

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu jenis penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan di dunia. Kanker merupakan penyakit yang ruang lingkupnya sangat luas bergantung dari letak pertumbuhan sel kanker pada suatu jaringan atau organ dalam tubuh. Kanker disebabkan karena perkembangan sel yang tidak normal yang mampu menyebar atau menyerang ke sel dan jaringan tubuh lainnya. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia. *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) menyebutkan bahwa penyumbang kasus kanker terbesar di seluruh dunia adalah negara-negara di Asia seperti Cina, India, dan Indonesia (Pangribowo, 2019). Menurut WHO yang bersumber dari GLOBOCAN pada tahun 2020 kanker payudara, serviks, paru, usus, dan hati merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemukan di Indonesia (The Global Cancer Observatory, 2020).

Berdasarkan data Riskesdas menunjukkan bahwa prevalensi kanker lebih besar terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, salah satu jenis kanker yang identik terjadi pada perempuan adalah kanker payudara (Pangribowo, 2019). Kanker payudara di Indonesia menduduki peringkat satu yaitu dengan jumlah 65.858 kasus atau 16,6% dan prevalensi penyebab kematian yakni sebesar 2% (The Global Cancer Observatory, 2020).

Kanker payudara adalah penyakit tumor ganas yang terjadi karena adanya kondisi perkembangan pada sel-sel kelenjar payudara yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan kerusakan organ atau jaringan sekitarnya hingga dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya (Hyperastuty, 2017). Pengobatan kanker merupakan suatu masalah atau tantangan di bidang medis karena belum ada pengobatan tunggal yang efektif terhadap semua

jenis kanker. Secara umum terapi untuk kanker terdiri dari kemoterapi, radioterapi, operasi, dan imunoterapi. Namun kemoterapi sering menimbulkan efek samping yang serius dan menyebabkan resistensi (Gomes *et al.*, 2020).

Pengobatan kanker payudara sering menyebabkan toksisitas dan gangguan kualitas hidup pasien. Kemoterapi menyebabkan toksisitas akut seperti mual, rasa lelah, dan toksisitas kronis seperti kardiotoxikitas, neuropati, dan gangguan kognitif (Harbeck *et al.*, 2019). Gangguan kognitif merupakan efek merugikan yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien, dimana sebanyak 75% pasien yang sedang menjalani terapi dan 35% pasien setelah menerima terapi melaporkan adanya gangguan kognitif seperti gangguan konsentrasi, masalah pada memori dan fungsi eksekutif (Runowicz *et al.*, 2016). Gangguan kognitif akibat terapi kanker merupakan efek yang sulit untuk ditangani. Sehingga dalam pemberian terapi pada kanker payudara penting mempertimbangkan risiko dan manfaat dari terapi yang akan diberikan mengingat adanya efek merugikan yang dialami pasien (Harbeck *et al.*, 2019).

Berdasarkan adanya efek yang merugikan dari pemberian terapi kanker payudara, maka diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengidentifikasi terapi pengobatan kanker yang memiliki efektivitas baik (Harbeck *et al.*, 2019). Bahan alam memiliki potensi sebagai obat antikanker dengan kandungan senyawa metabolit didalamnya yang memiliki efek farmakologi (Gomes *et al.*, 2020). Sehingga, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat potensi dari senyawa pada bahan alam sebagai obat antikanker. Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai obat antikanker adalah dewandaru (*Eugenia uniflora* L.). Daun dewandaru telah terbukti mengandung senyawa-senyawa seperti antrakuinon, steroid, triterpen, flavonoid, heterosida saponin, dan tanin (Fidelis *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fidelis *et al* (2022) dan Gomes *et al* (2020) menyatakan bahwa daun dewandaru mengandung

senyawa kimia seperti *curzerene* (19.7%), *selina-1,3,7 (11)-trien-8-one* (17.8%), *atractylone* (16.9%), *germacrene B* (9.60%), *furanodiene* (9.6%), *β -elemene* (9.26%), *γ -elemene* (7.97%), *germacrene D* (6.46%), *γ -muurolene* (5.2%), *β -caryophyllene* (5.17%). Selain itu juga terdapat senyawa kimia seperti *quercetin*, *myricetin*, *apigenin*, *kaempferol glucosides*, *ellagic acid*, *gallic acid*, *methylgallate*, *valoneic acid dilactone*, dan *β -sitosterol* Fidelis *et al* (2022) dan Gomes *et al* (2020). Penelitian yang dilakukan oleh Ascari (2021) dan Gomes *et al* (2020) menunjukkan bahwa senyawa kimia daun dewandaru yang memiliki aktivitas terhadap kanker payudara adalah *curzerene*, dan *β -sitosterol*.

