

**HUBUNGAN MUTASI GEN ALK PADA KEJADIAN KANKER PARU  
DENGAN CEMBRANOID TYPE DITERPENE DARI DAUN TEMBAKAU  
MURNI (*NICOTIANA TABACUM L.*) DITINJAU DARI STUDI IN SILIKO**

**SKRIPSI**



**UMSU**

**Unggul | Cerdas | Terpercaya**

Oleh :

**TEUKU BAIHAQI SEPTIADY**

**2108260075**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2025**

**HUBUNGAN MUTASI GEN ALK PADA KEJADIAN KANKER PARU  
DENGAN CEMBRANOID TYPE DITERPENE DARI DAUN TEMBAKAU  
MURNI (*NICOTIANA TABACUM L.*) DITINJAU DARI STUDI IN SILIKO**

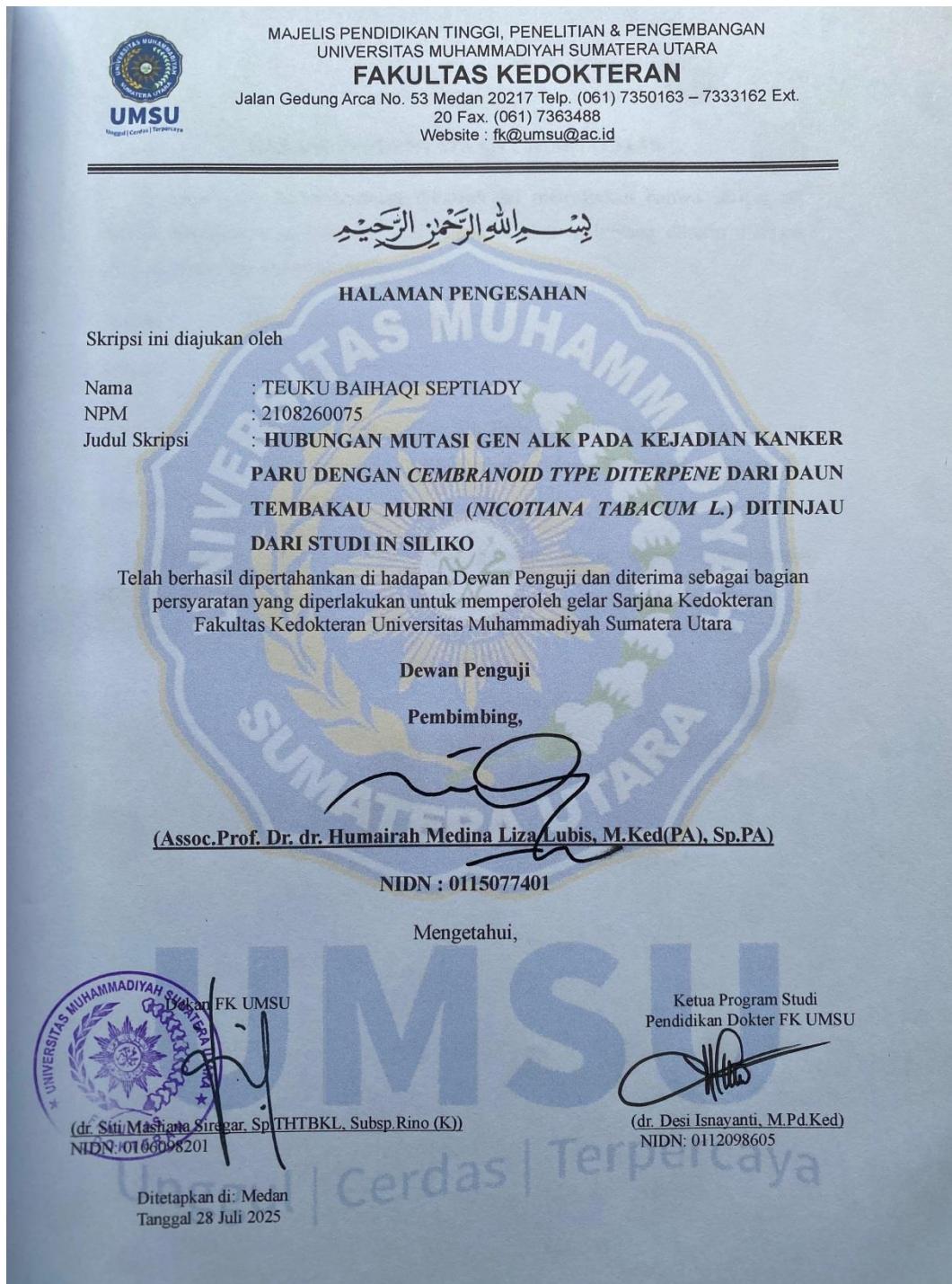
**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :  
TEUKU BAIHAQI SEPTIADY  
2108260075

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2025**



### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Teuku Baihaqi Septiady

NPM : 2108260075

Judul Skripsi : Hubungan Mutasi Gen Alk Pada Kejadian Kanker Paru Dengan *Cembranoid Type Diterpene* Dari Daun Tembakau Murni (*Nicotiana Tabacum L.*)  
Ditinjau Dari Studi In Siliko.

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 26 juli 2025



Teuku Baihaqi Septiady

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmat dan karunia Nya, saya dapat menjalankan proses pendidikan preklinik dan menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Shalawat beriringan salam saya ucapan kepada Rasulullah Muhammad Shallahu'alaihi wassalam, yang telah membawa kita dari kegelapan menuju ke zaman yang terang benderang yang disinari oleh iman dan islam.

Kemudian tidak lupa juga penulis ucapan kepada semua yang terlibat dalam pengerjaan skripsi ini:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K),, selaku Dekan Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. (Alm) Ir. Suryadi A.K dan Cut Suharnita selaku orang tua penulis. Ayah berpulang tepat di saat penulis dinyatakan diterima di fakultas kedokteran, sesuatu yang dulu menjadi cita-citanya dan diam-diam menjadi alasan terbesar penulis untuk terus melangkah. Sejak saat itu, setiap langkah dalam perjalanan ini terasa seperti janji yang harus ditepati, bahwa mimpi ayah akan tetap dilanjutkan, meski tanpa kehadirannya secara fisik. Nyanyak, di sisi lain, menjadi penopang segala hal. Dalam diamnya, dalam doanya, dalam setiap kelelahan yang ia tahan sendiri, beliau memastikan penulis bisa terus bertahan dan tumbuh. Tanpa kekuatan dan keteguhan beliau, mungkin semuanya tidak akan sampai di titik ini. Karya ini bukan hanya hasil akademik, tetapi bentuk nyata dari cinta, kehilangan, dan harapan. Penulis mempersembahkannya untuk nyanyak, yang terus berjuang

- tanpa pamrih, dan untuk ayah dengan harapan bahwa mimpi yang ia titipkan dulu, perlahan sedang diwujudkan.
4. dr. Hasanul Arifin, Sp.N. selaku Dosen Pembimbing Akademik saya yang selalu konsisten menasehati, membantu, membela, dan sangat peduli kepada penulis selama menempuh Pendidikan.
  5. Assoc, Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked. (PA).,Sp.PA. selaku dosen pembimbing skripsi dan dosen pembimbing di beberapa penelitian yang telah kami jalani bersama. Penulis menghaturkan penghargaan mendalam kepada mami, sosok yang tidak hanya menjadi dosen pembimbing, tetapi juga ibu kedua di perjalanan ini. Dalam setiap kata, teguran, dan pelukan diam yang tak terucap, penulis merasakan bimbingan yang berasal dari ketulusan hati. Ketika langkah mulai goyah, beliau hadir bukan hanya dengan ilmu, tapi juga dengan kasih sayang yang menguatkan. Di balik skripsi ini, ada jejak sabar dan keteguhan seorang ibu yang tak pernah lelah mempercayai anak didiknya.
  6. Teuku Rizky Novaldy, S.E., Teuku Umardy Alpis, S.E., M.M., AWM., CLMA., dan Cut Ratu Meyriska, S.Ikom. selaku sudara/i penulis yang sudah menemani, memberi semangat dan kasih sayang kepada penulis.
  7. Nur Cantika Syafira, S.Ked., Muhammad Dimas Ahza, dan Arif Satria Susilo Tarigan dan Glenia Nabila Mariska selaku sahabat penulis yang sudah membantu, memberikan semangat dan menemani penulis baik dalam pembelajaran akademik maupun pembuatan skripsi ini. Terima kasih sudah percaya kepada penulis bahwa penulis bisa sampai di titik ini.
  8. Andi Belva Deany Nafashabila, S.Tr.I.Kom., Emmanuel Oktarina Nauli Simanjuntak, S.Hum., Nayla Diva Intan Putri Adam, Aurelia Deviyana Putri, S.Psi., dan Kahfin Ilham, S.Kom. selaku sahabat penulis di Jakarta yang sudah menemani dan memberikan motivasi kepada penulis.

