

**ANALISIS IN SILICO POTENSI SENYAWA APIGENIN
EKSTRAK KULIT DURIAN (*Durio zhibetinus Murr.*)
SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER
SERVIKS MELALUI RESEPTOR
PROTEIN *BCL-2***

SKRIPSI



Oleh:

TRISTAN KANGINAN

2108260053

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

**ANALISIS IN SILICO POTENSI SENYAWA APIGENIN
EKSTRAK KULIT DURIAN (*Durio zhibetinus Murr.*)
SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER
SERVIKS MELALUI RESEPTOR
PROTEIN *BCL-2***

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



Oleh:

TRISTAN KANGINAN

2108260053

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan 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 : Tristan Kanginan

NPM : 2108260053

Judul Skripsi : **Analisis In Silico Potensi Senyawa Apigenin Ekstrak Kulit Durian (*Durio zhibetinus Murr.*) Sebagai Kandidat Obat Antikanker Serviks Melalui Reseptor Protein *Bcl-2***

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

Medan, 30 Januari 2025



(Tristan Kanginan)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh
Nama : Tristan Kanginan
NPM : 2108260053

Judul : Analisis In Silico Potensi Senyawa Apigenin Ekstrak Kulit Durian (*Durio Zhibetinus Murr.*) Sebagai Kandidat Obat Antikanker Serviks Melalui Reseptor Protein *Bcl-2*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA
NIDN: 0115077401

Mengetahui,



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 07 Februari 2025

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji Dengan penuh rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala*, karena atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Penulis menyadari bahwa dalam proses riset dan penulisan skripsi ini, terdapat berbagai rintangan dan tantangan yang harus dihadapi. Namun, berkat dukungan serta bimbingan dari banyak pihak, alhamdulillah skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THTBKL., Subsp.Rino(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. Dr. dr. Nurfadly, MKT selaku Wakil Dekan 1 FK UMSU.
3. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS) Sp.THT-KL selaku Wakil Dekan 3 FK UMSU.
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter FK UMSU.
5. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Dr. Ahmad Handayani, Mked, Sp.Jp selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis yang telah memberikan bimbingan selama menempuh pendidikan.
7. Bapak Sutrisno dan Ibu Sunaryati selaku orang tua, yang telah memberikan bantuan dan dukungan serta doa-doa yang tidak pernah putus.
8. Kakak dan adik saya Ndilalah pulungan, Gagah pulungan, Ajeng mentawis yang senantiasa mendukung dan memberikan doa-doa kepada saya.
9. Teman-teman yang sudah penulis anggap seperti keluarga Putri, Salma, Aditya, Zihni, Rofiq, Dian, Desty, Irma, Ega, Hendra, Yasmin, Hafis, Humai. dan Semua orang-orang baik yang telah membantu, memberikan

dukungan baik secara moral dan akal kepada penulis yang tidak bisa penulis sebutkan semuanya.

10. Seluruh rekan-rekan sejawat SEMA dan TBM FK UMSU atas segala dukungan dan semangatnya.
11. Kepada seluruh pengajar, civitas akademika, dan staff pegawai Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara atas bimbingan selama perkuliahan, dan yang telah banyak membantu saya hingga penyelesaian skripsi ini.

Penulis sadar bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna . Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Sebagai penutup, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat, baik bagi penulis sendiri maupun bagi para pembaca. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyusunan skripsi ini. Penulis juga berharap skripsi ini dapat memberikan dampak positif dan bermanfaat di masa yang akan datang.

Medan, 30 Januari 2025

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Tristan Kanganin', written over a light blue grid background.

Tristan kanganin

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tristan Kanginan
NPM : 2108260053
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Saya telah setuju untuk memberikan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas skripsi saya yang berjudul **“ANALISIS IN SILICO POTENSI SENYAWA APIGENIN EKSTRAK KULIT DURIAN (*Durio zhibetinus Murr.*) SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER SERVIKS MELALUI RESEPTOR PROTEIN *BCL-2*”** dalam upaya mengembangkan ilmu pengetahuan.

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media, mengorganisasikan dalam bentuk pangkalan data, merawat, dan mempublikasikan karya saya selama tetap menunjukkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 30 Januari 2025

Yang menyatakan,

(Tristan Kanginan)

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker serviks adalah kanker dengan jumlah terbanyak keempat paling umum di dunia yang menyerang perempuan. Sel kanker dapat tumbuh karena tidak seimbangnya antara proliferasi dan kematian sel. Dalam mengatasi resistensi terapi, kekambuhan, dan metastasis sel kanker, maka diperlukan pendekatan terapi kombinasi yang menargetkan jalur lain untuk memicu kematian sel. **Tujuan:** Untuk mempelajari interaksi antara senyawa apigenin terhadap protein *Bcl-2*. **Metode:** Riset ini menggunakan uji in silico dengan *molecular docking* dari senyawa apigenin kulit durian dengan target protein *Bcl-2* dengan kontrol positif obat konvensional kanker yaitu fluorouracil dan doxorubicin. **Hasil:** Nilai ΔG (*Gibbs Energy*) untuk ligan apigenin, doxorubicin, dan fluorouracil adalah -6,01, -7,34 dan -3,54 kkal/mol. Sedangkan nilai pK_i 39,4, 4,16 dan 2,56 μM . **Kesimpulan:** Adanya ikatan yang kuat antara senyawa apigenin dengan protein *BCL-2*. Dari nilai *binding energy ligand* perbandingan yang sudah digunakan sebagai pengobatan kanker yaitu doxorubicin dan fluorouracil memiliki ikatan yang hampir sama baiknya akan tetapi tidak lolos uji toksisitas.

Kata Kunci : Ekstrak, In Silico, Kanker Serviks, Apigenin, Doxorubicin, Fluorouracil, *Bcl-2*

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is the fourth most common cancer in the world that attacks women. Cancer cells can grow because of an imbalance between proliferation and cell death. In overcoming therapy resistance, recurrence and metastasis of cancer cells, a combination therapy approach is needed that targets other pathways to trigger cell death. **Objective:** To study the interaction between the apigenin compound and the Bcl-2 protein. **Methods:** This study used an in silico test with molecular docking of the durian peel apigenin compound targeting the Bcl-2 protein with positive controls for conventional cancer drugs, namely fluorouracil and doxorubicin. **Results:** ΔG (Gibbs Energy) values for the ligands apigenin, doxorubicin, and fluorouracil were -6.01, -7.34 and -3.54 kcal/mol. Meanwhile the pKi values were 39.4, 4.16 and 2.56 μM . **Conclusion:** There is a strong bond between the apigenin compound and the BCL-2 protein. From the binding energy values of comparative ligands that have been used as cancer treatments, namely doxorubicin and fluorouracil, have almost as good binding but did not pass the toxicity test.

Keywords: Extract, In Silico, Cervical Cancer, Apigenin, Doxorubicin, Fluorouracil, Bcl-2

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------------------------------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | Error! Bookmark not defined. |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS | ii |
| KATA PENGANTAR | iii |
| PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI | vi |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Riset | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 3 |
| 1.4 Manfaat Riset | 3 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Durian (<i>Durio Zibethinus Murr.</i>) | 5 |
| 2.1.1 Pohon Durian | 5 |
| 2.1.2 Kulit Buah Durian (<i>Durio Zibethinus Murr.</i>) | 6 |
| 2.2.1 Penyebab Kanker Serviks | 7 |
| 2.2.2 Faktor Risiko Kanker Serviks | 7 |
| 2.2.3 Terapi Kanker Serviks | 8 |
| 2.2.4 Protein <i>Bcl-2</i> | 9 |
| 2.3 Senyawa Apigenin | 9 |
| 2.3.1 Struktur kimia | 9 |
| 2.3.2 Apigenin Dalam Terapi Kanker | 10 |

| | |
|---|----|
| 2.4 Molecular docking (<i>In Silico</i>) | 11 |
| 2.4.1 Dasar <i>Molecular docking</i> | 11 |
| 2.4.2 Model <i>Molecular docking</i> | 13 |
| 2.5 Kerangka Teori | 14 |
| 2.6 Kerangka Konsep | 15 |
| 2.7 Hipotesis..... | 15 |
| BAB III METODE Riset | 16 |
| 3.1 Definisi Operasional..... | 16 |
| 3.2 Jenis Riset | 16 |
| 3.3 Waktu dan Tempat Riset..... | 16 |
| 3.4. Populasi dan Sampel Riset..... | 17 |
| 3.4.1. Populasi Riset..... | 17 |
| 3.4.2 . Sampel Riset | 17 |
| 3.5. Teknik Pengumpulan Data | 17 |
| 3.5.1 Alat | 17 |
| 3.5.2 Bahan | 17 |
| 3.6. Analisis Data | 18 |
| 3.6.1. Preparasi Sampel dan Maserasi Uji Fitokimia..... | 18 |
| 3.6.2. Analisis <i>Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)</i> | 18 |
| 3.7 Analisis <i>in silico</i> | 18 |
| 3.7.1. Pencarian Asam Amino Penyusun Protein Target..... | 18 |
| 3.7.2. Pengambilan Struktur Senyawa Bioaktif dari Database | 19 |
| 3.7.3. ADME dan Prediksi Toksisitas | 19 |
| 3.7.4. Persiapan Docking Molekuler..... | 19 |
| 3.7.5. Validasi Docking Molekuler | 19 |
| 3.7.6. Simulasi Docking Molekuler dari Senyawa Bioaktif | 19 |
| 3.7.7 Visualisasi 2D dan 3D | 20 |
| 3.8. Metode Analisis Data | 20 |
| 3.8.1 Analisis Data <i>GC-MS</i> | 20 |
| 3.8.2. Analisis Data <i>Molecular docking</i> | 20 |
| 3.9 Alur Riset | 21 |

| | |
|--|-----------|
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 22 |
| 4.1 Hasil Riset | 22 |
| 4.1.1. Identifikasi Kulit Durian | 22 |
| 4.1.2 Hasil Uji Kulit Durian | 22 |
| 4.1.3 Hasil Analisis <i>Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)</i> | 23 |
| 4.1.4 Hasil In Silico | 24 |
| 4.1.4.1 Pencarian Struktur Senyawa Apigenin | 24 |
| 4.2 Pembahasan | 28 |
| BAB V | 30 |
| PENUTUP | 30 |
| 5.1 Kesimpulan | 30 |
| 5.2 Saran | 30 |
| DAFTAR PUSTAKA | 31 |
| DAFTAR LAMPIRAN | 34 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 3. 1 Definisi Operasional dan Variabel Riset | 16 |
| Tabel 4. 1 Hasil parameter simplisia dan organoleptic ekstrak..... | 22 |
| Tabel 4. 2 Hasil rendemen ekstrak | 23 |
| Tabel 4. 3 Hasil fitokimia..... | 23 |
| Tabel 4. 4 Protein target pada sel kanker manusia | 25 |
| Tabel 4. 5 <i>Druglikeness</i> | 26 |
| Tabel 4. 6 <i>Pharmacokinetics</i> | 26 |
| Tabel 4. 7 Toxicities | 26 |
| Tabel 4. 8 Hasil molecular docking dengan protein Bcl-2..... | 27 |
| Tabel 4. 9 Hasil molecular docking protein pembanding | 27 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 2. 1 Buah durian | 5 |
| Gambar 2. 2 Struktur kimia apigenin | 10 |
| Gambar 2. 3 Aktifitas apigenin | 11 |
| Gambar 2. 4 Gambaran umum <i>molecular docking</i> | 12 |
| Gambar 2. 5 <i>The lock and key theory</i> | 13 |
| Gambar 2. 6 <i>induced fit theory</i> | 13 |
| Gambar 2. 7 Kerangka Teori | 14 |
| Gambar 2. 8 Kerangka Konsep | 15 |
| Gambar 3. 1 Alur Riset | 21 |
| Gambar 4. 1 <i>Chromatogram hasil analisis GCMS kulit buah durian</i> | 23 |
| Gambar 4. 2 Ligan | 24 |
| Gambar 4. 3 Protein target pada sel kanker manusia | 25 |
| Gambar 4. 4. Visualisasi 2D dan 3D | 28 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1 Surat Izin Riset dari Komisi Etik | 34 |
| Lampiran 2 Surat Identifikasi Tanaman di Laboratorium Herbarium Medanese . | 35 |
| Lampiran 3 Surat Izin Riset ke Laboratorium Biokimia | 36 |
| Lampiran 4 <i>Amino Acid Residu Bcl-2 (600K)</i> | 37 |
| Lampiran 5 Dokumentasi Kegiatan | 38 |
| Lampiran 6 Hasil Analisis <i>GC-MS</i> Kulit Buah Durian..... | 41 |
| Lampiran 7 Daftar riwayat hidup..... | 44 |
| Lampiran 8 Artikel Ilmiah | 45 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks adalah kanker dengan jumlah terbanyak keempat paling umum di dunia yang menyerang perempuan. Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, bersumber dari *The International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Secara global, diperkirakan ada 604.127 kasus kanker serviks dan 341.831 kematian terjadi pada tahun 2020¹. Sedangkan di Indonesia, kanker serviks menempati peringkat kedua terbanyak setelah kanker payudara jumlah kasus sekitar 32.469 (17,2%) dengan kematian sekitar 18.279 orang (8,8%).² Tingginya angka prevalensi penyakit kanker serviks disebabkan karena rendahnya pencegahan pada wanita usia subur, serta minat deteksi dini dan pengobatan yang masih kurang efektif.³

Terapi pengobatan pada kanker serviks tergantung pada stadium dari penyakitnya. Pada stadium awal, terapi pilihan meliputi pembedahan seperti histerektomi (pengangkatan rahim), dengan atau tanpa pengangkatan kelenjar getah bening. Untuk stadium lebih lanjut, kombinasi radioterapi dan kemoterapi berbasis cisplatin adalah standar. Akan tetapi pengobatan ini mempunyai efek samping yang dapat berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien jangka pendek maupun panjang.⁴

Sel kanker dapat tumbuh karena tidak seimbangnya antara proliferasi dan kematian sel.⁵ Mekanisme kematian sel alami tubuh yang terprogram disebut juga apoptosis, Mekanisme ini dipengaruhi oleh jalur yaitu intrinsik dan ekstrinsik. Protein *Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)* merupakan protein utama yang meregulasi mekanisme apoptosis pada jalur intrinsik. Sehingga protein ini berperan penting dalam perkembangan kanker. Protein *Bcl-2* berfungsi sebagai anti-apoptosis, melindungi sel dari sinyal kematian yang biasanya terjadi akibat stres seluler atau kerusakan *DNA*. Dalam kanker, ekspresi berlebih *Bcl-2* memungkinkan sel tumor untuk menghindari mekanisme apoptosis, sehingga mendukung kelangsungan hidup sel kanker dan resistensi terhadap terapi.⁶

Dalam mengatasi resistensi terapi, kekambuhan, dan metastasis sel kanker, maka diperlukan pendekatan terapi kombinasi yang menargetkan jalur lain untuk memicu kematian sel. Salah satu fokus riset ini adalah penggunaan bahan alami dengan mekanisme spesifik untuk menyerang sel kanker, dengan menghambat protein anti-apoptosis yaitu *Bcl-2*. Komponen bioaktif dari kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) telah menunjukkan potensi dalam pengobatan kanker secara umum, akan tetapi studi yang mendalam perannya pada kanker serviks masih minim. Beberapa senyawa dalam kulit durian telah diketahui mampu menghambat aktivitas *Bcl-2* pada jenis kanker seperti kulit, saluran pernapasan, dan paru-paru, namun data yang relevan untuk kanker serviks masih perlu diteliti lebih lanjut.

