

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN INGGU (*Ruta graveolens* Linn)
DAN DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* Linn)
TERHADAP PROTEIN TARGET KANKER
PAYUDARA (*Carcinoma mammae*)**



Oleh :

**Cantika Husna Novera
26206196A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN INGGU (*Ruta graveolens* Linn)
DAN DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* Linn)
TERHADAP PROTEIN TARGET KANKER
PAYUDARA (*Carcinoma mammae*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Cantika Husna Novera
26206196A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN INGGU (*Ruta graveolens* Linn) DAN
DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* Linn) TERHADAP
PROTEIN TARGET KANKER PAYUDARA (*Carcinoma Mammae*)**

Oleh :

Cantika Husna Novera

26206196A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 02 Juli 2025

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,

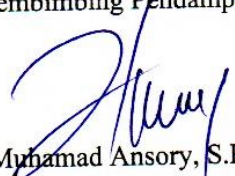


Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm

Pembimbing Utama


Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping


Hery Muhammad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Penguji:

1. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc.
2. apt. Dwi Ningsih, M.Farm.
3. apt. Fransiska Leviana S.Farm., M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.


1.....


2.....


3.....


4.....

PERSEMBAHAN

"Pilihan yang kita buat mungkin tidak sempurna, tapi bukan berarti tidak akan ada yang bisa kita lakukan". -Min Yoongi-

Dengan mengucapkan segala Puji dan syukur kepada Allah SWT atasterselesaikannya tugas akhir dalam menempuh gelar sarjana (S1), saya mengucapkan banyak terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang selalu memberikan petunjuk dan bimbingan yang menyertai sepanjang hidup.
2. Kedua orang tua saya yang selalu memberikan yang terbaik bagi putrinyadalam setiap proses perjalanan hidup
3. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si dan Bapak Hery Muhamad Ansory S.Pd., M.Sc. yang telah membimbing dan selalu memberikan semangat serta motivasi yang membangun selama proses menyelesaikan tugas akhir
4. Teman-teman seperjuangan yang selama ini banyak memberikan semangat dan bantuan
5. Universitas Setia Budi yang telah memberikan kesempatan saya dalam menimba ilmu dan pengalaman yang berharga
6. Dan seluruh pihak dan instansi terkait yang telah berjasa atas terselesaikannya tugas akhir penulis

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 20 Juli 2025

Penulis



Cantika Husna Novera

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah S.W.T yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**NETWORK PHARMACOLOGY DAUN INGGU (*Ruta graveolens* L.) DAN DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale* L.) TERHADAP PROTEIN TARGET KANKER PAYUDARA (*Carcinoma mammae*)**” dengan lancar. Penulisan ini dilakukan bertujuan sebagai salah satu syarat dalam pencapaian gelar Sarjana Farmasi di Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini mendapat banyak bantuan dan dukungan dari berbagai pihak guna tersusunnya skripsi ini, oleh sebab itu perkenankan penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Djoni Taringan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Bapak Dr. apt. Iswandi S.Si., M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan, bimbingan, dan motivasi yang membangun kepada penulis sehingga dapat tersusunnya skripsi ini.
4. Bapak Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc., selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan, bimbingan, dan motivasi yang membangun kepada penulis sehingga dapat tersusunnya skripsi ini.
5. Dewan penguji yang telah memberikan saran dan masukan untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. Kedua orang tua saya, Bapak Madiman, S.E., dan Ibu Sity Fauzanah, S.H., yang selalu memberikan dukungan secara moril maupun materi dan pengorbanannya selama penulis menempuh pendidikannya hingga sejauh ini.
7. Keempat kakak saya (Mas Ardy, Mbak Ghea, Mas Bondan, Mbak Manda) yang selalu memberikan motivasi, dukungan, semangat, dan doa-doa yang telah kalian berikan kepada adik kecil kalian ini.
8. Diriku sendiri, terimakasih sudah mau berjuang dengan semua tantangan walaupun dengan terseok-seok. Proses ini adalah bukti

bahwa aku mampu menghadapi segala rintangan, dengan adanya karya kecil ini adalah bentuk apresiasi atas dedikasi dan semangat yang telah membawaku hingga titik ini dan bekalku kelak untuk meraih mimpi selanjutnya yang lebih besar dan lebih indah.

