.4 Manfaat *Panax Ginseng*

Panax ginseng sebagai tanaman obat tradisional, telah lama dikenal di seluruh dunia karena berbagai manfaatnya, termasuk meredakan kelelahan, meningkatkan fungsi seksual, memberikan efek antioksidan, bersifat antitumor, dan berperan sebagai immunomodulator. Ginseng dikenal sebagai suplemen makanan yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh bertanggung jawab untuk melindungi tubuh dari infeksi (Ardiningtyas dan arista, 2023). Penelitian yang dilakukan oleh Zafrial dan Amalia (2018) menunjukkan hasil uji klinis *Panax ginseng* yang mengandung 9,10-dimethyl11,2-benzanthracene, urethane, aflatoxin B1, dan N-2-fluomenylacetamide yang memiliki kemampuan untuk mengurangi insidensi kanker dan memberikan efek perbaikan pada penderita kanker (Zafrial dan Amalia, 2018).

2.3 Ekstraksi

Ekstraksi melibatkan pengisolasian senyawa dari campuran dengan mengeksplorasi kelarutannya yang berbeda-beda, biasanya menggunakan dua atau lebih pelarut untuk mendistribusikan zat terlarut yang sesuai. Produk yang dihasilkan dari proses ekstraksi dikenal sebagai ekstrak, yang merupakan zat kental yang diperoleh dari ekstraksi senyawa aktif dari tanaman atau hewan. Ekstrak adalah sediaan pekat yang dihasilkan melalui proses ekstraksi dari

campuran pelarut dan bahan aktif simplisia yang akan diidentifikasi. Setelah itu, dilakukan proses penguapan pelarut untuk mendapatkan massa pekat yang kemudian diolah dengan perlakuan tertentu hingga mencapai standar kualitas yang diinginkan. Karbon, etanol, eter, tetraklorida, heksan, petroleum eter, aseton, dan metanol yaitu pelarut yang digunakan untuk senyawa-senyawa organik. Tujuan ekstraksi adalah untuk mendapatkan semua komponen kimia yang terdapat dalam tanaman. Proses ekstraksi didasarkan pada perpindahan massa komponen padat ke dalam pelarut, dimulai dengan lapisan antarmuka dan berlanjut ke pelarut (Pratiwi dkk, 2023).

Sebelum memilih metode ekstraksi yang akan digunakan, penting untuk mempertimbangkan stabilitas dan karakteristik senyawa target yang akan diisolasi. Pertimbangan ini akan berdampak pada modifikasi fisik dan struktural ekstrak yang dihasilkan. Pengaruh ini muncul karena proses ekstraksi merupakan proses yang kompleks, melibatkan berbagai komponen dan unsur yang harus dianalisis secara menyeluruh untuk memastikan keberhasilannya (Mukhriani, 2014).

Berikut contoh-contoh metode untuk mengekstraksi bahan-bahan alam, diantaranya (Depkes, 2000) :

1. Cara Dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia dengan pelarut dengan cara perendaman dan pengadukan beberapa kali pada temperatur ruangan (Athaillah dkk, 2024). Karena adanya perbedaan tekanan antara bagian dalam dan luar sel, maka sampel tanaman akan memecah dinding dan membran sel selama proses

perendaman. Hal ini menyebabkan metabolit sekunder di dalam sitoplasma terlarut dalam pelarut organik (Handayani dan Nurcahyanti, 2015). Metode ini adalah pendekatan umum dalam mengekstrak senyawa dari tanaman. Prosesnya melibatkan pencampuran cacahan tumbuhan dengan pelarut dalam wadah kedap udara pada suhu kamar. Ekstraksi dihentikan setelah mencapai kesetimbangan antara konsentrasi pelarut dan sel tumbuhan. Selanjutnya, sampel dipisahkan dari pelarut menggunakan saringan. Meskipun memiliki kelemahan seperti waktu proses yang panjang dan penggunaan pelarut yang cukup banyak, metode ini dipilih untuk mencegah kerusakan pada senyawa yang peka terhadap suhu (Ibrahim dkk, 2016).

b. Perkolasi

Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang digunakan untuk mengekstrak senyawa metabolit aktif dari jaringan selular simplisia dengan menggunakan pelarut yang secara berkala diganti untuk mencapai ekstraksi optimal pada suhu ruangan. Metode ini adalah ekstraksi dingin, yang berarti menghindari penggunaan panas untuk menjaga integritas senyawa yang dikandungnya (Andhiarto dkk, 2019). Cacahan sampel dibasahi di dalam perkulator yang dilengkapi katup pada bagian bawahnya dengan perlahan. Selanjutnya, pelarut diteteskan secara perlahan dari bagian atas cacahan sampel. Keuntungan perkolasai terletak pada kelangsungan aliran pelarut yang baru ke cacahan sampel secara kontinu. Namun, kelemahannya melibatkan ketidak-homogenan sampel di dalam perkulator, yang membuat pelarut sulit mencapai seluruh area dan memerlukan banyak pelarut serta waktu yang cukup lama (Depkes, 2000; Ibrahim dkk, 2016).

c. *Ultrasound-Assisted Extraction (UAE)*

Pada penelitian ini, ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*). *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE) merupakan teknik ekstraksi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik dengan frekuensi lebih dari 16-20 kHz (Handayani, Sriherfyna, dan Yunianta, 2016). Gelombang ultrasonik adalah jenis gelombang suara dengan frekuensi di atas 20 kHz, yang tidak dapat didengar oleh manusia (Sholihah, 2017). Metode ultrasonik dalam ekstraksi tidak memerlukan suhu panas untuk meningkatkan laju transfer massa dan merusak dinding sel. Prinsip kerja UAE menggunakan prinsip kavitas akustik dengan merambatkan gelombang ultrasonik melewati medium hingga mengalami suatu getaran. Getaran tersebut menyebabkan peningkatan efek yang dihasilkan sehingga memberikan pengadukan intensif terhadap proses ekstraksi (Setyantoro dkk, 2019). Kavitas akustik tersebut menghasilkan gelembung spontan dalam fase cair. Gelombang ultrasonik memberikan tekanan pada dinding sel, hal ini menyebabkan sel pecah, sehingga membuka ruang internal bahan. Hal ini memungkinkan pelarut untuk masuk dan berinteraksi dengan senyawa aktif yang dilepaskan (Kristina dkk, 2022).

Alasan menggunakan metode UAE karena memiliki banyak kelebihan, antara lain metode ini aman terhadap senyawa termolabil, laju perpindahan massa lebih cepat, volume pelarut lebih sedikit, waktu proses lebih singkat, penggunaan suhu rendah untuk mengurangi biaya operasional, menghasilkan ekstrak yang lebih banyak, mencegah penguapan senyawa dengan titik didih rendah, meningkatkan laju transfer massa serta memecahkan dinding sel dengan banyaknya rongga-rongga kecil sehingga mempersingkat waktu dan mengoptimalkan penggunaan pelarut, peningkatan kecepatan kontak antara

ekstrak dan pelarut menyebabkan peningkatan penetrasi cairan menuju dinding sel dan melepas komponen sel (Handaratri dan Yuniati, 2019; Kristina dkk, 2022; Sekarsari dkk, 2019).

Isolasi senyawa yang dilakukan oleh perangkat ini berdasarkan prinsip kerja *Acoustic Streaming* dan *Acoustic Cavitation*. *Acoustic Streaming* merupakan proses di mana gelombang suara ditransmisikan ke dalam pelarut, menghasilkan respons gerakan ke arah rambatan gelombang longitudinal. Tahap ini menyebabkan pengikisan batas antara membran pelarut dan dinding partikel, yang mengakibatkan percepatan penetrasi pelarut ke dinding sel. Hal ini juga berhubungan dengan peningkatan perpindahan zat padat terlarut ke dalam pelarut, meningkatnya laju transfer massa zat, serta peningkatan panas dan efektivitas proses ekstraksi (Ma’arif dkk, 2021).

Sedangkan, *Acoustic Cavitation* mengacu pada fase terlarutnya gas ke dalam cairan pelarut seiring dengan proses penguapannya. Fase ini dimulai dari pembentukan hingga pecahnya gelembung. Pembentukan gelembung-gelembung uap dalam cairan ini dipengaruhi oleh siklus ekspansi tekanan negatif yang dihasilkan oleh energi ultrasonik yang kuat. Jika energi ini tidak mencukupi untuk menjaga fase uap yang terbentuk oleh gelembung udara, maka terjadi proses kondensasi molekul yang saling bertabrakan dengan tekanan tinggi. Proses perubahan suhu dan tekanan yang drastis ini mampu merusak dinding sel senyawa, sehingga senyawa tertarik keluar (Ma’arif dkk, 2021).

2. Cara Panas

a. Soxhlet

Soxhlet adalah metode ekstraksi yang memakai pelarut yang belum pernah digunakan sebelumnya secara kontinu melalui alat khusus, dimana pelarut yang digunakan berada dalam kondisi pendingin balik sehingga dapat mempertahankan jumlah pelarut yang relatif konstan selama proses ekstraksi berlangsung (Depkes, 2000). Keunggulan dari metode ekstraksi Soxhlet adalah prosesnya berlangsung secara kontinu, memungkinkan sampel terus-menerus diekstraksi oleh pelarut murni yang dihasilkan melalui kondensasi, menghasilkan efisiensi penggunaan pelarut dan menghemat waktu. Walaupun demikian, metode ini memiliki kelemahan, yaitu senyawa yang mudah mengalami degradasi pada titik didih ekstrak secara berkelanjutan (Ibrahim dkk, 2016).

b. Refluks

Refluks adalah suatu metode ekstraksi dimana pelarut digunakan saat suhu telah mencapai titik didihnya dalam jumlah terbatas dan konstan, dengan menggunakan kondensor pendingin, dalam jangka waktu tertentu. Biasanya, proses ini diulang sebanyak tiga sampai lima kali saat residu pertama untuk mencapai ekstraksi yang optimal. Salah satu kelemahan refluks yaitu kemungkinan degradasi komponen yang sensitif terhadap panas (Depkes, 2000).

c. Digesti

Digesti adalah suatu proses ekstraksi yang dilakukan dengan cara mengaduk secara konsisten di suhu yang tinggi daripada suhu ruangan, yaitu 40-50°C (Depkes, 2000).

d. Infusa

Infusa adalah proses ekstraksi yang dilakukan menggunakan pelarut dengan suhu air yang mendidih dan waktu ekstraksi selama 15-20 menit. Proses

ini umumnya dilakukan dengan menggunakan bejana infus yang direndam di dalam air yang mendidih untuk menjaga suhu sekitar 96°-98°C yang terukur (Depkes, 1979).

e. Dekok

Dekok ialah ekstraksi yang melibatkan penggunaan pelarut berbasis air yang dilakukan pada temperatur mendidih selama waktu yang lebih lama daripada infus (Depkes, 2000).

2.3.1 Prinsip Ekstraksi

Metode dasar ekstraksi dimulai dengan perlakuan panas untuk membuka lapisan jaringan atau dinding sel, diikuti dengan pemisahan senyawa menggunakan pelarut organik berdasarkan kelarutan bahan kimia yang sesuai. Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi padatan-cairan (*solid-liquid extraction*). Ekstraksi ini melibatkan proses pengambilan atau pemisahan senyawa bioaktif dari sampel berbentuk bahan padat, baik itu berupa potongan atau sampel utuh, menggunakan pelarut yang sesuai. Selama proses ekstraksi, sampel yang akan diekstrak bersentuhan secara langsung dengan pelarut. Pada tahap ini, terjadi tiga fase dinamis, yaitu hancurnya dinding sel dan jaringan bahan oleh pelarut, penetrasi penyari ke dalam sel untuk melarutkan metabolit, dan akhirnya penguraian pelarut bersama senyawa metabolit dari sampel. Oleh karena itu, penggunaan proses penggilingan, pengecilan ukuran sampel, dan peningkatan suhu menjadi faktor penentu dalam mencapai efisiensi waktu dan kualitas mutu yang optimal selama proses ekstraksi. Setelah proses selesai, pelarut dan senyawa metabolit terlarut harus dipisahkan dengan penguapan untuk menghasilkan ekstrak kasar, yang dapat berupa cairan atau padat. (Nugroho, 2017).

2.3.2 Pelarut

Dalam proses ekstraksi maupun isolasi, pelarut menjadi faktor penentu dalam keberhasilan memperoleh senyawa target yang diinginkan. Sehingga perlunya memperhatikan dan optimal dalam pemilihan pelarut, diantaranya ketersediaan, harga, toksisitas pelarut, laju ekstraksi, kelarutan yang tinggi, stabilitas pada suhu rendah, kesesuaian sifat terhadap senyawa target dan mampu memberikan hasil yang optimal (Kurniawati, 2019). Pelarut merupakan cairan yang berfungsi sebagai media untuk melarutkan senyawa target yang diidentifikasi. Penggunaan jenis pelarut ketika proses ekstraksi hendaklah mempunyai persentase kadar polaritas yang selaras dengan identifikasi harapan dari senyawa yang terjaring. Selain itu, kekuatan pemecahan dinding sel dan jaringan oleh pelarut juga perlu ditinjau untuk efisiensi waktu ekstraksi yang dibutuhkan. Apabila ekstraksi ini bertujuan agar dapat menjaring ketersediaan keragaman metabolit pada sampel tumbuhan tersebut dengan pertimbangan spektrum yang luas, maka tipe penyari yang sesuai adalah yang bersifat universal. Salah satu jenis pelarut yang digunakan adalah etanol dengan konsentrasi 70%. Etanol dianggap sebagai pelarut universal karena mampu menarik senyawa baik yang bersifat non polar maupun polar dengan kemampuan maksimal, berbeda dengan penggunaan pelarut jenis lainnya (Pujiastuti dan El'Zeba, 2021). Keselarasan antara tingkat polaritas pelarut dan senyawa aktif dalam sampel secara signifikan mempengaruhi rendemen ekstrak yang dihasilkan. Konsep ini sejalan dengan prinsip *like dissolves like* yang dijelaskan oleh Guna, Putra, dan Wiadnyani (2020), yang menegaskan bahwa kelarutan maksimum senyawa aktif dalam sampel tergantung pada sejalan atau seimbangnya polaritas antara pelarut dan senyawa yang diekstraksi (Arifanti, Oktarina dan Kusumawati, 2014)

Selain mempertimbangkan tingkat polaritas dan keselarasan dengan senyawa target, pemilihan pelarut juga harus mempertimbangkan jumlah senyawa yang akan diekstraksi, efisiensi proses ekstraksi, serta toksisitas dan potensi bahaya yang mungkin ditimbulkan oleh pelarut (Lalopua, 2020). Pelarut yang ideal untuk digunakan dalam proses ekstraksi sebaiknya memenuhi beberapa karakteristik berikut (Perina dkk, 2007):

1. Mempunyai selektivitas yang tinggi, hal ini berguna dalam keoptimalannya melarutkan sampel.
2. Memiliki tingkat stabilitas yang tinggi guna menjaga kestabilan senyawa agar tidak mudah bereaksi dengan zat lain.
3. Memiliki toksisitas yang minimal dan tidak mudah terbakar.
4. Memiliki titik didih yang rendah, hal ini berguna agar menjaga stabilitas senyawa yang akan di ekstrak.
5. Ekonomis namun tetap memberikan hasil yang baik.

Umumnya tipe pelarut yang seringkali digunakan adalah jenis (Hidayah dkk, 2016):

1. Pelarut polar, contohnya etanol, methanol, dan air.
2. Pelarut semi polar, contohnya etil asetat, diklorometan.
3. Pelarut non polar, contohnya n-heksana.

Senyawa bioaktif yang dihasilkan dari metabolisme sekunder dapat diekstraksi melalui serangkaian proses. Perbedaan jenis atau tipe pelarut yang dipakai selama proses ekstraksi akan memengaruhi jumlah total senyawa bioaktif yang diekstraksi (Hidayah dkk, 2016). Dalam penelitian ini, pelarut yang digunakan adalah etanol dengan konsentrasi 70%. Etanol dengan konsentrasi 70%

memiliki sifat yang lebih polar dibandingkan dengan etanol 96%, tetapi lebih non-polar dibandingkan dengan pelarut 50%. Penggunaan etanol dengan konsentrasi 70% diharapkan dapat mengekstraksi beragam senyawa karena sifatnya yang netral. Konsentrasi tinggi dari pelarut etanol tersebut juga berdampak pada tingkat kepolosan yang rendah dari pelarut tersebut. Sebaliknya, sifat-sifat tersebut akan berlaku pada tingkat yang berkebalikan (Riwanti, Izazih, dan Amaliyah, 2020).

2.3.3 Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) adalah teknik yang sering digunakan untuk memisahkan komponen senyawa atau unsur organik berdasarkan variasi interaksi antara dua fase pemisah. Metode ini termasuk metode pemisahan fisiko kimia yang memanfaatkan lapisan pemisah berupa unsur-unsur yang diletakkan dalam penyangga seperti halnya gelas, logam, atau lapisan (fase diam) yang lain. Lapisan fase diam ini kemudian dimasukkan ke dalam wadah berisi fase gerak yang kedap udara dengan keselarasan sifat yang dimilikinya. Fase gerak tersebut akan membawa senyawa yang akan dipisahkan dan bergerak melintasi lapisan fase diam. Proses ini dipengaruhi oleh distribusi yang berbeda antara fase bergerak dan fase diam, yang menghasilkan perbedaan laju pergerakan untuk masing-masing senyawa. Seiring dengan melintasi fase diam, senyawa-senyawa tersebut akan memiliki retensi yang bervariasi tergantung pada sifat-sifat kimia masing-masing (Husna dan Mita, 2020).

Terdapat tiga proses yang mendasari prinsip KLT, yaitu adsorpsi, desorpsi, dan elusi. Ketiga proses ini saling berkorelasi terhadap keberhasilan selama prosedur berlangsung. Proses adsorpsi terjadi saat dilakukan penutusan larutan sampel ke atas fase diam (plat KLT) memakai bantuan pipa kapiler, nantinya kandungan unsur-unsur yang terlarut dalam sampel akan bermigrasi kedalam

lapisan fase diam tersebut. Proses desorpsi terjadi saat unsur yang telah terserap oleh adsorben (fase diam) ter dorong keluar oleh fase gerak (eluen), yang menyebabkan adanya kompetisi antara eluen dan unsur untuk berikatan dengan adsorben. Sedangkan proses eluasi dimulai ketika unsur yang telah diuraikan tertarik oleh eluen. Selama proses migrasi antara eluen dan adsorben, akan terbentuk spot-spot warna yang bervariasi sesuai dengan polaritas unsur tersebut. Sampel yang memiliki ikatan lemah dengan adsorben akan membentuk spot-spot warna lebih awal bersama dengan eluen, sementara sampel yang memiliki ikatan kuat akan bergerak bersama eluen dan membentuk spot warna lebih lambat (Husna dan Mita, 2020; Mukhriani, 2014).

Terdapat beberapa faktor yang harus diperhatikan sebagai syarat KLT dapat diaplikasikan dalam penelitian (Mukhriani, 2014) :

1. KLT hanya dapat diaplikasikan pada senyawa yang tidak mudah menguap (non-volatil).
2. KLT dapat diaplikasikan di semua sifat senyawa baik polar, semi polar, non polar maupun ionik, untuk efisiensi waktu yang diperlukan apabila sampel dalam jumlah banyak maka dapat dianalisa sekaligus.
3. KLT dapat diterapkan jika sampel tidak dapat dianalisis dengan kromatografi lain seperti kromatografi cair maupun kromatografi gas.
4. Senyawa yang terkandung dalam sampel tidak memungkinkan untuk dideteksi dengan kromatografi cair maupun gas.
5. Proses KLT dilanjutkan pendektsian semua spot senyawa dengan perhitungan R_f

6. Deteksi komponen senyawa dilakukan secara terpisah dengan proses pemisahan atau dapat dilakukan dengan bergantian.
7. KLT dapat digunakan sebagai alternatif analisis saat tidak ada listrik

Umumnya KLT banyak digunakan untuk mengidentifikasi secara kualitatif keberadaan variasi/perbedaan senyawa-senyawa dalam campuran melalui pengamatan organoleptis pada spot bercak noda dan kuantitatif melalui perhitungan Nilai Rf (*Retention factor*) yaitu sebagai petunjuk golongan senyawa apa saja yang didapatkan dan setiap senyawa bersifat spesifik dan nilai yang didapatkan selalu kurang dari 1.0 (Erlyn, 2016). Berikut rumus Rf (*Retention factor*):

$$Rf = \frac{\text{Jarak bercak dari tempat penotolan}}{\text{Jarak elusi}}$$

Hasil nilai Rf yang kecil menunjukkan efisiensi pemisahan zat yang minimal setelah proses elusi, menunjukkan bahwa senyawa memiliki perbandingan jarak tempuh yang lemah dari titik awal, dan ini mengindikasikan tingkat spesifitas atau keberadaan yang kuat dari senyawa tersebut. Sebaliknya, nilai Rf yang tinggi menunjukkan efisiensi pemisahan yang lebih baik. Rentang nilai Rf yang optimal biasanya berkisar antara 0,2 hingga 0,8 (Husna dan Mita, 2020). Secara umum, nilai Rf adalah sebuah parameter dalam analisis KLT sebagai informasi terkait senyawa yang teridentifikasi dan rasio jarak tempuh senyawa dengan jarak tempuh eluen dari titik awal. Nilai ini memiliki karakteristik spesifik dan umumnya selalu kurang dari 1.0 (Erlyn, 2016).

Metode Kromatografi Lapis Tipis dipilih karena beberapa keunggulannya, antara lain biaya yang terjangkau, metode paling sederhana, waktu yang singkat dalam pelaksanaannya, serta tidak memerlukan jumlah sampel yang besar (Savitri

dan Megantara, 2019). Selain itu, metode KLT sering digunakan dalam analisis yang menegaskan terhadap kandungan senyawa kimia tumbuhan disamping skrining fitokimia dan juga hampir semua jenis senyawa dapat diisolasi menggunakan metode KLT ini. Karena kesederhanaannya dan waktu yang efisien, KLT sering digunakan untuk memantau laju reaksi organik dan menentukan kemurnian produk sebagai kandidat obat (Forestryana dan Arnida, 2020).

2.4 Metabolite Profiling

Metabolite profiling teknik analisis berbasis metabolomik yang menggambarkan profil molekul metabolit sekunder dalam tanaman (Ma’arif dkk, 2019). Metabolomik adalah subjek penelitian berskala besar yang mempelajari molekul terkecil yang berukuran antara 500-1500 Dalton (Da). Metabolite profiling adalah suatu metode yang bertujuan untuk memberikan gambaran perbandingan tentang komposisi metabolit, fungsi gen, senyawa biomarker, dan identifikasi menyeluruh terhadap kandungan metabolit dalam suatu sistem yang kompleks. Metabolit sekunder meliputi antibiotik, pigmen, racun, efektor kompetisi ekologi dan simbiosis, feromon, penghambat enzim, agen imunomodulasi, antagonis dan agonis reseptor, pestisida, agen antitumor, dan perangsang pertumbuhan tanaman (Angin dkk, 2019). Kehadiran metode ini menjadi sangat krusial mengingat dalam sistem tersebut terdapat beragam senyawa yang mencakup puluhan hingga ratusan metabolit (Hakim dkk, 2018).

Metabolite profiling melibatkan tiga tahap utama, yaitu persiapan sampel, pengambilan data, dan analisis data. Untuk mengidentifikasi dan menganalisis profil metabolit, digunakan berbagai instrumen seperti LC-MS, GC-MS, NMR, dan FTIR. Dengan adanya beragam fasilitas tersebut, berfungsi untuk

mendapatkan keakuratan hasil identifikasi senyawa target dalam tanaman (Nurmaida, 2016).

Tabel 2.1 Perbandingan Metode Yang Umum Untuk Kajian Metabolomik (Warsito., 2018).

Metode	Keunggulan	Kelemahan
LC-MS	<ul style="list-style-type: none"> ● Volume sampel 10-100 μL ● Sensitifitas tinggi (batas deteksi 0.5 nm) ● Dapat diaplikasikan untuk analisa beragam senyawa organik maupun anorganik <p>Dapat diaplikasikan untuk analisa beragam senyawa organik maupun anorganik</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Destruktif (sampel tidak bisa didapatkan kembali) ● Waktu analisa 15-40 menit per-sampel
GC-MS	<ul style="list-style-type: none"> ● Volume sampel 0,1-0,2 mL ● Sensitivitas baik (batas deteksi 0,5 μL) ● Database dan software mudah didapatkan ● Keunggulan pemisahan senyawa baik ● Reprodusibilitas data baik 	<ul style="list-style-type: none"> ● Destruktif (sampel tidak bisa didapatkan kembali) ● Membutuhkan derivatisasi pada senyawa tertentu ● Hanya dapat diaplikasikan pada senyawa yang termostabil ● Waktu analisis 10-40 menit per-sampel
NMR	<ul style="list-style-type: none"> ● Volume sampel 10-100 μL ● Tidak memerlukan derivatisasi ● Waktu analisa cepat ● Tidak destruktif 	<ul style="list-style-type: none"> ● Volume sampel 0.1-0.5 mL ● Sensivitas rendah ● Tidak dapat mengidentifikasi senyawa

Metode	Keunggulan	Kelemahan
FTIR	<ul style="list-style-type: none"> • Umumnya digunakan untuk analisa metabolit • Fingerprinting • Tidak membutuhkan derivatisasi • Analisa cepat 	<p>anorganik dan garam</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data spektra rumit • Tidak dapat digunakan untuk mengidentifikasi metabolit • Puncak yang dihasilkan tidak spesifik • Membutuhkan proses pengeringan

Umumnya instrumen yang cocok untuk diaplikasikan yaitu GC/MS dan LC/MS, sebab instrument ini mampu dalam mengidentifikasi senyawa secara luas dibandingkan metode lainnya (Muti'ah dkk, 2019).

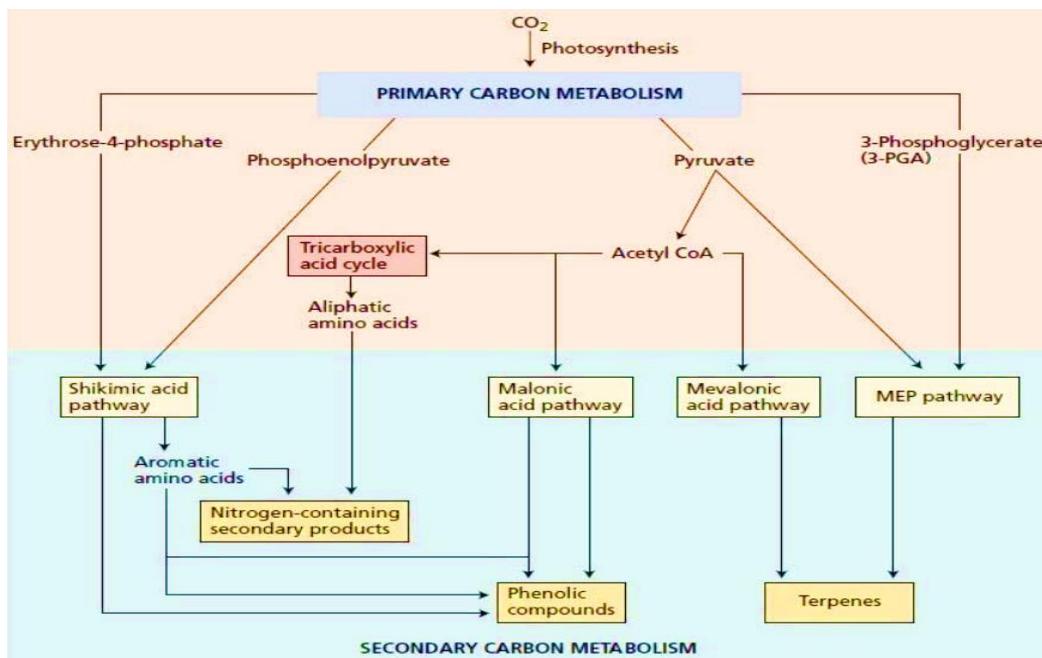
2.4.1 Mekanisme Produksi Metabolite Sekunder

Tumbuhan mengandung dua jenis senyawa metabolit, yaitu metabolit primer dan metabolit sekunder. Metabolit primer berperan dalam pertumbuhan tanaman, sementara metabolit sekunder dihasilkan dalam jumlah terbatas dalam kondisi cekaman dan tidak langsung mempengaruhi pertumbuhan tanaman. Metabolit sekunder sering kali hanya ditemukan pada spesies atau kelompok spesies tertentu, sedangkan metabolit primer seperti asam amino, nukleotida, gula, dan lipid ditemukan di hampir semua tanaman. Metabolit sekunder diproduksi sebagai produk sampingan atau perantara metabolisme primer. Metabolit sekunder dibagi menjadi tiga kategori tergantung pada jalur pembuatannya yaitu terpenoid, senyawa fenolik, dan produk sekunder yang mengandung nitrogen. Klasifikasi ini didasarkan pada jalur pembentukan spesifik dari setiap senyawa (Angin dkk, 2019).

Tabel 2.2 Jalur Pembentukan Metabolit Sekunder dan Jenis Senyawa yang Dihasilkan (Angin dkk, 2019).

Jalur Pembentukan Metabolit Sekunder	Senyawa Metabolit yang Dihasilkan
Jalur Asam Malonat	Asam lemak (laurat, miristat, palmiat, stearate, oleat, linoleate, ionolenic), gliserida, poliasetilen, fosfolipida, dan glikolipidia
Jalur Asam Mevalonat	Essensial oil, squalent, monoterpenoid, menthol, korosinoid, steroid, terpenoid, sapogenin, geraniol, ABA, dan GA3
Jalur Asam Sikhimat	Asam sinamat, fenol benzoic, lignin, koumarin, tanin, asam amino, benzoid dan quinon

Metabolit sekunder diproduksi melalui jalur yang terpisah dari biosintesis karbohidrat dan protein. Jalur utama pembentukan metabolit sekunder yaitu jalur asam malonat, jalur asam mevalonat, dan jalur asam siklik. Metabolit sekunder kelompok fenolik disintesis dari fenilalanin dengan menghilangkan molekul amonia dari asam sinamat. Enzim fenilalanin amonia lyase (PAL), yang dipelajari secara ekstensif dalam pembentukan metabolit sekunder tanaman, mengkatalisis proses ini. Fenilalanin bertindak sebagai titik percabangan antara metabolisme primer dan sekunder, membuat reaksi ini penting untuk sintesis berbagai senyawa fenolik. Biosintesis terpenoid dapat berlangsung melalui dua jalur: jalur asam mevalonat dan jalur metilerythritol fosfat (MEP) (Angin dkk, 2019). Berikut ini adalah jalur-jalur utama yang terlibat dalam biosintesis metabolit sekunder dan memiliki hubungan dengan metabolit primer. Berikut ini adalah jalur-jalur utama yang terlibat dalam biosintesis metabolit sekunder dan memiliki hubungan dengan metabolit primer (Setyorini dan Yusnawan, 2016).



Gambar 2.12 Jalur Utama Biosintesis Metabolit Sekunder dan Hubungannya Dengan Metabolit Primer (Angin dkk, 2019).

Pada tumbuhan, produksi terpenoid terjadi melalui jalur deoksiselulosa. Biosintesis terpenoid dimulai dengan pembentukan *isopentenil pirofosfat* (IPP) atau *diametilalil pirofosfat* (DMAPP), yaitu isopren yang mengikat dua fosfat dan kemudian digabungkan dari ujung ke pangkal untuk membentuk monoterpen, seskuiterpen, terpen, triterpen, dan senyawa lainnya. Isoprena adalah zat pembentuk terpenoid, meskipun bukan bahan awal dalam jalur biosintesis. Isoprena harus berikatan dengan fosfat karena, meskipun DMAPP dan IPP memiliki ikatan rangkap, elektronnya tidak cukup reaktif untuk berinteraksi dengan molekul yang serupa. *Azadirachtin*, produk dari kelompok terpene, umumnya digunakan sebagai biopestisida. Meskipun proses biosintesis yang tepat dari *azadirachtin* masih belum jelas, secara umum dipahami untuk mengikuti jalur pembentukan triterpenoid melalui jalur asetat mevalonat, dengan squalene bertindak sebagai prekursor utama (Angin dkk, 2019).

2.4.2 Fungsi Metabolite Sekunder

Senyawa metabolit sekunder pada tanaman memiliki berbagai fungsi, yaitu sebagai atraktan (menarik serangga penyerbuk), perlindungan terhadap stres lingkungan, pertahanan terhadap hama/penyakit (*fitoaleksin*), perlindungan terhadap sinar ultraviolet, bertindak sebagai zat pengatur tumbuh, dan berkompetisi dengan tanaman lain (*alelopati*). Metabolit sekunder memberikan perlindungan terhadap predator dan penyakit. Selain berfungsi sebagai mekanisme pertahanan, senyawa ini juga bertindak sebagai atraktan. Beberapa metabolit sekunder dapat digunakan oleh manusia sebagai antioksidan atau bahan baku obat. Tanaman menghasilkan metabolit sekunder sebagai respons terhadap stres. Metabolit sekunder dipengaruhi oleh peningkatan radiasi dan suhu udara yang rendah. Tanaman memiliki berbagai mekanisme untuk menghilangkan atau memodifikasi senyawa beracun, seperti mengeluarkannya ke tempat ekstraseluler, mengasingkannya di vakuola, membiosintesisnya di lokasi ekstraseluler, dan mengubahnya menjadi bentuk yang tidak aktif (Angin dkk, 2019).

Senyawa alkaloid membantu melindungi tanaman dari serangan herbivora. Selain itu, tanin, lignin, flavonoid, dan berbagai senyawa fenolik sederhana juga berfungsi sebagai mekanisme pertahanan terhadap herbivora dan patogen. Lignin juga membantu memperkuat dinding sel secara mekanis, dan beberapa warna flavonoid menarik penyerbuk dan penyebar benih. Beberapa senyawa fenolik juga dapat bertindak sebagai agen alelopati, mempengaruhi dan merusak tanaman yang tumbuh berdampingan. Meskipun metabolit primer seperti asam palmitat dan stearat juga dapat menyebabkan *alelopati*, senyawa *alelopati* umumnya lebih banyak ditemukan pada metabolit sekunder (Angin dkk, 2019).

Beberapa hipotesis menunjukkan bahwa metabolit sekunder memiliki fungsi penting bagi organisme yang memproduksinya, seperti mempertahankan diri dari infeksi bakteri, jamur, serangga, dan hewan dengan memproduksi antibiotik. Metabolit sekunder juga membantu bakteri penghasil metabolit untuk bertahan hidup dalam persaingan dengan spesies lain. Tanaman yang dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder berpotensi sebagai sumber gen ketahanan terhadap hama atau penyakit tertentu, serta biopestisida (Angin dkk, 2019).

2.4.3 Faktor yang Berpengaruh Terhadap Metabolite Sekunder

Metabolit sekunder memiliki ciri-ciri khas dimana mereka tidak secara langsung terlibat dalam proses metabolisme dasar atau fungsi vital seperti pertumbuhan, perkembangan, dan reproduksi. Mereka bukanlah kebutuhan esensial, yang berarti ketika tidak tersedia dalam jangka waktu singkat, tidak akan langsung membahayakan tanaman, tetapi ketiadaannya dalam jangka waktu yang lebih lama dapat mengurangi kemampuan pertahanan tanaman. Ini juga dapat mengganggu proses reproduksi tanaman karena kurangnya daya tarik terhadap serangga yang diperlukan untuk penyerbukan. Secara umum, metabolit sekunder memiliki berat molekul yang relatif kecil, berkisar antara 50 hingga 1500 Dalton, sifatnya semi-polar, dan memiliki struktur kimia yang beragam (Saifudin, 2014).

Ada tiga jalur utama dalam pembentukan metabolit sekunder, yaitu jalur asam sikimat, jalur asam mevalonat, dan jalur asam malonat. Hasil akhir dari jalur asam sikimat mencakup beragam senyawa seperti asam sinamat, asam benzoat, asam amino benzoat, lignin, tanin, kuinon, kumarin, dan fenol. Senyawa-senyawa seperti minyak esensial, mentol, skualen, korosinoid, monoterpenoid, terpenoid, steroid, geraniol, sapogenin, ABA, dan GA3 dihasilkan dari jalur asam mevalonat.

Sementara itu, hasil produksi dari jalur asam malonat meliputi asam lemak, poliasetilena, gliserida, glikolipida, dan fosfolipida (Angin dkk, 2019).

Adapun faktor yang menunjang keberadaan metabolit sekunder dalam tumbuhan antara lain (Simbala, 2009; Nugroho, 2017):

- A. Faktor fisik seperti kecukupan nutrisi dan mineral bagi tumbuhan
- B. Formulasi atau komponen media kultur
- C. Faktor genetik (genotipa sel)
- D. Faktor dari tempat tumbuh sekitar seperti adanya logam berat, elicitor, intensitas paparan sinar matahari, musim, kadar air, kondisi tanah (pH, alkalinitas, keberadaan senyawa makro, mikro, dan mikroorganisme penunjang lainnya).

Metabolit sekunder memiliki ragam jenis dan manfaat yang beragam karena dipengaruhi oleh proses biologis yang kuat dalam tumbuhan. Perubahan suhu udara dan paparan radiasi yang tidak konsisten dapat mempengaruhi kualitas metabolit sekunder tersebut. Selain itu, faktor-faktor seperti asupan vitamin yang memadai, pertumbuhan yang stabil, respons rangsangan yang baik, serta aktivasi dan inaktivasi enzim juga mempengaruhi produksi metabolit sekunder ini (Angin dkk, 2019).

2.5 UPLC-QToF-MS/MS

Ultra Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time of FlightMass Spectrometry (UPLC-QToF-MS/MS) maupun dengan nama lain UPLC-MS/MS merupakan instrumen yang dapat mengetahui profil metabolit dari suatu tanaman. UPLC-MS/MS termasuk dalam jenis perangkat yang mengintegrasikan proses antara penguraian fisik menggunakan kromatografi cair (*Liquid Chromatography*) dan spektrometri massa (*Quadrupole Time of flight*). Q-

ToF merupakan kombinasi sinergis dimana pemilahan ion dengan rasio m/z tertentu dipilih dalam quadrupole, lalu terfragmentasi dan fragmen ion dibaca secara akurat oleh ToF. Kombinasi ini menghasilkan sensitivitas, resolusi, dan akurasi massa yang tinggi (Guerrera dan Kleiner, 2005). Kombinasi teknologi ini memungkinkan analisis massa zat dengan tingkat akurasi dan resolusi optimal, yang memungkinkan pemisahan dan identifikasi senyawa secara efisien. Prinsip dasar dari kromatografi adalah pemisahan senyawa berdasarkan sifat-sifat fisik dan kimianya. Oleh karena itu, instrumen ini sering dimanfaatkan oleh para peneliti, terutama dalam bidang farmasi, seperti untuk mengidentifikasi profil metabolit suatu senyawa, terutama dalam penelitian bahan alam (Mutiah dkk, 2018).