Penelitian yang dilakukan oleh Ismiyati *et al* (2012) memberikan hasil efek antiproliferasi dari penggunaan ekstrak daun dewandaru dan menunjukkan hasil yang cukup efektif terhadap sel T47D pada kanker payudara yang memiliki peran dalam menghambat proliferasi sel T47D dan menginduksi apoptosis. Selain itu menurut Sobeh *et al* (2016) dan Gomes *et al* (2020) ekstrak dan minyak atsiri dari daun dewandaru mampu melawan dan menghambat proliferasi sel MCF-7 pada kanker payudara.

Metode *in silico* yaitu *docking* molekuler dapat membantu untuk proses identifikasi awal dari molekul target yang memiliki potensi sebagai antikanker. Serta dapat digunakan untuk mengetahui ikatan yang terjadi. Sehingga, dapat dipastikan khasiatnya sebagai antikanker yang berasal dari senyawa alami (Pratama *et al.*, 2021). *Docking* molekuler adalah suatu metode komputasi atau bioinformatika untuk memprediksi ikatan yang optimal dari suatu ligan dalam masing-masing reseptor, pada *docking* molekuler dapat dilihat terkait ikatan ligan dengan reseptor (Baltrukevich & Podlowska, 2022).

Prinsip dasar dari *docking* molekuler adalah membandingkan struktur senyawa uji dengan senyawa-senyawa yang sudah diketahui targetnya dalam suatu *database*, sehingga dapat diperkirakan makromolekul mana yang memiliki potensi sebagai target (Pratama *et al.*, 2021). Beberapa perangkat yang dapat digunakan dalam melakukan *docking* molekuler untuk

identifikasi target dari senyawa aktif adalah BATMAN-TCM (*Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine*), *Swiss Target Prediction*, dan KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) (Pratama et al., 2021).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi target antikanker payudara dari senyawa pada daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) yang diketahui memiliki aktivitas secara *in vitro* berdasarkan prediksi dari *Swiss Target Prediction*. Kemudian ditentukan protein target pada *pathway* kanker payudara untuk dilakukan analisis lebih lanjut dalam menentukan nilai *binding energy* serta pola interaksi ikatan secara *in silico* menggunakan aplikasi *AutoDock Tools*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dapat diambil suatu rumusan masalah yaitu :

1. Apa saja protein yang menjadi target molekuler spesifik dari kandungan kimia daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) yang memiliki potensi sebagai antikanker payudara?
2. Apa saja kandungan kimia pada daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler spesifik kanker payudara?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui protein apa saja yang menjadi target molekuler spesifik dari kandungan kimia daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) yang memiliki potensi sebagai antikanker payudara.
2. Untuk mengetahui kandungan kimia dari daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler spesifik kanker payudara.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis penelitian ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan teori terkait potensi senyawa daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) pada kanker payudara melalui studi *in silico*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat terkait pemanfaatan bahan alam sebagai agen obat baru pada kanker payudara.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Kanker adalah penyakit yang terjadi karena pertumbuhan sel yang tidak normal dan tak terkendali. Sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan bentuk dan fungsi sel/jaringan (Suryani, 2020). Seiring dengan pertumbuhan sel kanker pada tubuh yang terus berkembang, maka akan mempengaruhi sel normal lainnya pada tubuh (ACS, 2022b).

Perubahan sel normal menjadi sel kanker terjadi karena ketidakmampuan kekebalan tubuh dalam mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker baru yang terbentuk. Penanganan kanker biasanya dilakukan dengan operasi, radioterapi, dan kemoterapi dengan pengobatan konvensional (Roy & Saikia, 2016). Kanker dapat disebabkan karena terjadinya perubahan gen dalam tubuh. Beberapa penyebab kanker seperti pola hidup, keturunan genetik dari orang tua, serta paparan agen karsinogen yang dapat menyebabkan kanker (ACS, 2022b).

2.2 Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan penyakit dimana sel-sel pada jaringan payudara mengalami perubahan dan pertumbuhan yang tidak terkendali, biasanya akan menimbulkan benjolan. Sebagian besar pertumbuhan sel kanker payudara terjadi di kelenjar susu (lobulus) (ACS, 2020). Penyebaran kanker payudara terjadi ketika sel-sel kanker masuk ke dalam darah atau ke saluran getah bening. Kelenjar getah bening merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh, apabila sel kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening maka sel kanker bisa saja menyebar (metastasis) ke bagian tubuh lain. Belum dapat diketahui secara pasti penyebab kanker payudara, namun terdapat beberapa faktor risiko seperti pola hidup, pengaruh hormon, serta keturunan genetik (ACS, 2022a).