Durian (*Durio zibethinus*), merupakan buah tropis yang berasal dari Asia Tenggara, seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Vietnam.⁷ Ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berkontribusi pada aktivitas biologisnya. Beberapa senyawa utama dalam kulit durian meliputi polifenol, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid. Riset ini akan berfokus pada senyawa flavanoid. Senyawa ini memiliki komponen utama yaitu flavanon, flavonol, dan flavon. Senyawa flavon memiliki aktivitas antikanker yang lebih efektif karena lipofilisitasnya yang tinggi. Zat yang terkandung dalam flavon salah satunya adalah apigenin. Apigenin bekerja dengan menekan berbagai jenis kanker melalui berbagai efek biologis, seperti memicu apoptosis, autofagi sel, menginduksi penghentian siklus sel, menekan migrasi dan invasi sel, serta merangsang respon imun.⁸

Molecular docking, atau yang dikenal sebagai *in silico*, adalah teknik yang memodelkan interaksi dan afinitas antara molekul kecil (ligan) dengan target biologis seperti protein atau enzim menggunakan komputer. Metode ini telah menjadi komponen penting dalam penemuan obat, memungkinkan identifikasi molekul baru yang berpotensi menjadi terapi dengan efisiensi tinggi dan biaya yang lebih rendah.⁹ Dengan memanfaatkan basis data yang tersedia, peneliti dapat dengan cepat menyaring dan memprioritaskan kandidat obat untuk pengujian lebih lanjut. Perkembangan terbaru dalam algoritma dan pendekatan pembelajaran

mesin telah meningkatkan akurasi prediksi dalam docking molekuler, mempercepat proses desain obat secara keseluruhan.¹⁰

Dengan demikian, untuk mencegah proliferasi sel kanker yang berlebihan. Maka perlu dihambatnya reseptor pada protein *Bcl-2*. Studi *in silico* dilakukan untuk memprediksi ikatan senyawa bioaktif dengan suatu protein atau enzim. Berdasarkan studi literatur yang saya dapat, riset mengenai kulit durian hanya sebatas aktivitas sitotoksik dan antioksidan terhadap antikanker secara umum.¹¹ tetapi tidak membahas bagaimana perannya dalam jalur apoptosis *Bcl-2*. Oleh karena itu, tujuan dari riset ini adalah untuk mengkaji aktivitas senyawa bioaktif kulit durian yang diharapkan dapat menghasilkan temuan terbaru dan menjadi alternatif kandidat pengobatan kanker serviks dalam pencegahan resistensi kemoterapi dan kegagalan terapi kanker melalui regulator apoptosis jalur *Bcl-2*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam riset ini adalah: (1) Bagaimana interaksi (docking molekuler) antara senyawa apigenin terhadap protein *Bcl-2*? (2) Berapa besar ikatan antara senyawa apigenin terhadap protein *Bcl-2*? (3) Apakah senyawa apigenin dari kulit durian dapat digunakan sebagai pertimbangan terapi adjuvant pengobatan kanker serviks?.

1.3 Tujuan Riset

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum riset ini adalah: Mempelajari interaksi *in silico* (*molecular docking*) antara senyawa apigenin terhadap protein *Bcl-2*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mencari tahu besar *binding energy* antara ligan apigenin terhadap protein *Bcl-2*.
2. Melihat lokasi ikatan antara protein dan ligan.

1.4 Manfaat Riset

1. Bagi Peneliti

Memperkaya ilmu dengan belajar metode *molecular docking* serta mengetahui interaksi senyawa apigenin dan protein *Bcl-2*.

2. Riset dan Pendidikan

Berdasarkan temuan ini akan menjadi bahan literasi dan pijakan pada riset selanjutnya yang mengarah terhadap penemuan pengobatan terapi adjuvant kanker serviks.

3. Masyarakat

Dengan adanya teori ini, maka diharapkan dapat dilanjutkan dengan penemuan terapi adjuvant kanker serviks jalur *Bcl-2* tanpa menimbulkan efek samping yang dapat mempengaruhi kualitas hidup.

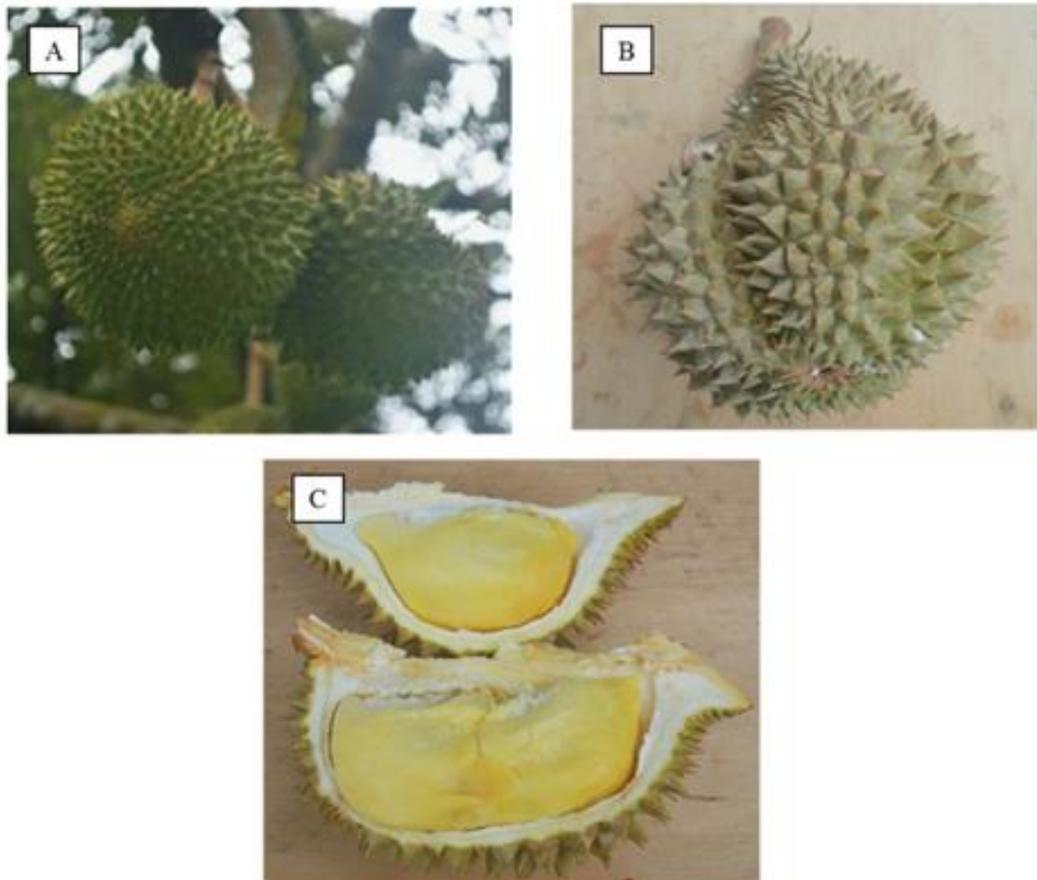
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Durian (*Durio Zibethinus Murr.*)

2.1.1 Pohon Durian

Durian atau sering disebut sebagai "king of fruit" merupakan tanaman tropis eksotik yang banyak digemari masyarakat karena rasa dan juga aroma yang khas. Tanaman ini dapat tumbuh baik di dataran rendah dan tinggi, durian termasuk buah musiman di Asia Tenggara. (Malaysia, Thailand, Filipina dan Indonesia).¹²



Gambar 2. 1 Pohon dan buah durian. (B) buah durian dengan kulitnya. (C) isi buah durian dan kulit bagian dalam.¹³

Bentuk dari buah durian adalah bulat atau lonjong dengan berbagai jenis ukuran. Kulit durian bagian luar dilapisi duri yang kuat dan tajam, dengan lapisan berbentuk seperti setengah kayu sedangkan bagian dalam cenderung lebih lunak

dan berwarna keputihan. Taksonomi *Durio zibethinus* Murr. adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisio: Spermatophyte

Classis: Dikotil

Ordo: Malvales

Famili: Malvaceae

Genus: Durio

Species: Durio zibethinus Murr

Genus *Durio* terdiri dari sekitar 28 spesies, dengan Kalimantan menjadi habitat asli sebanyak 19 genus, hal ini menunjukkan keanekaragaman yang Indonesia miliki.¹³ Riset mengenai durian telah mengalami perkembangan pesat dalam beberapa tahun terakhir, dengan fokus khusus pada analisis metabolik buah ini. Daging buah durian, yang menjadi objek utama studi, mengandung berbagai senyawa bioaktif. Buah durian kaya akan vitamin, termasuk thiamin (B1), riboflavin (B2), serta vitamin A, C, dan E, selain itu juga mengandung mineral penting seperti kalsium, fosfor, kalium, dan zat besi.¹⁴

2.1.2 Kulit Buah Durian (*Durio Zibethinus Murr.*)

Kulit buah durian memiliki karakteristik yang khas, dengan duri-duri tajam yang melindungi bagian dalam buah. Kulitnya yang tebal, keras, dan berduri berfungsi sebagai pelindung alami dari predator dan kondisi lingkungan. Selain perannya dalam melindungi buah, kulit durian juga memiliki potensi dalam berbagai aplikasi, terutama dalam bidang industri dan pertanian.⁷ Bagian dari buah durian yang biasanya dikonsumsi adalah bagian dari buahnya saja. Kulit durian yang komposisinya 60-75% dari total ukuran buah hanya dibiarkan dan dibuang sampai membusuk.¹⁵ Terutama apabila pada musim panen maka limbah akan meningkat dari biasanya. Limbah kulit durian di Indonesia menjadi perhatian penting seiring dengan meningkatnya jumlah produksi durian. Di kawasan dengan konsentrasi tinggi durian seperti di Gunungpati, Semarang, jumlah limbah kulit durian cukup signifikan.¹⁶ Dengan keadaan tersebut maka diperlukan pemanfaatan limbah kulit durian agar tidak mencemari lingkungan. Kulit durian diketahui mengandung

berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, polifenol, asam galat, asam elagat, dan saponin. Terdapat tiga jenis utama flavonoid dalam kulit durian, yaitu flavanon, flavonol, dan flavon. Senyawa flavon dikenal memiliki aktivitas antikanker yang efektif karena sifat lipofilisitasnya yang tinggi. Salah satu komponen flavon, yaitu apigenin, bekerja dengan menghambat pertumbuhan berbagai jenis sel kanker.¹³

2.2 Kanker Serviks

2.2.1 Penyebab Kanker Serviks

Kanker serviks sebagai kanker paling umum keempat di dunia yang diderita perempuan. Infeksi *Human Papilloma Virus (HPV)* dengan genotipe *HPV* 16 dan 18 merupakan penyebab kanker serviks terbanyak sebesar 99,7 % dari total kasus¹⁷. Virus ini menyerang sel epitel skuamosa di zona transisi serviks, antara epitel skuamosa dan kolumnar. Proses patofisiologinya dimulai dengan infeksi *HPV* yang terjadi melalui mikroabrasi pada epitel serviks. Virus ini menginfeksi lapisan basal epitel, tempat *DNA* virus memasuki sel inang dan memanfaatkan sistem replikasi sel manusia untuk berkembang biak. Protein *E6* dan *E7* dari *HPV* memiliki peran penting dalam proses onkogenik. *E6* menyebabkan degradasi *p53*, sebuah gen penekan tumor yang penting untuk menginduksi apoptosis. Sementara itu, *E7* menargetkan protein *retinoblastoma (pRb)*, yang berfungsi mengatur siklus sel. Akibatnya, sel-sel epitel serviks mengalami proliferasi tanpa kontrol, yang dapat menyebabkan perubahan prakanker seperti *neoplasia intraepitel serviks (CIN)* dan berkembang menjadi kanker invasif.¹⁸

2.2.2 Faktor Risiko Kanker Serviks

Faktor risiko kanker serviks dapat dikategorikan dalam beberapa aspek, yang paling dominan adalah infeksi oleh *Human Papillomavirus (HPV)*. Virus ini memiliki peran utama dalam perkembangan kanker serviks. Infeksi *HPV* terjadi melalui kontak seksual, dan virus ini dapat menyebabkan perubahan pada sel serviks yang dapat berkembang menjadi kanker jika tidak ditangani.¹⁹ Lesi biasanya akan muncul setelah kontak seksual dan akan sembuh dalam 6-12 bulan

karena reaksi imunologi akan tetapi dalam beberapa kasus lesi ini dapat menjadi cikal bakal keganasan. Dalam studi kasus didapatkan prevalensi infeksi tertinggi terjadi pada usia 25 tahun yang bisa saja berkaitan dengan kebiasaan seksual. Selain itu ada juga riset yang menyatakan bahwasanya wanita yang sering berganti-ganti pasangan cenderung lebih berisiko terkena kanker serviks.²⁰ Penggunaan pil kontrasepsi dalam jangka panjang juga dapat meningkatkan risiko kanker serviks karena beberapa alasan terkait dengan perubahan hormonal yang mempengaruhi serviks. Pil kontrasepsi mengandung estrogen dan progesteron yang dapat meningkatkan produksi sel-sel serviks dan memperlambat proses normal penggantian sel. Selain itu, pil kontrasepsi dapat mengubah respons imun tubuh infeksi *Human Papillomavirus (HPV)*.²¹ Faktor lainnya termasuk riwayat keluarga dengan kanker serviks, usia, merokok. Selain itu, status imun yang rendah, seperti pada individu dengan HIV/AIDS, juga meningkatkan risiko kanker serviks karena sistem kekebalan tubuh yang terganggu tidak dapat melawan infeksi *HPV* secara efektif.²²

2.2.3 Terapi Kanker Serviks

Pengobatan pada pasien kanker serviks tergantung pada kondisi pasien dan stadiumnya. Untuk kanker serviks lokal lanjut (stadium IB3 hingga IVA), kemoradiasi secara simultan (CCRT) adalah pendekatan pilihan utama. CCRT menggunakan cisplatin sebagai agen kemoterapi yang disinergikan dengan terapi radiasi, yang terbukti mengurangi risiko kematian hingga 30–50% dibandingkan radiasi saja. Bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi cisplatin, carboplatin atau agen radiosensitizer lain seperti 5-fluorouracil dapat dipertimbangkan, meskipun efikasinya lebih rendah dibandingkan cisplatin.²³ Kanker serviks stadium lanjut memerlukan pendekatan multimodal yang menggabungkan kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi. Kemoterapi berbasis platinum (cisplatin atau carboplatin) dengan kombinasi paclitaxel merupakan terapi lini pertama yang paling umum digunakan. Penambahan bevacizumab, agen anti-angiogenesis, ke dalam rejimen ini telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup keseluruhan secara signifikan pada pasien dengan kanker serviks persisten, rekuren, atau metastasis,

meskipun dapat meningkatkan risiko efek samping seperti hipertensi dan tromboemboli.²⁴

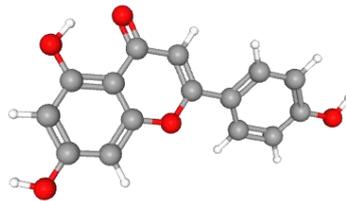
2.2.4 Protein *Bcl-2*

Apoptosis adalah mekanisme alami tubuh yang penting untuk perkembangan, kelangsungan hidup, dan fungsi organisme multi-seluler.²⁵ mekanisme ini terdiri dari dua jalur yaitu mitokondria yang diregulasi oleh protein *Bcl-2* atau dikenal dengan jalur intrinsik, serta jalur dengan mengaktifkan reseptor kematian sel dikenal juga jalur ekstrinsik. Apoptosis yang abnormal merupakan ciri utama kanker, dikaitkan dengan disregulasi keseimbangan antara protein proapoptosis dan protein antiapoptosis seperti *BCL-2*, *BCL-xl*, *BFL-1*, *BCL-W*, *BRAG-16*, dan *MCL 1*. Protein *Bcl-2* adalah protein yang meregulasi apoptosis dan memiliki peran penting dalam perjalanan kanker serviks.⁶ *Bcl-2* merupakan protein antiapoptosis penting yang dapat berintegrasi ke dalam membran intraseluler termasuk retikulum endoplasma dan menjadi gen pemacu pertumbuhan onkogenik, sehingga mengarah ke perkembangan kanker agresif.²⁶ Pada kanker serviks, *Bcl-2* juga diketahui berinteraksi dengan Beclin-1, protein yang berperan dalam *autophagy*, dan ketidakseimbangan ini dapat mendukung perkembangan kanker. Riset menunjukkan bahwa ekspresi *Bcl-2* yang lebih tinggi ditemukan pada lesi dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi, seperti *CIN-3* (71,43%) dibandingkan dengan *CIN-1* (55,56%). Selain itu, sekitar 75% kasus karsinoma sel skuamosa menunjukkan ekspresi positif *Bcl-2*.²⁷ Hal ini menekankan potensi *Bcl-2* sebagai biomarker prognostik dan target terapi, terutama untuk strategi yang bertujuan mengatasi resistensi pengobatan pada kanker serviks.

