

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID DARI  
TANAMAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm F.)  
Ness) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL**

**SKRIPSI**

**MILFA VIRANTI  
A191025**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID DARI  
TANAMAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm  
F.)Ness) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**MILFA VIRANTI  
A191025**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID DARI TANAMAN  
SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm F.)Ness) SEBAGAI  
ANTIKANKER KOLOREKTAL**

**MILFA VIRANTI  
A191025**

**Agustus 2023**

**Disetujui oleh:**

**Pembimbing**

**Pembimbing**

**Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek**

**Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si**

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

*Skripsi ini saya persembahkan sepenuhnya untuk kedua orang tua dan juga keluarga tercinta yang turut serta memberikan dukungan penuh semangat dan doa sehingga saya bisa menyelesaikan karya penutup S1 ini.*

**Studi *In Silico* Senyawa Andrografolid Dari Tanaman Sambiloto  
(*Andrographis paniculata* (Burm F.) Ness) Sebagai  
Antikanker Kolorektal**

**ABSTRAK**

Kanker menjadi salah satu penyebab kematian utama di dunia. Banyak sekali jenis kanker salah satunya kanker kolorektal (tumor maligna jaringan epitel dari kolon dan rektum). Di Indonesia kanker kolorektal menempati urutan ke 4 kasus kanker terbanyak setelah kanker payudara, serviks dan paru-paru. Pengobatan kanker bersifat jangka panjang sehingga memiliki dampak perubahan fisik dan psikologis bagi pasien, maka dilakukan eksplorasi kandidat obat antikanker dari bahan alam seperti senyawa andrografolid. Pengujian ini dapat dilakukan secara *in silico*, yaitu memprediksi Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME) senyawa andrografolid dan memenuhi aturan *Lipinski Rule of Five* (Ro5). Andrografolid dapat dikonsumsi secara oral tetapi positif toksisitas terhadap imun, sehingga perlu diuji lebih lanjut. Toksisitas senyawa andrografolid dikategorikan pada kelas 4 yang perlu dilakukan pengawasan dosis. Prediksi potensi aktivitas yang cukup baik berdasarkan *Structure Activity Relationship* (SAR). Hasil penambatan molekuler dari ketiga reseptor target yaitu *Cyclooxygenase-2* (Cox-2), *Caspase-3* dan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2), menunjukkan *Caspase-3* memiliki nilai ikatan atau afinitas yang paling baik yaitu -5,36 kJ/mol, dengan ikatan hidrogen yang cukup banyak yaitu 7. Asam amino yang terbentuk pada senyawa andrografolid sama dengan ligan aslinya, sehingga dapat disimpulkan bahwa andrografolid memiliki aktivitas sebagai antikanker kolorektal dan mampu meningkatkan aktivitas *Caspase-3* dalam sel kanker kolorektal.

**Kata kunci:** Kanker kolorektal, Andrografolid, *Caspase-3*, penambatan molekuler.

## **ABSTRACT**

*Cancer is one of the leading causes of death in the world. There are many types of cancer, one of which is colorectal cancer (malignant tumor, epithelial tissue of the colon and rectum). In Indonesia, colorectal cancer ranks 4th most cancer cases after breast, cervical and lung cancer. Cancer treatment is long-term so that it has an impact on physical and psychological changes for patients, so exploration of anticancer drug candidates from natural ingredients such as andrographolide compounds. This test can be done in silico, which predicts the Adsorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of andrographolide compounds and meets the Lipinski Rule of Five (Ro5) rules. Andrographolide can be taken orally but is positive for immune toxicity, so it needs to be tested further. The toxicity of andrographolide compounds is categorized in class 4 which needs dose supervision. Prediction of activity potential is quite good based on Structure Activity Relationship (SAR). The results of molecular tethering of the three target receptors, namely Cyclooxygenase-2 (Cox-2), Caspase-3 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2), showed Caspase-3 has the best binding value or affinity of  $-5.36$  kkl / mol, with quite a lot of hydrogen bonds of 7. The amino acids formed in andrographolide compounds are the same as the asline ligands, so it can be concluded that andrographolide has colorectal anticancer activity and is able to increase Caspase-3 activity in colorectal cancer cells.*