Selain itu faktor risiko lainnya adalah terkait usia, seks, riwayat terkena kanker payudara, struktur sel payudara, radiasi thoraks, jumlah siklus menstruasi, serta faktor eksternal lainnya seperti merokok, terpapar bahan kimia, dan paparan sinar matahari berlebih (Liambo *et al.*, 2022). Dari banyaknya faktor risiko penyebab kanker payudara, menurut (Suryani, 2020; Azmi *et al.*, 2020 dan Ketut, 2022) risiko utama penyebab kanker payudara adalah riwayat keturunan genetik. Sebanyak 51,4%-60% pasien kanker payudara menyatakan bahwa dalam keluarganya memiliki riwayat kanker payudara.

Pada pasien yang memiliki riwayat keluarga pernah terkena kanker payudara berisiko 2 hingga 3 kali lebih tinggi peluang keturunannya terkena kanker payudara. Salah satu mutasi genetik yang sering ditemukan dalam pasien kanker payudara adalah gen BRCA1 dan BRCA2. Gen BRCA adalah gen yang terdapat pada DNA yang memiliki peran untuk mengontrol pertumbuhan sel agar berjalan normal. Gen BRCA yang bermutasi menjadi BRCA1 dan BRCA2 mempengaruhi fungsinya sehingga kemungkinan terjadinya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol (Suryani, 2020).



Sumber: (Suryani, 2020)

Gambar 2.1 Kanker Payudara

Mekanisme terjadinya kanker payudara melalui beberapa proses yaitu fase inisiasi, fase promosi, dan fase metastasis. Pada fase inisiasi akan terjadi perubahan genetik sel yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti karsinogen berupa bahan kimia, radiasi atau sinar matahari. Pada fase promosi sel telah mengalami perubahan menjadi ganas. Pada tahap

metastasis akan terjadinya penyebaran sel kanker dari satu organ ke jaringan atau organ lainnya. Penyebaran kanker dapat terjadi di organ atau jaringan mana saja, penyebaran bisa terjadi melalui darah atau kelenjar getah bening (Suryani, 2020).

Fase awal dari kanker payudara biasanya tanpa ada gejala (asimtomatik). Kemudian gejala selanjutnya yang paling sering terjadi adalah adanya benjolan atau penebalan pada payudara. Gejala akan berkelanjutan dengan kulit mencekung, dengan pori-pori menonjol seperti kulit jeruk, tumbul nyeri, serta puting berdarah. Apabila sudah mencapai kelenjar getah bening maka timbul benjolan atau pembengkakan yang teraba pada daerah leher. Metastasis dari kanker payudara belum dapat diketahui secara pasti, namun ukuran dari tumor dapat mempengaruhi proses metastasis. Bahwa semakin kecil ukuran tumor maka kemungkinan terjadinya metastasis semakin kecil. Beberapa gejala yang timbul apabila sudah terjadi metastasis seperti anoreksia, nyeri pinggang, gangguan pencernaan, nyeri pada bahu, pusing, sakit kepala, dan penglihatan kabur (Liambo *et al.*, 2022).

Tabel 2.1 Subtipe Kanker Payudara

Subtipe	Immunohistochemistry	Keterangan
Luminal A	- Estrogen reseptor positif - Progesteron reseptor positif - HER-2 negatif	- Subtipe yang paling umum - Biasanya tumor tingkat rendah - Biasanya terdiagnosis pada tahap awal - Responsif terhadap terapi hormone seperti SERMs dan aromatase <i>inhibitor</i> - Tingkat kekambuhan rendah
Luminal B	- Estrogen reseptor positif - Progesteron reseptor positif - HER-2 positif atau negatif	- Cenderung stadium yang lebih tinggi - Cenderung kambuh lebih sering dibandingkan luminal A

Subtipe	Immunohistochemistry	Keterangan
HER-2 positif	- Estrogen reseptor negatif - Progesteron reseptor negatif - HER-2 positif	- Beberapa tumor menerima <i>monoclonal antibody</i> anti-HER-2 - Tidak semua tumor memberikan respons terhadap antibody monoclonal anti-HER-2 - Sebagian besar pasien resistensi terhadap <i>antibody monoclonal</i> anti-HER-2 terutama trastuzumab
Triple negatif (basal)	- Estrogen reseptor negatif - Progesteron reseptor negatif - HER-2 negatif	- Lebih sering terjadi pada wanita kulit hitam - Usia saat di diagnosis cenderung lebih muda dibandingkan subtipe lainnya - Tidak menerima terapi hormon atau terapi HER-2 - Cenderung ganas dan tingkat kekambuhan tinggi

Sumber: (Watkins, 2019).