2.3 Senyawa Apigenin

2.3.1 Struktur kimia

Apigenin (*4',5,7-trihydroxyflavone*) merupakan salah satu subclass flavanoid yang memiliki sifat hidrofobik. Senyawa ini mempunyai berat molekuler 270 g/mol dengan rumus kimianya C₁₅H₁₀O₅ menyajikan kerangka flavon klasik C₆-C₃-C₆ yang terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh tiga karbon yang berada dalam cincin piron dengan pusat oksigen.²⁸

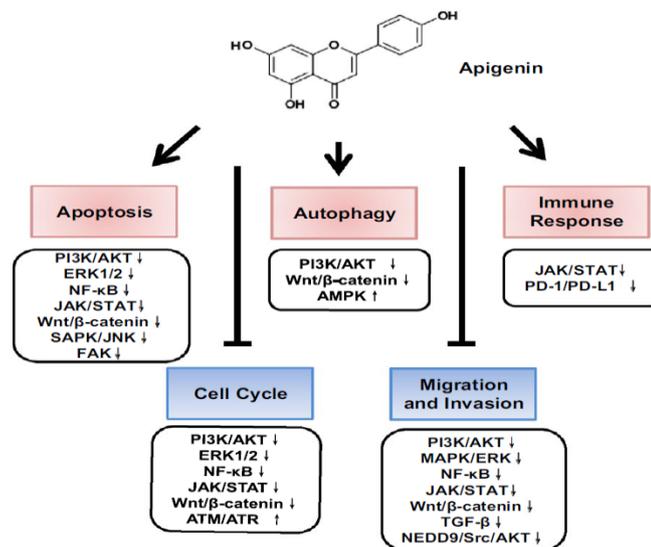


Gambar 2. 2 Struktur kimia apigenin (sumber PubChem)

Apigenin dapat ditemukan dalam sayuran dan buah buahan. Senyawa ini dilaporkan mempunyai banyak manfaat salah satunya sebagai pencegah kanker. Apigenin telah diidentifikasi sebagai agen antitumor yang efektif karena memiliki tingkat toksisitas rendah terhadap sel normal dan sifat nonmutagenik, sehingga lebih aman dibandingkan senyawa bioaktif lainnya.²⁹ Apabila dibandingkan dengan senyawa flavanoid lainnya apigenin mempunyai kemampuan selektif menginduksi penangkapan siklus sel dan apoptosis pada sel kanker, dan toksisitas rendah terhadap sel normal sehingga menjadi kandidat terapi adjuvant yang menjanjikan.³⁰

2.3.2 Apigenin Dalam Terapi Kanker

Apigenin memiliki potensi besar sebagai kandidat terapi untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, prostat, paru-paru, dan glioma. Sifat antikanker apigenin terutama dikaitkan dengan kemampuannya untuk menghambat proliferasi sel, menginduksi apoptosis, dan mengurangi angiogenesis. Apigenin dapat menghambat jalur pensinyalan penting, seperti jalur *PI3K/Akt* dan *MAPK*, yang sering terlibat dalam pertumbuhan dan metastasis sel kanker.³¹ Apigenin dipercaya dapat memicu apoptosis, autofagi, regulasi siklus sel, pencegahan metastasis sel kanker dan dapat meningkatkan respon imun. Hingga saat ini, apigenin telah terbukti memiliki beragam aktivitas antitumor tersebut pada berbagai jenis tumor, baik melalui riset *in vitro* maupun *in vivo*.⁸



Gambar 2. 3 Aktifitas apigenin dapat memicu apoptosis, autofagi, meningkatkan imun serta meregulasi siklus sel dan mencegah metastasis sel tumor.⁸

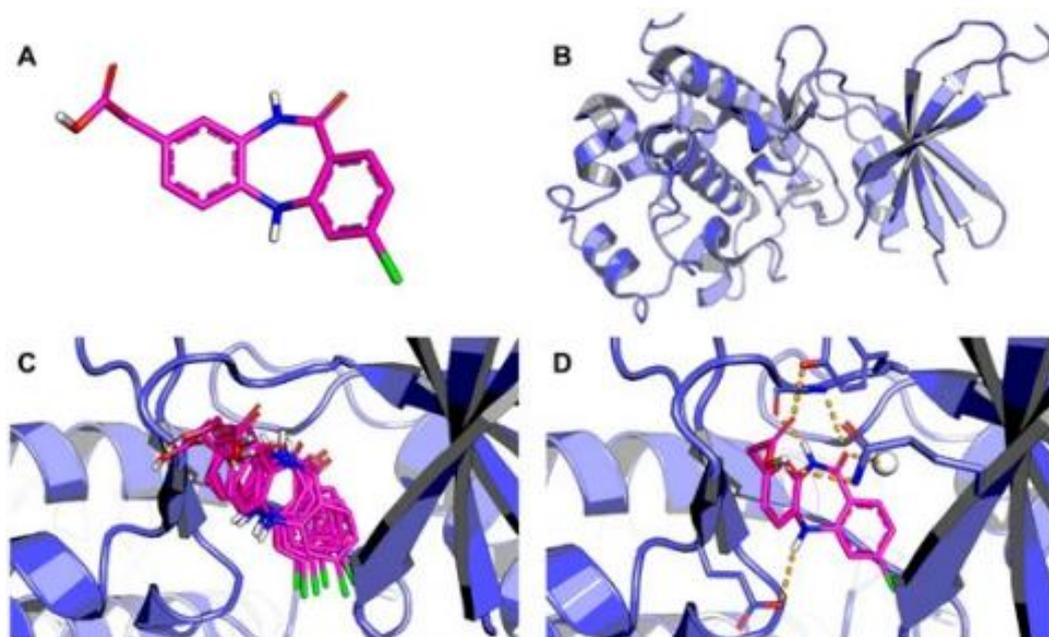
Sifat antiinflamasi dan antioksidan apigenin semakin memperkuat potensinya sebagai agen terapi multifungsi, dengan kemungkinan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan terapi konvensional. Meski hasil riset preklinis sangat menjanjikan, diperlukan uji klinis lebih lanjut untuk mengevaluasi keamanan, efikasi, dan bioavailabilitas apigenin sebagai terapi kanker pada manusia.³²

2.4 Molecular docking (In Silico)

2.4.1 Dasar Molecular docking

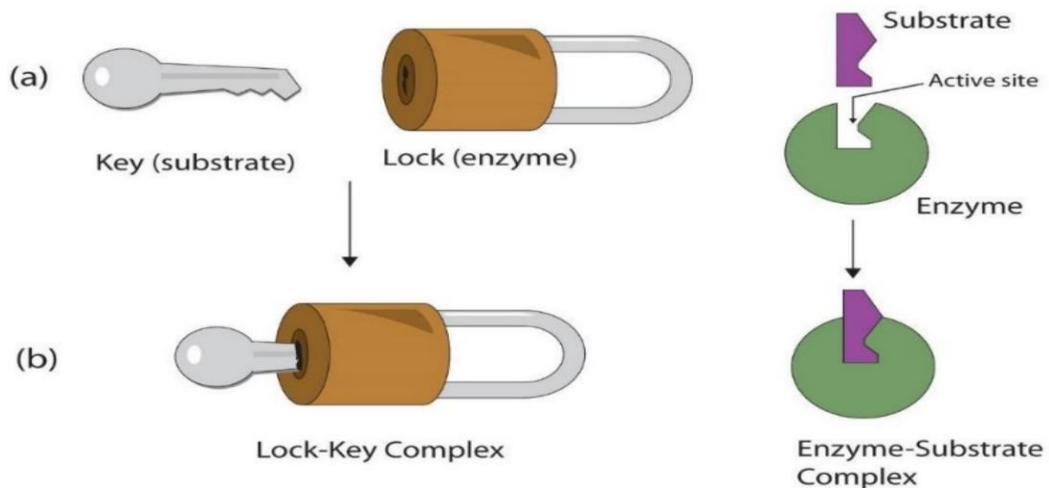
Molecular docking atau lebih sering dikenal dengan *in silico* adalah pemodelan ikatan dan afinitas antara senyawa (ligan) dengan molekul yang lebih besar seperti protein atau enzim menggunakan teknik komputerasi. Pada saat ini teknologi ini sangat berkembang dan banyak digunakan dalam desain obat. Menggunakan basis data yang sudah tersedia memudahkan peneliti untuk mencari terapi potensial dengan efisien tanpa biaya berlebih.³³ Saat ini, metode *molecular docking* banyak diterapkan dalam riset biologi, penemuan obat, dan berbagai bidang lainnya. Metode ini digunakan tidak hanya untuk menemukan molekul baru yang dapat mengikat protein dan asam nukleat, tetapi juga untuk berbagai tujuan lainnya. Misalnya, docking dapat membantu mengungkap bagaimana ligan (molekul yang

diketahui dapat mengikat target biologis tertentu) mempengaruhi fungsi target tersebut secara struktural. Selain itu, docking juga sering digunakan untuk optimasi ligan yang lebih efisien, sebuah langkah penting dalam penemuan obat, di mana ligan yang ada digunakan untuk mencari senyawa terkait dengan sifat yang lebih diinginkan seperti ikatan yang lebih kuat, efektivitas yang lebih tinggi, toksisitas yang lebih rendah, dan efek samping yang lebih sedikit.³⁴



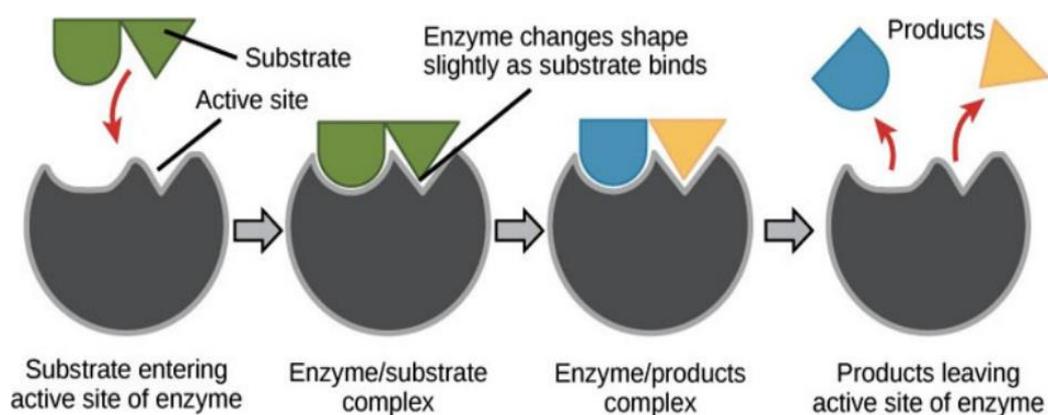
Gambar 2. 4 Gambaran umum *molecular docking* (A) Struktur 3D dari ligan; (B) Struktur 3D dari reseptor; (C) Ligan didocking ke dalam celah atau sisi aktif reseptor; (D) Konformasi ikatan dan interaksi antar molekul yang sesuai diidentifikasi. Ligan (karbon berwarna).³⁵

2.4.2 Model *Molecular docking*



Gambar 2. 5 The lock and key theory.³⁶

Teori "*lock and key*" adalah teori awal mengenai mekanisme ikatan antara enzim dan substrat, serta molekul lain dalam sistem biologis. Teori ini awalnya ditemukan oleh Emil Fischer pada tahun 1890, seperti terlihat pada gambar 5.³⁷ konsep ini digambarkan bahwa substrat atau ligan digambarkan seperti anak kunci, sedangkan enzim atau reseptor seperti gembok yang menggambarkan bahwa interaksi hanya akan terjadi apabila keduanya memiliki bentuk yang spesifik.³⁶ kemudian dikembangkanlah teori baru yaitu *induced fit*

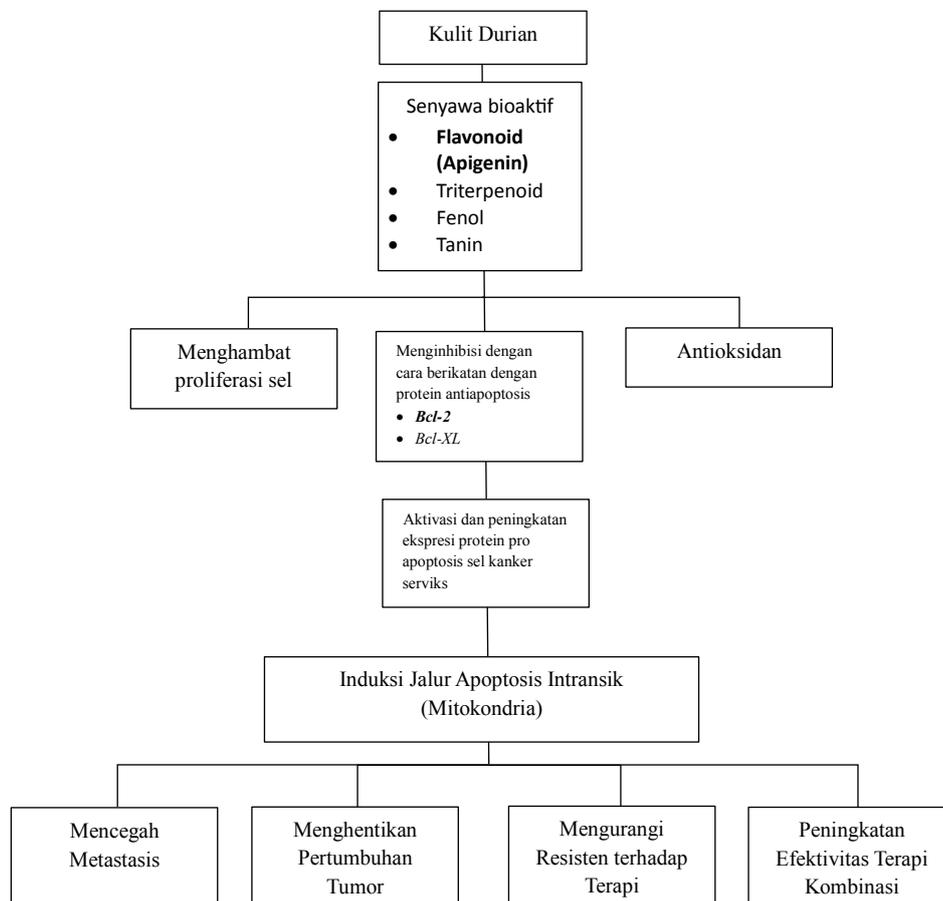


Gambar 2. 6 induced fit theory

Konsep *induced fit* dinilai lebih mencerminkan dinamika biologis yang realistis. Teori ini ditemukan oleh Daniel E. Koshland sebagai penyempurnaan dari teori

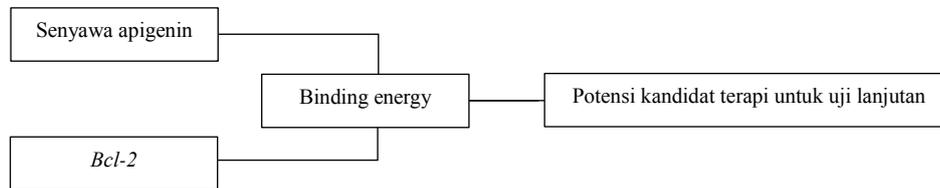
lock and key pada tahun 1958.³⁸ Model *induced fit* baik enzim sebagai reseptor atau substrat sebagai ligan tidak bersifat kaku. Tetapi bersifat fleksibel sehingga dapat menyesuaikan dalam proses interaksi. hal ini membuat interaksi yang lebih stabil, efisien, dan spesifik, serta mencerminkan dinamika biologis yang lebih realistis.³⁶

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. 7 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

1. H₀ = Tidak ada interaksi yang signifikan antara senyawa apigenin dari ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) dengan protein *Bcl-2*, dan senyawa tersebut tidak memiliki potensi sebagai inhibitor target.
2. H_a = Terdapat interaksi yang signifikan antara senyawa apigenin dari ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) dengan protein *Bcl-2*, sehingga senyawa tersebut berpotensi menjadi inhibitor target.

BAB III METODE RISET

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional dan Variabel Riset

| Variabel | Definisi Operasional | Cara Ukur | Skala Ukur | Hasil Ukur |
|--------------------------------|---|---------------------|------------|--|
| Dependent protein <i>Bcl-2</i> | Protein target pada kanker serviks yang memainkan peran pada regulasi apoptosis | Observasi in silico | Nominal | Visualisasi 2D, Visualisasi 3D, <i>Druglikeness</i> , Prediksi ADMETOX |
| Independent senyawa apigenin | Senyawa yang terkandung di dalam kulit durian (<i>Durio Zibethinus Murr.</i>) | Observasi in silico | Nominal | Visualisasi 2D, Visualisasi 3D, <i>Druglikeness</i> , Prediksi ADMETOX |

3.2 Jenis Riset

Jenis riset menggunakan analisis in silico protein *Bcl-2* dengan apigenin sebagai ligannya.