9. Teman BBK (Mbak Indah, Salwa, Ilalang) terimakasih sudah selalu hadir dalam setiap perjalanan hidup penulis, selalu memberikan dukungan dan tak lupa menghibur serta memberikan motivasi kepada penulis.
10. Teman skripsi seperjuangan (Putri, Alvina, Suci, Zyenot, Oktavian) yang selalu menjadi penyemangat dikala lelah, yang selalu mengingatkan untuk tidak menyerah, yang selalu ada saat dibutuhkan, dan selalu membersamai hingga akhir. Terimakasih atas segalanya, skripsi ini adalah bukti bahwa kita bisa meraih mimpi kita masing-masing. See u on top guys <3.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan oleh karena itu kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan semua pembacanya serta dapat menjadikan pengembangan penelitian terkait.

Surakarta, 20 Juli 2025
Penulis

Cantika Husna Novera

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
INTISARI.....	xix
ABSTRACT	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Daun Inggu.....	4
1. Kandungan senyawa	4
1.1. Flavonoid.....	4
1.2. Furanokumarin.	5
1.3. Lakton kumarin.	5
1.4. Flavonol.....	6
1.5. Alkaloid.	6
1.6. Minyak atsiri.....	7
2. Aktivitas farmakologi	7
B. Daun Jambu Mete	7
1. Kandungan senyawa	8
1.1. Fenolik.....	8
1.2. Flavonoid.....	9
1.3. Tanin.	10
1.4. Minyak atsiri.....	10
2. Aktivitas farmakologi	10
C. Kanker Payudara (<i>Carcinoma Mammae</i>)	11
1. Definisi.....	11
2. Patofisiologi	11

D.	<i>Pathway Disease Kanker Payudara</i>	12
1.	<i>Estrogen signaling pathway</i>	14
2.	<i>MAPK signaling pathway</i>	15
3.	<i>PI3K-Akt signaling pathway</i>	16
4.	<i>p53 signaling pathway</i>	17
5.	<i>Notch signaling pathway</i>	18
6.	<i>Wnt signaling pathway</i>	20
E.	<i>Obat Kanker Payudara</i>	21
1.	<i>Terapi hormonal</i>	21
2.	<i>Anti-HER2</i>	22
3.	<i>Kemoterapi</i>	22
4.	<i>Terapi target</i>	22
F.	<i>Protein Target Kanker Payudara</i>	23
G.	<i>Network Pharmacology</i>	31
H.	<i>Perangkat Lunak dan Web server</i>	33
1.	<i>KEGG pathway</i>	33
2.	<i>PubChem</i>	33
3.	<i>KNAPSAcK</i>	34
4.	<i>Uniprot</i>	34
5.	<i>SwissTargetPrediction</i>	34
6.	<i>Super-Pred</i>	35
7.	<i>STRING</i>	35
8.	<i>STITCH</i>	36
9.	<i>SEA</i>	36
10.	<i>Venny 2.1.0</i>	36
11.	<i>Cytoscape versi 3.10.2</i>	37
I.	<i>Landasan Teori</i>	37
J.	<i>Keterangan Empiris</i>	38
BAB III	<i>METODE PENELITIAN</i>	40
A.	<i>Populasi dan Sampel</i>	40
B.	<i>Variabel Penelitian</i>	40
1.	<i>Identifikasi variabel utama</i>	40
2.	<i>Klasifikasi variabel</i>	40
3.	<i>Definisi operasional variabel utama</i>	41
C.	<i>Bahan dan Alat</i>	42
1.	<i>Bahan</i>	42
2.	<i>Alat</i>	42
D.	<i>Jalannya Penelitian</i>	42