**Keywords:** *Colorectal cancer, Andrographolide, Caspase-3, molecular docking.*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Studi *In Silico* Senyawa Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculate* (Burm F.)Ness) Sebagai Antikanker Kolorektal”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada dosen pembimbing Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. dan Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua 1 Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Dr. apt. Sani Nurlaela, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Kedua orang tua saya yaitu Ayah Yusri dan Bunda Des yang telah menjadi alasan terhebat saya untuk terus berjuang dalam menyelesaikan jenjang S1, serta kakak, adik dan seluruh keluarga besar yang telah memberikan segala bentuk dukungan, motivasi dan senantiasa mendoakan,
7. Sahabat-sahabat terdekat yaitu Agnes, Rahmi, Silmi, Dina, Rizka, Dhila, Nisa, Putri dan Vina yang selalu setia, membantu dimasa sulit, dan senang serta menjadi tempat yang nyaman untuk saling berkeluh kesah,
8. Seseorang yang saya temui sejak tahun 2017 yang selalu membantu dan membersamai segala proses yang saya jalani,
9. Kucing-kucing saya yang selalu menghibur dan mewarnai kehidupan saya.

Penyusunan skripsi ini dilakukan dengan segala keterbatasan pengetahuan maka dengan kerendahan hati, penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran sehingga dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan seluruh pihak.

Bandung, Agustus 2023  
Penulis



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
KUTIPAN .....	ii
LEMBAR PERSEMBAHAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1 Kanker Kolorektal .....	4
2.1.1 Pemeriksaan Kanker Kolorektal .....	5
2.1.2 Gejala Kanker Kolorektal .....	5
2.2 Sambiloto ( <i>Andrographis paniculata</i> (Burm F) Ness.) .....	6
2.2.1 Klasifikasi Tanaman Sambiloto .....	6
2.2.2 Morfologi Tanaman Sambiloto .....	6
2.2.3 Kandungan Kimia Sambiloto .....	7
2.3 Andrografolid .....	7
2.4 <i>Cyclooxygenase</i> (COX-2) .....	8
2.5 <i>Caspase-3</i> .....	10
2.6 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i> (VEGFR-2) .....	11
2.7 <i>Lipinski Rule of Five</i> (Ro5) .....	12
2.8 Prediksi Toksisitas <i>Protox-II</i> .....	13
2.9 Penambatan Molekuler ( <i>Molecular Docking</i> ) .....	13
2.9.1 Interaksi Hidrogen .....	14
2.9.2 Interaksi Hidrofobik .....	14
BAB III TATA KERJA .....	15
3.1 Alat .....	15
3.2 Bahan .....	15
3.3 Metode Penelitian .....	15
3.3.1 Data <i>Mining</i> .....	15
3.3.2 Prediksi ADME .....	16

3.3.3	Prediksi Toksisitas.....	16
3.3.4	Prediksi Potensi Aktivitas.....	16
3.3.5	Penambatan Molekuler .....	16
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	18
4.1	Data <i>Mining</i> .....	18
4.2	Prediksi ADME dan Pemenuhan Ro5 .....	18
4.3	Prediksi Toksisitas.....	19
4.4	Prediksi Potensi Aktivitas.....	20
4.5	Analisis Penambatan Molekul.....	21
4.5.1	Preparasi Reseptor dan Ligan .....	21
4.5.2	Validasi Metode Penambatan Molekul.....	23
4.5.3	Penambatan Andrografolid Terhadap Reseptor Target .....	25
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	32
5.1	Simpulan.....	32
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya.....	32
	DAFTAR PUSTAKA .....	33
	LAMPIRAN.....	36

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1	Data <i>Mining</i> .....	18
4.2	Hasil Prediksi ADME dan Pemenuhan Aturan Ro5 .....	19
4.3	Hasil Prediksi Toksisitas dan LD50 .....	20
4.4	Hasil Prediksi Potensi Aktivitas .....	21
4.5	Hasil Penambatan Molekuler .....	24
4.6	Hasil Energi Bebas Ikatan dan Konstanta Inhibisi .....	26
4.7	Interaksi Ikatan dan Asam Amino yang Terbentuk.....	28

