

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ringkasan Tentang Tanaman

2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan



Gambar 2.1 Beluntas

Benua: Plantae

Spermatophyta, Div.

Angiosperms, a division

Dicotyledonae, Class

Bangsa : Compositales

Composition: Tribe

Pluta: Clan

Pluchea indica species

2.1.2 Taksonomi Tanaman

Pengobatan tradisional Indonesia sering menyerukan penggunaan tanaman beluntas. *Pluchea indica* adalah semak cemara dengan banyak cabang yang tingginya mencapai antara satu dan tiga meter. cabang yang berbentuk silinder, berkayu, dan gundul di ujungnya (tidak berbulu atau halus). Daunnya soliter dan berorientasi bergantian. Bentuknya lonjong hingga bulat telur, berukuran 2,5-8 cm × 1-5 cm, dan memiliki tepi bergerigi. Kelenjar pada kedua permukaan daun tidak mudah terlihat, dan ketika daun dihancurkan, mereka mengeluarkan bau aromatik. Tidak ada ketentuan dan tangkai daun pendek atau halus. Lima kepala sari, terletak lebih rendah di ovarium. Buah berwarna gelap, halus dengan lima tulang rusuk yang berbentuk silinder dan panjang 1 cm. (Horsten dan Raharjo, 2002)

2.1.3 Komponen Bahan kimia

Komponen kimia yang terdapat pada daun beluntas antara lain adalah alkaloid pada konsentrasi 0,316 persen, flavonoid pada kadar 4,18 persen, tanin pada kadar 2,351 persen, minyak atsiri pada kadar 4,47 persen, fenolat, asam klorogenat, natrium. , kalsium, magnesium, dan fosfor. Kandungan protein daun

beluntas berkisar antara 17,78-1902,2%, kandungan vitamin C 98,25 mg/100 g, dan kandungan karoten 2,55 g/100 g. (Rukmiasih, 2011).

2.1.4 Keuntungan

Tanaman yang dikenal sebagai *Pluchea indica* digunakan untuk mengobati peradangan, sakit pinggang, sakit maag, dan TBC (Kao et al., 2015). *Pluchea indica* meningkatkan nafsu makan dan membantu pencernaan selain digunakan sebagai obat bau badan, demam dan batuk (Putri dan Habib 2007). *Pluchea indica* memiliki beberapa keunggulan etnobotani, namun penelitian menunjukkan bioaktivitasnya sebagai obat luka, antikanker, antifertilitas, antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes mellitus.

2.1.5 Senyawa Metabolit Sekunder

Di bidang pengobatan secara spesifik, metabolit sekunder dipakai selaku kandidat obat ataupun senyawa penuntun (lead compound) untuk melangsungkan optimasi supaya mendapat senyawa yang lebih berpotensi dengan toksisitas minimum (Saifudin, 2014). *Pluchea Indica* memiliki kandungan senyawa seperti alkaloid, flavanoid, dan kuinon.

2.2 Ringkasan tentang Kanker

2.2.1 Pengertian Kanker

Sel-sel yang telah kehilangan kendali dan pertahanannya yang biasa, menyebabkan perkembangan sel yang tidak terkendali, inilah yang menyebabkan kanker. Beberapa jaringan organ dapat menjadi tempat awal kanker, yang kemudian dapat menyebar ke organ lain (Rahayu, 2021). Kanker adalah kata generik yang mengacu pada sejumlah besar penyakit yang berpotensi menghasilkan kanker, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (2009). Setiap area tubuh mungkin terkena kanker. Ungkapan "tumor ganas" dan "neoplasma" juga dapat diterima. Pertumbuhan sel-sel menyimpang baru yang melebihi apa yang dianggap normal adalah salah satu ciri yang membedakan kanker dari kelainan lainnya. Sel-sel ini kemudian dapat berpindah ke organ lain dan menyusup ke daerah tubuh lainnya. Istilah "metastasis" mengacu pada tindakan ini. Alasan paling umum untuk kematian terkait kanker adalah metastasis. National Cancer Institute (2009) menyatakan bahwa kanker adalah kondisi yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak normal yang berlangsung secara tidak terkendali dan berpotensi merusak jaringan di lingkungan terdekat..

2.2.2 Patofisiologi

Sekitar 300 gen mengandung mutasi yang terkait dengan kanker dan menyebabkan ketidakstabilan kromosom dan genom. Modifikasi ini akan berpengaruh pada pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali. Salah satunya adalah mutasi genetik pada gen BRCA1 atau BRCA2 yang sering ditemukan pada pasien kanker payudara. Gen BRCA adalah gen DNA yang mengatur perkembangan sel untuk memastikan fungsi seluler yang optimal. Gen BRCA dapat bermutasi menjadi gen penekan tumor BRCA1 dan BRCA2 dalam keadaan tertentu. BRCA1 adalah gen yang terlibat dalam memicu respons terhadap kerusakan DNA, mengaktifkan pos pemeriksaan siklus sel, dan/atau memperbaiki kerusakan DNA tipe double strand break (DSB). Keterlibatan BRCA2 adalah dalam respirasi DNA dengan mekanisme rekombinasi homolog, membantu memastikan bahwa sel-sel yang mengalami kerusakan DNA tidak melanjutkan ke siklus pembelahan sel. Kemampuan kedua gen ini untuk mengatur perkembangan dipengaruhi oleh mutasi kedua gen tersebut, yang meningkatkan potensi pertumbuhan sel yang tidak seimbang. Wanita yang merupakan pembawa BRCA1 dan BRCA2 memiliki peluang seumur hidup yang tinggi untuk didiagnosis menderita kanker, setidaknya untuk kanker payudara dan ovarium, dan risiko mereka terkena kanker payudara meningkat secara signifikan oleh mutasi gen herediter (Suryani, 2020).

