

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Crocus sativus*

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi sistematis atau taksonomi *Crocus sativus*, yaitu sebagai berikut:

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Spermatophyta
- Sub-divisi : Angiospermae
- Kelas : Monocotyledonae
- Sub-kelas : Liliidae
- Order : Liliales
- Famili : Iridaceae
- Genus : *Crocus*
- Spesies : *Crocus sativus* L. (Ahmad Dar et al., 2017).



Gambar 2. 1 Tanaman *Crocus sativus* (Nemati et al., 2019)

2.2.2 Morfologi Safron

Crocus sativus L. (umumnya dikenal sebagai safron) adalah tanaman tanpa batang yang termasuk dalam famili Iridaceae yang banyak tumbuh di Iran dan beberapa negara lain seperti Spanyol, India dan Yunani. *Crocus sativus* L. tumbuh setinggi 20-30 cm dan memiliki 5-10 daun sejati yang dilindungi dan ditutupi

dengan 5-11 daun putih non-fotosintetik. Pada bulan Oktober, tanaman saffron ini mekar dengan guratan-guratan ungu dengan aroma madu (Moshiri et al., 2015).

2.2.3 Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Saffron

Analisis kimia menunjukkan adanya lebih dari 150 bahan dalam stigma saffron. Stigma *Crocus sativus* ditandai dengan adanya gula, mineral, lemak, vitamin dan metabolit sekunder, termasuk terpen, flavonoid, antosianin dan karotenoid. Dari dua molekul ini, karotenoid adalah yang paling penting karena mereka menentukan warna dan rasa (Bolhassani et al., 2014). Bagian penting dari saffron yang aktif secara farmakologis adalah rasa pahit (picrocrocin), zat yang mudah menguap (safranal) dan pewarna (crocetin dan crocin glikosida) (Moshiri et al., 2015).

2.2.4 Crocetin dan Crocin

Crocetin adalah asam dikarboksilat karotenoid alami yang membentuk kristal merah bata dengan titik leleh pada 285 ° C. Struktur kimianya adalah inti utama dari crocins. Warna saffron disebabkan oleh adanya crocin, yang memiliki struktur glikosida karotenoid (Bolhassani et al., 2014). *Crocetin* tidak menunjukkan efek sitotoksik dalam penelitian ini. Oleh karena itu, *crocin* dapat dianggap sebagai konstituen antikanker yang paling penting dari saffron. Karena *crocin* adalah bentuk terglukosasi dari konstituen saffron, tampaknya menambahkan glukosa ke struktur *crocin* dapat meningkatkan sifat antikankernya. Ini mungkin karena kemampuan glukosa untuk berinteraksi dengan struktur DNA (Milajerdi et al., 2016).

2.2.5 Manfaat Saffron

Saffron adalah rempah-rempah yang sangat kuno dan telah digunakan dalam 90 penyakit selama hampir 4 milenium. Sifat pewarnaan, nutrisi dan penyembuhannya disebutkan oleh Homer (Iliad, Buku IX dan XXI), Virgil (Georgian, IV 182), Hippocrates, Pliny (Naturalis Historia, XXI, VI), Ovid

(Metamorfosis) dan dalam Perjanjian Lama "*Song of Solomon*". Dokumen pertama yang mengkonfirmasi pengetahuan dan penggunaan safron adalah Papyrus Ebers dari abad ke-15 SM di Mesir kuno. Asyur dan Babilonia menggunakan safron untuk mengobati sesak napas, sakit kepala, menstruasi, kram, dan buang air kecil yang menyakitkan (Cardone et al., 2020).

2.2.6 Keamanan dan Toksisitas

Saffron telah digunakan sebagai bahan tambahan makanan selama berabad-abad, sehingga lebih aman bagi kebanyakan orang. Diyakini sebagai obat, toksisitas dan keamanan safron perlu dievaluasi. Nilai LD₅₀ stigma intraperitoneal dan kelopak safron masing-masing adalah 1,6 dan 6g/Kg, pada tikus. Namun, tidak beracun bila diberikan secara oral dengan nilai LD₅₀ lebih besar dari 5000 mg/Kg. Meskipun mengonsumsi kurang dari 1.5g safron tidak beracun bagi manusia, dianggap tidak berbahaya jika tertelan dalam dosis lebih besar dari 5g dan dapat berakibat fatal jika dikonsumsi dalam dosis sekitar 20g/hari. Karena dosis efektif keseluruhan yang diterapkan dalam uji klinis jauh lebih rendah dari ini (3050 mg/hari), safron memiliki indeks terapeutik yang luas. Toksisitas ringan safron menyebabkan pusing, mual, muntah dan diare, sedangkan toksisitas yang lebih parah dapat menyebabkan mati rasa, kesemutan di tangan dan kaki, serta kulit dan mata kuning karena pengendapan pigmen kuning pada kulit dan konjungtiva. Pendarahan spontan juga bisa menjadi gejala (Milajerdi et al., 2016).