1.	Identifikasi protein dan gen target	42
2.	Identifikasi interaksi protein-protein target	43
3.	Validasi nama gen.....	43
4.	Skrining zat aktif terhadap protein target	43
5.	Prediksi protein target dari senyawa bioaktif.....	44
5.1.	<i>Stitch</i>	44
5.2.	<i>SwissTargetPrediction</i>	44
5.3.	<i>Similarity ensemble approach</i> (SEA).	45
5.4.	<i>Super-PRED</i>	45
6.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	45
E.	Skema Jalannya Penelitian.....	47
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
A.	Hasil Penelitian	48
1.	Identifikasi interaksi protein-protein target	48
1.1.	AKT1 (<i>RAC-alpha serine/threonine-protein kinase</i>).	48
1.2.	APC (<i>Adenomatous polyposis coli protein</i>).	51
1.3.	AR (<i>Androgen receptor</i>).	53
1.4.	ARAF (<i>Serine/threonine-protein kinase A-Raf</i>)..	55
1.5.	BAX (<i>Apoptosis regulator BAX</i>).	56
1.6.	BRCA1 (<i>Breast cancer type 1 susceptibility protein</i>).	58
1.7.	BRCA2 (<i>Breast cancer type 2 susceptibility protein</i>).	60
1.8.	CCND1 (<i>G1/S-specific cyclin-D1</i>).	62
1.9.	CDK1 (<i>Cyclin-dependent kinase 1</i>).	63
1.10.	CDK4 (<i>Cyclin-dependent kinase 4</i>).	65
1.11.	CDK6 (<i>Cyclin-dependent kinase 6</i>)..	67
1.12.	CDKN1A (<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 1</i>).	70
1.13.	CTNNB1 (<i>Catenin beta-1</i>)..	71
1.14.	DDB2 (<i>DNA damage-binding protein 2</i>).	73
1.15.	EGFR (<i>Epidermal growth factor receptor</i>).	75
1.16.	EP300 (<i>Histone acetyltransferase p300</i>).	76

1.17. ERBB2 (<i>Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2</i>).	78
1.18. ESR1 (<i>Estrogen receptor</i>).	80
1.19. ESR2 (<i>Estrogen receptor beta</i>).	82
1.20. FGF1 (<i>Fibroblast growth factor 1</i>).....	83
1.21. FGF19 (<i>Fibroblast growth factor 19</i>).....	85
1.22. FGF2 (<i>Fibroblast growth factor 2</i>).....	87
1.23. FGF21 (<i>Fibroblast growth factor 21</i>).....	89
1.24. FGF23 (<i>Fibroblast growth factor 23 C-terminal peptide</i>).	90
1.25. FGFR1 (<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>).	92
1.26. FOS (<i>Proto-oncogene c-Fos</i>).	94
1.27. FRAT1 (<i>Proto-oncogene FRAT1</i>).....	95
1.28. IL6 (<i>Interleukin-6</i>).....	96
1.29. JAK2 (<i>Tyrosine-protein kinase JAK2</i>).....	98
1.30. KDR (<i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i>).....	100
1.31. LYN (<i>Tyrosine-protein kinase Lyn</i>).	102
1.32. MAPK1 (<i>Mitogen-activated protein kinase 1</i>).	103
1.33. MAPK4 (<i>Mitogen-activated protein kinase 4</i>).	105
1.34. MMP9 (<i>67 kDa matrix metalloproteinase-9</i>).....	106
1.35. MTOR (<i>Serine/threonine-protein kinase mTOR</i>).	107
1.36. NOS3.	109
1.37. PIK3CA.	111
1.38. PPARG (<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>).....	113
1.39. PRKCA.....	115
1.40. SRC (<i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src</i>).	117
2. Validasi nama gen.....	122
3. Skrining zat aktif senyawa daun inggu dan daun jambu mete terhadap protein target.....	123

4. Prediksi senyawa kimia terhadap protein target kanker payudara	127
5. Analisis hasil visualisasi <i>network pharmacology</i>	129
5.1. APC, GSK3B.....	133
5.2. AR, KDM1A.	133
5.3. AR, HSP90AB1.....	133
5.4. ARAF, BRAF..	134
5.5. BAX, BCL2, MCL1.	134
5.6. CCND1, CDK1, CDK4.	135
5.7. CCND1, ESR1.....	135
5.8. CTNNB1, EP300.	135
5.9. KAT2B, CREBBP, EP300.	136
5.10. ERBB2, SRC, EGFR.....	136
5.11. SRC, ESR1, ESR2.....	137
5.12. ESR2, JUN.	137
5.13. FGF2, KDR..	137
5.14. KDR, FGF21.	138
5.15. GSK3B, FRAT1.....	138
5.16. KDR, SRC..	138
5.17. SYK, LYN.	138
5.18. JUN, MAPK1..	139
5.19. MMP1, MMP9..	139
5.20. NOS, HSP90AA1, HSP90AB1..	140
5.21. NOS3, AKT1..	140
5.22. EGFR, AKT1, PIK3CA.....	141
5.23. PRKCD, PRKCA..	141
5.24. SRC, EGFR..	141
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	144
A. Kesimpulan	144
B. Saran	144
DAFTAR PUSTAKA.....	146
LAMPIRAN	158