Mutasi gen yang tidak diwariskan, seperti yang muncul pada gen HER2, juga dapat berkontribusi pada perkembangan kanker payudara. Kanker dengan ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 15% hingga 25% kanker payudara invasif dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk tetapi merespon dengan baik terhadap terapi bertarget HER2 (Cho, 2016). HER2 merupakan anggota keluarga reseptor human epidermal growth factor receptor (HER). HER telah lama dikaitkan dengan kanker. Ketika jalur pensinyalan HER diaktifkan, pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dapat terjadi. Keluarga HER terdiri dari 4 reseptor seluler yang terkait secara struktural, yang berinteraksi dalam banyak cara. Mereka termasuk HER1 (EGFR), HER2, HER3, dan HER4. HER1/EGFR, HER3, dan HER4 masing-masing berasosiasi dengan satu atau lebih ligan spesifik, sedangkan tidak ada ligan yang diketahui mengikat HER2 (Ménard et al., 2000).

2.2.3 Jenis Kanker

- Kanker Payudara

Jaringan payudara adalah tempat kanker payudara ganas berkembang. Kelainan ini mempengaruhi jaringan lemak payudara, jaringan ikat, saluran susu, dan kelenjar susu. Terdapat tiga faktor risiko utama kanker payudara, yaitu jenis kelamin perempuan, bertambahnya usia, dan memiliki riwayat keluarga yang terkena (Rahayu, 2010).

- Kanker Serviks

Rahim leher kenker (serviks) adalah tumor yang tumbuh pada bagian rahim yang paling jauh dari puncak vagina. Menyerang seorang wanita antara usia 35 dan 55. Sel skuamosa, yang melapisi serviks, bertanggung jawab atas perkembangan 90 persen kanker serviks. Sisanya 10 persen kasus disebabkan oleh sel-sel kelenjar yang memproduksi lender pada saluran serviks yang mengarah ke dalam kandungan (Rahayu, 2010).

- Kanker Paru-paru

Tumbuhannya sebagian besar terjadi pada epitel yang terletak pada dinding pohon bronkial. Terkadang, kanker paru-paru dapat berasal dari kanker yang berasal dari organ lain yang kemudian menyebar ke paru-paru. Pada tahap lanjut dari kanker, gejala yang muncul biasanya berupa nyeri dada, batuk, demam, suara serak, bahu nyeri, penurunan berat badan, dan sesak napas. Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa penyakit tersebut telah menyebar ke bagian tubuh lainnya (Rahayu, 2010).

- Kanker kolorektal

Seharusnya tidak mengherankan bahwa kanker adalah penyebab kematian kedua. pertama-tama muncul sebagai pembengkakan pada lapisan permukaan usus, kemudian pindah ke dinding usus. Kanker berpotensi menyebar ke jantung seseorang, dan getah kelenjar yang tidak jelas juga dapat menularkan penyakit (Rahayu, 2010).

- Leukemia, dll.

Adalah proliferasi kanker sel darah putih prekursor (sel darah putih (WBC)) di sumsum tulang, dan juga terakumulasi dalam darah tepi, sumsum tulang, dan jaringan tubuh lainnya.

(Rahayu, 2010).

2.2.4 Obat Terapi Kanker Payudara

• Anti HER2 (Trastuzumab)

Antibodi monoklonal yang disebut trastuzumab secara langsung menargetkan reseptor HER-2/neu. Pada pasien kanker payudara metastatik jauh dengan overekspresi HER-2, trastuzumab telah terbukti memiliki aktivitas an yang kuat (respons rata-rata adalah 30-35% pada pasien kanker payudara metastatik yang menerima trastuzumab sebagai pengobatan lini pertama). Ketika trastuzumab diberikan selain kemoterapi selama median follow-up 30 bulan, risiko kematian relatif berkurang sebesar 20%. Namun, doxorubicin tidak boleh digunakan bersamaan dengan itu karena akan membuat obat tersebut lebih bersifat kardiotosik. Pemberian anti-HER2 sering diindikasikan ketika:

1. CPI + 3 pasien dengan HER2 positif
2. Pasien dengan HER2 positif +2 dan IKAN + (Purwanto et al., 2014).

Trastuzumab merupakan jenis obat kanker yang merupakan antibodi monoklonal yang ditargetkan. Obat ini berfungsi dengan cara menempel pada reseptor HER-2, sehingga menghambat pertumbuhan sel-sel kanker. Trastuzumab akan berinteraksi dengan domain ekstraseluler dari protein HER-2. Penelitian klinis menunjukkan bahwa trastuzumab dapat meningkatkan tingkat harapan hidup bebas penyakit pada pasien kanker payudara yang sudah mencapai tahap metastasis (Wicaksana, 2018).