Meskipun metastasis dari kanker payudara belum diketahui secara pasti, terdapat dua teori hipotesis pada perkembangan dan inisiasi kanker payudara yaitu teori sel induk kanker dan teori stokastik. Teori sel induk kanker menunjukkan bahwa seluruh subtipe tumor berasal dari sel batang (sel progenitor) yang sama, mutasi genetik dan epigenetik dalam sel progenitor akan menyebabkan berbagai fenotipe tumor. Sedangkan teori stokastik menyatakan bahwa setiap subtipe tumor bermula dari jenis sel tunggal (sel induk, sel progenitor, atau sel terdiferensiasi), mutase secara acak akan perlahan menumpuk di tiap sel payudara sehingga menyebabkan transformasi sel tersebut menjadi sel tumor ketika telah menumpuk (Liambo *et al.*, 2022).

2.3 Obat Kanker Konvensional

Tabel 2.2 Pengobatan Konvensional pada Kanker Payudara berdasarkan

Subtipe Target:			
Subtipe Payudara	Kanker	Kategori Obat	Nama Obat
HR Positif		mTOR inhibitor	Everolimus
			Temsirolimus
			Sirolimus
		PI3K inhibitor	Alpelisib
			Taselisib
			Pictilisib
HER2 positif		TKIs	Buparlisib
			Lapatinib
			Neratinib
			Pyrotinib
		Antibody monoclonal	Tucatinib
			Trastuzumab
			Pertuzumab
		Antibodi konjugat	Margetuximab
			Trastuzumab emtansine (T-DM1)
			Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)
HER2 Negatif		PARP inhibitor	Olaparib
			Talazoparib
			Veliparib
			Niraparib
			Rucaparib
			Pamiparib
		CDK4/CDK6 inhibitor	Palbociclib
			Ribociclib
			Abemaciclib
			Antibody konjugat
TNBC		Immune inhibitor	Atezolizumab
			Pembrolizumab
		Vaksin kanker	E75
			GP2

Sumber: (Lau et al., 2022).

2.4 Target Molekuler Spesifik Kanker Payudara

Target molekuler yang banyak digunakan sebagai indikator prognostik dan prediksi terhadap kanker payudara adalah Estrogen Reseptor (ER), Progesteron Reseptor (PR), *Human Epidermal Growth Factor* (HER2). Klasifikasi molekuler kanker payudara menurut Pasaribu *et al* (2018) adalah sebagai berikut :

1. Marker yang berhubungan dengan luminal
2. Hormon reseptor seperti ER, PR, dan Androgen Reseptor (AR)
3. *Growth factor receptor* seperti HER
4. Anti apoptosis
5. *Cell proliferation indicators* seperti Ki-67
6. *Cell invasion related factor* seperti metalloproteinase (MMP)
7. *Signal transduction pathway* member seperti PI3K
8. *Cell cycle control* seperti Cyclin Dependent Kinase (CDK)

Berdasarkan klasifikasi molekuler kanker payudara pada literatur Pasaribu *et al* (2018) dan prediksi yang dilakukan melalui *webserver SwissTargetPrediction*, berikut merupakan target molekuler spesifik kanker payudara yang dapat digunakan:

Tabel 2.3 *Pathway* Spesifik dan Target untuk Kanker Payudara

<i>Pathway</i>	Kode	Tipe	Kode PDB Target	Ligan
<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>	EGFR	Reseptor	1M17	AQ4 (Erlotinib) <i>Inhibit</i>
<i>Cyclin-dependent kinase</i>	CDK	Enzim	1GII	1PU (Nifenazone) <i>Inhibit</i>
<i>Estrogen Receptor</i>	ER- α	Reseptor	3ERT	OHT (Tamoxifen) <i>Antagonis</i>
<i>Estrogen Receptor</i>	ER- β	Reseptor	1QKM	GEN (Genistein) <i>Inhibit</i>

<i>Pathway</i>	Kode	Tipe	Kode PDB Target	Ligan
<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>	FGFR	Reseptor	5ZV2	LEV (Lenvatinib) <i>Inhibit</i>
<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>	HER-2	Reseptor	3PP0	03Q (SYR127063) <i>Inhibit</i>

