

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Morani Fauziyah

NPM : 21330708

Tanggal : 07 September 2023



Morani Fauziyah

HALAMAN PERNYATAAN NON PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Morani Fauziyah

NPM : 21330708

Mahasiswa : Farmasi

Tahun Akademik : 2022/2023

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan Tugas Akhir yang berjudul “**Kombinasi *Molecular Docking Inhibitor Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)* dengan Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai Antikanker Serviks**”.

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian Surat Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Jakarta, 07 September 2023



Morani Fauziyah

HALAMAN PENGESAHAN

Proyek Akhir ini diajukan oleh :

Nama : Morani Fauziyah
NPM : 21330708
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Kombinasi *Molecular Docking* Inhibitor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dengan Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai Antikanker Serviks

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains Dan Teknologi Nasional.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing 1 : Rosario Trijuliamos Manalu, SP., M.Si.
Pembimbing 2 : apt. Amelia Febriani, S.Farm., M.Si.
Penguji 1 : Prof. Dr. Amlius Thalib
Penguji 2 : apt. Hervianti Nurfitria Nugrahani, M.Farm
Penguji 3 : Vilya Syafriana, S.Si., M.Si



Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 07 September 2023

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Kombinasi *Molecular Docking Inhibitor Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)* dengan Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai Antikanker Serviks**”. Penulisan skripsi ini dibuat sebagai pemenuhan tugas akhir untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional. Penulis menyadari bahwa selama melaksanakan perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi, penulis mendapatkan berbagai dukungan baik bimbingan maupun bantuan dari pihak lain. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

- a) Dekan Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional, Ibu Dr. apt Refdanita, M.Si.
- b) Kepala Program Studi Kepala Program Studi Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta, Ibu Dr. apt. Subaryanti, M.Si.
- c) Bapak Rosario Trijuliamos Manalu, SP., M.Si selaku pembimbing I dan Ibu apt. Amelia Febriani, S.Farm., M.Si, selaku pembimbing II yang telah memberikan waktu, ilmu, arahan dan bimbingannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
- d) Bapak Rosario Trijuliamos Manalu, SP M.Si, Ibu Munawarohthus Sholikha, M.Si dan Ibu Vilya Syafriana, S.Si., M.Si. selaku pembimbing proyek penelitian.
- e) Bapak Prof. Dr. Amlius Thalib, Ibu apt. Hervianti Nurfitri Nugrahani, M.Farm, Ibu Vilya Syafriana S.Si., M.Si selaku dosen penguji penelitian.
- f) Ibu apt. Roseline Sitorus, M.Sc selaku pembimbing akademik.
- g) Seluruh Dosen Prodi Farmasi, Staff Administrasi, dan Staff Perpustakaan Fakultas Farmasi dan Perpustakaan Pusat ISTN yang telah membantu penulis dalam menuntut ilmu selama masa perkuliahan.

- h) Abdurrohman Hizbulloh, SM. suami tercinta yang telah memberikan dukungan, doa serta materil sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
- i) Maryam Khaula Almahyra anakku tercinta yang selalu mendampingi dalam penelitian skripsi ini.
- j) Ayahanda bapak Mugiyono dan Ibunda almarhumah Sairah, orang tua tercinta yang telah memberikan dukungan, doa sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
- k) Ayahanda bapak Mochammad Tono Suhartono, S.Pd dan ibunda Dra. Rini Eko Widiastuti, mertua yang telah memberikan dukungan, doa sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
- l) Salma Lestari, Kak Hana Nadia Karimah, Kak Bangkit Wiguna, Kak Rosida Qudsia, Kak Danis, Muhammad Hamzah, Fahri, Azzam, Hilwa dan Hasya kakak, adikku serta keponakan tersayang yang telah memberikan dukungan, doa sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
- m) Bapak Dasrun dan istri selaku tetangga yang telah bersedia mengasuh anakku saat saya harus menyelesaikan kuliah dan penelitian.
- n) Teman-teman terdekat yang telah memberikan dukungan, doa sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Dengan segala kerendahan hati penulis menyadari bahwa skripsi ini masiih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa yang akan datang sangat penting penulis harapkan. Akhir kata semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca serta pihak-pihak yang berkepentingan untuk pengembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi.