Safron telah terbukti mengurangi jumlah trombosit pada dosis 200 mg / hari. Namun, dalam 2 penelitian yang berbeda, ditemukan sedikit penurunan pada parameter ini. Pada model hewan, safron mampu meningkatkan waktu pembekuan pada tikus dan menghambat agregasi trombosit pada kelinci. Efek safron ini tampaknya tidak terkait dengan crocin dan safranal, tetapi dengan adenosin. Tablet crocin secara signifikan dapat mengurangi waktu tromboplastin parsial, tetapi tidak secara signifikan mempengaruhi waktu protrombin (Milajerdi et al., 2016).

2.2. Kanker Lambung

2.2.1 Definisi Kanker Lambung

Kanker lambung merupakan penyakit multifaktorial, dimana banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangannya, baik lingkungan maupun genetik. Statistik saat ini menunjukkan bahwa kanker lambung adalah penyebab utama keempat kematian akibat kanker di dunia, dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 12 bulan untuk stadium lanjut. Kanker lambung merupakan keganasan dengan derajat keparahan yang tinggi dengan sifat heterogen dan masih menjadi masalah kesehatan global. Dengan demikian, tindakan pencegahan alternatif, yang dianggap sebagai nutrisi yang tepat, menghasilkan pengurangan morbiditas yang terdokumentasi. Kanker lambung jarang terjadi dan jarang terjadi pada populasi muda (di bawah 45 tahun), di mana tidak lebih dari 10% pasien mengembangkan penyakit ini (Machlowska et al., 2020).

2.2.2 Klasifikasi Kanker Lambung

a. Sistem Klasifikasi di Kanker Lambung

Lokasi tumor menentukan klasifikasi anatomi: (1) intraluminal, (2) distal. Seringkali sulit untuk menentukan asal tumor di persimpangan gastroesofageal seperti kerongkongan atau perut, terutama ketika tumor telah mencapai ukuran yang cukup besar. Terjadinya tumor jauh telah menurun dalam beberapa dekade terakhir; sebaliknya, insiden tumor proksimal telah meningkat, terutama di negara-negara industri, yang jelas terkait dengan refluks gastroesofageal. Adenokarsinoma jantung bersifat agresif, menginvasi dinding lambung, esofagus dan bermetastasis ke kelenjar getah bening lokal; Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah sekitar 14% di Amerika Serikat. *American Joint Committee on Classification of Cancer* (AJCC) telah memutuskan untuk mengklasifikasikan tumor pada gastroesophageal junction dan tumor yang mempengaruhi segmen lambung hampir 5 cm sebagai kanker esofagus (Correa, 2013).

Derajat invasi menentukan klasifikasi awal atau akhir kanker lambung. Kanker stadium awal terbatas pada mukosa dan submukosa, dengan pengecualian metastasis kelenjar getah bening. Di luar kelas ini, tumor diklasifikasikan sebagai bermutu tinggi. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun adalah 85-100% untuk kanker dini dan 5-20% untuk kanker stadium akhir. Kasus kanker stadium lanjut diklasifikasikan menurut morfologi keseluruhannya ke dalam kelompok Bormann: (1) bentuk multinodular, (2) ulkus berbatas tegas, (3) ulkus tidak jelas, (4) Infiltrat difus tanpa tanda massa atau luka, biasa disebut sebagai resin linitis (Correa, 2013).

b. Klasifikasi Histologis

Klasifikasi yang paling umum digunakan adalah klasifikasi identifikasi Lauren 2 jenis: usus (dengan koneksi antara sel) dan difusi (tanpa koneksi antara sel), mewakili 2 entitas terapeutik lainnya bersama-sama. Ini menampilkan pemasangan di antara sel tumor. Sebagian kecil dari tumor campuran, dengan komponen usus dan difusi (Correa, 2013).

c. *Conventional Gastric Cancer*

Conventional Gastric Cancer, yang terjadi secara sporadis, paling sering terjadi pada orang tua di atas usia 45 tahun dan disebut kanker lambung umum. Faktor genetik yang menyebabkan perkembangan kanker kurang penting pada jenis kanker ini di mana faktor lingkungan mendominasi. Pasien didiagnosis antara usia 60 dan 80 tahun. Pria paling mungkin menderita kanker perut, yang dua kali lebih mungkin daripada wanita (Correa, 2013).

d. *Early-Onset Gastric Cancer*

Digambarkan sebagai kanker lambung yang terjadi pada usia 45 atau lebih muda, sekitar 10% dari kanker lambung diklasifikasikan sebagai *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC), tetapi kejadiannya bervariasi antara 2,7 dan 15 tahun%, menurut studi kohort yang dilakukan. Pada populasi yang lebih muda, lesi difus lebih sering dan melibatkan latar belakang mukosa lambung yang "normal" secara

histologis. Pasien muda kurang terkena karsinogen lingkungan, sehingga *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC) adalah model yang baik untuk mempelajari variasi genetik di perut. proses karsinogenik. Infeksi *H. pylori* penting untuk pertumbuhan tumor pada pasien dengan *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC), tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam distribusi polimorfisme IL1beta antara pasien muda dan pasien lanjut usia. Infeksi EBV diamati berkurang secara signifikan atau tidak ada pada *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC). Diakui bahwa sekitar 10 *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC) memiliki riwayat keluarga yang positif. Subtipe *Early-Onset Gastric Cancer* (EOGC) telah terungkap memiliki fitur patologis klinis yang berbeda dari subtipe biasa, menunjukkan bahwa mereka menunjukkan pola yang berbeda dalam ketebalan karsinoma lambung (Correa, 2013).