2.5 Estrogen Reseptor (ER)

ER merupakan faktor prediksi utama dalam pemeriksaan kanker payudara, serta digunakan sebagai faktor utama dalam respon terapi hormonal pada kanker payudara (Pasaribu *et al.*, 2018). ER berperan dalam perkembangan kanker payudara dengan memodulasi ekspresi gen melalui faktor transkripsi dan transduksi sinyal. ER terdiri atas ER- α dan ER- β , ER- α merupakan estrogen reseptor yang memiliki peran utama dalam perkembangan kanker payudara (Saha *et al.*, 2019 dan Parveen *et al.*, 2017)

ER- α berperan penting dalam perkembangan kanker payudara karena terkait stimulasi estrogen pada ekspresi gen dan proliferasi sel. ER- α menentukan pertumbuhan, *survival*, dan diferensiasi sel kanker payudara dengan bekerja sebagai *ligand-inducible* transcription factor. Sementara ER- β berperan sebagai modulator negatif pada aksi ER- α dan memberikan efek supresi pertumbuhan. Estrogen berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker payudara karena biasanya terjadi *over expression* dalam jaringan kanker (Mohtar *et al.*, 2021).

2.6 Cyclin-dependent kinase (CDK)

Cyclin-dependent kinase (CDK) berperan penting dalam siklus sel, CDK merupakan kelompok protein kinase yang mengatur tahap-tahap dalam siklus sel. Aktivasi CDK terjadi melalui fosforilasi residu treonin spesifik oleh enzim CDK kinase (Rachmania, 2019). Dalam kanker payudara sering terjadi perubahan jalur pada CDK, dimana CDK4/6 diidentifikasi sebagai penyebab utama dalam proliferasi dalam kanker

payudara HR-positif. Sehingga diperlukan terapi untuk penghambat CDK4/6 pada kanker payudara (Lawrenti, 2022 dan Piezzo *et al.*, 2020).

2.7 *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*

EGFR terdiri dari 4 famili di antaranya HER1, HER2, HER3, dan HER4. HER-2 merupakan satu-satunya famili EGFR yang tidak memiliki domain pengikat ligan (Suhandi, 2021). EGFR merupakan molekul pensinyalan yang penting dalam proses biologis dan karsinogenik. Aktivasi EGFR yang menyimpang berkontribusi pada onkogenik awal transformasi sel dan invasi dari tumor primer. Peristiwa pensinyalan kanonik ini yang dihasilkan dari reseptor lokal membran plasma mendorong efek onkogenik EGFR. Sebaliknya, perkembangan sel kanker payudara menyebar menjadi makrometastasis berhubungan dengan penurunan regulasi EGFR (Ali & Wendt, 2017).