3.3 Waktu dan Tempat Riset

Riset ini merupakan riset in silico, yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa apigenin yang terdapat pada kulit durian (*Durio Zibethinus Murr.*) dengan protein reseptor *Bcl-2*. Pelaksanaan riset selama 5 bulan

(diperkirakan Oktober hingga Februari 2024). Identifikasi dan karakterisasi senyawa kulit durian dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA USU, Departemen Biokimia FK UMSU dan PT Multi Global Safety Indonesia **lampiran 3**, Studi In silico dilakukan di Laboratorium Komputer Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4. Populasi dan Sampel Riset

3.4.1. Populasi Riset

Populasi yang ditargetkan dalam riset ini yaitu mengenai interaksi antara protein dan ligan yang berasal dari database Pubchem dan Uniprot.

3.4.2. Sampel Riset

Sampel yang digunakan dalam riset adalah protein kanker serviks yaitu *Bcl-2* dengan ligan apigenin serta beberapa senyawa obat kanker serviks yang sudah ada.

3.5. Teknik Pengumpulan Data

Dalam riset ini, peneliti mengikuti pelatihan *molecular docking* di Universitas Indonesia di bawah bimbingan ahli, Immanuelle Kezia, S.Si., M.Biomed. Metode pengumpulan data yang digunakan melibatkan analisis jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, termasuk ikatan hidrogen, hidrofobik, dan Van Der Waals. Selain itu, riset ini juga mengevaluasi energi dan lokasi ikatan antara ligan dan protein.

3.5.1 Alat

Riset ini menggunakan komputer dengan spesifikasi ryzen 7 5800H. GPU Nvidia RTX 3060 Ti, ram 16 gb Untuk uji toksisitas menggunakan Situs dari swissADME dan ProTOX-II, *Molecular docking* menggunakan Autodock Tools 4.2, Visualisasi 2D menggunakan aplikasi Discovery Studio dan visualisasi 3D menggunakan PyMol.

3.5.2 Bahan

Screening protein target didapatkan melalui situs Uniprot. Sedangkan senyawa bioaktif dari Database Pubchem.

3.6. Analisis Data

3.6.1. Preparasi Sampel dan Maserasi Uji Fitokimia

Kulit durian yang diperoleh kemudian diidentifikasi dan ditentukan jenis tanamannya (**Lampiran 2**). Sebanyak 2500 gram kulit durian dipotong kecil-kecil, dikeringkan, dan dihaluskan. Simplisia tersebut direndam dalam etanol 96% dengan perbandingan 1:10 selama tiga hari, sambil sesekali diaduk dan disimpan di tempat gelap. Setelah itu, larutan disaring menggunakan filtrasi vakum dan kertas saring Whatman no. 40, lalu diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 55°C dan tekanan 80 mBar. Ekstrak kental yang dihasilkan dapat dianalisis lebih lanjut untuk mengidentifikasi kandungan fitokimia seperti alkaloid, fenolik, dan terpenoid menggunakan metode kromatografi atau spektroskopi.

3.6.2. Analisis *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy (GC-MS)*

Sampel cair diinjeksikan ke dalam injektor dan segera diuapkan dalam suhu tinggi. Uap sampel kemudian dibawa oleh gas pembawa, seperti helium atau hidrogen, menuju kolom kromatografi untuk dipisahkan berdasarkan perbedaan titik didih dan polaritas masing-masing komponen. Setelah melewati kolom, komponen-komponen terpisah memasuki ruang ionisasi, di mana mereka dibombardir oleh elektron berenergi tinggi, menyebabkan ionisasi dan fragmentasi molekul. Ion yang terbentuk kemudian diarahkan ke detektor untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil ionisasi menghasilkan spektrum massa yang khas untuk setiap senyawa, yang dibandingkan dengan database standar seperti *SRM (Standard Reference Material)* menggunakan perangkat lunak komputer. Proses ini memungkinkan identifikasi yang akurat dan kuantifikasi komponen dalam sampel.

3.7 Analisis *in silico*

3.7.1. Pencarian Asam Amino Penyusun Protein Target

Protein target didapatkan dari UniProt (<https://www.uniprot.org/>). Dengan memperhatikan berbagai kriteria seperti resolusi, tahun publikasi, adanya mutasi, dan adanya *native ligand*. Sehingga didapatkan protein target yang terbaik. Protein yang memenuhi kriteria ini diunduh dalam format .pdb.

3.7.2. Pengambilan Struktur Senyawa Bioaktif dari Database

Database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). digunakan untuk menentukan struktur senyawa bioaktif kemudian diunduh dalam format .sdf.

3.7.3. ADME dan Prediksi Toksisitas

Server web ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), swissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>), dan ProTox 3.0 (<https://tox.charite.de/prottox3/>). Adalah situs yang digunakan untuk meramalkan ADME dan toksisitas. Informasi mengenai senyawa bioaktif diposting ke server web dengan menggunakan SMILES, dan melalui hal tersebut, data mengenai ADME serta tingkat toksisitasnya diperoleh. *Lipinski rule of five* dan tingkat keparahan toksisitas adalah faktor yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif layak atau tidak dilakukan *molecular docking*.

3.7.4. Persiapan Docking Molekuler

AutodockTools adalah software yang digunakan untuk melakukan docking molekuler. Sebelum melakukan docking, senyawa bioaktif yang telah dilihat toksisitasnya menggunakan prediksi ADMETOX dipersiapkan dengan mengonversi format file dari .sdf ke .pdb menggunakan aplikasi MarvinSketch. Sedangkan protein target preparasi dilakukan dengan menghapus air dan muatan serta memilih rantai yang akan dilakukan molekular docking. Setelah itu, format file .pdbqt dibuat menggunakan software AutodockTools untuk menyimpan senyawa bioaktif dan protein Target.

3.7.5. Validasi Docking Molekuler

Untuk melakukan validasi, kotak grid dibuat dalam berbagai ukuran, seperti 40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60. *Native ligand* yang berasal dari protein target, kotak optimal, harus mencari *RMSD* terkecil setelah melakukan docking menggunakan native ligand Lampiran 4. Akan tetapi validasi bisa dilakukan pada targeted docking, ketika protein target memiliki native ligand yang bentuknya kompleks.

3.7.6. Simulasi Docking Molekuler dari Senyawa Bioaktif

Setelah dikonfirmasi kotak grid yang akan digunakan, grid akan dimanfaatkan untuk melakukan docking molekuler antara protein target dan senyawa bioaktif

Energi ikat dan konstanta penghambatan adalah variabel yang dianggap penting. Setelah melakukan simulasi docking molekuler.

3.7.7 Visualisasi 2D dan 3D

File hasil *molecular docking* dengan format .pdbqt kemudian dimasukkan ke dalam aplikasi Discovery Studio untuk dilakukan analisis 2D. Dengan melihat visualisasi serta interaksi ligan dan protein melalui asam amino residu. File dengan format .pdbqt juga dimasukkan ke dalam PyMol untuk visualisasi 3D.

3.8. Metode Analisis Data

3.8.1 Analisis Data GC-MS

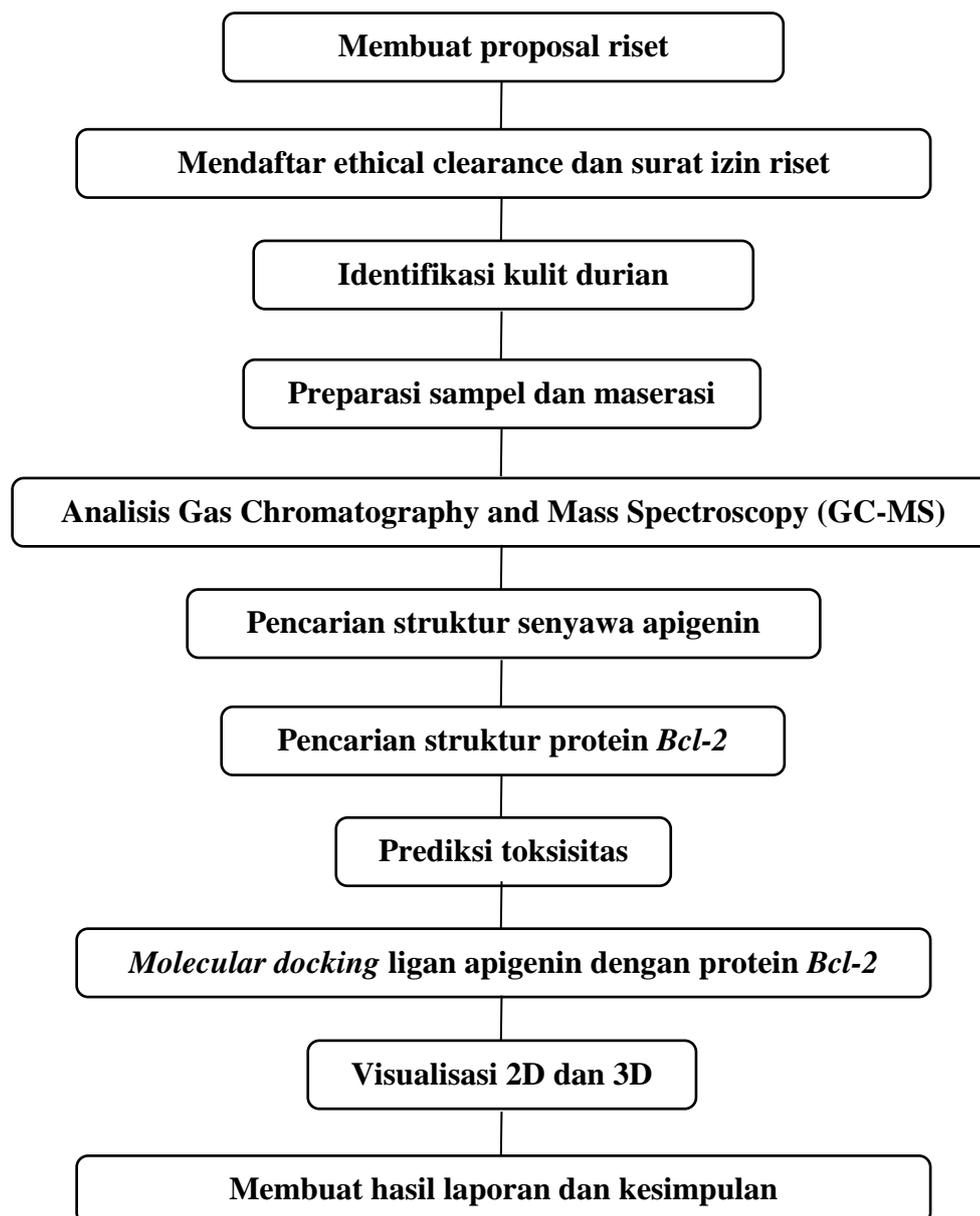
Analisis kualitatif dalam *GC-MS* bertujuan untuk mengidentifikasi jenis senyawa yang terkandung dalam suatu campuran kompleks. Proses ini melibatkan interpretasi kromatogram dan spektrum massa yang dihasilkan dari pemisahan dan ionisasi sampel. Setiap senyawa yang melewati kolom kromatografi memiliki waktu retensi (R_t) yang khas, memberikan indikasi awal mengenai identitas senyawa tersebut. Analisis kuantitatif bertujuan untuk menentukan jumlah atau konsentrasi masing-masing senyawa yang terdeteksi dalam sampel. Proses ini melibatkan pengukuran luas area di bawah puncak (*Peak Area*) pada kromatogram, yang proporsional dengan jumlah senyawa yang terdeteksi oleh detektor. Untuk analisis kuantitatif yang akurat, perlu adanya kurva kalibrasi. Kurva ini dibuat dengan menginjeksikan larutan standar dengan konsentrasi yang diketahui, dan luas puncak yang dihasilkan digunakan untuk membuat grafik hubungan antara konsentrasi dan respons detektor. Sampel yang dianalisis kemudian dibandingkan dengan kurva kalibrasi tersebut untuk menentukan konsentrasinya.

3.8.2. Analisis Data *Molecular docking*

Visualisasi hasil docking molekuler dilakukan dengan software Edu PyMOL dengan tujuan untuk memvisualisasikan dan melihat sisi pengikatan ligan dengan protein. Software Discovery Studio digunakan untuk mengetahui interaksi jumlah serta ikatan hidrogen, van Der Waals, dan hidrofobik, serta residu asam amino

yang terlibat. Hasil molekular docking berupa binding energy, konstan inhibisi, dan nilai RMSD. Serta visualisasi 2D dan 3D.

3.9 Alur Riset



Gambar 3. 1 Alur Riset

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Riset

4.1.1. Identifikasi Kulit Durian

Identifikasi tanaman dari kulit durian dilakukan pada Laboratorium Sistematika Tumbuhan Herbarium Medanense FMIPA Universitas Sumatera Utara dengan surat permohonan izin riset No: 919/II.3.AU/UMSU-08/F/2023 (**lampiran 1**), Hasil identifikasi tanaman dari kulit durian (**lampiran 2**), didapatkan hasil:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Malvales
Famili : Malvaceae
Genus : Durio
Spesies : Durio zibethinus Murray
Nama Lokal : Kulit Durian

4.1.2 Hasil Uji Kulit Durian

Berikut adalah tabel hasil uji dari kulit durian.

Tabel 4. 1 Hasil parameter simplisia dan organoleptic ekstrak

| Hasil Parameter Simplisia | Hasil Organoleptic Ekstrak |
|--------------------------------------|--|
| Kadar air kulit durian = 8.7% | Ekstrak etanol 96% serbuk kulit durian dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna coklat, tidak memiliki cita rasa, berbau khas |

Tabel 4. 2 Hasil rendemen ekstrak

| Metode Ekstraksi | Berat Serbuk yang diekstraksi | Total Berat Ekstrak Hasil Ekstraksi | Nilai Rendeman |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Maserasi | 2526.4 gram | 206.7 gram | 12.22% |

Dilakukan uji fitokimia didapatkan hasil sebagai berikut:

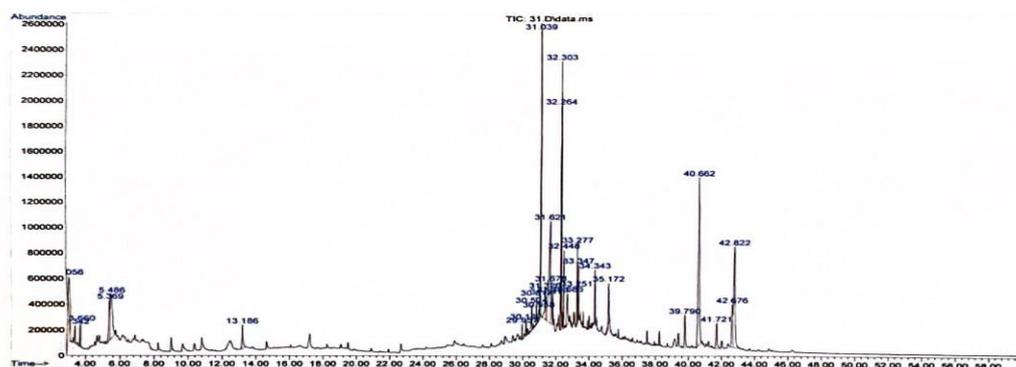
Tabel 4. 3 Hasil fitokimia

| No | Parameter | Reaksi | Pengamatan |
|----|--------------|--------|----------------------------------|
| 1 | Alkaloid | + | Terbentuk warna jingga |
| 2 | Flavonoid | + | Terbentuk warna jingga kemerahan |
| 3 | Saponin | + | Terbentuk busa |
| 4 | Tanin | + | Terbentuk warna hijau kehitaman |
| 5 | Triterpenoid | + | Terbentuk warna coklat kemerahan |

Dokumentasi kegiatan dan hasil kerja dapat dilihat pada **lampiran 5**.