Jakarta, 07 September 2023



Morani Fauziah

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Institut Sains Dan Teknologi Nasional, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Morani Fauziyah

NPM : 21330708

Program Studi : S1 Farmasi

Fakultas : Farmasi

Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Institut Sains dan Teknologi Nasional **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty- Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Kombinasi *Molecular Docking* Inhibitor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dengan Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai Antikanker Serviks”.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Institut Sains dan Teknologi Nasional berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*) *soft copy* dan *hard copy*, merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 07 September 2023

Yang menyatakan



(Morani Fauziyah)

ABSTRAK

Nama : Morani Fauziyah
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Kombinasi *Molecular Docking* Inhibitor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) dengan Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai Antikanker Serviks

Kanker serviks adalah pertumbuhan jaringan epitel mulut rahim yang abnormal. Daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) merupakan tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, antioksidan dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai inhibitor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) kode PDB : 3PP0 terhadap antikanker serviks dengan metode *molecular docking*. Penelitian diawali dengan preparasi struktur protein, ligan asli dan ligan pembanding (trastuzumab dan pertuzumab) menggunakan YASARA, kemudian dilakukan validasi metode yang didapatkan nilai RMSD sebesar 1,3480 Å. Penelitian dilakukan pada senyawa aktif daun pucuk merah yang memenuhi aturan Lipinski. Hasil penelitian kombinasi *molecular docking* menggunakan PLANTS menunjukkan skor lebih rendah dari *molecular docking* sederhana, terdapat tiga senyawa yang menjadi kandidat obat yaitu bis 2-ethylhexyl hexanedioat, bis 2-ethylhexyl phthalate dan 1-octadecene. Skor *molecular docking* yang menggunakan trastuzumab berurutan -111,2550; -102,9830; -96,5067. Skor *molecular docking* yang menggunakan pertuzumab berurutan -111,3540; -101,3144; -96,9593. Setelah dilakukan *molecular docking* senyawa kandidat obat dilakukan visualisasi menggunakan Discovery Studio dan prediksi ADMET menggunakan *website* pkCSM. Ketiga senyawa tidak bersifat hepatotoksik dan karsinogenik, sehingga berpotensi sebagai kandidat obat kanker serviks.

Kata kunci : Kanker serviks, *Syzygium myrtifolium* Walp., kombinasi *molecular docking*, HER-2, trastuzumab, pertuzumab ADMET.

ABSTRACT

Name : Morani Fauziyah
Major : Pharmacy
Title : Combination of *Molecular Docking* Inhibitor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) on Active Compound Pucuk Merah Leaves (*Syzygium myrtifolium* Walp.) as Cervical Anticancer

Cervical cancer is an abnormal growth of cervical epithelial tissue. *Syzygium myrtifolium* Walp. is a plant that has antibacterial, antifungal, antioxidant and anticancer activities. This study aims to determine the potential of the active compound of *Syzygium myrtifolium* Walp. as inhibitor Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) PDB code : 3PP0 as anti cervical cancer by molecular docking method. The study began with the preparation chemical structure of protein, original ligand and standard of ligand (trastuzumab and pertuzumab) using YASARA, then method validation was carried out which obtained an RMSD value of 1.3480 Å. The research on active compounds of *Syzygium myrtifolium* Walp. leaves that complied with Lipinski's rule. The results of a combined molecular docking study using PLANTS showed a lower score than simple molecular docking. There were three compounds as drug candidates, the names are bis 2-ethylhexyl hexanedioate, bis 2-ethylhexyl phthalate and 1-octadecene. The molecular docking scores using trastuzumab were -111.2550; -102.9830; -96.5067. Molecular docking scores using pertuzumab were -111.3540; -101.3144; -96.9593. After molecular docking of drug candidate compounds, visualization was carried out using Discovery Studio and ADMET prediction using the pkCSM website. The three compounds are not hepatotoxic and carcinogenic, so they are potential candidates for cervical cancer drugs.