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tanaman Sambiloto .....	6
2.2 Struktur 2D Diterpen.....	7
2.3 Struktur 2D Andrografolid.....	8
2.4 Struktur <i>Cyclooxygenase-2</i> (PDB ID: 1CX2).....	9
2.5 Struktur <i>Caspase-3</i> (PDB ID: 2XYG) .....	10
2.6 Struktur VEGFR-2 (PDB IDE : 1Y6A) .....	12
4.1 Pemisahan Ligan S58701 dengan Reseptor 1CX2 .....	22
4.2 Pemisahan Ligan AAZ201 dengan Reseptor 1Y6A .....	23
4.3 Pemisahan Ligan TQ81176 dengan Reseptor 2XYG .....	23
4.4 a) <i>Overlay</i> 1CX2 b) <i>Overlay</i> 1Y6A c) <i>Overlay</i> 2XYG .....	25
4.5 Visualisasi Ligan Bawaan (S58701) dan Andrografolid .....	29
4.6 Visualisasi Ligan Bawaan (AAZ201) dan Andrografolid .....	30
4.7 Visualisasi Ligan Bawaan (TQ81176) dan Andrografolid .....	31

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Prediksi ADME dan Pemenuhan Ro5.....	36
2. Hasil Prediksi Toksisitas Andrografolid.....	37
3. Hasil Prediksi Potensi Aktivitas .....	38
4. Hasil Penambatan Molekuler.....	40
5. Alur Kerja Penelitian .....	43

## DAFTAR PUSTAKA

- Aarons, C.B. *et al.* (2014) 'Management of malignant colon polyps: current status and controversies'. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43).
- Adventus B., dan Endang, T. (2013) 'Ekstrak Metanol Daun Kelor Menurunkan Ekspresi BCL-2, TRAIL-R1, Dan Kadar *Caspase-3* Jaringan Kolon Tikus Yang Diinduksi DMBA'. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27, pp. 201-206.
- Arvelo, F. *et al.* (2015) 'Biology of colorectal cancer'. *Ecancermedicalscience*, 9, pp. 520.
- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG. (2006) 'Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenoma' *N Engl J Med*, 355 ( 9 ):873-884.
- Czito, B. G. *et al.* (2016) 'Colon cancer'. In *Clinical Radiation Oncology*, pp. 977-991.
- De Ruyck, J. *et al.* (2016) 'Molecular Docking As A Popular Tool In Drug Design, An In Silico Travel'. *Advances And Applications In Bioinformatics And Chemistry*, 9(1), pp. 1–11.
- Dekker, E. *et al.* (2019) 'Colorectal cancer'. *The Lancet*, pp. 1467-1480.
- Fadaka, A. O. *et al.* 2019. 'Biomarkers for Stratification in Colorectal Cancer'. *Journal of the Moffitt Cancer Center*, 26(1).
- Fajardo AM, Piazza GA. (2015) 'Chemoprevention in gastrointestinal physiology and disease. Anti-inflammatory approaches for colorectal cancer chemoprevention' *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 309:G59-G70.
- Ferwadi, S. *et al.* (2017) 'Studi Docking Molekul Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein Ij4x Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 4(2).
- Geisslinger, G. *et al.* (2006) 'Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Independent Anticarcinogenic Effect of Selective COX-2 Inhibitor'. *Journal of National Cancer Institute*, 98(11), pp. 736-747.
- Global Cancer Observatory. (2020) 'World Health Organization'.
- Grazioso, T. P. *et al.* (2019) 'Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer'. *Iscience*, 21, pp.168–187
- Huey, R. *et al.* (2012) 'Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial'. California: The Scripps Research Institute.
- Johnson, C.M. *et al.* (2014) 'Metaanalyses of colorectal cancer risk factors'. *Cancer Causes Control*, pp. 22-24.
- Kemkes RI. (2018) 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/ MENKES/406/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal' Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kuipers, E. J. *et al.* (2015) 'Colorectal cancer'. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1.

- Laksmiani, dkk. (2018) 'Ethyl Acetate Fraction of Secang as Anti Cervical Cancer by Inducing P53 and Caspase-9'. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 1(2), pp. 65.
- Lipinski, C. A. *et al.* (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution', *Drug Discovery Today: Technologies*. 1 (4), pp. 337–341.
- Lipinski, C. A. *et al.* (2012) 'Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings'. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 4-17.
- Mármol, I. *et al.* (2017). 'Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer', *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), pp. 197.
- Miftahussurur, Muhammad., dan Yudith Annisa Ayu Rezkitha. (2021). 'Buku Ajar Aspek Diagnosis dan Terapi Terkini Kanker Kolorektal'. Surabaya: Airlangga University Press.
- Muchtaridi, M. *et al.* (2018) 'Molecular docking, 3D structure-based pharmacophore modeling, and ADME prediction of alpha mangostin and its derivatives against estrogen receptor alpha'. *Journal of Young Pharmacists*, 10(3), pp. 252–259.
- Mutiah, R. *et al.* (2015). 'Ekstrak Etanol Akar Dan Daun Dari Tanaman *Calotropis Gigantea* Aktif Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker Kolon Widr Secara In Vitro'. *Jurnal Farma Sains*, 1, pp. 21-27.
- National Library of Medicine. Pubchem [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2022. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Neni, F. *et al.* (2021) 'Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease'. *Journal*, 6(1), pp. 54-62.
- Obaro, A. E. *et al.* (2018) 'Colon cancer screening with CT colonography: logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress'. *The British Journal of Radiology*, 91.
- Recio-Boiles, A. *et al.* (2019) 'Colon Cancer. In StatPearls [Internet]'. *StatPearls Publishing*.
- Ruswanto, R. (2015). 'Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (Inha). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*'. *Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), pp. 135–141.
- Saputri, K. E. *et al.* (2016) 'Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina'. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), pp. 16–20.
- Sari, *et al.* (2016). Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefamarsian III*, (1): 1-7

- Sayuti, M. dan Nouva, N. (2019). 'Kanker Kolorektal'. *Jurnal Averrous*, 5(2), pp. 76–88
- Sears, C. L., dan Garrett, W. S. (2014). 'Microbes, microbiota, and colon cancer. Cell Host dan Microbe'
- Shintia, M. (2020) 'Kajian Senyawa Derivat Florotanin *Ecklonia Cava* Sebagai kandidat Anti SARS-CoV-2 Berdasarkan Pendekatan Molecular *Docking*', *Tesis*, Bandung: Universitas Indonesia.
- Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. (2009) 'Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab'. *Am J Health Syst Pharm*, 66:999–1013.
- Sjöblom, B. *et al.* (2008) ' $\alpha$ -Actinin structure and regulation. Cellular and Molecular Life Sciences', 65(17), pp. 2688–2701.
- Supandi *et al.* (2018). 'In silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox, and ADMET Prediction. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 60, pp. 750-759.
- Syahputra, G. *et al.* (2014). 'Simulasi *Docking* Kurkumin Enol , Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase'. *Jurnal Biofisika*, 10(1), pp. 55–67.
- The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2011) 'Colorectal cancer': the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE', pp.1-185.
- Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K. (2006) 'Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer' *Br J Surg*, 93:1456–1463.
- Tong, G.-J. *et al.* (2018). 'Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data'. *World Journal of Clinical Oncology*, 9(7) pp. 148–161.
- Trott, O., and Olson AJ. (2010) 'AutoDock Vina 'Improving the speed and accuracy of *docking* with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading'. *J Comput Chem*, 31(2), pp. 455-461.
- Warditiani N.K. *et al.* (2014) 'Isolasi Andrografolid dari *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness menggunakan Metode Purifikasi dan Kristalisasi', *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(1).
- WHO. (2018). International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
- Wu, Q. B., and Sun, G. P. (2015). 'Expression of COX-2 and HER-2 in Colorectal Cancer and Their Correlation'. *World Journal of Gastroenterology*, 21.