• Lapatinib

Antibodi monoklonal yang disebut lapatinib digunakan sebagai pengobatan lini kedua untuk kanker payudara yang kambuh setelah terapi trastuzumab. Ini mencegah fosforilasi tirosin kinase intraseluler. Lapatinib digunakan untuk mengobati kanker payudara yang mengekspresikan HER-1 dan HER-2 secara berlebihan karena memiliki kemampuan untuk memblokir kedua reseptor dalam sel. Lapatinib dan capecitabine sering dikombinasikan. Lapatinib memiliki sejumlah efek samping yang mungkin berbahaya, termasuk anoreksia, pneumonitis, diare, mual, muntah, dispepsia, dan ruam kulit. (2014) Purwanto dkk.

• Bevacizumab (Anti VEGF)

Antibodi monoklonal manusia yang disebut bevacizumab menargetkan protein VEGF, yang terlibat dalam angiogenesis. Pasien dengan kanker payudara yang mengekspresikan VEGF secara berlebihan akan mengalami kekambuhan

yang cepat dan umur yang lebih pendek. Penelitian fase II dalam uji klinis menunjukkan efektivitas tinggi dengan sedikit efek negatif. Studi klinis fase III menunjukkan tidak ada manfaat PFS untuk bevacizumab dibandingkan capecitabine (kelangsungan hidup bebas perkembangan). 26 Beberapa uji coba ECOG saat ini sedang dilakukan. Bevacizumab plus paclitaxel, ketika digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk kanker payudara stadium lanjut, telah menunjukkan peningkatan substansial secara klinis dalam tingkat respons dan waktu pemulihan. Satu percobaan (E2100) sedang mengevaluasi keuntungan dari kombinasi ini. Bevacizumab, trastuzumab, dan erlotinib sekarang sedang dipelajari dalam kombinasi. Beberapa uji coba juga menunjukkan manfaat dalam memperpanjang PFS ketika Anti VEGF (bevacizumab) digunakan untuk Kanker Payudara Tiga Negatif metastatik. Efek samping khusus Bevacizumab meliputi hipertensi, penyembuhan luka yang lambat, dan trombosis sedang. 27,28 Dalam hal ini, penggunaan bevacizumab stadium IV masih disetujui (Purwanto et al., 2014).

- m-TOR inhibitor

Aktivasi mTOR dalam pensinyalan intraseluler dikaitkan dengan resistensi terhadap pengobatan endokrin pada kanker payudara. Everolimus, obat anti-mTOR, ditambahkan ke pengobatan endokrin dalam penelitian baru-baru ini dan menunjukkan efektivitas anti-tumor. Everolimus dalam kombinasi dengan inhibitor aromatase meningkatkan kelangsungan hidup bebas kemajuan pada pasien positif reseptor hormon yang sebelumnya gagal dalam pengobatan inhibitor aromatase nonsteroid. Akibatnya, everolimus bersama dengan exemestane disarankan untuk pengobatan individu pascamenopause dengan reseptor hormon Her-2 positif tetapi negatif. Dalam hal ini, kanker stadium IV dengan peningkatan reseptor hormon positif tetap dievaluasi untuk terapi dengan everolimus (Purwanto et al., 2014).

2.2.5 Faktor Mempertaruhkan Kanker

Faktor genetika dan lingkungan bisa meningkat mempertaruhkan kejadian kanker. Mengikuti faktor alasan kanker (Ui, 2017) :

- Sejarah Keluarga

Genetika dapat menjadi faktor risiko untuk didiagnosis menderita kanker jika ditemukan mutasi pada sel.

- Faktor geografi dan Lingkungan

Karsinogen lingkungan yang paling umum adalah sinar matahari, sering tertangkap paparan sinar ultraungu bisa meningkat mempengaruhi didiagnosis kanker kulit.

- Usia

Secara umum, mendapatkan diagnosis kanker lebih mungkin terjadi seiring bertambahnya usia. Ini terjadi sebagai akibat dari penghambatan jaringan somatik, yang disebabkan oleh pertumbuhan neoplasma ganas.

- Makanan

Faktor risiko tambahan yang signifikan untuk kanker, terutama kanker yang melibatkan saluran pencernaan. Mengonsumsi makanan yang telah hangus atau diasamkan dapat meningkatkan kemungkinan terkena kanker.

- Mutasi

Mutasi adalah perubahan informasi yang terjadi dalam kode genetik sel. DNA dan RNA keduanya. Mutasi dapat dibagi menjadi mutasi gen dan mutasi kromosom berdasarkan variasi frekuensinya.

- Mutasi BRCA

Alasan paling umum dari kanker dada turun temurun adalah adanya mutasi genetika pada BRCA1 atau BRCA2. Kapan kondisi normal, gen ini memiliki peran penting di menjaga integritas genom dengan memperbaiki DNA untai g yang rusak melalui garis Rekombinasi Homolog Perbaikan (HRR) (Prabhavathi et al., 2020). Seseorang yang mengalami mutasi pada salah satu gen ini, berisiko 50% lagi tinggi menderita karena kanker dada (Rehder, 2009).