2.8 *Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER-2)*

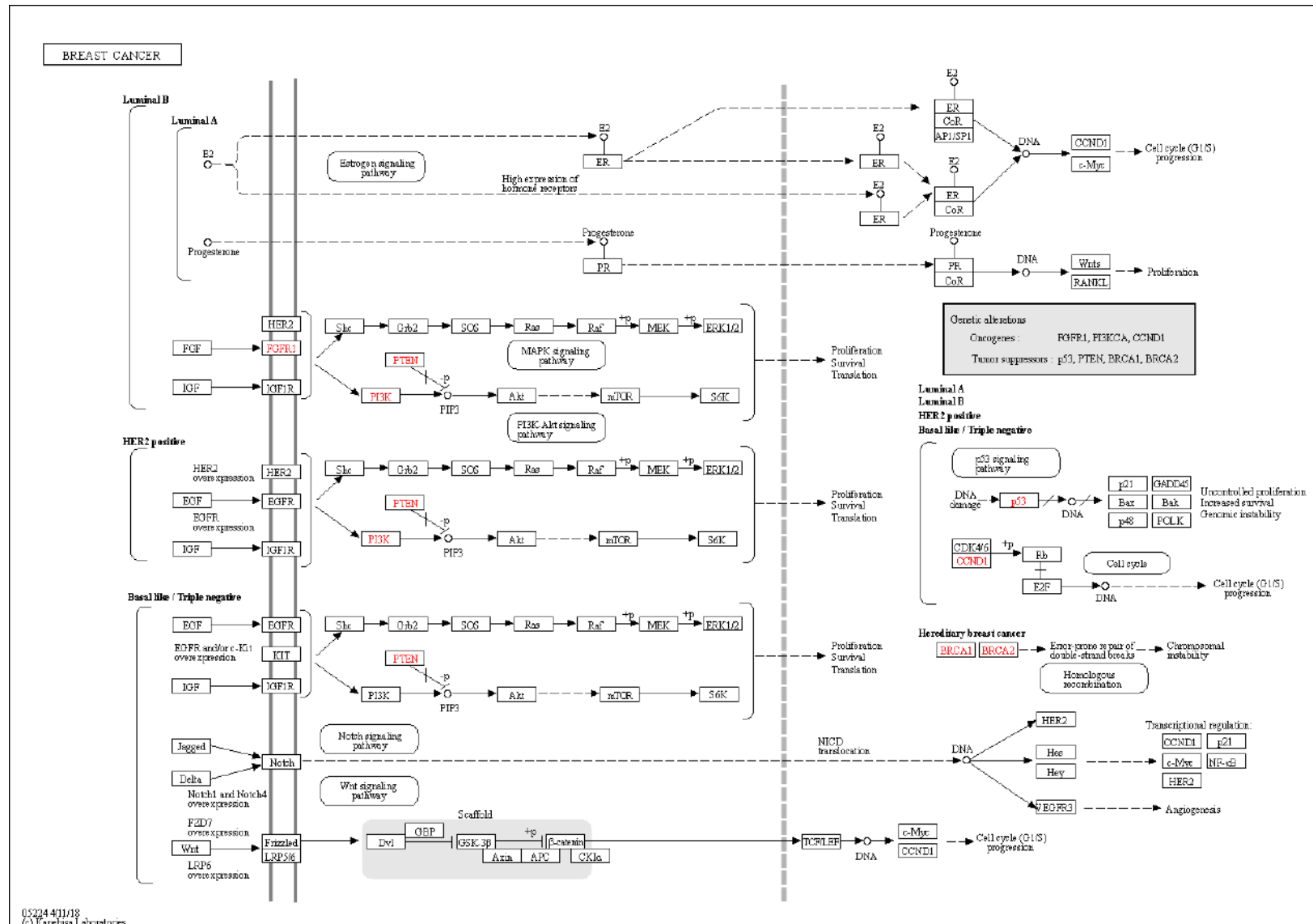
Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 adalah reseptor pada sel payudara yang dalam keadaan normal berperan dalam pengendalian pertumbuhan, perkembangan serta perbaikan sel payudara. Namun pada kanker payudara, HER-2 tidak bekerja dengan semestinya dan menyebabkan ekspresi gen HER-2 berlebih (*over expression*). Kondisi tersebut menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan sel payudara tidak terkontrol sehingga bertransformasi menjadi ganas. HER-2 menjadi salah satu target utama prediksi pada kanker tingginya kadar HER-2 menyebabkan tumoregenesis, *over expression* HER-2 terdapat pada tumor primer serta organ metastasis. Selain itu HER-2 merupakan pasangan utama jalur aktivasi sinyal HER (Rahma *et al.*, 2018).

2.9 *Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)*

Fibroblast Growth Factor Receptor berperan dalam proses proliferasi, serta diferensiasi sel. FGFR telah terbukti berperan penting dalam pertumbuhan kanker payudara, aktivasi FGFR memicu pensinyalan dalam proliferasi sel kanker payudara (Tarkkonen *et al.*, 2012). Amplifikasi FGFR1 merupakan perubahan gen yang paling sering terjadi pada kanker

payudara, sehingga menyebabkan perubahan aktif dalam gen PIK3CA (Santolla & Maggiolini, 2020).



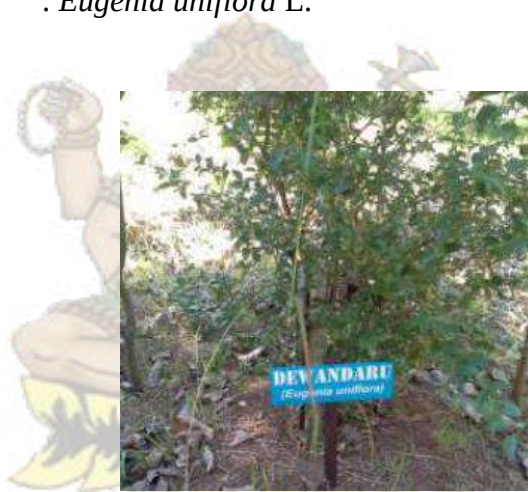


Gambar 2.2 Jalur Molekuler Kanker Payudara (KEGG 2022)

2.10 Tanaman Dewandaru

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Sub divisi : *Angiospermae*
 Kelas : *Dicotyledoneae*
 Bangsa : *Myrtales*
 Suku : *Myrtaceae*
 Marga : *Eugenia*
 Jenis : *Eugenia uniflora* L.