9. Salwa Fahira Putri Iskandar, S.K.G., selaku sahabat penulis yang sudah menemani penulis dalam keadaan susah maupun senang dan juga selalu membantu penulis dalam memberikan semangat dan juga motivasi.
10. Lalu Muh. Syamaidzar Tandur Alam, S.Hub.Int. dan Sakuntala Dwilania Mandayani selaku sahabat penulis yang sedang berkarir di Italia dan Bali, terima kasih sudah selalu percaya bahwa penulis bisa menggapai cita-cita di masa depan nanti.
11. Nesya Alya Fayyaza, S.Ked., Afifah Endah Dwi Purianti, S.Ked., Ainur Rofiq, S.Ked., dan Muhammad Rafli Hidayatullah selaku teman seperjuangan penulis pada saat penelitian Program Kreativitas Mahasiswa (PKM).
12. Patrialis Bayu Permana, S.Ked., Asraf Dwi Fathan, S.Ked., Beryl Cahyadi Pratama, dan Hafiz Pratama Ramadhan selaku sahabat pertama penulis dan juga sudah membantu penulis dalam melakukan pembelajaran akademik maupun non-akademik.
13. Sulthan Abdullah Al-Majid, S.M., dan Edward Pangeran selaku sahabat penulis yang sudah senantiasa memberikan motivasi kepada penulis.

Penulis menyampaikan apresiasi yang sebesar-besarnya atas segala bentuk kebaikan, dukungan, dan arahan yang telah diberikan sepanjang proses penyusunan skripsi ini. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat nyata, khususnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan pendidikan, serta menjadi amal jariyah bagi semua pihak yang telah turut andil di dalamnya.

Dengan penuh kesadaran, penulis memahami bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis membuka diri terhadap masukan, kritik, dan saran yang membangun, sebagai bagian dari proses belajar dan upaya untuk terus memperbaiki diri di masa mendatang.

Medan, 26 Juli 2025  
Penulis,

Teuku Baihaqi Septiady

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Selain faktor genetik, paparan tar dari rokok tembakau menjadi kontributor utama terjadinya kanker paru. Di sisi lain, daun tembakau mengandung senyawa bioaktif seperti *cembranoid-type diterpene* (CBD) yang memiliki potensi antikanker melalui mekanisme apoptosis. Gen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) merupakan salah satu target molekuler penting yang mengalami mutasi pada kanker paru.

**Tujuan:** Menelusuri potensi senyawa *cembranoid-type diterpene* dari daun *Nicotiana tabacum L.* sebagai kandidat terapi alami terhadap mutasi gen ALK pada kanker paru, serta untuk ditemukannya teori awal senyawa *CBD* dari daun tembakau sebagai kandidat terapi alami pengobatan kanker paru.

**Metode:** Ekstrak daun tembakau diisolasi dan dikarakterisasi menggunakan GC-MS untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif berupa thunbergol. Uji molecular docking antara *ligan thunbergol* dan protein ALK dilakukan menggunakan perangkat lunak *AutoDock* untuk mengevaluasi interaksi *afinitas ligan-reseptor*.

**Hasil:** Hasil docking menunjukkan afinitas ikatan antara thunbergol dan reseptor ALK dengan nilai energi bebas *Gibbs* ( $\Delta G$ ) sebesar  $-5,06$  kkal/mol, pKi  $7,35$   $\mu\text{M}$ , dan pembentukan satu ikatan hidrogen pada residu ILE36 dengan jarak  $1,937$  Å.

**Kesimpulan:** Studi ini menunjukkan bahwa senyawa thunbergol dari *Nicotiana tabacum L.* berpotensi sebagai agen terapi adjuvan alami terhadap kanker paru dengan target molekuler gen ALK.

**Kata kunci:** Kanker paru, *Nicotiana tabacum L.*, *cembranoid-type diterpene*, ALK, *molecular docking*

## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer is a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Besides genetic predispositions, prolonged exposure to tar in tobacco smoke is a major risk factor. Interestingly, tobacco leaves contain bioactive compounds such as cembranoid-type diterpene (CBD), which exhibit anticancer potential via apoptotic mechanisms. The anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene is a critical molecular target frequently mutated in lung cancer.

**Objective:** To investigate the potential of cembranoid-type diterpene derived from *Nicotiana tabacum L.* as a natural therapeutic candidate targeting ALK gene mutations in lung cancer and for discovering the initial theory of CBD compounds from tobacco leaves as a natural therapeutic candidate for lung cancer treatment

**Methods:** Tobacco leaves were extracted and analyzed using GC-MS to identify thunbergol as the active compound. Molecular docking simulations between thunbergol and the ALK receptor were conducted using AutoDock to assess ligand–receptor affinity.

**Results:** Docking analysis demonstrated favorable binding affinity of thunbergol with ALK, indicated by a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of  $-5.06$  kcal/mol, a predicted inhibition constant ( $pKi$ ) of  $7.35 \mu M$ , and one hydrogen bond formed with residue ILE36 at  $1.937 \text{ \AA}$ .

**Conclusion:** This study suggests that thunbergol from *Nicotiana tabacum L.* holds promise as a natural adjuvant therapeutic agent for lung cancer, particularly through its interaction with the ALK molecular target.

**Keywords:** Lung cancer, *Nicotiana tabacum L.*, cembranoid-type diterpene, ALK, molecular docking

## DAFTAR ISI

|                                                        | Halaman |
|--------------------------------------------------------|---------|
| <b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>                       | iii     |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                             | vii     |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                   | xii     |
| <b><i>ABSTRACT</i> .....</b>                           | xiii    |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                                 | ix      |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                              | x       |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                             | xi      |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                           | xii     |
| <b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>                          | 1       |
| 1.1 Latar Belakang.....                                | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                              | 2       |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....                             | 3       |
| 1.4 Tujuan Umum.....                                   | 3       |
| 1.5 Tujuan Khusus.....                                 | 3       |
| 1.6 Manfaat Riset.....                                 | 3       |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                   | 4       |
| 2.1 Daun Tembakau ( <i>Nicotiana tabacum L.</i> )..... | 4       |
| 2.2 Kanker Paru .....                                  | 4       |
| 2.3 Mutasi Gen pada Kanker Paru .....                  | 5       |
| 2.3.1 Mutasi Gen ALK pada Kanker Paru.....             | 6       |

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4 Kinerja <i>Cembranoid-type diterpene</i> dalam Menghambat Mutasi Gen pada Kanker ..... | 6         |
| 2.5 Kerangka Teori.....                                                                    | 8         |
| 2.6 Kerangka Konsep .....                                                                  | 9         |
| 2.7 Hipotesis .....                                                                        | 9         |
| <b>BAB III METODE RISET .....</b>                                                          | <b>10</b> |
| 3.1 Jenis Penelitian .....                                                                 | 10        |
| 3.2 Waktu dan Tempat .....                                                                 | 10        |
| 3.3 Bahan dan Alat yang digunakan .....                                                    | 10        |
| 3.4 Variabel Riset.....                                                                    | 10        |
| 3.5 Tahapan Riset yang dilaksanakan .....                                                  | 11        |
| 3.5.1 Preparasi sampel dan maserasi .....                                                  | 11        |
| 3.5.2 Analisis Gas <i>Chromatography and Mass Spectroscopy</i> (GC-MS).....                | 11        |
| 3.5.3 Analisis <i>in silico</i> .....                                                      | 11        |
| 3.5.4 Pemodelan struktur 3D protein .....                                                  | 11        |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>                                                       | <b>13</b> |
| 4.1 Hasil Penelitian.....                                                                  | 13        |
| 4.1.1 Hasil Uji Daun Tembakau.....                                                         | 13        |
| 4.1.2 Hasil Analisis <i>FTIR</i> .....                                                     | 14        |
| 4.1.3 Hasil Analisis <i>GC-MS</i> .....                                                    | 14        |
| 4.1.4 Hasil <i>In Silico</i> (Docking).....                                                | 15        |
| 4.1.5 Pembahasan Hasil .....                                                               | 17        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                    | <b>20</b> |
| 5.1 Kesimpulan.....                                                                        | 20        |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 5.2 Saran .....            | 20        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b> | <b>21</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>       | <b>23</b> |