- Mutasi epidermis Faktor pertumbuhan reseptor

Epidermis Pertumbuhan Faktor reseptor (EGFR) adalah glikoprotein transmembran yang bertindak sebagai reseptor. Aktivasi protein tirosin kinase berikatan dengan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan akan mentransduksi sinyal proliferasi, sel diferensial, sel ekspresi, dan sel perkembangan. Ada empat protein pada EGFR, dan adalah sebagai berikut: 1) EGFR/Her-1/erbB1, 2) Her-2/neu, 3) Her-3/erbB3, dan Her-4/erbB4. Her-2 dikaitkan dengan tingkat ekspresi kanker yang tinggi. Pertumbuhan sel yang tidak terkontrol merupakan hasil dari mutasi pada gen her-2. Reaksi Her-2 yang terlalu aktif dikaitkan dengan peningkatan risiko pengembangan kanker stadium dan

metastasis dari berbagai kanker, termasuk kanker payudara dan kanker serviks (Spirit, 2017).

- Mutasi P53

Dikenal sebagai gen supresor tumor. P53 memiliki mekanisme sebagai kontrol sel, apoptosis, menghentikan siklus sel, memperbaiki DNA dan menghambat angiogenesis (Arifin, 2018). Mutasi P53 diketahui alasan prognosa buruk pada banyak kasus kanker. Selama perkembangan kanker, reseptor p53 yang bermutasi telah kehilangan fungsinya sebagai penindas tumor dan apoptosis.

2.2.6 Manifestasi Klinis Kanker

Gejala klinis kanker bervariasi tergantung pada jenis dan lokasi tumbuhnya kanker (Rahayu, 2010).

- Menyakitkan

Terjadi sebagai akibat dari tekanan dari peningkatan massa kanker ke jaringan sekitar, menyebabkan rasa sakit yang parah. Sakit ringan tidak menjamin kanker Tidak mengembangkan dan sebaran.

- Berdarah

Pendarahan disebabkan oleh kanker yang membesar yang menyerang pembuluh darah sekitarnya. Lokasi perdarahan menunjukkan lokasi kanker.

- Hilang Berat Tubuh dan Lelah

Kanker yang menderita seseorang bisa sebab hilang berat tubuh dan kelelahan, yang bisa bertambah buruk seiring pertumbuhan sel kanker. Dalam kasus lain, penurunan berat badan dapat terjadi meskipun nafsu makan bagus.

- Pembengkakan Kelenjar Getah Jernih

Getah bening bisa menjadi organ pertama yang terpengaruh oleh kanker menyebar, membuatnya bengkak, keras dan kenyal. Mudah diangkat pada fase awal kanker.

- Depresi

Pasien yang mengalami kanker dapat mengalami depresi karena beberapa faktor seperti gejala fisik dari penyakitnya, kondisi psikologis pasien, atau perasaan kehilangan kebebasan. Ada kemungkinan bahwa kanker dapat menghasilkan zat tertentu yang secara langsung mempengaruhi otak dan menyebabkan terjadinya depresi pada pasien

- Gejala Neurologis dan Berotot

Perkembangan kanker dapat menekan saraf dan otot, yang akan mengakibatkan perubahan sensasi dan kelemahan otot.

- Gejala Pernafasan

Seseorang yang menderita kanker mungkin mengalami sesak napas, batuk, atau radang paru-paru sebagai akibat dari kanker yang menekan atau menghalangi struktur di dalam tubuhnya. Ada juga kemungkinan bahwa kemacetan akan terjadi sebagai akibat dari efusi pleura yang besar.

2.3 Farmakokinetik Obat

Setelah keluar dari bentuk sediaannya, obat akan menyerap ke dalam jaringan di sekitar atau ke seluruh tubuh. Meskipun berbeda-beda pada setiap pasien, distribusi dan penghilangan obat dalam tubuh dapat dijelaskan dengan model matematika dan statistik. Farmakokinetik adalah bidang studi yang mengkaji bagaimana obat diserap, didistribusikan, dan dikeluarkan dari tubuh, termasuk metabolisme dan pengeluarannya (Shargel, 2015).

2.3.1 Absorpsi

Mekanisme kerja obat dalam tubuh melalui empat proses yang disebut ADME: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eliminasi. Absorpsi adalah proses penyerapan obat dari lokasi pemberiannya dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Banyak faktor yang mempengaruhi kemampuan absorpsi suatu obat, seperti bentuk dan formulasi sediaan, ukuran dan bentuk partikel obat, serta kondisi fisiologis tubuh, seperti vaskularisasi di tempat absorpsi, keasaman lambung. Absorpsi adalah proses berpindahnya partikel obat dari gastrointestinal ke cairan tubuh. Sebagian besar obat diabsorpsi di pencernaan yaitu pada usus halus (permukaan vili mukosa). Pada usus halus terdapat enzim pencernaan yang memiliki fungsi merusak obat yang mengandung protein (insulin dan hormone pertumbuhan). First-pass hepatic ketika obat tidak mampu masuk ke sirkulasi sistemik hanya masuk kedalam hati lewat lumen. Obat dimetabolisme menjadi bentuk yang tidak aktif di hati. Absorpsi dengan kelarutan kecil menunjukkan ketersediaan hayati rendah (Zaini et al., 2011).