(Santoso, 2020).



Sumber: (Ambariyanto, 2019)

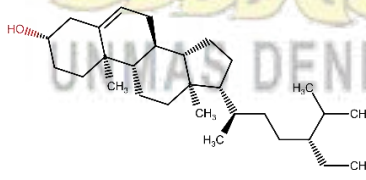
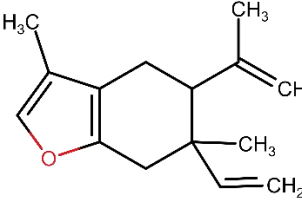
Gambar 2.3 Tanaman Dewandaru

Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) merupakan tanaman dengan tinggi mencapai 5 meter dengan masa hidup tahunan. Batang pohon dewandaru tegak, berkayu, berbentuk bulat dan kulit kayu berwarna coklat. Daun dewandaru berupa daun tunggal, berbentuk lonjong dengan ujung dan pangkal yang runcing, berwarna hijau, berukuran sekitar 5cm dengan tepi daun rata dan tulang daun menyirip. Bunga tunggal dengan mahkota bunga berwarna kuning, benang sari dan putik berwarna putih. Buah berbentuk bulat dengan diameter kisaran 1,5 cm berwarna merah, berbiji kecil berwarna coklat (Ambariyanto, 2019).

Eugenia uniflora merupakan genus *Eugenia* yang paling banyak dilakukan penelitian terkait studi botani, fitokimia, dan farmakologi. Karena berdasarkan penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa minyak essensial dari *Eugenia uniflora* yang kaya akan curzerene menunjukkan efek antiproliferatif dan sitotoksik yang signifikan terhadap beberapa jenis kanker (da Costa *et al.*, 2020). Menurut Ascari (2021) curzerene memiliki efek sitotoksik dan antiproliferatif pada sel 578T kanker payudara.

β -sitosterol yang diisolasi dari ekstrak methanol daun dewandaru dan studi secara *in vitro* serta *in vivo* menyebutkan bahwa β -sitosterol memiliki kemampuan protektif dalam melawan kanker payudara. Pada penelitian ini β -sitosterol menunjukkan efek antiproliferatif dalam melawan sel tumor payudara MCF-7 (Gomes *et al.*, 2020). Didukung oleh penelitian sebelumnya, menurut Jw *et al* (2008) β -sitosterol dapat menghambat proliferasi sel MCF-7 dalam dosis tertentu, karena adanya reseptor estrogen yang terlibat dalam kanker payudara.

Tabel 2.4 Struktur 2D Senyawa Kimia Daun Dewandaru

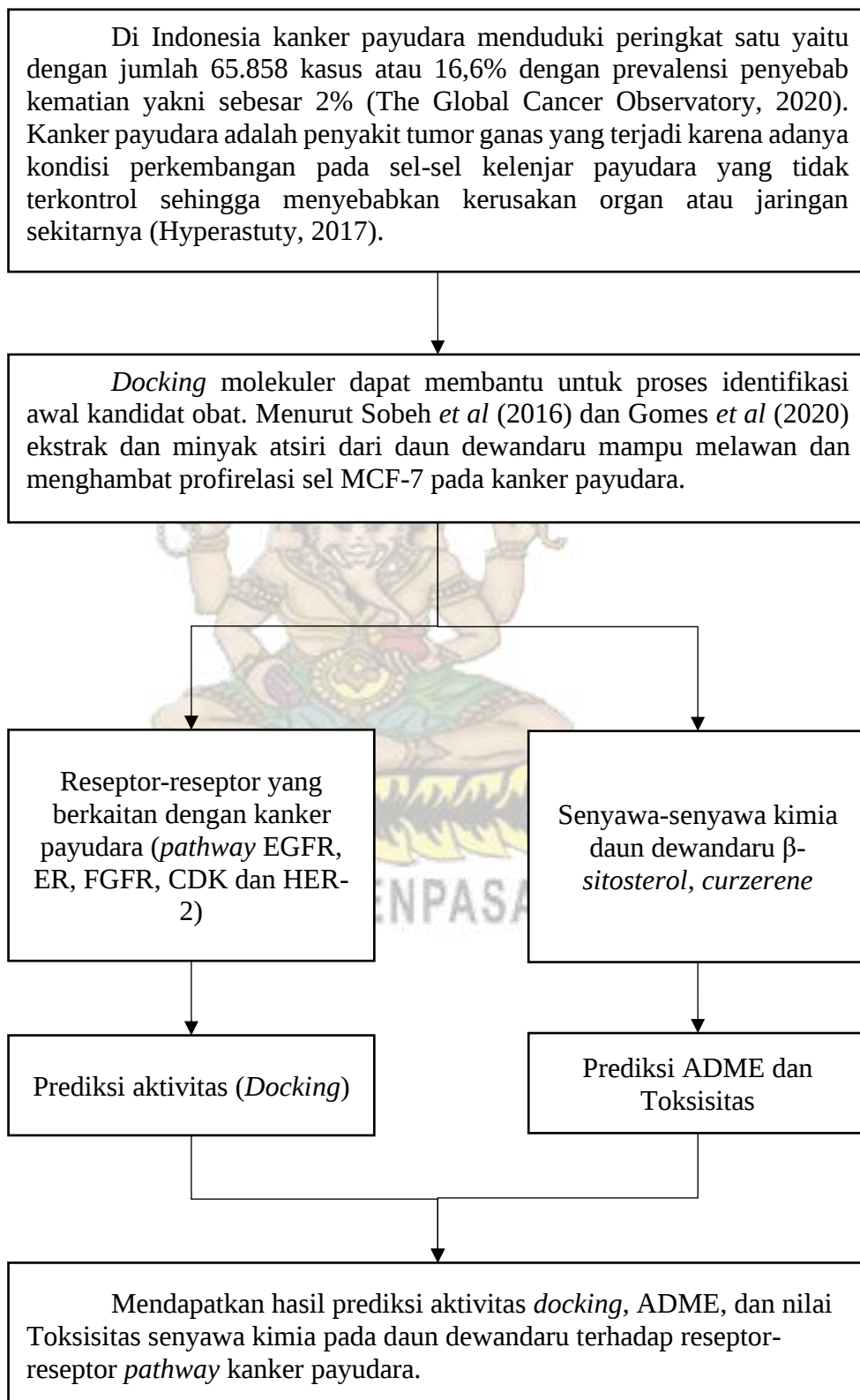
No	Struktur	Nama	Ref
1.		β -sitosterol	MarvinJS
2.		Curzerene	MarvinJS

2.11 Penggunaan Komputer di Bidang Penemuan Obat

Bioinformatika adalah ilmu berbasis teknik komputasi dalam menginterpretasikan data-data biologi molekuler. Analisis bioinformatika terdiri atas tiga dasar meliputi database, analisis data, dan prediksi. Pemanfaatan bioinformatika dalam pengembangan obat dapat dilakukan dengan pendekatan *in silico*. Keuntungan dalam pemanfaatan *in silico* yaitu dapat menghemat waktu serta biaya dalam pengembangan obat. Selain itu juga penelitian menjadi lebih efisien karena tidak perlu melakukan penelitian basah (Khalil *et al.*, 2020). Dalam desain kandidat molekul obat terdapat istilah ligan dan reseptor. Ligan adalah senyawa aktif yang terikat pada asam-asam amino protein dan ligan berupa molekul organik. Sedangkan reseptor adalah molekul sebagai tempat berikatnya ligan contohnya yaitu enzim dan protein (Syahputra, 2015).

Peralatan *Computer Aided Design and Drafting* (CADD) merupakan *tool* yang berguna untuk digunakan pada bidang kesehatan dalam penemuan obat. Beberapa metode CADD yang dapat digunakan yaitu docking dan ADMET (Parikesit *et al.*, 2017). *Docking* merupakan metode untuk mengetahui interaksi antara kandidat molekul obat (ligan) dengan reseptor, yang dapat dilakukan dengan menggunakan aplikasi simulasi *docking* yaitu Autodock (Syahputra, 2015). Selain itu, CADD digunakan untuk memprediksi ADMET secara *in silico* serta simulasi farmakokinetik berbasis fisiologis sebagai model uji preklinis (Parikesit *et al.*, 2017).

2.12 Kerangka Konseptual



Gambar 2.4 Kerangka Konseptual

2.13 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini meliputi:

1. Target molekuler spesifik kanker yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antikanker senyawa-senyawa pada daun dewandaru dapat diprediksi menggunakan metode bioinformatika dan *docking* molekuler.
2. Senyawa-senyawa tertentu pada daun dewandaru diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan target molekuler spesifik kanker.