## DAFTAR TABEL

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 4.1. Hasil parameter simplisia dan organoleptik ekstrak ..... | 15 |
| Tabel 4.2. Hasil rendemen ekstrak .....                             | 15 |
| Tabel 4.3. Protein Mutan Target pada Kanker Paru Manusia.....       | 17 |
| Tabel 4.4. <i>Docking</i> Antara Reseptor – Ligan .....             | 18 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1.1 Kerangka Teori Penelitian .....            | 10 |
| Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....                       | 10 |
| Gambar 4.1. Hasil FTIR .....                          | 16 |
| Gambar 4.2. Hasil GC-MS .....                         | 17 |
| Gambar 4.3. Hasil <i>Docking Protein-ligand</i> ..... | 18 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1. Spektrum Gugus Fungsi Ekstrak Daun Tembakau.....                                        | 23 |
| Lampiran 2. <i>Cembranoid-type diterpene</i> (Thunbergol) pada GC-MS .....                          | 23 |
| Lampiran 3. Identifikasi komponen kualitatif daun tembakau .....                                    | 24 |
| Lampiran 4. Surat identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA).....               | 26 |
| Lampiran 5. Surat izin penelitian dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara ..... | 27 |
| Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup .....                                                              | 28 |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kanker paru merupakan kanker yang paling sering ditemukan dan penyebab utama kematian di seluruh dunia. *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2018 memperkirakan ditemukan 2,09 juta kasus baru dan 1,76 juta kematian.<sup>1</sup> Sedangkan menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia di Indonesia kanker paru merupakan penyumbang insidensi kanker terbanyak pada laki-laki dan kasus ke-5 terbanyak pada perempuan. Kanker paru disebabkan oleh karena tidak terkendalinya pertumbuhan sel dalam jaringan paru, terutama pada sel-sel yang melapisi saluran pernapasan. Efek paparan rokok tembakau pada sitologi sel epitel saluran napas normal mengungkapkan bahwa merokok tembakau menyebabkan penyimpangan molekuler luas pada saluran napas yang menunjukkan area cedera yang berkaitan dengan onkogenesis paru.

Mutasi gen yang paling sering dilaporkan pada kanker paru terjadi pada gen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK). Produk gen menyimpang yang dihasilkan terlibat dalam signalling pathway yang terkait dengan proliferasi, diferensiasi sel dan apoptosis.<sup>2</sup> Mutasi ini ALK menyebabkan kanker menjadi resisten terhadap terapi personal standar yang biasa diberikan pada penderita kanker yaitu *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) tertarget susunan genetik individu, termasuk juga resisten terhadap terapi konvensional kemoterapi dan radiasi. Metode konvensional ini tidak spesifik untuk sel kanker dan malah menyerang sel normal selain sel kanker yang ada. Pengobatan yang tidak adekuat dan timbulnya resistensi menyebabkan angka prognosis yang jelek dan tingkat kematian pasien kanker paru juga semakin meningkat.<sup>3</sup>

Hal ini mengarahkan perlunya eksplorasi keanekaragaman hayati Indonesia yang berpotensi sebagai terapi penunjang (*adjuvan*) kanker berbahan alam yang

tidak menimbulkan efek samping dan tertuju langsung pada sel target kanker. Bahan alam yang digunakan pada penelitian adalah tembakau (*Nicotiana tabacum L.*) yang tergolong dalam tanaman perkebunan. Tanaman yang dihubungkan sebagai penyebab kanker paru ini diangkat sebagai ide penelitian yang diharapkan akan menghasilkan temuan terbaru dan menjadi bahan diskusi keilmuan yang menarik.

Bioaktifitas CBD tembakau terlihat pada beberapa penelitian diantaranya memiliki aktifitas antijamur, antibakteri, antivirus dan antiparasit yang baik dan juga sebagai *neuroprotektif*.<sup>4, 5</sup> Bahan aktif CBD dari tanaman tembakau juga telah dibuktikan keefektifannya sebagai agen antikanker dengan cara menginduksi apoptosis sel kanker. Penelitian CBD dari tembakau dapat menurunkan viabilitas sel *hepatokarsinoma*, menghambat proliferasi sel, mengubah permeabilitas membran plasma, mempromosikan morfologi *apoptosis*, menghentikan siklus sel pada fase S, dan menginduksi apoptosis melalui jalur p53-PUMA, PI3K- Akt, dan IL-1-NFkB-IAP pathways<sup>6</sup>, tetapi untuk terapi adjuvan kanker paru sendiri belum ditemukan referensi yang mendukung terutama dalam kaitannya dengan mutasi gen ALK. Melalui penelitian ini, dapat dimanfaatkan sumber daya tembakau yang melimpah, menginvestigasi potensi senyawa aktif golongan *cembranoid* dari daun tembakau (*Nicotiana tabacum L.*) sebagai antikanker melalui target protein ALK dan memahami mekanisme kerja antikanker sehingga dapat diaplikasikan dalam terapi klinis di masa depan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa cembranoid terdapat pada daun tembakau murni dalam bentuk senyawa thundergol?
2. Bagaimana interaksi (*docking molekuler*) antara senyawa golongan CBD terhadap protein ALK?
3. Apakah CBD dari daun tembakau dapat dipakai sebagai pengobatan kanker paru?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- 1 Meneliti mekanisme mutasi pada gen ALK dengan kejadian kanker paru-paru
- 2 Menganalisis karakterisasi senyawa *cembranoid* dari daun tembakau
- 3 Mempelajari mekanisme interaksi (*docking molekuler*) antara senyawa golongan *CBD* terhadap protein ALK

### **1.4 Tujuan Umum**

Menganalisis interaksi dari senyawa *cembranoid type-diterpene dengan mutase* gen alk pada kejadian kanker paru.

### **1.5 Tujuan Khusus**

Mempelajari mekanisme mutasi gen ALK dengan kejadian kanker paru.  
Mempelajari mekanisme interaksi (*docking molekuler*) antara senyawa golongan *CBD* terhadap protein ALK.

### **1.6 Manfaat Riset**

Manfaat riset adalah terungkapnya senyawa golongan *CBD* dari daun tembakau murni serta peranannya sebagai antikanker paru tertarget protein ALK. Berdasarkan temuan ini akan terdapat pijakan penelitian selanjutnya yang mengarah kepada penemuan antikanker bersumber berbahan dasar daun tembakau.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum L.*)**

Daun tembakau merupakan tumbuhan asli dari Amerika Selatan dan Utara serta salah satu komoditi perkebunan di Indonesia yang memiliki nilai ekonomi tinggi. Bagian dari tanaman yang sering digunakan adalah helai daun sebagai bahan pembuat rokok.<sup>7</sup> Taksonomi *Nicotiana tabacum L* adalah sebagai berikut: (1) *Kingdom: Plantae*; (2) *Divisio: Spermatophyta*; (3) *Sub divisio: Angiospermae*; (4) *Classis: Dicotyledoneae*; (5) *Ordo: Solanales*; (6) *Familia: Solanaceae*; (7) *Genus: Nicotiana*; (8) *Species: Nicotiana tabacum L.*<sup>7</sup> Daun tembakau memiliki komponen kimia yang beragam, banyak diantaranya bersifat bioaktif.<sup>5</sup> *Cembranoid-type diterpene* adalah salah satunya, dan diketahui bahwa tanaman tembakau mengandung kandungan CBD tertinggi.

#### **2.2 Kanker Paru**

Kanker paru adalah salah satu bentuk neoplasma ganas yang berasal dari jaringan saluran pernapasan, seperti bronkus, bronkiolus, atau alveoli. Penyakit ini bisa muncul secara primer, yaitu berasal langsung dari sel-sel paru, maupun secara sekunder atau metastasis, yang berarti berasal dari sel kanker organ lain yang menyebar ke paru-paru.

Secara global, kanker paru masih menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi akibat kanker. Menurut *American Cancer Society (ACS)*, diperkirakan terjadi lebih dari 135.720 kematian akibat kanker paru di Amerika Serikat pada tahun 2020 saja. Sementara itu, data dari *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)* menunjukkan bahwa pada tahun yang sama, tercatat sekitar 2,2 juta kasus baru kanker paru di seluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 1,8 juta jiwa.<sup>8</sup>

Faktor risiko kanker paru sangat beragam, dan sebagian besar berkaitan erat dengan paparan bahan kimia atau partikel berbahaya yang masuk ke dalam saluran napas. Merokok aktif merupakan faktor risiko utama dan paling signifikan, mencakup hingga 85–90% dari seluruh kasus kanker paru.<sup>9</sup> Dengan tingginya angka kejadian dan tingkat kematian akibat kanker paru, serta banyaknya faktor risiko yang sebenarnya bisa dicegah, maka pendekatan pencegahan, edukasi masyarakat, dan deteksi dini menjadi sangat krusial. Upaya berhenti merokok, menghindari polusi udara, menjalani pola hidup sehat, serta melakukan skrining rutin pada kelompok berisiko tinggi merupakan langkah utama untuk mengurangi beban penyakit ini.