UPLC-MS banyak dipilih untuk mengidentifikasi suatu senyawa karena termasuk perpaduan yang serasi antara kemampuan separasi yang diperantara oleh kromatografi cair dan kinerja analisa massa yang diperantara oleh spektrometri massa. UPLC/MS merupakan modifikasi dari metode LC/MS, keduanya sama-sama diaplikasikan untuk mengidentifikasi profil dari metabolit suatu unsur senyawa (Muti'ah dkk, 2019). Memanfaatkan UPLC memungkinkan pencapaian pemisahan yang ditandai dengan sensitivitas, selektivitas, dan resolusi yang sangat tinggi. Sensitivitas dan selektivitas UPLC-MS ini mampu menghasilkan data yang andal dan presisi. Keunggulan ini mampu meningkatkan throughput sampel dan menyediakan analisis waktu nyata yang sejalan dengan proses manufaktur. Hal ini tidak hanya meningkatkan efisiensi dalam proses pemisahan senyawa, tetapi juga mempercepat waktu analisis dengan menggunakan *flowrate* yang tinggi. Dengan kemampuannya dalam memisahkan

senyawa yang lebih kecil, penggunaan UPLC juga dapat mengurangi jumlah sampel yang dibutuhkan. Sementara itu, *double* MS memiliki kemampuan untuk mengukur massa monoisotop dengan lebih akurat, menghasilkan spektra dengan resolusi tinggi untuk konfirmasi senyawa target maupun senyawa yang tidak diketahui, dan memberikan hasil yang lebih cepat tanpa mengorbankan resolusi massa (Ma’arif dkk, 2019).

Analisis profil metabolit menggunakan instrumen ini menghasilkan data kuantitatif dan kualitatif. Data kualitatif dihasilkan dengan mendekripsi zat pada setiap puncak kromatogram, sedangkan data kuantitatif berkaitan dengan persentase relatif setiap senyawa berdasarkan luas puncak kromatogram (Hakim dkk, 2018). Setiap puncak kromatogram menunjukkan keberadaan satu senyawa (Muti’ah dkk, 2019). Prinsip kerja dari UPLC-MS ini adalah memisahkan berbagai senyawa dalam sampel berdasarkan perbedaan polaritasnya dan membentuk fragmen ion bermuatan yang akan terdeteksi massanya oleh spektrometri massa dari data spektrum massa yang terekam (Ariyanti dkk, 2021). Teknik UPLC memberikan sensitivitas pemisahan 2-3 kali lebih maksimal dibandingkan metode analisis HPLC sebelumnya, ini juga berlaku ketika mendekripsi suatu senyawa (Mutiah dkk, 2018 ; Chawla dan Ranjan, 2016).

UPLC memiliki keunggulan tertentu seperti kecepatan, sensitivitas, dan resolusi yang lebih optimal, sehingga mampu lebih efisien dalam mengidentifikasi senyawa. Selain itu, penggunaan kolom pada UPLC lebih kecil dengan laju aliran yang lebih cepat, sehingga dapat menghemat waktu dalam menganalisis sampel dan mengurangi penggunaan pelarut. Ini dapat secara signifikan mempercepat proses analisis sampel (Sheliya dan Syah, 2013). Penerapan ukuran partikel ini

juga memiliki dampak pada kinerja kromatografi. UPLC-MS/MS telah banyak digunakan untuk deteksi senyawa metabolit obat dan membantu meningkatkan kualitas pemisahan spektrum. Metode ini juga sering digunakan untuk pengembangan dan evaluasi platform skrining yang cepat, andal, dan spesifik untuk menentukan dan mengkuantifikasi penyalahgunaan obat. Rinsip dasar dari UPLC sesuai dengan teori umum yang dinyatakan oleh Van Deemter, dengan uraiannya yang memaparkan adanya interaksi timbal balik antara lajur aliran (flow rate) dengan tinggi pelat (efisiensi kolom) (Chawla dan Ranjan, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa laju aliran yang lebih efisien dapat dicapai ketika ukuran partikel sampel lebih kecil. Penggunaan partikel berukuran $2 \mu\text{m}$ pada UPLC dapat memaksimalkan sensitivitasnya dan mampu menghasilkan pemisahan dengan resolusi yang lebih baik serta meningkatkan efisiensi waktu. Penggunaan partikel yang lebih kecil ini membutuhkan tekanan operasional yang lebih tinggi, sehingga digunakan dua pompa dengan tekanan hingga mencapai 1000 bar untuk mencapainya. Oleh karena itu, UPLC mampu beroperasi dengan partikel $\leq 2 \mu\text{m}$ dengan kecepatan hingga 5mL/menit (Annisa dkk, 2020).

Tabel 2.3 Modifikasi Teknik UPLC (Kamal and Sharad, 2018)

Karakteristik	UPLC
Kolom	$150 \times 2.1 \text{ mm}$
Ukuran partikel	Kurang dari $2 \mu\text{m}$
<i>Flow rate</i>	0.6 ml/min.
Cuci jarum	Methanol
Volume injeksi	$2 \mu\text{L}$ (std. in 100% MeOH)
Suhu kolom	65°C
Maksimum	103.5Mpa

Karakteristik	UPLC
tekanan balik	
Gradien (menit)	T0 (36:64), T1.1 (95:5), T1.3 (36:64)
ACN:H ₂ O	
Total <i>run time</i>	1.5 min.
Total konsumsi	Asetonitril : 0.53 ml
pelarut	Air : 0.66 ml
Plate count	7500
Resolusi USP	3.4
Volume tunda	110 µl

Penggunaan volume injeksi yang lebih kecil bertujuan untuk meningkatkan efisiensi dan mutu resolusi yang dihasilkan. Suhu kolom yang lebih tinggi bertujuan untuk menekan viskositas fase gerak yang menghasilkan koefisien difusi dan laju aliran yang tinggi pula, tanpa mengurangi efisiensi dan kenaikan tekanan balik kolom. Efisiensi ini berhubungan langsung dengan panjang kolom dan berhubungan terbalik dengan jari-jari partikel. Oleh karena itu, sebaiknya dilakukan pengurangan panjang dari kolom bersama unsur yang selaras dengan jari-jari partikel namun tidak berpengaruh terhadap resolusinya (Chawla dan Ranjan., 2016).

UPLC menerapkan prinsip kerja dari teori Van Deemter yang terumuskan dalam persamaan berikut (Sheliya dan Shah., 2013):

$$H = A + \frac{B}{V} + Cv$$

Dimana:

H = Mewakili tinggi kolom (HETP) yang menginterpretasikan efisiensi suatu kolom.

A = Konstanta unsur difusi putaran dari arus yang keberadaannya tidak berpengaruh dan tidak dipengaruhi oleh nilai kecepatan linier (v).

B = Difusi aksial yang berbanding terbalik dengan nilai kecepatan linier (v).

C = Resistensi kinetik sebagai pengukur skala kesetimbangan sewaktu prosedur penguraian berlangsung, resistensi merupakan kurun waktu selama perpindahan timbal balik antara fase gerak menuju fase diam.

v = Arus kecepatan linier dari gas pembawa.

UPLC-MS/MS mampu memprediksi nama senyawa karena iketahui massa senyawanya sedangkan HPLC hasilnya hanya sebatas perbedaan peak/puncak saja (Mutiah dkk., 2019). Puncak yang dihasilkan oleh UPLC cenderung memiliki tingkat noise yang lebih rendah dan rasio sinyal terhadap noise yang lebih optimal. Hal ini menghasilkan puncak yang tajam dan sempit sehingga hasil identifikasinya lebih akurat (Chawla dan Ranjan., 2016). Pemanfaatan UPLC juga memfasilitasi identifikasi campuran kompleks dalam waktu yang lebih singkat dan menghasilkan puncak yang memberikan informasi yang lebih beragam dan jelas. Selain itu, alat detektor UPLC dapat mengambil sampel dengan laju maksimal, dengan puncak sempit (lebar puncak setengah tinggi <1 detik) dan dispersi puncak minimum sehingga pemborosan zat terlarut yang dipisahkan lebih sedikit pada kolom (Chawla dan Ranjan, 2016).

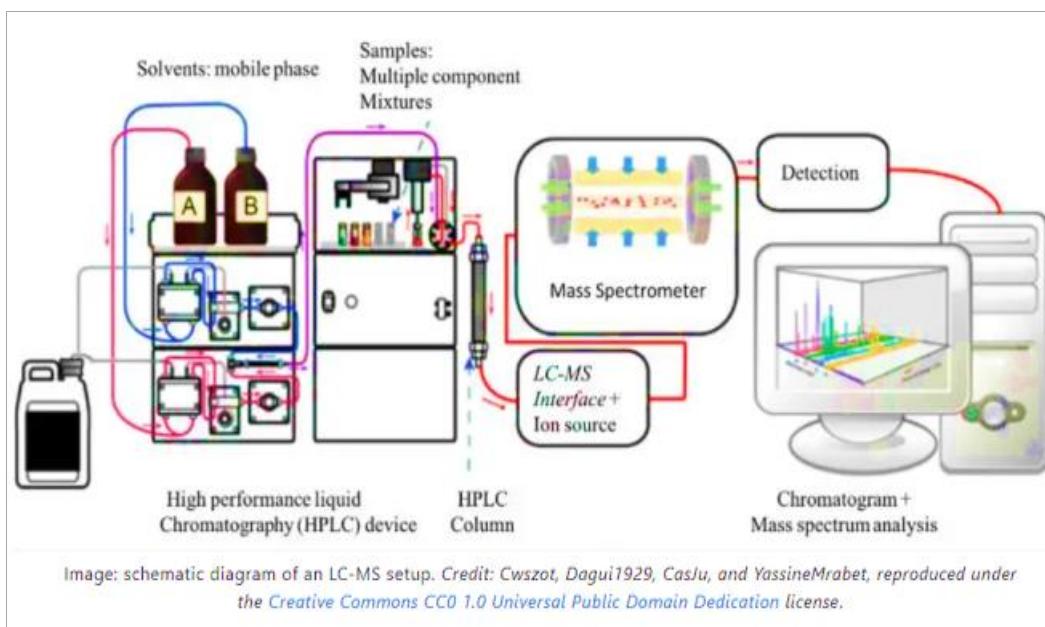
Beberapa komponen dalam instrument UPLC diantaranya (Sheliya dan Shah, 2013; Angraini dan Desmaniar, 2020) :

1. *Reservoir* : Merupakan tempat atau wadah untuk menampung fase gerak sebelum dialirkan oleh pompa menuju kolom bersama sampel.
2. Sistem pemompaan (*Pumping system*): Instrumen ini berperan dalam mendorong eluen dengan laju yang tetap dan mengarahkannya ke kolom. Diperlukan tekanan yang konsisten dan memadai untuk memastikan pemisahan partikel kecil yang optimal. Tekanan dan laju aliran yang dibutuhkan dapat tercapai melalui sistem pemompaan yang ideal dan sinergis bekerja pada fase yang berlawanan. Ketika suatu piston mendorong eluen menuju kolom, piston lainnya akan menarik eluen dari reservoir. Tekanan yang dihasilkan dapat mencapai 15.000 psi (1.000 bar).
3. *Injector* : Fungsi dari *injector* untuk menginjeksikan sampel kedalam instrumen untuk dibawa bersama fase gerak menuju kolom. Diperlukan frekuensi injeksi yang cepat untuk dapat mengimbangi kecepatan dari UPLC, untuk mencapai hal tersebut UPLC memiliki sistem autosampler dimana sampel dapat diinjeksikan secara otomatis dengan volume yang seragam. Volume sampel yang diinjeksikan umumnya berkisar $2\mu\text{L}$ - $10\mu\text{L}$.
4. *Sample manager* : Sistem ini menggabungkan beberapa kemajuan teknologi untuk mempermudah pengoperasian. Melalui sistem ini sampel dihantarkan dengan bantuan tekanan, dan serangkaian transduser tekanan mampu memfasilitasi pemantauan baik mandiri maupun *diagnostic*. Kemampuan autosampler UPLC bersumber dari sistem ini, dimana frekuensi injeksi dapat diatur setiap 25 detik tanpa pembilasan atau 60 detik dengan pembilasan ganda.

5. Kolom : Kolom termasuk perangkat primer pada prosedur identifikasi UPLC. Perangkat ini mencakup fase diam yang digunakan untuk penahanan sampel berlandaskan perbedaan tingkat polaritas. Sampel yang ditahan kemudian terlarut dalam fase gerak dan dibawa menuju kolom dan detektor.
6. Detektor : Perangkat ini mampu mengidentifikasi sampel dalam kolom dengan perhitungan kadar yang ditampilkan dalam satuan angka pada komputer. Hasil ini akan membantu peneliti untuk menganalisis adanya komponen senyawa yang terkandung dalam sampel secara kuantitatif.
7. Komputer : Komputer memiliki peran yang besar dalam pengoperasian UPLC. Komputer menjadi komponen yang menjalankan segala pengaturan instrument dan menangkap sinyal dari detektor yang selanjutnya diinterpretasikan dalam bentuk data kuantitatif yang menjadi sumber informasi untuk parameter identifikasi komponen senyawa.

Prosedur elusi yang dapat diaplikasikan oleh UPLC terbagi menjadi dua macam, yaitu elusi isokratik dan gradien. Elusi merupakan bagian penting dalam proses pemisahan senyawa. Elusi diartikan sebagai peristiwa dimana komponen senyawa ikut terbawa oleh fasa gerak (Husna dan Mita, 2020). Umumnya, sistem ini digunakan untuk mengatur fase gerak dalam instrumen separasi (proses pemisahan) (Husna dan Mita, 2020). Dalam penelitian kali ini digunakan mode elusi gradient, di mana kepolaran fase gerak diatur selama proses pemisahan berlangsung, sehingga dapat memaksimalkan efektifitas pemisahan (Raeni dkk, 2018). Digunakan eluen dalam proses ini yaitu campuran air dan asam format dengan perbandingan (99.9 : 0.1), campuran asetonitril dan asam format dengan perbandingan (99,9 : 0,1). Campuran ini dipilih karena memiliki efektivitas

pemisahan yang baik dalam waktu lebih efisien yakni 10-15 menit (Hakim dkk, 2018).



Gambar 2.13 Skema Pengoperasian UPLC-MS (Kamal dan Sharad, 2018)

2.6 Tinjauan Uji PASS

2.6.1 PASS (*Prediction Of Activity Spectra For Substances*)

PASS merupakan platform online yang digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis spektrum senyawa bioaktif berdasarkan strukturnya (Ruriasri dkk, 2021). Prediksi diperoleh dari analisis hubungan struktur-aktivitas lebih dari 250.000 senyawa aktif biologis, yang meliputi obat-obatan, bahan obat, senyawa timbal, dan racun. PASS bekerja berdasarkan konsep bahwa aktivitas biologis suatu senyawa sebanding dengan strukturnya. Dengan menggunakan rumus struktur/molekul, PASS dapat memprediksi profil aktivitas biologis bahkan untuk struktur virtual dalam komputer. Lebih dari 4000 jenis aktivitas biologis dapat diprediksi melalui PASS Online, termasuk efek terapeutik, toksisitas, efek samping, interaksi enzim, mekanisme aksi, dan lain-lain (Basha dkk, 2018). Prediksi PASS ini menggambarkan spektrum aktivitas diprediksi berdasarkan

nilai *probable activity* (Pa) dan *probable inactivity* (Pi). Senyawa dengan nilai Pa yang lebih tinggi dari nilai Pi diharapkan menunjukkan sifat yang baik. Hasil dari uji PASS dengan nilai $Pa > 0.7$ berarti senyawa tersebut sangat aktif secara biologis dan hasilnya tidak berbeda nyata dengan uji pada skala laboratorium. Apabila nilai $0.5 < Pa < 0.7$, maka senyawa tersebut kemungkinan aktivitasnya rendah serta apabila $Pa < 0.5$ maka senyawa tersebut kemungkinan aktivitasnya sangat rendah (Fakih dkk, 2022; Yasmin dkk, 2022).

Hasil keluaran adanya prediksi aktivitas didapatkan dari data pendukung berupa kode SMILES dari senyawa yang diinginkan. Oleh karenanya, prosedur ini sangat praktis bahkan untuk struktur virtual dalam komputer. Hasil dari *Canonical SMILES* menggunakan PubChem kemudian digunakan untuk prediksi bioaktivitas melalui uji PASS. Selanjutnya dipilih menu “*Go For Predict*” dan berlanjut ke menu “*Predict New Compound*” Kode SMILES senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya ditempelkan pada kolom yang tertera, proses prediksi dimulai saat menu “*Get Prediction*” ditekan, sehingga akan diperoleh hasil prediksi aktivitas senyawa tersebut. Database untuk uji PASS ini dapat diakses melalui link (<https://www.way2drug.com/passonline/predict.php>).

Dalam penelitian ini, uji PASS digunakan untuk memperkirakan potensi senyawa dalam mencegah, menghambat, dan membasi pertumbuhan dan penyebaran sel kanker, berdasarkan sifat farmakologis dan biologisnya (Kusuma dkk, 2022).

2.6.2 PubChem

PubChem adalah *platform online* yang digunakan untuk mencari bahan kimia berdasarkan nama, rumus molekul, struktur, dan pengidentifikasi lainnya dan mengumpulkan Canonical SMILES pada masing – masing senyawa melalui

web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Ruriasri dkk, 2021). PubChem adalah sumber informasi kimia terkemuka untuk komunitas penelitian biomedis dalam berbagai disiplin ilmu, termasuk keminformatika, biologi kimia, kimia obat, dan pengembangan obat. Selain itu, PubChem sering digunakan sebagai repositori data berskala besar dalam pembelajaran mesin dan studi sains data untuk berbagai aplikasi, termasuk skrining virtual, penggunaan ulang obat, prediksi toksisitas bahan kimia, identifikasi metabolit, dan prediksi efek samping farmakologis. (Kim *et al.*, 2021)

2.7 Tinjauan Prediksi Fisikokimia

2.7.1 Prediksi Fisikokimia

Prediksi fisikokimia digunakan untuk memprediksi probabilitas suatu zat menjadi obat oral dengan menggunakan hukum lima lipinski sebagai dasar pengukurannya (Naufa dkk, 2022). Prediksi fisikokimia menunjukkan kelarutan suatu senyawa dalam air atau lemak, dimana sifat tersebut dibutuhkan untuk menembus membran sel dari konsentrasi tinggi ke rendah (difusi pasif) (Faqihha dkk, 2022). Calon obat baru biasanya dievaluasi terlebih dahulu dengan menganalisis ciri-ciri kemiripan dengan obat yang sudah ada. Evaluasi kemiripan obat umumnya juga mengacu pada prinsip-prinsip hukum lima lipinski. Hukum lima lipinski digunakan khususnya untuk obat yang akan diberikan melalui oral, dan memberikan informasi tentang sifat fisikokimia senyawa (Nusantoro dan Fadlan, 2020). Sebelum melakukan sintesis senyawa, perlu dilakukan upaya untuk memodifikasi struktur secara lebih efisien dan efektif, dengan memastikan sifat fisikokimia molekul senyawa. Parameter ini akan memengaruhi bagaimana obat tersebut menyebar ke dalam jaringan dan terikat ke tempat kerja, sehingga mencapai efek yang diinginkan (Nursanti O, 2019; Dwi dkk, 2020).

2.7.2 Prediksi Toksisitas Senyawa

Pengujian toksisitas mengevaluasi aksi farmakologis senyawa pada dosis tertentu untuk menentukan tingkat toksisitasnya. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menentukan data respons dosis obat yang sedang diuji, yang memungkinkan para peneliti untuk menilai risiko terhadap kesehatan manusia. Prinsip dari uji ini adalah bahwa komponen bioaktif menunjukkan sifat toksik pada dosis tinggi tetapi memiliki efek terapeutik pada dosis rendah (Jelita dkk, 2020).

2.7.3 Aturan Lima Lipinski

Lipinski's Rule of Five (RO5) merupakan seperangkat pedoman *in silico* yang diterapkan dalam penemuan obat untuk memprioritaskan senyawa dengan potensi penyerapan oral yang tinggi. Menurut pedoman RO5, senyawa yang berpotensi menjadi obat oral memiliki tidak lebih dari satu pelanggaran dari kriteria berikut: berat molekul ≤ 500 g/mol, nilai $\log P \leq 5$, donor ikatan hidrogen ≤ 5 dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 (Lipinski, 2004; Izzaturahmi *et al.*, 2023). Penelitian terbaru telah menambahkan dua persyaratan tambahan yaitu torsion < 10 dan permukaan area polar ≤ 140 Å (Chagas *et al.*, 2018). Analisis di atas dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima (Hardjono, 2016).

2.8 Tinjauan *Network Pharmacology*

2.8.1 Definisi *Network Pharmacology*

Kemajuan teknologi dan bioinformatika yang sangat pesat, telah mendorong banyak penelitian untuk menggunakan pendekatan komputasi dengan perangkat lunak/software sebagai alat utama. Proses sintesis bahan aktif biasanya sangat kompleks untuk dilakukan dan membutuhkan waktu lama sebelum zat aktif

dapat digunakan. Hal ini mendorong para peneliti untuk mencari metode yang lebih efisien dan efektif dalam menemukan senyawa dalam kandidat obat baru. Salah satu pendekatan yang digunakan adalah metode kimia komputasi, di mana komputer digunakan untuk mengoptimalkan aktivitas, geometri, dan reaktivitas senyawa sebelum melakukan sintesis senyawa. Pendekatan ini bertujuan untuk menghindari pemborosan waktu dan biaya pada sintesis senyawa yang tidak memberikan aktivitas yang diharapkan (Nursanti, 2019).

Salah satu bidang baru dalam pengembangan obat baru dengan bahan alam adalah *network pharmacology*. *Network pharmacology* pertama kali diusulkan oleh Andrew L. Hopkins pada tahun 2007 sebagai metode untuk memprediksi potensi senyawa aktif dalam bahan alam dengan menggunakan pendekatan komputasi (Wang *et al.*, 2022). Pendekatan ini bersifat komputasi menggunakan perangkat lunak Cytoscape dan beberapa database yang terkait dengan gen, penyakit dan jalur persinyalan (Zhuang *et al.*, 2018). *Network pharmacology* bekerja secara sinergis dengan lebih dari satu protein target (Adelina, 2022).

Network pharmacology dapat memberikan gambaran mekanisme, efek farmakologi dan visual jalur molekuler antara obat dan target secara efisien yang tidak hanya berfokus pada satu target namun bahwa banyak bahan aktif yang berinteraksi dengan gen target atau protein target. Sehingga dapat menunjukkan bahwa adanya hubungan interaksi antara antar obat, target, dan penyakit (Liu *et al.*, 2018; Liang *et al.*, 2020). Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang dapat memberikan efek sinergis, yang berguna dalam memahami interaksi-interaksi antar senyawa obat sehingga dapat diketahui mekanisme hubungan penyakit, protein target, tanaman, dan senyawa kimia (Adelina, 2022).

Pendekatan farmakologi jaringan telah menjanjikan untuk memahami formula herbal tradisional, mengidentifikasi kemungkinan obat atau target baru, serta memberikan wawasan yang baru terkait mekanisme kerja obat. Selain itu, pendekatan ini memungkinkan eksplorasi terhadap beragam target potensial dengan cara menyediakan pemeriksaan yang tidak bias terhadap molekul obat yang sudah ada yang digunakan dalam berbagai kondisi terapeutik. Hal ini menjelaskan kemungkinan mekanisme aksi fitokimia/senyawa bio-aktif melalui analisis dataset besar dan menentukan efek sinergis dalam mengobati penyakit kompleks (Wadhawan, 2021).

2.8.2 Database dan Perangkat Lunak *Network Pharmacology*

2.8.2.1 GeneCards

GeneCards adalah sebuah sistem pencarian terpadu yang menyediakan informasi komprehensif dan mudah digunakan mengenai seluruh gen manusia yang dianotasi dan diprediksi. GeneCards secara otomatis mengintegrasikan data yang berpusat pada gen dari sekitar 125 sumber yang berbeda, termasuk data genomik, transkriptomik, proteomik, genetik, klinis, dan fungsional. Sistem ini mengintegrasikan informasi dari berbagai sumber dan menggunakan berbagai nama serta anotasi referensi silang untuk memberikan informasi yang lengkap. Selain itu, *GeneCards Suite* juga mencakup *MalaCards*, sebuah basis data penyakit manusia, dan *LifeMap Discovery*, yang merupakan basis data tentang sel dan jaringan manusia (Stelzer *et al.*, 2016). Database ini digunakan dalam proses penentuan gen target pada pendekatan dengan *network pharmacology* yang dapat diakses melalui website (<https://www.genecards.org/>).

2.8.2.2 DisGeNet

DisGeNet adalah sistem manajemen pengetahuan canggih yang menyatukan informasi mengenai gen dan varian yang berhubungan dengan penyakit dari berbagai sumber, termasuk literatur ilmiah yang tersedia untuk umum. DisGeNet sebagai sumber komprehensif lebih dari 24.000 penyakit dan sifat, 17.000 gen, dan 117.000 varian genomik. Inti dari basis data ini adalah dua konsep utama: *Gene-Disease Association* (GDA) dan *Disease-Variant Association* (VDA). DisGeNet mencakup berbagai penyakit manusia, termasuk penyakit mendelian, kompleks, lingkungan dan penyakit langka, serta sifat-sifat yang berhubungan dengan penyakit. Data DisGeNet dianotasi secara homogen dengan kosakata terkontrol dan ontologi berbasis komunitas. DisGeNet mengumpulkan data tentang hubungan genotipe-fenotipe dari beberapa sumber terpercaya (Pinero *et al.*, 2020). Database ini digunakan untuk menganalisis hubungan antara gen target dan target penyakit yang dapat diakses melalui (<https://www.disgenet.org/>).

2.8.2.3 STRING

STRING adalah sumber komprehensif untuk interaksi protein-protein yang mencakup asosiasi fungsional dan interaksi fisik. Basis data menyusun data dari berbagai sumber, termasuk basis data eksperimen interaksi, sumber yang akurasi, dan prediksi interaksi komputasi berdasarkan ekspresi bersama dan konteks genomik yang dilestarikan. STRING bertujuan untuk menempatkan fokusnya pada cakupan (berlaku untuk ribuan organisme yang diurutkan), pada completeness sumber bukti (misalnya termasuk penambangan teks otomatis). Hal ini memungkinkan pengguna untuk *log on* dan membuat pencarian persisten, dan menawarkan pengguna online untuk memfasilitasi pemeriksaan bukti yang

mendukung setiap interaksi protein-protein (Szklarczyk *et al.*, 2021). Semua interaksi ditinjau, dinilai, dan ditransfer secara menyeluruh ke organisme yang kurang dikenal melalui informasi ortologi hierarkis (Szklarczyk *et al.*, 2023). Database ini dapat diakses melalui (<https://STRING-db.org/>).

2.8.2.4 Gene Ontology

Consorsium Gene Ontology bertanggung jawab atas pengembangan *Gene Ontology* (GO) sebagai layanan informasi yang difokuskan pada gen. Pengetahuan ini merupakan dasar dalam analisis komputasi biologi molekuler skala besar dan percobaan genetika dalam penelitian biomedis, karena dapat menghitung *semantic similarity* antara gen maupun protein (Munggaran, 2020). *Gene Ontology* terdiri dari tiga komponen ontologis yang berbeda, yaitu fungsi molekuler, proses biologis, dan komponen seluler. Peneliti yang mengeksplorasi *Gene Ontology* sering menggunakan metode komputasi untuk mengukur kesamaan semantik antara gen dan protein. Jenis pengukuran ini memiliki signifikansi besar dalam beberapa tugas pemrosesan bahasa alami. *Gene Ontology* diimplementasikan karena komputer belum mampu mencocokkan persepsi manusia dalam menilai kesamaan antar kata (Akhmad, 2020). Database ini dapat di akses melalui (<https://www.genecards.org/>).

2.8.2.5 KEGG

KEGG Pathway (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Pathway*) adalah basis pengetahuan terkomputerisasi yang menganalisis fungsi gen dengan menghubungkan informasi genom dengan proses biologis tingkat tinggi. Fungsi biologis dalam sel hidup tidak semata-mata disebabkan oleh satu gen atau molekul, tetapi lebih merupakan interaksi yang kompleks dari berbagai komponen. Dalam KEGG, gen dihubungkan ke jaringan molekul yang

berinteraksi di dalam sel, seperti jalur atau kompleks, untuk merefleksikan fungsi biologis. Basis data *genes* menyimpan informasi genom, termasuk katalog gen dan anotasi fungsi yang telah diperbarui untuk genom yang telah diurutkan secara penuh dan sebagian. Sedangkan basis data *pathway* menyediakan representasi grafis dari aktivitas biologis, termasuk metabolisme, transpor membran, transduksi sinyal, dan siklus sel (Kanehisa dan Goto, 2000).

2.8.2.6 Cytoscape

Cytoscape adalah proyek perangkat lunak *opensource* yang bertujuan untuk menggabungkan jaringan korelasi molekul biologis dengan data ekspresi *throughput* tinggi dan keadaan molekuler lainnya untuk membentuk kerangka konseptual yang sistematis. Perangkat ini digunakan untuk menjelajahi lebih dalam hubungan antara senyawa dan target yang terkait dengan efek hepatotoksik serta plot jaringan *Compound-Target*. Penggunaan *cytoscape* cukup fleksibel dalam menerapkannya pada berbagai sistem komponen dan interaksi molekuler. *Cytoscape* sangat berguna ketika digunakan dengan basis data protein-DNA, protein-protein, dan interaksi genetik yang semakin banyak tersedia pada manusia dan organisme hidup lainnya (Shannon *et al.*, 2003).

Cystoscape merupakan perangkat lunak yang digunakan dalam konstruksi jaringan, yang mampu membentuk grafik topologi dua dimensi di setiap node dengan tepi, dan kemudian menganalisis dasar farmakologis dan mekanisme kerja tanaman obat secara ringkas dan jelas. Kekuatan setiap jenis simpul (protein, senyawa, dan penyakit) dan hubungannya, dapat diedit dan dianalisis secara terpisah. *Cytoscape* juga memiliki kemampuan untuk terhubung langsung ke database publik eksternal, dan saat ini menyediakan berbagai *plug-in* untuk memenuhi beragam kebutuhan analisis. Dalam plot jaringan grafis, node mewakili

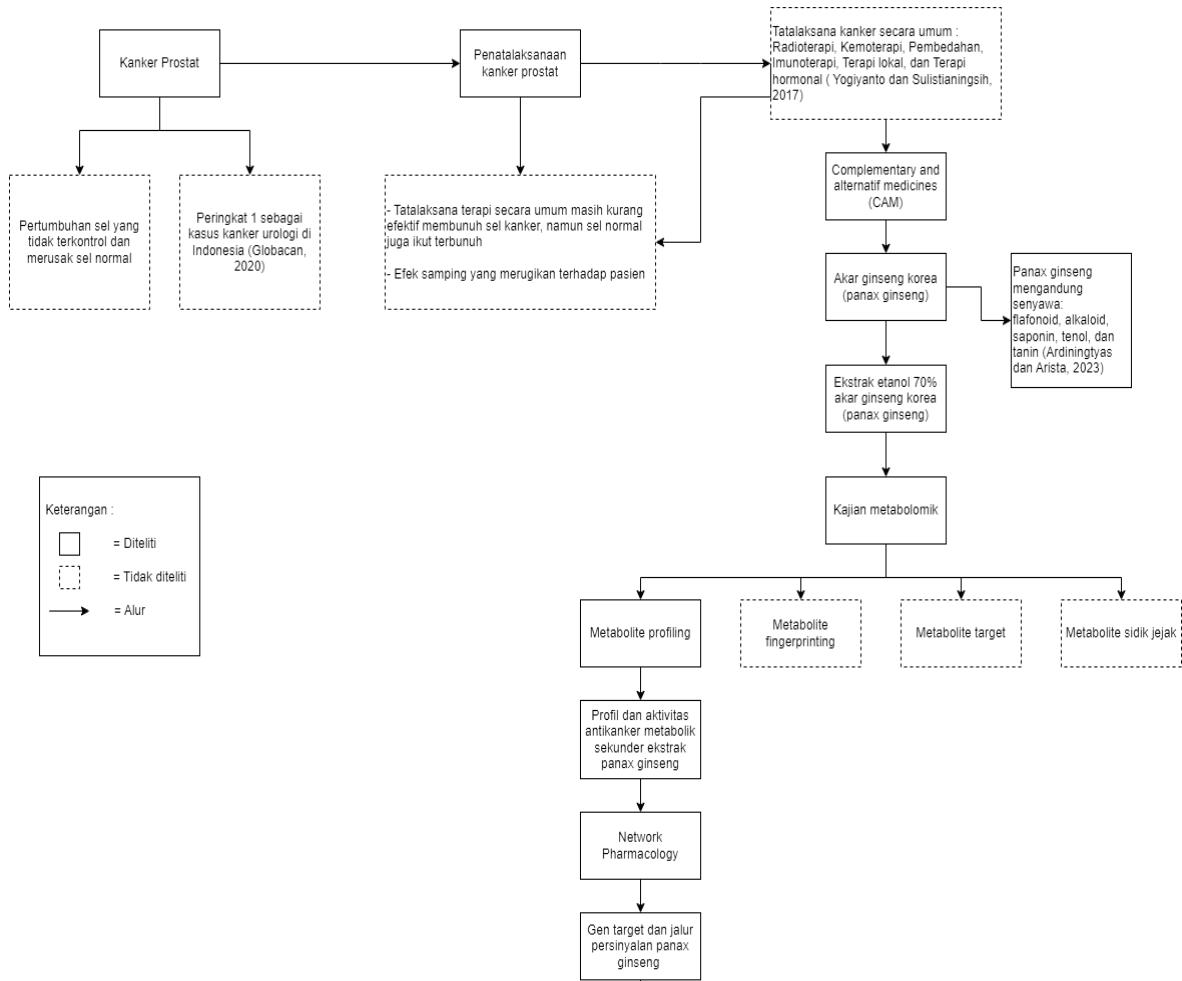
senyawa atau protein, dan tepi mengkodekan interaksi senyawa-target. Untuk menentukan pentingnya sebuah node dan bagaimana node tersebut mempengaruhi komunikasi antara dua node, analisis semua properti jaringan dengan plugin analisis jaringan (Yi *et al.*, 2018; Hong *et al.*, 2017). *Cytoscape* dapat diakses melalui (<https://cytoscape.org/>).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual



3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Kanker prostat merupakan pertumbuhan sel abnormal di jaringan prostat, yang disebabkan karena pertumbuhan dan perkembangan yang tidak terkendali dari sel – sel kelenjar prostat (Pamungkas, 2021). Berdasarkan data Globocan (*Global Cancer Observatory*) 2020 untuk kategori kanker pria, kasus kanker prostat di Indonesia menempati urutan ke-6. Data tersebut juga menunjukkan bahwa kanker prostat menduduki peringkat pertama sebagai kasus kanker urologi

tertinggi pada kedua jenis kelamin di Indonesia (Hamid, 2023). Tatalaksana kanker prostat secara umum dilakukan dengan radioterapi, kemoterapi, pembedahan, imunoterapi, terapi lokal, dan terapi hormonal. Namun, terapi ini tidak hanya menargetkan sel kanker, terapi ini juga menghancurkan sel normal dan menimbulkan efek samping yang merugikan para pasien, seperti kerontokan rambut, gangguan psikologis, mual, penurunan daya tahan tubuh, supresi sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologi, dan toksisitas jantung (Yogiyanto dan Sulistianingsih, 2017). Oleh karena itu, diperlukan upaya pengembangan terapi inovatif dengan dampak negatif yang minimal dan target yang lebih spesifik. Suatu teknik terapi yang dapat dikembangkan ialah *Complementary and Alternatif Medicines* (CAM), yang memanfaatkan bahan alami untuk meningkatkan kecepatan pemulihan, dapat meningkatkan kualitas hidup, dan memperkuat sistem imun dengan biaya yang ekonomis serta dampak negatif yang minimal.

Salah satu tanaman obat yang menjadi bagian dari budaya pengobatan tradisional masyarakat indonesia adalah akar *Panax ginseng*. Pengobatan herbal akar *Panax ginseng* tersusun atas multi komponen metabolit sekunder yang dapat menjadi salah satu obat alternatif yang dapat meringankan efek samping. Menurut penelitian yang dilakukan Ardiningtyas dan Arista (2023) akar *Panax ginseng* mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, tanin, dan steroid, yang dapat digunakan sebagai bahan obat tradisional dengan perlakuan ekstraksi menggunakan metode UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*) bersama etanol 70%. Senyawa zat aktif ini mempunyai berbagai aktivitas farmakologis meliputi kemampuan sebagai antioksidan, antikanker,

antitumor, antibakteri, dan immunomodulator (Ardiningtyas dan Arista, 2023). Salah satu dari kandungan metabolit yang telah disebutkan ialah *ginsenosides* yang merupakan *tetracyclic triterpenoid saponins*. *Ginsenosides* memperlihatkan aktivitas antikanker yaitu dengan menghambat poliferasi sel, induksi apoptosis, meningkatkan respon imun, menghambat angiogenesis, serta modulasi sinyal molekuler yang terlibat dalam perkembangan kanker (Zhang *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020).

Penggunaan tanaman sebagai obat herbal didasarkan pada keberadaan senyawa kimia yang memiliki efek farmakologis tertentu dan biasanya diproduksi oleh tanaman dalam bentuk metabolit sekunder (Hakim dkk, 2018). Untuk memvalidasi kandungan serta khasiat dari efek farmakologis akar *Panax ginseng*, maka diperlukan penelitian ilmiah yang dapat menunjangnya. Namun, hingga saat ini masih belum ada penelitian ilmiah yang meneliti secara komprehensif terkait metabolit serta kuantifikasi setiap senyawa maupun golongan metabolit sekunder di dalam akar *Panax ginseng*. Oleh karenanya, untuk mendapatkan informasi data yang relevan dengan uraian tersebut perlu dilakukan suatu teknik yang dapat mengidentifikasi secara menyeluruh terkait kandungan metabolit sekunder akar *Panax ginseng*. Studi metabolomik merupakan metode yang relevan dengan tujuan penelitian ini. Metabolomik adalah suatu studi mengenai pembacaan profil metabolit yang berkorelasi dengan keadaan fisiologis suatu organisme yang dipengaruhi oleh genetika dan lingkungannya. Studi ini mampu mendeskripsikan fenotipe tertentu dan meng karakterisasi serta menganotasi fungsi-fungsi gen baru yang ditemukan (Simamora dan Wening, 2021). Pendekatan terkait studi metabolomik secara kompleks dibagi menjadi 4 metode

yaitu *metabolite profiling*, *metabolite fingerprinting*, metabolit target, dan metabolit sidik jejak. Metode pendekatan *metabolite profiling* dipilih karena selaras dengan tujuan penelitian ini yang mana metode ini mampu mengidentifikasi serta mengkuantifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder akar *Panax ginseng* secara mendalam dan menyeluruh, sedangkan metode yang lain masih terbatas dalam melakukan hal tersebut. Senyawa hasil metabolit profiling yang memiliki aktivitas antikanker pada kanker prostat dilihat dari nilai $Pa > 0,7$ melalui *database PASS Online*.