4.1.3 Hasil Analisis *Gas Chromatography and Mass Spectroscopy* (GC-MS)

Data hasil *GC-MS* menunjukkan bahwa diperoleh sebanyak lebih dari 93 senyawa bioaktif dengan nilai *RT* dan area yang terbagi dalam 31 kelompok mulai 3.059 sampai dengan 42.824 untuk *RT* dan 0.37 sampai dengan 15.91% untuk area kelimpahan. Hasil *GC-MS* dapat dilihat pada **lampiran 6** dan *chromatogram* hasil analisis *GC-MS* kulit buah durian dapat dilihat pada gambar 4.1 dibawah ini.



Gambar 4. 1 Chromatogram hasil analisis GCMS kulit buah durian

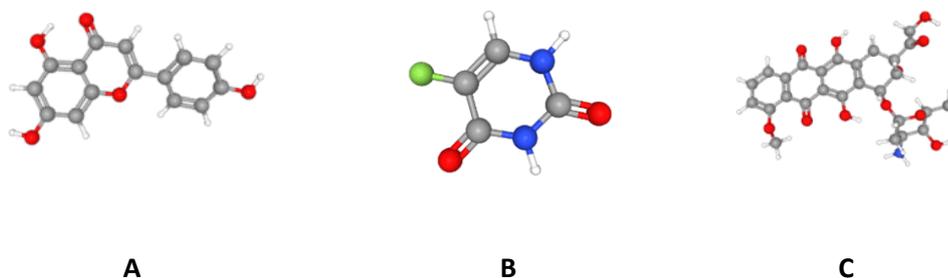
Dari hasil analisis *GC-MS* didapatkan berbagai senyawa organik seperti seperti asam lemak, ester, dan senyawa aromatik. Kandungan senyawa bioaktif dari kulit buah durian dengan persen area terendah adalah senyawa nonanoic acid,

9-oxo-, methyl ester (C₁₀H₁₈O₃) dengan berat molekul 186.25 g/mol dan persen area tertinggi adalah gamma-sitosterol (C₂₉H₅₀O) dengan berat molekul 414.7 g/mol. Beberapa Senyawa kunci seperti 2-Methoxy-4-vinylphenol (1,83%). Senyawa 8,11-Octadecadienoic acid, methyl ester (4,12%). n-Hexadecanoic acid (11,29%) dan Hexadecanoic acid, methyl ester (7,34%)

4.1.4 Hasil In Silico (*Molecular Docking*)

4.1.4.1 Pencarian Struktur Senyawa Apigenin

Ligan didapatkan dari Database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kemudian diunduh dadalah format .sdf. Senyawa apigenin memiliki Isomeric SMILES: C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O dengan formula molekul adalah C₁₅H₁₀O₅. Selain ligan apigenin juga ditambahkan ligan fluorouracil dan doxorubicin yang merupakan obat standar pengobatan kanker serviks sebagai pembanding yang dapat dilihat pada gambar 4.2.

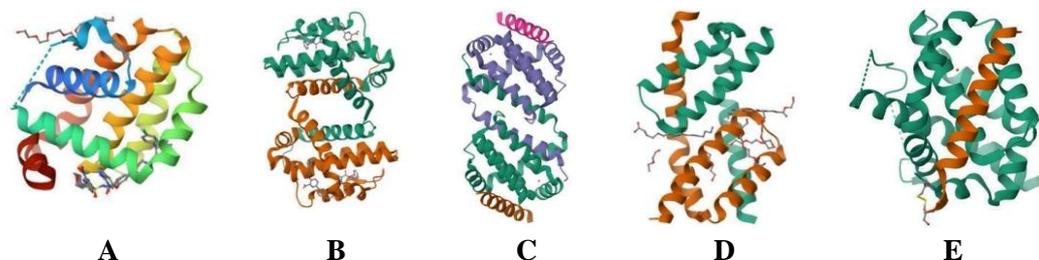


Gambar 4. 2 Ligan. (A) Apigenin, (B) Fluorouracil, dan (C) Doxorubicin

4.1.4.2 Pencarian Struktur Protein *Bcl-2*

Protein yang digunakan adalah *Bcl-2* dan beberapa protein yang terlibat dalam proses apoptosis yaitu protein pro-apoptosis seperti *Bax*, *Bak*, *Bid*, dan juga protein anti-apoptosis selain *Bcl-2* yaitu *Bcl-xL*. Protein dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti tingkat resolusi, tahun publikasi, keberadaan mutasi, dan keberadaan ligan asli dalam pemilihan protein. Parameter resolusi memiliki kepentingan yang signifikan karena semakin rendah resolusinya, maka semakin terlihat dengan jelas penampilan dan gambaran atom. Tahun penerbitan protein juga memiliki peran penting dalam mengidentifikasi residu asam amino.

Perubahan dalam struktur asam amino yang terjadi akibat mutasi dapat mengakibatkan perubahan dalam tata letak protein tersebut. Dampak dari perubahan tata letak ini kemungkinan besar mempengaruhi fungsi dan karakteristik protein. Simulasi molekuler memerlukan keberadaan protein tanpa adanya mutasi agar dapat mewakili protein dalam kondisi aslinya. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah keberadaan *native ligand*. *Native ligand* merupakan *ligand* yang diangkut oleh protein. Dengan kehadirannya, situs pengikatan pada protein dan asam amino yang berfungsi dalam situs pengikatan ini dapat diperkirakan. Berdasarkan kriteria tersebut kami mendapatkan protein terlihat dalam gambar 4.3 dan tabel 4.4.



Gambar 4. 3 Protein target pada sel kanker manusia. (A) Bcl-2 (6O0K), (B) Bcl-xL (7JGW), (C) Bax (6TRR), (D) Bak (6UXR), dan (E) Bid (7M5B)

Tabel 4. 4 Protein target pada sel kanker manusia

| Protein | Sumber | Identifiser | Metode | Resolusi | Rantai | Posisi | Mutasi |
|---------------|--------|-------------|--------|----------|--------|--------|--------|
| <i>Bcl-2</i> | PDB | 6O0K | X-Ray | 1,30 Å | A | 1-209 | Tidak |
| <i>Bcl-xL</i> | PDB | 7JGW | X-Ray | 1,85 Å | B/D | 80-100 | Tidak |
| <i>Bax</i> | PDB | 6TRR | X-Ray | 2,12 Å | B | 50-77 | Tidak |
| <i>Bak</i> | PDB | 6UXR | X-Ray | 1,80 Å | A/B | 68-148 | Tidak |
| <i>Bid</i> | PDB | 7M5B | X-Ray | 1,62 Å | | | Tidak |

Didapatkan protein *Bcl-2* memenuhi kriteria dan dapat dilakukan *targeting docking*. namun beberapa protein hanya dapat dilakukan *blind docking* karena ligan aslinya kurang kompleks atau hanya berbentuk ion.

4.1.4.3 Prediksi Toksisitas

Setelah itu dilakukan prediksi toksikologi dan ADME pada senyawa bioaktif. Hasil ADMETOX ditunjukkan pada tabel 4.5, 4.6, 4.7. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa apigenin memenuhi kaidah Aturan Lipinski 5 dan tidak beracun.

Uji toksisitas dan ADME diperlukan karena kami ingin melakukan kandidat obat terbaik.

Tabel 4. 5 *Druglikeness*

| Senyawa | Berat Molekul | <i>Hydrogen Bond</i> | <i>Hydrogen</i> | <i>Log P</i> |
|---------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------|
| | g mol - | <i>Acceptor</i> | <i>Bond Donor</i> | |
| <i>Apigenin</i> | 270,24 | 5 | 3 | 2,11 |
| <i>Fluorouracil</i> | 130,08 | 5 | 2 | -0,8 |
| <i>Doxorubicin</i> | 543,52 | 41 | 6 | 0,7 |

Tabel 4. 6 *Pharmacokinetics*

| Senyawa | <i>GI absorption</i> | <i>BBB permeant</i> | <i>Inhibitor CYP</i> | | | | |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------------|------------|------------|------------|
| | | | <i>CYP</i> | <i>CYP</i> | <i>CYP</i> | <i>CYP</i> | <i>CYP</i> |
| | | | <i>1A2</i> | <i>2C19</i> | <i>2C9</i> | <i>2D6</i> | <i>3A4</i> |
| <i>Apigenin</i> | Tinggi | Tidak | Ya | Tidak | Tidak | Ya | Ya |
| <i>Fluorouracil</i> | Tinggi | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak |
| <i>Doxorubicin</i> | Rendah | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak |

Tabel 4. 7 *Toxicities*

| Senyawa | <i>Oral Acute Toxicity</i> | <i>Skin sensitization</i> | <i>Carcinogenicity</i> | <i>Respiratory Toxicity</i> | <i>LC 50 FM</i> | <i>LC 50 DM</i> | <i>Lipinski</i> |
|---------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | <i>Apigenin</i> | --- | +++ | -- | -- | 5 | 5,2 |
| <i>Fluorouracil</i> | +++ | -- | --- | --- | 2,63 | 4,64 | Yes |
| <i>Doxorubicin</i> | -- | ++ | +++ | ++ | 4,98 | 6,86 | No |

4.1.4.4 *Molecular docking ligan Apigenin dengan Protein Bcl-2*

Setelah itu masuk tahapan selanjutnya yaitu *molecular docking* pada protein *Bcl-2* karena memiliki native *ligand* yang memenuhi kriteria. Kami menggunakan *targeted docking*, yang sebelumnya dikonfirmasi terlebih dahulu dengan memakai beberapa grid yaitu 40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60. Dihasilkan bahwa grid 60x60x60 memiliki nilai RMSD paling rendah dan ikatan paling kuat. Jadi untuk simulasi dengan senyawa bioaktif akan menggunakan grid tersebut pada tabel 4.8.

sedangkan hasil *molecular docking* protein pembanding yang berperan dalam kematian dan proliferasi sel selain protein *Bcl-2* terdapat pada tabel 4.9.

Tabel 4. 8 Hasil *molecular docking* senyawa bioaktif dengan protein *Bcl-2*

| <i>Abstrack</i> | <i>AutoDock binding free energy (kcal/mol)</i> | <i>AutoDock inhibition constant (Ki μM)</i> | <i>RMSD for the ligand from the reference structure (Å)</i> |
|---------------------|--|--|---|
| <i>Apigenin</i> | -6,01 | 39,4 | 14,670 |
| <i>Fluorouracil</i> | -3,54 | 2,56 | 86,02 |
| <i>Doxorubicin</i> | -7,34 | 4,16 | 22,022 |

Tabel 4. 9 Hasil *molecular docking* senyawa bioaktif dengan protein pembanding

| Senyawa | Protein | Free Energy of Binding (kcal mol⁻) | Inhibition Constant (Ki μM) | RMSD (Å) |
|---------------------|----------------|--|---|-------------------------------------|
| Apigenin | <i>Bcl-xL</i> | -7.98 | 1.41 | 22.877 |
| | <i>Bax</i> | -5.08 | 187.63 | 30.268 |
| | <i>Bak</i> | -7.19 | 5.41 | 17.970 |
| | <i>Bid</i> | -4.85 | 279.84 | 91.729 |
| Fluorouracil | <i>Bcl-xL</i> | -4.41 | 582.09 | 21.856 |
| | <i>Bax</i> | -3.21 | 4.42 | 25.778 |
| | <i>Bak</i> | -4.47 | 530.00 | 11.210 |
| | <i>Bid</i> | -3.46 | 2.90 mM | 92.545 |
| Doxorubicin | <i>Bcl-xL</i> | -8.13 | 1.09 | 24.741 |
| | <i>Bax</i> | -5.78 | 57.81 | 14.881 |
| | <i>Bak</i> | -8.30 | 822.63 nM | 19.206 |
| | <i>Bid</i> | -7.21 | 5.15 | 88.493 |

Tahapan akhir adalah visualisasi 3D dan juga 2D, pada visualisasi 2D yang akan dilihat yaitu asam amino residu yang kami tampilkan pada gambar 4.4.

diperoleh dari prediksi ProTox ditemukan bahwa doxorubicin dan fluorouracil memiliki efek toksisitas yang lebih tinggi. Perbandingan dengan protein pro dan anti apoptosis lainnya menunjukkan hasil yang mirip juga dengan *Bcl-2*. Hasil visualisasi 2D menunjukkan adanya sisa asam amino. Hal tersebut menegaskan lokasi sisi aktif protein *BCL-2*. Dari ketiga senyawa tersebut, senyawa apigenin lebih baik sebagai kandidat terapi kanker serviks yang langsung difokuskan pada sel target. Tetapi hasil *in silico* ini hanya menilai ikatan senyawa pada protein dan tidak menilai dampak pemberian senyawa tersebut. Sehingga ke depannya diperlukan riset lebih lanjut seperti *in vitro*, *in vivo*, uji klinis, dan praklinis.

Riset ini memberi kemanfaatan pada dunia kedokteran dengan ditemukannya teori *docking* antikanker serviks tertarget protein *Bcl-2* dan terbukti berpeluang untuk dikembangkan sebagai salah satu pertimbangan pengobatan alternatif berbasis tanaman alami dengan target protein yang dibuktikan kembali dengan uji praklinis dan klinis yang valid. Bagian menarik pada riset ini adalah kulit durian yang menjadi salah satu sumber limbah terbesar di Sumatera Utara memiliki kandungan flavonoid yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pengobatan kanker serviks.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Dari hasil dan pembahasan riset, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Ditemukanya senyawa flavanoid kulit durian melalui uji fitokimia dan senyawa kunci pada *GC-MS*.
2. Adanya ikatan antara senyawa *apigenin*, *ligand* pembanding fluorouracil, doxorubicin dengan protein *BCL-2*. Dari nilai binding energy ligand pembanding yang sudah digunakan sebagai pengobatan kanker yaitu doxorubicin dan fluorouracil memiliki ikatan yang hampir sama akan tetapi tidak lolos uji toksisitas.
3. Senyawa flavanoid apigenin pada kulit durian memiliki potensi sebagai terapi adjuvant kanker serviks jika di analisis melalui *molecular docking*.

5.2 Saran

Menguakan *LC-MS* atau *HPLC-DAD (Diode Array Detector)* lebih umum digunakan untuk analisis flavonoid karena teknik ini tidak memerlukan volatilitas tinggi dan dapat mendeteksi senyawa polar. Sehingga senyawa flavanoid dapat ditemukan. Riset ini memerlukan pengembangan lebih lanjut bisa dilakukan dengan *molecular docking* dengan protein antiapoptosis dan proapoptosis lainnya atau dengan mempelajari jalur lain sebagai patomekanisme kanker serviks. Serta juga bisa melakukan docking dengan senyawa bioaktif lain didalam kulit durian untuk dapat menganalisis senyawa mana yang paling berpotensi pada kulit durian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Heal*. 2023;11(2):e197-e206. doi:10.1016/S2214-109X(22)00501-0
2. Sri Atikah, Ria Angelina Jessica Rotinsulu, Endang Puji Ati, Atik Sunarmi. Hubungan Pengetahuan Kanker Serviks Dengan Deteksi Dini Pemeriksaan IVA Pada Wanita Usia Subur Di Kelurahan Tawaang Barat Manado. *Protein J Ilmu Keperawatan dan Kebidanan*. 2024;2(1):169-186. doi:10.61132/protein.v2i1.131
3. Khabibah U, Adyani K, Rahmawati A. Faktor Risiko Kanker Serviks: Literature Review. *Faletehan Heal J*. 2022;9(3):270-277. doi:10.33746/fhj.v10i03.354
4. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma – current status. *Chinese J Cancer Res*. 2018;30(2):209-221. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.04
5. Morana O, Wood W, Gregory CD. The Apoptosis Paradox in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). doi:10.3390/ijms23031328
6. Kaloni D, Diepstraten ST, Strasser A, Kelly GL. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*. 2023;28(1-2):20-38. doi:10.1007/s10495-022-01780-7
7. Khaksar G, Kasemcholathan S, Sirikantaramas S. Durian (*Durio zibethinus* L.): Nutritional Composition, Pharmacological Implications, Value-Added Products, and Omics-Based Investigations. *Horticulturae*. 2024;10(4). doi:10.3390/horticulturae10040342
8. Yan X, Qi M, Li P, Zhan Y, Shao H. Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell Biosci*. 2017;7(1):1-16. doi:10.1186/s13578-017-0179-x
9. Song F, Sun H, Ma X, et al. QSAR and *molecular docking* studies on designing potent inhibitors of SARS-CoVs main protease. *Front Pharmacol*. 2023;14(May):1-9. doi:10.3389/fphar.2023.1185004
10. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in *Molecular docking* for Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4574. doi:10.3390/ijms20184574
11. SAFITRI AT. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*. *J Farm Udayana*. 2020;9(2):66. doi:10.24843/jfu.2020.v09.i02.p01
12. Yen Yee SY. MEDICINAL PROPERTIES OF BIOACTIVE COMPOUNDS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN *Durio zibethinus*. *Malaysian J Sustain Agric*. 2020;5(2):82-89. doi:10.26480/mjsa.02.2021.82.89
13. Aziz NAA, Jalil AMM. Bioactive compounds, nutritional value, and potential health benefits of indigenous durian (*Durio zibethinus* Murr.): A review. *Foods*. 2019;8(3). doi:10.3390/foods8030096
14. Nawae W, Naktang C, Charoensri S, et al. Resequencing of durian