### 2.3 Mutasi Gen pada Kanker Paru

Mutasi genetik merupakan salah satu penyebab utama dalam perkembangan kanker paru. Mutasi ini didefinisikan sebagai perubahan permanen pada materi genetik sel, terutama DNA, yang bisa berupa substitusi, delesi, atau insersi urutan basa. Mutasi tersebut dapat mengubah fungsi gen, baik dengan mengaktifkan onkogen (gen pemicu kanker) maupun dengan menonaktifkan gen supresor tumor yang berfungsi menghambat pertumbuhan sel yang abnormal<sup>10</sup>

Dalam konteks kanker paru, mutasi genetik banyak ditemukan pada *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, yang mencakup lebih dari 85% dari seluruh kasus kanker paru. Beberapa mutasi gen yang paling sering terjadi pada NSCLC antara lain melibatkan gen *EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)*, *KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene)*, dan *ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)*. Pada tipe kanker paru yang lebih agresif, yaitu *Small Cell Lung Cancer (SCLC)*, ditemukan pola mutasi yang berbeda. Dua mutasi paling umum pada SCLC adalah pada gen *TP53* dan *RB1*, yang keduanya berfungsi sebagai gen penekan tumor. Kehilangan fungsi dari kedua gen ini menyebabkan deregulasi siklus sel, meningkatkan instabilitas genetik, dan menjadikan sel kanker tumbuh lebih cepat dan invasif<sup>10</sup>

Namun demikian, sejumlah tantangan masih perlu diatasi. Salah satunya adalah munculnya resistensi terhadap terapi, yang bisa terjadi akibat mutasi sekunder atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif. Selain itu, heterogenitas tumor, yaitu perbedaan genetik antara satu bagian tumor dengan bagian lainnya, dapat mempersulit efektivitas terapi yang ditargetkan. Oleh karena itu, strategi terapi kombinasi dan pengembangan agen antikanker baru, termasuk dari sumber alami seperti senyawa bioaktif tanaman, kini menjadi fokus banyak penelitian untuk meningkatkan keberhasilan terapi kanker paru di masa depan<sup>11</sup>

### **2.3.1 Mutasi Gen ALK pada Kanker Paru**

Patogenesis kanker paru akibat mutasi gen ALK adalah meningkatkan proliferasi sel dan menghambat *apoptosis* di awal. *Rearrangement* ALK pada kanker paru sangat terkait dengan histologi *adenokarsinoma*, khususnya dengan pola pertumbuhan solid atau dengan gambaran seluler *signet ring cell carcinoma*. Meskipun fusi ALK umum terjadi pada limfoma sel besar *anaplastik* dan tumor *miofibroblastik* inflamasi, fusi EML4-ALK spesifik hampir secara eksklusif ditemukan pada kanker paru.<sup>12</sup>

## **2.4 Kinerja *Cembranoid-type diterpene* dalam Menghambat Mutasi Gen pada Kanker**

Hasil semisintesis senyawa CBD (*cembranoid-type diterpene*) dari tanaman *Nicotiana tabacum L.* telah menunjukkan potensi signifikan dalam aktivitas antikanker. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa proses modifikasi struktur kimia CBD mampu menghasilkan turunan *cembranoid* yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap berbagai jenis sel kanker.

Salah satu turunan yang telah banyak dikaji adalah analog karbamat dari *CBTdiol* (*cembratriene-diol*). Studi menunjukkan bahwa senyawa ini memberikan efek anti-invasif yang menonjol terhadap sel kanker prostat tipe PC3M, dengan efektivitas terlihat pada konsentrasi sekitar 1050 nM.<sup>10</sup> Penelitian lanjutan juga

menunjukkan bahwa modifikasi melalui proses esterifikasi, oksidasi, dan halogenasi terhadap struktur *CBTdiol* menghasilkan serangkaian senyawa turunan yang menunjukkan aktivitas antiproliferatif tinggi, terutama terhadap sel epitel ganas dari kanker payudara tingkat tinggi seperti MDA-MB-231<sup>10</sup>

Menariknya, penggunaan  $\alpha$ -*CBTdiol* (isomer dari  $\beta$ -*CBTdiol*) untuk mensintesis analog karbamatnya terbukti mampu memberikan aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231. Efek ini terutama dimediasi melalui penghambatan jalur pensinyalan c-Met (*mesenchymal-epithelial transition factor*), yang dikenal sebagai salah satu target utama dalam pengembangan terapi kanker, karena keterlibatannya dalam regulasi proliferasi, migrasi, dan metastasis<sup>10</sup>. Dengan demikian, turunan *CBTdiol*-karbamat dinilai potensial sebagai kandidat baru inhibitor c-Met, khususnya dalam menangani keganasan kanker payudara yang bergantung pada ekspresi c-Met.

Struktur kimia dari *cembranoid* ternyata juga memengaruhi efek biologisnya. Posisi ikatan rangkap C8=C9 diketahui sangat penting karena berkontribusi terhadap aktivitas anti-migrasi yang kuat, terutama pada sel kanker prostat metastatik (PC3 dan PC3MCT+). Selain itu, gugus hidroksil pada posisi C6, serta ikatan rangkap C11=C12, merupakan bagian dari struktur aktif yang sangat berperan dalam mekanisme sitotoksik senyawa ini<sup>13</sup>.

Lebih jauh, penelitian terbaru juga mengidentifikasi aktivitas anti-angiogenik dari  $\alpha$ -*CBTdiol*, yang bekerja melalui penghambatan jalur pensinyalan VEGFR2 dan penurunan ekspresi protein CD31 pada model kanker payudara *in vivo*. Efek ini berkontribusi pada pengurangan volume tumor dan hambatan terhadap pembentukan pembuluh darah baru yang penting bagi pertumbuhan kanker.<sup>13</sup>

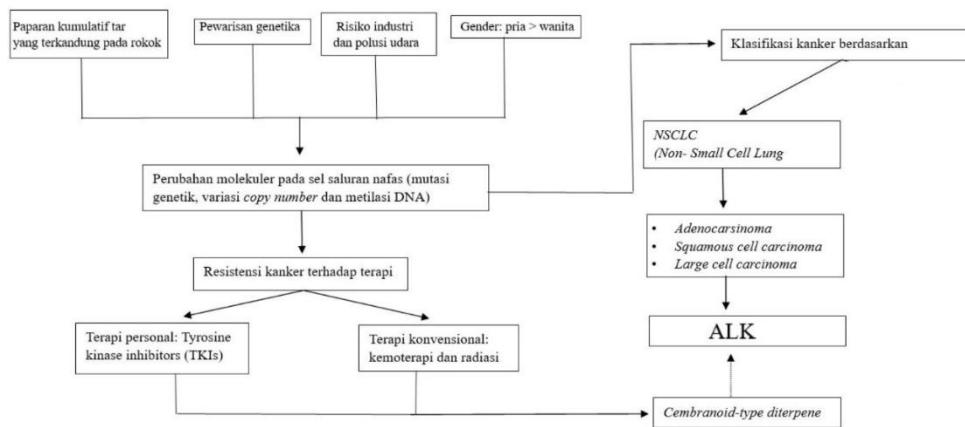
Selain  $\alpha$ -*CBTdiol*, varian stereoisomer lainnya yaitu  $\beta$ -*CBTdiol* juga menunjukkan potensi yang menjanjikan. Senyawa ini terbukti menurunkan invasi

dan migrasi sel kanker prostat PC3M, meningkatkan adhesi sel, serta memiliki efek terhadap penghambatan kekambuhan lokal dan jauh dalam model tikus.<sup>11</sup> Mekanisme kerja  $\beta$ -CBTdiol melibatkan modulasi enzim IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1) dan TDO2 (tryptophan 2,3-dioxygenase), yang berperan dalam mengatur respons imun tumor dan resistensi sel kanker terhadap pengobatan.