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari AKT1.	49
2. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari APC.	51
3. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari AR.	53
4. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari ARAF.	55
5. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari BAX.	57
6. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari BRCA1.	58
7. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari BRCA2.	60
8. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CCND1.	62
9. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CDK1.	64
10. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CDK4.	66
11. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CDK6.	69
12. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CDKN1A.	70
13. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari CTNNB1.	72
14. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari DDB2.	73
15. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari EGFR.	75
16. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari EP300.	77
17. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari ERBB2.	79
18. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari ESR1.	80
19. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari ESR2.	82
20. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGF1.	84
21. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGF19.	86
22. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGF2.	87
23. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGF21.	89
24. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGF23.	91
25. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FGFR1.	93
26. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FOS.	94
27. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari FRAT1.	96
28. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari IL6.	97
29. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari JAK2.	99
30. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari KDR.	100
31. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari LYN.	102
32. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAPK1.	104
33. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MAPK4.	106
34. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MMP9.	106
35. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari MTOR.	108
36. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari NOS3.	110

37. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari PIK3CA.....	112
38. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari PPARG.....	114
39. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari PRKCA	116
40. Hasil skor kepercayaan interaksi antar protein dari SRC	118
41. Hasil validasi nama gen / protein target terhadap kanker payudara.....	122
42. Senyawa aktif daun inggu dan gen target kanker payudara	124
43. Senyawa aktif daun jambu mete dan gen target kanker payudara.....	126
44. Hasil prediksi interaksi senyawa - protein target daun inggu <i>web server</i> Swiss Target Prediction, SEA, Super-PRED, dan STITCH.	128
45. Hasil prediksi interaksi senyawa-protein target daun jambu mete pada <i>web server</i> Swiss Target Prediction, SEA, Super- PRED, dan STITCH	129

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun inggu.....	4
Gambar 2. Struktur kimia daun inggu golongan flavonoid	5
Gambar 3. Struktur kimia daun inggu golongan kumarin	5
Gambar 4. Struktur kimia daun inggu golongan alkaloid	6
Gambar 5. Struktur kimia minyak atsiri daun inggu	7
Gambar 6. Daun Jambu Mete	7
Gambar 7. Struktur kimia golongan fenolik daun jambu mete	9
Gambar 8. Senyawa kimia daun jambu mete golongan flavonoid	9
Gambar 9. Senyawa kimia daun jambu mete golongan tanin	10
Gambar 10. Struktur kimia minyak atsiri daun jambu mete.....	10
Gambar 11. Patofisiologi kanker payudara teori sel induk kanker.....	11
Gambar 12. Patofisiologi kanker payudara teori stokastik.....	12
Gambar 13. Breast cancer pathway	13
Gambar 14. Estrogen signaling pathway	14
Gambar 15. MAPK signaling pathway.....	15
Gambar 16. PI3K/Akt signaling pathway.....	16
Gambar 17. p53 signaling pathway	17
Gambar 18. Notch signaling pathway	19
Gambar 19. Wnt signaling pathway	20
Gambar 20. Skema Jalannya Penelitian	47
Gambar 21. Visualisasi Interaksi antar protein dari AKT1.	48
Gambar 22. Visualisasi Interaksi antar protein dari APC.	51
Gambar 23. Visualisasi interaksi antar protein dari AR.	53
Gambar 24. Visualisasi interaksi antar protein dari ARAF.	55
Gambar 25. Visualisasi interaksi antar protein dari BAX	56
Gambar 26. Visualisasi interaksi antar protein dari BRCA1.....	58
Gambar 27. Visualisasi interaksi antar protein dari BRCA2.....	60
Gambar 28. Visualisasi interaksi antar protein dari CCND1	62
Gambar 29. Visualisasi interaksi antar protein dari CDK1.	64
Gambar 30. Visualisasi interaksi antar protein dari CDK4	66
Gambar 31. Visualisasi interaksi antar protein dari CDK6.	68
Gambar 32. . Visualisasi interaksi antar protein dari CDKN1A	70
Gambar 33. Visualisasi interaksi antar protein dari CTNNB1	72
Gambar 34. Visualisasi interaksi antar protein dari DDB2	73
Gambar 35. Visualisasi interaksi antar protein dari EGFR.	75
Gambar 36. Visualisasi interaksi antar protein dari EP300	77