- genomes reveals large genetic variations among different cultivars. *Front Plant Sci.* 2023;14(February):1-15. doi:10.3389/fpls.2023.1137077
15. Priatmoko S, Rohman AN. Modifikasi Selulosa Kulit Durian Menggunakan Glutaraldehyd Sebagai Koagulan Untuk Pemulihan Limbah Cair Tepung Pati Aren. *Bookchapter Alam Univ Negeri Semarang.* 2023;(2):115-144. doi:10.15294/ka.v1i2.141
 16. Limbah P, Kusumaningtyas K, Suyitno H, Wulansarie R, Kusumaningtyas RD. Pengolahan Limbah Kulit Durian Di Wilayah Gunungpati Menjadi Biopestisida Yang Ramah Lingkungan. *Rekayasa J Penerapan Teknol dan Pembelajaran.* 2018;15(1):38-43. <https://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/rekayasa/article/view/12576>
 17. Novalia V. Kanker Serviks. *Galen J Kedokt dan Kesehat Mhs Malikussaleh.* 2023;2(1):45. doi:10.29103/jkkmm.v2i1.10134
 18. Cunningham PT, Elliot CE, Lenzo JC, et al. Sensitizing and Th2 Adjuvant Activity of Cysteine Protease Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(4):347-358. doi:10.1159/000334280
 19. Simms KT, Hanley SJB, Smith MA, Keane A, Canfell K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *Lancet Public Heal.* 2020;5(4):e223-e234. doi:10.1016/S2468-2667(20)30010-4
 20. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese J Cancer Res.* 2020;32(6):720-728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
 21. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception.* 2022;107:1-9. doi:10.1016/j.contraception.2021.10.018
 22. Taneja N, Chawla B, Awasthi AA, Shrivastav KD, Jaggi VK, Janardhanan R. Knowledge, Attitude, and Practice on Cervical Cancer and Screening Among Women in India: A Review. *Cancer Control.* 2021;28:1-11. doi:10.1177/10732748211010799
 23. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2023;21(12):1224-1233. doi:10.6004/jnccn.2023.0062
 24. Wu X, Sun Y, Yang H, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China. *Lancet.* 2024;404(10463):1668-1676. doi:10.1016/S0140-6736(24)02135-4
 25. Voss AK, Strasser A. The essentials of developmental apoptosis. *F1000Research.* 2020;9:1-12. doi:10.12688/f1000research.21571.1
 26. Merlin JPJ, Rupasinghe HPV, Dellaire G, Murphy K. Role of Dietary Antioxidants in p53-Mediated Cancer Chemoprevention and Tumor Suppression. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/9924328
 27. Saikia B, Thakuria. T. Study of Expression of *Bcl-2* Marker in

- Premalignant Lesions of Cervical Cancer. *Int J Sci Res.* 2021;5(4):46-47. doi:10.36106/8216341
28. Ashrafizadeh M, Bakhoda MR, Bahmanpour Z, et al. Apigenin as Tumor Suppressor in Cancers: Biotherapeutic Activity, Nanodelivery, and Mechanisms With Emphasis on Pancreatic Cancer. *Front Chem.* 2020;8(October):1-24. doi:10.3389/fchem.2020.00829
 29. Naponelli V, Rocchetti MT, Mangieri D. Apigenin: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential against Cancer Spreading. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10). doi:10.3390/ijms25105569
 30. Yang C, Song J, Hwang S, Choi J, Song G, Lim W. Apigenin enhances apoptosis induction by 5-fluorouracil through regulation of thymidylate synthase in colorectal cancer cells. *Redox Biol.* 2021;47:102144. doi:10.1016/j.redox.2021.102144
 31. Zhu D, Chen B, Xiang Z, et al. Apigenin enhances viability of random skin flaps by activating autophagy. *Phyther Res.* 2021;35(7):3848-3860. doi:10.1002/ptr.7090
 32. Zhao Y, Huang H, Jia CH, et al. Apigenin increases radiosensitivity of glioma stem cells by attenuating HIF-1 α -mediated glycolysis. *Med Oncol.* 2021;38(11):131. doi:10.1007/s12032-021-01586-8
 33. Fan J, Fu A, Zhang L. Progress in *molecular docking*. *Quant Biol.* 2019;7(2):83-89. doi:10.1007/s40484-019-0172-y
 34. Paggi JM, Pandit A, Dror RO. The Art and Science of *Molecular docking*. *Annu Rev Biochem.* 2024;93(1):389-410. doi:10.1146/annurev-biochem-030222-120000
 35. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. *Molecular docking and Structure-Based Drug Design Strategies*. Vol 20.; 2015. doi:10.3390/molecules200713384
 36. Raval K, Ganatra T. Basics, types and applications of *molecular docking*: A review. *IP Int J Compr Adv Pharmacol.* 2022;7(1):12-16. doi:10.18231/j.ijcaap.2022.003
 37. Doytchinova I. Drug Design—Past, Present, Future. Published online 2022.
 38. Orosz F, Vértessy BG. What's in a name? From “fluctuation fit” to “conformational selection”: rediscovery of a concept. *Hist Philos Life Sci.* 2021;43(3):88. doi:10.1007/s40656-021-00442-2

Lampiran 1 Surat Izin Riset dari Komisi Etik FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1026/KEPK/FKUMSU/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Ainur Rofiq
Principal in investigator

Anggota : M. Dian Islami, Muhammad Zihni Baihaqi, Aditya Sofyansyah Hermaya
 Member : Tristan Kanginan, Humairah Medina Liza Lubis

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution : Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"AKTIVITAS KULIT DURIAN (*Durio zibethinus*) SEBAGAI STIMULATOR APOPTOSIS JALUR Bcl-2: KAJIAN IN VITRO DAN IMUNOSITOKIMIA PADA SEL HeLa KANKER SERVIKS"

"THE ACTIVITY OF DURIAN PEEL (*Durio zibethinus*) AS A STIMULATOR OF APOPTOSIS OF THE Bcl-2 PATHWAY: IN VITRO AND IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDIES ON CERVICAL CANCER HeLa CELLS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment 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 26 Juni 2023 sampai dengan tanggal 26 Juni 2024
The declaration of ethics applies during the periode Juni 26, 2023 until Juni 26, 2024



Medan, 26 Juni 2023

[Signature]

Dr.dr.Nurfady, MKT

**Lampiran 2 Surat Identifikasi Tanaman di Laboratorium Herbarium
Medanense (MEDA) Universitas Sumatera Utara**



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)**

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

JL. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail.nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 03 Juli 2023

No. : 1235/MEDA/2023
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,

| No. | Nama | NIM |
|-----|---------------------------|------------|
| 1. | Ainur Rofiq | 2108260045 |
| 2. | M. Dian Islami | 2108260148 |
| 3. | Muhammad Zihni Baihaqi | 2108260092 |
| 4. | Aditya Sofyansyah Hermaya | 2108260124 |
| 5. | Tristan Kanginan | 2108260053 |

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 : Malvales
Famili : Malvaceae
Genus : *Durio*
Spesies : *Durio zibethinus* Murray.
Nama Lokal: Kulit Durian

Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense.

Dr. Etti Sartina Siregar S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

Lampiran 3 Surat Izin Riset ke Laboratorium Biokimia FK Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara



Nomor : 1256/IL.3.AU/UMSU-08/F/2023
Lampiran : -
Perihal : **Peminjaman Tempat Penelitian**

Medan, 19 Shafar 1445 H
04 September 2023 M

Kepada Yth.
Kepala Bagian Biokimia
Fakultas Kedokteran UMSU
di-
Tempat

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Dengan hormat, teriring salam dan do'a kami sampaikan semoga Bapak/Ibu berada dalam keadaan sehat wal'afiat, serta senantiasa sukses dalam menjalankan tugas sehari-hari.

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian Program Kretifitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2023 pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

| No | Nama | NPM | Jabatan |
|----|---------------------------|------------|---------|
| 1. | Ainur Rofiq | 2108260045 | Ketua |
| 2. | M. Dian Islami | 2108260148 | Anggota |
| 3. | Muhammad Zihni Baihaqi | 2108260092 | Anggota |
| 4. | Aditya Sofyansyah Hermaya | 2108260124 | Anggota |
| 5. | Tristan Kanginan | 2108260053 | Anggota |

| No | Nama | NIDN | Keterangan |
|----|--|------------|------------------|
| 1. | Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA | 0115077401 | Dosen Pendamping |

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh



Dekan,

dr. Siti Mashiana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :
1. Peringgal



Lampiran 4 Amino Acid Residu Bcl-2 (600K)

| Protein | Bioactive Compound | Amino Acid Residu | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | VAL13 | VAL14 | VAL15 | LEU13 | ALA14 | ALA10 | PHI10 | PHI11 | PHI15 | LEU13 | ARG14 | ARG10 | TRP14 | TYR14 | TYR10 | TYR20 | TYR10 | ASP10 |
| 600K | 40 | √ | √ | - | √ | √ | √ | √ | √ | - | √ | √ | - | √ | - | - | √ | - | - |
| | 50 | √ | √ | - | √ | √ | √ | √ | √ | √ | - | √ | √ | √ | √ | - | √ | - | √ |
| | 60 | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | - | - | √ | - | - | - | - | √ | √ | - |
| | Apigenin | - | √ | - | - | √ | √ | √ | √ | - | - | - | √ | - | - | - | - | - | - |
| Total | | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | - | 3 | 1 | 2 |

Lampiran 5 Dokumentasi Kegiatan



Pengumpulan sampel kulit durian



Dicuci/dibersihkan



Di iris-iris kulit durian yang telah dicuci



Setelah diiris



Dikeringkan



Kering dan ditimbang



Dihaluskan diperoleh hasil simplisia



Proses maserasi dengan etanol 96%



Perendaman dengan beberapa kali diaduk, tempat gelap



Proses penyaringan, tampak hasil berwarna coklat bening



Pemindahan filtrat maserasi untuk dievaporasi



Evaporasi



Proses penguapan dan dikentalkan
dengan *waterbach*



Hasil ekstrak

Lampiran 6 Hasil Analisis GC-MS Kulit Buah Durian

Library Search Report

Data Path : C:\msdchem\1\data\230911-A\
 Data File : 31.D
 Acq On : 13 Sep 2023 00:13
 Operator : eva
 Sample : 2.3/2986 Ekstrak Kulit Durian
 Misc :
 ALS Vial : 13 Sample Multiplier: 1

Search Libraries: C:\Database\NIST2020.L Minimum Quality: 100

Unknown Spectrum: Apex
 Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e

| Pk# | RT | Area% | Library/ID | Ref# | CAS# | Qual |
|-----|--------|-------|--|----------------------------|---|----------------|
| 1 | 3.059 | 4.62 | C:\Database\NIST2020.L Butanoic acid, 2-methyl- Butanoic acid, 2-methyl- Hexanoic acid, 2-methyl- | 4831 4817 15431 | 000116-53-0 000116-53-0 004536-23-6 | 86 72 72 |
| 2 | 3.342 | 0.72 | C:\Database\NIST2020.L 1H-Pyrazole-3,4-diamine 2-Cyclopenten-1-one, 2-hydroxy- 4H-1,2,4-Triazol-3-amine, 4-methyl | 3397 3508 3402 | 016461-98-6 010493-98-8 016681-76-8 | 59 49 47 |
| 3 | 3.659 | 0.76 | C:\Database\NIST2020.L (S)-Methyl 2,3-dihydroxypropanoate 3-Thietanol Thiourea, methyl- | 10486 2556 2514 | 010303-88-5 010304-16-2 000598-52-7 | 83 78 45 |
| 4 | 5.369 | 2.44 | C:\Database\NIST2020.L Azetidine, 1-methyl- Azetidine, 2-methyl- 2H-Pyran-2-one, tetrahydro- | 700 699 4174 | 004923-79-9 019812-49-8 000542-28-9 | 64 64 52 |
| 5 | 5.486 | 7.39 | C:\Database\NIST2020.L 2H-Pyran-2-one, tetrahydro- 2H-Pyran-2-one, tetrahydro- 2H-Pyran-2-one, tetrahydro- | 4178 4174 4176 | 000542-28-9 000542-28-9 000542-28-9 | 86 72 72 |
| 6 | 13.188 | 1.83 | C:\Database\NIST2020.L 2-Methoxy-4-vinylphenol 2-Methoxy-4-vinylphenol Phenol, 5-ethenyl-2-methoxy- | 28294 28303 28346 | 007786-61-0 007786-61-0 000621-58-9 | 95 94 83 |
| 7 | 29.958 | 0.37 | C:\Database\NIST2020.L Nonanoic acid, 9-oxo-, methyl este Pentadecanoic acid, methyl ester Methyl 9-methyltetradecanoate | 60452 143571 143550 | 001931-63-1 007132-64-1 213617-69-7 | 46 46 46 |
| 8 | 30.185 | 0.57 | C:\Database\NIST2020.L 6,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octane, 1-m ethyl- 2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl Eicosyl propyl ether | 14131 158590 249106 | 1000142-18-0 000502-69-2 1000406-28-1 | 38 35 27 |
| 9 | 30.523 | 1.13 | C:\Database\NIST2020.L Thiazole, 2,4,5-trimethyl- (3,4-Difluorophenyl)methanethiol, S-(2-methylpropionyl)- trans-2-Decen-1-ol, methyl ether | 13522 110929 45425 | 013623-11-5 1000463-00-9 1000352-66-3 | 27 22 20 |
| 10 | 30.820 | 0.87 | C:\Database\NIST2020.L 9-Hexadecenoic acid, methyl ester, (Z)- 6-Pentadecenoic acid, 13-methyl-, (6Z)-, O-methyl 9-Hexadecenoic acid, methyl ester, (Z)- | 158438 158459 158446 | 001120-25-8 1000505-96-4 001120-25-8 | 93 93 93 |
| 11 | 30.958 | 0.63 | C:\Database\NIST2020.L | | | |