Dengan seluruh temuan ini, dapat disimpulkan bahwa senyawa *cembranoid-type diterpene* hasil semisintesis dari *Nicotiana tabacum* berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai agen terapi antikanker. Potensinya tidak hanya terletak pada aktivitas sitotoksik, tetapi juga pada efek anti-migrasi, anti-invasif, anti-angiogenik, serta penghambatan jalur molekuler penting seperti c-Met dan IDO1. Hal ini membuka peluang penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi penggunaan senyawa ini secara khusus pada kanker paru, terutama yang memiliki mutasi genetik yang dapat ditargetkan.

## 2.5 Kerangka Teori

Berdasarkan hasil penelusuran kepustakaan, kerangka teori dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 1.1 Kerangka Teori Penelitian

## 2.6 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang ada, kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

Keterangan :

- : Area yang diteliti
- : Ada hubungan

## 2.7 Hipotesis

Terdapat kandungan atau senyawa dari daun Tembakau Murni (*Nicotiana tabacum L.*) yang dapat menjadi terapi *adjuvant* kanker paru.

## **BAB III**

### **METODE RISET**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik secara *in silico* yang bertujuan untuk melihat interaksi dari gen ALK dengan senyawa *cembranoid-type diterpene* (CBD) untuk mengetahui apakah ada potensi untuk terapi adjuvan untuk kanker paru menggunakan tanaman tembakau.

#### **3.2 Waktu dan Tempat**

Identifikasi tanaman dan senyawa *cembranoid-type diterpene* dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam dan Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara serta studi *in silico* dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penelitian dilakukan dengan prokes ketat sesuai standar laboratorium.

#### **3.3 Bahan dan Alat yang digunakan**

Bahan dan alat utama yang digunakan adalah daun tembakau Deli Sumatera Utara. Untuk studi *in silico* menggunakan *OpenBabel*, *Ramachandran* plot, *Chimera* 1.6.2 dan *Discovery Studio* 4.1.

#### **3.4 Variabel Riset**

Variabel bebas adalah senyawa *cembranoid-type diterpene* dari daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum L.*) sedangkan variabel terikat adalah protein ALK pada pasien kanker paru.

### **3.5 Tahapan Riset yang dilaksanakan**

#### **3.5.1 Preparasi sampel dan maserasi**

Tanaman tembakau dilakukan identifikasi tanaman di Laboratorium *Herbarium Medanese* (MEDA) Universitas Sumatera Utara (hasil terlampir pada lampiran 2). Dua ribu lima ratus gram daun tembakau dibersihkan, dicuci, diiris tipis, dikeringkan dan dihaluskan. Simplisia direndam etanol 96% (1 : 10) selama 3 hari dengan beberapa kali diaduk dalam penyimpanan tempat gelap. Disaring dengan *vaccum filtration* dan kertas saring *Whatman* no. 40, diuapkan dengan *rotary evaporator* T=55<sup>0</sup>C, P=80 mBar.

#### **3.5.2 Analisis Gas *Chromatography and Mass Spectroscopy* (GC-MS)**

Sampel yang berupa cairan diinjeksikan ke dalam injektor kemudian diuapkan. Sampel yang berbentuk uap dibawa oleh gas pembawa menuju kolom untuk proses pemisahan. Setelah terpisah, masing- masing komponen akan melalui ruang pengion dan dibombardir oleh elektron sehingga terjadi ionisasi.

#### **3.5.3 Analisis *in silico***

Setelah senyawa daun tembakau (*Nicotiana tabacum L.*) diidentifikasi, selanjutnya dilakukan analisis *in silico* untuk menginvestigasi *docking* molekuler dengan protein *ligan*.

#### **3.5.4 Pemodelan struktur 3D protein**

Struktur 3D komponen senyawa aktif daun tembakau (*Nicotiana tabacum L.*) diperoleh dari *PubChem Open Chemistry Database*. Struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file \*.sdf, akan dikonversi menjadi file \*.pdb dengan menggunakan *software OpenBabel*.<sup>14</sup>

##### **3.5.4.1 Docking dan visualisasi antara *protein-ligan***

Ligan *Cembranoid-type diterpene* diambil dari *web server database Protein Data Bank* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam bentuk 3D. Struktur

3D yang telah didapatkan kemudian diminimisasi untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil dengan menggunakan software *OpenBabel*. Jika proses minimisasi sudah selesai, kemudian klik kanan pada hasil minimisasi, pilih *convert to ligand pdbqt*. Struktur 3D *Cembranoid-type diterpene* didapatkan dengan memasukkan urutan asam amino pada program *Raptor X* dan hasil yang diperoleh adalah data dalam bentuk format PDB file.

Preparasi *ALK* dilakukan menggunakan *AutoDockTools 1.5.6*. Kemudian *grid* diatur dengan membuat *gridbox* yang menutupi permukaan protein target dilanjut dengan program *autogrid4* yang tertaut pada aplikasi. Proses *docking* molekular ligan denganprotein *ALK* dilakukan dengan program *autogrid4*.

Luaran dari *docking* berupa pose ligan pada sisi aktif dan *score* afinitasnya. Analisis hasil *docking* dilakukan terhadap residu yang berinteraksi dengan ligan, parameter hasil pengikatan energi *Gibbs* ( $\Delta G$ ), konformasi struktur, afinitas dan ikatan hidrogen antara *Cembranoid-type diterpene* dengan *ALK*.

## **BAB IV**

### **HASIL PENELITIAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Riset ini telah mendapatkan izin riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No. 816/KEPK/FKUMSU/2022 seperti yang tertera pada lampiran 5. Preparasi sampel dan maserasi tanaman daun tembakau murni dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU. Sampel yang berbentuk ekstrak etanol 96% dilakukan analisis *FTIR* dan *GC-MS* yang dikirimkan ke Laboratorium *Mega Global Safety* Indonesia.

##### **4.1.1 Hasil Uji Daun Tembakau**

Berikut adalah tabel hasil uji dari daun tembakau.

Tabel 4.1. Hasil parameter simplisia dan organoleptik ekstrak

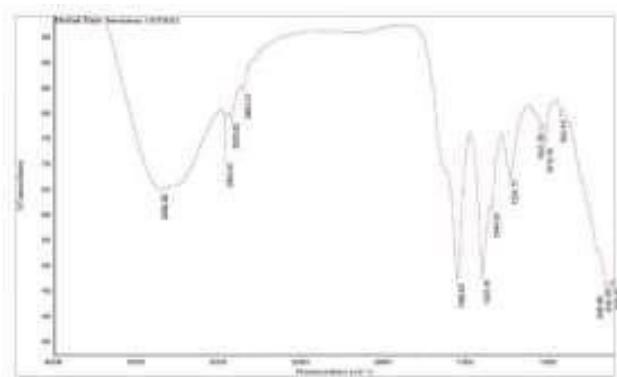
| Hasil Parameter Simplisia       | Hasil Organoleptik Ekstrak                                                                                                         |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kadar air daun tembakau = 9,2 % | Ekstrak etanol 96% serbuk daun tembakau dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna hijau kehitaman, rasa pahit, berbau khas |

Tabel 4.2. Hasil rendemen ekstrak

| Metode ekstraksi | Berat serbuk yang diekstraksi | Total Berat ekstrak hasil | Nilai rendemen |
|------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|
| Merasasi         | 298 gram                      | 20,2 gram                 | 6,7            |

#### 4.1.2 Hasil Analisis *FTIR*

Uji dengan *FTIR* menghasilkan spektrum *IR* seperti yang telah ditampilkan pada lampiran 1. Hasil identifikasi analisis spektrofotometer *IR* terhadap ekstrak daun tembakau menunjukkan adanya serapan dengan karakteristik pada bilangan gelombang 2962,87 cm<sup>-1</sup>, 2925,65 cm<sup>-1</sup>, dan 2853,01 cm<sup>-1</sup>, yang mengindikasikan keberadaan ikatan C–H. Selain itu, serapan pada bilangan gelombang 1556,65 cm<sup>-1</sup> menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, serapan pada 1403,35 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan gugus –CH<sub>3</sub>, serapan pada 1344,00 cm<sup>-1</sup> menunjukkan gugus amina tersier aromatis, serapan pada 1018,76 cm<sup>-1</sup> mengindikasikan amina tersier alifatis, dan serapan pada 3358,35 cm<sup>-1</sup> menunjukkan keberadaan gugus O–H.