e. ***Gastric Stump Cancer***

Gastric Stump Cancer telah digambarkan sebagai karsinoma lambung yang tersisa setelah gastrektomi parsial, biasanya karena Penyakit Ulkus Peptikum (PUD). Insiden *Gastric Stump Cancer* (GSC) adalah refluks bilier, menyebabkan mukositis kronis, diikuti oleh gastritis atrofi, metaplasia usus, dan displasia. Penyebab lain yang mungkin adalah aklorhidria dan pertumbuhan bakteri yang berlebihan, *Helicobacter pylori* tampaknya menjadi faktor utama yang terlibat dalam patogenesis *Gastric Stump Cancer* (GSC). Tindak lanjut dari pasien ini dengan endoskopi dan biopsi memungkinkan diagnosis dini pasien ini, tetapi rasio manfaat/biaya tetap harus dipertimbangkan (Correa, 2013).

f. ***Hereditary Diffuse Gastric Cancer***

Hereditary Diffuse Gastric Cancer harus dipertimbangkan untuk skrining dengan beberapa gejala yang menonjol, seperti dua atau lebih kasus kanker lambung difus yang terdokumentasi pada kerabat tingkat pertama atau kedua, dengan setidaknya satu didiagnosis sebelum usia 50, atau tiga atau lebih kasus

terdokumentasi dari siaran kanker lambung. Kanker lambung pada kerabat kelas 1 / kelas 2, tanpa memandang usia onset. Ketika gambaran klinis dan riwayat keluarga tidak cukup, identifikasi varian patogen heterozigot dari germline CDH1 dengan skrining dengan tes genetik yang tersedia akan memverifikasi diagnosis dan memungkinkan untuk penyelidikan lebih lanjut (Correa, 2013).

2.2.3 Etiologi/Faktor Risiko

Telah dicatat bahwa beberapa faktor memiliki dampak signifikan terhadap peningkatan risiko terkena kanker lambung, seperti riwayat keluarga, diet, konsumsi alkohol, merokok, infeksi *Helicobacter pylori* dan infeksi virus Epstein-Barr (EBV). Salah satu faktor risiko terpenting juga adalah riwayat keluarga dengan kanker perut. Namun, kanker lambung sebagian besar bersifat sporadis, dengan sekitar 10% menunjukkan agregasi familial. Kanker lambung yang diwariskan menurut model genetik Mendel memiliki cakupan kurang dari 3 hari dari semua kanker lambung. *Hereditary diffuse gastric cancer* (HDGC) adalah kanker lambung familial yang paling dikenal karena perubahan gen untuk cadherin 1 (CDH1). Risiko kanker lambung pada pasien dengan riwayat keluarga sekitar tiga kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak memiliki penyakit. Jumlah penelitian yang tersedia pada kejadian kanker lambung dan riwayat keluarga agak rendah, dengan riwayat keluarga individu yang datang untuk pemeriksaan fisik dilaporkan sekitar 11%. Insiden kanker lambung dengan riwayat keluarga lebih tinggi di Asia daripada di Eropa dan Amerika Utara, tetapi frekuensi *Hereditary diffuse gastric cancer* (HDGC), dibandingkan dengan tingkat kanker lambung familial di Asia, lebih tinggi daripada di Eropa dan Utara Amerika, cukup lemah. Dengan demikian, faktor lingkungan, lebih dari variasi genetik, dapat mempengaruhi perkembangan kanker lambung familial di negara-negara dengan peningkatan insiden (Machlowska et al., 2020).

Korelasi antara faktor makanan dan risiko mengembangkan kanker perut telah dipelajari secara ekstensif. *The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) merangkum bahwa buah-buahan dan sayuran melindungi terhadap perkembangan kanker perut, sementara daging hewan panggang dan panggang, makanan asin dan makanan asap dapat meningkatkan karsinogen dalam makanan dapat berinteraksi dengan sel epitel lambung dan menyebabkan perubahan gen dan ekspresinya. Menariknya, asupan natrium klorida yang tinggi telah dijelaskan dapat merusak mukosa lambung, meningkatkan kematian sel, dan meningkatkan proliferasi sel regeneratif pada model hewan. Peran senyawa N nitroso diet atau endogen telah terbukti secara signifikan meningkatkan risiko kanker gastrointestinal, terutama di antara kanker lambung (Machlowska et al., 2020).

Berbagai kebiasaan yang berperan dalam perkembangan kanker lambung, efek merokok dan minum telah diselidiki. Penelitian menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko 80% lebih tinggi terkena kanker lambung di antara yang berpantang. Selain itu, peminum memiliki peningkatan risiko kanker lambung; pada kelompok perokok, risiko terkena kanker lambung diperkirakan mencapai 80%. 444 kasus kanker lambung diselidiki dalam studi kohort nutrisi Eropa prospektif; konsumsi alkohol berat pada awal berkorelasi positif dengan risiko kanker lambung, sementara tidak ada pengurangan konsumsi alkohol yang ditemukan. Kanker usus non-jantung dikaitkan dengan konsumsi alkohol yang berlebihan. Hubungan antara konsumsi alkohol dan risiko terkena kanker lambung telah dipelajari pada populasi Korea, menunjukkan genotipe ALDH2. Pada kelompok pembawa ALDH2 * 1 / * 2, saat ini / mantan peminum lebih mungkin untuk mengembangkan kanker daripada kelompok peminum yang tidak pernah / kurang. Studi tersebut menunjukkan hubungan antara konsumsi alkohol dan

perkembangan kanker lambung pada sekelompok pasien dengan polimorfisme ALDH2 dan genotipe ALDH2*1/*2 (Machlowska et al., 2020).