Hasil interpretasi menghasilkan data berupa nama senyawa sekaligus profil dari senyawa metabolit sekunder akar *Panax ginseng*. Kemudian akan dilanjutkan dengan *network pharmacology* untuk mengetahui mekanisme farmakologi atau jalur persinyalannya yang akan memberikan gambaran mekanisme, efek farmakologi, dan visual jalur molekuler antara obat dengan target apakah berhubungan dengan *pathway* penyakit kanker sehingga memiliki potensi sebagai antikanker. Meskipun terdapat beberapa penelitian yang mengatakan bahwa akar *Panax ginseng* berpotensi untuk pengobatan kanker prostat, namun belum ada yang menjelaskan mekanisme farmakologi dan jalur pensinyalan antara *Panax ginseng* dengan kanker prostat. Atas dasar permasalahan tersebut peneliti melakukan pengujian network pharmacology yang dapat menunjukkan mekanisme farmakologi dan jalur pensinyalan *Panax ginseng* dari perspektif multi target yang berpotensi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker prostat.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian deskriptif eksperimental dan pre-eksperimental design berbasis komputer, yaitu dengan mengidentifikasi profil metabolit dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* dengan UPLC-QTOF-MS/MS dan TLC *Visualizer* dan dilanjutkan dengan penentuan mekanisme molekuler senyawa yang dihasilkan dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* melalui pendekatan *network pharmacology* sehingga dapat diketahui senyawa yang berperan sebagai aktivitas antikanker prostat.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2024 di Laboratorium Riset, Laboratorium Botani Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Populasi atau Sampel Penelitian

4.3.1 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk akar *Panax ginseng* yang berusia 1 tahun yang dibudidayakan di Kabupaten Purworejo, Jawa Tengah. Diperoleh dari *Online shop* supplier bahan jamu di Yogyakarta dan senyawa hasil *metabolit profiling* ekstrak akar *Panax ginseng*.

4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.4.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Ekstrak akar *Panax ginseng* dan senyawa hasil *metabolit profiling* ekstrak akar *Panax ginseng*.

b. Variabel Terikat

Aktivitas antikanker dari senyawa, nilai Pa (*Probability activity*), *Molecular weight* (MW), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), Torsion, *Polar Surface Area* (PSA), nilai LD50 kelas toksisitas, dan jalur persinyalan yang terkait dengan kanker prostat.

c. Variabel Kontrol

Pelarut etanol 70%, ekstraksi (suhu 50°, 30 menit, metode UAE), teknik analisis (instrumen UPLC-QTOF-MS/MS, massLynx, Cytoscape v3.9.1, database berupa Swiss Target Prediction Platform, PubChem, PASS Online, GeneCards, STRING, dan DisGeNet).

4.5 Definisi Operasional

1. Ekstrak akar *Panax ginseng* : Ekstrak yang dihasilkan dari prosedur ekstraksi akar *Panax ginseng* menggunakan pelarut etanol 70%.
2. Sampel : Ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng*
3. Profil metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* : Profil senyawa metabolit sekunder di dalam ekstrak daun akar *Panax ginseng* yang didapat dari hasil interpretasi data spektra UPLC-MS/MS.
4. Uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) : Uji yang dilakukan untuk mengetahui bioaktivitas senyawa dalam memprediksi kemungkinan aktivitas senyawa dalam mencegah, menghambat, dan membunuh pertumbuhan dan penyebaran sel kanker berdasarkan farmakologis dan biologisnya.

Tabel 4.1 Parameter Uji PASS

No	Jenis Parameter	Parameter	keterangan
1.	Pa (skor probabilitas untuk menjadi aktif).	Nilai Pa > 0,7 Nilai Pa 0,5- 0,7 Nilai Pa < 0,5	Sangat mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan Cenderung menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi kemungkinannya lebih kecil. Tidak mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan. (Lagunin <i>et al.</i> , 2000).

5. Metabolite profiling ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* : Suatu teknik analisis untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng*.
6. Persen area : Rasio luas masing-masing area puncak terhadap keseluruhan puncak.
7. *Antineoplastic* : Sebuah jalur pengobatan melalui perantara sebuah senyawa maupun obat baru yang secara khusus dirancang untuk melawan kanker.
8. *Chemopreventif* : Agen yang berperan sebagai pencegahan kanker.
9. Apoptosis agonis : Sebuah jalur yang memperantarai munculnya mekanisme sistem kematian bagi sel kanker.
10. Parameter Prediksi Fisikokimia : Kriteria prediksi fisikokimia yang melingkupi aturan 5 Lipinski dan prediksi farmakokinetik yaitu sebagai berikut (Lipinski, 2004; Chagas *et al.*, 2018).

Tabel 4.2 Parameter Prediksi Fisikokimia

No.	Aturan 5 Lipinski	Parameter	Keterangan
1.	MW (<i>Molecular weight</i>)	≤ 500 g/mol	Berat molekul (g/mol)
2.	Log P	≤ 5	Nilai log koefisien partisi oktanol/ air menunjukkan hidrofobik.
3.	<i>Hydrogen Bond Donors</i>	≤ 5	Akseptor ikatan hidrogen. (HBD)
4.	<i>Hydrogen Bond Acceptors</i>	≤ 10	Ikatan hidrogen yang berotasi. (HBA)
5.	<i>Torsion</i>	< 10	Ikatan hidrogen yang berotasi.
6.	<i>Polar Surface Area</i> (PSA)	≤ 140 Å	Daerah permukaan polar

11. Parameter Prediksi Toksisitas: Prediksi toksisitas senyawa ini bertujuan untuk menentukan tingkat keparahan toksisitas senyawa berdasarkan nilai LD50 dan kelas toksisitasnya (El-Din *et al.*, 2016).

Table 4.3 Parameter Prediksi Toksisitas

No.	Kelas	Keterangan
1.	Kelas I ($LD50 \leq 5$)	Fatal jika tertelan
2.	Kelas II ($5 < LD50 \leq 50$)	Fatal jika tertelan
3.	Kelas III ($50 < LD50 \leq 300$)	Toksik jika tertelan
4.	Kelas IV ($300 < LD50 \leq 2000$)	Berbahaya jika tertelan
5.	Kelas V ($2000 < LD50 \leq 5000$)	Kemungkinan berbahaya jika tertelan
6.	Kelas VI ($LD50 > 5000$)	Tidak toksik

12. Network Pharmacology

Tabel 4.4 Database dan Perangkat Lunak Network Pharmacology

No.	Nama Database	Keterangan
1.	GeneCards	Basis data mengenai seluruh gen manusia
2.	DisGeNet	Basis data tentang gen dan varian yang terkait dengan penyakit.
3.	Cytoscape	Perangkat lunak untuk memvisualisasikan jaringan interaksi biomolekuler.
4.	STRING	Basis data untuk mengetahui interaksi proteinprotein
5.	PubChem	Database yang digunakan untuk mencari bahan kimia berdasarkan nama, rumus molekul, struktur, dan pengidentifikasi lainnya dan mengumpulkan Canonical SMILES pada masing-masing senyawa.
6.	KEGG Pathway	Basis data mengenai jalur sistematis fungsi gen

4.6 Alat dan Bahan

4.6.1 Alat

Beberapa alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Mettler Toledo), gelas erlenmeyer (iwaki), kertas saring, corong gelas (iwaki), batang pengaduk (iwaki), instrumen ekstraksi ultrasonik (UAE) (Sonica), gelas ukur (iwaki), pipet tetes (iwaki), *rotary evaporator* (Heidolph), oven (Memmert), cawan porselen (iwaki), gelas arloji (iwaki), spatula (iwaki), sendok tanduk, instrumen *moisture content* (Mettler ToledoHC103), instrumen UPLC-MS/MS (Waters), tabung appendorf (Onemed), *microsyringe*, perangkat keras berupa laptop (Dell Latitude), perangkat lunak berupa Cytoscape 3.9.1 (<https://cytoscape.org/>), database berupa Swiss Target Prediction Platform (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), STRING (<https://www.string-db.org/>), PubChem (<https://ncbi.nlm.nih.gov/>), KEGGG Pathway dan Disgenet (<https://www.disgenet.org/>).

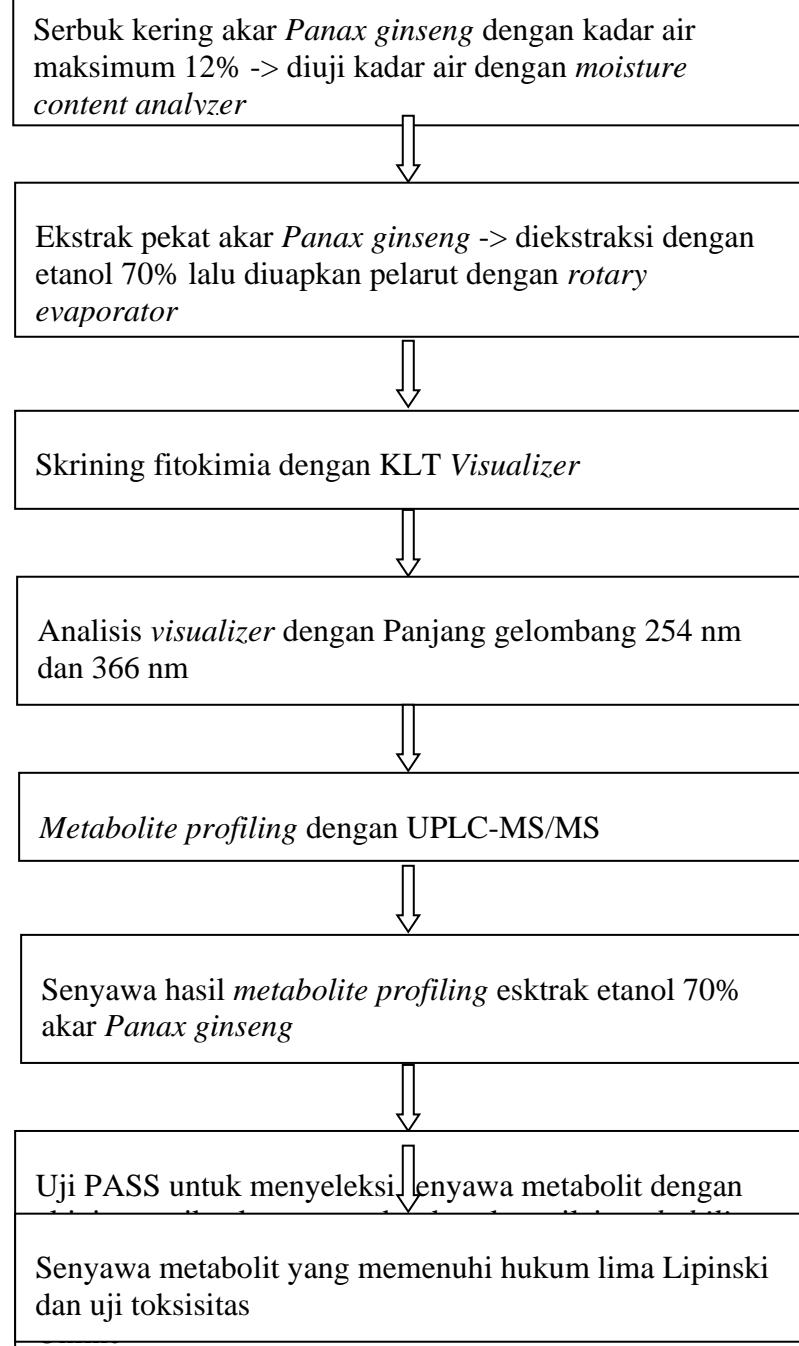
4.6.2 Bahan

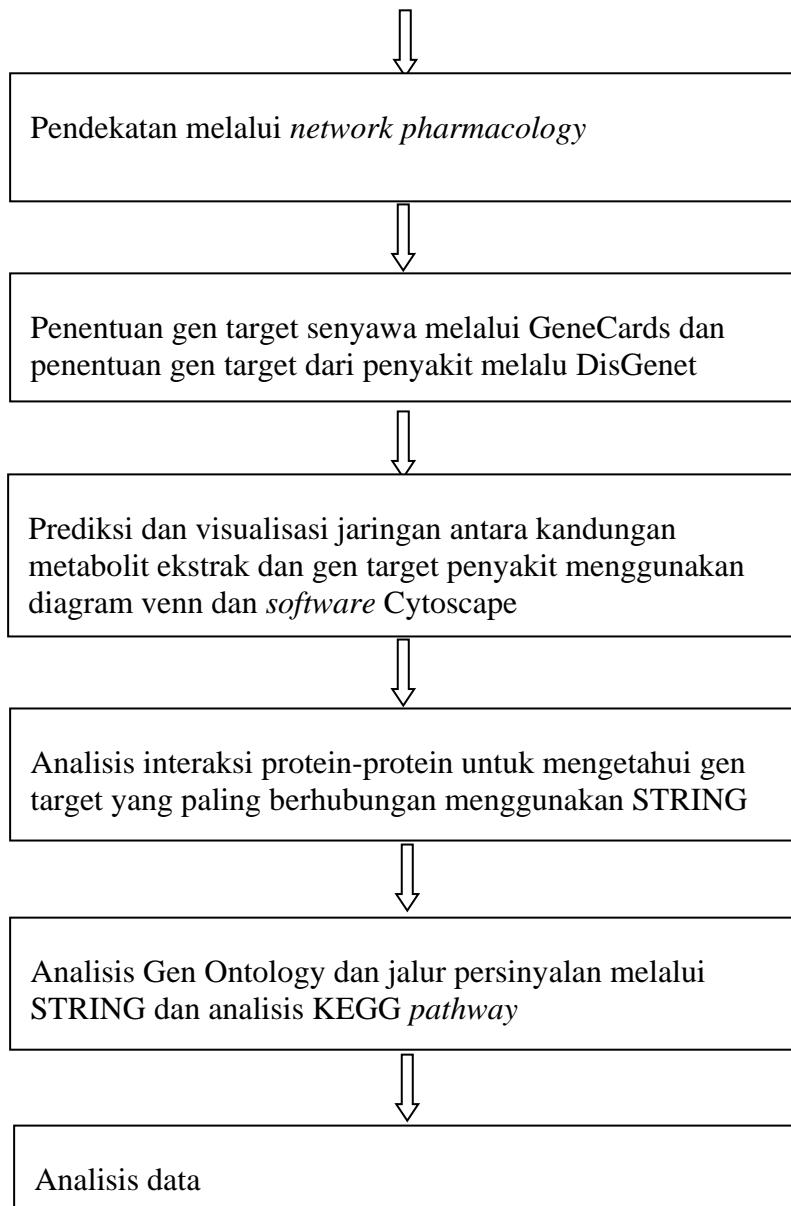
Bahan-bahan yang digunakan diantaranya serbuk akar *Panax ginseng*,

pelarut etanol 70% berderajat teknis, *water for injection* 0,05%, eluen yang terdiri dari campuran air dan asam format (99,9:0,1) serta campuran asetonitril dan asam format (99,9:0,1), N-heksana : Etil asetat dengan perbandingan (2:8) sebagai eluen semipolar-non polar dan campuran kloroform : methanol (9:1) sebagai eluen polar-semi polar untuk prosedur KLT.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Skema Penelitian





4.7.2 Preparasi Sampel

Dipilih akar ginseng yang segar serta telah dibersihkan dengan air mengalir untuk menghilangkan pengotor fisik yang melekat pada akar ginseng. Setelah dibersihkan, dirajang dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60°C hingga diperoleh bobot konstan. Potongan akar kemudian dihaluskan lebih lanjut untuk menghasilkan serbuk simplisia dengan ukuran partikel yang sesuai.

Selanjutnya serbuk diayak dengan mesh 90 untuk memisahkan partikel halus, yang kemudian diambil sebagai sampel untuk proses ekstraksi. Sementara itu, partikel yang tidak lolos ayakan akan dihaluskan kembali untuk mendapatkan serbuk yang lebih halus.

4.7.3 Ekstraksi

Ekstraksi akar *Panax ginseng* dilakukan menggunakan metode ultrasonik. Serbuk akar *Panax ginseng* di ekstraksi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan (1:10). Ekstraksi dilakukan menggunakan UAE selama 20 menit dengan suhu optimal 40°C, 25 kHz, amplitude 65%, *pulse on/pulse off* 10 sec. Selanjutnya ekstrak akar *Panax ginseng* yang didapatkan disaring dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga pelarut menguap dan menyisakan ekstrak pekat *Panax ginseng*. Ekstrak pekat tersebut dipindah di dalam cawan petri dan dioven pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kering. Setelah itu dilakukan perhitungan rendemen dari ekstrak kering yang dihasilkan menggunakan Rumus:

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Bobot kering ekstrak}}{\text{Bobot kering serbuk}} \times 100\% \dots\dots\dots (4.1)$$

Selanjutnya sebanyak 10 mg ekstrak kering ditampung dalam tabung eppendorf dan dapat digunakan untuk analisis selanjutnya.

4.7.4 Skrining Fitokimia Ekstrak

Skrining fitokimia ekstrak *Panax ginseng* menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Tujuan skrining ini untuk mengidentifikasi golongan metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak. Sebanyak 10 mg ekstrak kering dilarutkan dalam 1 ml etanol 70%. Kemudian diambil 2 μ l ekstrak menggunakan mikropipet lalu ditotolkan pada plat silica gel yang telah ditentukan batas atas dan bawahnya. Selanjutnya plat dieluasi dengan eluen yang telah jenuh

dalam chamber. Setelah beberapa saat eluen akan bergerak melintasi plat dan mencapai batas yang ditentukan. Setelah itu, plat diangkat dari dalam chamber dan disemprot dengan penampak noda H_2SO_4 10% lalu dikeringkan menggunakan TLC *heater* pada suhu 105°C hingga kering. Selanjutnya Rf dari noda yang tampak dapat ditentukan menggunakan TLC *visualizer*.

4.7.5 Metabolite Profiling Menggunakan UPLC-MS/MS

Sebelum melakukan injeksi ke dalam UPLC-MS/MS, sampel disiapkan dengan metode ekstraksi fase padat atau *Solid Phase Extraction* (SPE). Sebanyak 10 mg ekstrak kering akar *Panax ginseng* dilarutkan ke dalam 10 ml etanol 70% kemudian diinjeksikan ke dalam kolom SPE yang sebelumnya telah dikondisikan. Bahan organik yang terpisahkan dan tertinggal di kolom SPE kemudian dielusi dengan 10 ml metanol. Filtrat metanol ditampung dalam wadah dan dilanjutkan dengan elusi bahan dengan diklorometan. Filtrat diklorometan ditampung dalam wadah terpisah, sehingga menghasilkan dua wadah berisi filtrat methanol dan diklorometan.

Profil metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* menggunakan instrument UPLC-MS/MS. Sebanyak 5 μ l filtrat yang dihasilkan diinjeksikan ke dalam instrument UPLC/MS menggunakan *microsyringe*. Data kromatogram dan spektra sampel yang dipisahkan oleh alat kemudian diproses menggunakan aplikasi *masslynx* untuk menghasilkan informasi seperti luas puncak, waktu retensi, *measured mass*, *calculated mass*, dan rumus puncak yang terdeteksi. Identifikasi nama dan struktur kimia senyawa yang ditemukan ditentukan dengan menginterpretasikan data menggunakan situs web dan *software Chemspider*, sehingga dihasilkan profil metabolit dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng*.

4.7.6 Network Pharmacology

Hasil profil metabolit ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang telah didapatkan kemudian dilakukan *network pharmacology*. Setelah itu dilakukan prediksi gen atau protein target melalui *Swiss Target Prediction* dan penentuan target penyakit kanker prostat dengan *GeneCards*. Selanjutnya dianalisis interaksi protein-protein (PPI) melalui *STRING* dan analisis jalur persinyalan melalui KEGG *pathway database*. Pada tahap akhir dilakukan visualisasi dan analisis data menggunakan perangkat lunak *cytoscape*.

4.7 Analisis Data

Analisis hasil dari uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). Uji PASS bertujuan untuk menyeleksi senyawa yang memiliki aktivitas antikanker terhadap kanker prostat yang dilakukan berdasarkan nilai probability activity. Nilai $Pa > 0,7$ menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat aktif secara biologis. Jika nilai Pa $0,5 < Pa < 0,7$ senyawa tersebut cenderung memiliki aktivitas rendah, dan jika nilai $Pa < 0,5$, senyawa tersebut mungkin memiliki aktivitas yang sangat rendah. Selain itu, uji prediksi sifat fisikokimia senyawa yang diuji menunjukkan bahwa senyawa tersebut memenuhi aturan lima Lipinski, yang meliputi parameter seperti $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 g/mol, donor ikatan hidrogen ≤ 5 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , puntiran ≤ 10 , dan luas permukaan polar ≤ 140 . Analisis data dengan pendekatan *network pharmacology* ditentukan dari hasil gen target yang terkumpul, gen yang terkait dengan penyakit, prediksi gen target yang saling berhubungan melalui diagram venn, visualisasi pada *cytoscape*, hasil analisis interaksi protein-protein, informasi terkait gen seperti fungsi molekuler, proses biologi dan komponen seluler, serta jalur persinyalan gen target.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Determinasi Tanaman Akar *Panax ginseng*

Determinasi adalah proses identifikasi untuk menentukan nama dan jenis tanaman yang akan digunakan secara spesifik. Proses ini bertujuan untuk memastikan bahwa tumbuhan tersebut dikenal dengan tepat, sehingga menghindari kesalahan dalam pengambilan sampel serta mencegah pencampuran dengan spesies tumbuhan lainnya (Klau dan Hesturini, 2021).

Sampel *Panax ginseng* dilakukan Determinasi di UPT Materia Medica Batu Nomor. 000.9.3/7504/102.20/2024 untuk memastikan keasliannya. Kunci determinasi adalah alat yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengklasifikasikan posisi berbagai jenis makhluk hidup, baik tumbuhan maupun hewan (Ardiyanti, 2016). Diperoleh hasil kunci determinasi sampel akar *Panax ginseng* yaitu: 1b- 2b- 3b- 4b- 6b- 7b- 9b- 10b- 11b-12b- 13b-14a- 15b- 197b- 208a- 209b- 210b- 211a- 212b- 213a: Araliaceae.

Berdasarkan surat keterangan determinasi, dibenarkan bahwa sampel yang digunakan merupakan tanaman ginseng yang merupakan tanaman pohon yang tingginya mencapai 30-60 cm. Daun tanaman ini memiliki bentuk majemuk bulat telur, menjari dengan 3-5 helai anak daun, ujungnya meruncing, sedikit melengkung, dan bergerigi rapat. Bunga ginseng membentuk tandan majemuk berbentuk payung berwarna merah keunguan dengan 30-50 bunga. Buahnya kecil dan bulat, berdiameter 3 mm, dengan biji berwarna putih. Pada masa pengguguran, buah ini mengalami perubahan warna menjadi merah berukuran 4-5 x 6-7 mm, terutama ketika sudah matang. Akar ginseng adalah akar tunggang,

bercabang, dan panjang.

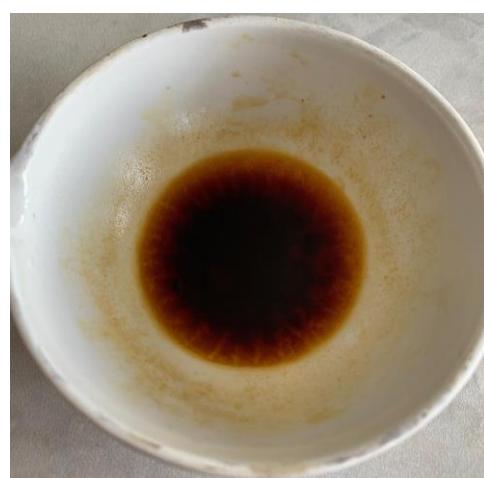
5.2 Ekstraksi Senyawa Aktif akar *Panax ginseng* Metode Ultrasonik

Ekstraksi pada sampel akar *Panax ginseng* menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan antara sampel dan pelarut yaitu 1:10 b/v. Pendekatan ini dipilih karena dinilai efektif dan efisien dalam mendukung proses ekstraksi. Etanol 70% dipilih sebagai pelarut karena bersifat universal yang mampu menarik senyawa baik yang bersifat non polar maupun polar dengan kemampuan maksimal, berbeda dengan penggunaan pelarut jenis lainnya (Pujiastuti dan El'Zeba, 2021). Konsentrasi 70% lebih dipilih karena mempunyai sifat yang lebih polar dibandingkan etanol 96% dan bersifat lebih non polar jika dibandingkan dengan etanol 50%. Jadi, diharapkan mampu mengikat senyawa metabolit sekunder lebih banyak dan lebih bervariasi (Riwanti, Izazih, dan Amaliyah, 2020). Selain itu etanol dengan konsentrasi 70% memiliki kadar air 30 bagian yang mampu membantu membasahi simplisia sehingga pelarut dapat berdifusi dan menarik senyawa target dengan mudah dari dalam jaringan, sehingga dapat mencegah tumbuhnya jamur pada ekstrak sekaligus menjaga mutu ekstrak yang dihasilkan (Sapitri, Marbun, dan Mayasari, 2021). Perlakuan ekstraksi pada akar *Panax ginseng* ini menghasilkan suatu ekstrak yang cair berwarna kuning kecoklatan. *Ginsenoside* adalah saponin triterpen yang dapat terlihat berwarna kekuningan hingga kecoklatan diekstraksi (Shin *et al.*, 2015).

Ekstrak yang dihasilkan kemudian disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan pengotor dan kontaminan dari ekstrak tersebut (Wardaniati dan Yanti, 2018). Ekstrak yang diperoleh masih mengandung sejumlah besar pelarut, sehingga dipekatkan dengan *rotary evaporator* untuk menghilangkan pelarut, sehingga menghasilkan ekstrak kental. Alat ini bekerja dengan

memanaskan pelarut hingga suhu di bawah titik didihnya, sehingga pelarut menguap dan mengembun sebagai tetesan di dalam *bath* penampung. Titik didih etanol adalah sekitar 60^0 - 78^0 C, oleh karena itu digunakan suhu 50^0 C. Selain itu, titik didih di bawah 60^0 C mengurangi kemungkinan kerusakan senyawa akibat panas yang terlalu tinggi (Wardaniati dan Yanti, 2018). Penguapan dihentikan ketika tetesan pelarut di *bath* penampungan berhenti dan ekstrak mulai mencapai konsistensi yang kental.

Ekstrak pekat akar *Panax ginseng* masih memerlukan penguapan lanjutan karena *Rotary Evaporator* hanya mampu menguapkan etanol, sementara kandungan air di dalamnya belum sepenuhnya menguap. Penguapan dilanjutkan menggunakan oven pada suhu 50^0 C untuk mencegah kerusakan senyawa akibat suhu yang terlalu tinggi. Setelah ekstrak berubah menjadi pasta, ekstrak diambil dari oven, lalu ditimbang, dan dihitung rendemennya.



Gambar 5.1 Ekstrak Kental Akar *Panax ginseng*

Persen rendemen berfungsi sebagai indikator keefektifan teknik ekstraksi yang digunakan. Persen rendemen menunjukkan besaran banyaknya senyawa aktif yang berhasil ditarik keluar oleh pelarut. Persen rendemen yang lebih tinggi dari suatu ekstrak menunjukkan bahwa lebih banyak senyawa aktif yang berhasil

di isolasi (Parwati dkk, 2023). Berikut bobot dari ekstrak kental akar *Panax ginseng* Setelah dilakukan penimbangan, diperoleh berat ekstrak kental akar *Panax ginseng* seberat 11,3 gram. Rendemen ekstrak dapat ditentukan dengan menggunakan Rumus:

Rendemen (%) = Bobot kering ekstrak / bobot kering serbuk x 100 (5.1)

Tabel 5.1 Hasil Rendemen Ekstrak Kental Akar *Panax ginseng*

Pelarut	Warna Ekstrak Pekat	Berat serbuk (gram)	Berat ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Etanol 70%	Kuning kecoklatan	200 gram	11.3 gram	5.65%

Rendemen adalah perbandingan antara ekstrak yang didapatkan dengan simplisia awal, yang dihitung dalam satuan persen (%). (Farmakope Herbal Indonesia, 2017). Dari hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa rendemen dari ekstrak akar *Panax ginseng* masih belum memenuhi standar nilai rendemen ekstrak yang baik yakni tidak kurang dari 6.6% (Farmakope Herbal Indonesia, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kridati dkk (2012) menyebutkan bahwa akar dan batang diduga tidak berhubungan secara langsung terhadap kadar rendemen yang dihasilkan karena akar dan batang hanya berfungsi sebagai jalur transportasi zat – zat hara yang dibutuhkan oleh tanaman dalam proses pertumbuhannya (Kridati dkk, 2012).

5.3 Identifikasi Senyawa Aktif Menggunakan KLT

Skrining senyawa aktif pada ekstrak akar *Panax ginseng* dilakukan dengan metode KLT serta visualisasi guna didapati hasil nilai Rf pada masing-masing totolan. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) adalah teknik analisis dasar yang digunakan untuk mengkonfirmasi keberadaan senyawa dalam sampel tumbuhan (Forestryana dan Arnida, 2020). Prinsip pemisahan senyawa dalam KLT

didasarkan pada proses adsorpsi, desorpsi, dan eluasi. Proses adsorpsi terjadi ketika sampel diaplikasikan pada fase diam, sementara desorpsi dimulai ketika unsur yang teradsorpsi bergerak mengikuti fase gerak. Eluasi terjadi ketika unsur ditarik oleh eluen (Husna dan Mita, 2020).

Untuk mendapatkan fase gerak atau eluen yang tepat, optimasi eluen harus dilakukan sebelum melakukan analisis menggunakan TLC *visualizer*. Eluen yang optimal memisahkan senyawa dalam jumlah yang signifikan, menghasilkan bercak yang terlihat jelas dan nyata. Untuk memastikan periode retensi media, fase gerak melarutkan campuran zat dan mengalirkan komponen yang akan dipisahkan melalui media fase diam, sehingga menjamin selektivitas yang cukup dan periode retensi dalam kisaran yang diinginkan (Rosydiati dan Saleh, 2019).

Silica gel F₂₅₄, yang bersifat polar, mengandung silika dengan gipsum sebagai zat pengikat dan menyertakan indikator fluoresen. Hal ini memungkinkan perubahan warna diamati di bawah sinar UV. Karena silika gel mengandung gugus hidroksil yang mampu membentuk ikatan, sampel dapat diserap dan mengikat sampel ke permukaan. Silica gel F₂₅₄ adalah plat yang bisa menghasilkan fluoresensi pada panjang gelombang 254 nm karena adanya gugus kromofor pada bercak. Gugus kromofor adalah gugus yang dapat dapat menghasilkan warna (Husna dan Mita, 2020).

Karena eluen yang digunakan berkisar dari nonpolar, semipolar hingga polar, pelat silika gel bersifat polar sebagai fase diam yang menjerat molekul. Untuk mendapatkan hasil penguraian noda senyawa yang maksimal pada ekstrak akar *Panax ginseng*, maka variasi eluen ini bertujuan untuk mencari kombinasi eluen yang memiliki daya penguraian paling tinggi. Dalam hal ini, campuran n-

heksan: etil asetat (2:8) dipilih sebagai eluen non polar- semipolar, dan campuran kloroform: metanol (9:1) dipilih sebagai eluen nonpolar-polar. Adapun sifat fisika kimia yang dimiliki pelarut n-Heksan memiliki nilai indeks polaritas 0,1, pada umumnya digunakan untuk mengekstraksi senyawa non-polar. Sedangkan etil asetat memiliki nilai indeks polaritas 4, efektif untuk mengekstraksi senyawa polar dan semi polar. Dengan perbandingan 2:8, campuran n-heksan:etil asetat dapat mengisolasi berbagai metabolit sekunder tanaman dengan sifat kelarutan yang bervariasi. Hal ini telah dibuktikan dari hasil penelitian (Tabel 5.2), menunjukkan bahwa senyawa steroid yang nonpolar dapat diekstraksi dengan baik oleh n-heksan, sementara senyawa polar seperti flavonoid dan tanin dapat diekstraksi oleh etil asetat. Polaritas campuran bernilai 3,54, yang menunjukkan campuran pelarut ini untuk mengekstrak senyawa yang semipolar hingga nonpolar (Hastuti dkk, 2018).

Sedangkan kloroform memiliki nilai indeks polaritas 4,1. Pelarut ini sangat efektif dalam melarutkan senyawa nonpolar hingga semipolar, seperti lipid, alkaloid, dan terpenoid. Metanol adalah pelarut polar dengan indeks polaritas yang lebih tinggi, sekitar 5,1. Sebagai pelarut polar, metanol lebih cocok untuk melarutkan senyawa-senyawa yang bersifat polar hingga sangat polar, seperti flavonoid, fenolik, dan saponin. Campuran pelarut kloroform:metanol dengan perbandingan 9:1 menjadikan pelarut yang lebih dominan sifat non-polarnya (karena lebih banyak kloroform) namun tetap mengandung komponen polar (metanol) dalam jumlah yang cukup untuk melarutkan senyawa polar. Dengan rasio ini, pelarut menjadi cukup efektif untuk mengekstraksi berbagai metabolit sekunder tanaman yang memiliki karakteristik kelarutan yang beragam. Hal ini

telah dibuktikan dari hasil penelitian (Tabel 5.2), menunjukkan bahwa senyawa tanin dan flavonoid yang polar dapat diekstraksi dengan baik oleh metanol. Sementara senyawa nonpolar seperti steroid dapat diekstraksi oleh kloroform. Polaritas campuran ini bernilai 4,2, yang menunjukkan pelarut ini untuk mengekstrak senyawa yang polar maupun semipolar (Rizki dkk, 2021). Indeks polaritas (PI) adalah nilai numerik yang menunjukkan polaritas pelarut. Hal ini sering digunakan dalam kromatografi untuk membantu memprediksi bagaimana pelarut yang berbeda akan berinteraksi dengan berbagai senyawa (Handarni dkk, 2020).

Berdasarkan nilai indeks polaritas dari kedua eluen dapat ditarik kesimpulan, dimana campuran kloroform: metanol dengan perbandingan (9:1) dengan nilai indeks polaritas 4,2 menunjukkan senyawa lebih polar dibandingkan dengan campuran n-heksan: etil asetat. Namun, jika dilihat dari resolusi pemisahan pada kromatogram lapis tipis, pola pemisahan kurang baik, dengan noda yang terlihat kurang terpisah. Hal ini disebabkan oleh kesamaan polaritas antara campuran pelarut dan komponen sampel, sehingga interaksi antara fase gerak dan fase diam tidak cukup berbeda untuk memisahkan komponen secara jelas (Liu *et al.*, 2017). Sedangkan campuran eluen n-heksan: etil asetat dengan nilai indeks 3,54 memiliki pola pemisahan lebih baik, dengan noda yang terpisah jelas. Fase gerak ini memberikan keseimbangan polaritas yang sesuai, memungkinkan komponen dengan berbagai tingkat polaritas memiliki waktu interaksi berbeda dengan fase diam. Fase gerak dengan polaritas yang lebih sesuai dengan sifat komponen sampel akan menghasilkan pemisahan yang lebih baik. Dalam campuran ini, n-heksan:etil asetat (2:8) lebih cocok untuk memisahkan

komponen dalam sampel dibandingkan kloroform-metanol (9:1). Indeks polaritas pelarut memengaruhi *Rf* (*Retention Factor*) setiap komponen. Indeks polaritas fase gerak yang optimal memaksimalkan perbedaan interaksi komponen dengan fase diam, menghasilkan noda yang terpisah dengan jelas (Dyade *et al.*, 2020)

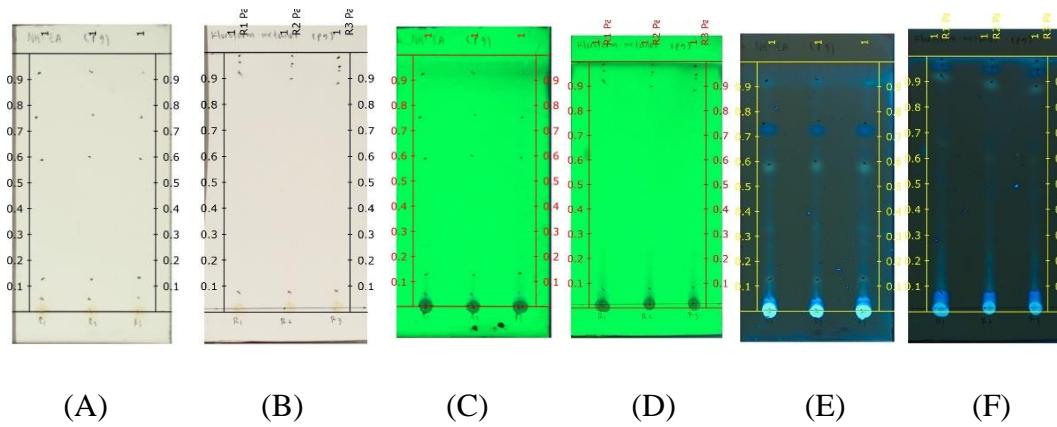
Pemotongan plat dengan ukuran 10x10 cm selanjutnya diambil sekitar 2 μ L untuk ditotolkan pada plat silica gel F₂₅₄ yang telah ditentukan batas atas dan bawahnya dengan bantuan pipa kapiler dengan 3 totolan tiap sampel. Batas atas berfungsi untuk memudahkan melihat elusi sedangkan batas bawah untuk memudahkan menotolkan sampel (Septiany, 2022). Jarak penotolan bercak 1 cm dari tepi plat KLT, dengan jarak 2 cm antara sampel dan tepi bawah plat untuk mencegah interaksi langsung antara fase gerak dan sampel. Jika jarak antara tepi bawah terlalu kecil atau volume fase gerak terlalu besar, tempat penotolan akan bersentuhan langsung dengan fase gerak, menyebabkan beberapa molekul sampel terlarut. Selain itu, ukuran spot tidak boleh terlalu besar, karena dapat menurunkan resolusi. Penotolan yang tidak tepat juga dapat menyebabkan spot menyebar, sehingga menyebabkan tumpang tindih (*tailing*), yang dapat mengganggu hasil analisis (Fauziyah, 2012; Husna dan Mita, 2020).