Proses penyerapan obat bervariasi tergantung rute pemberiannya, antara lain oral (mulut), sublingual (lidah bawah), rektal (anal), dan beberapa parenteral (intradermal, intramuskular, subkutan, dan intraperitoneal). Penting untuk diperhatikan pada pemberian secara oral, dimana tempat absorpsi utama obat adalah usus halus yang memiliki luas permukaan sangat luas. Pada

saluran cerna, absorbs dipengaruhi oleh beberapa factor, diantaranya adalah bentuk dari sediaan, cara pemberian, sifat fisika-kimia, faktor biologis, serta faktor-faktor lainnya (Nugroho, 2012)

2.3.2 Distribusi

Distribusi adalah proses penyebaran obat keseluruh tubuh. Luasnya penyebaran tergantung pada sifat fisikokimia obat, misalnya kelarutab dalam lipid dan ikatan dengan protein plasma/jaringan(Elly wahyudin,2020).Sistem peredaran darah digunakan untuk mengangkut obat-obatan atau bahan kimia aktif, yang kemudian menyebar ke seluruh tubuh. Untuk menjaga keseimbangan dengan sirkulasi sistemik, proses awal obat atau bahan obat akan masuk ke dalam darah ke jaringan atau organ yang memiliki perfusi darah tinggi, seperti hati, ginjal, jantung dan paru-paru. Obat kemudian diangkut ke jaringan dengan perfusi yang buruk, seperti jaringan adiposa, tulang, kulit, otot, dan jaringan ikat. Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi obat meliputi sifat obat, fitur jaringan, aliran darah, dan ikatan obat dengan protein. (2010) Sinaga.

2.3.3 Metabolisme

Tidak diragukan lagi bahwa setiap obat yang diminum akan melalui proses farmakokinetik yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. 25 Organ utama untuk metabolisme obat adalah hati. Untuk dapat dieliminasi oleh ginjal, empedu, atau paru-paru, sebagian besar obat (asam lemah atau basa lemah lipofilik) harus terlebih dahulu mengalami proses metabolisme atau biotransformasi obat di hati, yaitu di retikulum endoplasma (mikrosom) dan di sitosol. (Sharif A et al., 2008).

Reaksi fase I (oksidasi, reduksi, dan hidrolisis) dan reaksi fase II membentuk proses metabolisme obat (reaksi konjugasi). Reaksi fase II adalah reaksi konjugasi dengan substrat endogen seperti asam glukuronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, dan akibatnya obat hampir selalu menjadi tidak aktif. Reaksi fase I mengubah obat menjadi lebih polar dan mudah diekskresikan, sehingga menjadi tidak aktif, lebih aktif, atau kurang aktif. Hanya reaksi fase I, hanya reaksi fase II, atau reaksi fase I kemudian reaksi fase II yang dimungkinkan untuk obat (Reksodiputro H et al., 2014).

Uraian yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P-450 (CYP) monooksigenase dalam retikulum endoplasma (mikrosom) hati, merupakan proses primer dalam

proses metabolisme fase I yang paling signifikan. Hanya segelintir dari sekitar lima puluh jenis isoenzim CYP yang aktif pada manusia—CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP1A2, dan CYP2E1—yang penting untuk metabolisme obat. 27, 29 Enzim sitokrom P450 yang paling umum adalah CYP3A4. memetabolisme sebagian besar (50%) obat dan berlimpah di hati dan usus. Akibatnya, enzim CYP3A4 sangat penting untuk metabolisme lintas pertama dan pembersihan banyak obat (Reksodiputro H et al., 2014).

Langkah kunci dalam reaksi fase II adalah glukuronidasi menggunakan enzim UDP-glukoronil-transferase (UGT), yang banyak ditemukan di jaringan ekstrahepatik tetapi juga terjadi di mikrosom hati (usus halus, ginjal, paru-paru, kulit). Dalam sitoplasma, proses konjugasi lebih lanjut (asetilasi, sulfasi, konjugasi dengan glutathione) terjadi. (2006) Kee & Hayes.

2.3.4 Ekskresi

Agar suatu obat tidak menimbulkan dampak negatif bagi tubuh, ekskresi adalah proses perpindahan obat dari sirkulasi sistemik (darah) ke organ ekskresi (toksik). Hati, paru-paru, dan kulit adalah beberapa organ yang terlibat dalam proses ekskresi. Ginjal adalah organ kunci untuk proses ekskresi, dan obat dieliminasi melalui urin (Febrianti, 2019).

Untuk meningkatkan kualitas hidrofilik obat, gugus -OH dan -COOH ditambahkan ke molekul zat selama proses biotransformasi. Zat lipofilik dan bahan kimia yang tidak terionisasi akan dikeluarkan lebih lambat. Obat atau senyawa obat yang tertelan dibuang melalui urin; biasanya, metabolitnya diekskresikan melalui urin. Obat-obatan atau komponen terapeutik dapat diekskresikan melalui kulit, di mana keringat melepaskannya, paru-paru, di mana respirasi menghembuskannya, seperti obat-obatan yang mudah menguap seperti alkohol, dan melalui empedu, yang mengeluarkan hati (Tjay & Rahardja, 2007).