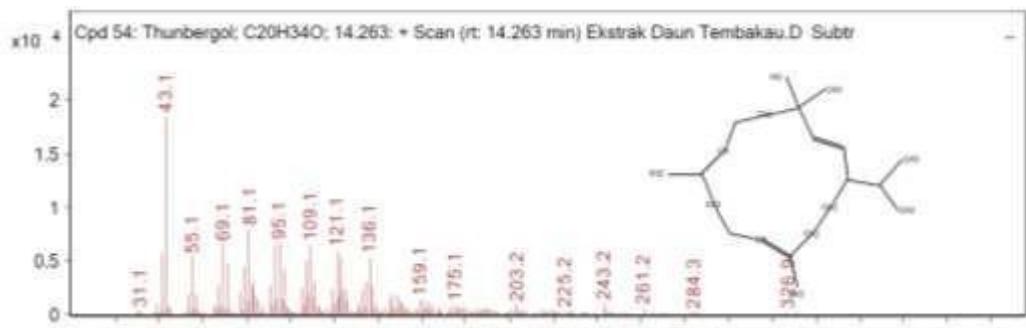
Gambar 4.1. Hasil FTIR

#### 4.1.3 Hasil Analisis *GC-MS*

Pada hasil *GC-MS*, senyawa aktif *cembranoid-type diterpene* ditemukan dalam bentuk *thunbergol*. *Cembratrienol* disebut juga dengan *thunbergol* atau *isocembrol*. *Thunbergol*; *Isocembrol*; *Q67880110*; *4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol*; *4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol*#; *(1R,2E,4S,7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11-trimethylcyclotetradeca-2,7,11-trienol*.

Compound CID : 5363523

MF : C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O  
 Molecular Weight : 290.5g/mol  
 IUPAC Name : (2E,7E,11E)-1,7,11-trimethyl-4-propan-2-ylcyclotetradeca 2 7, 11 – trien- 1-ol  
 Isomeric SMILES : C/C/1=C\CCC(/C=C/C(CC/C(=C/CC1)/C)C(C(C)C)(C)O  
 InChIKey : YAPXSYXFLHDPCK-MAUDFNNOSA-N  
 InChI : InChI=1S/C20H34O/c1-16(2)19-12-11-18(4)9-6-8-17(3)10-7-14-20(5,21)15-13-19/h9-10,13,15-16,19,21H,6-8,11-12,14H2,1-5H3/b15-13+,17-10+,18-9+ (PubChem)



Gambar 4.2. Hasil GC-MS

#### 4.1.4 Hasil In Silico (Docking)

Protein target (ALK) pada kanker paru manusia dapat diliat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Protein Mutan Target pada Kanker Paru Manusia

| Protein                                 | Sifat                                                                                      | Struktur 3D |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <i>Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)</i> | Meningkatkan pertumbuhan/proliferasi sel dan menghambat apoptosis (Imyanitov et al., 2021) |             |



Gambar 4.3. Hasil *Docking Protein-ligand*

Untuk menentukan ligan mana yang paling mungkin berinteraksi dengan reseptor tertentu, dapat ditentukan dengan melihat prediksi energi bebas pengikatan. Semakin negatif energi *Gibbs*, semakin tinggi interaksi pengikatan antara ligan dan reseptor. Semakin rendah nilai resistansi, semakin kuat pengikatan ligan ke protein, dan semakin tinggi jumlah ikatan hidrogen, semakin kuat pengikatan ligan ke protein<sup>6</sup>. Hasil *docking reseptor-ligan* dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4. *Docking* Antara *Reseptor – Ligan*

| <i>Cembranoid-type diterpene</i>  | <i>ALK</i>          |
|-----------------------------------|---------------------|
| $\Delta G$ (Energi <i>Gibbs</i> ) | -5.06               |
| pKi (Koefisien Hambatan)          |                     |
| Jumlah ikatan hidrogen            | 194,8 $\mu\text{M}$ |
|                                   | 1H $\rightarrow$    |
|                                   | LYS894              |
|                                   | (2,029              |
|                                   | <i>Angstrom</i> )   |

Dari hasil pada tabel di atas, kita dapat melihat bahwa *ALK* menunjukkan  $\Delta G$  yang sangat negatif saat berinteraksi dengan *cembranoid-type diterpene*. *ALK* juga memiliki koefisien hambatan yang sangat rendah. Nilai  $\Delta G$  yang sangat negatif dan koefisien penghambatan yang sangat kecil memungkinkan kita untuk menyimpulkan bahwa *ALK* memiliki kemungkinan potensi berikatan dengan

*cembranoid-type diterpene.*

#### **4.1.5 Pembahasan Hasil**

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum L.*), lebih dikenal dalam dunia produksi rokok, sumber protein nabati seperti pakan hewan, fitoremediasi, yaitu proses pembersihan lingkungan dari polusi serta berfungsi sebagai komoditas ekspor yang dapat meningkatkan devisa negara. Produksi daun tembakau murni di Indonesia pada tahun 2020 tercatat mencapai sekitar 197.250 ton, yang menjadikan Indonesia sebagai negara penghasil tembakau terbesar keenam di dunia, setelah Cina, Brazil, India, Amerika Serikat, dan Malawi. Kontribusi Indonesia terhadap total produksi tembakau dunia adalah sekitar 1,91%.<sup>15</sup>

Daun tembakau murni (*Nicotiana tabacum L.*) mengandung banyak komponen bioaktif seperti alkaloid, terutama nikotin yang menjadi alkaloid utama dalam tembakau, yang dikenal karena efek stimulannya pada sistem saraf. Alkaloid lainnya yang terdapat dalam daun tembakau murni termasuk piridin dan indol, yang berkontribusi pada bioaktivitas seperti sifat antijamur dan antimikroba. Selain itu, daun tembakau murni juga mengandung *polifenol* seperti Asam *Klorogenik* sebagai antioksidan, dan terpenoid yang termasuk seskuiterpen dan diterpenoid, yang memiliki efek antikanker dan anti-inflamasi.<sup>16</sup>

Hasil analisis *GC-MS* didapatkan Senyawa aktif *Cembranoid-type diterpene* didapatkan dalam bentuk *thunbergol*. *Cembratrienol* disebut juga dengan *thunbergol* atau *isocembrol* atau; *Q67880110; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol; 4-Isopropyl-1,7,11-trimethyl-2,7,11-cyclotetradecatrien-1-ol#; (1R,2E,4S,7E,11E)-4-Isopropyl-1,7,11-trimethylcyclotetradeca-2,7,11-trienol*, Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa *Cembranoid Type-Diterpene* terutama  $\alpha$ -2,7,11-cyprotermine-4,6-diol atau  $\alpha$ -CBD dapat menghambat proliferasi dan mengurangi viabilitas sel yang dibuktikan dengan uji MTT pada *cell line hepatocellular carcinoma*.  $\alpha$ -CBD juga terbukti dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel dan memicu jalur apoptosis. Analisis

transkriptom sel HepG2 pada HCC yang mendapatkan perlakuan dengan  $\alpha$ -CBD menunjukkan perubahan signifikan dalam ekspresi genetik. Khususnya, jalur yang terlibat dalam apoptosis seperti p53-PUMA, jalur PI3K-Akt, dan jalur inflamasi seperti IL-1-NF- $\kappa$ B. Ini menunjukkan bahwa CBDs dapat memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi dan pertahanan hidup sel. Penelitian lainnya pada kanker kolorektal menemukan bahwa dengan menghambat sitokin dan enzim pro-inflamasi seperti COX-2 dan iNOS, *cembranoid-type diterpene* menghasilkan lingkungan sel yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan dan proliferasi kanker. *Cembranoid-type diterpene* juga telah terbukti dapat memengaruhi transisi siklus sel pada fase G1/S, secara efektif menghentikan pertumbuhan sel kanker dan menginduksi stres oksidatif dengan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan kerusakan dan apoptosis pada sel kanker kolorektal Caco-2 sehingga menghasilkan nilai IC50 lebih besar dari 100  $\mu$ M.<sup>17</sup>

Kanker paru-paru muncul akibat mutasi pada gen pemicu tumor dan onkogen, terutama *ALK*. Mutasi ini lebih umum terjadi pada kanker paru-paru pada orang yang bukan perokok dibandingkan pada perokok. Penelitian ini menunjukkan bahwa gugus amina khas akibat ikatan *C-H*, gugus aromatik *C=C*, gugus *-CH3*, gugus amina tersier aromatik, amina tersier alifatik, gugus *O-H* dan gugus amina tersier diidentifikasi melalui studi karakterisasi *FTIR*. Mereka menemukan bahwa senyawa *cembranoid-type diterpene* terdeteksi pada daun tembakau. Studi *GC-MS* mengungkapkan bahwa senyawa *cembranoid-type diterpene* aktif diperoleh dalam bentuk *thunbergol* yang memiliki rumus molekul  $C_{20}H_{34}O$ .