Keywords : Cervical cancer, *Syzygium myrtifolium* Walp., combination molecular docking, HER-2, trastuzumab, pertuzumab ADMET.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	i
HALAMAN PERNYATAAN NON PLAGIAT	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kanker Serviks.....	5
2.1.1 Anatomi reproduksi wanita	5
2.1.2 Pengertian	7
2.1.3 Sel HeLa	7
2.1.4 Gejala Kanker Serviks.....	9
2.1.5 Patofisiologi Kanker Serviks.....	10
2.1.6 Stadium Klinis Kanker Serviks	11
2.1.7 Penyebab Kanker Serviks	18
2.1.8 Faktor Resiko	18
2.1.9 Pencegahan Kanker Serviks	19
2.1.10 Pengobatan Kanker Serviks	20
2.1.10.1 Pengobatan Kanker Serviks secara umum	20

2.1.10.2	Pengobatan Kanker Serviks Berdasarkan Stadium	23
2.2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)</i>	26
2.3	Obat-obat yang bekerja pada protein HER-2	27
2.4	<i>Molecular Docking</i>	30
2.4.1	Pengertian	30
2.4.2	Kombinasi <i>Molecular Docking</i>	31
2.4.3	Jenis-jenis <i>molecular docking</i>	32
2.4.4	Pendekatan <i>molecular docking</i>	32
2.5	Daun Pucuk Merah	34
2.5.1	Klasifikasi	34
2.5.2	Morfologi	35
2.5.3	Kandungan Zat Aktif	35
2.5.4	Manfaat	38
2.6	Analisis Kemiripan Obat menggunakan Aturan Lipinski	39
2.7	Perangkat Lunak	40
2.7.1	Protein Data Bank (PDB)	40
2.7.2	PubChem	40
2.7.3	YASARA	41
2.7.4	Protein Ligan ANT System (PLANTS)	42
2.7.5	Marvin Sketch	43
2.7.6	Discovery studio	44
2.7.7	PkCSM	44
2.7.8	SwissADME	44
2.8	ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas)	45
BAB III	METODE PENELITIAN	48
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	48
3.2	Alat dan Bahan Penelitian	48
3.2.1	Alat Penelitian	48
3.2.2	Bahan Penelitian	48
3.3	Metode Penelitian	53
3.4	Prosedur Penelitian	53
3.4.1	Preparasi Protein	53
3.4.2	Preparasi Ligan Asli	53

3.4.3	Preparasi Ligan Uji	53
3.4.4	Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	54
3.4.5	Analisis Kemiripan Obat menggunakan Aturan Lipinski.....	54
3.4.6	<i>Molecular Docking</i> menggunakan PLANTS	54
3.4.7	Kombinasi <i>Molecular Docking</i> menggunakan PLANTS.....	55
3.4.8	Analisis dan Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	55
3.4.9	Prediksi ADMET	55
3.5	Skema Penelitian.....	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		57
4.1	Preparasi Protein dan Ligan Asli.....	57
4.2	Preparasi Ligan Pembanding dan Ligan Uji	58
4.3	Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	58
4.4	Analisis Kemiripan Obat menggunakan Aturan Lipinski.....	59
4.5	Analisis <i>Molecular Docking</i> menggunakan PLANTS	63
4.6	Kombinasi <i>Molecular Docking</i> dengan PLANTS	67
4.7	Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	68
4.7.1	Visualisasi Kombinasi <i>Molecular Docking</i>	74
4.8	Prediksi (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas) ADMET	85
4.8.1	Absorpsi	85
4.8.2	Distribusi.....	87
4.8.3	Metabolisme	89
4.8.4	Ekskresi.....	90
4.8.5	Toksisitas	91
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		96
5.1	Kesimpulan	96
5.2	Saran.....	97
DAFTAR PUSTAKA		98
LAMPIRAN		107