Gambar 37. Visualisasi interaksi antar protein dari ERBB2	78
Gambar 38. Visualisasi interaksi antar protein dari ESR1	80
Gambar 39. Visualisasi interaksi antar protein dari ESR2	82
Gambar 40. Visualisasi interaksi antar protein dari FGF1	84
Gambar 41. Visualisasi interaksi antar protein dari FGF19	85
Gambar 42. Visualisasi interaksi antar protein dari FGF2	87
Gambar 43. Visualisasi interaksi antar protein dari FGF21	89
Gambar 44. Visualisasi interaksi antar protein dari FGF23.	91
Gambar 45. Visualisasi interaksi antar protein dari FGFR1.	92
Gambar 46. Visualisasi interaksi antar protein dari FOS.	94
Gambar 47. Visualisasi interaksi antar protein dari FRAT1	95
Gambar 48. Visualisasi interaksi antar protein dari IL6.....	97
Gambar 49. Visualisasi interaksi antar protein dari JAK2	98
Gambar 50. Visualisasi interaksi antar protein dari KDR.	100
Gambar 51. Visualisasi interaksi antar protein dari LYN	102
Gambar 52. Visualisasi interaksi antar protein dari MAPK1	104
Gambar 53. Visualisasi interaksi antar protein dari MAPK4.....	105
Gambar 54. Visualisasi interaksi antar protein dari MMP9	106
Gambar 55. Visualisasi interaksi antar protein dari MTOR	108
Gambar 56. Visualisasi interaksi antar protein dari NOS3	110
Gambar 57. Visualisasi interaksi antar protein dari PIK3CA	112
Gambar 58. Visualisasi interaksi antar protein dari PPARG.....	114
Gambar 59. Visualisasi interaksi antar protein dari PRKCA	116
Gambar 60. Visualisasi interaksi antar protein dari SRC	118
Gambar 61. Visualisasi keseluruhan interaksi protein-protein.....	121
Gambar 62. Profil network pharmacology protein target terhadap senyawa kimia pada tanaman daun inggu dan daun jambu mete.	132
Gambar 63. Visualisasi network pharmacology daun inggu dan daun jambu mete.	143

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target breast cancer dari KEGG pathway.....	158
2. Data kandungan senyawa kimia tanaman daun inggu dari KNAPSAcK.....	158
3. Data kandungan senyawa kimia tanaman jambu mete dari KNAPSAcK.....	159

DAFTAR SINGKATAN

<i>BRCA1</i>	<i>Breast cancer gene-1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast cancer gene-2</i>
<i>ARF</i>	<i>Alternative reading frame</i>
<i>ATM</i>	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
<i>ATR</i>	<i>Ataxia telangiectasia and Rad3-related</i>
<i>cAMP</i>	<i>Cycling activates muscle production</i>
<i>CDK</i>	<i>Cyclin-Dependent Kinases</i>
<i>CSL</i>	<i>Calcium Stearoil Laktila</i>
<i>DDR</i>	<i>DNA damage repair</i>
<i>DNA</i>	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
<i>Dsh</i>	<i>Disheveled</i>
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<i>ER</i>	<i>Estrogen Receptor</i>
<i>EREs</i>	<i>Estrogen response elements</i>
<i>ERK</i>	<i>Extracellular signal-related kinases</i>
<i>Fz</i>	<i>Frizzled</i>
<i>GABA</i>	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
<i>GPER</i>	<i>G Protein-Coupled Estrogen Receptor</i>
<i>HER2</i>	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
<i>IGF</i>	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
<i>JAG</i>	<i>Jagged</i>
<i>JNK</i>	<i>Jun amino-terminal kinases</i>
<i>KEGG</i>	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
<i>LH-RH</i>	<i>Luteinizing Hormone-releasing hormone</i>
<i>MAPK</i>	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
<i>MDM2</i>	<i>Mouse double Minute 2</i>
<i>mER</i>	<i>Estrogen receptor di membran plasma</i>
<i>mTOR</i>	<i>Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase</i>
<i>NECD</i>	<i>Notch extracellular domain</i>
<i>NICD</i>	<i>Notch intracellular domain</i>
<i>P53</i>	<i>Protein 53</i>
<i>PI3K</i>	<i>Fosfatidylinositol 3-kinase</i>
<i>PKB / AKT</i>	<i>Protein Kinase B</i>
<i>PR</i>	<i>Progesteron Receptor</i>
<i>PTEN</i>	<i>Phosphatase and Tensin homolog</i>
<i>RNA</i>	<i>Ribonucleic acid</i>

<i>SEA</i>	<i>Similarity Ensemble Approach</i>
<i>SERM</i>	<i>Selective estrogen receptor modulators</i>
<i>STICH</i>	<i>Search Tool for Interacting Chemicals</i>
<i>STRING</i>	<i>Search Tool for Retrieval of Interacting Genes</i>
<i>TACE</i>	<i>Transarterial Chemoembolization</i>
<i>TCF</i>	<i>Tener complex factor</i>
<i>TM</i>	<i>Transmembran</i>
<i>TNBC</i>	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
	<i>Toxo, rubella, Cyto Megalo Virus, Herpes</i>
<i>TORC</i>	<i>Simplex Virus</i>
<i>TP53</i>	<i>Tumor protein 53</i>
<i>TSC</i>	<i>Tuberous sclerosis complex</i>
<i>Wnt</i>	<i>Wingless Type</i>

INTISARI

CANTIKA HUSNA NOVERA, 2024, NETWORK PHARMACOLOGY DAUN INGGU (*Ruta graveolens linn*) DAN DAUN JAMBU METE (*Anacardium occidentale linn*) TERHADAP KANKER PAYUDARA (*Carcinoma Mammæ*), PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Kanker payudara adalah suatu jenis tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor tersebut dapat berkembang dan menyebar ke bagian lain di seluruh tubuh, hal tersebut disebabkan oleh mutasi gen yang diturunkan secara genetik. Daun inggu dan daun jambu mete diprediksi memiliki khasiat sebagai antikanker pada uji praklinis secara *in vivo* dan *in vitro*. Tujuan penelitian ini yaitu memprediksi profil *network pharmacology* senyawa kimia daun inggu dan daun jambu mete terhadap protein target kanker payudara.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan data aktivitas senyawa kimia daun inggu dan daun jambu mete menggunakan KNApSACk dan beberapa jurnal penelitian. PubChem untuk mengetahui aktivitas senyawa. KEGG Pathway untuk mengidentifikasi protein target. UniProt untuk memvalidasi protein target. String untuk mendapatkan interaksi antar protein. Stitch, SwissTargetPrediction, SEA, dan SuperPred untuk memprediksi hubungan senyawa kimia-protein target. Perangkat lunak Cytoscape untuk memvisualisasikan profil *network pharmacology* daun inggu dan daun jambu mete terhadap protein target kanker payudara sebagai antikanker.

Visualisasi profil *network pharmacology* yang terbentuk didapatkan protein target kanker payudara yang terlibat dengan senyawa tanaman daun inggu dan daun jambu mete yaitu APC, AR, AKT1, ARAF, BAX, CCND1, CTNNB1, EP300, ERBB2, ESR1, ESR2, SRC, FGF2, KDR, FGF21, FRAT1, KDR, LYN, MAPK1, MMP9, NOS3, PIK3CA, dan PRKCA. Senyawa yang memiliki aktivitas dengan target protein patofisiologi kanker payudara sebanyak 17 senyawa yaitu *chalepin*, *graveoline*, *isorhamnetin*, *kaempferol*, *kokusagine*, *quercetin*, *skimmianine*, *kaempferol* pada daun inggu, serta *myricetin*, *epicatechin*, *anacardic acid*, *anthocyanin*, *occidentoside*, *alpha-pinene*, *alpha-ylangene*, *beta-caryophyllene* pada daun jambu mete.

Kata kunci: kanker payudara, daun inggu, daun jambu mete, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

CANTIKA HUSNA NOVERA, 2024, NETWORK PHARMACOLOGY OF INGGU LEAVES (*Ruta graveolens* linn) AND CASHEW LEAVES (*Anacardium occidentale* linn) AGAINST PROTEIN TARGETS IN BREAST CANCER (*Carcinoma Mammæ*), THESIS, UNDERGRADUATE STUDY PROGRAM OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Breast cancer is a type of malignant tumor that grows in breast tissue. The tumor can develop and spread to other parts of the body, this is caused by genetically inherited gene mutations. Ingu leaves and cashew leaves are predicted to have anticancer properties in preclinical tests in vivo and in vitro. The purpose of this study was to predict the network pharmacology profile of chemical compounds of inggu leaves and cashew leaves against breast cancer target proteins.