| | | | | | |
|----|--------|--|------------------------|--------------|----|
| | | Dihydroxyrangingin | 89344 | 020736-25-8 | 96 |
| | | Diphenylmethane | 43623 | 000101-81-5 | 56 |
| | | 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxyphenol | 89359 | 063543-12-4 | 52 |
| 12 | 31.040 | 7.34 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Hexadecanoic acid, methyl ester | 161203 | 000112-39-0 | 99 |
| | | Hexadecanoic acid, methyl ester | 161211 | 000112-39-0 | 98 |
| | | Pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester | 161236 | 005129-60-2 | 98 |
| 13 | 31.323 | 1.79 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Ribitol | 29643 | 000488-81-3 | 86 |
| | | Galactitol | 57131 | 000608-66-2 | 86 |
| | | D-Arabinitol | 29644 | 000488-82-4 | 64 |
| 14 | 31.392 | 1.14 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Sorbitol | 57128 | 000050-70-4 | 91 |
| | | Galactitol | 57131 | 000608-66-2 | 90 |
| | | D-Arabinitol | 29644 | 000488-82-4 | 70 |
| 15 | 31.619 | 11.29 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | n-Hexadecanoic acid | 143511 | 000057-10-3 | 96 |
| | | n-Hexadecanoic acid | 143508 | 000057-10-3 | 95 |
| | | n-Hexadecanoic acid | 143509 | 000057-10-3 | 89 |
| 16 | 31.682 | 2.81 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Galactitol | 57131 | 000608-66-2 | 76 |
| | | Sorbitol | 57128 | 000050-70-4 | 64 |
| | | Xylitol | 29641 | 000087-99-0 | 64 |
| 17 | 31.799 | 1.02 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Isopropyl palmitate | 197283 | 000142-91-6 | 92 |
| | | Isopropyl palmitate | 197285 | 000142-91-6 | 83 |
| | | Octadecanoic acid | 179089 | 000057-11-4 | 68 |
| 18 | 32.261 | 4.12 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | 8,11-Octadecadienoic acid, methyl ester | 191899 | 056599-58-7 | 99 |
| | | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methyl ester | 191917 | 000112-63-0 | 99 |
| | | Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate | 191892 | 013058-52-1 | 99 |
| 19 | 32.302 | 5.82 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | 9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester | 194438 | 000112-62-9 | 99 |
| | | 9-Octadecenoic acid, methyl ester, (E)- | 194445 | 001937-62-8 | 99 |
| | | 9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester | 194441 | 000112-62-9 | 99 |
| 20 | 32.447 | 1.39 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Methyl stearate | 197277 | 000112-61-8 | 99 |
| | | Methyl stearate | 197276 | 000112-61-8 | 99 |
| | | Methyl stearate | 197271 | 000112-61-8 | 99 |
| 21 | 32.688 | 2.29 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | 6-Octadecenoic acid | 176211 | 1000336-66-8 | 99 |
| | | 9-Octadecenoic acid, (E)- | 176224 | 000112-79-8 | 97 |
| | | trans-13-Octadecenoic acid | 176229 | 000693-71-0 | 96 |
| 22 | 33.254 | 0.53 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | cis-Z-.alpha.-Bisabolene epoxide | 99244 | 1000131-71-2 | 90 |
| | | Z,Z-10,12-Hexadecadien-1-ol acetate | 173594 | 1000130-89-5 | 89 |
| | | 12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol | 173711 | 1010130-90-4 | 89 |
| 23 | 33.274 | 1.27 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | Cyclododecyne | 39755 | 001129-90-4 | 93 |
| | | Methyl 9-cis,11-trans,13-trans-octadecatrienoate | 189450 | 1000336-42-6 | 92 |
| | | Cyclooctene, 3-ethenyl- | 18069 | 002213-60-7 | 90 |

| | | | | | |
|----|--------|-------|--|--------|----------------|
| 24 | 33.350 | 0.97 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | Oxiraneoctanoic acid, 3-octyl-, methyl ester | 214785 | 002500-59-6 81 |
| | | | 1-Eicosene | 173727 | 003452-07-1 53 |
| | | | cis-7,cis-11-Hexadecadien-1-yl acetate | 173597 | 052207-99-5 53 |
| 25 | 34.343 | 1.44 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | 16-Hexadecanoyl hydrazide | 161003 | 002619-88-7 83 |
| | | | Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester | 236864 | 023470-00-0 76 |
| | | | Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester | 236865 | 023470-00-0 70 |
| 26 | 35.171 | 0.85 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | 1-cis-Vaccenoylglycerol | 265791 | 020379-67-3 97 |
| | | | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester | 263921 | 003443-82-1 95 |
| | | | 9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester | 266037 | 003443-84-3 90 |
| 27 | 39.790 | 2.14 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | Stigmasterol | 309443 | 000083-48-7 99 |
| | | | Stigmasterol | 309444 | 000083-48-7 99 |
| | | | Stigmasterol | 309445 | 000083-48-7 91 |
| 28 | 40.659 | 15.91 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | .gamma.-Sitosterol | 310597 | 000083-47-6 99 |
| | | | .gamma.-Sitosterol | 310599 | 000083-47-6 99 |
| | | | .beta.-Sitosterol | 310595 | 000083-46-5 95 |
| 29 | 41.721 | 2.13 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | 4,22-Stigmastadiene-3-one | 308239 | 020817-72-5 99 |
| | | | 4,22-Stigmastadiene-3-one | 308240 | 020817-72-5 99 |
| | | | Spinasterone | 308234 | 023455-44-9 99 |
| 30 | 42.673 | 3.72 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | Vitamin E | 318346 | 000059-02-9 97 |
| | | | 6-Methoxy-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman | 318374 | 079306-82-4 96 |
| | | | dl-.alpha.-Tocopherol | 318351 | 010191-41-0 95 |
| 31 | 42.824 | 10.70 | C:\Database\NIST2020.L | | |
| | | | Stigmast-4-en-3-one | 309452 | 001058-61-3 95 |
| | | | .gamma.-Sitostenone | 309453 | 084924-96-9 95 |
| | | | Cholest-5-en-3-one, 4,4-dimethyl- | 309457 | 002220-42-0 55 |

BALITRO1.M Fri Sep 15 09:42:59 2023

Lampiran 8 Artikel Ilmiah

ANALISIS IN SILICO POTENSI SENYAWA APIGENIN EKSTRAK KULIT DURIAN (*Durio zhibetinus Murr.*) SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER SERVIKS MELALUI RESEPTOR PROTEIN *BCL-2*

Tristan Kanginan¹, Humairah Medina Liza Lubis²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

^{2*}Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

Penulis korespondensi: humairahmedina@umsu.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker serviks adalah kanker dengan jumlah terbanyak keempat paling umum di dunia yang menyerang perempuan. Sel kanker dapat tumbuh karena tidak seimbangnya antara proliferasi dan kematian sel. Dalam mengatasi resistensi terapi, kekambuhan, dan metastasis sel kanker, maka diperlukan pendekatan terapi kombinasi yang menargetkan jalur lain untuk memicu kematian sel. **Tujuan:** Untuk mempelajari interaksi antara senyawa apigenin terhadap protein *Bcl-2*. **Metode:** Riset ini menggunakan uji in siliko dengan *molecular docking* dari senyawa apigenin kulit durian dengan target protein *Bcl-2* dengan kontrol positif obat konvensional kanker yaitu fluorouracil dan doxorubicin. **Hasil:** Nilai ΔG (*Gibbs Energy*) untuk ligan apigenin, doxorubicin, dan fluorouracil adalah -6,01, -7,34 dan -3,54 kkal/mol. Sedangkan nilai *pKi* 39,4, 4,16 dan 2,56 μM . **Kesimpulan:** Adanya ikatan yang kuat antara senyawa apigenin dengan protein *BCL-2*. Dari nilai binding energy ligan perbandingan yang sudah digunakan sebagai pengobatan kanker yaitu doxorubicin dan fluorouracil memiliki ikatan yang hampir sama baiknya akan tetapi tidak lolos uji toksisitas.

Kata Kunci : Ekstrak Durian, In Silico, Kanker Serviks, Apigenin, Doxorubicin, Fluorouracil, *Bcl-2*

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is the fourth most common cancer in the world that attacks women. Cancer cells can grow because of an imbalance between proliferation and cell death. In overcoming therapy resistance, recurrence and metastasis of cancer cells, a combination therapy approach is needed that targets other pathways to trigger cell death. **Objective:** To study the interaction between the apigenin compound and the *Bcl-2* protein. **Methods:** This study used an in silico test with molecular docking of the durian peel apigenin compound targeting the *Bcl-2* protein with positive controls for conventional cancer drugs, namely fluorouracil and doxorubicin. **Results:** ΔG (*Gibbs Energy*) values for the ligands apigenin, doxorubicin, and fluorouracil were -6.01, -7.34 and -3.54 kcal/mol.

Meanwhile the pK_i values were 39.4, 4.16 and 2.56 μM . **Conclusion:** There is a strong bond between the apigenin compound and the BCL-2 protein. From the binding energy values of comparative ligands that have been used as cancer treatments, namely doxorubicin and fluorouracil, have almost as good binding but did not pass the toxicity test.

Keywords: Extract Durian, In Silico, Cervical Cancer, Apigenin, Doxorubicin, Fluorouracil, Bcl-2

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah kanker dengan jumlah terbanyak keempat paling umum di dunia yang menyerang perempuan. Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, bersumber dari *The International Agency for Research on Cancer (IARC)*. Secara global, diperkirakan ada 604.127 kasus kanker serviks dan 341.831 kematian terjadi pada tahun 2020¹. Sedangkan di Indonesia, kanker serviks menempati peringkat kedua terbanyak setelah kanker payudara jumlah kasus sekitar 32.469 (17,2%) dengan kematian sekitar 18.279 orang (8,8%).²

Terapi pengobatan pada kanker serviks tergantung pada stadium dari penyakitnya. Pada stadium awal, terapi pilihan meliputi pembedahan seperti histerektomi (pengangkatan rahim), dengan atau tanpa pengangkatan kelenjar getah bening. Untuk stadium lebih lanjut, kombinasi radioterapi dan kemoterapi berbasis cisplatin adalah standar. Akan tetapi pengobatan ini memiliki efek samping yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien jangka pendek maupun panjang.⁴

Sel kanker dapat tumbuh karena tidak seimbangnya antara proliferasi dan kematian sel.⁵ Mekanisme kematian sel alami tubuh yang terprogram disebut juga apoptosis, Mekanisme ini dipengaruhi oleh jalur yaitu intrinsik

dan ekstrinsik. Protein *Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)* merupakan protein utama yang meregulasi mekanisme apoptosis pada jalur intrinsik. Sehingga protein ini berperan penting dalam perkembangan kanker. Protein *Bcl-2* berfungsi sebagai anti-apoptosis, melindungi sel dari sinyal kematian yang biasanya terjadi akibat stres seluler atau kerusakan DNA. Dalam kanker, ekspresi berlebih *Bcl-2* memungkinkan sel tumor untuk menghindari mekanisme apoptosis, sehingga mendukung kelangsungan hidup sel kanker dan resistensi terhadap terapi.⁶

Dalam mengatasi resistensi terapi, kekambuhan, dan metastasis sel kanker, maka diperlukan pendekatan terapi kombinasi yang menargetkan jalur lain untuk memicu kematian sel. Salah satu fokus riset ini adalah penggunaan bahan alami dengan mekanisme spesifik untuk menyerang sel kanker, dengan menghambat protein anti-apoptosis yaitu *Bcl-2*. Komponen bioaktif dari kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) telah menunjukkan potensi dalam pengobatan kanker secara umum, akan tetapi studi yang mendalami perannya pada kanker serviks masih minim. Beberapa senyawa dalam kulit durian telah diketahui mampu menghambat aktivitas *Bcl-2* pada jenis kanker seperti kulit, saluran pernapasan, dan paru-paru, namun data yang relevan untuk kanker

serviks masih perlu diteliti lebih lanjut.

Durian (*Durio zibethinus*), adalah buah tropis yang berasal dari Asia Tenggara, khususnya dari negara-negara seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Vietnam.⁷ Ekstrak kulit durian (*Durio zibethinus Murr.*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berkontribusi pada aktivitas biologisnya. Beberapa senyawa utama dalam kulit durian meliputi polifenol, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid. Riset ini akan berfokus pada senyawa flavanoid. Senyawa ini memiliki komponen utama yaitu flavanon, flavonol, dan flavon. Senyawa flavon memiliki aktivitas antikanker yang lebih efektif karena lipofilisitasnya yang tinggi. Zat yang terkandung dalam flavon salah satunya adalah apigenin. Apigenin bekerja dengan menekan berbagai jenis kanker melalui berbagai efek biologis, seperti memicu apoptosis, autofagi sel, menginduksi penghentian siklus sel, menekan migrasi dan invasi sel, serta merangsang respon imun.⁸

Molecular docking, atau yang dikenal sebagai *in silico*, adalah teknik yang memodelkan interaksi dan afinitas antara molekul kecil (ligan) dengan target biologis seperti protein atau enzim menggunakan komputer. Metode ini telah menjadi komponen penting dalam penemuan obat, memungkinkan identifikasi molekul baru yang berpotensi menjadi terapi dengan efisiensi tinggi dan biaya yang lebih rendah.⁹

Tujuan riset ini adalah untuk mengkaji aktivitas senyawa bioaktif kulit durian yang diharapkan dapat menghasilkan temuan terbaru dan

menjadi alternatif kandidat pengobatan kanker serviks dalam pencegahan resistensi kemoterapi dan kegagalan terapi kanker melalui regulator apoptosis yaitu jalur *Bcl-2*.

METODE PENELITIAN

Riset ini merupakan analisis *in silico*, yang bertujuan untuk menentukan interaksi dan efektivitas antara senyawa apigenin yang terdapat pada kulit durian (*Durio Zibethinus Murr.*) dengan protein reseptor *Bcl-2*. Identifikasi dan karakterisasi senyawa kulit durian dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA USU, Departemen Biokimia FK UMSU dan PT Multi Global Safety Indonesia. Riset ini menggunakan komputer dengan spesifikasi ryzen 7 5800H. GPU Nvidia RTX 3060 Ti, ram 16 gb *Molecular docking* menggunakan Autodock Tools 4.2, Visualisasi 2D menggunakan aplikasi Discovery Studio dan visualisasi 3D menggunakan PyMol. Protein target didapatkan dari UniProt. Dengan memperhatikan berbagai kriteria seperti resolusi, tahun publikasi, adanya mutasi, dan *native ligand* Database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). digunakan untuk menentukan struktur senyawa bioaktif kemudian diunduh dalam format .sdf. Server web ADMETlab 2.0, swissADME, dan ProTox 3.0 digunakan untuk uji toksisitas dari senyawa yang akan diuji. Setelah itu dilakukan validasi dengan membuat kotak *grid* dengan berbagai ukuran (40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60) di autodock. Ligan asli yang diperoleh dari protein *Bcl-2* digunakan untuk melakukan uji validasi pada setiap

ukuran. Untuk mencari ukuran kotak terbaik dengan mencari *RMSD* terkecil setelah doking dengan ligan asli, kotak yang telah tervalidasi kemudian digunakan untuk melakukan penambatan molekuler antara protein target dan senyawa bioaktif yang disaring. Variabel yang diperhatikan adalah *binding energy* dan konstanta inhibitor. File hasil *molecular docking* dengan format .pdbqt kemudian dimasukkan ke dalam aplikasi Discovery Studio untuk dilakukan analisis 2D. Dengan melihat visualisasi serta interaksi ligan dan protein melalui asam amino residu. File dengan format .pdbqt juga dimasukkan ke dalam PyMol untuk visualisasi 3D.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil identifikasi tanaman dari kulit durian didapatkan hasil:

Kingdom : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Kelas : Dicotyledoneae
 Ordo : Malvales
 Famili : Malvaceae
 Genus : Durio
 Spesies : Durio zibethinus Murray

Nama Lokal : Kulit Durian

Berikut adalah tabel hasil uji dari kulit durian.

Tabel 10 Hasil parameter simplisia dan organoleptic ekstrak

| Hasil Parameter Simplisia | Hasil Organoleptic Ekstrak |
|-------------------------------|--|
| Kadar air kulit durian = 8.7% | Ekstrak etanol 96% serbuk kulit durian dengan metode maserasi berbentuk kental, berwarna coklat, tidak memiliki cita rasa, berbau khas |

Tabel 4. 11 Hasil rendemen ekstrak

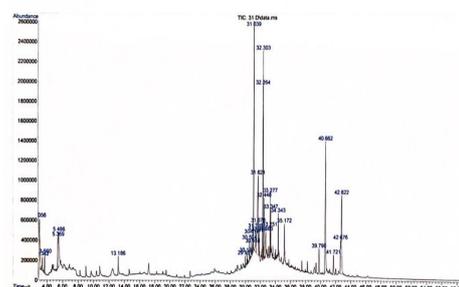
| Metode Ekstraksi | Berat Serbuk yang diekstraksi | Total Berat Ekstrak Hasil Ekstraksi | Nilai Rendeman |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Maserasi | 2526.4 gram | 206.7 gram | 12.22% |

Dilakukan uji fitokimia didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 2 Hasil fitokimia

| Parameter | Reaksi | Pengamatan |
|--------------|--------|----------------------------------|
| Alkaloid | + | Terbentuk warna jingga |
| Flavonoid | + | Terbentuk warna jingga kemerahan |
| Saponin | + | Terbentuk busa |
| Tanin | + | Terbentuk warna hijau kehitaman |
| Triterpenoid | + | Terbentuk warna coklat kemerahan |

Data hasil *GC-MS* menunjukkan bahwa diperoleh sebanyak lebih dari 93 senyawa bioaktif dengan nilai *RT* dan area yang terbagi dalam 31 kelompok mulai 3.059 sampai dengan 42.824 untuk *RT* dan 0.37 sampai dengan 15.91% untuk area kelimpahan. Hasil *chromatogram* hasil analisis *GC-MS* kulit buah durian dapat dilihat pada gambar 4.4 dibawah ini.