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi sistem reproduksi wanita	5
Gambar 2.2	Anatomi Serviks	6
Gambar 2.3	Stadium IA1 dan IA2.....	12
Gambar 2.4	Stadium IB1	12
Gambar 2.5	Stadium IB2 dan IB3	13
Gambar 2.6	Stadium IIIA	14
Gambar 2.7	Stadium IIIB.....	15
Gambar 2.8	Stadium IIIC1 dan IIIC2	16
Gambar 2.9	Stadium IVA	17
Gambar 2.10	Stadium IVB	17
Gambar 2.11	Histerektomi.....	22
Gambar 2.12	Pohon Daun Pucuk Merah	35
Gambar 4.1	Preparasi protein (PDB : 3PP0)	57
Gambar 4.2	Preparasi ligan 03Q	58
Gambar 4.3	Hasil Validasi Docking	59
Gambar 4.4	Visualisasi docking (a) interaksi protein dengan ligan asli (b) interaksi protein dengan ligan terbaik bis 2-ethylhexyl heksanedioat (c) interaksi protein dengan ligan terbaik bis 2-ethylhexyl phthalate (d) bis 2-ethylhexyl phthalate 1-octadecene	69
Gambar 4.5	Visualisasi <i>molecular docking</i> (a) interaksi protein-pertuzumab dengan ligan asli (b) interaksi protein-pertuzumab dengan bis 2-ethylhexyl hexanedioat (c) interaksi protein-pertuzumab dengan bis 2-ethylhexyl phthalate (d) interaksi protein-pertuzumab dengan 1-octadecene	75
Gambar 4.6	Visualisasi <i>molecular docking</i> (a) interaksi protein-trastuzumab dengan ligan asli (b) interaksi protein- trastuzumab dengan bis 2-ethylhexyl hexanedioat (c) interaksi protein- trastuzumab dengan bis 2-ethylhexyl phthalate (d) interaksi protein- trastuzumab dengan 1-octadecene.....	77

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Daftar Obat Penghambat HER-2	27
Tabel 2.2	Kandungan Zat Aktif pada Daun Pucuk Merah.....	36
Tabel 3.1	Link Website Senyawa Aktif Daun Pucuk Merah.....	49
Tabel 4.1	Hasil Uji Aturan Lipinski	60
Tabel 4.2	Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Asli dan Ligan Pembanding ..	64
Tabel 4.3	Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Uji	64
Tabel 4.4	Hasil skor kombinasi <i>molecular docking</i>	67
Tabel 4.5	Residu asam amino hasil visualisasi <i>molecular docking</i>	70
Tabel 4.6	Residu asam amino hasil visualisasi kombinasi <i>molecular docking</i> protein-pertuzumab.....	77
Tabel 4. 7	Residu asam amino hasil visualisasi kombinasi <i>molecular docking</i> protein-trastuzumab	80
Tabel 4.8	Hasil Prediksi Absorpsi	85
Tabel 4.9	Hasil Prediksi Distribusi.....	87
Tabel 4.10	Hasil Prediksi Metabolisme	89
Tabel 4.11	Hasil Prediksi Ekskresi.....	90
Tabel 4.12	Hasil Prediksi Toksisitas	91
Tabel 4. 13	Tingkat Toksisitas BPOM.....	93
Tabel 4. 14	Konversi Toksisitas	94

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Struktur Kimia Senyawa Ligan Pembanding dan Ligan Uji	108
Lampiran 2 Preparasi Protein	116
Lampiran 3 Validasi <i>Molecular Docking</i>	118
Lampiran 4 Preparasi Ligan Pembanding dan Ligan Uji.....	119
Lampiran 5 Tampilan website SwissADME	122
Lampiran 6 Analisis <i>Molecular Docking</i> menggunakan PLANTS	123
Lampiran 7 Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	126
Lampiran 8 Tampilan website PkCsm	128
Lampiran 9 Perhitungan Konversi LD ₅₀	129

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksikitas
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ALA	: Alanin
ARG	: Arginin
ASN	: Asparagin
ASP	: Asam Aspartat
CADD	: <i>Computer-Aided Drug Design</i>
CIN	: <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>
CYS	: Sistein
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GLU	: Asam Glutamat
GLY	: Glisin
HER-2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HIS	: Histidin
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
ILE	: Isoleusin
LEU	: Leusin
LYS	: Lisin
MET	: Metionin
PHE	: Fenilalanin
pkCSM	: <i>Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity</i>
PLANTS	: <i>Protein Ligan ANT System</i>
PRO	: Prolin