Hasil docking molekuler menunjukkan bahwa ligan *CBD* mengikat reseptor *ALK* dengan evaluasi  $\Delta G$  yang sangat negatif, nilai dan koefisien penghambatan yang sangat kecil. Telah ditunjukkan bahwa *ALK* kemungkinan bereaksi dengan *cembranoid-type diterpene*. Hal ini sesuai dengan teori bahwa

mutasi genetik paling umum pada kanker paru-paru melibatkan gen *ALK* yang memengaruhi kodon 12 atau 13. *ALK* juga mengkodekan aktivitas *GTPase* dari protein yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis. Hasil yang diperoleh konsisten dengan hipotesis H1 bahwa ada interaksi signifikan antara *cembranoid-type diterpene* dan juga menyatakan bahwa cembranoid dapat digunakan sebagai agen terapeutik melawan mutasi gen *ALK*.

Sudah ada beberapa literatur tentang teori dan penelitian mengenai kanker paru-paru. Salah satunya adalah pekerjaan pada *ALK*, khususnya mutasi pada kodon 12 dan 13. Namun, sedikit penelitian yang telah dilakukan pada *cembranoid* sebagai inhibitor *ALK*. *Literature review* ini membuktikan teori penggabungan *CBD* ke protein *ALK* untuk kanker paru-paru dan menunjukkan bahwa *CBD* dapat dikembangkan sebagai kemungkinan pengobatan herbal alami yang menargetkan protein tersebut melalui uji praklinis dan klinis yang valid. Keterbatasan teori dan kajian pustaka ini adalah belum adanya studi praklinis atau klinis yang dilakukan, dan hasil aktual terkait mutasi gen *ALK* hanya dibuktikan dengan uji *in silico* yang dilakukan menggunakan *Artificial Intelligence* yaitu *AutoDock*.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Studi ini menunjukkan bahwa gen *KRAS* adalah gen yang paling sering bermutasi pada kanker paru-paru dan dapat menjadi target potensial untuk terapi berbasis senyawa alami. Analisis *in silico* senyawa *cembranoid-type diterpene* yang diekstrak dari daun tembakau menunjukkan bahwa:

- 1 Telah ditemukannya teori awal senyawa *CBD* dari daun tembakau sebagai kandidat terapi alami pengobatan kanker paru.
- 2 Terdapat mekanisme mutasi pada gen *ALK* dengan kejadian kanker paru-paru
- 3 Adanya karakterisasi senyawa *cembranoid* dari daun tembakau
- 4 Terdapat mekanisme interaksi (*docking molekuler*) antara senyawa golongan *CBD* terhadap protein *KRAS*
- 5 Adanya analisis *CBD* daun tembakau sebagai anti kanker paru

Hasil ini mendukung potensi thunbergol atau *cembranoid-type diterpene* sebagai inhibitor *ALK* yang dapat dikembangkan lebih lanjut untuk terapi penunjang kanker paru-paru berbahan dasar bahan alam.

#### **5.2 Saran**

Langkah selanjutnya untuk melengkapi penelitian ini adalah melakukan uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi hasil simulasi mengenai khasiat dan mekanisme kerja diterpen cembranoid terhadap *ALK*. Disarankan agar bahan aktif dikembangkan sebagai agen terapeutik dalam bentuk sediaan oral, injeksi atau inhalasi untuk pengobatan adjuvan kanker paru-paru.

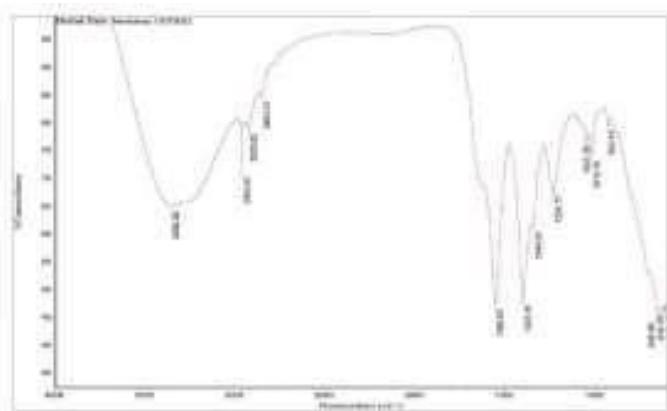
## DAFTAR PUSTAKA

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/J.CCM.2019.10.001
2. Forsythe ML, Alwitheranani A, Bethune D, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2020;15(8 August 2020):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0236580
3. Ramalingam SS, C-H Yang J, Khoon Lee C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;36:841-849. doi:10.1200/JCO
4. Schorderet Weber S, Kaminski KP, Perret JL, et al. Antiparasitic properties of leaf extracts derived from selected *Nicotiana* species and *Nicotiana tabacum* varieties. *Food and Chemical Toxicology.* 2019;132. doi:10.1016/j.fct.2019.110660
5. Yan N, Du Y, Liu X, Zhang H, Liu Y, Zhang Z. A review on bioactivities of tobacco cembranoid diterpenes. *Biomolecules.* 2019;9(1). doi:10.3390/biom9010030
6. Yuan XL, Mao XX, Du YM, Yan PZ, Hou XD, Zhang ZF. Anti-tumor activity of cembranoid-type diterpenes isolated from *Nicotiana tabacum L.* *Biomolecules.* 2019;9(2). doi:10.3390/biom9020045
7. Sun B, Tian YX, Zhang F, et al. Variations of alkaloid accumulation and gene transcription in *Nicotiana tabacum*. *Biomolecules.* 2018;8(4). doi:10.3390/biom8040114
8. Rivera MP, Matthay RA. Lung Cancer: Part I. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):i. doi:10.1016/s0272-5231(19)30094-2
9. Lupo PJ, Spector LG. Cancer progress and priorities: Childhood cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2020;29(6):1081-1094. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0941

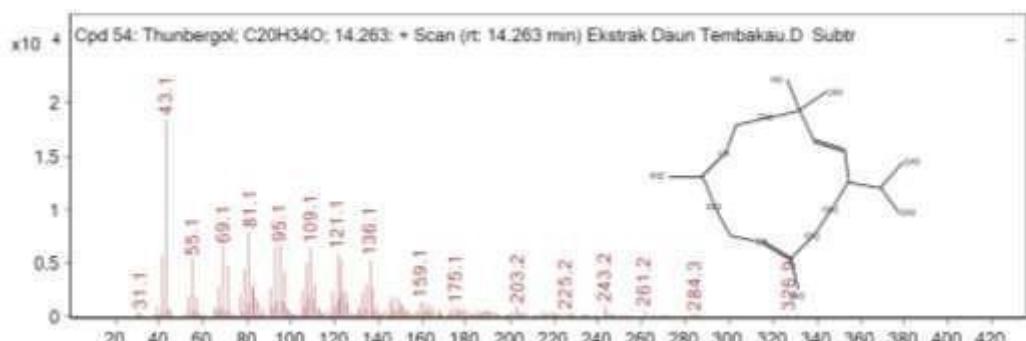
10. Tracer H, Pierre J. *Putting Prevention into Practice Screening for Lung Cancer*. Vol 104.; 2021. [www.aafp.org/afp/](http://www.aafp.org/afp/)
11. Forsythe ML, Alwithenani A, Bethune D, et al. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2020;15(8 August 2020). doi:10.1371/journal.pone.0236580
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EN. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103194
13. Ebrahim HY, Mohyeldin MM, Hailat MM, El Sayed KA. (1S,2E,4S,7E,11E)-2,7,11-Cembratriene-4,6-diol semisynthetic analogs as novel c-Met inhibitors for the control of c-Met-dependent breast malignancies. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(22):5748-5761. doi:10.1016/j.bmc.2016.09.032
14. O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An Open chemical toolbox. *J Cheminform*. 2011;3(10). doi:10.1186/1758-2946-3-33
15. Aini IA, Usman Y, Yusmarni Y. Analisis Usaha Tani Tembakau (Nicotinia tabacum) Varietas Rudau Teleng di Kecamatan Bukit Barisan Kabupaten 50 Kota. *JOSETA: Journal of Socio-economics on Tropical Agriculture*. 2019;1(1). doi:10.25077/joseta.v1i1.11
16. Leal M, Moreno MA, Albornoz PL, Mercado MI, Zampini IC, Isla MI. *Nicotiana tabacum* Leaf Waste: Morphological Characterization and Chemical-Functional Analysis of Extracts Obtained from Powder Leaves by Using Green Solvents. *Molecules*. 2023;28(3). doi:10.3390/molecules28031396
17. Rodrigues IG, Miguel MG, Mnif W. A brief review on new naturally occurring cembranoid diterpene derivatives from the soft corals of the genera *Sarcophyton*, *Sinularia*, and *Lobophytum* since 2016. *Molecules*. 2019;24(4). doi:10.3390/molecules24040781