2.2.4 Epidemiologi

Setiap tahun, 990.000 orang di seluruh dunia didiagnosis dengan kanker lambung, di mana sekitar 738.000 di antaranya meninggal. Kanker lambung adalah kanker paling umum keempat dan penyebab utama kedua kematian akibat kanker. Prevalensi kanker lambung bervariasi dengan jenis kelamin dan variasi geografis. Pria dua sampai tiga kali lebih berpikiran terbuka daripada wanita. Kejadian ini menunjukkan keragaman geografis yang besar. Tercatat bahwa lebih dari 50% insiden baru terjadi di negara berkembang. Wilayah yang paling mungkin mengembangkan kanker lambung adalah Amerika Tengah dan Selatan, Eropa Timur dan Asia Timur (Cina dan Jepang). Daerah berisiko rendah termasuk Australia dan Selandia Baru, Asia Selatan, Afrika Utara dan Timur, dan Amerika Utara. Kelangsungan hidup lima tahun hanya bagus di Jepang. Di Eropa, rasio ini bervariasi dari 10-30%. Memperpanjang kelangsungan hidup lima tahun dimungkinkan berkat diagnosis dini menggunakan pemeriksaan endoskopi, yang memungkinkan deteksi dini (Machlowska et al., 2020).

2.2.5 Patofisiologi/Pathogenesis

Sebelum kanker menjadi jelas secara klinis, proses prakanker yang berlarut-larut terjadi, dengan tahapan berurutan yang jelas: gastritis kronis aktif, gastritis atrofi kronis, metaplasia usus kronis, pertama usus lengkap atau tipe kecil dan kemudian usus besar yang tidak lengkap atau displastik (juga disebut neoplasia) dan akhirnya karsinoma invasif. Proses ini dimulai dan dipertahankan oleh infeksi *H. pylori*. Meskipun koloni bakteri tetap berada di lumen lambung, mereka menginduksi proses inflamasi pada mukosa lambung yang biasanya berlangsung selama beberapa dekade dan dapat menyebabkan hilangnya kelenjar (atrofi). Proses

ini multifokal dan pertama kali diamati pada gigi seri angular dan meluas dari waktu ke waktu ke dinding lambung anterior dan posterior (Correa, 2013).

2.2.6 Manifestasi Klinis

Tahap awal kanker lambung biasanya asimtomatik atau berhubungan dengan gejala non-spesifik seperti dispepsia. Stadium lanjut dapat disertai dengan nyeri perut yang persisten, anoreksia, dan penurunan berat badan. Tumor ulserasi dapat dikaitkan dengan hematemesis. Muntah terus-menerus bisa menjadi tanda stenosis pilorus. Kurangnya gejala spesifik dapat menyebabkan diagnosis tertunda. Sekitar 80% pasien didiagnosis pada stadium lanjut di sebagian besar negara yang tidak memiliki program diagnosis dini (Correa, 2013).

2.2.7 Manajemen Terapi

Dua tindakan pencegahan utama berbasis populasi untuk kanker lambung mungkin memperbaiki kebiasaan makan dan mengurangi kejadian infeksi *H. pylori*, penyebab utama pada kanker lambung. Strategi pencegahan sekunder adalah deteksi dini menggunakan sumber daya yang tersedia, terutama teknik endoskopi, sebagai standar emas. Berikut merupakan manajemen terapi yang bisa dilakukan : (Machlowska et al., 2020).

a. Diet

Pencegahan melalui intervensi diet dapat dilakukan dengan memperbanyak konsumsi buah dan sayur segar serta membatasi konsumsi garam dan makanan kaleng. Perubahan gaya hidup, termasuk tingkat olahraga yang lebih tinggi dan lebih sedikit merokok, juga dapat mengurangi risiko Anda terkena penyakit ini. Buah-buahan dan sayuran merupakan sumber yang kaya akan folat, karotenoid, vitamin C dan fitokimia yang mungkin memainkan peran protektif dalam karsinogenesis (Machlowska et al., 2020).