THR	: Treonin
TRP	: Tryptofan
TYR	: Tirosin
VAL	: Valin
YASARA	: <i>Yet Another Scientific Artificial Reality Application</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks adalah suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks akibat adanya infeksi yang persisten *human papillomavirus* (HPV) tipe high risk (HR-HPV) onkogenik (Evriarti & Yasmon, 2019). Di Indonesia kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara yang dialami oleh wanita. Berdasarkan umur diketahui bahwa kanker serviks memiliki persentase tertinggi setelah kanker payudara dan kanker prostat yaitu sebesar 14 % dan persentase kematian akibat kanker serviks adalah 6,8%. Berdasarkan kondisi ini, mengatasi kanker dengan menghambat dan mematikan pertumbuhan sel kanker secara selektif perlu diupayakan (Sari et al., 2021). Pengobatan kanker yang paling umum dilakukan adalah pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, namun belum didapatkan hasil yang optimal dari ketiga jenis terapi tersebut dengan efek samping yang cenderung membahayakan pasien (Narko et al., 2017).

HER-2 adalah asam amino dengan berat molekul 185 kD glikoprotein transmembran yang letaknya berada pada lengan panjang kromosom manusia 17 (17q12). Peran utama HER-2 adalah memfasilitasi pertumbuhan sel dan tumorigenesis yang berlebihan (Iqbal & Iqbal, 2014). Ekspresi berlebih HER-2 terjadi pada beberapa jenis kanker yaitu kanker payudara, lambung, ovarium, paru-paru, serviks, karsinoma endometrium serosa uterus, kolorektal, kandung kemih, kepala dan leher, serta kerongkongan (Iqbal & Iqbal, 2014). Hasil penelitian Oh et al (2015) menjelaskan bahwa HER-2 mengekspresikan berlebih pada kanker serviks dan mengusulkan terapi inhibitor HER-2. Hasil penelitian Fortman et al (2020) menunjukkan bahwa kombinasi trastuzumab-pertuzumab, dan agen tunggal ado-trastuzumab-emtansine (TDM-1), efektif dalam pengobatan kanker serviks stadium lanjut dari ekspresi protein HER2 yang dilakukan selama 4 tahun dikombinasikan dengan kemoterapi berhasil merespon terapi tersebut.

Docking molekuler telah menjadi alat yang semakin penting untuk penemuan obat (Chauhan & Kumar, 2022). *Molecular docking* adalah screening virtual berdasarkan struktur (*structure-based virtual screening /SBVS*) yang digunakan untuk memprediksi interaksi struktur tiga dimensi molekul kecil (senyawa) dengan struktur molekul target (Kusnul, 2019). Hasil penelitian Kaur et al (2022) menggunakan metode *molecular docking* kandidat obat kanker serviks pada reseptor HER-2 mampu dihambat oleh asam tanat dari tanaman *Abrus precatorius*. Hasil penelitian Oh et al (2015) menunjukkan bahwa reseptor HER-2 dapat digunakan target terapi baru untuk kanker serviks.

Metode *molecular docking* yang menggabungkan beberapa struktur protein, baik dari NMR, kompleks sinar-X, atau simulasi *molecular docking*, memberikan hasil yang lebih baik dari struktur sederhana atau struktur tunggal (Alonso et al., 2006). Setelah melakukan penelitian *molecular docking* studi selanjutnya adalah dilakukan prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitasnya (Alonso et al., 2006). Kombinasi *molecular docking* telah dilakukan pada senyawa aktif *diallyl disulphide* dari bawang putih dan obat oxiplatin untuk menghambat kanker kolorektal (Alrumaihi et al., 2022). Penelitian kombinasi *molecular docking* lainnya adalah kombinasi senyawa phyto-flavonoid dengan obat anti HIV untuk menghambat SARS-Cov-2 (Swain et al., 2022). Hasil penelitian keduanya menghasilkan skor *molecular docking* yang lebih rendah dari skor *molecular docking* sederhana.

Tanaman pucuk merah tergolong dalam suku myrtales yang merupakan tanaman perdu (Tjitrosoepomo, 2010). Daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) mengandung senyawa flavonoid, fenolik dan terpenoid yang memiliki aktivitas antitumor dan anti-angiogenesis (Juwita et al., 2017). Ekstrak etanol dari daun pucuk merah diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap *cell line* kanker usus besar manusia. Ekstrak metanol dari daun pucuk merah memiliki aktivitas antiangiogenik dan efek sitotoksik pada kanker payudara serta *cell line* karsinoma kolorektal (Ahmad et al., 2022).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang kombinasi *molecular docking* inhibitor *human epidermal*

growth factor receptor 2 (HER2) dengan senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) sebagai potensi kandidat obat anti kanker serviks serta memprediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dari senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai kandidat obat anti kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat kemiripan obat menggunakan analisis Lipinski dari senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) ?
2. Senyawa aktif apa saja pada daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) yang berpotensi menghambat *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) pada kanker serviks dengan metode *molecular docking* ?
3. Bagaimana hasil penelitian kombinasi *molecular docking* inhibitor *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) dengan metode *molecular docking* sederhana?
4. Bagaimana sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dari senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) yang berpotensi sebagai antikanker serviks ?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui sifat kemiripan obat menggunakan analisis Lipinski dari senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.).
2. Untuk mengetahui potensi senyawa aktif pada daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) untuk menghambat *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) pada kanker serviks dengan metode *molecular docking*.
3. Untuk mengetahui potensi kombinasi *molecular docking* inhibitor *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) dengan senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) untuk menghambat kanker serviks
4. Untuk mengetahui sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dari senyawa aktif daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) yang berpotensi sebagai antikanker serviks

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi tentang potensi senyawa daun pucuk merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) untuk terapi kanker serviks dengan metode kombinasi *molecular docking* inhibitor *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) dan memprediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi serta toksisitasnya sehingga dapat mendukung data untuk penelitian pengembangan obat baru terapi kanker serviks.

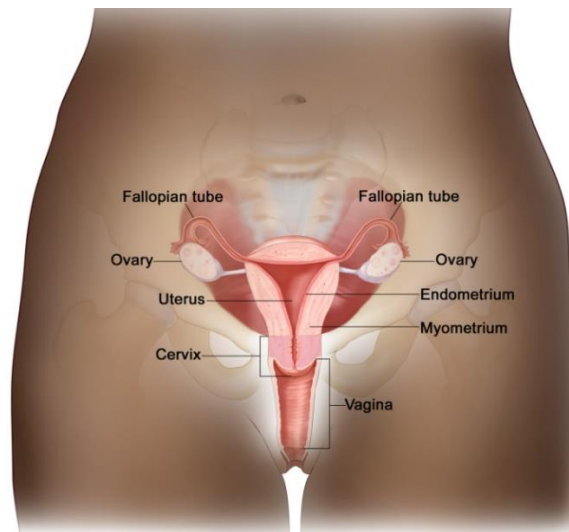
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Serviks

2.1.1 Anatomi reproduksi wanita

Anatomi sistem reproduksi wanita. Organ-organ dalam sistem reproduksi wanita meliputi rahim, indung telur, saluran tuba, leher rahim, dan vagina. Rahim memiliki lapisan luar berotot yang disebut miometrium dan lapisan dalam yang disebut endometrium (Bethesda, 2023).



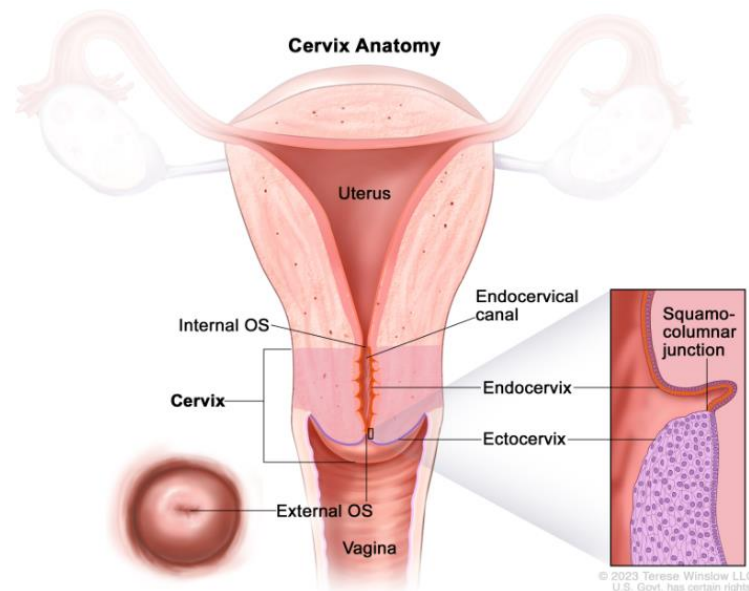
Gambar 2.1 Anatomi sistem reproduksi wanita

Sumber : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/> diolah kembali

Serviks memiliki dua bagian utama:

- Ektoserviks (juga disebut eksoserviks) adalah bagian luar serviks yang dapat dilihat selama pemeriksaan ginekologi. Ektoserviks ditutupi dengan sel tipis dan rata yang disebut sel skuamosa.
- Endoserviks adalah bagian dalam serviks yang membentuk saluran yang menghubungkan vagina dengan rahim. Endoserviks ditutupi dengan sel-sel kelenjar berbentuk kolom yang membuat lendir.

Persimpangan *squamocolumnar* (juga disebut zona transformasi) adalah perbatasan di mana endoserviks dan ektoserviks bertemu. Sebagian besar kanker serviks dimulai di area ini (Bethesda, 2023).



Gambar 2.2 Anatomi Serviks

Sumber : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/> diolah kembali

Serviks adalah ujung rahim yang lebih rendah dan sempit yang menghubungkan rahim ke vagina. Itu terdiri dari OS internal (pembukaan antara serviks dan bagian atas rahim), endoserviks (bagian dalam serviks yang membentuk saluran endoserviks), ektoserviks (bagian luar serviks yang membuka ke dalam vagina) dan OS eksternal (pembukaan antara serviks dan vagina). Daerah di mana endoserviks dan ektoserviks bertemu disebut *squamocolumnar junction*, yang mengandung sel kelenjar (sel berbentuk kolom yang membuat lendir) dari endoserviks dan sel skuamosa (sel tipis dan rata) dari ektoserviks. Persimpangan *squamocolumnar* kadang-kadang juga disebut sebagai zona transformasi (Bethesda, 2023).

2.1.2 Pengertian

Kanker serviks adalah kanker yang muncul pada leher rahim wanita. Leher rahim sendiri berfungsi sebagai pintu masuk menuju rahim dari vagina. Pada usia berapa pun, semua wanita bisa menderita kanker serviks. Tapi, penyakit ini cenderung memengaruhi wanita yang aktif secara seksual antara usia 30-45 tahun. Kanker serviks sangat jarang terjadi pada wanita berusia dibawah 25 tahun (Hasan & Dkk, 2017).

Kanker serviks adalah karsinoma ginekologi yang terbanyak diderita. Karsinoma serviks adalah suatu proses keganasan yang terjadi pada serviks dalam keadaan ini terdapat kelompok sel yang abnormal yang terbentuk oleh jaringan yang tumbuh secara terus-menerus dan tidak terbatas, tidak terkoordinasi, dan tidak berguna bagi tubuh tidak dapat melaksanakan fungsi sebagaimana mestinya (Hasan & Dkk, 2017).

Kanker serviks merupakan salah satu dari sejumlah kanker yang dapat dicegah, kanker ini merupakan kanker yang paling banyak ditemukan pada perempuan yang berusia dibawah 35 tahun. Secara global, kanker serviks merupakan keganasan kedua pada perempuan yang paling sering ditemukan (Nair, 2018).

Kanker serviks merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks akibat adanya infeksi yang persisten human papillomavirus (HPV) tipe high risk (HRHPV) onkogenik. *World Health Organization* (WHO) melaporkan, kanker serviks merupakan kanker paling banyak kedua yang diderita oleh perempuan di dunia. Di Indonesia kasus kanker serviks mencapai 207 kasus per 100.000 populasi (Evriarti & Yasmon, 2019).

2.1.3 Sel HeLa

Sel HeLa adalah sel manusia pertama yang tumbuh di laboratorium yang secara alami abadi, artinya mereka tidak mati setelah sejumlah pembelahan sel, bukan penuaan. HeLa adalah *cell line* abadi yang digunakan dalam penelitian dan aplikasi ilmiah. Ini adalah *cell line* manusia tertua dan paling umum digunakan. *Line* tersebut berasal dari sel kanker serviks yang diambil pada