2.3.5 Drug-likeness

Drug-likeness merupakan istilah kualitatif yang diterapkan dalam desain obat yang berkaitan dengan faktor-faktor seperti bioavailabilitas. Konsep ini dapat diperkirakan dari struktur molekul zat tersebut, bahkan sebelum disintesis dan diuji. Molekul yang memiliki kemiripan dengan obat umumnya memiliki sifat-sifat seperti:

- Kelarutan dalam air dan lemak, obat yang diberikan secara oral harus melewati lapisan usus setelah dikonsumsi, dibawa dalam darah dan menembus membran sel berbasis lipid untuk mencapai bagian dalam sel. Senyawa model untuk membran sel lipofilik adalah 1-oktanol (hidrokarbon lipofilik), sehingga logaritma dari koefisien partisi oktanol-air, yang dikenal sebagai LogP, digunakan untuk memprediksi kelarutan obat oral potensial. Koefisien ini dapat diukur secara eksperimental atau diprediksi secara komputasi, dalam hal ini kadang-kadang disebut "cLogP".
- Potensi pada target biologis. Potensi tinggi (nilai pIC50 tinggi) adalah atribut yang diinginkan dalam kandidat obat, karena mengurangi risiko non-spesifik dan *off target*. Potensi tinggi juga memungkinkan untuk dosis total yang rendah, yang dapat menurunkan resiko efek samping.
- Efisiensi ligan dan efisiensi lipofilik.
- Berat molekul: Semakin kecil semakin baik, karena mempengaruhi difusi obat secara langsung. Sebagian besar obat di pasaran memiliki berat molekul antara 200 dan 600 Dalton (Utrecht, 2007).

2.4 Reseptor HER2

Keluarga reseptor human epidermal growth factor receptor (HER) memainkan peran penting dalam patogenesis beberapa jenis kanker manusia. Reseptor ini mengontrol pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, dan diferensiasi melalui beberapa jalur transduksi sinyal serta berpartisipasi dalam proliferasi dan diferensiasi sel. Keluarga ini terdiri dari empat anggota utama, yaitu HER-1, HER-2, HER-3, dan HER-4, atau dikenal juga dengan ErbB1, ErbB2, ErbB3, dan ErbB4. Keempat reseptor HER terdiri dari situs pengikatan ligan ekstraseluler yang kaya sistein, segmen lipofilik transmembran, dan domain intraseluler dengan aktivitas katalitik tirosin kinase. Reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR, ErbB1, dan HER1) adalah jenis reseptor tirosin kinase pertama yang ditemukan pada tahun 1978 oleh Carpenter dan rekannya di Vanderbilt University, AS. Sementara itu, Neu oncogene (juga dikenal sebagai HER2, ErbB2, atau p185) ditemukan oleh sekelompok ilmuwan di Massachusetts Institute of Technology, Rockefeller, dan Universitas Harvard. Reseptor HER2 merupakan glikoprotein transmembran 185 kD yang terdiri dari 1255 asam amino dan terletak di lengan panjang kromosom manusia nomor 17 (17q12). HER2 dihasilkan oleh gen Erb-b yang bertanggung

jawab atas virus eritroblastosis unggas. Ekspresi HER2 terdapat di banyak jaringan dan berperan dalam pertumbuhan sel dan terjadinya tumorigenesis yang berlebihan atau tidak terkontrol.(Iqbal and Iqbal, 2014).

HER2 Pada Kanker Payudara

HER2 diekspresikan secara berlebihan pada 15-30% kanker payudara invasif, yang memiliki implikasi prognostik dan prediktif. Kanker payudara dapat memiliki hingga 25-50 salinan gen HER2, dan peningkatan hingga 40-100 kali lipat protein HER2 yang menghasilkan 2 juta reseptor yang diekspresikan pada permukaan sel tumor. Bahkan estrogen, yang bekerja melalui aktivitas nongenomik reseptor estrogen (ER) di luar nukleus, telah terbukti mengaktifkan pensinyalan HER2. Bentuk menyimpang dari HER2 (dikenal sebagai p95), tidak memiliki domain ekstraseluler, ditemukan pada beberapa kanker payudara. p95 secara konstitutif aktif dan menyebabkan resistensi terhadap trastuzumab yang membutuhkan domain ekstraseluler HER2 untuk mengikat. Untuk alasan yang sama, p95 tidak terdeteksi oleh antibodi yang menargetkan domain ekstraseluler.

Ekspresi HER2 dipelajari pada 704 kanker payudara node-negatif dan ditemukan bahwa wanita dengan kanker payudara dengan ekspresi HER2 berlebih memiliki risiko kekambuhan 9,5 kali lebih besar daripada mereka yang kanker payudaranya memiliki ekspresi normal ($P = 0,0001$). Analisis berbagai subkelompok menunjukkan bahwa peningkatan risiko kekambuhan meluas di beberapa subkelompok pasien kanker payudara node-negatif. Seshadri dkk, dalam penelitian mereka terhadap 1056 pasien dengan kanker payudara Stadium I-III menemukan bahwa amplifikasi HER2 3 kali lipat atau lebih besar dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas penyakit yang secara signifikan lebih pendek ($P = 0,0027$). Amplifikasi HER2 juga berkorelasi signifikan dengan stadium patologis penyakit, jumlah kelenjar aksila dengan tumor, tipe histologis, dan tidak adanya reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PgR). Bukti menunjukkan bahwa amplifikasi HER2 adalah peristiwa awal tumorigenesis payudara manusia (Iqbal & Iqbal, 2014).