b. Eliminasi *Helicobacter pylori*

Mencegah perkembangan kanker lambung melalui pemberantasan *H. pylori* adalah pendekatan lain. Penjelasan bahwa bakteri adalah faktor penyebab penyakit memungkinkan beberapa penulis, pada tahun 2005. Untuk menyerukan program yang berbeda untuk memberantas infeksi di antara populasi, sebagai cara untuk membatasi perkembangan penyakit (Machlowska et al., 2020)

c. Pentingnya diagnosis dini

Diagnosis dini kanker lambung membutuhkan dukungan finansial dan populasi serta layanan kesehatan yang tersedia. Beberapa tes direkomendasikan dan digunakan di berbagai negara untuk skrining kanker lambung. Di Jepang, skrining massal untuk kanker lambung menggunakan fotofluorografi dimulai pada tahun 1960. Saat ini, lebih dari 6 juta orang diskriming setiap tahun. Sensitivitas dan spesifisitas fotofluorografi masing-masing adalah 70-90% dan 80-90%. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun adalah 15-30% lebih baik di antara kasus-kasus di layar daripada pada pasien yang didiagnosis dengan gejala. Selain itu, pemeriksaan endoskopi untuk kanker lambung memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada metode radiografi (Machlowska et al., 2020).

d. Strategi Pengobatan untuk Kanker Lambung: Operasi Reseksi

Pembedahan berperan penting sebagai strategi dalam pengobatan kanker lambung. Waktu terbaik untuk operasi adalah ketika tumor sebagian besar sensitif terhadap kemoterapi. Pengembangan dua metode baru, reseksi endoskopik dan akses invasif minimal, memiliki dampak signifikan pada revolusi dalam strategi pengobatan dalam beberapa dekade terakhir. Namun, invasi ke batas vertikal dan horizontal dan kemungkinan implikasi kelenjar getah bening juga harus dipertimbangkan secara serius untuk mencegah penyimpangan onkologis yang jelas. Perawatan standar adalah reseksi mukosa endoskopi atau, bahkan lebih baik,

Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) untuk berbagai jenis adenokarsinoma lambung tanpa temuan ulseratif (Machlowska et al., 2020).

e. *Adjuvant Chemotherapy*

Adjuvant Chemotherapy terkait dengan manfaat yang signifikan secara statistik dalam hal kelangsungan hidup secara keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit. Tidak ada heterogenitas yang berbeda untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan antara uji klinis acak. Kelangsungan hidup lima tahun secara keseluruhan meningkat dari 49,6% menjadi 55,3% dengan kemoterapi. Aplikasi oral fluoropyrimidines mungkin juga efektif dalam kasus kanker lambung lanjut (Machlowska et al., 2020).

f. *Neo-Adjuvant Chemotherapy*

Pentingnya kemoterapi neoadjuvant di kanker lambung, persimpangan gastroesophageal dan adenokarsinoma esofagus bagian bawah telah disorot selama beberapa dekade terakhir. Terapi radiasi menggunakan sinar berenergi tinggi atau partikel untuk membunuh sel kanker. Terkadang diterapkan untuk mengobati kanker lambung. Dalam kebanyakan kasus, terapi radiasi diberikan dengan kemoterapi (kemoradiasi). Baik terapi kemoradiasi neo-ajuvan dan kemoterapi neo-ajuvan secara signifikan meningkatkan hasil klinis pasien dengan kanker lambung yang dapat direseksi dengan efisiensi yang sama (Machlowska et al., 2020).

g. *Terapi yang ditargetkan*

Pilihan terapi utama, berdasarkan karakteristik molekuler kanker lambung, adalah ramucirumab dan trastuzumab (masing-masing menargetkan VEGFR2 dan HER2). Kanker lambung sering menunjukkan heterogenitas genotipe dan fenotipe HER2, yang mungkin sebagian bertanggung jawab untuk menguji ketidakakuratan. Uji coba fase II mempelajari trastuzumab plus kemoterapi (cisplatin, capecitabine) versus kemoterapi saja pada pasien lambung lanjut HER2+ dan menggarisbawahi

bahwa trastuzumab adalah pendekatan terapi yang paling tepat untuk pasien HER2+ yang kuat (Machlowska et al., 2020).

h. Kemopreventif

Ekstrak safron telah terbukti menghambat perkembangan kanker lambung yang diinduksi secara kimia pada tikus. Demikian pula, crocin menginduksi penangkapan proliferasi dan apoptosis, dengan munculnya puncak subG1, terkait dengan peningkatan ekspresi BAX dan penurunan ekspresi mRNA BCL-2, dalam sel adenokarsinoma lambung, tetapi tidak pada sel HFSFP13 normal. Baru-baru ini Luo dkk. dalam studi *in vitro*, menyelidiki efektivitas crocin dan cisplatin saja dan crocin dalam kombinasi dengan cisplatin. Data mereka menunjukkan bahwa pengobatan dengan crocin plus cisplatin secara signifikan meningkatkan ekspresi p53 dan BAX dan menurunkan ekspresi BCL-2 (Colapietro et al., 2019).

2.3. In Silico Network Pharmacology

2.3.1 Definisi Metode In silico

Metode *in silico* adalah studi penelitian berbasis komputasi dalam biologi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia yang memiliki sifat kimia. Fase analisis *in silico* dimulai dengan memprediksi, membuat hipotesis, menyampaikan temuan baru atau kemajuan dalam pengobatan dan terapi. *Docking molekuler* merupakan salah satu tahapan dari metode *in silico*. *Docking molekuler* adalah proses interaksi senyawa kimia yang diyakini memiliki sifat obat dengan reseptor protein. Penggunaan metode *in silico* dilakukan untuk memprediksi efek farmakologi suatu senyawa kimia terhadap gen target yang diteliti (Bare et al., 2019).