This study uses the network pharmacology method. Data collection of chemical compound activity of inggu leaves and cashew leaves using KNApSAcK and several research journals. PubChem to determine compound activity. KEGG Pathway to identify target proteins. UniProt to validate target proteins. String to get interactions between proteins. Stitch, SwissTargetPrediction, SEA, and SuperPred to predict the relationship between chemical compounds and target proteins. Cytoscape software to visualize the network pharmacology profile of inggu leaves and cashew leaves against breast cancer target proteins as anticancer.

Visualization of the network pharmacology profile formed obtained breast cancer target proteins involved with compounds of inggu leaves and cashew leaves, namely APC, AR, AKT1, ARAF, BAX, CCND1, CTNNB1, EP300, ERBB2, ESR1, ESR2, SRC, FGF2, KDR, FGF21, FRAT1, KDR, LYN, MAPK1, MMP9, NOS3, PIK3CA, and PRKCA. Compounds that have activity with breast cancer pathophysiology protein targets are 17 compounds, namely chalepin, graveoline, isorhamnetin, kaempferol, kokusagine, quercetin, skimmianine, kaempferol in inggu leaves, and myricetin, epicatechin, anacardic acid, anthocyanin, occidentoside, alpha-pinene, alpha-langene, beta-caryophyllene in cashew leaves.

Key words: breast cancer, inggu leaves, cashew leaves, network pharmacology, cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Data GLOBOCAN tahun 2024 menyebutkan bahwa jumlah kasus kanker payudara mencapai 66.271 kasus (30.1%) dari total 220.266 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus dan masalah kesehatan yang ada di dunia. Penyakit ini sering diderita oleh kalangan wanita dan sebagian kecil pria memiliki kemungkinan menderita kanker payudara (Hero, 2021). Kanker payudara (*Carcinoma Mammariae*) adalah benjolan *abnormal* (tumor) ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor tersebut dapat menyebar ke bagian lain di seluruh tubuh. Penyebaran tersebut disebut dengan metastase (Iqmy *et al.*, 2021). Banyaknya kasus permasalahan tersebut, faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara salah satunya karena disebabkan adanya perubahan gen dari jenis BRCA1 (*breast cancer gene-1*), BRCA2 (*breast cancer gene-2*), ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) atau TP53 (tumor protein 53) pada wanita dengan usia ≥ 50 tahun (Kemenkes RI, 2018).

Tanaman yang berpotensi sebagai pengobatan kanker payudara dari bahan alam yaitu tanaman yang memiliki kandungan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, terpenoid, polifenol, kumarin, dan steroid. Menurut hasil tinjauan literatur yang telah dilakukan oleh (Fauziah *et al.*, 2023), glikosida kuersetin memiliki fungsi menghambat Bcl-2, senyawa kuinon dapat menghambat reseptor *ER-alpha*, senyawa 6,7-hidro-17-hidroksierisotrin dapat menghambat reseptor EGFR, senyawa kurkumin yang dapat menghambat reseptor COX-2 dan senyawa eugenol dapat menghambat reseptor *ER-beta*. Salah satu tanaman yang memiliki efek antikanker yaitu tanaman daun inggu (*Ruta graveolens* L.) dengan kandungan senyawa yang dimiliki seperti alkaloid dan flavonoid dan pada penelitian yang dilakukan (Heliawati *et al.*, 2023) menyatakan bahwa pada ekstrak metanol 80% daun inggu memiliki aktivitas terhadap sel kanker payudara. Hal tersebut didukung dengan adanya hasil analisis pada penelitian yang menunjukkan kadar flavonoid daun inggu sebagai kuersetin sebesar 1,67%; saponin sebesar 2,13% dan tanin sebesar 7,04%. (Noer *et al.*, 2020). Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa daun inggu memiliki senyawa fitokimia

spesifik yang berpotensi memiliki efek antikanker seperti rutin, kuersetin, *psoralen*, *methoxypsoralen*, *rutacridone*, *rutacridon epoxide*, *gravacridondiol* (Asgarpanah & Khoshkam, 2012), *rutacridone*, *rutacridone epoxide* dan *gravacridondiol* (Meepagala *et al.*, 2005), *graveolens* yang terkandung dalam daun (Hale *et al.*, 2004), dan *alkaloid acridone* memiliki efek anti-proliferatif dan *pro-apoptotic* (Schelz *et al.*, 2016).

Daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) memiliki kandungan senyawa yang terdapat pada golongan polifenol (fenolik), flavonoid, tanin, senyawa yang memiliki banyak gugus sulfida, dan alkaloid. Hal tersebut diperkuat dengan penelitian yang dilakukan Faza (2014) yang menyatakan bahwa ekstrak daun jambu mete memiliki senyawa utama seperti tanin dan kuersetin yang berpengaruh terhadap proliferasi sel kanker payudara pada hewan uji mencit galur C3H yang diinokulasi sel kanker payudara. Ekstrak daun *A. Occidentale* diidentifikasi kandungan kimianya dengan analisis *gas chromatography–mass spectrometry* (GC-MS) menghasilkan 31 senyawa termasuk dalam alkana, hidrokarbon, yodium, terpenoid, fenolik, dan flavonoid (Pham *et al.*, 2023). Hal tersebut didukung dengan penelitian Cmoch *et al.* (2008), terkait kandungan senyawa lupeol memiliki aktivitas antikanker dibuktikan dengan menginduksi kematian sel kanker payudara (MCF-7) yang menghasilkan IC_{50} sebesar 50 μ M. Selain itu pengujian identifikasi yang dilakukan oleh Taiwo *et al.* (2020), dengan ekstrak daun jambu mete memiliki senyawa *pentagalloyglucose* yang merupakan klasifikasi sebagai tanin terhidrolisis beraktivitas sebagai antikanker. Senyawa PPG telah dilakukan uji *in vivo* menunjukkan adanya kemanjuran penekanan pertumbuhan dan metastasis kanker payudara pada pemberian oral 10 mg/kgBB dengan menurunkan berat xenograft MDA-MB-231 sebesar 48,3% pada 40 hari pasca-inokulasi (Lee *et al.*, 2011).

Banyak senyawa kimia pada daun inggu dan daun jambu mete yang secara bersamaan dapat bekerja pada beberapa protein dan gen target melalui beberapa jalur untuk menghasilkan efek antikanker melalui jejaringan farmakologi atau *network pharmacology*. *Network pharmacology* merupakan suatu alat pendekatan biologi jaringan dan polifarmakologi dengan metode integrasi data omics dan pengembangan obat multitarget. Kombinasi kedua pendekatan ini menciptakan paradigma baru yang mengamati efek obat pada tingkat

interaksi dan penyakit. Berdasarkan penelitian *network pharmacology* terdahulu, *traditional chinese medicine combination therapy (TCM therapy)* pada ekstrak akar *Qusthul Hindi* berhasil menyaring senyawa aktif yang berinteraksi dengan 66 gen yang terkait dengan kanker payudara. Analisis jalur menunjukkan hubungan erat antara *Qusthul Hindi* dan jalur sinyal penting seperti P53, MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), PI3K-Akt, dan siklus sel (Mutiah *et al.*, 2023), sehingga pada penelitian ini akan berfokus pada jalur estrogen, jalur P53, jalur PI3K-Akt dan jalur MAPK.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat ditentukan permasalahan sebagai berikut :

Pertama, apa saja kandungan senyawa pada daun inggu (*Ruta graveolens* L.) dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) yang diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi kanker payudara?

Kedua, seperti apa profil *network pharmacology* interaksi senyawa pada daun inggu (*Ruta graveolens* L.) dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) terhadap protein target kanker payudara?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan konteks permasalahan yang sudah disusun, maka tujuan penelitian yang hendak dicapai adalah :

Pertama, mengetahui kandungan senyawa pada daun inggu dan daun jambu mete yang dapat diprediksi menjadi target kerja dari protein target dalam patofisiologi kanker payudara.

Kedua, mengetahui profil *network pharmacology* interaksi senyawa pada daun inggu (*Ruta graveolens* L.) dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) terhadap protein target kanker payudara.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberi hasil untuk memberikan informasi atau data ilmiah berdasarkan interaksi senyawa kimia dari daun jambu mete dan daun inggu terhadap protein dan gen target pada penyakit kanker payudara kepada masyarakat luas dan dunia kesehatan. Selain itu, dapat dijadikan sebagai landasan keilmuan dalam riset berikutnya tentang kajian farmakologi.