2.4.1 Jenis Ikatan Obat dengan Protein Target

2.4.1.1 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang paling kuat. Secara umum mempunyai nilai stabilitas -40 sampai -110 Kkal/mol. Ikatan kovalen jarang terlibat

dalam pembentukan ikatan antara obat dengan reseptor, kecuali dengan enzim dan DNA. (Siswandono & Soekardjo, 2017).

2.4.1.2 Interaksi Ionik (Elektrostatik)

Obat dan reseptor akan saling tarik-menarik (berinteraksi) karena adanya muatan yang berlawanan. Interaksi ionik berlangsung secara efektif pada jarak yang lebih jauh dari pada yang dipersyaratkan untuk tipe interaksi yang lain dan interaksi ini berlangsung lebih lama. Suatu interaksi ionik yang sederhana mempunyai nilai $\Delta G^0 = -5$ Kkal/mol. Bila interaksi ionik diperkuat oleh interaksi lain yang secara simultan terjadi maka interaksi ionik menjadi lebih kuat ($\Delta G^0 = -10$ Kkal/mol) dan berlangsung lebih lama. (Siswandono & Soekardjo, 2017).

2.4.1.3 Interaksi ion dipol dan dipol dipol

Sifat elektronegatifitas dari atom-atom seperti oksigen, nitrogen, sulfur, dan halogen yang lebih besar dibandingkan elektronegatifitas dari atom karbon akan berpengaruh terhadap ikatan obat dengan reseptor. Ikatan C-X (X adalah atom-atom elektronegatif) yang terdapat pada obat maupun yang terdapat pada reseptor akan mengakibatkan distribusi elektron yang tidak simetris. (Siswandono & Soekardjo, 2017).

2.4.1.4 Ikatan hidrogen

Ikatan Hidrogen merupakan ikatan yang unik karena hanya atom hidrogen yang dapat mengemban muatan positif pada pH fisiologis sembari masih terikat secara kovalen dalam molekul dan atom hidrogen merupakan atom yang cukup kecil untuk berdekatan dengan atom elektronegatif kedua. Kekuatan ikatan hidrogen berhubungan dengan konstanta Hammett σ . Ikatan hidrogen mempunyai nilai $\Delta G^0 = -1$ sampai -7 Kkal/mol tetapi biasanya berada pada rentang -3 sampai -7 Kkal/mol. Ada dua macam ikatan hidrogen yaitu ikatan hidrogen intramolekuler dan ikatan hidrogen intermolekuler. Ikatan hidrogen intramolekuler lebih kuat dibanding ikatan hidrogen intermolekuler. (Siswandono & Soekardjo, 2017).

2.4.1.5 Ikatan Hidrofobik

Bila ada dua buah gugus nonpolar seperti gugus lipofilik pada suatu obat dan gugus non polar pada reseptor yang masing-masing dikelilingi oleh molekul air, saling mendekat satu dengan yang lain maka molekul air ini akan menjadi kacau dalam usaha untuk bergabung dengan molekul air yang lain. Peningkatan kekacauan molekul air akan meningkatkan entropi yang berakibat pada menurunnya energi bebas yang menstabilkan kompleks obat-reseptor. Stabilisasi

yang dilakukan untuk menjaga stabilitas kompleks obat-reseptor 20 akibat menurunnya energi bebas kompleks obat-reseptor disebut dengan interaksi hidrofobik. Interaksi ini bukan merupakan gaya atraktif dari dua gugus nonpolar "yang larut" satu dengan yang lainnya tetapi lebih merupakan kompensasi dari turunya energi bebas gugus nonpolar karena meningkatnya entropi dari molekul air yang mengelilinginya. (Siswandono & Soekardjo, 2017)

2.5 Jenis Metode In Silico

Mirza (2019) mengatakan bahwa pengenalan molekuler dan jenis algoritma yang digunakan dalam silico dapat digunakan untuk mengelompokkan studi in silico ke dalam jenis yang berbeda. Antara lain menjadi dua formasi.

- Structure by Design

Pemodelan yang berfokus pada gagasan bahwa ligan dan makromolekul harus berjalan bersama seperti gembok dan kunci. Menyiapkan percobaan ini untuk menunjukkan bagaimana mengetahui energi interaksi antara ligan dan target yang strukturnya sudah diketahui. Sebagian besar waktu, metode ini digunakan pada target yang memiliki data yang cukup dan resolusi yang cukup tinggi. (Sliwoski, 2014).

- Ligands by Design

Pemodelan dengan menganggap itu ligan yang ditambahkan memiliki aktivitas yang serupa dengan menggabungkan yang memiliki diadakan tes oleh in vivo maupun invitro. Pemodelan ini juga dikenal dengan istilah homologi struktur ligan dan Struktur Kuantitatif-Aktivitas Hubungan (Sliwoski, 2014).