2.4. Perangkat Lunak dalam Network Pharmacology

2.4.1 Cytoscape

Cytoscape adalah salah satu perangkat lunak *open source* paling populer untuk menjelajahi jaringan biomedis secara visual yang terdiri dari protein, gen, dan jenis interaksi lainnya. Memberi para peneliti antarmuka visualisasi serbaguna

dan interaktif untuk mempelajari senyawa biologis kompleks, didukung oleh berbagai anotasi dan data eksperimen, untuk memandu tugas dan bagan penelitian semacam itu. *Cytoscape* memprediksi fungsi genetik yang menyediakan fungsi inti untuk pemuatan jaringan, visualisasi, pencarian, pemfilteran, dan penyimpanan, dan ratusan aplikasi memperluas fungsionalitas ini untuk memenuhi kebutuhan spesifik (Su et al., 2014).

Cytoscape bertujuan untuk memenuhi kebutuhan unik ahli biologi yang perlu secara interaktif mengeksplorasi jaringan biologis seperti jalur metabolisme dan regulator genetik dalam konteks eksperimen data yang sesuai. Misalnya, dengan menggunakan perubahan ekspresi gen yang diperoleh dari percobaan transkriptom, peneliti dapat mengeksplorasi gen yang diinginkan (misalnya, gen yang paling berbeda diekspresikan) dalam konteks pengetahuan tentang jalur yang ada dan laten Fungsi gen baru yang dapat mengembangkan simpul jalur yang dapat menyimpulkan jalur khas. Berbagai teks dan data numerik seperti anotasi fungsi gen, jalur pensinyalan, profil ekspresi, dll. dapat diimpor dan digunakan dalam jaringan *Cytoscape*. Selain fitur inti ini, *Cytoscape* berbeda dari alat visualisasi jaringan lainnya karena memungkinkan dan memfasilitasi pengembangan aplikasi visualisasi dan analitik pihak ketiga yang aktif (Su et al., 2014).

2.4.2 PAJEK

PAJEK adalah program windows untuk menganalisis dan memvisualisasikan jaringan besar dengan jutaan bahkan jutaan node. PAJEK bertujuan untuk menganalisis dan memvisualisasikan jaringan seperti kolaborasi, organoid molekuler dalam kimia, jaringan interaksi reseptor protein, silsilah, jaringan internet, jaringan kutipan, jaringan diseminasi (AIDS, berita), berita, inovasi), data mining (2 mode jaringan) dan lain-lain. Perancangan PAJEK didasarkan pada pengalaman yang diperoleh selama pengembangan struktur data grafis dan pustaka algoritma Graph dan Xgraph, kumpulan analisis program dan

visualisasi jaringan STRAN, RelCalc, Draw, Energ dan deskripsi markup grafis berdasarkan SGML NetML *Language* (Batagelj & Mrvar, 2008).

2.5. Database dalam *Network Pharmacology*

2.5.1 Database Terkait Tanaman Herbal

1. *KNapSAcK Core Database*

Basis data *KNapSAcK Core* adalah basis data yang menjelaskan hubungan antara spesies dan metabolitnya. Data ini penting untuk studi yang membutuhkan data metabolit. Tujuan dari database ini adalah analisis sistematis dari sejumlah besar senyawa organik dari struktur yang dikenal dan tidak diketahui dalam metabolomik. *KNapSAcK* mengandung 101.500 metabolit terkait spesies, termasuk 20.741 spesies dengan 50.048 metabolit. *KNapSAcK* memiliki mesin pencari tujuan penelitian yang memungkinkan Anda untuk mencari metabolit berdasarkan massa yang tepat, rumus molekul, nama metabolit atau spektrum massa dalam berbagai mode ionisasi. Basis data *KNapSAcK* dapat digunakan untuk mencari metabolit terkait tanaman yang digunakan untuk berbagai tujuan. Ini adalah database yang dapat mencari tanaman polihedral seperti Jepang dan Indonesia, tanaman obat yang terkait dengan wilayah geografis, aktivitas biologisnya, dan tanaman obat tradisional (Afendi et al., 2012). Semua database dapat diakses melalui website http://www.knapsackfamily.com/KNapSAcK_Family/.

2. *The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP)*

Database TCMSP didasarkan pada sistem farmakologi untuk obat-obatan herbal. Ini terdiri dari 499 obat herbal yang terdaftar di Farmakope Cina, dengan 29.384 bahan, 3.311 target dan 837 penyakit penyerta. TCMSP juga dapat menyediakan target obat dan penyakit untuk setiap senyawa aktif, memungkinkan pembentukan senyawa target dan jaringan target penyakit

secara otomatis, memungkinkan untuk melihat dan menganalisis mekanisme kerja obat. TCMSP tidak hanya menyediakan data komposisi untuk banyak herbal dengan sifat ADME, tetapi juga menyediakan kemampuan untuk mengidentifikasi jaringan target obat dan jaringan penyakit obat yang terkait dengan mekanisme kerja herbal Cina (Ru et al., 2014). TCMSP dapat diakses secara bebas di <http://sm.nwsuaf.edu.cn/lsp/tcmsp.php>.

3. *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*

Basis data *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* dikelola oleh Layanan Penelitian Pertanian USDA dan mengandung kandungan fitokimia dan asam oksalat tanaman. Database *Dr. Duke* mengandalkan *GRAS Herbs and Other Economic Plants Phytochemical Handbooks* dan data kuantitatif lain yang dipublikasikan. Basis data ini tidak dimaksudkan untuk penggunaan klinis, tetapi untuk studi tanaman obat, fitokimia, dan aktivitas biologis (Leung, 2019). Basis data ini dapat diakses di tautan berikut <https://data.nal.usda.gov/dataset/dr-dukes-phytochemical-and-ethnobotanical-databases>.

2.5.2 Database Gen

1. *GeneCard*

GeneCards adalah *database* pencarian terintegrasi yang berisi daftar lengkap semua gen manusia yang telah berhasil dijelaskan dan diprediksi. *GeneCards* memungkinkan peneliti untuk secara efisien mengeksplorasi dan menghubungkan berbagai aspek gen manusia, penyakit, varian, protein, sel, dan jalur biologis. *GeneCard* mengumpulkan data yang berpusat pada gen dari sekitar 125 sumber, termasuk informasi genomik, transkriptomik, proteomik, genetika, klinis, dan fungsional (Stelzer et al., 2016). *GeneCards* dapat diakses di <http://www.genecards.org/>.

2. OMIM

Mendelian Inheritance in Human (MIM) adalah kumpulan bahan observasional dan bibliografi dari ahli genetika dan biologi molekuler tentang kelainan genetik dan gen yang dilestarikan. *Online Mendelian Inheritance In Man* (OMIM), tersedia gratis di *World Wide Web* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>). OMIM menyediakan tinjauan teks bebas otoritatif tentang kelainan genetik dan lokus genetik untuk digunakan oleh mahasiswa, peneliti, atau praktisi. Data OMIM diambil dari literatur biomedis, dan ditulis oleh Dr. McKusick di Universitas Johns Hopkins dan rekan-rekannya. Setiap entri OMIM berisi ringkasan teks lengkap dari fenotipe gen dan gen, serta banyak tautan ke sumber gen lain seperti urutan DNA dan protein, tautan PubMed, basis data mutasi, nomenklatur gen yang disetujui, dan banyak lagi (Amberger et al., 2015).

2.5.3 Database Prediksi Protein Target

1. *Swiss Target Prediction*

Swiss Target Prediction adalah bagian dari inisiatif penting Institut Bioinformatika Swiss untuk menyediakan perangkat online untuk desain obat dengan bantuan komputer. *SwissTarget Prediction*, server web untuk memprediksi target molekul bioaktif secara akurat berdasarkan kombinasi ukuran kemiripan 2D dan 3D dengan ligan yang diketahui. Prediksi dapat dilakukan dalam lima organisme yang berbeda, dan prediksi pemetaan dengan homologi di dalam dan di antara spesies yang berbeda dimungkinkan untuk paralog dan ortolog yang dekat. *Swiss Target Prediction* dapat diakses di <http://www.swisstargetprediction.ch> (Gfeller et al., 2014).

2.5.4 Database Pencarian Aktivitas Biologis Senyawa Aktif

1. PASS Online

PASS Online adalah *database* yang memprediksi lebih dari 4000 jenis aktivitas biologis, termasuk dari sisi farmakologis, mekanisme aksi, toksisitas, interaksi dengan enzim metabolik dan transporter, efek pada ekspresi gen. Rumus kimia senyawa akan diperlukan untuk mendapatkan prediksi profil aktivitas biologis untuk senyawa (Filimonov et al., 2014).

Database ini dapat diakses melalui <http://www.way2drug.com/passonline/>.

Pengguna PASS Online dapat memperoleh prediksi dengan memilih rumus struktur suatu senyawa, seperti kode SMILES, atau dengan memasukkan rumus struktur langsung ke browser web. Efek farmakologis dan mekanisme aksi di mana probabilitas yang dihitung dari ekspresi aktif melebihi ambang probabilitas (pada dasarnya $P_a > P_i$). Pengguna dapat membatasi daftar ini hanya untuk jenis aktivitas dengan $P_a > 0,3$ atau $P_a > 0,7$ (Filimonov et al., 2014)

PASS Online memberikan prediksi lebih dari 4.000 aktivitas biologis dengan akurasi rata-rata 95%. Ini jauh lebih unggul dari sumber web lain yang juga memprediksi profil aktivitas biologis dari struktur senyawa organik seperti *ChemSpider*, *SuperPred* dan DRARCPI. . PASS Online saat ini memiliki lebih dari 10.000 pengguna terdaftar di 90 negara di seluruh dunia dan telah menerima prediksi untuk lebih dari 300.000 molekul (Filimonov et al., 2014).

2.5.5 Database Konstruksi Jejaring Molekular

1. Database Terkait Obat

a. STITCH

STITCH adalah alat pencarian dan server web yang menggabungkan sumber data yang berbeda dari 430.000 bahan kimia menjadi satu sumber daya yang mudah digunakan. Selain meningkatkan ukuran basis data,

STITCH telah menerapkan tampilan jaringan baru yang memberi pengguna kemampuan untuk melihat peningkatan afinitas bahan kimia dalam jaringan interaksi mereka. Hal ini memungkinkan pengguna untuk mendapatkan gambaran singkat tentang potensi efek bahan kimia pada mitra interaksi mereka. Untuk setiap organisme, STITCH menyediakan jaringan global, tetapi tidak semua protein memiliki pola ekspresi spesifik yang sama. Oleh karena itu, hanya interaksi tertentu yang dapat terjadi secara bersamaan. STITCH juga memiliki fungsi penyaringan untuk protein dan bahan kimia yang tidak terkait dengan jaringan tertentu (Szkarczyk et al., 2016). *Database* STITCH dapat diakses melalui <http://stitch.embl.de>.

2.5.6 Database Terkait Target

1. STRING

STRING adalah *database* interaksi protein-protein yang diketahui dan diprediksi. Interaksi ini mencakup hubungan langsung (fisik) dan tidak langsung (fungsional) yang diturunkan dari prediksi *in silico* dan interaksi yang dikumpulkan dari *database* (asli). Basis data STRING adalah salah satu dari beberapa sumber daya *online* yang digunakan untuk menyimpan data tentang protein dalam organisme. Server web yang umum digunakan termasuk *FunCoup*, *GeneMANIA*, *HumanBase/GIANT*, *IMP*, *IID*, *ConsensusPathDB*, dan *HumanNet*.

Semua konten dalam *database* STRING telah dihitung sebelumnya dan disimpan dalam *database* relasional dan dapat diunduh secara terpisah. Semua bukti interaksi yang berkontribusi pada jaringan tertentu diukur dan dievaluasi dan skor digabungkan menjadi "skor gabungan" akhir. Skor ini, pada skala 0 hingga 1, memberikan perkiraan kepercayaan STRING apakah hubungan yang diusulkan signifikan secara biologis, bersama dengan semua

bukti yang menyertainya. Setiap ikatan berfungsi sebagai penghubung antara dua protein non-identik, masing-masing milik lokasi yang berbeda dalam gen yang mengkode protein. STRING tidak membedakan antara varian penyambungan atau isoform protein pasca-translasi yang dikodekan pada lokus yang sama. Jika tidak, semua isoform dilipat dan ditampilkan sebagai protein kanonik tunggal yaitu, satu protein per lokus. Jaringan dan alat pengayaan STRING memungkinkan karakterisasi komprehensif daftar gen dan kumpulan data genom fungsional, serta pembuatan dan berbagi jaringan asosiasi protein khusus dan diperluas. Sumber daya STRING tersedia *online*, di <https://string-db.org/> (Szklarczyk et al., 2017).

2.5.7 Database Pathway

1. *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)*

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) adalah ensiklopedia gen dan genom. KEGG adalah database yang memberikan signifikansi fungsional untuk gen dan genom baik di tingkat molekuler dan lebih tinggi. Fungsi tingkat molekuler disimpan dalam *database knockout* (KEGG Orthology), di mana setiap *knockout* didefinisikan sebagai fungsi stereotaktik dari gen dan protein. Fungsi tingkat yang lebih tinggi direpresentasikan sebagai jaringan interaksi molekul, reaksi, dan hubungan dalam bentuk peta jalur KEGG, hierarki BRITE dan modul KEGG. KEGG memungkinkan Anda melihat data dari kategori sistem informasi *PATHWAY*, *BRITE* dan *MODULE*, basis pengetahuan referensi untuk memahami fungsi sistemik tingkat tinggi dari sel dan organisme, termasuk metabolisme, fungsi tubuh, dan penyakit manusia. KEGG dapat diakses melalui <http://www.kegg.jp/> atau <http://www.genome.jp/kegg/> (Kanehisa et al., 2019).

2. *PathBank*

PathBank berisi 110.234 jalur anotasi yang kaya, penuh warna, dan dapat dibaca mesin untuk 10 jenis organisme. Basis data saat ini berisi 78.488 senyawa berbeda (termasuk metabolit lain, obat-obatan dan xenobiotik), 8.993 protein berbeda dan menjelaskan lebih dari 176.535 reaksi dan interaksi berbeda. *PathBank* sendiri dapat di akses melalui www.pathbank.org,

Jalur *PathBank* dibagi menjadi dua kategori atau kelas besar: (i) Jalur Metabolit/Komponen dan (ii) Jalur Protein. Jalur Metabolit/Senyawa mengandung mayoritas (>50%) molekul kecil dibandingkan dengan protein sebagai entitas jalur. Jalur protein mengandung sebagian besar protein (biasanya >80%) dibandingkan dengan metabolit sebagai entitas jalur. *PathBank* terdapat 109836 jalur Metabolit/Senyawa dan 398 jalur Protein. Semua jalur memiliki deskripsi teks rinci yang memberikan ringkasan jalur atau proses yang digambarkan. Sebagian besar nama majemuk, singkatan, dan deskripsi ini diambil dari database seperti HMDB, *DrugBank*, YMDB, dll. Semua nama dan deskripsi protein terkait dengan UniProt. Selain itu, lebih dari 12.958 referensi berbeda (buku teks dan jurnal) digunakan untuk menghasilkan jalur di *PathBank* (Wishart et al., 2020).