Setelah itu, dimasukkan plat KLT ke dalam *chamber*. Proses eluasi ini terjadi selepas eluen dalam chamber telah jenuh dan dihentikan bila eluen telah mencapai tanda batas atas plat silica agar tidak terjadi kerusakan pada spot yang terbentuk. Lalu diambil plat KLT dan dilakukan pengamatan dibawah sinar UV 254 nm dan 366 nm untuk mengetahui bercak muncul tiap eluen. Pembacaan noda pada panjang gelombang 254 nm menghasilkan interaksi antara sinar UV dengan fluoresensi pada plat KLT, sedangkan pada panjang gelombang 366 nm, noda

yang berfluoresensi, yang melibatkan interaksi dengan gugus kromofor dan auksokrom di dalam senyawa di dalam noda (Forestryana dan Arnida, 2020). Hasil penelitian menunjukkan pada panjang gelombang 254 untuk masing-masing eluen hanya menampakkan noda gelap. Pada panjang gelombang 254 nm, gugus kromofor akan menghasilkan noda berwarna gelap. Untuk panjang gelombang 366 nm untuk masing- masing eluen menampakkan beberapa warna. Pada panjang gelombang 366 nm gugus kromofor akan menghasilkan bercak yang berfluoresensi (memancarkan cahaya) (Husna dan Mita, 2020).

Plat disemprot dengan H_2SO_4 10% sebagai penampak noda dan setelahnya plat KLT dipanaskan diatas TLC *Heater* sekitar 5-10 menit dengan temperatur 105^0 C (Rinia dkk, 2022). Kemampuan H_2SO_4 di sini adalah sebagai oksidator yang mampu memecah gugus kromofor senyawa, menyebabkan panjang gelombang melebihi panjang aslinya, sehingga memungkinkan untuk diinterpretasikan secara visual. Hasil penelitian setelah plat disemprot dengan H_2SO_4 10% dan dipanaskan diatas TLC *Heater* menunjukkan bercak pada plat mengalami penurunan resolusi, dikarenakan ukuran spot terlalu besar, dan jarak penyemprotan terlalu dekat sehingga bercak H_2SO_4 pada plat terlihat kotor.

Keberadaan senyawa dapat diidentifikasi dari warna dan Rf noda yang dihasilkan. Warna memberikan indikasi golongan senyawa, sedangkan nilai Rf spesifik berfungsi sebagai indicator perbedaan sifat setiap senyawa yang terkandung dalam ekstrak *Panax ginseng* (Forestryana dan Arnida, 2020).



Gambar 5.2 Penampakan Noda hasil KLT Ekstrak etanol 70% *Panax ginseng*

Keterangan :

- A: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar tampak eluen n-Heksan: Etil Asetat
- B: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar Tampak eluen Kloroform: Metanol
- C: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar UV 254 nm untuk eluen n-Heksan: etil asetat
- D: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar UV 254 nm untuk eluen Kloroform: metanol
- E: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar UV 366 nm untuk eluen n-Heksan:etil asetat
- F: Penampakan Hasil Eluasi KLT pada sinar UV 366 nm untuk eluen Kloroform: Metanol.

Tabel 5.2 Profil KLT ekstrak etanol 70% Akar *Panax ginseng*

Eluen	Sinar UV	No	Rf	Warna	Golongan
n-Heksan: etil asetat	Sinar UV 254 nm	1	0.01	Biru	Steroid
	Sinar UV 366 nm	1	0.01	Kuning	Flavonoid
		2	0.3	Biru	Steroid
		3	0.31	Hijau	Flavonoid
		4	0.36	Biru tua	Tanin
		5	0.4	Hijau	Flavonoid
Kloroform: metanol	Sinar UV 254 nm	1	0.25	Hitam kehijauan	Tanin
	Sinar UV 366 nm	1	0.01	Biru	Steroid
		2	0.31	Biru tua	Tanin
		3	0.41	Hijau	Flavonoid
		4	0.42	Biru	Steroid
		5	0.43	Hijau	Flavonoid

Berdasarkan hasil perlakuan KLT pada ekstrak etanol akar *Panax ginseng* didapati beberapa noda dengan warna biru, biru tua, kuning, hijau, hitam kehijauan. Penentuan golongan senyawa ditinjau dari spot noda yang timbul pada setiap Rf yang didapati. Pada Rf 0,01 dan 0,3 dalam pengamatan dibawah sinar 254 nm dan 366 nm, dengan perlakuan eluen n-heksan dan etil asetat setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna biru, yang mengindikasikan senyawa steroid. Yang mana hal ini selaras dengan yang dilakukan Forestryana dan Arnida (2020) yang juga melakukan analisis KLT pada sampel ekstrak etanol daun jeruju. Forestryana dan Arnida (2020) mengungkapkan bahwa penyemprotan H₂SO₄ 10% dapat mendeteksi adanya senyawa steroid dengan timbulnya warna merah-ungu dan biru-hijau pada plat KLT.

Pada Rf 0,01; 0,31; 0,4 dalam pengamatan dibawah sinar 366 nm, dengan perlakuan eluen n-heksan dan etil asetat setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna kuning dan hijau, yang mengindikasikan senyawa flavonoid. Adanya flavonoid ditandai dengan terbentuknya warna hitam kemerahan, kuning atau jingga (Pao dkk, 2022). Pernyataan dari (Normansyah dkk, 2013) juga membantu memberikan penegasan akan hasil ini dimana senyawa flavonoid yang ditemukan merupakan flavonol yang memiliki karakteristik adanya 3-OH bebas dan ada/tidak adanya 5- OH bebas karena menghasilkan warna kuning pada sinar 366 nm dan tidak berubah warnanya setelah dilakukan penyemprotan bahan kimia (Normansyah dkk, 2013). Pada nilai Rf yang berbeda ditemukan kemungkinan flavonoid lain yaitu flavonoid auron yang tidak memiliki 4- OH bebas atau flavanon yang tidak memiliki 5-OH bebas atau mungkin juga

Flavonol dengan 3-OH bebas dengan atau tanpa 5-OH bebas yang berasal dari pembacaan warna hijau pada sinar UV 366 nm dan tidak berubah warnanya setelah diberi penampak noda kimia (Markham, 1998; Normansyah dkk, 2013).

Pada Rf 0.36 dalam pengamatan dibawah sinar 366 nm, dengan perlakuan eluen n-heksan dan etil asetat setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna biru tua. Hal ini selaras dengan penelitian Pao dkk (2022) yang menyebutkan identifikasi tanin yaitu apabila terbentuk warna biru tua, biru kehitaman, atau hitam kehijauan (Pao dkk, 2022). Pada Rf 0,25 dan 0.31 dalam pengamatan dibawah sinar 254 nm dan 366 nm, dengan perlakuan oleh eluen kloroform dan methanol setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna hitam kehijauan dan biru tua. Hal ini selaras dengan penelitian Pao dkk (2022) yang menyebutkan identifikasi tanin yaitu apabila terbentuk warna biru tua, biru kehitaman, atau hitam kehijauan (Pao dkk, 2022). Pada Rf 0,01 dan 0.42 dalam pengamatan dibawah sinar 366 nm, dengan perlakuan oleh eluen kloroform dan methanol setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna biru. Hal ini selaras dengan yang dilakukan Forestryana dan Arnida (2020) yang juga melakukan analisis KLT pada sampel ekstrak etanol daun jeruju. Forestryana dan Arnida (2020) mengungkapkan bahwa penyemprotan H₂SO₄ 10% dapat mendeteksi adanya senyawa steroid dengan timbulnya warna merah-ungu dan biru-hijau pada plat KLT (Forestryana dan Arnida 2020).

Pada Rf 0.31 dalam pengamatan dibawah sinar 366 nm, dengan perlakuan oleh eluen kloroform dan metanol setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna biru. Hal ini selaras dengan penelitian Pao dkk (2022)

yang menyebutkan identifikasi tanin yaitu apabila terbentuk warna biru tua, biru kehitaman, atau hitam kehijauan (Pao dkk, 2022). Pada Rf 0.41 dan 0.43 dalam pengamatan dibawah sinar 366 nm, dengan perlakuan oleh eluen kloroform dan methanol setelah disemprot dengan menggunakan H₂SO₄ 10% terbentuk spot warna hijau.

Melalui penelitian ini dibuktikan bahwa ekstrak akar *Panax ginseng* melalui deteksi dini kandungan senyawa oleh KLT diketahui mengandung senyawa steroid, flavonoid, dan tanin. Hasil ini selaras dengan penelitian Ardingtyas dan Arista, (2023) yang telah melakukan identifikasi senyawa dengan menggunakan KLT pada tanaman ginseng korea. Pemisahan dikatakan baik jika semakin banyak jenis golongan senyawa yang terdeteksi dari interpretasi spot warna yang dihasilkan. Dilihat dari intensitas warna yang dihasilkan serta banyaknya noda yang timbul, dapat diketahui bahwa senyawa aktif dalam ekstrak akar *Panax ginseng* terdeteksi dengan baik pada eluen n-heksan dan etil asetat maupun kloroform dan metanol, sejalan dengan didominasinya senyawa polar flavonoid yang terdeteksi didalamnya (Kemit dkk, 2016). Pemilihan pelarut merupakan satu kunci keberhasilan pemisahan senyawa dengan metode KLT, dimana pemilihannya berdasarkan atas kepolaran dari senyawa yang akan diekstraksi, jika senyawa memiliki kepolaran yang tinggi dapat diekstraksi dengan eluen yang sifat adsopsinya kuat begitu pula sebaliknya (Sri dkk, 2022).

5.4 Metabolite Profiling dengan Metode UPLC-MS/MS

Ekstrak akar *Panax ginseng* dianalisis menggunakan instrument UPLC QToF- MS/MS untuk mengidentifikasi profil metabolit sekunder didalamnya dan mendapatkan struktur serta komposisi dari metabolit (Hakim dkk, 2018). Dalam penelitian ini, instrumen UPLC-MS menggunakan detektor MS dengan sumber

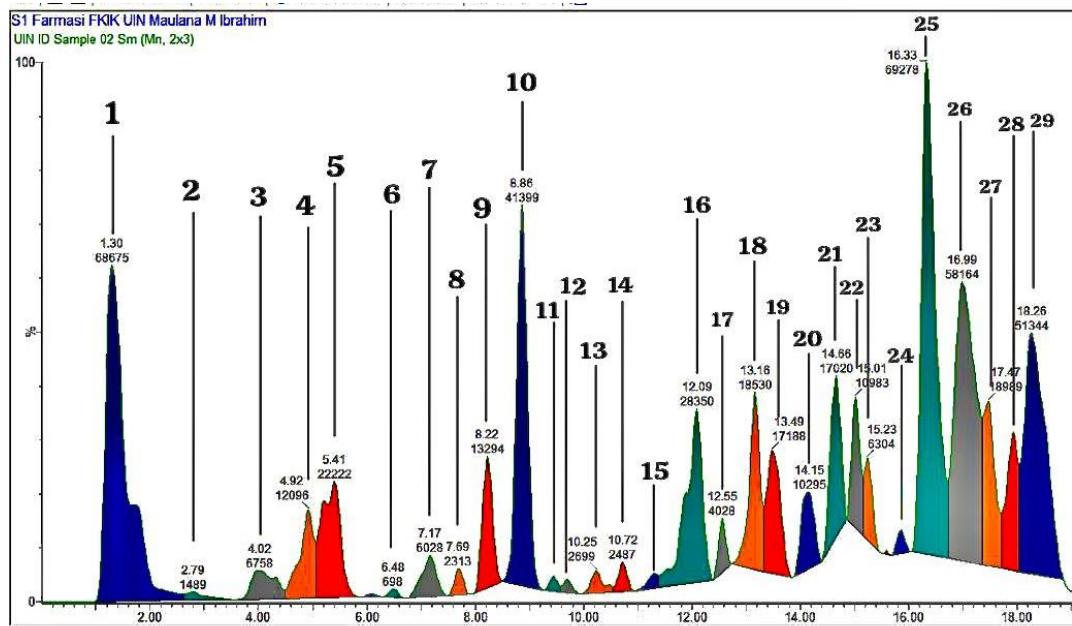
ion ESI (+) dan penganalisis MS Q-Tof. Keuntungan menggunakan UPLC-MS/MS untuk pembuatan profil metabolit meliputi kecepatan, sensitivitas, dan resolusi kromatografi yang lebih baik karena penggunaan partikel kolom sub- $2\mu\text{m}$ dengan laju aliran yang lebih cepat dapat mengefisiensi waktu 1,5 menit. Instrumen ini dirancang untuk beroperasi di bawah tekanan yang sangat tinggi, memungkinkan pemisahan yang efisien dari partikel senyawa yang lebih kecil, dan menghemat penggunaan pelarut hingga 80% (Basharat *et al.*, 2021; Hakim dkk, 2018).

Proses pemisahan dimulai dengan sampel yang masuk ke dalam kolom dan dideteksi oleh detektor. Di dalam kolom terdapat fasa diam yang akan menyimpan bahan kimia berdasarkan polaritasnya, dengan menggunakan prinsip *Like Dissolve Like* (Sheliya and Shah, 2013). Fase diam yang digunakan adalah kolom C18, yang biasa dikenal dengan nama *octasedyl silica* (ODS), yang dipilih karena kemampuannya untuk mengakomodasi berbagai macam polaritas senyawa (Hakim dkk, 2018). Selain itu, diperlukan fase gerak yang berguna untuk mengangkut sampel melalui bagian dalam UPLC. Kombinasi air dan asam format (99,9:0,1 [v/v]) serta kombinasi asetonitril dan asam format (99,9:0,1 [v/v]) dipilih sebagai eluen karena campuran efektif yang hanya memerlukan waktu 10-15 menit saja untuk memisahkan senyawa dengan optimal (Hakim dkk, 2018). Dalam penelitian kali ini digunakan mode elusi gradient, di mana kepolaran fase gerak diatur selama proses pemisahan berlangsung, sehingga dapat memaksimalkan efektifitas pemisahan (Raeni dkk, 2018). Dalam sistem ini, menggunakan kromatografi *Reverse Phase* yang memisahkan senyawa menggunakan fase diam non-polar dan fase gerak polar. Dengan demikian,

molekul polar akan terbawa oleh fase gerak dan melewati kolom lebih cepat, sedangkan molekul non-polar akan bergerak lebih lambat dan keluar dari kolom dengan waktu yang relatif lebih lama. Hal ini tentu mempengaruhi waktu retensi senyawa tersebut (Zainal dkk, 2018).

Hasil pemisahan senyawa oleh UPLC dapat diinterpretasikan sebagai data yang valid setelah terdeteksi oleh detektor MS. Pada detektor MS, larutan sampel melewati jarum suntik dan berubah menjadi tetesan yang diberi muatan positif. Proses ini terjadi karena penggunaan sumber ion *Electrospray Ionization* (ESI) positif, yang mengubah fase cair menjadi uap ion atau ion bermassa. Sistem ESI memfasilitasi proses konversi atom atau analit menjadi bentuk spray atau aerosol, menghasilkan molekul yang lebih kecil dan meningkatkan efisiensi ionisasi selama proses berlangsung (Kuncoro et al., 2022). Selanjutnya, molekul ion yang terbentuk kemudian dipisahkan menggunakan analisator tipe Q-ToF dan dideteksi oleh detektor yang mengukur massa ion terhadap rasio (m/z) dalam bentuk spektrum. Kombinasi ini menghasilkan sensitivitas, resolusi, dan akurasi massa yang tinggi (Guerrera dan Kleiner, 2005). Hasil akhir dari pemisahan ini berupa kromatogram yang selanjutnya diinterpretasikan dengan aplikasi masslynx sehingga dapat menampilkan setiap puncak (*peak*) yang berhasil terdeteksi.

Berikut hasil luaran pemisahan dan identifikasi yang dilakukan melalui UPLC-MS/MS berupa kromatogram dari setiap senyawa yang berhasil terdeteksi.



Gambar 5.3 Kromatogram Sampel Akar *Panax ginseng*

Setiap puncak kromatogram mengindikasikan keberadaan suatu senyawa (Mutiah dkk, 2019). Interpretasi kromatogram menggunakan Masslynx 4.1 menghasilkan data seperti *Retention Time* (Rt), Tinggi peak, % area, *measured mass* dan *calculated mass*, spektra, serta rumus molekul senyawa. Rumus molekul dipilih berdasarkan persentase nilai *Fitconf %* tertinggi, di mana persentase ini adalah penetapan I-Fit yang memungkinkan pola isotop dari komposisi unsur sesuai dengan kelompok puncak pada spektrum (Zhang *et al.*, 2012), dan juga melihat selisih nilai antara *measured mass* dan *calculated mass* yaitu $\pm 0,0005$. Nilai *measured mass* dan *calculated mass* juga harus dikurangi massa 1 atom H, yaitu 1,0078, karena saat pemisahan dengan kolom, terjadi penambahan atom H yang berasal dari proses penembakan ion ESI (+) (Muti'ah dkk, 2019). Setelah rumus molekul senyawa ditemukan, nama setiap senyawa dapat ditentukan dengan menggunakan PubChem (Muti'ah dkk, 2019).

Berdasarkan hasil interpretasi gambar 5.3 dapat ditarik kesimpulan bahwa akar *Panax ginseng* mengandung 29 senyawa bioaktif. Ditinjau dari masing-masing kadarnya, dapat diketahui terdapat senyawa yang memiliki kadar paling tinggi dan mendominasi dibandingkan dengan senyawa yang lain atau sering kali dinamai senyawa mayor yang dapat dilihat dari tingginya *peak* kromatogram dibandingkan senyawa yang lain. Seiring dengan tingginya *peak* kromatogram suatu senyawa maka semakin tinggi pula persen area dari senyawa tersebut. Adapun % area terbesar yang diperoleh dalam ekstrak etanol akar *Panax ginseng* yaitu senyawa Oleanolic Acid sebesar 13.52%. Berdasarkan sejumlah senyawa yang didapatkan ini akan dilakukan prediksi aktivitas dari masing-masing senyawa menggunakan web pass server sehingga dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terkait dengan pengujian ekstrak kulit batang langsat berdasarkan aktivitas yang didapatkan

5.5 Prediksi Aktivitas Antikanker dengan menggunakan PASS

Terapi pengobatan kanker disesuaikan dengan jenis dan stadium penyakitnya, yang meliputi pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Pengobatan farmakologis untuk kanker yang telah dikembangkan seringkali memiliki efek samping yang dapat mengganggu kenyamanan dan bahkan membahayakan nyawa pasien. Oleh karena itu, sangat penting untuk menciptakan terapi kanker berbasis bahan herbal yang tidak hanya terjangkau dan tersedia secara luas, tetapi juga membantu mengurangi kemungkinan efek samping setelah penggunaannya (Mutiah, 2015).

Beberapa senyawa yang teridentifikasi dari hasil analisis UPLC-QTOF-MS/MS menggunakan aplikasi Masslynx perlu dievaluasi untuk mengetahui

potensi aktivitas antikanker dalam ekstrak akar *Panax ginseng*. Evaluasi ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak PASS Server yang memberikan spektrum aktivitas diprediksi berdasarkan nilai *probable activity* (Pa) dan *probable inactivity* (Pi). Keduanya adalah nilai statistik yang menggambarkan kemungkinan suatu senyawa untuk menunjukkan aktivitas atau tidak menunjukkan aktivitas terhadap target biologis tertentu. Senyawa dengan nilai Pa yang lebih tinggi dari nilai Pi diharapkan menunjukkan sifat yang baik. Sedangkan senyawa dengan nilai Pi lebih tinggi, menunjukkan kemungkinan besar bahwa senyawa tersebut tidak akan menunjukkan aktivitas antikanker (Dash *et al.*, 2021).

Selain itu, untuk setiap senyawa yang terdeteksi, *Canonical SMILES*-nya diambil dari PubChem untuk memfasilitasi identifikasi nilai Pa yang sesuai. Nilai Pa > 0,7 menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat aktif secara biologis. Jika nilai Pa 0,5 < Pa < 0,7 senyawa tersebut cenderung memiliki aktivitas rendah, dan jika nilai Pa < 0,5, senyawa tersebut mungkin memiliki aktivitas yang sangat rendah (Fakih dkk, 2022). Nilai *Probability Activity* senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* dapat dilihat dari tabel 5.3:

Tabel 5.3 Prediksi Aktivitas Antikanker Senyawa dalam Akar *Panax ginseng* dengan *PASS Server*

No	Nama Senyawa	Anticancer Prostat (Pa)	Antineoplastic (Pa)	Chemopreventif (Pa)	Apoptosis Agonist (Pa)
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	-	0,808*	0,834*	0,565
2.	Cytogenin	0,254	0,714*	0,333	0,689
3.	Jacquilenin	0,409	0,739*	0,377	0,445
4.	Deoxyelephantopin	0,349	0,971 *	0,333	0,927*
5.	Daidzin	0,232	0,783*	0,891*	0,681

6.	Androstenediol	0,537	0,720*	0,531	0,545
7.	Costunolide	0,425	0,950*	0,440	0,902*
8.	3beta-androstanediol	0,526	0,775*	0,483	0,620
9.	Ergosterol glucoside	0,408	0,771*	0,972*	0,838*
10.	Sinularoside A	0,329	0,848*	0,756*	0,426
11.	Oleanolic Acid	0,417	0,876*	0,937*	0,901*

Keterangan :

Pa: Nilai *Probability activity* yang sangat mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan
 *: Senyawa dengan Nilai Pa > 0,7

Lebih dari 4000 jenis aktivitas biologis dapat diprediksi melalui PASS Online, termasuk efek terapeutik, toksisitas, efek samping, interaksi enzim, mekanisme aksi, dan lain-lain (Basha dkk, 2018). Dari data aktivitas ekstensif yang tersedia, beberapa aktivitas antikanker dipilih yang terkait dengan perkembangan sel kanker yaitu, *anticancer prostate*, *antineoplastic*, *chemopreventif*, dan *apoptosis agonist*. Suatu senyawa dianggap sebagai agen antikanker jika memiliki sifat *antineoplastic*. *Antineoplastic* mengacu pada zat atau obat yang dirancang khusus untuk mengatasi kanker, yang berfungsi dengan mempengaruhi siklus sel tumor, yang mencakup aspek-aspek seperti umur, jumlah sel, dan perubahan fisiologis, serta menyebabkan kerusakan pada inti sel tumor (Silalahi, 2019). Berdasarkan nilai Pa yang diperoleh, terdapat beberapa senyawa yang memiliki potensi kuat sebagai *antineoplastic*, antara lain 8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen, Cytogenin, Jacquilenin, Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, Sinularoside A, Oleanolic Acid. Diantara semua senyawa yang memiliki nilai Pa yang tertinggi dapat disimpulkan bahwa senyawa Deoxyelephantopin dengan nilai Pa 0,971 menunjukkan potensi paling tinggi

sebagai agen *antineoplastic*. Deoxyelephantopin termasuk senyawa seskuiterpen lakton. Deoxyelephantopin menunjukkan berbagai aktivitas biologis, termasuk aktivitas anti-bakteri, anti-malaria, anti-diabetes, anti-inflamasi, penyembuhan luka, hepatoprotektif, dan anti-kanker. Deoxyelephantopin tersebut mengganggu beberapa proses yang terlibat dalam perkembangan kanker dengan menargetkan beberapa jalur pensinyalan yang mengalami deregulasi pada kanker, termasuk siklus dan proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, autofagi, dan jalur invasi (Mehmood dan Muanprasat., *et al* 2022).

Agen *chemopreventif* adalah komponen penting dalam pengobatan kanker. Agen ini berdampak pada pencegahan sel normal, baik sintetis, biologis, maupun alami untuk berkembang menjadi sel tumor. Selain itu, agen ini dapat mencegah kanker dengan menghambat pertumbuhan sel kanker yang invasif, tetapi bukan untuk menyembuhkan atau mengobati (Arisandi dan Sukohar, 2016). Menurut Puspita (2016), agen *chemopreventif* ini dapat berfungsi dalam dua cara utama, antara lain sebagai *Tumour Blocking Agent* yang membantu melindungi sel sehat dari racun yang dapat menyebabkan kerusakan. Melindungi sel sehat dari bahan kimia yang menyebabkan kanker untuk menghentikan kerusakan sel dan perkembangan mutasi sel. Dengan menghambat pertumbuhan sel yang rusak akibat paparan agen karsinogenik, agen *chemopreventif* ini juga menghambat proses karsinogenesis menjadi sel kanker. Ini dilakukan dengan bertindak sebagai *Tumour Suppressing Agent*. Dari perspektif perkembangan sel kanker, *Tumour Blocking Agent* terlibat dalam fase awal, sedangkan *Tumour Suppressing Agent* bertindak sebagai penghambat selama fase perkembangan dan penyebaran sel

kanker. Berdasarkan nilai Pa yang didapati terdapat beberapa senyawa dalam akar *Panax ginnnseng* yang berpotensi kuat sebagai agen *chemopreventif* antara lain 8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen, Daidzin, Ergosterol glucoside, Sinularoside A, dan Oleanolic Acid. Diantara semua senyawa yang memiliki nilai Pa yang tertinggi dapat disimpulkan bahwa senyawa Ergosterol glucoside dengan nilai Pa 0,972 menunjukkan potensi paling tinggi sebagai agen *chemopreventif*. Ergosterol glucoside mempengaruhi berbagai jalur metabolisme, termasuk yang terkait dengan asam amino, antioksidan, dan karbohidrat. Dengan mengubah jalur ini, ergosterol dapat membantu mencegah perkembangan kanker dengan menciptakan lingkungan yang tidak menguntungkan bagi pertumbuhan sel kanker (Zaki *et al.*, 2024).

Selain itu, Ergosterol glucoside juga memiliki sifat sebagai *antineoplastic*, dan *apoptosis agonist*. Ergosterol glucoside terutama dalam bentuk peroksida, telah menunjukkan potensi sebagai agen *antineoplastic*. Ini menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis, termasuk efek antikanker, dengan menghambat proliferasi dan migrasi sel. Penelitian oleh Wu *et al* (2018) telah mengembangkan liposom bermuatan ergosterol glucoside yang meningkatkan stabilitas dan pengantaran obat ke sel kanker. Liposom yang dimodifikasi menunjukkan tingkat penyerapan seluler yang lebih tinggi, menunjukkan bahwa ergosterol glucoside dapat memfasilitasi penyerapan obat yang lebih baik dalam sel kanker. Sebagai contoh, formulasi RGD/R8-DDP/ERG-LIP menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker paru-paru A549 (Wu *et al.*, 2018). Ergosterol glucoside juga mampu berperan sebagai *apoptosis agonist*. Penelitian oleh Zaki *et*

al (2024) menunjukkan bahwa ergosterol dapat memicu apoptosis melalui berbagai mekanisme, seperti dapat memodulasi siklus sel, yang mengarah ke penghentian siklus sel dan apoptosis selanjutnya pada sel kanker. Dan meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat memicu jalur apoptosis (Zaki *et al.*, 2024).

Salah satu proses alami dalam tubuh manusia adalah apoptosis sel, sebuah program otomatis yang menghilangkan sel-sel yang rusak dan memberi sinyal untuk menghilangkan sel-sel yang tidak berfungsi. Berdasarkan nilai Pa yang didapati terdapat beberapa senyawa dalam akar *Panax ginnnseng* yang berpotensi kuat sebagai agen *apoptosis agonist* antara lain Deoxyelephantopin, Costunolide, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid. Diantara semua senyawa yang memiliki nilai Pa yang tertinggi dapat disimpulkan bahwa senyawa Deoxyelephantopin dengan nilai Pa 0,927 menunjukkan potensi paling tinggi sebagai agen *apoptosis agonist*.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Mehmood dan Muanprasat (2022) memaparkan bahwa Deoxyelephantopin menginduksi apoptosis pada berbagai jenis sel kanker melalui berbagai mekanisme, seperti induksi penangkapan siklus sel, promosi disfungsi mitokondria, induksi spesies oksigen reaktif (ROS), induksi spesies oksigen reaktif (ROS), modulasi protein famili Bcl-2, penghambatan faktor nuklir-kappa B (NF-kappa B), dan penghambatan transduser sinyal dan aktivasi aktivasi transkripsi 3 (STAT3). Apoptosis intrinsik maupun ekstrinsik diinduksi oleh Deoxyelephantopin. Deoxyelephantopin telah terbukti menginduksi apoptosis intrinsik pada banyak jenis kanker termasuk osteosarkoma

manusia, kanker pankreas, kanker serviks, kanker payudara, kanker paru-paru, kanker nasofaring, kanker kolorektal, dan garis sel kanker hati melalui modulasi protein keluarga Bcl-2. Deoxyelephantopin secara tergantung dosis menginduksi apoptosis melalui peningkatan kadar pro-apoptosis Bax dan penurunan kadar anti-apoptosis Bcl-2, dengan aktivasi yang dihasilkan dari caspase-9, caspase-3, pelepasan sitokrom c, dan pembelahan PARP pada garis sel osteosarkoma manusia, MG-63 dan U2OS. Sedangkan untuk apoptosis ekstrinsik yang diinduksi Deoxyelephantopin telah dieksplorasi di beberapa garis sel kanker, termasuk termasuk kanker serviks, kanker kolorektal, kanker paru-paru, leukemia, dan kanker nasofaring (Mehmood dan Muanprasat., *et al* 2022).

Selain itu, dari 11 senyawa yang juga berpotensi kuat sebagai *antineoplastic*, *chemopreventif*, dan *apoptosis agonist* adalah Oleanolic acid. Temuan penelitian oleh Kim et al (2018) menunjukkan bahwa Oleanolic acid menghambat viabilitas dan proliferasi sel dengan mengurangi kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker prostat dengan cara yang bergantung pada dosis. Studi melaporkan nilai IC₅₀ sekitar 112,57 µg / mL untuk sel DU145, yang menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan. Oleanolic acid mendorong apoptosis menyebabkan peningkatan apoptosis pada sel kanker prostat, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan kadar protein terkait apoptosis seperti p53, Bax, dan caspase-3. Sebagai contoh, pada sel DU145, pengobatan OA menghasilkan peningkatan 27% pada sel yang mengalami apoptosis lanjut, dan menginduksi penghentian siklus sel pada garis sel kanker prostat terutama pada fase G0 / G1 dan G2. Pada sel DU145, perlakuan OA meningkatkan persentase

sel pada fase G2, sedangkan pada sel MCF-7 dan U87, hal ini menyebabkan penghentian fase G1. Hal ini terkait dengan penurunan regulasi siklin dan CDK, yang penting untuk perkembangan siklus sel (Kim *et al.*, 2018).

Oleanolic acid sebagai agen *chemopreventif* pada kanker prostat melalui berbagai mekanisme. Temuan penelitian oleh Shanmugam *et al* (2014) menunjukkan bahwa OA menginduksi apoptosis pada sel kanker prostat, menghambat kelangsungan hidup dan proliferasi sel, serta mengubah beberapa jalur pensinyalan sel, termasuk jalur PI3K / Akt yang sering diregulasi dalam sel kanker, yang berkontribusi pada pertumbuhan dan resistensi terhadap terapi (Shanmugam *et al.*, 2014). Dan juga Oleanolic acid sebagai agen *apoptosis agonist*. Temuan penelitian oleh Kim *et al* (2014) menunjukkan potensi yang signifikan sebagai *apoptosis agonist* khususnya pada kanker prostat. Penelitian menunjukkan bahwa OA menginduksi apoptosis pada garis sel kanker prostat, seperti DU145 dan PC-3, melalui beberapa mekanisme utama, yaitu jalur yang bergantung pada p53, OA mengaktifkan jalur pensinyalan p53, yang memainkan peran penting dalam mengatur siklus sel dan mendorong apoptosis sebagai respons terhadap stres seluler. Aktivasi ini mengarah pada transkripsi gen pro-apoptosis. OA mendorong aktivasi caspase, terutama caspase-3 dan caspase-9, yang penting untuk terjadinya apoptosis. OA menyebabkan peningkatan kadar ROS, yang berkontribusi terhadap stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. ROS yang berlebihan dapat memicu apoptosis dengan merusak komponen seluler dan mengaktifkan jalur sinyal apoptosis. OA terbukti menghambat jalur pensinyalan JAK2 / STAT3, yang sering diregulasi pada kanker prostat dan terkait dengan

kelangsungan hidup dan proliferasi sel. Dengan menurunkan regulasi jalur ini, OA meningkatkan sensitivitas sel kanker prostat terhadap apoptosis. Serta OA memengaruhi jalur pensinyalan NF-κB, mengurangi ekspresi COX-2, mediator proinflamasi yang terkait dengan perkembangan kanker. Modulasi ini dapat membuat sel kanker peka terhadap rangsangan apoptosis (Kim *et al.*, 2014).

5.6 Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa

Setelah didapatkan senyawa metabolit akar *Panax ginseng* yang memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker prostat perlu dilakukan prediksi fisikokimia senyawa untuk memprediksi probabilitas suatu zat menjadi obat oral dengan menggunakan hukum lima lipinski sebagai dasar pengukurannya (Naufa dkk, 2022). Parameter prediksi fisikokimia didasarkan pada hukum lima lipinski yang meliputi *Molecular Weight* (MW), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD) (Lipinski, 2004), Torsion, *Polar Surface Area* (PSA) (Chagas *et al.*, 2018). Senyawa uji harus memenuhi aturan lima Lipinski, dengan tidak lebih dari satu aturan yang tidak terpenuhi (Apriali dkk, 2022). Prediksi fisikokimia menunjukkan kelarutan suatu senyawa dalam air atau lemak, dimana sifat tersebut dibutuhkan untuk menembus membran sel dari konsentrasi tinggi ke rendah (difusi pasif) (Faqiha dkk, 2022). Prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan melalui web *PkCSM* dengan cara memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa, dan hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 5.4 Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa dalam Akar Panax ginseng melalui Website *PkCSM*

No	Nama Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski							Yes/no
		MW	Log P	HBA	HBD	Torsion	PSA		
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	380. 305	1,2 9	10	5	3	149.9 37	Yes	
2.	Cytogenin	222.19 6	0.999 5	5	2	2	90.511	Yes	
3.	Jacquilenin	262.30 5	1.392	4	1	1	111.68 3	Yes	
4.	Deoxyelephantopin	344.36 3	2,164	6	0	2	145.35 8	Yes	
5.	Daidzin	416.38 2	2,42	9	5	4	169.51 9	Yes	
6.	Androstene diol	276.42	3.280 9	2	2	0	121.81 9	Yes	
7.	Costunolide	232.32 3	3.550 8	2	0	0	103.04 3	Yes	
8.	3beta-androstanediol	292.46 3	3.750 9	2	2	0	128.87 3	Yes	
9.	Ergosterol glucoside	558.8	5.155	6	4	7	99,38	Yes	
10.	Sinularosid e A	576.81 5	4.948 1	7	4	10	116.45	Yes	
11.	Oleanolic Acid	456.71 1	3,94	2	2	1	57,53	Yes	

Keterangan:

MW : *Molecular weight* ≤ 500

Log P : Koefisien partisi ≤ 5

HBA : *Hydrogen Bond Acceptors* ≤ 10

HBD : *Hydrogen Bond Donors* ≤ 5

Torsion : Ikatan hidrogen yang berotasi

PSA : *Polar Surface Area* $< 140 \text{ \AA}$

Hasil prediksi fisikokimia senyawa akar *Panax ginseng* didapatkan sebanyak 11 senyawa yang memenuhi hukum lima lipinski yaitu 8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen, Cytogenin, Jacquilenin, Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside,

Sinularoside A, Oleanolic Acid. Karena memenuhi hukum lima lipinski dan setidaknya hanya satu yang tidak memenuhi, dapat disimpulkan dari hasil ini bahwa senyawa metabolit akar *Panax ginseng* memiliki permeabilitas yang baik dan mudah diserap oleh membran sel (Apriali dkk, 2022).

Molecular weight atau berat molekul suatu senyawa terkait dengan kemampuan senyawa tersebut menembus membran biologis. Jika berat molekul senyawa > 500 g/mol, maka senyawa tersebut akan sulit diserap dan memiliki permeabilitas rendah, sehingga menyulitkan senyawa tersebut menembus membran sel (Izzaturahmi *et al.*, 2023). Koefisien kelarutan molekul dalam lemak/air dinyatakan dengan nilai $\log P$ dalam hukum lima lipinski, yang mengindikasikan kapasitas obat untuk larut dalam cairan membran biologis. Nilai $\log P$ yang besar, yaitu > 5 , menunjukkan bahwa molekul tersebut lebih hidrofobik. Molekul yang terlalu hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksitas yang tinggi karena molekul tersebut tertahan lebih lama di dalam lapisan lipid dan menyebar lebih luas di dalam tubuh, sehingga mengurangi selektivitas pengikatan pada enzim target. Di sisi lain, nilai $\log P$ yang terlalu negatif, yaitu < 0 , juga merugikan karena molekul tersebut terlalu hidrofilik dan tidak dapat melewati membran bilayer lipid. *Hydrogen Bond Donors* dan *Hydrogen Bond Acceptors* menunjukkan keberadaan ikatan hidrogen dalam senyawa, di mana semakin banyak ikatan hidrogen yang ada, semakin besar energi yang diperlukan untuk proses absorpsi (Syahputra dkk, 2014).

Torsi adalah jumlah ikatan antar atom yang dapat berputar, yang berkaitan dengan kemampuan molekul senyawa untuk melewati membran sel dan

berinteraksi dengan target biologis. Molekul senyawa dengan nilai torsi yang tinggi akan menyulitkan senyawa tersebut untuk mencapai target biologis. Luas Permukaan Polar (*Polar Surface Area*) adalah ukuran dari area permukaan molekul yang memiliki sifat polar, yang berkaitan dengan kemampuan molekul untuk berinteraksi dengan air atau membran sel. Kelarutan yang baik dapat mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh dan penyerapan oleh jaringan. Nilai PSA yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat hidrofilik, sehingga akan lebih sulit untuk menembus membran biologis yang bersifat hidrofobik (Febri *et al.*, 2023; Nindita dan Sanjaya, 2014).

5.7 Uji Toksisitas Senyawa

Uji toksisitas mengukur seberapa besar suatu zat dapat menyebabkan efek toksik pada sistem biologi (Musdalipah dkk, 2022). Prediksi toksisitas senyawa ini bertujuan untuk menentukan tingkat keparahan toksisitas senyawa berdasarkan nilai LD50 dan kelas toksisitasnya. Dalam penelitian ini, dinyatakan memuhi bahwa uji toksisitas dilakukan dengan parameter kelas toksisitas ≥ 3 . Prinsip dari uji ini adalah bahwa pada dosis tinggi, komponen bioaktif selalu menunjukkan sifat toksik, sedangkan pada dosis rendah, komponen tersebut dapat memberikan efek terapeutik (Jelita dkk, 2020). *Globally Harmonized System* mengklasifikasikan LD50 dalam beberapa kelas meliputi kelas pertama $LD50 \leq 5$ mg/kg bermakna fatal apabila tertelan, kelas kedua $5 < LD50 \leq 50$ mg/kg bermakna fatal apabila tertelan, kelas ketiga $50 < LD50 \leq 300$ mg/kg bermakna toksik apabila tertelan, kelas keempat $300 < LD50 \leq 2000$ mg/kg bermakna berbahaya apabila tertelan, kelas kelima $2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg bermakna kemungkinan dapat membahayakan apabila tertelan, kelas keenam $LD50 > 5000$

mg/kg bermakna tidak toksik (El-Din *et al.*, 2016). Prediksi toksisitas senyawa dapat dilakukan menggunakan website *Protox II Online Tools* dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa, dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.5 Prediksi Sifat Toksisitas Senyawa dalam Akar Panax ginseng melalui *Website Protox II Online Tools*

No.	Nama Senyawa	LD50	Kelas Toksisitas	Memenuhi/tidak
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	5000	5	Memenuhi
2.	Cytogenin	1000	4	Memenuhi
3.	Jacquilenin	1000	4	Memenuhi
4.	Deoxyelephantopin	452	4	Memenuhi
5.	Daidzin	3100	5	Memenuhi
6.	Androstenediol	890	4	Memenuhi
7.	Costunolide	3140	5	Memenuhi
8.	3beta-androstanediol	500	4	Memenuhi
9.	Ergosterol glucoside	590	4	Memenuhi
10.	Sinularoside A	55	3	Memenuhi
11.	Oleanolic Acid	2000	4	Memenuhi

Keterangan:

LD50 : *Lethal Dose-50*

Berdasarkan tabel 5.5 hasil prediksi toksisitas senyawa, semua senyawa yang diuji aman karena memenuhi persyaratan uji toksisitas, yaitu masuk ke dalam kelas toksisitas 3, 4, dan 5. Sinularoside A pada kelas toksisitas 3 ($50 < \text{LD50} \leq 300$ mg/kg) yang mengindikasikan lebih berbahaya daripada senyawa dalam kelas toksisitas 4 dan 5, yang dapat mengindikasikan risiko toksisitas yang lebih tinggi. Kelas toksisitas 3 umumnya dianggap sebagai tingkat toksisitas sedang. Namun, keamanan suatu obat tidak hanya bergantung pada berbagai tingkat toksisitas, tetapi juga termasuk dosis, cara penggunaan, dan tingkat toksisitas (Nursanti O, 2019). Toksik adalah zat berbahaya yang bisa membahayakan manusia dan menimbulkan risiko serius lainnya juga. Saat

menciptakan obat baru, penentuan tingkat keberacunan suatu senyawa menjadi langkah krusial yang harus diambil. Dosis dalam miligram per kilogram berat badan hewan percobaan yang dapat menyebabkan 50 persen respon fatal pada hewan dalam periode tertentu dikenali sebagai LD50 (Nursanti O, 2019).

Sedangkan untuk senyawa Cytogenin, Jacquilenin, Deoxyelephantopin, Androstenediol, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid masuk kedalam kelas toksisitas 4 ($300 < \text{LD50} \leq 2000 \text{ mg/kg}$) yang menerangkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki toksisitas yang relatif rendah. Dan untuk senyawa 8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen, Daidzin, dan Costunolide masuk kedalam kelas toksisitas 5 ($2000 < \text{LD50} \leq 5000 \text{ mg/kg}$) yang menerangkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki toksisitas akut yang rendah (El Din *et al.*, 2016). Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa semua senyawa metabolit akar *Panax ginseng* memiliki toksisitas yang relatif rendah, dimana senyawa dengan nilai dan kelas LD50 lebih tinggi maka senyawa tersebut memiliki toksisitas yang rendah dan tetap perlu dilakukan penyesuaian dosis dan selektifitas obat (Supandi *et al.*, 2018). Prinsip uji toksisitas menyatakan bahwa zat bioaktif selalu dapat berbahaya jika diberikan dalam dosis yang tinggi dan digunakan sebagai obat dalam dosis rendah (Jelita dkk, 2020). Penentuan *lethal dose* biasanya membutuhkan jumlah hewan yang banyak, sehingga menjadi tantangan tersendiri dalam melakukan percobaan toksisitas. Selain lebih efisien daripada mengidentifikasi dosis berbahaya pada hewan, penilaian toksisitas berbasis komputer dapat menjadi salah satu upaya untuk mengurangi jumlah penelitian pada hewan percobaan (Sasmito *et al.*, 2017).

5.8 Network Pharmacology

5.8.1 Hasil Pengumpulan Gen Target melalui *GeneCards*

Pengumpulan gen target untuk setiap senyawa, yang telah memenuhi prediksi bioaktivitas senyawa melalui uji PASS, prediksi fisikokimia dan toksisitas senyawa dilakukan dengan memasukkan nama setiap senyawa ke dalam *database GeneCards*. Proses ini menghasilkan jumlah gen target berikut berdasarkan hasil yang diperoleh dari *GeneCards*. Hasil yang diperoleh menunjukkan tersisa 7 senyawa yang memiliki gen target, di antaranya adalah Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid. Dapat dilihat pada tabel 5.6

Tabel 5.6 Hasil Pengumpulan Gen Target Senyawa Melalui *GeneCards*

No.	Senyawa	Jumlah Gen Target
1.	Deoxyelephantopin	8
2.	Daidzin	40
3.	Androstenediol	154
4.	Costunolide	34
5.	3beta-androstanediol	8
6.	Ergosterol glucoside	106
7.	Oleanolic Acid	227

Hasil dari pengumpulan gen target melalui *GeneCards* diperoleh sebanyak 577 gen target, dimana Oleanolic Acid merupakan senyawa yang memiliki gen target paling banyak yaitu 227 gen target.

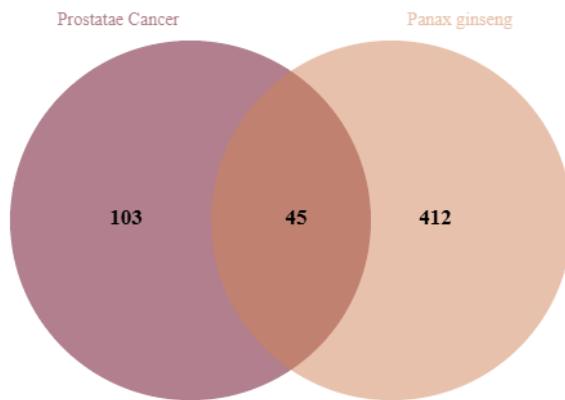
5.8.2 Hasil Pengumpulan Gen Target Kanker Prostat melalui *DisGeNet*

Pengumpulan gen target yang berasosiasi dengan kanker prostat melalui *DisGenet* dengan memasukkan kata kunci yaitu ‘*Prostate Cancer*’. *DisGenet* berfungsi sebagai *platform*, untuk mengumpulkan data tentang penyakit dengan cara mengeksplorasi *database* yang mengumpulkan detail mengenai hubungan,

antara protein dan target penyakit (Rosaydah dkk, 2017). Berdasarkan pengumpulan gen target melalui *DisGenet* didapatkan hasil gen target terkait kanker prostat yaitu 300 target gen dengan berbagai tipe *disease* dari kanker prostat yaitu *Cancer Prostate Stages* (CUI: C0280280) dengan 30 gen target, *Prostate Cancer Metastatic* (CUI: C0936223) dengan 30 gen target, *Hormone Refractory Prostate Cancer (disorder)* (CUI: C1328504) dengan 30 gen target, *Androgen Independent Prostate Cancer* (CUI: C1654637) dengan 30 gen target, *Progression of Prostate Cancer* (CUI: C1739135) dengan 30 gen target, *Prostate Cancer,Hereditary,7* (CUI: C1853195) dengan 30 gen target, *Advanced Prostate Cancer* (CUI: C5553997) dengan 30 gen target, *Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer* (CUI: C4721208) dengan 30 gen target, *Prostatic Cancers,Androgen-Independent* (CUI: C3658266) dengan 30 gen target, dan *Hereditary prostate cancer* (CUI: C2931456) dengan 30 gen target. Gen target tersebut merupakan gen yang diduga menjadi target terapi pada kanker prostat.

5.8.3 Hasil Prediksi dan Visualisasi Gen Target *Panax ginseng* pada Kanker Prostat

Prediksi gen target *Panax ginseng* pada kanker prostat dilakukan untuk mengidentifikasi gen-gen target yang terhubung antara tanaman dengan penyakit, dengan menggunakan bantuan diagram Venn, dengan memasukkan seluruh gen target dari masing-masing senyawa dan *disease* dari kanker prostat. Hasil dapat dilihat pada gambar 5.4 dan data interseksi gen target dapat dilihat pada tabel. 5.7.



Gambar 5.4 Diagram venn gen target yang berhubungan antara tanaman dan penyakit.

Dari hasil analisis diagram Venn yang membandingkan target gen senyawa dengan target gen penyakit, didapatkan hasil bahwa dari 577 gen target dari akar *Panax ginseng* terhadap 300 gen target dengan berbagai tipe *disease* dari kanker prostat. Terdapat 45 target gen potensial yang tumpang tindih yang membuktikan adanya hubungan antara gen target senyawa dan gen target penyakit. Tahap selanjutnya dari 45 target gen yang tumpang tindih dilakukan analisis lebih lanjut terkait dengan *network pharmacology* dilakukan menggunakan perangkat *Cytoscape*.

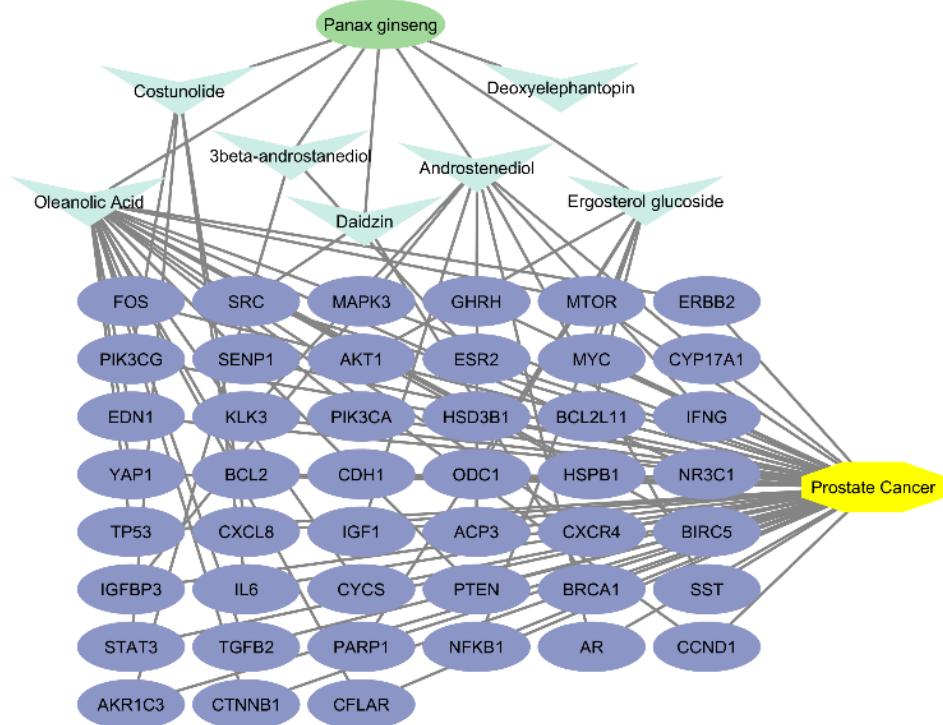
Tabel 5.7 Gen target *Panax ginseng* yang beririsan dengan kanker prostat

Protein Target <i>Panax ginseng</i> pada Kanker Prostat	EDN1, HSPB1, CXCR4, IGF1, TGFB2, PTEN, CYCS, SENG1, BCL2L11, BRCA1, BIRC5, PIK3CG, PIK3CA, ERBB2, CDH1, FOS, IFNG, BCL2, MAPK3, CXCL8, SRC, ACP3, ODC1, NR3C1, CYP17A1, MTOR, TP53, HSD3B1, CFLAR, AKT1, STAT3, YAP1, CTNNB1, NFKB1, CCND1, SST, AKR1C3, IGFBP3, MYC, AR, ESR2, KLK3, IL6, GHRH, PARP1.
--	---

5.8.4 Pembuatan Jejaring Farmakologi Menggunakan *Cytoscape*

Network pharmacology dapat memberikan gambaran mekanisme, efek farmakologi dan visual jalur molekuler antara obat dan target secara efisien yang

tidak hanya berfokus pada satu target namun bahwa banyak bahan aktif yang berinteraksi dengan gen target atau protein target. Sehingga dapat menunjukkan bahwa adanya hubungan interaksi antara antar obat, protein target, dan penyakit (Liu *et al.*, 2018; Liang *et al.*, 2020). Visualisasi *network pharmacology* dilakukan menggunakan perangkat lunak *Cytoscape* v3.9.1 dengan memasukkan data terkait *botanical group* tanaman, gen target tanaman, komponen senyawa, dan gen target penyakit kanker prostat. Dari 577 gen target senyawa, 45 diantaranya spesifik dan berasosiasi terhadap kanker prostat dan diperoleh jejaring target hasil visualisasi *Cytoscape* v3.9.1 sebagaimana ditunjukkan dengan gambar 5.5, dimana diperoleh sebanyak 54 node senyawa yang dihubungkan dengan garis interaksi sebanyak 97 edges. Nodes tersebut meliputi 1 senyawa *Panax ginseng*, 7 senyawa metabolit sekunder di antaranya adalah Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid, serta 45 gen target kanker prostat.



Gambar 5.5 Visualisasi *network pharmacology* melalui *Cytoscape*. Keterangan: tanaman (hijau tua *round rectangle*), senyawa metabolit sekunder *Panax ginseng* (tosca v), gen target (ungu muda *ellipse*), dan nama penyakit (kuning *octagon*).

Penyakit kanker prostat, gen target, dan komponen bioaktif dari akar *Panax ginseng* digambarkan sebagai *node*, sedangkan interaksi antara dua protein ditampilkan sebagai *edge* (tali). Ketika sebuah komponen senyawa menargetkan lebih banyak gen target atau protein penting, komponen tersebut dapat diklasifikasikan sebagai komponen penting. Hal ini terlihat dari *edge* (tali) yang dihasilkan dari komponen tersebut (Rubianto Tjandrawinata *et al.*, 2022). Hasil

yang dihasilkan dari visualisasi *Cytoscape* dan analisis hasil *Cytoscape* dengan tabel L.2.6 adalah 6 senyawa yang memiliki potensi sebagai gen target potensial untuk kanker prostat. Keenam senyawa tersebut adalah Oleanolic Acid dengan 22 gen target, Ergosterol glucoside dengan 6 gen target, Androstenediol dengan 9 gen target, Costunolide dengan 4 gen target, Daidzin dengan 2 gen target, dan 3beta-androstanediol dengan 2 gen target. Oleanolic Acid adalah senyawa bioaktif paling penting yang memiliki aktivitas terhadap kanker prostat karena memiliki 22 gen target yang terkait dengan kanker prostat.

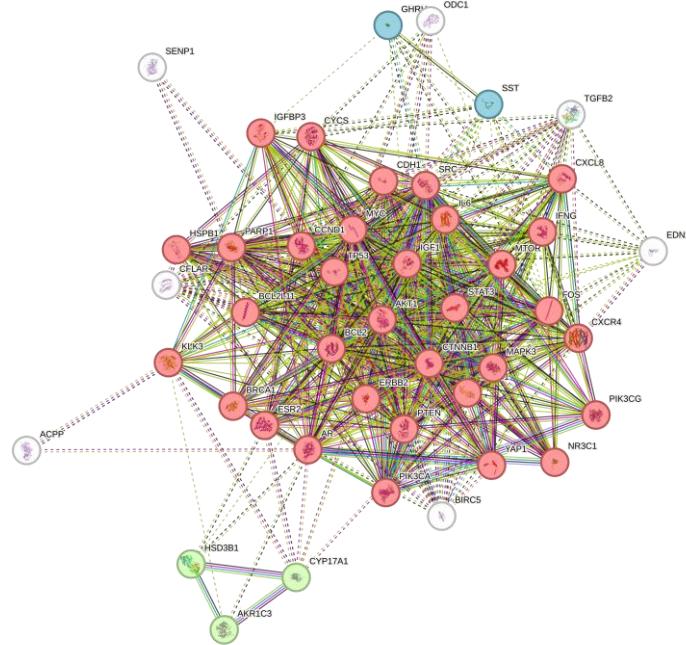
Hal ini selaras dengan penelitian oleh Wiarti dkk (2024) telah melakukan penelitian tentang “*In Silico Molecular Docking Senyawa Aktif Daun Bungur (*Lagertroemia Speciosa* (L.)) Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat*”. Hasil penelitian menunjukkan bahwa oleanolic acid dan senyawa aktif lainnya dari daun bungur memiliki potensi sebagai inhibitor reseptor androgen, yang berhubungan dengan pengobatan kanker prostat. Dalam penelitian, oleanolic acid menunjukkan nilai binding energi yang rendah, yang mengindikasikan potensi penghambatan yang baik terhadap reseptor androgen. Semakin kecil nilai binding energi, semakin besar potensi senyawa ini untuk menghambat reseptor androgen, sehingga dapat berkontribusi dalam pengobatan kanker prostat (Wiarti dkk, 2024).

5.8.5 Pembuatan Jejaring Interaksi Protein-Protein (PPI Network)

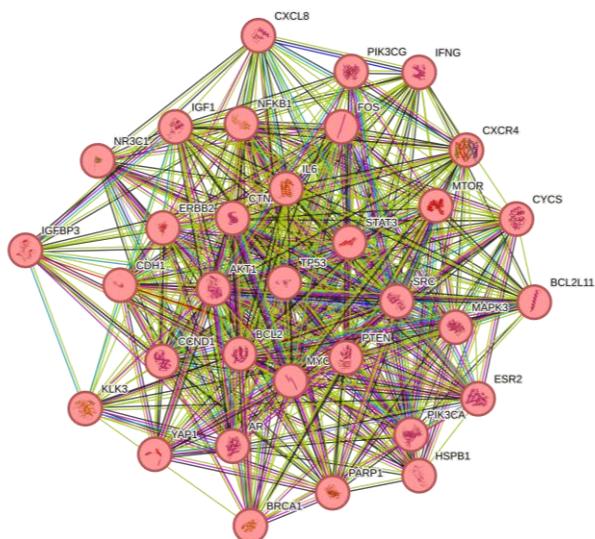
Analisis interaksi protein-protein dilakukan melalui *database STRING* dengan memasukkan 45 gen target dari hasil interseksi diagram venn. *STRING* adalah sumber komprehensif untuk interaksi protein-protein yang mencakup asosiasi fungsional dan interaksi fisik (Szklarczyk *et al.*, 2021). Hasil *STRING* 45

gen target diperoleh 45 *nodes* dan 536 *edges*, dimana *nodes* sebagai gen target dan *edges* sebagai interaksi yang terjadi. Dapat dilihat pada (Gambar 5.6). Kemudian hasil tersebut dilakukan clustering gen target yang paling berhubungan dengan jalur kanker prostat. Hasil cluster 1 diperoleh sebanyak 33 *nodes* dan 427 *Edges*, dimana 33 *nodes* tersebut merupakan gen target yang meliputi AKT1, AR, BCL2, BCL2L11, BRCA1, CCND1, CDH1, CTNND1, CXCL8, CXCR4, CYCS, ERBB2, ESR2, FOS, HSPB1, IFNG, IGF1, IGFBP3, IL6, KLK3, MAPK3, MTOR, MYC, NFKB1, NR3C1, PARP1, PIK3CA, PIK3CG, PTEN, SRC, STAT3, TP53, YAP1. Dapat dilihat pada (Gambar 5.7).

Tujuan dari Interaksi Protein-Protein (PPI) adalah untuk mengetahui bagaimana jenis gen target yang berbeda dalam senyawa akar *Panax ginseng* yang berhubungan satu sama lain dan dengan jalur biologis pengobatan kanker prostat. Temuan menunjukkan bahwa sejumlah zat, seperti Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, dan Oleanolic Acid, dapat berinteraksi dengan protein spesifik yang terlibat dalam proses biologis yang berkaitan dengan terapi kanker prostat. Selain itu, analisis jejaring PPI juga dapat digunakan untuk menyelidiki aktivitas biologis dengan mengamati anotasi fungsional dari *Gene Ontology* (GO) dan peningkatan jalur protein serta perannya dalam transduksi sinyal melalui KEGG (Tjandrawinata dkk, 2022).



Gambar 5.6 Jejaring Interaksi 45 protein-protein (45 Nodes, 536 Edges, PPI enrichment p-value: < 1.0e-16)



Gambar 5.7 Jejaring interaksi protein-protein hasil pengclusteran terkait *Panax ginseng* dan kanker prostat (33 Nodes, 427 Edges, PPI enrichment p-value: < 1.0e-16)

Edges atau interaksi yang digambarkan dalam bentuk garis penghubung memiliki warna berbeda dimana setiap warna memiliki arti yang berbeda. Warna ungu dan biru muda menjelaskan sumber dari penjelasan gen target, dimana

warna ungu menjelaskan bahwa gen target ditentukan secara eksperimental dan biru muda menjelaskan bahwa gen target berasal dari database yang dikurasi. Warna biru, merah dan hijau menjelaskan mengenai interaksi gen target, dimana warna biru menjelaskan bahwa gen tersebut bergantung pada protein lain sebagai mitra yang saling berpengaruh, warna merah menjelaskan interaksi yang dapat mengakibatkan fusi gen atau penyimpangan genom, dan warna hijau menjelaskan lingkungan gen target atau gen yang memiliki karakteristik yang terkait. Warna ungu muda, hitam dan kuning merupakan keterangan lain, dimana warna ungu muda merupakan homolog protein, warna hitam merupakan gen target dengan pola ekspresi yang serupa, dan warna kuning menjelaskan sumber dari penamaan gen target (Otasek *et al.*, 2019).

5.8.6 Analisis jalur persinyalan *pathway* melalui *Gene Ontology* dan KEGG

Salah satu komponen utama dari penelitian ini adalah analisis jalur sinyal KEGG *Pathway* pada kanker prostat, yang bertujuan untuk mengidentifikasi dan meneliti jalur-jalur yang terkait dengan kanker prostat. Untuk melihat *gen ontology* yang meliputi proses biologis, fungsi molekuler, komponen seluler, dan jalur sinyal terkait *Panax ginseng* yang berhubungan dengan kanker prostat, maka 33 protein atau gen target yang diperoleh melalui pengelompokan pada tahap analisis PPI di STRING diperiksa lebih lanjut. Proses biologis adalah proses yang dilakukan oleh satu atau sekelompok molekul, dan di mana gen yang berkontribusi. Fungsi molekuler produk gen adalah aktivitas biokimianya, dan komponen selulernya adalah lokasi di dalam sel di mana produk gen tersebut aktif (Ashburner *et al.*, 2000).

Hasil ontologi gen dari database STRING memberikan penjelasan

mengenai *count in network*, *strength* dan *false discovery rate*. *Count in network* menerangkan angka pertama menunjukkan jumlah protein dalam jaringan, sedangkan angka kedua menunjukkan jumlah total protein dalam jaringan. *Strength* menerangkan sejauh mana gen target dapat memberikan efek, semakin besar angkanya, semakin kuat gen target. *False discovery rate* menerangkan bahwa tingkat kesalahan suatu prediksi aktivitas (Zhao *et al.*, 2020).

Tabel 5.8 Proses biologi gen target *Panax ginseng* dan kanker prostat

Go-term	Description	Count in network	Strength	False discovery rate
GO:0050847	Progesterone receptor signaling pathway	2 of 9	2.12	0.0031
GO:0060736	Prostate gland growth	2 of 12	2.0	0.0048
GO:0038128	ERBB2 signaling pathway	2 of 18	1.82	0.0089
GO:0097192	Extrinsic apoptotic signaling pathway in absence of ligand	2 of 36	1.52	0.0263
GO:0050810	Regulation of steroid biosynthetic process	3 of 70	1.41	0.0048
GO:2001233	Regulation of apoptotic signaling pathway	14 of 365	1.36	1.81e-13
GO:0000165	MAPK cascade	7 of 219	1.28	4.27e-06
GO:0097193	Intrinsic apoptotic signaling pathway	5 of 166	1.25	0.00028
G0:0048009	Insulin-like growth factor receptor signaling pathway	3 of 17	2.02	0.00016
GO:0060769	Positive regulation of epithelial cell proliferation involved in prostate gland development	2 of 3	2.6	0.00073
GO:1902253	Regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway by p53 class mediator	3 of 32	1.75	0.00073
GO:0060742	Epithelial cell	2 of 11	2.04	0.0042

differentiation involved
in prostate gland
development

Hasil proses biologi menjelaskan bahwa seluruh proses biologi berhubungan dengan kanker prostat, dimana *Progesterone receptor signaling pathway* menunjukkan profil yang baik yaitu memiliki 2 protein dari 9 protein dengan kekuatan yang paling besar yaitu 2.12 dan kesalahan yang kecil yaitu 0.0031. Penelitian yang dilakukan oleh Grindstad *et al* (2018) menjelaskan bahwa jalur persinyalan reseptor progesteron mengacu pada proses biologis yang diprakarsai oleh pengikatan progesteron pada reseptornya, terutama reseptor progesteron A (PGRA) dan reseptor progesteron B (PGRB). Progesteron berikatan dengan reseptor progesteron, yang menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor. Reseptor yang diaktifkan akan berpindah ke nukleus, di mana ia dapat berikatan dengan sekuens DNA tertentu yang dikenal sebagai elemen respons progesteron (PRE). Pengikatan reseptor progesteron ke elemen respons progesteron mengatur transkripsi gen target, yang memengaruhi berbagai proses seluler seperti proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis (Grindstad *et al.*, 2018).

Tabel 5.9 Fungsi molekuler gen target Panax ginseng dan kanker prostat

Go-term	Description	Count in network	Strength	False discovery rate
GO:0030331	Nuclear estrogen receptor binding	3 of 41	1.64	0.0086
GO:0004879	Nuclear receptor activity	4 of 13	1.65	0.00099
GO:0061629	RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding	8 of 353	1.09	7.62e-05
GO:0000978	RNA polymerase II	9 of 1196	0.65	0.0151

Go-term	Description	Count in network	Strength	False discovery rate
<i>cis-regulatory region sequence-specific DNA bindi</i>				
GO:0008013	Beta-catenin binding	3 of 89	1.3	0.0477
GO:0000987	Cis-regulatory region sequence-specific DNA binding	10 of 1218	0.69	0.0046
GO:0098772	Molecular function regulator activity	13 of 1960	0.6	0.0025

Hasil fungsi molekuler menjelaskan bahwa seluruh fungsi molekuler berhubungan dengan kanker prostat, dimana *Nuclear receptor activity* menunjukkan profil yang baik yaitu memiliki 4 protein dari 13 protein dengan kekuatan yang paling besar yaitu 1.65 dan kesalahan yang kecil yaitu 0.00099. Reseptor nuklir (NR) memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi gen dan proses seluler yang dapat memengaruhi perkembangan dan perkembangan kanker prostat. Banyak NR diaktifkan oleh ligan endogen, seperti steroid dan retinoid. NR berfungsi sebagai faktor transkripsi yang setelah pengikatan ligan, mengalami perubahan konformasi. Hal ini memungkinkan ligan untuk berpindah ke dalam nukleus dan berikatan dengan sekuen DNA tertentu, mengatur ekspresi gen target yang terlibat dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis sel. Misalnya, reseptor asam retinoat (RAR) dapat menghambat pensinyalan reseptor androgen (AR) dengan bersaing untuk mendapatkan tempat pengikatan, sehingga memberikan efek antionkogenik pada sel kanker prostat. NR spesifik, seperti RAR β dan RAR γ , telah terbukti menurunkan regulasi jalur onkogenik. Aktivitas mereka dapat menyebabkan penurunan proliferasi sel dan pertumbuhan tumor pada model kanker prostat, yang menyoroti potensi mereka sebagai target

terapeutik (Shiota *et al.*, 2019).

Tabel 5.10 Komponen seluler gen target *Panax ginseng* dan kanker prostat

Go-term	Description	Count in network	Strength	False discovery rate
GO:0005944	Phosphatidylinositol 3-kinase complex, class IB	2 of 4	2.47	0.0052
GO:0005654	Nucleoplasm	19 of 4169	0.43	0.0017
GO:0005694	Chromosome	11 of 1850	0.55	0.0118
GO:0019898	Extrinsic component of membrane	7 of 323	1.11	0.0010
GO:0090575	RNA polymerase II transcription regulator complex	5 of 256	1.07	0.073

Hasil komponen molekuler menjelaskan bahwa seluruh komponen molekuler berhubungan dengan kanker prostat, dimana Phosphatidylinositol 3-kinase complex, class IB menunjukkan profil yang baik yaitu memiliki 2 protein dari 4 protein dengan kekuatan yang paling besar yaitu 2.47 dan kesalahan yang kecil yaitu 0.0052. Kompleks phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) kelas IB, khususnya isoform p110 γ , dikaitkan dengan tumorigenesis dan dapat berkontribusi pada perkembangan kanker prostat. Pada kanker prostat, disregulasi jalur pensinyalan PI3K sering dikaitkan dengan hilangnya gen penekan tumor PTEN. Hilangnya aktivitas PTEN secara somatik, yang dapat terjadi melalui mutasi gen atau pembungkaman epigenetik, dikaitkan dengan skor Gleason yang lebih tinggi, prognosis yang lebih buruk, dan peningkatan metastasis. Kehilangan ini menyebabkan peningkatan aktivitas jalur PI3K, termasuk yang melibatkan isoform p110 γ . Aktivasi jalur PI3K yang menyimpang, termasuk PI3K kelas IB, berkontribusi pada proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker prostat. Jalur ini

memungkinkan sel tumor untuk menghindari apoptosis dan meningkatkan kemampuan invasifnya, yang sangat penting untuk perkembangan kanker (Akinleye *et al.*, 2019).

Tabel 5.11 KEEG pathway gen target *Panax ginseng* dan kanker prostat

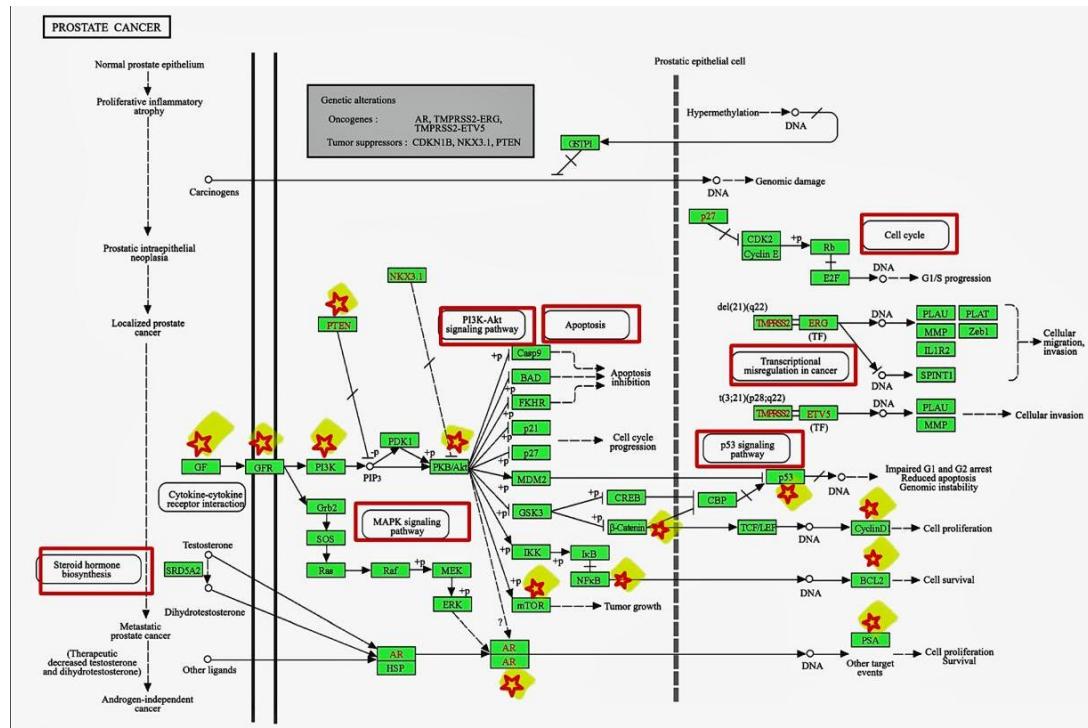
Go-term	Description	Count in network	Strength	False discovery rate
hsa05215	Prostate cancer	14 of 97	1.94	1.45e-21
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	12 of 77	1.97	6.03e-19
hsa04010	MAPK signaling pathway	9 of 286	1.27	5.39e-09
hsa04668	TNF signaling pathway	6 of 111	1.51	1.71e-07
hsa04215	Apoptosis - multiple species	3 of 30	1.78	7.33e-05
hsa04115	p53 signaling pathway	7 of 72	1.76	3.53e-10
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	16 of 349	1.44	4.43e-18
hsa04210	Apoptosis	10 of 131	1.66	2.95e-13
hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	9 of 158	1.53	5.01e-11
hsa04370	VEGF signaling pathway	5 of 56	1.73	2.34e-07
hsa04150	mTOR signaling pathway	6 of 150	1.38	8.14e-07
hsa04064	NF-kappaB signaling pathway	4 of 101	1.37	8.80e-05
hsa04310	Wnt signaling pathway	4 of 154	1.19	0.00040

Hasil KEGG Pathway menjelaskan bahwa jalur persinyalan *Prostat cancer* memiliki profil yang paling baik dimana terdapat 14 protein dari total 97

protein, memiliki kekuatan yang besar yaitu 1.94 dan tingkat kesalahan yang kecil yaitu 1.45e-21. KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) adalah basis data komprehensif yang menyediakan informasi tentang jalur biologis, termasuk jalur metabolisme, jalur pensinyalan, dan jalur penyakit (Kanehisa dan Goto, 2000). Kanker prostat merupakan pertumbuhan sel abnormal di jaringan prostat, yang disebabkan karena pertumbuhan dan perkembangan yang tidak terkendali dari sel – sel kelenjar prostat (Pamungkas, 2021).

5.8.7 Analisis Jalur Persinyalan Kanker Prostat

Salah satu komponen penting dalam penelitian ini adalah analisis jalur persinyalan KEGG *Pathway* pada kanker prostat yang bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis *pathway* apa saja yang berhubungan dengan kanker prostat. Berdasarkan hasil dari KEGG *Pathway* melalui STRING menjelaskan bahwa gen target hasil clustering, sebanyak 33 memiliki jalur persinyalan dengan gen target paling banyak yaitu jalur *Prostate Cancer Pathway* (hsa 05215) dengan nilai *count in network* 19 of 97 yang memiliki sebanyak 13 gen target dapat dilihat pada gambar 5.8. Selain itu, jalur persinyalan lain yang berhubungan dengan kanker prostat adalah EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance dapat dilihat pada gambar 5.9.



Gambar 5.8 *Prostate Cancer Pathway* (hsa 05215)

Pada jalur persinyalan *Prostate Cancer Pathway* (hsa 05215), sebanyak 13 gen target *Panax ginseng* yang terkait kanker prostat meliputi PTEN, GF/IGF1, GFR/ERBB2, PI3K/PI3CA, PKB/Akt/Akt1, AR, mTOR/MTOR, NFKB/NFKB1, β-Catenin/CTNNB1, p53/TP53, CyclinD1/CCND1, BCL2, PSA/KLK3. Gen target tersebut terdapat beberapa jalur yang memiliki potensi besar terhadap pengobatan kanker prostat, meliputi PI3K-Akt Signaling Pathway, MAPK Signaling Pathway, Apoptosis, P53 Signaling Pathway, Transcriptional Misregulation In Cancer, Cell Cyle, Cytokine-cytokine Receptor Interaction, dan Steroid Hormone Biosynthesis.

Jalur pensinyalan PI3K-Akt adalah jalur onkogenik yang bertanggung jawab atas migrasi, proliferasi, dan resistensi obat pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker prostat. Ini meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker prostat,

mencegah apoptosis, meningkatkan perkembangan siklus sel dan laju proliferasi, merangsang transisi epitel-mesenkim (EMT), meningkatkan metastasis, dan memediasi resistensi obat sekaligus mengurangi sensitivitas radio sel tumor prostat. Senyawa anti-kanker dapat menekan jalur pensinyalan ini untuk mengganggu perkembangan kanker prostat. Yang secara khusus menargetkan protein Akt (AKT1), komponen kunci dari jalur pensinyalan PI3K / Akt. Inhibitor ini mampu menekan pensinyalan PI3K / Akt / mTOR, yang signifikan dalam terapi kanker (Rascio *et al.*, 2021). Terdapat 3 komponen gen target yang terlibat dalam jalur pensinyalan PI3K-Akt meliputi PIK3CA, PTEN, dan AKT1. Gen PIK3CA mengkode subunit katalitik p110 α dari kelas I phosphoinositide 3-kinase (PI3K) yang terlibat dalam jalur pensinyalan PI3K / Akt, yang merupakan salah satu jalur pensinyalan utama dalam sel yang mengatur berbagai proses biologis, termasuk pertumbuhan sel, proliferasi, dan kelainan. Hal ini selaras dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Shorning *et al* (2020) yang memberikan bukti inaktivasi p110 α pada sel kanker prostat p110 α tinggi menekan PI3K/Akt pensinyalan dan menghambat proliferasi sel, menunjukkan bahwa inhibitor p110 α terbukti memiliki terapi kemanjuran terhadap kanker prostat (Shorning *et al.*, 2020).

PTEN adalah lipid atau protein fosfatase yang telah terbukti secara negatif mengatur jalur PI3K/Akt dengan mendefosforilasi fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfat (PIP3) kembali ke fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2), sehingga mengganggu perkembangan sel tumor pada kanker prostat. Selain itu, defisiensi PTEN menyebabkan aktivasi Akt pada tumor prostat, yang kemudian

menstimulasi angiogenesis (Hashemi *et al.*, 2023; Shorning *et al.*, 2020). Akt membentuk subfamili protein kinase serin atau treonin yang memiliki fungsi seluler yang tumpang tindih dan berbeda untuk mengatur berbagai proses seluler selama homeostasis jaringan normal dan transformasi sel. Aktivitas PIP3 mempercepat interaksi antara PDK-1 (protein kinase-1 yang bergantung pada 3-fosfoinositida) dan Akt, mempromosikan fosforilasi dan aktivasi Akt yang menghasilkan berbagai proses seluler seperti proliferasi sel, migrasi, sintesis protein, dan kelangsungan hidup sel (Shorning *et al.*, 2020).

Jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) adalah keluarga kaskade protein kinase yang memainkan peran penting dalam berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Pertumbuhan tumor dapat diakibatkan oleh peningkatan kelangsungan hidup dan proliferasi sel yang disebabkan oleh aktivasi jalur MAPK. Penelitian menunjukkan bahwa transformasi ganas sel prostat normal bergantung pada jalur tersebut (Rodríguez *et al.*, 2012). Jalur MAPK, termasuk p38 dan ERK, adalah kaskade pensinyalan penting yang memediasi respons seluler terhadap berbagai rangsangan, termasuk sitokin. Sitokin seperti IL-6 dapat mengaktifkan jalur MAPK, mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker dalam kondisi yang resisten terhadap hormon. IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang terlibat dalam respons imun, inflamasi, dan hematopoiesis. Ketika IL-6 berikatan dengan reseptornya, IL-6 mengaktifkan peningkatan ekspresi sitokin inflamasi, seperti TNF-alfa yang pada akhirnya mengarah pada fosforilasi dan aktivasi protein MAPK. Gen target IGF 1 (Hakuno dan Takahashi, 2018), ERBB2 (Hynes dan MacDonald, 2009),

dan CCND1(Pereira *et al.*, 2014) juga melibatkan jalur sinyal MAPK dan PI3K-AKT, yang dapat memengaruhi berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Zeng & Harris, 2014; Klemm *et al.*, 2017; Rose-Jhon, 2020).

Apoptosis pada sel epitel prostat dapat diinduksi oleh jalur mitokondria (intrinsik), atau reseptor kematian (ekstrinsik). Jalur apoptosis ekstrinsik diinisiasi oleh aktivasi reseptor kematian yang termasuk dalam keluarga faktor nekrosis tumor (TNF) yaitu TNFRSF1A, FAS (CD95, atau APO-1), reseptor TNFSF10 / TRAIL TNFRSF10A / DR4, TNFRSF10B / DR5, TNFRSF25 / DR3 dan TNFRSF21 / DR6. Ketika terikat oleh ligan mereka, reseptor kematian mengelompok untuk membentuk kompleks pensinyalan pemicu kematian (DISC) yang mengaktifkan *caspase* inisiator 8 dan 10. *Caspase* 8 dan 10 yang aktif kemudian mengaktifkan caspase efektor 3, 6 dan 7 yang membelah substrat yang menghasilkan apoptosis. Jalur apoptosis ekstrinsik dapat dihambat oleh protein CFLAR / FLIP (Verbrugge *et al.*, 2010; Mongiat *et al.*, 2007).

Pada kanker prostat, protein keluarga BCL-2, memainkan peran penting dalam mengatur apoptosis, membantu sel kanker melawan kematian sel terprogram. Pada kanker prostat, peningkatan ekspresi BCL2 sering diamati setelah ablasi androgen, yang merupakan strategi pengobatan yang umum. Pada kanker prostat, anggota utama keluarga ini termasuk BCL2, BCL2L1/BCLXL, MCL1, BAX, BAK, BAD, BCL2L11/BIM, BBC3/PUMA, PMAIP1/NOXA, BIK, dan BID. Protein-protein ini terlibat dalam jalur mitokondria apoptosis dan signifikan dalam konteks resistensi terapi dan penargetan dalam pengobatan

kanker prostat. Peningkatan regulasi ini dianggap sebagai mekanisme kompensasi oleh sel epitel prostat untuk melawan apoptosis dan memfasilitasi transisi menuju kemandirian androgen, yang menandakan kanker prostat stadium lanjut. Selain itu, ekspresi BCL2 berkorelasi negatif dengan pensinyalan reseptor androgen (AR), yang menunjukkan bahwa upregulasinya dapat berkontribusi pada resistensi terapi dan perkembangan menjadi kanker prostat yang resisten terhadap pengebirian (CRPC) (Ali *et al.*, 2021).

P53 *Signaling Pathway* berperan penting dalam respons seluler terhadap stres, seperti kerusakan DNA dan sinyal onkogenik. Gen TP53 mengkode protein p53, yang bertindak sebagai faktor transkripsi yang mengatur beragam gen target yang terlibat dalam proses seperti apoptosis, penghentian siklus sel, dan perbaikan DNA (Park *et al.*, 2016). Protein p53 sering disebut sebagai "*guardian of the genome*" karena perannya dalam menjaga integritas genom (Borrero *et al.*, 2021). Selain itu p53 adalah protein tumor suppressor yang berfungsi menginisiasi respons seluler yang sesuai, termasuk perbaikan DNA atau apoptosis (kematian sel) jika kerusakan terlalu parah. Perkembangan kanker sangat erat kaitannya dengan aktivitas p53 yang tidak normal. Salah satu faktor kunci dalam menghentikan perkembangan sel yang tidak terkendali adalah jalur pensinyalan p53. Oleh karena itu, jalur ini dapat menjadi target dalam pengobatan kanker prostat (Shen *et al.*, 2023). Komponen gen target yang terlibat dalam jalur pensinyalan p53 adalah CCND1. CCND1 diatur oleh p53, yang dapat menghambat ekspresinya sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Ketika p53 diaktifkan, hal ini dapat menyebabkan penurunan kadar Cyclin D1, sehingga

memperlambat siklus sel dan memberikan waktu untuk perbaikan DNA (Rocha *et al.*, 2003).

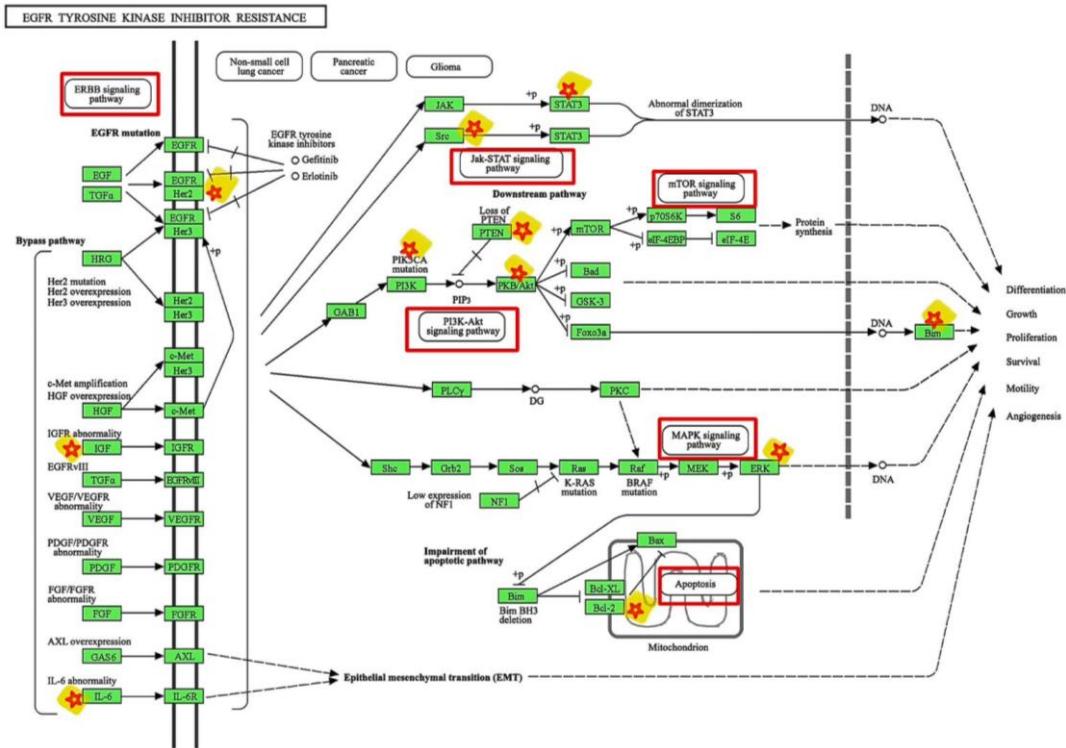
Transcriptional misregulation in cancer mengacu pada kontrol abnormal ekspresi gen yang berkontribusi terhadap perkembangan dan perkembangan tumor. Perubahan genetik termasuk mutasi faktor transkripsi, modifikasi epigenetik, dan disregulasi sistem pensinyalan dapat menyebabkan hal ini. Perubahan ini dapat menyebabkan gen penekan tumor dibungkam atau onkogen diekspresikan secara berlebihan, yang pada akhirnya akan mendorong perilaku ganas seperti proliferasi, sel yang tidak terkendali, penghindaran apoptosis, dan metastasis (Yuan *et al.*, 2021). *Cell cycle* pada kanker prostat dipengaruhi oleh berbagai jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan kelangsungan hidup sel. Jalur utama meliputi jalur PI3K/PTEN/Akt/mTOR, yang mendorong pertumbuhan sel dan perkembangan siklus, serta pensinyalan reseptor androgen (AR), yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker. Cyclin, khususnya cyclin D (CCND1) dan siklin A1, memainkan peran penting dalam mengatur fase siklus sel dan sering kali mengalami disregulasi pada kanker prostat. Cyclin D berperan penting dalam mengatur fase siklus sel, terutama dalam transisi dari fase G1 ke S. Ia terlibat dalam perakitan kompleks CDK4/cyclin D1 aktif, yang penting untuk fosforilasi penekan tumor retinoblastoma (RB), yang mengarah ke perkembangan fase S. Pada kanker prostat, regulasi cyclin D sering terganggu, yang dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit dan kemampuan sel kanker untuk melewati kebutuhan androgen, sehingga memengaruhi proliferasi sel dan respons terhadap terapi (Balk dan Knudsen., 2008). Selain itu, gen target p53 memainkan

peran penting dalam mengatur siklus sel dengan menginduksi ekspresi penghambat CDK p21 Cip1. Ketika diaktifkan, p53 dapat menyebabkan kadar p21 Cip1 yang tinggi, yang menurunkan aktivitas CDK2 dan mencegah fosforilasi protein retinoblastoma (RB). Hal ini mengakibatkan terhentinya perkembangan siklus sel, terutama menghentikan transisi dari fase G1 ke S sebagai respons terhadap sinyal kerusakan DNA (Balk dan Knudsen., 2008).

Cytokine-cytokine Receptor Interaction adalah protein kecil (~5-20 kDa) yang memainkan peran penting dalam pensinyalan sel. Pada kanker prostat, sitokin dapat memengaruhi pertumbuhan tumor, metastasis, dan lingkungan mikro tumor. Reseptor sitokin adalah protein pada permukaan sel yang berikatan dengan sitokin. Pengikatan ini memicu berbagai jalur pensinyalan intraseluler yang dapat menyebabkan perubahan perilaku sel, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Sitokin Utama yang Terlibat dalam Kanker Prostat yaitu IL-6 (Interleukin-6) yang dapat meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker prostat. Hal ini sering dikaitkan dengan penyakit lanjut dan prognosis yang buruk. Pengikatan sitokin pada reseptornya akan mengaktifkan jalur pensinyalan oleh *Janus Kinase* (JAK), adalah kinase tirosin yang terkait dengan domain sitoplasma reseptor sitokin dan *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT), adalah faktor transkripsi yang diaktifkan oleh fosforilasi oleh JAK. JAK/STAT umumnya diaktifkan oleh IL-6 dan IL-10, yang mengarah pada transkripsi gen yang mendorong kelangsungan hidup dan proliferasi (Adekoya dan Richardson, 2020).

Steroid Hormone Biosynthesis sangat penting dalam kanker prostat karena

androgen, terutama testosteron sangat penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker prostat. *Role of Androgen Deprivation Therapy* (ADT) adalah pengobatan utama untuk kanker prostat, yang secara signifikan memengaruhi biosintesis hormon steroid. Terapi ini bertujuan untuk menekan pertumbuhan tumor dengan mengurangi kadar androgen, yang sangat penting untuk kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker prostat (Feng *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan Feng *et al* (2021) menemukan hubungan antara kadar hormon steroid dan gangguan tidur pasien yang menerima ADT melaporkan insiden gangguan tidur yang lebih tinggi, yang berkorelasi dengan perubahan metabolit hormon steroid, khususnya androstenedion sulfat. Hal ini menunjukkan bahwa biosintesis hormon steroid tidak hanya memengaruhi perkembangan kanker, tetapi juga berkontribusi pada efek samping terkait pengobatan seperti kelelahan dan disfungsi tidur (Feng *et al.*, 2021).



Gambar 5.9 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance (hsa01521)

Pada jalur persinyalan yang ke-2 berpotensi juga terhadap gen target kanker prostat yaitu, *EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance* (hsa01521), dengan nilai *count in network* 12 of 77 sebanyak 11 gen target *Panax ginseng* yang terkait kanker prostat meliputi HER2/ERBB2, IGF/IGF1, IL6, SRC, STAT3, PTEN, PI3K/PIK3CA, BIM/BCL2L11, PKB/Akt/Akt1, ERK/MAPK3, dan BCL2. Gen target tersebut terdapat beberapa jalur yang memiliki potensi besar terhadap pengobatan kanker prostat, meliputi PI3K-Akt *Signaling Pathway*, MAPK *Signaling Pathway*, Apoptosis, JAK-STAT *signaling pathway*, mTOR *signaling pathway*, dan ERBB *signaling pathway*.

Jalur pensinyalan PI3K-Akt adalah jalur onkogenik yang bertanggung jawab atas migrasi, proliferasi, dan resistensi obat pada berbagai jenis kanker, termasuk

kanker prostat (Rascio *et al.*, 2021). Terdapat 3 komponen gen target yang terlibat dalam jalur pensinyalan PI3K-Akt meliputi PIK3CA, PTEN, dan AKT1. Jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) adalah keluarga kaskade protein kinase yang memainkan peran penting dalam berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis (Rodríguez *et al.*, 2012). Komponen gen target yang terlibat dalam jalur persinyalan MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) adalah IL6. Proliferasi sel dan kematian sel seimbang di semua jaringan normal organisme multiseluler. Kematian sel yang normal ini, yang sangat penting untuk perkembangan dan kesehatan sel, disebut. Pada kanker prostat, protein keluarga BCL-2, memainkan peran dominan dalam mengatur apoptosis apoptosis (Vitale *et al.*, 2024).

Transduser sinyal Janus kinase (JAK) dan aktivator jalur transkripsi (JAK-STAT) adalah jalur yang dilestarikan secara evolusioner jalur pensinyalan yang berfungsi dalam beberapa fisiologis penting proses, termasuk hematopoiesis, diferensiasi, metabolisme, dan modulasi kekebalan tubuh. Secara struktural, jalur JAK-STAT melibatkan reseptor transmembran, sitosol terkait reseptor tirosin kinase (yaitu JAK), dan transduser sinyal dan aktivator transkripsi (yaitu STATs). Famili protein JAK terdiri dari empat anggota yaitu JAK1, JAK2, JAK3, dan TYK2. Famili protein STAT terdiri dari tujuh protein yaitu STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, dan STAT6. Pada kanker, jalur ini sering kali mendorong proses seperti proliferasi sel, invasi, metastasis, dan penghindaran kekebalan. Misalnya, STAT3, protein dalam jalur ini sering bermutasi dan diaktifkan secara berlebihan pada banyak jenis kanker, yang mengarah pada

peningkatan pertumbuhan dan kelangsungan hidup tumor (Xue *et al.*, 2023).

Mechanistic target of rapamycin (mTOR) adalah serine/threonine kinase yang berperan penting dalam mengatur pertumbuhan, proliferasi, metabolisme, dan kelangsungan hidup sel. mTOR ada dalam dua kompleks yang berbeda, mTORC1 dan mTORC2, yang memiliki fungsi dan mekanisme pengaturan yang berbeda. mTORC1 sensitif terhadap rapamycin dan terlibat dalam mengatur pertumbuhan sel, autophagy, dan translasi protein dengan memfosforilasi substrat seperti ULK1, S6K, dan 4EBP1. Sebaliknya, mTORC2 umumnya tidak sensitif terhadap rapamycin dan memainkan peran penting dalam mengatur aktivitas AKT, yang sangat penting untuk kelangsungan hidup dan metabolisme sel. Jalur mTOR, melalui kompleksnya (mTORC1 dan mTORC2) mengatur berbagai proses seluler, termasuk yang dimediasi oleh ERBB2. Misalnya, mTORC1 diketahui meningkatkan sintesis protein dan pertumbuhan sel, yang juga dipengaruhi oleh pensinyalan ERBB2. Gen-gen ini menyandikan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia ERBB2 yang merupakan komponen penting dari jalur pensinyalan yang mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel (Shorning *et al.*, 2020).

ERBB signaling pathway adalah jaringan protein penting yang memainkan peran penting dalam komunikasi sel, pertumbuhan, dan kelangsungan hidup sel. Famili ERBB mencakup beberapa reseptor tirosin kinase, dengan ErbB-2 sebagai protein yang menonjol. Tidak seperti reseptor ERBB lainnya, ErbB-2 tidak memiliki ligan yang diketahui dan diaktifkan terutama melalui heterodimerisasi dengan anggota keluarga ERBB lainnya, yang penting untuk fungsi

pensinyalannya. Jalur pensinyalan ERBB berinteraksi secara dinamis dengan pensinyalan reseptor androgen (AR). Aktivasi ErbB-2 dapat meningkatkan pensinyalan AR, yang sangat penting untuk pertumbuhan sel kanker prostat, terutama pada kasus-kasus yang resisten terhadap pengebiriran (Miller *et al.*, 2019).

5.9 Integrasi Penelitian dengan Kajian Al-Qur'an

Allah yang melalui malaikat Jibril mewahyukan kalam-kalamnya kepada kekasihnya dan disampaikan kepada umat islam untuk mengimaninya. Kalam-kalam tersebut tertulis dengan susunan rapih dan penggunaan bahasa yang sangat indah dan tinggi dalam kitab suci Al-quran. Kitab suci terakhir untuk umat terakhir yang dipimpin oleh nabi yang terakhir. Sang kitab yang kedudukannya lebih tinggi dari kitab-kitab sebelumnya. Didalamnya tertulis semua hal yang makhluknya butuhkan untuk pedomannya dalam menjalani kehidupan.

Didalam Al-Qur'an surat Al-Hijr ayat 19 Allah SWT berfirman sebagaimana berikut.

وَالْأَرْضَ مَدَدْنَهَا وَالْقَيْنَاءِ فِيهَا رَوَاسِيٌّ وَأَنْبُشَتَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ مَوْزُونٌ

“Dan Kami telah menghamparkan bumi dan menjadikan padanya gunung-gunung serta Kami tumbuhkan di sana segala sesuatu menurut ukuran” (Q.S. Al-Hijr [14] : 19).

Dalam tafsir Quraish Shihab, dijelaskan bahwa kami telah menciptakan dan menghamparkan bumi ini untuk kalian sehingga menjadi luas terbentang dengan gunung-gunung yang kokoh. Kami pun menumbuhkembangkan, di bumi

ini, aneka ragam tanaman untuk kelangsungan hidup kalian. Dan Kami telah menetapkan tiap-tiap tanaman itu memiliki masa pertumbuhan dan penuaan tertentu, sesuai dengan kuantitas dan kebutuhan kalian. Demikian juga, Kami tetap menentukan bentuknya sesuai dengan penciptaan dan habitatnya.

Allah adalah Dzat yang sempurna dalam menciptakan tumbuhan sebagai anugerah untuk umat manusia. Ayat di atas mengisyaratkan kepada manusia untuk memanfaatkan tumbuhan dengan penuh pengertian, termasuk melalui penelitian mengenai manfaat-manfaatnya. Salah satu manfaat tumbuhan sebagai anugerah adalah penggunaannya sebagai bahan obat (Saepi, 2018). Hal ini dapat diinterpretasikan dalam bidang keilmuan terkini terkait dengan berbagai macam senyawa yang terkandung dalam masing-masing tumbuhan yang tumbuh di muka bumi ini pasti mempunyai jenis dan kadar yang bervariasi. Salah satu aspek yang dapat dikaji adalah dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam setiap tumbuhan disekitar kita, dengan kebesaran-Nya Allah memvariasikan beragam kandungan senyawa dari setiap tumbuhan bahkan dari setiap spesi bagian tumbuhan berpotensi memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang sangat bermanfaat. Melalui perantara metabolit sekunder ini Allah menjadikannya sebagai obat untuk segala penyakit baik sebagai pencegahan, pengobatan, maupun pemulihan sewaktu sakit. Melalui lafadz ini sekaligus Allah menegaskan bahwasanya sebagai manusia yang merupakan makhluk ciptaan-Nya yang paling sempurna, kita wajib mengimani-Nya dengan melihat alam sekitar kita sehingga dapat bertambah keimanan dan keyakinan kita kepada Allah SWT yang maha akan segalanya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil network farmakologi 45 gen target potensial dari 7 komponen senyawa yaitu Deoxyelephantopin, Daidzin, Androstenediol, Costunolide, 3beta-androstanediol, Ergosterol glucoside, Oleanolic Acid. Dari 45 gen target tersebut didapatkan 33 gen target yang paling potensial sebagai gen target terhadap kanker prostat berdasarkan hasil cluster pada PPI yaitu AKT1, AR, BCL2, BCL2L11, BRCA1, CCND1, CDH1, CTNND1, CXCL8, CXCR4, CYCS, ERBB2, ESR2, FOS, HSPB1, IFNG, IGF1, IGFBP3, IL6, KLK3, MAPK3, MTOR, MYC, NFKB1, NR3C1, PARP1, PIK3CA, PIK3CG, PTEN, SRC, STAT3, TP53, YAP1.
2. Diperoleh 24 senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* dalam beberapa golongan yang berbeda yakni, glikosida kumarin, fenol, isokumarin, alkohol primer, asam alkanadioat, sesquiterpenoid, asam karboksilat, glikosilosiflavon, alkaloid, steroid, seskuiterpen, asam oktadekatrienoat, asam fumarate, benzoquinone, asam linoleate, dan poliketida
3. Diperoleh senyawa mayor dalam ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yaitu Oleanolic Acid dengan % area terbesar yaitu 13.52%.
4. Jalur persinyalan dari senyawa metabolit dari ekstrak etanol 70% akar *Panax ginseng* yang berhubungan dengan kanker prostat adalah *Prostate Cancer*

Pathway yang terdiri 8 jalur meliputi PI3K-Akt *Signaling Pathway*, *MAPK Signaling Pathway*, Apoptosis, P53 *Signaling Pathway*, *Transcriptional Misregulation In Cancer*, *Cell Cyle*, *Cytokine-cytokine Receptor Interaction*, dan *Steroid Hormone Biosynthesis*.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan replikasi injeksi sampel pada penggunaan UPLC-QToF-MS/MS.
2. Perlu dilakukan elusidasi struktur terhadap senyawa-senyawa yang belum diketahui dan strukturnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [BPOM] Badan Pengawas Obat Dan Makanan. 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional. Jakarta: BPOM.
- Adekoya, T. O., & Richardson, R. M. 2020. Cytokines And Chemokines As Mediators Of Prostate Cancer Metastasis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(12), 4449.
- Asmah, N., Suniarti, D. F., Margono, A., Mas'ud, Z. A., & Bachtiar, E. W. 2020. Identification Of Active Compounds In Ethyl Acetate, Chloroform, And N-Hexane Extracts From Peels Of Citrus Aurantifolia From Maribaya, West Java, Indonesia. *Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 11(3), 107-112.
- Adelina, R. 2022. Kajian Repurposing Drug Sebagai Prioritas Metode Pengembangan Obat. *Pharmaceutical And Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 3(2): 83-90.
- Ashburner, M. 2000. Gene Ontology: Tool For The Unification Of Biology. *Nature Genetics*. 25(1) : 25–29.
- Afrilia, Y., Tamrin, T., Amien, E. R., & Kuncoro, S. 2023. Pengaruh Arah Irisan Dan Tingkat Ketebalan Irisan Jahe Terhadap Tingkat Kehalusan Tepung Jahe. *Jurnal Agricultural Biosystem Engineering*, 2(4): 524-531.
- Akhmad, D. M. 2020. Pengukuran Kemiripan Semantik Berbasis Graph Pada Gene Ontology. *Computatio: Journal Of Computer Science And Information Systems*. 4(2): 102–111.
- Akinleye, A., Avvaru, P., Furqan, M., Song, Y., & Liu, D. 2013. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitors As Cancer Therapeutics. *Journal Of Hematology & Oncology*, 6, 1-17.
- Alhawaris, A. 2023. Potency Of Borneo Endemic And Typical Plants As Anti-Cancer Medicines. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*, 5(1): 37-53.
- Ali, A., & Kulik, G. 2021. Signaling pathways that control apoptosis in prostate cancer. *Cancers*, 13(5), 937.
- Alimin, M., & Jeniyanti, N. P. R. 2024. Pengaruh Penggunaan Fiksasi Masker Paru Terhadap Ketepatan Terget Penyinaran Pada Kanker Paru Teknik Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Di Departemen Onkologi Radiasi Rumah Sakit Umum Jakarta. *Jurnal Ilmu Kesehatan Dan Gizi*, 2(1): 216-224.
- Andayani, N., Dan Julisafrida, L. 2020. Peranan Immunoterapi Pada Kanker Paru.

Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 20(2): 70-77.

- Andhiarto, Y., Andayani, R., & Ilmiyah, N. H. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Mimba (*Azadirachta Indica A. Juss.*) Dengan Metode Ekstraksi Perkolasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri. *Journal Of Pharmacy Science And Technology*, 2(1): 102-111.
- Angraini, N., Dan Desmaniar, P. 2020. Optimasi Penggunaan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Untuk Analisis Asam Askorbat Guna Menunjang Kegiatan Praktikum Bioteknologi Kelautan. *Jurnal Penelitian Sains*. 22(2): 69-75.
- Annisa, S., Musfiroh, I., Dan Indriati, L. 2020. Perbandingan Metode Analisis Instrument HPLC Dan UHPLC : Article Review. *Farmaka*. 17(3): 189-197.
- Apriali, K. D., Triana, E., Farhani, M. I., Khoirunnisa, A., Dan Nur'aini, Y. A. 2022. Studi Penambatan Molekul Dan Prediksi Admet Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera L.*) Sebagai Inhibitor Bace1 Pada Penyakit Alzheimer. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. Volume 12, Nomor 1: 58–67.
- AR, B. M., Hidayanto, E., & Richardina, V. 2018. Analisis Pengaruh Dosis Radiasi Eksternal Akumulasi Dosis Yang Diterima Petugas Radiasi Di Ruang Penyinaran Radioterapi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Youngster Physics Journal*, 7(2): 108-116.
- Ardiningtyas, S. A., & Arista, N. I. D. 2023. Kajian Metabolit Sekunder Tanaman Ginseng Korea Dan Indonesia Sebagai Peningkat Imun Tubuh. *Holistic: Journal Of Tropical Agriculture Sciences*, 1(1): 1-19.
- Arisanti, J. P., Saptarina, N., & Andarini, Y. D. 2020. Evaluasi Penggunaan Obat Kemoterapi Pada Penderita Kanker Payudara Di Rsup Dr. Seoradji Tirtonegoro Periode 2018. *Pharmaceutical Journal Of Islamic Pharmacy*, 4(2): 1-8.
- Arisandi, R., & Sukohar, A. 2016. Seledri (*Apium Graveolens L*) Sebagai Agen Kemopreventif Bagi Kanker. *Medical Journal Of Lampung University*, 5(2), 95-100.
- Ad-Dimasyqi, Al-Imam Ibnu Kasir, 2000, *Tafsir Ibnu Kasir Juz 1*, Bandung: Sinar Baru Algensindo
- Arwansyah, A. 2015. Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (Sarms) Pada Kanker Prostat. *Dinamika*, 5(2): 60-75
- Asrosi, M. R., Sutrisno., Dan Wijaya, H. W. 2020. Metanol Dan Etanol : Produksi, Karakterisasi, Eksplorasi, Dan Pemberdayaan Sumber Daya Alamnya. *Proceedings. At Jurusan Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu*

Pengetahuan Alam Universitas Negeri Malang.

- Athaillah, A., Pangondian, A., Chandra, P., & Husein, S. 2024. Edukasi Cara Ekstraksi Kandungan Senyawa Alami Dari Bahan Alam Dengan Metode Maserasi Di SMP Pahlawan Nasional Medan. *Jukeshum: Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 4(1): 147-151.
- Athari, S. Z., Karamouz, Z., Nourazar, M. A., Doustar, Y., & Anzabi, Y. 2023. Effect Of Hydro-Alcoholic Extract Of Panax Ginseng And Ampicillin Treatment In An Animal Model Of Listeria Monocytogenes-Induced Endocarditis. *Avicenna Journal Of Phytomedicine*, 13(2): 109-117
- Ati, V. R. B., Hajid Rahmadianto, M., & Munfiah, S. 2021. Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat (Studi Kasus Di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto). *Mandala Of Health*, 14(2): 67-73.
- Bachtiar, A. H. 2024. Scoping Review: Analisis Vasektomi Sebagai Faktor Risiko Kejadian Kanker Prostat. In *Bandung Conference Series: Medical Science*. 4(1).
- Balk, S. P., & Knudsen, K. E. 2008. AR, The Cell Cycle, And Prostate Cancer. *Nuclear Receptor Signaling*, 6(1), Nrs-06001.
- Baranauskaitė, J., Ockun, M. A., Uner, B., Gungor, B., Duman, G., Tas, C., & Yesilada, E. 2022. Development And In Vitro Characterization Of Pullulan Fast Dissolving Films Loaded With Panax Ginseng Extract, Antioxidant Properties And Cytotoxic Efficiency On Lung And Breast Cancer Cell Lines. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 76: 103701.
- Bashir, M. N. 2015. Epidemiology Of Prostate Cancer. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, 16(13): 5137-5141.
- Borrero, L. J. H., & El-Deiry, W. S. 2021. Tumor Suppressor P53: Biology, Signaling Pathways, And Therapeutic Targeting. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Reviews On Cancer*, 1876(1), 188556.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. 2018. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6): 394-424.
- Chang, Y. S., Seo, E. K., Gyllenhaal, C., & Block, K. I. 2003. Panax Ginseng: A Role In Cancer Therapy?. *Integrative Cancer Therapies*, 2(1): 13-33.
- Chawla, G., Dan Ranjan, C. 2016. Principle, Instrumentation, And Applications Of UPLC : A Novel Technique Of Liquid Chromatography. *Open Chemistry Journal*. 3(1): 1-16.

- Chen, L. F., Zhong, Y. L., Luo, D., Liu, Z., Tang, W., Cheng, W., Li, M. M. 2019. Antiviral Activity Of Ethanol Extract Of Lophatherum Gracile Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Journal Of Ethnopharmacology*, 24(8): 111-575.
- Chodidjah, C. 2009. Aspek Imunologik Pada Kanker Prostat. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 44(118): 1-14.
- Costantini, C., & Millard, F. 2011. Update On Chemotherapy In The Treatment Of Urothelial Carcinoma. *The Scientific World Journal*. 1(1): 1981-1994.
- Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Knox, J., Cawthorn, S., Saunders, C., Roche, N., Mansel, R. E., Minckwitz, G. V., Bonanni, B., Palva, T., & Howell, A. 2014. Anastrozole For Prevention Of Breast Cancer In High-Risk Postmenopausal Women (IBIS-II): An International, Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*. 383(9922): 1041-1048.
- Dyade G. K., Sawant R. L., Joshi H. A., Shinde A. D., Bandal R. S., Gadhwalekar S. V. 2020. A Novel Approach: Effect of polarity Index of mobile phase on Retention Time of Antihyperlipidemic Antihypertensive and Angiotensin inhibiting Drugs in RP-HPLC Method. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(7): 3065-3071. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00544.2
- Daniyal, M., Siddiqui, Z.A., Akram, M., Asif, H.M., Sultana, S., Khan, A., 2014. Epidemiology, Etiology, Diagnosis And Treatment Of Prostate Cancer. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, 15(22), 9575-9578.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Diktorat Jendral POM-Depkes RI.
- Dewi Ibrahim, M. S., Rostiana, O., & Khumaida, N. 2010. Pengaruh Umur Eksplan Terhadap Keberhasilan Pembentukan Kalus Embriogenik Pada Kultur Meristem Jahe (*Zingiber Officinale Rosc*). *Industrial Crops Research Journal*, 16(1): 37-42.
- Dickens, E., & Ahmed, S. 2018. Principles Of Cancer Treatment By Chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 36(3): 134-138.
- Dwi, D. K., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. 2020. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal Of Indonesian Medical Laboratory And Science (Joimedlabs)*, 1(1): 76–85.
- El-Din, H. M. A Et Al. 2016. Open Access Molecular Docking Based Screening Of Compounds Against VP40 From Ebola Virus. *Bioinformation*. Volume 12, Nomor 3: 192–196.

- Epidemiology, Etiology, Diagnosis And Treatment Of Prostate Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15: 9575–9578.
- Erlyn, P. 2016. Efektivitas Antibakteri Fraksi Aktif Serai (*Cymbopogon Citratus*) Terhadap Bakteri Streptococcus Mutans Syifa'. MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan. 6(2): 111–125.
- Fakih, T. M., Jannati, F. A., Meilani, A., Ramadhan, D. S. F., & Darusman, F. 2022. Studi In Silico Aktivitas Analog Senyawa Ziziphine Dari Bidara Arab (*Zizyphus Spina-Christi*) Sebagai Antivirus Sars-Cov-2 Terhadap Reseptor 3clpro. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 18(1): 70.
- Fan, W., Fan, L., Wang, Z., Mei, Y., Liu, L., Li, L., & Wang, Z. 2024. Rare Ginsenosides: A Unique Perspective Of Ginseng Research. *Journal Of Advanced Research*.
- Faqiha, A. F., Yen, Y., Indrawijaya, A., Suryadinata, A., Amiruddin, M., Dan Mutiah, R. 2022. Potensi Senyawa Nitazoxanide Dan Arbidol Sebagai Antivirus SARS-CoV-2 Terhadap Reseptor NSP5 (7BQY Dan 2GZ7) Dan ACE2 (3D0G Dan 1R4L). *J.Food Pharm.Sci.* 10(1): 570–583.
- Fardela, R., Analia, R., Maulida, A., Rena, S. R., Diyona, F., & Mardiansyah, D. Verification Of Brachytherapy Sources Against Ir-192 HDR Using Well Type Ionization Detectors At Universitas Andalas Hospital. *Jurnal Fisika Flux: Jurnal Ilmiah Fisika FMIPA Universitas Lambung Mangkurat*, 20(2): 175-184.
- Fauziyah, B. 2012. Analisis Kualitatif Fenilalanin Secara Kromatografi Kertas Dan Kromatografi Lapis Tipis. *Saintis*. 1(2).
- Feng, L. R., Barb, J. J., Allen, H., Regan, J., & Saligan, L. 2021. Steroid Hormone Biosynthesis Metabolism Is Associated With Fatigue Related To Androgen Deprivation Therapy For Prostate Cancer. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, 9, 642307.
- Forestryana, D., & Arnida, A. 2020. Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Jeruju (*Hydrolea Spinosa* L.). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(2): 113-124.
- Globocan Observatory W. Cancer Today - World. *Int Agency Res Cancer*. 2020: 876:2018–9.
- Globocan. 2020. New Global Cancer Data. *Global Cancer Control*.
- Grindstad, T., Richardsen, E., Andersen, S., Skjefstad, K., Rakae Khanehkenari, M., Donnem, T., & Busund, L. T. 2018. Progesterone Receptors In Prostate Cancer: Progesterone Receptor B Is The Isoform Associated With Disease Progression. *Scientific Reports*, 8(1), 11358.
- Guerrera, I. C., And Kleiner, O. 2005. Application Of Mass Spectrometry In

- Proteomics. *Bioscience Reports*. 25(2): 71–93.
- Guna, I. M. A. D., Putra, I. N. K., Dan Wiadnyani, A. A. I. S. 2020. Pengaruh Konsentrasi Etanol Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Rambusa (*Passiflora Foetida L.*) Menggunakan Metode Ultrasonic Assisted Extraction (UAE). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*. 9(3): 291-300.
- Habibi, A., Risqiyani, S. Z., & Putri, D. A. S. 2021. Potensi Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell) Dengan Target Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Termodifikasi CRISPR/Cas9 Sebagai Terapi Kanker Prostat. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1): 23-37.
- Hafsa, H., Alang, H., & Yusal, M. S. 2022. Peningkatan Pengetahuan "Penyakit Kanker Prostat" Pada Masyarakat Dusun Mapung Buttu Kecamatan Campalagian, Kabupaten Polewali Mandar: Increasing Knowledge Of "Prostate Cancer" In The Mapung Buttu Hamlet Community, Campalagian District, Polewali Mandar Regency. *KREATIF: Jurnal Pengabdian Masyarakat Nusantara*, 2(2): 01-06.
- Hakim, A. R., Dan Saputri, R. 2020. Narrative Review: Optimasi Etanol Sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid Dan Fenolik: Narrative Review: Optimization Of Ethanol As A Solvent For Flavonoids And Phenolic Compounds. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 6(1): 177-180.
- Hakim, A., Muti'ah, R., Aprinda, R., Suryadinata, A., Dan Maslakhah, F. N. 2018. Metabolite Profiling Bagian Akar, Batang, Daun, Dan Biji *Helianthus Annuus L.* Menggunakan UPLC-MS. 2(2): 64–81.
- Hakuno, F., & Takahashi, S. I. 2018. 40 Years Of IGF1: IGF1 Receptor Signaling Pathways. *Journal Of Molecular Endocrinology*, 61(1), T69-T86.
- Hamid, A. R. A. H. 2023. The Impact Of Covid-19 Pandemic On The Selection Of Prostate Cancer Treatment Among Urologist In Indonesia: A Survey Analysis. *Ejournal Kedokteran Indonesia*, 45-51.
- Handaratri, A. And Yuniati, Y. 2019. Kajian Ekstraksi Antosianin Dari Buah Murbei Dengan Metode Sonikasi Dan Microwave. *Reka Buana : Jurnal Ilmiah Teknik Sipil Dan Teknik Kimia*. 4(1).
- Handayani, H., Sriherfyna, F. H., & Yunianta, Y. 2016. Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Metode Ultrasonic Bath (Kajian Rasio Bahan: Pelarut Dan Lama Ekstraksi)[In Press Januari 2016]. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 4(1).
- Handayani, P. A., & Nurcahyanti, H. 2014. Ekstraksi Minyak Atsiri Daun Zodia (*Evodia Suaveolens*) Dengan Metode Maserasi Dan Distilasi Air. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan*, 3(1): 1-7.