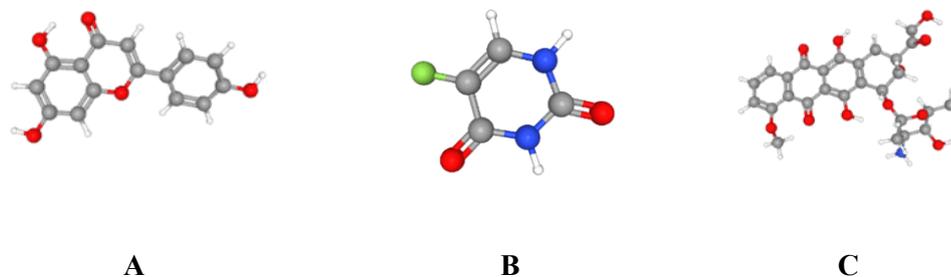


ester, dan senyawa aromatik. Kandungan senyawa bioaktif dari kulit buah durian dengan persen area terendah adalah senyawa nonanoic acid, 9-oxo-, methyl ester ($C_{10}H_{18}O_3$) dengan berat molekul 186.25 g/mol dan persen area tertinggi adalah gamma-sitosterol ($C_{29}H_{50}O$) dengan berat molekul 414.7 g/mol. Beberapa Senyawa kunci seperti 2-Methoxy-4-vinylphenol (1,83%). Senyawa 8,11-Octadecadienoic acid, methyl ester (4,12%). n-Hexadecanoic acid

(11,29%) dan Hexadecanoic acid, methyl ester (7,34%).

Pencarian senyawa bioaktif Senyawa apigenin memiliki Isomeric SMILES:

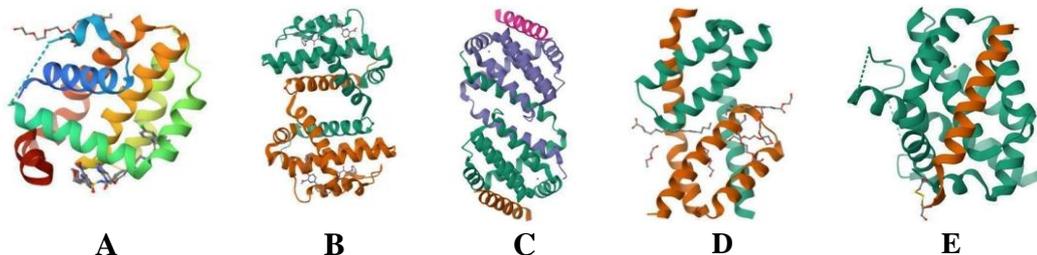
C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O dengan formula molekul adalah $C_{15}H_{10}O_5$. Selain ligand apigenin juga ditambahkan ligan fluorouracil dan doxorubicin yang merupakan obat standar pengobatan kanker serviks sebagai pembanding yang dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 6 Ligan. (A) Apigenin, (B) Fluorouracil, dan (C) Doxorubicin

Protein yang digunakan adalah *Bcl-2* dan beberapa protein yang terlibat dalam proses apoptosis yaitu protein pro-apoptosis seperti Bax, Bak, Bid, dan juga protein anti-apoptosis selain *Bcl-2* yaitu Bcl-xL. Protein dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti tingkat resolusi, tahun publikasi, keberadaan mutasi, dan keberadaan

ligand asli dalam pemilihan protein. *Native ligand* merupakan *ligand* yang diangkut oleh protein. Dengan kehadirannya, situs pengikatan pada protein dan asam amino yang berfungsi dalam situs pengikatan ini dapat diperkirakan. Berdasarkan kriteria tersebut kami mendapatkan protein terlihat dalam gambar 3.



Gambar 7 Protein target pada sel kanker manusia. (A) Bcl-2 (6O0K), (B) Bcl-xL (7JGW), (C) Bax (6TRR), (D) Bak (6UXR), dan (E) Bid (7M5B)

Didapatkan protein *Bcl-2* memenuhi kriteria dan dapat dilakukan

targeting docking. namun beberapa protein hanya dapat dilakukan *blind*

docking karena ligan aslinya kurang kompleks atau hanya berbentuk ion. selanjutnya hasil dari uji toksisitas pada tabel 4, 5 dan 6.

Table 1 *Druglikeness*

| Senyawa | Berat Molekul g mol ⁻¹ | Hydrogen Bond Acceptor | Hydrogen Bond Donor | Log P |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|----------|
| <i>Apigenin</i> | 270,24 | 5 | 3 | 2,11 |
| <i>Fluorouracil</i> | 130,08 | 5 | 2 | -0,8 |
| <i>Doxorubicin</i> | 543,52 | 41 | 6 | 0,7 |

Tabel 5 *Pharmacokinetics*

| Senyawa | GI <i>absorption</i> | BBB <i>permeant</i> | Inhibitor CYP | | | | |
|---------------------|-------------------------|------------------------|---------------|-------------|------------|------------|------------|
| | | | CYP 1A2 | CYP 2C19 | CYP 2C9 | CYP 2D6 | CYP 3A4 |
| <i>Apigenin</i> | Tinggi | Tidak | Ya | Tidak | Tidak | Ya | Ya |
| <i>Fluorouracil</i> | Tinggi | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak |
| <i>Doxorubicin</i> | Rendah | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak |

Tabel 6 *Toxicities*

| Senyawa | Oral <i>Acute Toxi- city</i> | Skin <i>sensiti- zation</i> | Carcinoge- <i>nicity</i> | Respiratory <i>Toxicity</i> | LC 50 FM | LC 50 DM | Lipin- <i>ski</i> |
|---------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| <i>Apigenin</i> | --- | +++ | -- | -- | 5 | 5,2 | Yes |
| <i>Fluorouracil</i> | +++ | -- | --- | --- | 2,63 | 4,64 | Yes |
| <i>Doxorubicin</i> | -- | ++ | +++ | ++ | 4,98 | 6,86 | No |

Setelah itu masuk tahapan selanjutnya yaitu *molecular docking* pada protein *Bcl-2* karena memiliki native *ligand* yang memenuhi kriteria. Kami menggunakan *targeted docking* yang sebelumnya dikonfirmasi terlebih dahulu dengan memakai beberapa grid yaitu 40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60. Dihasilkan bahwa grid 60x60x60

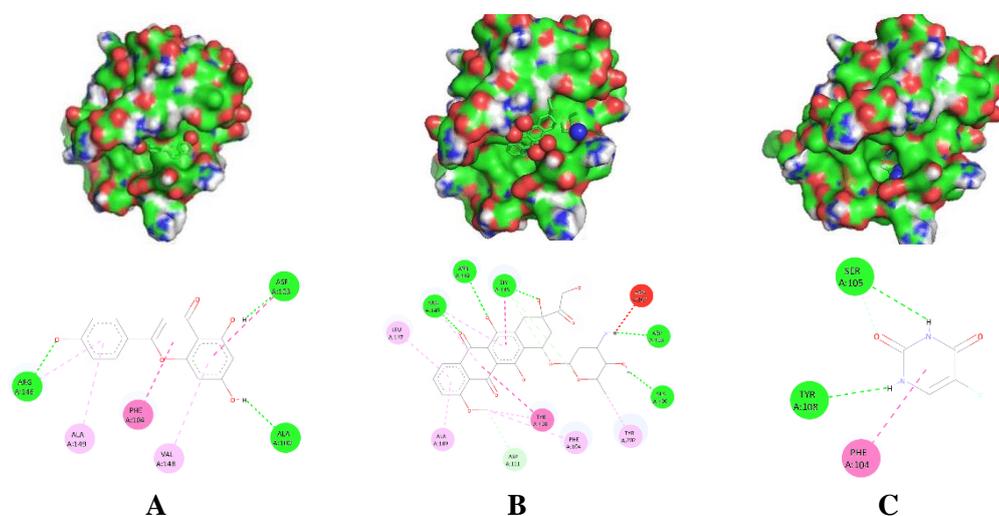
memiliki nilai RMSD paling rendah dan ikatan paling kuat. Jadi untuk simulasi dengan senyawa bioaktif akan menggunakan grid tersebut pada tabel 7 sedangkan hasil *molecular docking* protein pembanding yang berperan dalam kematian dan proliferasi sel selain protein *Bcl-2* terdapat pada tabel 8.

Tabel 7 Hasil *molecular docking* senyawa bioaktif dengan protein *Bcl-2*

| Abstrack | AutoDock binding <i>free energy</i> (kcal/mol) | AutoDock <i>inhibition</i> <i>constant (Ki μM)</i> | RMSD f <i>structure (Å)</i> |
|---------------------|--|--|--------------------------------|
| <i>Apigenin</i> | -6,01 | 39,4 | 14,670 |
| <i>Fluorouracil</i> | -3,54 | 2,56 | 86,02 |
| <i>Doxorubicin</i> | -7,34 | 4,16 | 22,022 |

Tabel 8 Hasil *molecular docking* senyawa bioaktif dengan protein pembanding

| Senyawa | Protein | Free Energy of Binding (kcal mol ⁻¹) | Inhibition Constant (K _i μM) | RMSD (Å) |
|--------------|---------------|--|---|----------|
| Apigenin | <i>Bcl-xL</i> | -7.98 | 1.41 | 22.877 |
| | <i>Bax</i> | -5.08 | 187.63 | 30.268 |
| | <i>Bak</i> | -7.19 | 5.41 | 17.970 |
| | <i>Bid</i> | -4.85 | 279.84 | 91.729 |
| Fluorouracil | <i>Bcl-xL</i> | -4.41 | 582.09 | 21.856 |
| | <i>Bax</i> | -3.21 | 4.42 | 25.778 |
| | <i>Bak</i> | -4.47 | 530.00 | 11.210 |
| | <i>Bid</i> | -3.46 | 2.90 mM | 92.545 |
| Doxorubicin | <i>Bcl-xL</i> | -8.13 | 1.09 | 24.741 |
| | <i>Bax</i> | -5.78 | 57.81 | 14.881 |
| | <i>Bak</i> | -8.30 | 822.63 nM | 19.206 |
| | <i>Bid</i> | -7.21 | 5.15 | 88.493 |

Gambar 4 Visualisasi 2D dan 3D *Bcl-2*. (A) Apigenin, (B) Fluorouracil, (C) Doxorubicin

Pembahasan

Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa sampel mengandung lima jenis senyawa metabolit sekunder, yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Kehadiran senyawa-senyawa ini mengindikasikan potensi farmakologis dari sampel tumbuhan

yang diuji, yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam riset dan aplikasi medis. Pada hasil GC-MS ditemukan beberapa Senyawa kunci seperti 2-Methoxy-4-vinylphenol (1,83%) adalah senyawa fenolik yang dapat berperan sebagai antioksidan serta memiliki aroma khas. Senyawa 8,11-Octadecadienoic acid, methyl ester

(4,12%) adalah bentuk dari asam linoleat, yang memiliki banyak manfaat kesehatan bagi tubuh. n-Hexadecanoic acid (11,29%) dan Hexadecanoic acid, methyl ester (7,34%) dikenal juga sebagai asam palmitat, adalah asam lemak jenuh yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antimikroba. Akan tetapi pada hasil GC-MS ini tidak dijumpainya flavanoid padahal pada hasil uji fitokimia dan studi sebelumnya ditemukanya senyawa flavonoid dalam kulit durian. Flavonoid sering kali sulit terdeteksi menggunakan GC-MS karena beberapa alasan yang berkaitan dengan sifat fisikokimianya.

Hasil uji *in silico* menunjukkan *ligand apigenin* memiliki nilai energi ikat (ΔG) sebesar -6,01 kkal/mol dengan konstanta hambat 39,4 μM , dan RMSD sebesar 14,670 Å pada protein *Bcl-2*. Sebagai perbandingan, *ligand fluorouracil* dan *doxorubicin* memiliki nilai ikatan yang sama baiknya, namun dari hasil yang diperoleh dari prediksi ProTox ditemukan bahwa *doxorubicin* dan *fluorouracil* memiliki efek toksisitas yang lebih tinggi. Perbandingan dengan protein pro dan anti apoptosis lainnya menunjukan hasil yang mirip juga dengan *Bcl-2*. Hasil visualisasi 2D menunjukkan adanya sisa asam amino. Hal tersebut menegaskan lokasi sisi aktif protein *BCL-2*. Dari ketiga senyawa tersebut, senyawa apigenin lebih baik sebagai kandidat terapi kanker serviks yang langsung difokuskan pada sel target. Tetapi hasil *in silico* ini hanya menilai ikatan senyawa pada protein dan tidak menilai dampak pemberian senyawa tersebut. Sehingga ke depannya diperlukan riset lebih

lanjut seperti *in vitro*, *in vivo*, uji klinis, dan praklinis.

Riset ini memberi kemanfaatan pada dunia kedokteran dengan ditemukannya teori docking antikanker serviks tertarget protein *Bcl-2* dan terbukti berpeluang untuk dikembangkan sebagai salah satu pertimbangan pengobatan alternatif berbasis tanaman alami dengan target protein yang dibuktikan kembali dengan uji praklinis dan klinis yang valid. Bagian menarik pada riset ini adalah kulit durian yang menjadi salah satu sumber limbah terbesar di Sumatera Utara memiliki kandungan *flavonoid* yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pengobatan kanker serviks.

PENUTUP

Kesimpulan

Dari hasil dan pembahasan riset, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Ditemukanya senyawa flavanoid kulit durian melalui uji fitokimia dan senyawa kunci pada GC-MS.
2. Adanya ikatan antara senyawa *apigenin*, *ligand* pembanding *fluorouracil*, *doxorubicin* dengan protein *BCL-2*. Dari nilai binding energy *ligand* pembanding yang sudah digunakan sebagai pengobatan kanker yaitu *doxorubicin* dan *fluorouracil* memiliki ikatan yang hampir sama akan tetapi tidak lolos uji toksisitas.
3. Senyawa flavanoid apigenin pada kulit durian memiliki potensi sebagai terapi adjuvant kanker serviks jika

di analisis melalui *molecular docking*.

Saran

Menggunakan LC-MS atau HPLC-DAD (Diode Array Detector) lebih umum digunakan untuk analisis flavonoid karena teknik ini tidak memerlukan volatilitas tinggi dan dapat mendeteksi senyawa polar. Riset ini memerlukan pengembangan lebih lanjut bisa

dilakukan dengan *molecular docking* dengan protein antiapoptosis dan proapoptosis lainnya atau dengan mempelajari jalur lain sebagai patomekanisme kanker serviks. Serta juga bisa melakukan docking dengan senyawa bioaktif lain didalam kulit durian untuk dapat menganalisis senyawa mana yang paling berpotensi pada kulit durian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Heal*. 2023;11(2):e197-e206. doi:10.1016/S2214-109X(22)00501-0
2. Sri Atikah, Ria Angelina Jessica Rotinsulu, Endang Puji Ati, Atik Sunarmi. Hubungan Pengetahuan Kanker Serviks Dengan Deteksi Dini Pemeriksaan IVA Pada Wanita Usia Subur Di Kelurahan Tawaang Barat Manado. *Protein J Ilmu Keperawatan dan Kebidanan* . 2024;2(1):169-186. doi:10.61132/protein.v2i1.131
3. Khabibah U, Adyani K, Rahmawati A. Faktor Risiko Kanker Serviks: Literature Review. *Faletahan Heal J*. 2022;9(3):270-277. doi:10.33746/fhj.v10i03.354
4. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma – current status. *Chinese J Cancer Res*. 2018;30(2):209-221. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.04
5. Morana O, Wood W, Gregory CD. The Apoptosis Paradox in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). doi:10.3390/ijms23031328
6. Kaloni D, Diepstraten ST, Strasser A, Kelly GL. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*. 2023;28(1-2):20-38. doi:10.1007/s10495-022-01780-7
7. Khaksar G, Kasemcholathan S, Sirikantaramas S. Durian (*Durio zibethinus L.*): Nutritional Composition, Pharmacological Implications, Value-Added Products, and Omics-Based Investigations. *Horticulturae*. 2024;10(4). doi:10.3390/horticulturae10040342
8. Yan X, Qi M, Li P, Zhan Y, Shao H. Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell Biosci*. 2017;7(1):1-16. doi:10.1186/s13578-017-0179-x
9. Song F, Sun H, Ma X, et al. QSAR and *molecular docking* studies on designing potent

inhibitors of SARS-CoVs
main protease. *Front
Pharmacol.* 2023;14(May):1-9.
doi:10.3389/fphar.2023.11850
04