2.6 Perangkat Lembut dan Database Pendukung Uji In Silico

Menemukan informasi yang Anda butuhkan dibuat sederhana dengan menggunakan internet. Informasi di Internet dapat berasal dari orang pribadi maupun bisnis afiliasi. Database adalah tempat penyimpanan informasi. Ada jumlah informasi yang sangat memadai mengenai bahan kimia yang dapat diakses secara online, antara lain :

- Dr Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database

PenggunaanDr.Duke(<https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search/list>) bisa mempermudah Cari informasi tentang isi bahan kimia, Cari struktur tanaman dan bioaktivitas yang berisi di tanaman (Duke, 2016).

- PubChem

PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> menyediakan mengakses membuka untuk informasi tentang zat kimia dan fungsi biologisnya. Basis data zat terdiri dari informasi kimia yang dilaporkan oleh penyedia data individu ke PubChem, dan database gabungan menyimpan struktur kimia khusus yang diekstraksi dari basis data zat (Kim et Al., 2016).

- Swiss ADME

Bagian penting di penemuan dan perkembangan obat adalah Melakukan Studi DMPK (metabolisme obat dan farmakokinetik), yang sering disebut sebagai studi ADMET (penyerapan, distribusi, metabolisme, eliminasi dan toksisitas). Inisiasi awal absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) penyaringan memiliki oleh dramatis lebih rendah proporsi menggabungkan yang gagal di uji klinis. Tujuan utama ADME praklinis adalah untuk menghilangkan kandidat obat yang lemah pada tahap awal pengembangan obat, yang izinkan sumber kekuasaan terfokus pada calon obat potensi (Roshan & Ravindranath, 2019). Perangkat yang bisa buat itu mudah di penyaringan ADME adalah menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>)

- Switzerland Target Forecast

Swiss Target Ramalan (<http://www.swisstargetprediction.ch>), mampu memprediksi bagaimana suatu senyawa akan berinteraksi dengan reseptor target berdasarkan seberapa mirip strukturnya (structure-based similarity) Di antara struktur yang ingin kita gunakan untuk memprediksi target (struktur kueri), ada obat dan struktur yang disetujui FDA yang bukan obat yang telah dipelajari secara in vitro dan in vivo. Studi Target molekul penting untuk menemukan efek samping fenotipikal atau kemungkinan cross-linking yang disebabkan oleh biomolekul kecil (Keiser et al., 2007; Gfeller et al., 2014).

- Protein Database

PDB bertujuan untuk menempatkan mengumpulkan dan mengintegrasikan informasi. Mengumpulkan data PDB berasal dari literatur ilmiah, gen organisme yang memiliki disalin ke di data komputasi, analisis transkripsi kurir RNA (mRNA) dan mRNA-protein complex (mRNP), deteksi pemilihan sinyal di antara genom (Berman et Al., 2002).

- Vina auto dock

Vina auto dock merupakan program Gratis mengakses di melakukan perkaitan molekul. Dirancang dan terapan oleh dr. oleg Trott pada Molekuler Graphics Lab , bertempat di Scripps Research Institute . Akurasi pengikatan di mode ramalan dok otomatis vina memiliki sungguh-sungguh meningkat dibandingkan dengan dok otomatis 4, terbukti dari uji yang memiliki diadakan momen perkembangan dok otomatis 4 (HAI. Trott, 2010). Ukuran kotak default, yang ditentukan berdasarkan koordinat ligan asli yang berinteraksi dengan protein yang diinginkan dalam struktur percobaan, sering digunakan saat menghubungkan molekul menggunakan Vina. Namun, tidak seperti struktur kimia, koordinat dari 30 ligan yang terikat tidak selalu diketahui.

Indikasi ukuran molekul dan distribusi massa adalah Radius Girasi (R_g), yang merupakan pengukuran keduanya. Misalnya, statistik menunjukkan hubungan antara R_g dan tingkat struktur protein protein (Jacques dan Trehwella., 2010; Lobanov, et al., 2008).

- Discovery Studio

BIOVIA Discovery Studio menyatukan lebih dari 30 tahun penelitian peer-to-peer tinjauan dan kelas dunia ke dalam teknik in silico seperti mekanika molekuler, perhitungan energi gratis, pengembangan bioterapi dan penelitian umum lainnya. Alat pemrograman ini mengizinkan peneliti untuk penuh arti lagi detail tentang protein dan menganalisis temuan terapi molekul kecil dan besar menggunakan peralatan menyelesaikan di dalamnya, dari Target PENGENAL ke Optimasi yang lagi ke atas (Biovia, 2021).

- Avogadro

Avogadro dikembangkan untuk mengedit dan visualisasi molekul canggih yang dapat digunakan lintas platform dalam domain ilmu material, pemodelan molekul, bioinformatika, dan pemrosesan kimia. Avogadro bisa melakukan rendering yang fleksibel dan berkualitas tinggi , dan membangun struktur bahan kimia yang dapat dilkan. Menggunakan umum aplikasi ini termasuk membangun struktur molekul, mengedit file , dan menganalisis output dari berbagai bentuk kimia komputasi. Dengan menggunakan format file CML sebagai Tipe dokumen asli, Avogadro mencoba untuk meningkat aksesibilitas berbagai Tipe data kimia.