- Hastuti, D., Rohadi, R., & Putri, A. S. (2018). Rasio n-heksana-etanol terhadap karakteristik fisik dan kimia oleoresin ampas jahe (*Zingiber majus rumph*) varietas emprit. *Jurnal Teknologi Pangan dan Hasil Pertanian*, 13(1), 41-56.
- Hardarani, N., & Dewi, I. 2019. Kandungan Antioksidan Umbi Bawang Dayak Di Lahan Gambut Landasan Ulin Utara Pada Umur Panen Yang Berbeda. In *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah* 4(1): 174-179.
- Hashemi, M., Taheriazam, A., Daneii, P., Hassanpour, A., Kakavand, A., Rezaei, S., & Samarghandian, S. 2023. Targeting PI3K/Akt Signaling In Prostate Cancer Therapy. *Journal Of Cell Communication And Signaling*, 17(3), 423-443.
- Hidayah, N., Hisan, A. K., Solikin, A., Irawati., Dan Mustikaningtyas, D. 2016. Uji Efektivitas Ekstrak Sargassum Muticum Sebagai Alternatif Obat Bisul Akibat Aktivitas *Staphylococcus Aureus*. *Journal Of Creativity Students*. 1(1): 1-9
- Hoffman, R. M., Lo, M., Clark, J. A., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Goodman, M., & Hamilton, A. S. 2017. Treatment Decision Regret Among Long-Term Survivors Of Localized Prostate Cancer: Results From The Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(20): 2306-2314.
- Hong, M Et Al. 2017. A Network-Based Pharmacology Study Of The Herb-Induced Liver Injury Potential Of Traditional Hepatoprotective Chinese Herbal Medicines. *Molecules*. 22(4): 1-14.
- Husna, F., Dan Mita, S. R. 2020. Identifikasi Bahan Kimia Obat Dalam Obat Tradisional Stamina Pria Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis. *Farmaka*.18(2) : 16-25.
- Hynes, N. E., & Macdonald, G. 2009. Erbb Receptors And Signaling Pathways In Cancer. *Current Opinion In Cell Biology*, 21(2), 177-184.
- Ibrahim, W. Et Al. 2016. Penggunaan Kulit Nanas Fermentasi Dalam Ransum Yang Mengandung Gulma Berkhasiat Obat Terhadap Konsumsi Nutrient Ayam Broiler. *Jurnal Agripet*. 6(2).
- Indarti, A. F., & Sekarutami, S. M. 2015. Tatalaksana Kanker Prostat. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 6(1).
- International Agency For Research On Cancer World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) World 2020. [Cited 2021 Februari 12]. Available From: <Https://Go.Iarc.Fr/Today/Data/Factsheets/Populations/900-World-Fact-Sheets.Pdf>.
- Jelita, S. F., Setyowati, G. W., Ferdinand, M., Zuhrotun, A., & Megantara, S. 2020. Uji Toksisitas Infusa Acalypha Simensis Dengan Metode Brine

- Shrip Lethality Test (Bslt). Jurnal Farmaka, 18(1), 14–2.
- Kamal, S. And Sharad, W. 2018. Step-Up In Liquid Chromatography From HPLC To UPLC : A Comparative And Comprehensive Review. *The Pharma Innovation Journal*. 7(8): 342-347.
- Kanehisa, M., And Goto, S. 2000. KEGG: Kyoto Encyclopedia Of Genes And Genomes. In Nucleic Acids Research. 28(1): 27-30.
- Karim, J. A. 2020. Molecular Dan Genomic Biomarker Sebagai Deteksi Dini Pada Diagnosis Kanker Prostat. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*, 9(2), 156.
- Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 71 Tahun 2015 Tentang Penanggulangan Penyakit Tidak Menular. *Jakarta: Kementerian Kesehatan RI*; 2015.
- Kim, S Et Al. 2021. Pubchem In 2021: New Data Content And Improved Web Interfaces. Nucleic Acids Research. 49(1): 1388–1395.
- Kim, S. D., Kwag, E. B., Yang, M. X., & Yoo, H. S. 2022. Efficacy And Safety Of Ginger On The Side Effects Of Chemotherapy In Breast Cancer Patients: Systematic Review And Meta-Analysis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(19): 11267.
- Kim, S., Kim, N., Jeong, J., Lee, S., Kim, W., Ko, S. G., & Kim, B. 2021. Anti-Cancer Effect Of Panax Ginseng And Its Metabolites: From Traditional Medicine To Modern Drug Discovery. *Processes*, 9(8), 1344.
- Kim, G.J., Jo, H.J., Lee, K.J., Choi, J.W. and An, J.H., 2018. Oleanolic acid induces p53-dependent apoptosis via the ERK/JNK/AKT pathway in cancer cell lines in prostatic cancer xenografts in mice. *Oncotarget*, 9(41), p.26370.
- Klemm, C., Bruchhagen, C., Van Krüchten, A., Niemann, S., Löffler, B., Peters, G., & Ehrhardt, C. 2017. Mitogen-Activated Protein Kinases (Mapks) Regulate IL-6 Over-Production During Concomitant Influenza Virus And Staphylococcus Aureus Infection. *Scientific Reports*, 7(1), 42473.
- Korua, S. A. 2020. Kadar Air Dan Lama Ekstraksi Oleoresin Jahe Zingiber Officinale Rosc. *Biofarmasetikal Tropis (The Tropical Journal Of Biopharmaceutical)*, 3(1): 175-180
- Kristina, C. V. M., Yusasrini, N. A., & Yusa, N. M. 2022. Pengaruh Waktu Ekstraksi Dengan Menggunakan Metode Ultrasonic Assisted Extraction (UAE) Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Duwet (*Syzygium Cumini*). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*. 11, 13-21.
- Kridati, E. M., Prihastanti, E., & Haryanti, S. 2012. Rendemen Minyak Atsiri Dan Diameter Organ Serta Ukuran Sel Minyak Tanaman Adas (*Foeniculum Vulgare Mill*) Yang Dibudidayakan Di Kabupaten Semarang Dan Kota

- Salatiga. *ANATOMI Dan FISIOLOGI*, 20(1), 1-17.
- Kumar Reddy S. G. Balammal Dan A. Saravana Kumar. 2012. Ultra Performance Liquid Chromatography: An Introduction And Review. *International Journal Of Pharmaceutical Research & Analysis*. 2(1): 24-31.
- Kurniawati, A. 2017. Pengaruh Jenis Pelarut Pada Proses Ekstraksi Bunga Mawar Dengan Metode Maserasi Sebagai Aroma Parfum. *Journal Of Creativity Student*, 2(2): 74-83.
- Kusuma, S. M. W., Utomo, D. H., & Susanti, R. 2022. Molecular Mechanism Of Inhibition Of Cell Proliferation: An In Silico Study Of The Active Compounds In Curcuma Longa As An Anticancer. *Journal Of Tropical Biodiversity And Biotechnology*, 7(3): 1–16.
- Lalopua, V. M. N. 2020. Rendemen Ekstrak Kasar Dan Fraksi Pelarut Alga Merah (*Kappaphycus Alvarezii Doty*). *Majalah BIAM*. 9(1): 58–62.
- Larissa, U., Hanriko, R., & Perdani, R. R. W. 2019. Hubungan Usia Dan Indeks Massa Tubuh Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Prostat Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2017. *Jurnal Medula*, 9(1).
- Lawrence MG, Stephens CR, Need EF, Lai J, Buchanan G, Clements JA. 2012. Long Terminal Repeats Act As Androgen-Responsive Enhancers For The PSA-Kallikrein Locus. *Endocrinology*. 153(7):3199-210.
- Lawrenti, H. 2018. Perkembangan Imunoterapi Untuk Kanker. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(8), 398661.
- Lena, N., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Almutahrihan, I. F. 2023. Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia Lamk.*) Sebagai Imunomodulator. *Journal Of Islamic Pharmacy*, 8(1): 1-6.
- Lestari, I. C. 2020. Potensi Herbal Sebagai Immunomodulator. *Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis*, 9(2): 33-44.
- Liambo, I., Frisitiohady, A., Dan Hajrul Malaka, M. 2022. Review: Patofisiologi, Epidemiologi, Dan Lini Sel Kanker Payudara. *Pharmauhoh: Jurnal Farmasi*. 8(1): 17–22.
- Liang, X., Liu, C. S., Xia, T., Tang, Q. F., & Tan, X. M. 2020. Identification Of Active Compounds Of Mahuang Fuzi Xixin Decoction And Their Mechanisms Of Action By Lc-Ms/Ms And Network Pharmacology. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*. 2020(1), 3812180.
- Lidar, S., Purnama, I., & Indah Sari, V. 2022. Aplikasi Kascing Terhadap Pertumbuhan Dan Produksi Tanaman Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var. *Rubrum*). *Jurnal Agrotela*, 1(1): 25-32.

- Liu, Y., Friesen, J. B., Grzelak, E. M., Fan, Q., Tang, T., Durić, K., & Pauli, G. F. 2017. Sweet spot matching: A thin-layer chromatography-based countercurrent solvent system selection strategy. *Journal of Chromatography A*, 1504, 46-54.
- Liu, X., Wu, J., Zhang, D., Wang, K., Duan, X., & Zhang, X. 2018. A Network Pharmacology Approach To Uncover The Multiple Mechanisms Of Hedyotis Diffusa Willd. On Colorectal Cancer. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 2(1): 1–12.
- Liu, Z., Li, X., Gou, C., Li, L., Luo, X., Zhang, C., Wang, X. 2020. Effect Of Jinhua Qinggan Granules On Novel Coronavirus Pneumonia In Patients. *Journal Of Traditional Chinese Medicine*, 40(3): 467–472.
- Ma'arif, B., & Mutiah, R. 2019. Profil Metabolit Berbagai Ekstrak Daun Chrysophyllum Cainito L. Menggunakan UPLC-QTOF-MS/MS. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 12(1): 10-24.
- Ma'arif. B., Mahardiani.A., Mirza.D.M. 2021. Fitokimia Dan Aplikasinya. Surabaya: Sintesa Books.
- Maharadingga, Pahriyani, A., Dan Arista, D. 2021. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Daun Ketapang (*Terminalia Catappa L.*) Pada Hamster Syrian Jantan Hiperglikemia Dan Hipercolesterolemia Dengan Parameter Pengukuran Kolesterol Total Dan LDL. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2(2): 80–88.
- Markham. K. R. 1998. Cara Mengidentifikasi Flavonoid. Bandung: Penerbit ITB
- Mehmood, T., & Muanprasat, C. 2022. Deoxyelephantopin And Its Isomer Isodeoxyelephantopin: Anti-Cancer Natural Products With Multiple Modes Of Action. *Molecules*, 27(7), 2086.
- Miller, D. R., Ingersoll, M. A., & Lin, M. F. 2019. Erbb-2 Signaling In Advanced Prostate Cancer Progression And Potential Therapy. *Endocrine-Related Cancer*, 26(4), R195-R209.
- Mongiat, M., Ligresti, G., Marastoni, S., Lorenzon, E., Doliana, R., Colombatti, A. 2007. Regulation Of The Extrinsic Apoptotic Pathway By The Extracellular Matrix Glycoprotein EMILIN2. *Mol. Cell. Biol*, 27, 7176–7187.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 7(2): 361-367.
- Munggaran Akhmad, D. 2020. Pengukuran Kemiripan Semantik Berbasis Graph Pada Gene Ontology. *Computatio: Journal Of Computer Science And Information Systems*, 4(2): 102–111.
- Musdalipah Et Al. 2022. Toksisitas Akut Dan Lethal Dose (LD 50) Ekstrak Buah

- Walay (Meistera Chinensis) Asal Sulawesi Tenggara Terhadap Mencit (Mus Musculus). *Pharmacoscript*. Volume 5, Nomor 2: 186–200.
- Mutiah, R., Listyana, A., Suryadinata, A., & Khalish, F. 2017. Aktivitas Antikanker Kombinasi Ekstrak Benalu Belimbing (Macrosolen Cochinensis) Dan Bawang Sabrang (*Eleutherine Palmifolia (L) Merr.*) Pada Sel Kanker Serviks (SEL Hela). *Traditional Medicine Journal*, 22(3): 146–152.
- Mutiah, R., Sukardiman, S., Widyawaruyanti, A., & Zulaikah, S. 2018. Comparison Of Ethanol Extract From Roots, Leaves, And Flowers Of Calotropis Gigantea As Anticancer On T47D Breast Cancer Cell Lines. *Alchemy*. 5(1)
- Nabila, S. I., & Fauziah, F. 2022. Uji Efek Anti Anafilaksis Kutan Aktif Ekstrak Etanol Akar Ginseng Jawa (*Talinum Paniculatum Gaertn.*) Pada Mencit Putih (Mus Musculus) Jantan. *Jurnal Bioleuser*, 6(2).
- Nag, S. A., Qin, J. J., Wang, W., Wang, M. H., Wang, H., & Zhang, R. 2012. Ginsenosides As Anticancer Agents: In Vitro And In Vivo Activities, Structure–Activity Relationships, And Molecular Mechanisms Of Action. *Frontiers In Pharmacology*, 3, 25.
- Nasition, E. I., Has, E. M. M. A., & Sari, D. W. 2023. Peran Telenursing Dalam Meningkatkan Perawatan Pasien Kanker Di Rumah: Systematic Review. *Jurnal Keperawatan*, 15(4): 357-366.
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., Dan Indrawijaya, A. 2022. Studi In Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Sebagai Antivirus SARS Cov-2 Terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) Dan Main Protease (5R7Y). *J.Food Pharm.Sci.* 10(1): 584-596.
- Neugut, A. I., & Prigerson, H. G. 2017 Curative, Life-Extending, And Palliative Chemotherapy: New Outcomes Need New Names. *The Oncologist*, 22(8): 883-885.
- Nindita, L. D., Dan Sanjaya, I. 2014. Modeling Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas (HKSA) Pinocembrin Dan Turunannya Sebagai Anti Kanker Modelling A Quantitative Structure And Activity Relationship (QSAR) In Pinocembrin And Its Derivative As The Anti-Cancer. *UNESA Journal Of Chemistry*. Volume 2: 26–34.
- Normansyah, A., Ariantari, N. P., & Astuti, K. W. 2013. Profil kandungan kimia ekstrak etanol 80% kulit batang *Michelia champaca* L. dengan kromatografi lapis tipis dan pereaksi pendekripsi. *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(3), 279870.
- Nugroho, A. 2017. Buku Ajar : Teknologi Bahan Alam. Banjarbaru : In Lambung Mangkurat University Press.

- Nurhidayati, D., & Warmiati. 2021. Moisture Analyser Sartorius Type MA 45 As A Test Tool For Gelatin Moisture Content From Rabbit Bone. *Majalah Kulit Politeknik ATK Yogyakarta*, 20: 95–101.
- Nurmaida. 2016. Metabolit Tabat Barito (*Ficus Deltoidei*) Menggunakan UPLCQTOF-MS/MS. *Tesis*. Bogor : Pasca Sarjana Institus Pertanian Bogor.
- Nasional, B. S. 2008. Batas Maksimum Residu Pestisida Pada Hasil Pertanian. *SNI, 7313(2008)*, 70-79.
- Nursanti O. 2019. Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif Pada Reseptor Cyclooxygenase 2. Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional, 411–430.
- Nusantoro, Y. R., & Fadlan, A. 2020. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi Admet, Dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon Dan Kompleks Logam Transisi Co(Ii), Ni(Ii), Cu(Ii), Zn(Ii) Terhadap Bcl2-Xl. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2): 114.
- Otasek, D., Morris, J. H., Bouças, J., Pico, A. R., & Demchak, B. 2019. Cytoscape Automation: Empowering Workflow-Based Network Analysis. *Genome Biology*, 20, 1-15.
- Pamungkas, P. B. 2021. Hubungan Kadar Prostate Specific Antigen (Psa) Dengan Derajat Histopatologi Kanker Prostat. *Jurnal Medika Hutama*, 2(4): 1122-1126.
- Pao, R. P., Nurina, R. L., Riwu, M., & Amat, A. L. S. 2022. Uji Aktivitas Antibateri Ekstrak Daun Ginseng Jawa (*Talinum Paniculatum* (Jacq.) Gaertn.) Terhadap *Escherichia Coli*. *Cendana Medical Journal*, 10(1), 166-173.
- Park, J. H., Zhuang, J., Li, J., & Hwang, P. M. 2016. P53 As Guardian Of The Mitochondrial Genome. *FEBS Letters*, 590(7), 924-934.
- Perangin-Angin, Y., Purwaningrum, Y., Asbur, Y., Rahayu, M. S., & Nurhayati, N. 2019. Pemanfaatan Kandungan Metabolit Sekunder Yanag Dihasilkan Tanaman Pada Cekaman Biotik. *Agriland: Jurnal Ilmu Pertanian*, 7(1): 39-47.
- Pereira, R. A., Ravinal, R. C., Costa, R. S., Lima, M. S., Tucci, S., Muglia, V. F., & Silva, G. E. B. 2014. Cyclin D1 Expression In Prostate Carcinoma. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, 47(6), 515-521.
- Perez, E. R., Knapp, J. A., Horn, C. K., Stillman, S. L., Evans, J. E., & Arfsten, D. P. 2016. Comparison Of LC-MS-MS And GC-MS Analysis Of Benzodiazepine Compounds Included In The Drug Demand Reduction Urinalysis Program. *Journal Of Analytical Toxicology*, 40(3): 201-207.

- Perina, I., Satiruaini, Soetaredjo, F. E., Dan Hindarso, H. 2007. Ekstraksi Pektin Dari Berbagai Macam Kulit Jeruk. *WIDYA TEKNIK*. 6(1): 1– 10.
- Pfeffer, C. M., & Singh, A. T. 2018. Apoptosis: A Target For Anticancer Therapy. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(2), 448.
- Piñero, J., Ramírez-Anguita, J. M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., And Furlong, L. I. 2020. The Disgenet Knowledge Platform For Disease Genomics: 2019 Update. *Nucleic Acids Research*. 48(1): 845-855.
- Pradana, A. R., Wahyudi, H., & Lestari, D. 2023. RENDEMEN EKSTRAK ETANOL HERBA RUMPUT AKAR WANGI (*Polygala Paniculata L*) PADA PERBANDINGAN KONSENTRASI PELARUT. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 5(3): 373-383.
- Pradita, N., Widanti, Y. A., Dan Wulandari, Y. W. 2021. Formulasi Egg Roll Ubi Jalar Ungu-Kuning Dan Putih (*Ipomoea Batatas L*) Dengan Substitusi Kacang Kedelai (*Glycine Max Merill*). *JITIPARI*.V6(2): 14–24.
- Pratiwi, P., Ibrahim, I., Ginting, Z., Bahri, S., & Dewi, R. 2023. EKSTRAKSI PEKTN DARI KULIT KAKAO DENGAN MENGGUNAKAN PELARUT ASAM SITRAT. *Chemical Engineering Journal Storage (CEJS)*, 3(5): 693-703.
- Pujiastuti, E. Dan El'Zeba, D. 2021. Perbandingan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 70 % Dan 96 % Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus*). *Cendekia Journal Of Pharmacy*. 5(1): 28–43.
- Puspita, N. A. 2016. KEMOPREVensi UNTUK PENCEGAHAN KANKER: FAKTA ATAU MITOS?. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 16(2): 114-121.
- Putri, M., I. Hidayah, P., W., Dan Ismiystun, N. 2022. Tingkat Pengetahuan Dan Faktor Risiko Kanker Payudara Pada Kader Kesehatan Di Wilayah Kerja Puskesmas Kasihan 1 Bantul Yogyakarta. *Jurnal Kebidanan Indonesia*. 13(1): 1-8.
- Raeni, S. F., Haresmawati, U., Mulyasuryani, A., Dan Sabarudin, A. 2018. Evaluasi Pemisahan Alkilbenzena Menggunakan Kolom Monolith Berbasis Polimer Organic Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*. 14(1): 37-50.
- Rahayuwati, L., Ibrahim, K., Nurhidayah, I., & Setyorini, D. 2017. Perbedaan Literasi (Pengetahuan Dan Pengambilan Keputusan) Tentang Kanker Melalui Metode Ceramah Dan Konseling Pada Masyarakat. *NERS Jurnal Kperawatan*, 13(1): 1-9.
- Rascio, F., Spadaccino, F., Rocchetti, M. T., Castellano, G., Stallone, G., Netti, G. S., & Ranieri, E. 2021. The Pathogenic Role Of PI3K/AKT Pathway In Cancer Onset And Drug Resistance: An Updated

- Review. *Cancers*, 13(16), 3949.
- Rawla, P. 2019. Epidemiology Of Prostate Cancer. *World Journal Of Oncology*, 10(2): 63.
- ROSMAN, R. 2020. Biosintesis Menthol Pada Berbagai Periode Pencahayaan Tanaman Mentha (Mentha Piperita L.). *Industrial Crops Research Journal*, 13(1), 8-13.
- Riwanti, P., Izazih, F., Dan Amaliyah. 2020. Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol Pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 Dan 96% Sargassum Polycystum Dari Madura. *Journal Of Pharmaceutical-Care Anwar Medika*. 2(2): 82–95.
- Rizki, F. S., & Ferdinand, A. (2021). Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Pandan Hutan Jenis Baru Freycinetia Sessiliflora Rizki. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(1), 1-6.
- Rizki, D. K., Nabila, A. Y., Salsabila, D., Anggy, F., & Damayanti, F. 2023. Oleic Acid Sebagai Terapi Komplementer Kanker. *Baphomet University: Situs Slot Online Gacor Terbaik Hari Ini Server Thailand Gampang Maxwin 2024*, 12(2).
- Rocha, S., Martin, A. M., Meek, D. W., & Perkins, N. D. 2003. P53 Represses Cyclin D1 Transcription Through Down Regulation Of Bcl-3 And Inducing Increased Association Of The P52 NF-Kb Subunit With Histone Deacetylase 1. *Molecular And Cellular Biology*, 23(13), 4713-4727.
- Rodríguez-Berriguete, G., Fraile, B., Martínez-Onsurbe, P., Olmedilla, G., Paniagua, R., & Royuela, M. 2012. MAP Kinases And Prostate Cancer. *Journal Of Signal Transduction*, 2012(1), 169170.
- Rose-John, S. 2020. Interleukin-6 Signalling In Health And Disease. *F1000Research*, 9.
- Rosyadah, M., Afendi, F. M., & Kusuma, W. A. 2017. Penguraian Mekanisme Kerja Jamu Dengan Menggunakan Analisis Graf Tripartit Pada Jejaring Senyawa-Protein-Penyakit. *Jurnal Jamu Indonesia*, 2(1), 8-16.
- Rosyadiati & Saleh, E. K. 2019. Karakterisasi Puncak Kromatogram Dalam High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Terhadap Perbedaan Fase Gerak, Laju Alir, Dan Penambahan Asam Dalam Analisis Indole Acetic Acid (IAA), 1(2): 65-73
- Rosyida, N. 2016. Pengukuran Laju Dosis Paparan Radiasi Eksternal Di Area Radioterapi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 31-40.
- Rouprêt, M., Fromont, G., Bitker, M. O., Gattegno, B., Vallancien, G., & Cussenot, O. 2018. Outcome After Radical Prostatectomy In Young Men

- With Or Without A Family History Of Prostate Cancer. *Urology*. 67(5): 1028-1032.
- Ruriasri C, Y. A., Susanti, R., & Wh1, N. 2021. Identifikasi Senyawa Bioaktif Moringa Oleifera Lam. Sebagai Antioksidan Melalui Lignan Pada Mammalian Target Of Rapamycin (Mtor) Pathway Untuk Prediksi Pencegahan Stunting Secara In Silico. *Prosiding Semnas Biologi*, 256–261.
- Saharani, S. M., Yuniaستuti, A., & Susanti, R. 2021. Identifikasi Senyawa Bioaktif Tanaman *Syzygium Aromaticum* Sebagai Imunostimulan Melalui Toll-Like Receptor Signaling Pathway Berdasarkan Interaksi Senyawa-Protein Secara In Silico. In *Seminar Nasional Biologi*. 9(1): 310-316.
- Saifudin, A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, Dan Teknik Pemurnian*. Deepublish.
- Salehi, B., Fokou, P. V. T., Yamthe, L. R. T., Tali, B. T., Adetunji, C. O., Rahavian, A., Mudau, N.F., Martorell, M., Setzer, N. W., Rodrigues, F. C., Martins, N., Cho, C.W., & Sharifi-Rad, J. 2019. Phytochemicals In Prostate Cancer: From Bioactive Molecules To Upcoming Therapeutic Agents. *Nutrients*, 11(7): 1483.
- Sari, F., Hasanah, F., Kristianingsih, I., & Sukmana, A. 2022. Identifikasi Senyawa Metabolit Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluche Indica*) Secara Kualitatif Dengan Kromatografi Lapis Tipis. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan Dan Analisisnya*, 3(1), 1-7.
- Sari, I., Henri, H., Sari, E., & Suharyanto, S. 2021. Karakterisasi Morfologi Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Umbi Dan Daun Tumbuhan Ginseng (*Phytolacca Octandra L.*). *Al-Hayat: Journal Of Biology And Applied Biology*, 4(1), 55-64.
- Saepi, A. 2018. Analisis Nilai-Nilai Pendidikan Islam. *Jurnal Ilmiah Islam Futura*, 6(2), 70.
- Sari, L. O. R. K. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat Dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 3(1): 01-07.
- Sasmito, W. A., Wijayanti, A. D., Fitriana, I., & Sari, P. W. 2017. Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization For Economic Co-Operation And Development (Oecd). *Jurnal Sain Veteriner*, 33(2), 234–239.
- Savitri, A., & Megantara, S. 2019. Metode KLT-Densitometri Sebagai Penetapan Kadar Bahan Aktif Sediaan Farmasi. *Farmaka*, 17(2): 455-463.
- Sekarsari., Sandra., Widarta, I. W. R., Dan Jambe, A. A. G. N. A. 2019. Pengaruh Suhu Dan Waktu Ekstraksi Dengan Gelombang Ultrasonic Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava L.*)

Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan. 8(3): 267-277.

- Septiany, R. D. 2022. Analisis Fitokimia Dan Profil Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata L*) Dengan Berbagai Metode Pengeringan Simplisia (Doctoral Dissertation, Politeknik Harapan Bersama).
- Setiawan, S. D. 2015. The Effect Of Chemotherapy In Cancer Patient To Anxiety. *J Majority*, 4(4): 94–99
- Setyantoro, M. E., Haslina, H., & Wahjuningsih, S. B. 2019. Pengaruh Waktu Ekstraksi Dengan Metode Ultrasonik Terhadap Kandungan Vitamin C, Protein, Dan Fitokimia Ekstrak Rambut Jagung (*Zea Mays L.*). *Jurnal Teknologi Pangan Dan Hasil Pertanian*, 14(2): 53-67.
- Setyorini, S. D., Dan Yusnawan, E. 2016. Peningkatan Kandungan Metabolit Sekunder Tanaman Aneka Kacang Sebagai Respon Cekaman Biotik. *Iptek Tanaman Pangan*. 11(2): 167-174.
- Shannon, P Et Al. 2003. Cytoscape: A Software Environment For Integrated Models Of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*. 13(11): 2498–2504.
- Sheliya, K. G., And Syah, K. V. 2012. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) : A Modern Chromatography Technique. *Pharma Science Monitor An International Journal Of Pharmaceutical Sciences. Research J. Pharm. And Tech* .4(3): 78-99.
- Shen, J., Wang, Q., Mao, Y., Gao, W., & Duan, S. 2023. Targeting The P53 Signaling Pathway In Cancers: Molecular Mechanisms And Clinical Studies. *Medcomm*, 4(3), 1–35.
- Shin, B. K., Kwon, S. W., & Park, J. H. 2015. Chemical Diversity Of Ginseng Saponins From Panax Ginseng. *Journal Of Ginseng Research*, 39(4): 287-298.
- Shiota, M., Fujimoto, N., Kashiwagi, E., & Eto, M. 2019. The Role Of Nuclear Receptors In Prostate Cancer. *Cells*, 8(6), 602.
- Sholihah, M. A., Ahmad, U., & Budiastria, I. W. 2017. Aplikasi Gelombang Ultrasonik Untuk Meningkatkan Rendemen Ekstraksi Dan Efektivitas Antioksi Dan Kulit Manggis. *Jurnal Keteknikan Pertanian*, 5(2).
- Shorning, B. Y., Dass, M. S., Smalley, M. J., & Pearson, H. B. 2020. The PI3K-AKT-Mtor Pathway And Prostate Cancer: At The Crossroads Of AR, MAPK, And WNT Signaling. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(12), 4507.
- Shanmugam, M.K., Dai, X., Kumar, A.P., Tan, B.K., Sethi, G. and Bishayee, A., 2014. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and

- therapy of cancer: preclinical and clinical evidence. *Cancer letters*, 346(2), pp.206-216.
- Silalahi. M. 2019. Kencur (Kaempferia Galangal) Dan Bioaktivitasnya. *Jurnal Pendidikan Informatika Dan Sains*. Volume 8 Nomor 1: 127-142.
- Simamora, A. N., & Wening, S. 2021. KAJIAN METABOLIT SEBAGAI PENDUKUNG PROGRAM PEMULIAAN KELAPA SAWIT. *WARTA Pusat Penelitian Kelapa Sawit*, 26(3): 162-177.
- Simbala, H. E. I. 2009. Analisis Senyawa Alkaloid Beberapa Jenis Tumbuhan Obat Sebagai Bahan Aktif Fitofarmaka. *Pacific Journal*. 1(4): 489-494.
- Sinaga, B., Sondak, E. S., Dan Ningsih, A. W. 2021. Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Kualitas Simplisia Daun Jambu Biji Merah (*Psidium Guajava L.*). *Jurnal Jamu Kusuma*.V1(2): 67–75.
- Smart, A. 2010. *Kanker Organ Reproduksi*. Jogjakarta: Aplus Books
- Solang, V. R., Monoarfa, A., & Tjandra, F. 2016. Profil Penderita Kanker Prostat Di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado Periode Tahun 2013–2015. *E-Clinic*, 4(2).
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Iny Stein, T., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. 2016. The Genecards Suite: From Gene Data Mining To Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols In Bioinformatics*. 54(1): 1-30.
- Sudarmawan. I. H., Dlidir. D., Mudigdo. D., Dan Budiani. D. R. 2010. Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Dan Petroleum Eter Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia*) Terhadap Ekspresi P53 Mutan Pada Galur Sel Kanker Payudara T47D. *Biofarmasi*. Volume 8 Nomor 1: 17-26
- Supandi, Yeni, Dan Merdekawati, F. 2018. In Silico Study Of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity By Lazar, Protox, And Admet Predictor. *Journal Of Applied Pharmaceutical Science*. Volume 8, Nomor 9: 119–129.
- Suryani, A. 2020. *Kanker Payudara*. Padang: PT Freeline Cipta Granesia.
- Sutysna, H. 2016. Tinjauan Anatomi Klinik Pada Pembesaran Kelenjar Prostat. *Buletin Farmatera*, 1(1).
- Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksgenase. *Journal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Szklarczyk, D Et Al. 2023. The STRING Database In 2023: Protein–Protein Association Networks And Functional Enrichment Analyses For Any

- Sequenced Genome Of Interest. *Nucleic Acids Research*. 51(1): 638-646.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & Mering, C. Von. 2021. The String Database In 2021 : Customizable Protein – Protein Networks, And Functional Characterization Of User-Uploaded Gene / Measurement Sets. *Nucleic Acids Research*. 49(D1): 605–612.
- Tjandrawinata, R. R., Amalia, A. W., Tuna, H., Saidi, V. N., & Tan, S. 2022. Mekanisme Molekuler Imunomodulasi Oleh Huangqi (Astragalus Radix) Menggunakan Sistem Farmakologi Jejaring (Molecular Mechanisms Of Network Pharmacology-Based Immunomodulation Of Huangqi (Astragalus Radix)). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 20(2): 184-195.
- Verbrugge, I., Johnstone, R.W., Smyth, M.J. 2010. Snapshot: Extrinsic Apoptosis Pathways. *Cell*, 143, 1192–1192.E2.
- Vitale, I., Pietrocola, F., Guilbaud, E., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., & Pasparakis, M. 2023. Apoptotic Cell Death In Disease—Current Understanding Of The NCCD 2023. *Cell Death & Differentiation*, 30(5), 1097-1154.
- Wadhawan, M. 2021. A Network Pharmacology-Based Approach To Explore Therapeutic Mechanism Of Indian Herbal Formulation Nisha Amalaki In Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Research Square*. 2(8): 1-31
- Wang, K Et Al. 2022. Network Pharmacology And Molecular Docking Integrated Strategy To The Screening Of Active Components And Mechanisms Of Stephaniae Tetrandrae Radix On Breast Cancer. *Processes*. 10(11): 2340-2357.
- Wardaniati. I., Dan Yanti. Y. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Propolis Lebah Trigona (Trigona Itama) Menggunakan Metode DPPH. *Journal Of Pharmacy And Science*. 2(1).
- Warsito. M. F . 2018. Analisis Metabolomik: Metode Modern Dalam Pengujian Kualitas Produk Herbal. *BIOTRENDS*. 9(2): 38-47.
- Wiarti, A., Humaedi, A., & Waluyo, D. A. 2024. In Silico Molecular Docking Senyawa Aktif Daun Bungur (Lagerstroemia Speciosa (L.)) Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat: In Silico Molecular Docking Aktive Compounds Od Bungur Leaves (Lagerstroemia Speciosa (L.)) As Androgen Receptor Inhibitors In Prostate Cancer. *Binawan Student Journal*, 6(2), 112-121.
- World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. *Int Agency Res Cancer*. 2019: 256: 1–2.
- Wu, T. T. L., Tong, Y. C., Chen, I. H., Niu, H. S., Li, Y., & Cheng, J. T. 2018. Induction Of Apoptosis In Prostate Cancer By Ginsenoside Rh2.

Oncotarget, 9(13): 11109.

- Wu, M., Huang, T., Wang, J., Chen, P., Mi, W., Ying, Y., Wang, H., Zhao, D. and Huang, S., 2018. Antilung cancer effect of ergosterol and cisplatin-loaded liposomes modified with cyclic arginine-glycine-aspartic acid and octaarginine peptides. *Medicine*, 97(33), p.e11916.
- Xue, C., Yao, Q., Gu, X., Shi, Q., Yuan, X., Chu, Q., Bao, Z & Li, L. 2023. Evolving Cognition Of The JAK-STAT Signaling Pathway: Autoimmune Disorders And Cancer. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 8(1), 204.
- Yasmin, R., Mafiroh W.U., Kinashih, A., Ramadhani, A.N., Putri, R., Semiarti, E. 2022. Potential Of Anti-Cancer And Antimicrobial In Orchid Based On Prediction Of Activity Spectra For Substances (Pass) Online. *Journal Of Agromedicine And Medical Sciences*, 8(1): 25-33.
- Yi, F Et Al. 2018. In Silico Approach In Reveal Traditional Medicine Plants Pharmacological Material Basis. *Chinese Medicine (United Kingdom)*. 1(20): 1-20.
- Yogiyanto, Y., & Sulistyaningsih, S. 2017. Obat Herbal Untuk Penanganan Kemoterapi Dan Efek Samping. *Farmaka*, 15(4): 41-48.
- Yousefi Rizi, H. A., Shin, D. H., & Rizi, S. Y. 2022. Polymeric Nanoparticles In Cancer Chemotherapy: A Narrative Review. *Iranian Journal Of Public Health*, 51(2): 226–239.
- Yuan, Y., Cao, W., Zhou, H., Qian, H., & Wang, H. 2021. H2A. Z Acetylation By Lincznf337-AS1 Via KAT5 Implicated In The Transcriptional Misregulation In Cancer Signaling Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, 12(6), 609.
- Zafrial, R. M., & Amalia, R. 2018. Anti Kanker Dari Tanaman Herbal. *Farmaka*, 16(1): 15-23.
- Zahra, H., Haridas, R. B., Gholam, G. M., & Setiawan, A. G. 2022. Aktivitas Antiulseratif Berbagai Tanaman Herbal Dan Prospek Masa Depan Sebagai Tanaman Budidaya: Anti-Ulceritis Activity Of Various Herbal Plants And Future Prospects As Cultivated Plants. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(3): 343-353.
- Zainal.T.H., Wahyudin. E., Dan Rifai. Y. 2018. Penetapan Kurva Standar Senyawa Tetra Hidroxy Ethyl Disulphate (THES) Dalam Plasma Marmut (Cavia Porcellus) Menggunakan KCKT. Majalah Farmasi Dan Farmakologi. Volume 22 Nomor 3 : 90-92.
- Zaki, A. H., Haiying, B., Mohany, M., Al-Rejaie, S. S., & Abugammie, B. 2024. The Effect Mechanism Of Ergosterol From The Nutritional Mushroom Leucocalocybe Mongolica In Breast Cancer Cells: Protein Expression

Modulation And Metabolomic Profiling Using UHPLC-ESI-Q. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(5), 102045.

- Zare-Zardini, H., Alemi, A., Taheri-Kafrani, A., Hosseini, S. A., Soltaninejad, H., Hamidieh, A. A., & Farrokhifar, M. 2020. Assessment Of A New Ginsenoside Rh2 Nanoniosomal Formulation For Enhanced Antitumor Efficacy On Prostate Cancer: An In Vitro Study. *Drug Design, Development And Therapy*, 3315-3324.
- Zhang, X., Shen, T., Zhou, X., Tang, X., Gao, R., Xu, L., & Hu, Y. 2020. Network Pharmacology Based Virtual Screening Of Active Constituents Of *Prunella Vulgaris L.* And The Molecular Mechanism Against Breast Cancer. *Scientific Reports*, 10(1): 15730.
- Zhang, H., Et Al. 2012. Holistic Quality Evaluation Of Commercial Wite And Red Ginseng Using A UPLC-QTOF-MS/MS -Based Metabolomics Approach. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*. Volume 62 :258-273
- Zhao, Y., Wang, J., Chen, J., Zhang, X., Guo, M., & Yu, G. 2020. A Literature Review Of Gene Function Prediction By Modeling Gene Ontology. *Frontiers In Genetics*, 11(April).
- Zhuang, Y Et Al. 2018. Prediction Of The Targets Of The Main Components In Blood After Oral Administration Of: Xanthii Fructus: A Network Pharmacology Study. *RSC Advances*. 8(16): 8870–8877.

LAMPIRAN 1. Hasil Determinasi Akar Panax ginseng



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR DINAS KESEHATAN UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU

Jl. Lahor 87 Kota Batu
Jl. Raya 228 Kejayan Kabupaten Pasuruan
Jl. Kolonel Sugiono 457 – 459 Kota Malang
Email : materiamedicabatu@jatimprov.go.id



Nomor : 000.9.3/ 7504/ 102.20/ 2024
Sifat : Biasa
Perihal : **Determinasi Tanaman Ginseng Korea**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : JIHAN MAHARANI
NIM/NIP/NIK : 210703110006
Fakultas : FKIK, UIN MALANG

1. Perihal determinasi tanaman ginseng korea

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Ordo : Apiales
Famili : Araliaceae
Genus : Panax
Spesies : *Panax ginseng* C.A.Mey.
Nama Umum : Ginseng korea, ginseng asia, kolesom korea.
Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b- 9b-10b-11b-12b-13b-14a-15b-197b-208a-209b-210b-211a-212b-213a:Araliaceae.

2. Morfologi : Habitus: Herba menahun, tinggi 30 - 60 cm. Daun: Majemuk, terdiri dari 3 - 6 helai daun palmate, tiap daun mempunyai 3 - 5 helai anak daun, tepi bergerigi rapat. Bunga: Majemuk, majemuk payung terminal dengan 30 - 50 bunga, tangkai bunga 15 - 30 cm. Buah: Berukuran 4-5 x 6-7 mm, berwarna merah, berbentuk bulat dengan ujung pipih. Biji: Berwarna putih, berbentuk ginjal. Akar: Tunggang, berbentuk gelendong atau silinder, biasanya dengan 1 atau 2 cabang utama.

3. Bagian yang digunakan : Akar.

4. Penggunaan : Penelitian.

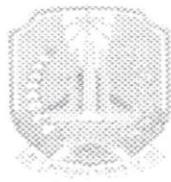
5. Daftar Pustaka

- The International Plant Names Index and World Checklist of Vascular Plants 2024. Published on the Internet at <http://www.ipni.org> and <https://powo.science.kew.org/>
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 28 Oktober 2024





PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESIHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU
Jl. Lahor 87 Telp / Fax (0341) 593396 Kota Batu
Jl Raya 228 Kejayan Pasuruan
Jl Kolonel Sugiono 457 – 459 Kabupaten Malang



Tgl / Jam : 28-Okt-2024 / 10:42
Yth . : UIN MALANG (Jihan Maharani)

No. Nota / VA : 003604

Tanda Terima

JIN MALANG | Jihan Maharani



LAMPIRAN 2. Dokumentasi Penelitian

L.2.1 Uji Kadar Air Serbuk *Panax ginseng*



L.2.2 Ekstraksi



Penimbangan serbuk simplisia sebelum di ekstraksi



Instrumen Ultrasonik Assisted Extraction



Penyaringan ekstrak



Pemekatan ekstrak dengan instrument Rotary Evaporator



Hasil penyaringan ekstrak berwarna kuning kecoklatan



Ekstrak dioven



Ekstrak kental

L.2.3 Identifikasi Senyawa Aktif dengan Menggunakan KLT



Penimbangan ekstrak kental



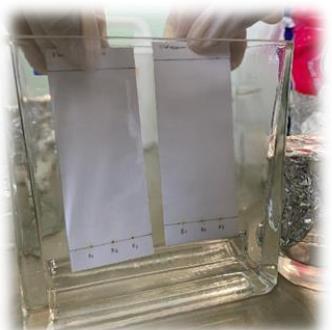
Proses pembuatan pelarut dan eluen



Penjenuhan eluen di dalam chamber



Penotolan sampel dalam plat silika



Penempatan silika dalam chamber



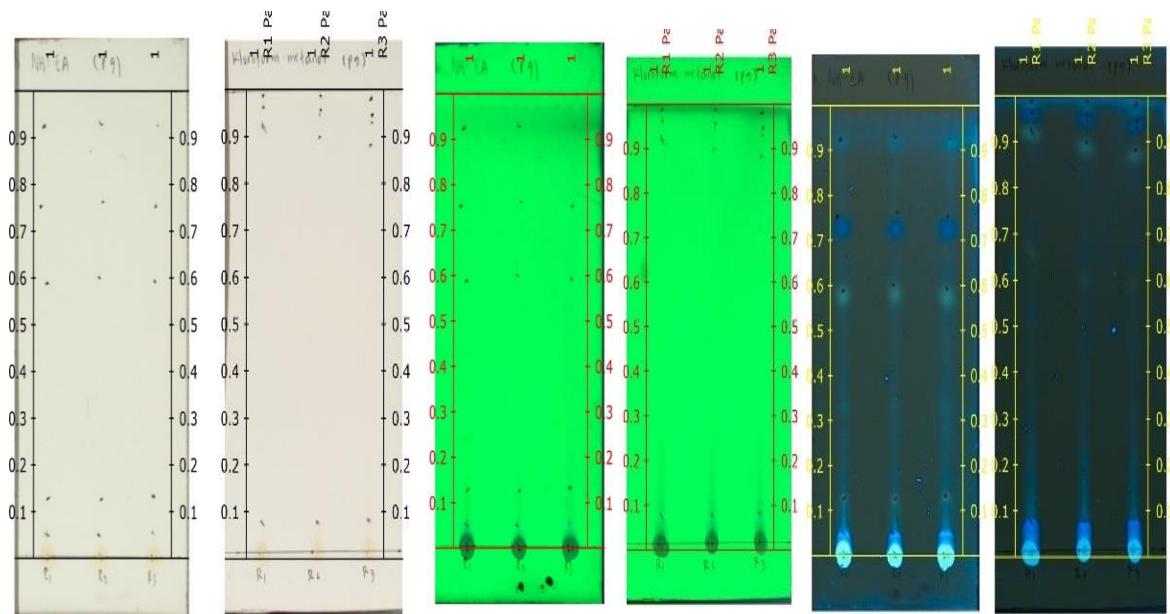
Penyemprotan plat dengan H₂SO₄



TLC Heater untuk mengeringkan plat



Visualisasi spot noda hasil eluasi dibawah sinar UV

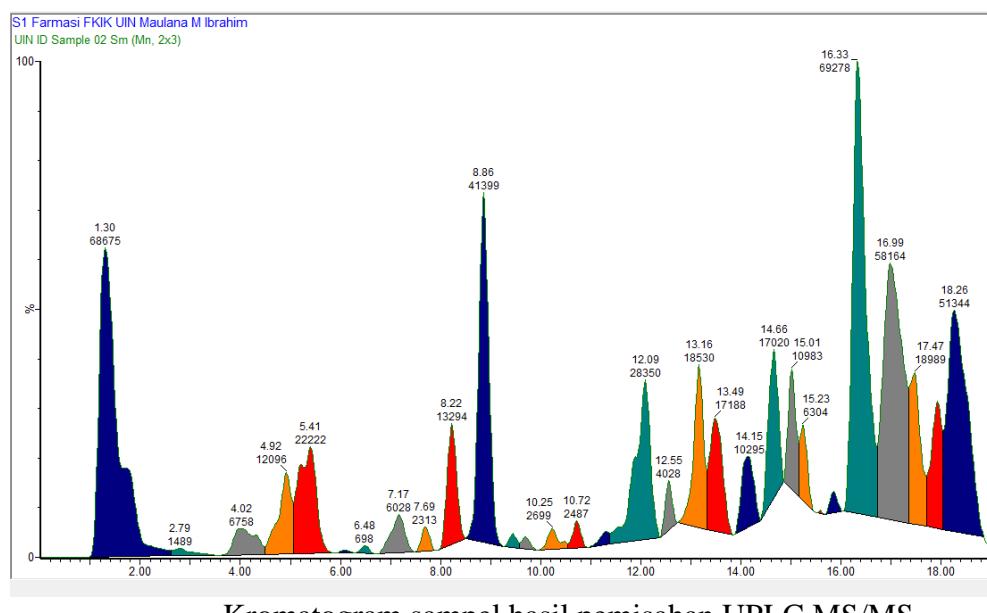


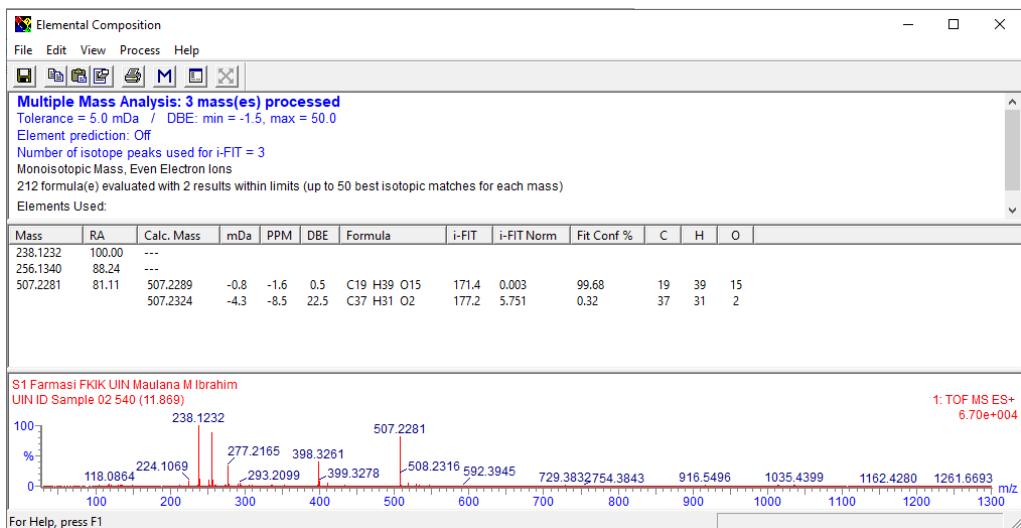
Penampakan Pembacaan noda plat KLT pada sinar UV 254 nm dan 366 nm

L.2.3 Pemprofilan Metabolite dengan UPLC-MS/MS

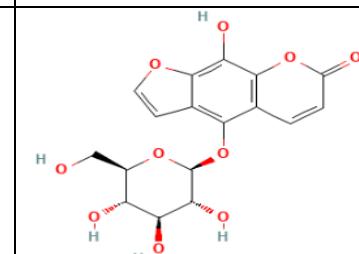
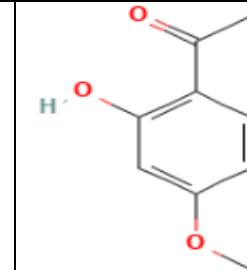
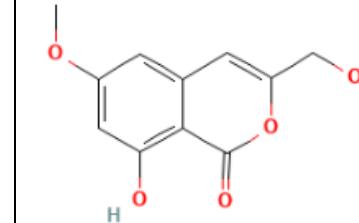


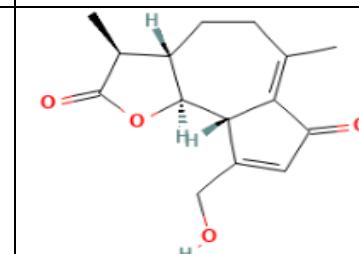
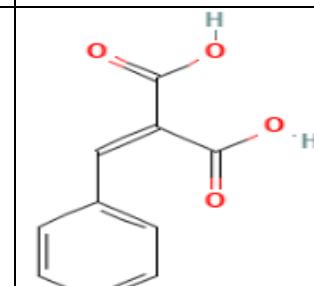
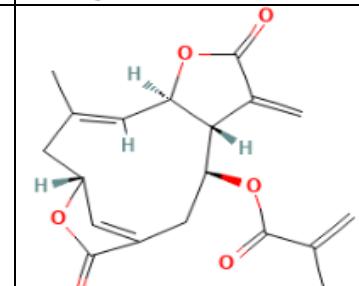
Seperangkat instrument UPLC-MS/MS

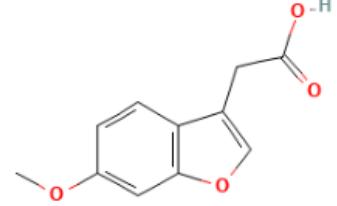
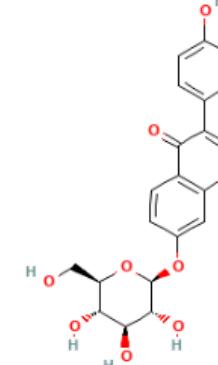
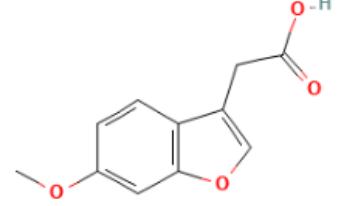


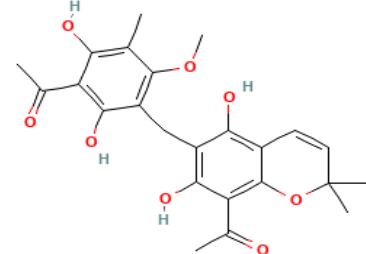
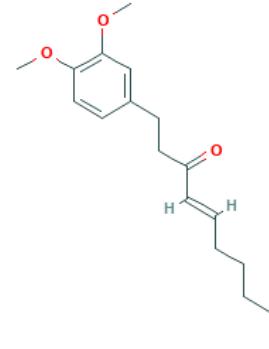


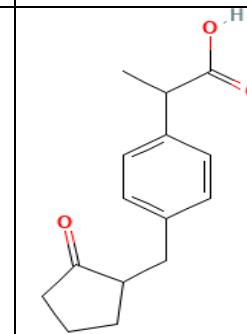
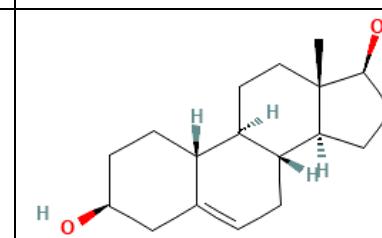
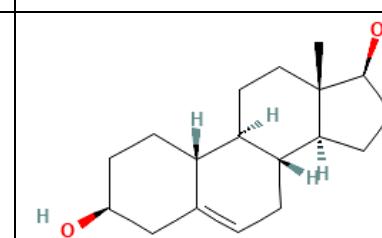
Hasil Interpretasi Mass Spectrum-Mass Spectrometry (MS/MS)

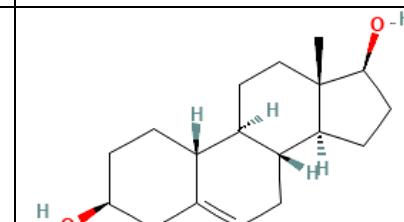
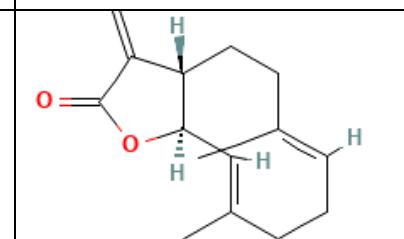
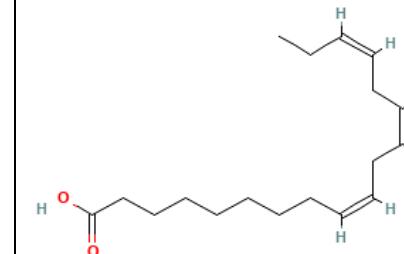
No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
1.	1.3	1.34	381.0815	381.082	C17H16O10	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	Glikosida kumarin	
2.	2.79	0.29	167.0708	167.0708	C9H10O3	Paenol	Fenol	
3.	4.02	1.32	223.0607	223.0606	C11H10O5	Cytogenin	Isokumarin	

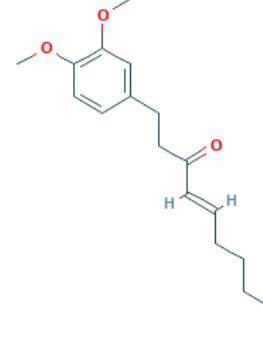
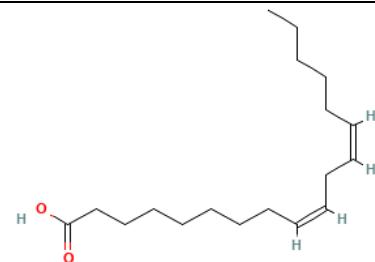
No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
4.	4.92	2.36	247.1337	247.1334	C15H18O4	Jacquilenin	Alkohol primer	
5.	5.41	4.34	193.0506	193.0501	C10H8O4	Malonic benzylidene acid,	Asam alkanadioat	
6.	6.09	0.05	345.1331	345.1335	C19H20O6	Deoxyelephantopin	Sesquiterpenoid	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
7.	6.48	0.14	207.0657	207.0657	C11H10O4	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	Asam karboksilat	
8.	7.17	1.18	417.1181	417.1186	C21H20O9	Daidzin	Glikosilosiflavan	
9.	7.69	0.45	207.066	207.0657	C11H10O4	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	Asam karboksilat	

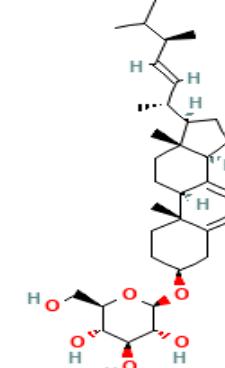
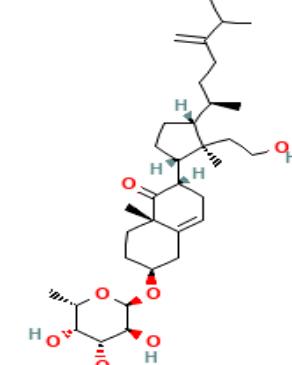
No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
10.	8.22	2.59	443.1703	443.1706	C ₂₄ H ₂₆ O ₈	Mallotochromene	Fenol	
11.	9.45	0.25	291.1963	291.1960	C ₁₈ H ₂₆ O ₃	Me-[6]-shogaol	Alkaloid	

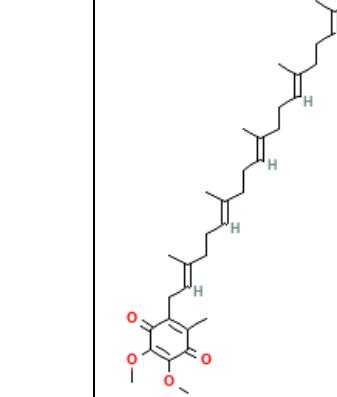
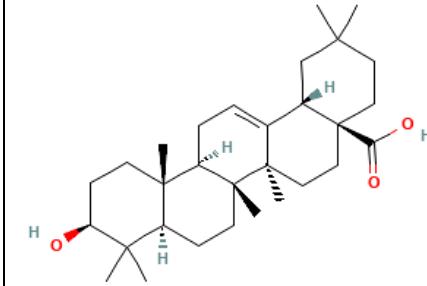
No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
12.	9.70	0.23	247.1334	247.1334	C15H18O3	Loxoprofen	Asam karboksilat	
13.	10.25	0.53	277.2166	277.2168	C18H28O2	19-Nor-5-androstenediol	Steroid	
14.	10.72	0.49	277.2168	277.2168	C18H28O2	19-Nor-5-androstenediol	Steroid	

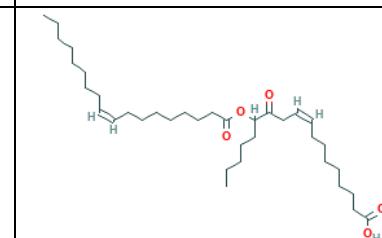
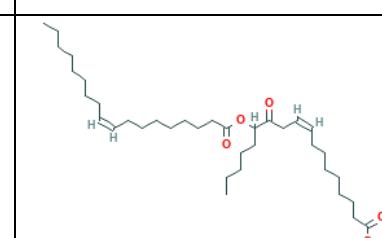
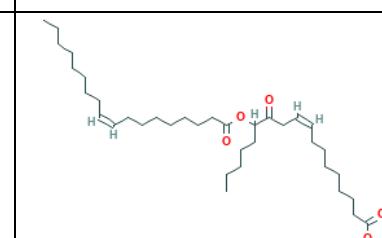
No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
15.	11.32	0.28	277.2169	277.2168	C18H28O2	19-Nor-5-androstenediol	Steroid	
16.	12.09	5.33	233.1544	233.1542	C15H20O2	Costunolide	Seskuiterpen	
17.	12.55	0.79	279.2320	279.2324	C18H30O2	Linolenate	Asam oktadekatrienoat	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
18.	13.16	3.62	277.2173	277.2168	C18H28O2	Me-[6]-shogaol	Alkaloid	
19.	13.49	3.35	281.2482	281.2481	C18H32O2	Linoleic acid	Asam oktadekatrienoat	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
20.	14.15	2.01	367.2844	367.2848	C22H38O4	Oxalic acid, di(1-methyl) ester	Asam fumarat	
21.	14.66	3.32	293.2486	293.2481	C19H32O2	3beta-androstanediol	steroid	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
22.	15.01	2.14	559.3996	559.3999	C34H54O7	Ergosterol glucoside	sterol 3-beta-D-glucoside (steroid saponin)	
23.	15.23	1.32	577.41	577.4104	C34H56O7	Sinularoside A	Steroid	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
24.	15.58	0.02	523.3788	523.3787	C ₃₄ H ₅₀ O ₄	Ubiquinone 25	Benzoquinon	
25.	16.33	13.52	457.3687	457.3682	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Oleanolic Acid	Triterpenoid Pentasiklik (saponin)	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
26.	16.99	11.35	577.4837	577.4832	C36H64O5	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	Asam linoleat	
27.	17.47	3.71	577.4834	577.4832	C36H64O5	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	Asam linoleat	
28.	17.93	3.05	577.4835	577.4832	C36H64O5	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	Asam linoleat	

No.	Rt	% area	Measured Mass	Calculated Mass	Rumus Senyawa	Nama Senyawa	Golongan	Struktur senyawa
29.	18.26	18.02	549.4885	549.4883	C35H64O4	Cohibin A	Poliketida	<p>The chemical structure of Cohibin A is a complex polycyclic compound. It features a central polycyclic core with several oxygen atoms (red circles) and hydrogen atoms (white circles). There are two hydroxyl groups (-OH) attached to the structure, one on each side of a central carbon atom. The overall shape is irregular and zig-zagging, characteristic of a polycyclic molecule.</p>

L.2.4 Prediksi Aktivitas Antikanker dengan menggunakan PASS

Prediksi Aktivitas Antikanker Senyawa dalam Akar *Panax ginseng* dengan *PASS Server*

No.	Nama Senyawa	Anticancer Prostat (Pa)	Antineoplastic (Pa)	Chemopreventif (Pa)	Apoptosis Agonist(Pa)
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	-	0,808*	0,834*	0,565
2.	Paeonol	-	0,389	0,470	0,580
3.	Cytogenin	0,254	0,714*	0,333	0,689
4.	Jacquilenin	0,409	0,739*	0,377	0,445
5.	Malonicacid, benzylidene-	0,347	0,155	0,262	0,262
6.	Deoxyelephantopin	0,349	0,971 *	0,333	0,927*
7.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	-	-	0,438	0,413
8.	Daidzin	0,232	0,783*	0,891*	0,681
9.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	-	-	0,438	0,413
10.	Mallotochromene	0,302	0,659	0,466	0,683
11.	Me-[6]-shogaol	0,220	0,297	0,524	0,678
12.	Loxoprofen	0,267	-	0,235	-
13.	Androstenediol	0,537	0,720*	0,531	0,545
14.	Androstenediol	0,537	0,720*	0,531	0,545
15.	Androstenediol	0,537	0,720*	0,531	0,545
16.	Costunolide	0,425	0,950*	0,440	0,902*
17.	Linolenate	-	-	0,357	0,628
18.	Me-[6]-shogaol	0,220	0,297	0,524	0,678

19.	Linoleic acid		0,335	0,545
20.	Oxalic acid, di(1-methyl) ester	0,283	-	0,203
21.	3beta-androstanediol	0,526	0,775*	0,483
22.	Ergosterol glucoside	0,408	0,771*	0,972*
23.	Sinularoside A	0,329	0,848*	0,756*
24.	Ubiquinone 25	0,563	0,826*	0,579
25.	Oleanolic Acid	0,417	0,876*	0,937*
26.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid			0,392
27.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid		0,392	0,415
28.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid		0,392	0,415
29.	Cohibin A	0,551	0,338	0,435

No	Nama Senyawa	Anticancer Prostat (Pi)	Antineoplastic (Pi)	Chemopreventif (Pi)	Apoptosis Agonist (Pi)
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	-	0,011	0,003	0,030
2.	Cytogenin	-	0,024	0,032	0,016
3.	Jacquilenin	-	0,020	0,025	0,054
4.	Deoxyelephantopin	-	0,004	0,032	0,004
5.	Daidzin	-	0,014	0,003	0,017
6.	Androstenediol	0,008	0,015	0,016	0,024
7.	Costunolide	0,179	0,004	0,019	0,004
8.	3beta-androstanediol	0,008	0,015	0,016	0,024
9.	Ergosterol glucoside	0,020	0,015	0,001	0,005
10.	Sinularoside A	0,035	0,007	0,005	0,062
11.	Oleanolic Acid	0,019	0,005	0,002	0,004

Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa dalam Akar Panax ginseng melalui Website *PkCSM*

No	Nama Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski						Memenuhi / Tidak
		MW	Log P	HB A	HB D	Torsi on	PS A	
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	380.305	1,29	10	5	3	149.937	Memenuhi
2.	Paeonol	166.176	1.6034	3	1	2	70.596	Memenuhi
3.	Cytogenin	222.196	0.9995	5	2	2	90.511	Memenuhi
4.	Jacquilenin	262.305	1.392	4	1	1	111.683	Memenuhi
5.	Malonic acid, benzylidene-	192.17	1.2392	2	2	3	80.113	Memenuhi
6.	Deoxyelephantopin	344.363	2,164	6	0	2	145.358	Memenuhi
7.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	206.197	2.0685	3	1	3	86.072	Memenuhi
8.	Daidzin	416.382	2,42	9	5	4	169.519	Memenuhi
9.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	206.197	2.0685	3	1	3	86.072	Memenuhi
10.	Mallotochro mene	442.464	4.00622	8	4	5	184.899	Memenuhi
11.	Me-[6]-	290.403	4.342	3	0	1	127	Mem

	shogaol				0	.51	enuhi
					0		
12.	Loxoprofen	246.306	2.7864	2	1	4	106 .82 7
							Mem enuhi
13.	19-Nor-5-androstenediol	276.42	3.2809	2	2	0	121 .81 9
							Mem enuhi
14.	19-Nor-5-androstenediol	276.42	3.2809	2	2	0	121 .81 9
							Mem enuhi
15.	19-Nor-5-androstenediol	276.42	3.2809	2	2	0	121 .81 9
							Mem enuhi
16.	Costunolide	232.323	3.5508	2	0	0	103 .04 3
							Mem enuhi
17.	Linolenate	278.436	5.6605	1	1	1	123 .83 0
							Tidak
18.	Me-[6]-shogaol	290.403	4.342	3	0	1	127 .51 0
							Mem enuhi
19.	Linoleic acid	280.452	5.8845	1	1	1	124 .52 0
							Tidak
20.	Oxalic acid, di(1-methyl) ester	366.542	4.9944	4	0	4	158 .94 2
							Mem enuhi
21.	3beta-androstanediol	292.463	3.7509	2	2	0	128 .87 3
							Mem enuhi
22.	Ergosterol glucoside	558.8	5.155	6	4	7	99, 38
							Mem enuhi
23.	Sinularoside A	576.815	4.9481	7	4	1	116 .45
							Mem enuhi
24.	Ubiquinone 25	522.77	9.2214	4	0	1	9.2 6 214
							Tidak
25.	Oleanolic Acid	456.711	3.94	2	2	1	57, 53
							Mem enuhi

36.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	576.903	10.846 7	4	1	3 1	252 .52 5	Tidak
27.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	576.903	10.846 7	4	1	3 1	252 .52 5	Tidak
28.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	576.903	10.846 7	4	1	3 1	252 .52 5	Tidak
29.	Cohibin A	548.893	9.9085	4	2	2 8	241 .62 6	Tidak

Prediksi Sifat Toksisitas Senyawa dalam Akar Panax ginseng melalui *Website Protox II Online Tools*

No	Nama Senyawa	LD50	Kelas Toksisitas	Memenuhi/tidak
1.	8-Hydroxy-5-O-beta-D-glucosylpsoralen	5000	5	Memenuhi
2.	Paeonol	490	4	Memenuhi
3.	Cytogenin	1000	4	Memenuhi
4.	Jacquilenin	1000	4	Memenuhi
5.	Malonic acid, benzylidene-	2500	5	Memenuhi
6.	Deoxyelephantopin	452	4	Memenuhi
7.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	950	4	Memenuhi
8.	Daidzin	3100	5	Memenuhi
9.	2-(6-Methoxybenzofuran-3-yl)acetic acid	950	4	Memenuhi
10.	Mallotochromene	500	4	memenuhi

11.	Me-[6]-shogaol	687	4	Memenuhi
12.	Loxoprofen	145	3	Memenuhi
13.	19-Nor-5-androstenediol	890	4	Memenuhi
14.	19-Nor-5-androstenediol	890	4	Memenuhi
15.	19-Nor-5-androstenediol	890	4	Memenuhi
16.	Costunolide	3140	5	Memenuhi
17.	Linolenate	1000 0	6	memenuhi
18.	Me-[6]-shogaol	687	4	Memenuhi
19.	Linoleic acid	1000 0	6	Memenuhi
20.	Oxalic acid, di(1-menthyl) ester	3200	5	Memenuhi
21.	3beta-androstanediol	500	4	Memenuhi
22.	Ergosterol glucoside	590	4	Memenuhi
23.	Sinularoside A	55	3	Memenuhi
24.	Ubiquinone 25	4000	5	Memenuhi
25.	Oleanolic Acid	2000	4	Memenuhi
26.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	5000	5	Memenuhi
27.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	5000	5	Memenuhi
28.	13-oleoyloxy-12-oxo-cis-9-octadecenoic acid	5000	5	Memenuhi
29.	Cohibin A	841	4	Memenuhi

L.2.5 Hasil Pengumpulan Gen Target melalui *GeneCards*

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Rentang Gifts	Rentang Relevance
Oleanolic Acid	EDN1	Endothelin 1	61	129.727.516.174.316
Oleanolic Acid	HSPB1	Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1	64	105.687.437.057.495
Oleanolic Acid	CXCR4	C-X-C Motif Chemokine	65	123.662.586.212.158

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Rentang Gifts	Rentang Relevance
		Receptor 4		
Oleanolic Acid	TGFB2	Transforming Growth Factor Beta 2	64	170.811.176.300.049
Oleanolic Acid	PTEN	Phosphatase And Tensin Homolog	65	172.197.170.257.568
Oleanolic Acid	CYCS	Cytochrome C, Somatic	61	199.464.874.267.578
Oleanolic Acid	SENP1	SUMO Specific Peptidase 1	56	214.819.502.830.505
Oleanolic Acid	BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5	58	123.441.915.512.085
Oleanolic Acid	PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha	65	273.748.455.047.607
Oleanolic Acid	ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2	68	155.348.014.831.543
Oleanolic Acid	CDH1	Cadherin 1	62	159.722.576.141.357
Oleanolic Acid	FOS	Fos Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit	63	163.207.778.930.664
Oleanolic Acid	MAPK3	Mitogen-Activated Protein Kinase 3	62	183.541.793.823.242
Oleanolic Acid	NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1	62	160.595.283.508.301
Oleanolic Acid	MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	68	246.285.800.933.838
Oleanolic Acid	TP53	Tumor Protein P53	66	30.810.510.635.376

Senyawa	Symbol Gen	Deskripsi	Rentang Gifts	Rentang Relevance
Oleanolic Acid	HSD3B 1	Hydroxy-Delta-5-Steroid Dehydrogenase , 3 Beta- And Steroid Delta-Isomerase 1	56	572.295.951.843.262
Oleanolic Acid	CFLAR	CASP8 And FADD Like Apoptosis Regulator	56	992.843.341.827.393
Oleanolic Acid	YAP1	Yes1 Associated Transcriptional Regulator	61	901.786.136.627.197
Oleanolic Acid	CTNNB 1	Catenin Beta 1	66	179.760.665.893.555
Oleanolic Acid	CCND1	Cyclin D1	66	143.164.119.720.459
Oleanolic Acid	BCL2	BCL2 Apoptosis Regulator	63	213.541.584.014.893
Ergosterol glucoside	BCL2L 11	BCL2 Like 11	58	0.745821714401245
Ergosterol glucoside	ODC1	Ornithine Decarboxylase 1	61	153.308.320.045.471
Ergosterol glucoside	AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	66	51.311.502.456.665
Ergosterol glucoside	STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3	66	156.739.485.263.824
Ergosterol glucoside	NFKB1	Nuclear Factor Kappa B Subunit 1	66	300.020.122.528.076
Ergosterol glucoside	MYC	MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor	65	230.426.836.013.794
Ergosterol glucoside	PARP1	Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1	63	204.700.469.970.703
Androstenediol	IGF1	Insulin Like	61	0.226136982440948

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Rentang Gifts	Rentang Relevance
		Growth Factor 1		
Androstenediol	IFNG	Interferon Gamma	63	0.916123390197754
Androstenediol	ACP3	Acid Phosphatase 3	55	0.226136982440948
Androstenediol	CYP17 A1	Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1	62	0.319805979728699
Androstenediol	SST	Somatostatin	52	0.226136982440948
Androstenediol	IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	59	0.226136982440948
Androstenediol	AR	Androgen Receptor	65	812.782.669.067.383
Androstenediol	KLK3	Kallikrein Related Peptidase 3	59	635.307.359.695.435
Androstenediol	GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone	50	0.226136982440948
Costunolide	PIK3C G	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Gamma	62	180.736.136.436.462
Costunolide	CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	56	0.236510574817657
Costunolide	IL6	Interleukin 6	63	0.236510574817657
Daidzin	BRCA1	BRCA1 DNA Repair Associated	63	194.061.934.947.968
Daidzin	SRC	SRC Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine Kinase	63	205.270.595.550.537
3beta-	AKR1C	Aldo-Keto	57	0.616715788841248

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Rentang Gifts	Rentang Relevance
androstanediol	3	Reductase Family 1 Member C3		
3beta-androstanediol	ESR2	Estrogen Receptor 2	61	0.356061041355133

L.2.6 Hasil pembacaan visualisasi *network pharmacology* melalui *Cytoscape*

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
Oleanolic Acid	EDN1	Endothelin 1	Prostate cancer metastatic
Oleanolic Acid	HSPB1	Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1	Prostate Cancer,Hereditary,7
Oleanolic Acid	CXCR4	C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	Prostate cancer metastatic
Oleanolic Acid	TGFB2	Transforming Growth Factor Beta 2	Progression of prostate cancer
Oleanolic Acid	PTEN	Phosphatase And Tensin Homolog	Cancer Prostate Stages, Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers,Androgen-Independent
Oleanolic Acid	CYCS	Cytochrome C, Somatic	Prostate Cancer,Hereditary,7
Oleanolic Acid	SENP1	SUMO Specific Peptidase 1	Prostate Cancer,Hereditary,7
Oleanolic Acid	BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5	Androgen Independent Prostate Cancer
Oleanolic Acid	PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-	Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder),

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
		Kinase Catalytic Subunit Alpha	Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Oleanolic Acid	ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2	Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Oleanolic Acid	CDH1	Cadherin 1	Progression Of Prostate Cancer, Hereditary Prostate Cancer
Oleanolic Acid	FOS	Fos Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit	Cancer Prostate Stages
Oleanolic Acid	MAPK3	Mitogen-Activated Protein Kinase 3	Androgen Independent Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer
Oleanolic Acid	NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder)
Oleanolic Acid	MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Oleanolic Acid	TP53	Tumor Protein	Prostate Cancer Metastatic,

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
	P53		Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer
Oleanolic Acid	HSD3B1	Hydroxy-Delta-5-Steroid Dehydrogenase, 3 Beta- And Steroid Delta-Isomerase 1	Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer
Oleanolic Acid	CFLAR	CASP8 And FADD Like Apoptosis Regulator	Cancer Prostate Stages
Oleanolic Acid	YAP1	Yes1 Associated Transcriptional Regulator	Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer
Oleanolic Acid	CTNNB1	Catenin Beta 1	Prostate Cancer Metastatic
Oleanolic Acid	CCND1	Cyclin D1	Progression Of Prostate Cancer
Oleanolic Acid	BCL2	BCL2 Apoptosis Regulator	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, PROSTATE CANCER, HEREDITARY,7, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Ergosterol glucoside	BCL2L11	BCL2 Like 11	Hereditary Prostate Cancer
Ergosterol glucoside	ODC1	Ornithine Decarboxylase 1	Prostate Cancer, Hereditary,7
Ergosterol glucoside	AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder),

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
			Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent, Prostate Cancer Metastatic
Ergosterol glucoside	NFKB1	Nuclear Factor Kappa B Subunit 1	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Ergosterol glucoside	MYC	MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor	Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer
Ergosterol glucoside	PARP1	Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1	Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer
Androstenediol	IGF1	Insulin Like Growth Factor 1	Cancer Prostate Stages, Androgen Independent Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer
Androstenediol	IFNG	Interferon Gamma	Cancer Prostate Stages
Androstenediol	ACP3	Acid Phosphatase 3	Cancer Prostate Stages, Prostate Cancer Metastatic
Androstenediol	CYP17A 1	Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Androstenediol	SST	Somatostatin	Androgen Independent Prostate Cancer, Advanced

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
			Prostate Cancer
Androstenediol	IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	Advanced Prostate Cancer
Androstenediol	AR	Androgen Receptor	Cancer Prostate Stages, Prostate Cancer Metastatic
Androstenediol	KLK3	Kallikrein Related Peptidase 3	Cancer Prostate Stages, Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer, Prostate Cancer,Hereditary,7, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers,Androgen-Independent
Androstenediol	GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone	Androgen Independent Prostate Cancer
Costunolide	PIK3CG	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Gamma	Prostate Cancer Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Progression Of Prostate Cancer, Advanced Prostate Cancer, Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Prostatic Cancers,Androgen-Independent
Costunolide	CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	Androgen Independent Prostate Cancer, PROSTATE CANCER,HEREDITARY,7
Costunolide	STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3	Androgen Independent Prostate Cancer, Progression Of Prostate Cancer
Costunolide	IL6	Interleukin 6	Prostate Cancer Metastatic,

Senyawa	Simbol Gen	Deskripsi	Desease
			Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Androgen Independent Prostate Cancer, Prostate Cancer, Hereditary, 7, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
Daidzin	BRCA1	BRCA1 DNA Repair Associated	Metastasis From Hormone-Refractory Prostate Cancer, Hereditary Prostate Cancer,
Daidzin	SRC	SRC Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine Kinase	Progression Of Prostate Cancer, Prostate Cancer, Hereditary, 7
3beta-androstanediol	AKR1C3	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member C3	Hormone Refractory Prostate Cancer (Disorder), Advanced Prostate Cancer, Prostatic Cancers, Androgen-Independent
3beta-androstanediol	ESR2	Estrogen Receptor 2	Prostate Cancer, Hereditary, 7