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Spektrum Gugus Fungsi Ekstrak Daun Tembakau



### Lampiran 2. *Cembranoid-type diterpene (Thunbergol)* pada GC-MS



### Lampiran 3. Identifikasi komponen kualitatif daun tembakau

### Compound Table

|                                                                                                      |        |  |                                                                          |              |   |       |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|--------------------------------------------------------------------------|--------------|---|-------|----------|
| Cpd 54: Thunbergol; C20H34O; 14.263                                                                  | 14.263 |  | Thunbergol                                                               | C20H34O      | 5 | 81.45 | W10N14,L |
| Cpd 55: Caryophyllene oxide; C15H24O; 14.466                                                         | 14.466 |  | Caryophyllene oxide                                                      | C15H24O      | 5 | 78.45 | NIST14,L |
| Cpd 56: [4aR,8aR]-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1,1a,4a,6-tetramethyl-naphthalene; C14H24; 14.595      | 14.595 |  | [4aR,8aR]-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1,1a,4b,6-tetramethyl-naphthalene  | C14H24       | 5 | 68.79 | W10N14,L |
| Cpd 57: GERANYL LINALOOL ISOMER B; C20H34O; 14.817                                                   | 14.817 |  | GERANYL LINALOOL ISOMER B                                                | C20H34O      | 5 | 66.61 | W10N14,L |
| Cpd 58: Caryophyllene oxide; C15H24O; 14.946                                                         | 14.946 |  | Caryophyllene oxide                                                      | C15H24O      | 5 | 80.13 | NIST14,L |
| Cpd 59: Thunbergol; C20H34O; 15.057                                                                  | 15.057 |  | Thunbergol                                                               | C20H34O      | 5 | 86.07 | W10N14,L |
| Cpd 60: Bis(2-ethylhexyl) phthalate; C24H38O4; 15.925                                                | 15.925 |  | Bis(2-ethylhexyl) phthalate                                              | C24H38O4     | 5 | 98.51 | W10N14,L |
| Cpd 61: E-limonene-1,2-epoxide; C10H16O; 16.184                                                      | 16.184 |  | E-limonene-1,2-epoxide                                                   | C10H16O      | 5 | 66.66 | W10N14,L |
| Cpd 62: 16.886                                                                                       | 16.886 |  |                                                                          |              | 0 |       |          |
| Cpd 63: 18.751                                                                                       | 18.751 |  |                                                                          |              | 0 |       |          |
| Cpd 64: Diethyl 3-cyclopentenyl-phosphonate; C9H17O3P; 19.065                                        | 19.065 |  | Diethyl 3-cyclopentenyl-phosphonate                                      | C9H17O3P     | 5 | 91.7  | W10N14,L |
| Cpd 65: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26CIN; 19.176                    | 19.176 |  | 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline                   | C18H26CIN    | 5 | 83.2  | W10N14,L |
| Cpd 66: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26CIN; 19.305                    | 19.305 |  | 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline                   | C18H26CIN    | 5 | 81.38 | W10N14,L |
| Cpd 67: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26CIN; 19.804                    | 19.804 |  | 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline                   | C18H26CIN    | 5 | 82.47 | W10N14,L |
| Cpd 68: 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline; C18H26CIN; 19.915                    | 19.915 |  | 5-Chloro-2,4-nonamethylene-5,6,7,8-tetrahydroquinoline                   | C18H26CIN    | 5 | 73.82 | W10N14,L |
| Cpd 69: Di-isooctyl phthalate; C28H46O4; 20.562                                                      | 20.562 |  | Di-isooctyl phthalate                                                    | C28H46O4     | 5 | 74.68 | W10N14,L |
| Cpd 70: 21.596                                                                                       | 21.596 |  |                                                                          |              | 0 |       |          |
| Cpd 71: Benzyl N,N'-di(3,4-methylenedioxybenzoyl)imidosenecarbamate; C24H18N2O6Se; 21.928            | 21.928 |  | Benzyl N,N'-di(3,4-methylenedioxybenzoyl)imidosenecarbamate              | C24H18N2O6Se | 5 | 75.14 | W10N14,L |
| Cpd 72: 7-iodo-6-methylene-spiro[4,4]nonanone; C10H13IO; 22.464                                      | 22.464 |  | 7-iodo-6-methylene-spiro[4,4]nonanone                                    | C10H13IO     | 5 | 61.62 | W10N14,L |
| Cpd 73: CHOLEST-5-EN-3-YL (92)-9-OCTADECENOATE; C45H78O2; 29.945                                     | 29.945 |  | CHOLEST-5-EN-3-YL (92)-9-OCTADECENOATE                                   | C45H78O2     | 5 | 55.19 | W10N14,L |
| Cpd 74: 2,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroazeto[2,1-b]quinazolin-8-one; C29H22N2O2; 30.499 | 30.499 |  | 2,2-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroazeto[2,1-b]quinazolin-8-one | C29H22N2O2   | 5 | 77.9  | W10N14,L |
| Cpd 75: Ergost-5-en-3-ol, (3. $\beta$ )-; C28H48O; 32.236                                            | 32.236 |  | Ergost-5-en-3-ol, (3. $\beta$ )-                                         | C28H48O      | 4 | 60.56 | W10N14,L |
| Cpd 76: Sigmasta-5,23-dien-3-ol, (3. $\beta$ )-; C29H48O; 32.993                                     | 32.993 |  | Sigmasta-5,23-dien-3-ol, (3. $\beta$ )-                                  | C29H48O      | 5 | 87.9  | W10N14,L |
| Cpd 77: (Z)-7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-5-iodo-2-methyl-4-decen-3-ol; C11H12F9I0; 34.452         | 34.452 |  | (Z)-7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-5-iodo-2-methyl-4-decen-3-ol         | C11H12F9I0   | 5 | 63.86 | W10N14,L |

**Lampiran 4. Surat identifikasi tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese (MEDA)**



Medan, 14 Juni 2022

No. : 904/MEDA/2022  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,  
Sdr/i : Afifah Endah Dwi Purianti  
NIM : 2108260120  
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,  
Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Solanales  
Famili : Solanaceae  
Genus : Nicotiana  
Spesies : *Nicotiana tabacum* L.  
Nama Lokal: Daun Tembakau Murni

Demikian, semoga berguna bagi saudara,



## Lampiran 5. Surat izin penelitian dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN<br>HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK<br>DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL<br>'ETHICAL APPROVAL'<br>No : 816/KEPK/FKUMSU/2022                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Protokol penelitian yang diajukan oleh :<br><i>The Research protocol proposed by</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Peneliti Utama</u><br><i>Principal Investigator</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | : Teuku Baihaqi Sepliady                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Anggota</u><br><i>Member</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | : Alifah Endah Dwi Purnanti, Indra Mahrani, Muhammadi Rafly Hidayatullah, Anur Rofiq                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Dosen Pembimbing</u><br><i>Lecture</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | : Dr.dr.Humairah Medina Liza Lubis,M.Ked(PA),Sp.PA                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Nama Institusi</u><br><i>Name of the Institution</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara<br>Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara                                                                                                                                                                                  |
| <u>Dengan Judul</u><br><i>Title</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>"UTILITAS SENYAWA AKTIF CEMBRANOID TYPE DITERPENE DAUN TEMBAKU MURNI (NICOTIANA TABACUM L.) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI PENUNJANG KANKER PARU"</b><br><b>"UTILITY OF ACTIVE COMPOUND CEMBRANOID TYPE DITERPENE PURE TOBACCO LEAVES (NICOTIANA TABACUM L.) AS A THERAPEUTIC CANDIDATE SUPPORTING LUNG CANCER"</b> |
| Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah<br>3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksplorasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan<br>7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Declarated to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1)Social Values, 2)Scientific Values, 3)Equitable Assesment and Benefits, 4)Risks, 5)Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7)Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 10 Juni 2022 sampai dengan tanggal 10 Juni 2023<br><i>The declaration of ethics applies during the period of June 10, 2022 until June 10, 2023</i>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Medan, 10 Juni 2022<br>Ketua<br><br>Dr. dr. Nurfaidy, M.KT                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |