

MONOGRAF

KAJIAN BIOINFORMATIKA

Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), Tikusan
(*Clausena excavate*) dan Kopi (*Coffea* sp.)

Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara



Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.

Dr. Ruswanto, M.Si.

Delis Susilawati, S.Farm.

apt. Aas Nuraisah, S.Farm.

Helmi Yahya, S.Farm.

Siti, Nurlaela, Kurnia, S.Farm.



MONOGRAF

Kajian Bioinformatika

Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), Tikusan
(*Clausena excavate*) dan Kopi (*Coffea* sp.)

Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara

MONOGRAF
Kajian Bioinformatika
Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), Tikusan
(*Clausena excavate*) dan Kopi (*Coffea* sp.)
Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara

Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.

Dr. Ruswanto, M.Si.

Delis Susilawati, S.Farm.

apt. Aas Nuraisah, S.Farm.

Helmi Yahya, S.Farm.

Siti, Nurlaela, Kurnia, S.Farm.



MONOGRAF
Kajian Bioinformatika
Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum Roxb.*), Tikusan (*Clausena excavate*) dan Kopi (*Coffea sp.*)
Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara

© Penerbit Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia (PRCI)

Penulis:
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Dr. Ruswanto, M.Si.
Delis Susilawati, S.Farm.
apt. Aas Nuraisah, S.Farm.
Helmi Yahya, S.Farm.
Siti, Nurlaela, Kurnia, S.Farm.

Editor: Herni Kurnia, SST., M.Keb.

Cetakan Pertama: Juli 2022

Cover: Rusli

Tata Letak: Tim Kreatif PRCI

Hak Cipta 2022, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website: www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail: rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2022 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I –: Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2022
Dimensi : 14,8 x 21 cm
ISBN: 978-623-448-132-7

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunianya penulis dapat menyelesaikan buku monograf dengan judul “Kajian Bioinformatika Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), Tikusan (*Clausena excavate*) dan Kopi (*Coffea* sp.) sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara”. Penyusunan buku monograf ini merupakan kajian bioinformatika sebagai antikanker dari hasil penelitian beberapa kandungan senyawa yang terkandung dalam tanaman.

Berdasarkan kajian bioinformatika diprediksi bahwa senyawa *1,4-Naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy* dari tanaman rimpang bangle lebih poten sebagai antipiretik melalui penghambatannya pada COX-2, senyawa cafestol, kahweol, dan turunannya yang terkandung dari tanaman kopi mempunyai aktivitas antikanker payudara, sedangkan senyawa *methyl 1-hydroxy-9H-carbazole-3-carboxylate* dari tanaman tikusan mempunyai aktivitas antikanker melalui interaksi dengan reseptor HER α .

Karena keterbatasan pengetahuan maupun pengalaman, penulis menyadari sepenuhnya masih banyak kekurangan dalam buku monograf ini baik dalam penulisan maupun isi, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi kesempurnaan buku ini.

Tasikmalaya, Mei 2022
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB I Pendahuluan.....	1
BAB II Kanker, Tanaman Rimpang Bangle, Tikusan, Kopi Dan Studi In-Silico.....	9
A. Kanker Payudara.....	9
B. Reseptor Estrogen.....	13
C. Rimpang Bangle (<i>Zingiber purpureum Roxb.</i>).....	16
D. Tikusan (<i>Clausena excavate</i>).....	19
E. Kopi (<i>Coffea sp.</i>).....	22
F. <i>In silico</i> (Simulasi Komputer)	26
G. Penambatan Molekul.....	29
H. Dinamika Molekular	29
I. Perangkat Lunak Studi Komputasi.....	30
BAB III Pemecahan Masalah	34
BAB IV Kajian Bioinformatik Tentang Molekular Dinamik, Drug Scan, Dan Farmakokinetik Serta Toksisitas	48
A. Penambatan Molekul, Drug scan, Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas.....	48
B. Simulasi Dinamika Molekular	117
BAB V Rekomendasi.....	140
DAFTAR PUSTAKA.....	142

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Terpenoid Berdasarkan Jumlah Unit	
Isopren.....	25
Tabel 3.1 Struktur Kandungan Senyawa Minyak Atsiri	
Rimpang Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	35
Tabel 3.2 Struktur Senyawa Alkaloid Karbazol beserta 12	
Senyawa Turunannya	38
Tabel 3.3 Struktur Senyawa Hasil Penelitian Isolasi	
Diterpen <i>Coffea arabica</i> (Mexico) dan <i>Coffea</i>	
<i>canephora</i> var. <i>robusta</i> (India)	41
Tabel 4.1 Hasil Validasi Penambatan Molekul Ulang	50
Tabel 4.2 Hasil Preparasi Ligan Alkaloid Karbazol serta	
Turunannya pada Tanaman Tikusan.....	54
Tabel 4.3 Hasil Preparasi Ligan Senyawa Cafestol dan	
Kahweol serta Turunannya pada Biji Kopi.....	60
Tabel 4.4 Hasil Uji <i>Drug Scan</i> Minyak Atsiri Rimpang	
Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.) Menurut	
Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	66
Tabel 4.5 Hasil Uji <i>Drug Scan</i> Senyawa Alkaloid Karbazol	
serta Turunannya pada Tanaman Tikusan	
Menurut Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	69
Tabel 4.6 Hasil Uji <i>Drug Scan</i> Senyawa Cafestol dan	
Kahweol serta Turunannya pada Biji Kopi	
Menurut Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	70

Tabel 4.7 Hasil Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas Minyak Atsiri Rimpang Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.).....	73
Tabel 4.8 Hasil Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Senyawa Alkaloid Karbazol serta Turunannya pada Tanaman Tikusan.....	77
Tabel 4.9 Hasil Uji Toksisitas Senyawa Alkaloid Karbazol serta Turunannya pada Tanaman Tikusan.....	79
Tabel 4.10 Hasil Studi Farmakokinetika Senyawa Cafestol dan Kahweol serta Turunannya pada Biji Kopi	85
Tabel 4.11 Hasil Studi Toksisitas Senyawa Cafestol dan Kahweol serta Turunannya pada Biji Kopi	87
Tabel 4.12 Hasil Penambatan Molekul 4- <i>hydroxytamoxifen</i> (4-OHT) serta Senyawa Hasil GC-MS Minyak Atsiri Rimpang Bangle terhadap ER α	94
Tabel 4.13 Hasil Penambatan Molekul Senyawa Cafestol Dan Kahweol Serta Turunannya Pada Biji Kopi	110
Tabel 4.14 Interaksi Hasil Penambatan Molekul Senyawa Cafestol Dan Kahweol Serta Turunannya Pada Biji Kopi	112
Tabel 4.15 Interaksi ikatan antara hER α dengan tamoksifen.....	116
Tabel 4.16 Hasil Kalkulasi Energi Ikatan Senyawa Kahweol, Dehydrocafestol, Dehydrokahweol,	

dan Dehidrokahweol Palmitat terhadap ER α	
Metode MM-GBSA	134
Tabel 4.17 Skema protein hER α – 4-hidroksitamoksifen (biru) dan hER α – dehidrokahweol palmitat setelah simulasi (orange)	137
Tabel 4.18 Skema protein hER α -ligan agonis	137

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Patogenesis Kanker.....	11
Gambar 2.2 Dimer daerah pengikatan 3-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-2H-1,2-benzoxazol-6-one dengan reseptor estrogen beta.....	15
Gambar 2.3 Rimpang Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	17
Gambar 2.4 Tanaman <i>Clausena excavata</i>	19
Gambar 2.5 Struktur Induk Alkaloid Karbazol.....	22
Gambar 2.6 Struktur Cafestol dan Kahweol.....	26
Gambar 4.1 Ramachandran Plot PDB 3ERT	49
Gambar 4.2 Struktur reseptor 3ERT yang terkompleks dengan 4-hidroksitamoksifen	49
Gambar 4.3 Bentuk <i>overlay</i> antara 4-hidroksitamoksifen konformasi awal (orange) dan setelah simulasi validasi <i>redocking</i> (biru)	51
Gambar 4.4 Visualisasi interaksi ikatan antara hER α dengan 4-hidroksitamoksifen terkompleks	51
Gambar 4.5 Visualisasi interaksi ikatan antara hER α dengan 4-hidroksitamoksifen hasil validasi <i>redocking</i>	52
Gambar 4.6 Interaksi 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) Terhadap Reseptor ER α	100
Gambar 4.7 Interaksi 1,4-Naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy Terhadap Reseptor ER α	101

Gambar 4.8 Hasil Penambatan Molekul Senyawa Alkaloid Karbazol serta Turunannya pada Tanaman Tikusan terhadap Reseptor ER α	102
Gambar 4.9 (a) Cbz 2 (b) Cbz 6 (c) Tamoxifen (d) 4-OHT ..	106
Gambar 4.10 Nilai RMSD Sistem 4-hydroxytamoxifen (4- OHT) dan 1,4-Naphthalenedione-2-ethyl-3- hydroxy terhadap ER α	120
Gambar 4.11 Nilai RMSD senyawa Cbz6 dan Cbz2 terhadap ER α	121
Gambar 4.12 Grafik RMSD hasil simulasi dinamika molekular	124
Gambar 4.13 Nilai RMSF Sistem 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) dan 1,4-Naphthalenedione-2-ethyl-3- hydroxy terhadap ER α	126
Gambar 4.14 Nilai RMSF 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) Terhadap ER α	127
Gambar 4.15 Nilai RMSF 1,4-Naphthalenedione-2-ethyl-3- hydroxy Terhadap ER α	127
Gambar 4.16 Nilai RMSF Senyawa Cbz2 Dan Cbz6 Terhadap Reseptor ER α	128
Gambar 4.17 Grafik RMSF hasil simulasi dinamika molekular	130
Gambar 4.18 Kalkulasi Energi Ikatan Sistem 4 hydroxytamoxifen (4-OHT) dan 1,4-	

	<i>Naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy</i> terhadap ER α Metode MM-GBSA.....	132
Gambar 4.19 Kalkulasi Energi Ikatan Sistem Metode MM- GBSA Senyawa Cbz2 Dan Cbz6 Terhadap Reseptor ER α		133

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia hingga saat ini. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) kanker menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia, terhitung sekitar 10 juta kematian pada tahun 2020. Di Indonesia, kasus penyakit kanker menduduki peringkat ke 8 di Asia Tenggara, dan menduduki peringkat ke 23 di Asia (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Angka kematian akibat kanker mencapai 234.511 kematian dengan kasus kanker yang paling banyak terjadi yaitu kanker payudara (WHO, 2020). Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) 2020, menunjukkan bahwa terdapat 65.858 kasus kanker payudara atau 30,8% dari total 213.546 kasus kanker pada wanita di Indonesia.

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali sehingga dapat menyebar ke jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Pada umumnya pengobatan yang dipakai untuk mengatasi kanker payudara

adalah obat modern yang memiliki risiko toksisitas yang berkepanjangan kepada pengguna. Salah satunya dengan melakukan terapi konvensional yaitu kemoterapi. Kemoterapi adalah penggunaan obat-obatan khusus untuk mematikan sel-sel kanker (Yudissanta & Ratna, 2012). Namun, kemoterapi mampu merusak jaringan normal lain sebagai efek samping yang ditimbulkan (Puri & Winata, 2019). Oleh karena itu, masyarakat cenderung memilih menggunakan obat tradisional atau bahan alam untuk kebutuhan terapi yang memiliki banyak khasiat dan efek samping yang relatif rendah. Beberapa bahan alam yang dapat dikembangkan menjadi bahan obat antara lain rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), tikusan (*Clausena excavate*), dan biji kopi (*Coffea sp.*).

Secara empiris rimpang bangle digunakan masyarakat untuk demam, obat perut nyeri, sembelit, obat masuk angin, obat cacing, dan encok (Depkes RI, 2001). Tanaman tikusan yang biasa dikenal oleh masyarakat tak kalah penting digunakan sebagai tanaman obat yang memiliki aktivitas farmakologi diantaranya adalah sebagai antikanker (Chinsebu dan Hedimbi, 2006), antibakteri dan antifungi (Sunthitikawinsakul dkk, 2003), anti HIV-1 (Ravi dkk, 2006), imunomodulator (Manosroi dkk, 2004), antiplatelet (Wu *et al*, 1994), dan sebagai anti malaria (Lastra-Gonzalez *et al*, 2005). Sedangkan biji kopi (*Coffea sp.*) adalah salah satu bahan alami yang secara empiris digunakan masyarakat Indonesia sebagai

obat alternatif dalam menangani berbagai jenis luka (Artho, Wuisan, & Najosan, 2015), menurunkan rasa sakit dan mengurangi demam (Arwangga, Asih, & Sudiarta, 2016).

Rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) merupakan salah satu rempah-rempah yang mengandung minyak atsiri. Minyak atsiri merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman yang memiliki bau atau aroma khas. Berdasarkan penelitian, minyak atsiri mempunyai beberapa aktivitas, salah satunya yaitu sebagai antikanker (Bayala *et al.*, 2014; Mardianingrum dkk, (2019), menyatakan bahwa minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) mengandung senyawa alkaloid, polifenol, steroid, triterpenoid, monoterpen dan seskuiterpen. Komponen utama minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terdiri atas sabinene (48.1%), terpinen-4-ol (25.1%), c-terpinene (6.7%), α -terpinene (4.3%), β -thujene (3.4%), dan α -phellandrene (2.7%) (Wang *et al.*, 2015).

Tikusan (*Clausena excavate*) merupakan semak liar dari keluarga *Rutaceae* yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antikanker. Menurut kajian Arbab dkk (2011) melaporkan bahwa sejumlah besar metabolit sekunder telah di isolasi dari berbagai bagian tanaman *Clausena excavata* terutama alkaloid, kumarin, dan limonoid. Berdasarkan penelitian Peh dkk, pada tahun 2013 menyatakan bahwa hasil isolasi senyawa dari ekstrak metanol kulit batang *Clausena exavata* adalah salah

satu alkaloid karbazol baru yaitu 1,8-dihidroksi-3-formil-4-*prenylcarbazole* (Clausine-TH), Clausenarin (kumarin) dan Clausine-K (alkaloid karbazol) yang memiliki nilai IC₅₀ masing-masing 2,1 µg/mL dan 5,1 µg/mL terhadap sel CEM-SS. Senyawa turunan alkaloid karbazol ini sudah sejak lama diketahui memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker. Senyawa tersebut diatas merupakan sebuah kandidat anti kanker yang memerlukan penelitian lebih lanjut dalam upaya penemuan obat baru sebagai terobosan di dunia farmasi yang berguna bagi kehidupan masyarakat.

Kopi juga di kenal secara umum mengandung kafein yang termasuk ke dalam golongan alkaloid, namun diketahui bahwa di dalam biji kopi juga mengandung metabolit sekunder terpenoid. Beberapa senyawa terbukti memiliki aktivitas terapi sebagai antikanker, diantaranya adalah golongan alkaloid, kumarin, xanton, flavonoid, dan terpenoid (Madury, Fakhrunnisa, & Amin, 2012).

Senyawa terpenoid yang terkandung di dalam kopi yaitu cafestol dan kahweol, memiliki efek terapi sebagai antikanker. Cafestol dan kahweol memiliki efek penghambatan pada berbagai tahap perkembangan kanker, termasuk mencegah kanker inisiasi tumorigenesis, menghambat proliferasi sel tumor, dan tumor metastasis (Ren *et al.*, 2019). Senyawa cafestol memiliki nilai IC₅₀ 49,8 µM terhadap sel *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma* (HNSCC) (Kotowski *et al.*, 2015), dan

senyawa kahweol memiliki nilai $IC_{50} < 4,6 \mu M$ terhadap sel tumor MDA-MB231 (García-Vilas, Quesada, & Medina, 2016).

Adanya aktivitas dari senyawa aktif dalam minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*) memiliki potensi sebagai antikanker. Namun, belum diketahui secara spesifik terhadap interaksi antara senyawa-senyawa aktif tersebut dengan reseptor target kanker payudara. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam upaya pengembangan obat antikanker payudara.

Pengembangan obat memerlukan waktu yang lama dan biaya yang cukup tinggi, oleh karena itu seiring dengan perkembangan teknologi, telah ditemukan studi komputasi untuk membantu proses penemuan obat baru. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu secara *in silico*.

Pemodelan molekul atau disebut juga uji *in silico* memiliki peran sangat penting dalam bidang Kimia Medisinal dalam merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Siswandono, 2016). Metode *in silico* digunakan untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa yang kemungkinan besar berpotensi menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencarian obat baru yang mencakup desain senyawa dan interaksinya terhadap reseptor. Studi *in silico* dikembangkan dalam rangka

menekan biaya dan meminimalisasi waktu yang diperlukan dalam proses penemuan kandidat bahan obat baru berbasis struktur (Wadood *et al.*, 2013).

Cara melakukan uji *in silico* yaitu penambatan molekul dengan memprediksi aktivitas obat pada sel target yang dipilih. Penambatan molekul adalah suatu upaya untuk menyelaraskan antara ligan dengan protein (Jensen, 2007). Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan maka semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor serta aktivitas yang semakin besar (Hardjono, 2012).

Berdasarkan uraian diatas, senyawa-senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*) perlu dilakukan pengembangan dalam mendapatkan senyawa yang dapat berinteraksi stabil dengan protein target kanker payudara. Oleh karena itu dilakukanlah screening visual senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*) terhadap reseptor

target kanker payudara melalui metode komputasi secara penambatan molekul dan dinamika molekular.

Berdasarkan latar belakang maka penelitian yang telah dilakukan memiliki rumusan masalah sebagai berikut: (1) Bagaimana sifat farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*)?; (2) Apakah senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*) dapat berinteraksi stabil dengan reseptor target antikanker payudara?

Sedang tujuan dari penelitian ini adalah: (1) Mengetahui sifat farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*); (2) Mendapatkan senyawa aktif pada minyak atsiri rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), senyawa turunan alkaloid karbazol pada tanaman tikusan (*Clausena excavate*) dan senyawa cafestol dan kahweol serta turunannya pada biji kopi (*Coffea sp.*) yang

dapat berinteraksi stabil dengan reseptor target antikanker payudara.

BAB II

KANKER, TANAMAN RIMPANG BANGLE, TIKUSAN, KOPI DAN STUDI IN-SILICO

A. Kanker Payudara

1. Epidemiologi

Kanker payudara merupakan kanker yang paling mematikan bagi wanita, terhitung 6,6 % dari semua kematian akibat kanker (Bray F *et al.*, 2018). Kanker payudara adalah tumor ganas yang bersumber dari kelenjar payudara, salah satu penyebabnya yaitu karena adanya pertumbuhan abnormal sel pada payudara. Pada kanker payudara, sel abnormal bisa tumbuh di kelenjar susu, jaringan lemak, kantung penghasil susu dan kelenjar getah bening yang mengakibatkan kerusakan pada payudara (Nurcahyo, 2010).

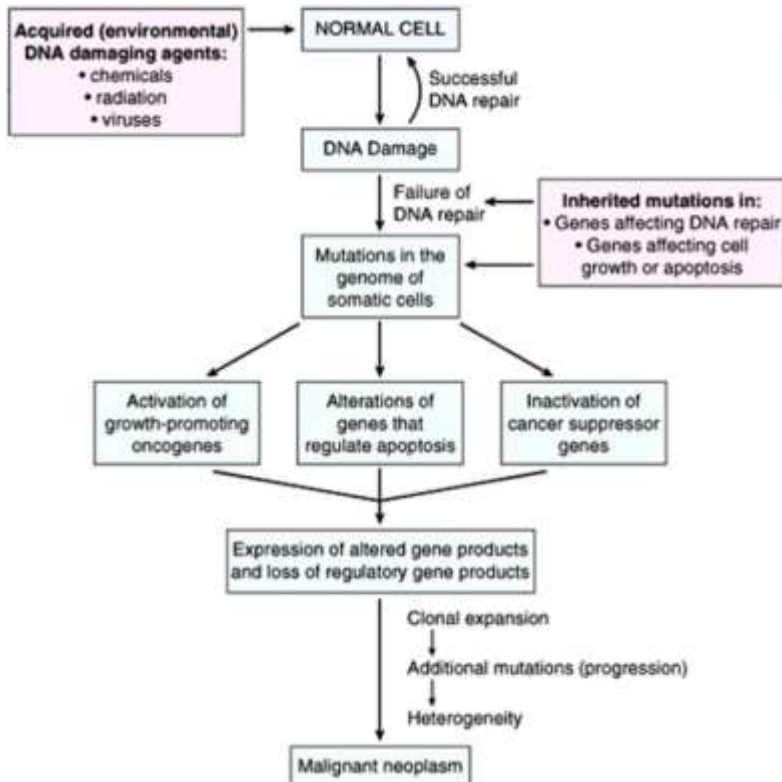
Secara hormonal, estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh ovarium dapat meningkatkan proliferasi sel epitel payudara dan menginduksi mutagenesis (Anothaisintawee *et al.*, 2013). Kanker payudara diakibatkan oleh beberapa faktor, yang meliputi faktor genetik (anggota keluarga dengan kanker payudara), faktor endokrin (kontrasepsi oral, terapi sulih hormon, usia lebih dari 75 tahun dengan densitas payudara 75%, hiperplasi atipik), faktor

reproduksi (usia menarche dini, kehamilan pertama pada usia lanjut, paritas yang rendah, masa laktasi), faktor diet (konsumsi alkohol, obesitas) (Rasjidi, 2010).

Secara epidemiologi, faktor risiko lain yang dapat menyebabkan munculnya kanker payudara ER+ adalah menstruasi dini (*menarche*), perkembangan payudara dini (*thelarche*), dan kehamilan pertama pada usia yang melebihi kriteria ideal yang berhubungan dengan adanya peningkatan paparan estrogen.

2. Etiologi dan Patogenesis

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tidak terkendali sehingga dapat menyebar ke jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementrian Kesehatan RI, 2016). Secara etiologi molekular kanker payudara terbagi dalam dua jenis yaitu negatif reseptor estrogen (ER-) dan positif reseptor estrogen (ER+). Kanker payudara ER- cenderung memiliki mutasi genetik yang lebih parah seperti mutasi p53, amplifikasi HER2, disfungsi BRCA1, dan instabilitas genomik. Sedangkan kanker payudara ER+ diakibatkan oleh adanya delesi 16q dan perolehan 1q yang menghasilkan karsinoma payudara.



Gambar 2.1 Diagram Patogenesis Kanker

Faktor resiko kanker payudara terdiri dari dua faktor, yaitu faktor *eksternal* (lingkungan), dan faktor *internal*. Faktor eksternal dari lingkungan menjadi penyebab utama terjadinya kanker, karena dari lingkungan tersebut terdapat berbagai substansi yang bersifat karsinogen atau inisiator terjadinya kanker, seperti sinar ultraviolet, virus, senyawa yang terkandung dalam rokok, polusi lingkungan serta berbagai substansi kimia seperti obat kanker. Sedangkan faktor internal

antara lain adalah faktor-faktor yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh (*Cancer Helps*, 2009).

Ada beberapa faktor resiko yang mempengaruhi kemungkinan seseorang mengalami kanker payudara. Faktor resiko kanker payudara terdiri dari faktor resiko yang dapat diubah dan faktor resiko yang tidak dapat diubah. Faktor resiko yang dapat diubah antara lain adalah faktor resiko yang terkait dengan perilaku dan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kegemukan, aktivitas fisik, paparan radiasi, kontrasepsi dan diet. Faktor diet terkait dengan konsumsi makanan mengandung lemak tinggi yang memiliki kaitan erat dengan peningkatan berat badan dan resiko kanker. Diet lemak yang tinggi dan peningkatan berat badan ini berhubungan dengan peningkatan jumlah jaringan adiposa yang dapat meningkatkan sirkulasi estrogen bebas dengan kadar yang berlebih akibat konversi androstenedion menjadi estradiol di jaringan adiposa perifer (Dipiro, dkk, 2008). Faktor resiko yang tidak dapat diubah, terutama yang terkait dengan kanker antara lain adalah jenis kelamin, usia, faktor riwayat penyakit dan genetik, ras dan etnis (*American Cancer Society*, 2013).

3. Antikanker Payudara

Terapi antikanker ditujukan untuk membunuh sel kanker yang berbahaya tanpa mengganggu sel normal.

Pengobatan kanker payudara saat ini dilakukan dengan berbagai cara seperti operasi, terapi radiasi maupun dengan obat-obatan kemoterapi yang memiliki berbagai mekanisme. Obat sitotoksik pada terapi kemoterapi menyebabkan kematian sel kanker. Di lain pihak, epitelium saluran pencernaan, folikel rambut, dan sumsum tulang juga mengalami pembelahan secara terus menerus, oleh karena itu, penggunaan terapi antikanker akan menyebabkan efek samping pada sel-sel tersebut (Nugroho, 2014).

Pengobatan dini pada penderita kanker payudara umumnya menggunakan tamoxifen yang mana dapat menghalangi secara kompetitif ikatan estrogen terhadap ER untuk menghambat ekspresi gen responsif estrogen sehingga dapat mencegah pertumbuhan sel tumor dan angiogenesis. Tamoxifen memiliki efek anti-estrogenik pada kelenjar payudara dan agonis estrogen pada tulang dan endometrium. Tamoxifen merupakan antagonis pada reseptor jaringan, oleh sebab itu tamoxifen digunakan sebagai terapi pilihan pada kanker payudara stadium awal atau lanjut. Tamoxifen memberikan respon positif sekitar 50% pada kasus dengan ER positif dan 70% pada kasus dengan ER dan PR positif. (Damkier *et al.*, 2017).

B. Reseptor Estrogen

Sel kanker payudara dapat berkembang karena adanya pengaruh hormon estrogen yang berikatan dengan reseptor

estrogen. Reseptor estrogen terdiri dari dua sub tipe yakni ER α dan ER β yang memiliki afinitas yang berbeda terhadap estrogen. Reseptor estrogen α (ER α) merupakan reseptor yang terekspresi banyak di jaringan payudara dan mampu berikatan dengan hormon estrogen sehingga dapat menstimulasi pertumbuhan dan proliferasi sel payudara (Neuman & Rossi, 2012), sedangkan reseptor estrogen β (ER β) yang terkompleks dengan ligan nya memiliki aktivitas anti proliferasi pada jaringan prostat (Raza et al., 2017).

Reseptor adalah makromolekul atau struktur polimer protein yang berada pada permukaan atau di dalam sel, yang dapat mengikat senyawa agonis (ligan) yang berstruktur spesifik, seperti obat, neurotransmitter, hormon, limfokin, dan lektin, yang bekerja sebagai *molecular messenger*, sehingga menghasilkan efek spesifik di dalam sel. Reseptor bekerja dengan mengikat ligan, kemudian reseptor mengalami perubahan konformasi yang dapat memicu proses terjadinya respon biologis. Peristiwa ini melibatkan sejumlah agen lain termasuk enzim atau efektor, dan pengikat protein (*transducer*) (Siswandono, 2016).



Gambar 2.2 Dimer daerah pengikatan 3-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-2H-1,2-benzoxazol-6-one dengan reseptor estrogen beta

Reseptor estrogen merupakan reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen di dalam tubuh. Reseptor yang menjadi mediasi terhadap aksi biologi hormon estrogen yaitu $hER\alpha$ dan $hER\beta$. Kedua reseptor estrogen tersebut meregulasi faktor transkripsi. (Muttaqin, Andriani, & Damayanti, 2014). Aktivasi $hER\alpha$ oleh estrogen secara umum bertanggung jawab atas peningkatan proliferasi, sedangkan $hER\beta$ memberikan efek antiproliferasi. Secara teoritis, pasien

kanker payudara dengan penyakit yang responsif terhadap estrogen harus merespon secara positif terhadap pengobatan dengan antagonis hER α dan atau agonis hER β (Paterni, *et al.*, 2014)

Reseptor hER α adalah salah satu biomarker utama selain reseptor progesteron dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) yang memisahkan subkelompok biologis berbeda antara sel kanker dengan sel normal. Individu dengan overekspresi hER α akan memicu proses proliferasi berlebih pada sel payudara yang dikenal dengan kanker payudara hER+ (Pratama, 2016).

Reseptor target yang digunakan adalah *Human Estrogen Receptor Alfa* (hER α) dengan kode PDB 3ERT. Reseptor 3ERT dipilih berdasarkan reseptor yang telah digunakan sebelumnya dalam penelitian yang dilakukan terhadap kanker payudara (Muchtaridi *et al.*, 2019).

C. Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

1. Klasifikasi

Tanaman bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) tumbuh di daerah Asia yang beriklim tropis dari India sampai Indonesia. Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) adalah suatu jenis temu-temuan dengan klasifikasi kingdom *Plantae*, divisi *Spermatophyta*, subdivisi *Angiospermae*, kelas *Monocotyledoneae*, bangsa *Zingiberales*, suku *Zingiberaceae*,

genus *Zingiber* dan spesies *Zingiber purpureum* Roxb. (Lipi, 2013).



**Gambar 2.3 Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)
(Kurniawati, 2018)**

2. Nama Daerah

Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) tersebar di beberapa wilayah Indonesia yang pada umumnya dikenal dengan nama yang berbeda-beda pada tiap-tiap daerah yaitu seperti *panglai* (Sunda), *bengle* (Jawa), *mungle* (Aceh), *banglai* (Palembang), *pandiyang* (Madura), *bunglai*, *kunit bolai* (Melayu), *manglai* (Sulawesi), *bale* (Makasar), *banggele* (Bali) (Hidayat & Rodame, 2015).

3. Morfologi Tanaman

Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) merupakan tanaman herba semusim, batangnya tegak, berbatang semu, terdiri dari pelepah daun yang dipinggirnya berambut sikat. Daun tunggal, letak berseling, tipis, lonjong, panjang 20-35 cm. Bunga