

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN DARI  
TANAMAN SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) SEBAGAI  
ANTIKANKER KOLOREKTAL TERHADAP RESEPTOR  
*CYCLOOXYGENASE-2*, *CASPASE-3*, DAN *EPIDERMAL  
GROWTH FACTOR***

**SKRIPSI**

**NATASYA DELLA  
A191074**



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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN DARI  
TANAMAN SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) SEBAGAI  
ANTIKANKER KOLOREKTAL TERHADAP RESEPTOR  
*CYCLOOXYGENASE-2*, *CASPASE-3* DAN *EPIDERMAL  
GROWTH FACTOR***

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NATASYA DELLA  
A191074**



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

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BRAZILIN DARI TANAMAN SECANG  
(*Caesalpinia sappan* L.) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL  
TERHADAP RESEPTOR *CYCLOOXYGENASE-2*, *CASPASE-3* DAN  
*EPIDERMAL GROWTH FACTOR***

**NATASYA DELLA  
A191074**

**Agustus 2023**

**Disetujui oleh:**

**Pembimbing**

**Pembimbing**

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

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

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

Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua saya yaitu Almarhum Ayah Azmansyah yang belum sempat saya berikan kebahagiaan dan rasa bangga terhadap beliau dan Mama Jessyca Yuziana Laurencia yang telah bekerja keras dalam memberikan yang terbaik untuk saya. Skripsi ini sebagai tanda bahwa perjuangan orang tua saya untuk memberikan pendidikan yang tinggi untuk anaknya tidak sia-sia.

## ABSTRAK

Kanker adalah suatu sel dimana sel telah kehilangan kendali dan mekanisme normal, sehingga dapat mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan juga tidak terkendali dan menyerang jaringan yang sehat di sekitarnya. Kayu secang merupakan tanaman yang digunakan untuk pengobatan alternatif untuk berbagai penyakit termasuk kanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui afinitas senyawa brazilin terhadap target reseptor *Cyclooxygenase-2*, *caspase-3* dan EGFR pada penambatan molekul dan menjadi kandidat antikanker kolorektal. Studi penambatan molekuler adalah penentuan struktur kompleks yang dibentuk dari dua interaksi molekul seperti protein-ligan dan protein-protein secara komputasi. Hasil keseluruhan yang diperoleh nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) terbaik brazilin pada reseptor *caspase-3* dengan nilai -5,91 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi 46,76  $\mu\text{M}$ , untuk nilai brazilin dengan COX-2 -6,24 kkal/mol dan brazilin dengan EGFR -6,51 kkal/mol. Brazilin memiliki potensi paling besar dengan ligan bawaan terhadap reseptor *caspase-3* dibandingkan dengan ligan bawaan yang ditambatkan dengan reseptor COX-2 dan EGFR. Brazilin dapat menghambat reseptor target *caspase-3* karena ada kemiripan struktur dan interaksi yang terjadi antara asam amino PHE 250 sama dengan ikatan asam amino yang terbentuk pada ligan bawaan, sehingga akan menghasilkan afinitas yang sama dengan ligan bawaan dalam menghambat reseptor *caspase-3*.

**Kata kunci:** brazilin, penambatan molekuler, reseptor, kanker kolorektal

## **ABSTRACT**

*Cancer is a condition where cells have lost control and normal mechanisms, leading to abnormal, rapid, and uncontrolled growth, which can invade healthy tissues around them. Secang wood is a plant used for alternative treatment for various diseases, including cancer. The purpose of this research is to determine the affinity of brazilin compounds for Cyclooxygenase-2, caspase-3, and EGFR receptor targets in molecular docking and to become a candidate for colorectal cancer treatment. Molecular docking studies involve determining the complex structure formed by two molecular interactions, such as protein-ligand and protein-protein interactions, through computational methods. The overall results obtained the best free binding energy ( $\Delta G$ ) for brazilin to the caspase-3 receptor with a value of -5.91 kcal/mol and an inhibition constant value of 46.76  $\mu\text{M}$ . For brazilin with COX-2, the value was -6.24 kcal/mol, and for brazilin with EGFR, it was -6.51 kcal/mol. Brazilin showed the highest potential with the native ligand for the caspase-3 receptor compared to the native ligands bound to the COX-2 and EGFR receptors. Brazilin can inhibit the caspase-3 target receptor due to structural similarities and interactions occurring between the amino acid PHE 250, which is the same as the amino acid binding formed in the native ligand. This similarity results in an affinity similar to the native ligand in inhibiting the caspase-3 receptor.*

**Keywords:** *brazilin, molecular docking, receptor, colorectal cancer*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdulillahabbilamin*, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala, karena atas rahmat, ridho dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Studi *In Silico* Senyawa Brazilin dari Tanaman Secang (*Caesalpinia sappan L.*) Sebagai Antikanker Kolorektal Terhadap Reseptor *Cylooxygenase-2*, *Caspase-3* dan *Epidermal Growth Factor*”**. Tidak lupa penulis mengucapkan shalawat dan salam kepada junjungan Nabi Besar Muhammad Shallallahu ‘alaihi Wa Sallam.

Skripsi ini disusun oleh penulis guna memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si. dan Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. yang telah memberikan arahan serta masukan selama proses penyusunan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak mungkin terselesaikan tanpa adanya dukungan, bantuan, bimbingan dan nasehat dari berbagai pihak selama penyusunan skripsi ini. Oleh sebab itu dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. apt. Diki Prayugo Wibowo, S.Si., M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia dan Dosen Wali yang telah membimbing dan memberi nasehat selama melaksanakan perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Teristimewa kepada keluarga besar penulis, Mama yang sudah memberikan kasih sayang serta teguran kepada penulis mulai dari kecil sampai sekarang, yang senantiasa memberikan didikan, materi, dukungan, semangat, serta doa yang selalu di panjatkan pada Allah kepada penulis serta Almarhum Ayah yang belum sempat menemani penulis sampai akhir, semoga beliau bangga dengan perjuangan yang dilakukan oleh penulis.
6. Kepada saudara penulis yaitu kak Cindy Cellia Egana, adik Nazwa Salsa Nabilasyah, adik Ananda Fatir Nur Alive dan nenek Qomariyah Intan Kumalasar yang telah memberikan dukungan, semangat serta perhatian kepada penulis.



7. Kepada Mas Achmad Rifan Fadly dan Kak Nabila Riza Damayanti terima kasih karena sudah memberi masukan, semangat dan dukungan kepada penulis.
8. Sahabat-sahabat penulis Astri D.M., Elita A.A., Tita D.L., Elza L.K., Vina Nabilah dan Lutfiyyah R.U. Terima kasih sudah menjadi teman terbaik selama perkuliahan ini dan mengajarkan banyak hal. Terima kasih juga untuk waktu kalian yang tidak pernah bosan dan menyerah untuk memberikan dukungan dan semangat kepada penulis, yang selalu memberikan nasehat kepada penulis. Ketika penulis merasa jenuh dan putus asa kalian selalu menyemangati penulis. Pengalaman yang luar biasa bersama kalian akan jadi moment yang tidak terlupakan dan sangat dirindukan. Semoga persahabatan kita akan terus berlanjut sampai di hari tua dan sukses untuk kita semua.
9. Sahabat-sahabat terbaik penulis yang ada di Malaysia Iffah Nur Haziqah, Aisha Humaira, Nadzirah, Kak Nur Elyna dan Kak Nur Nadiah yang selalu *mensupport* penulis dan menjadi sahabat terbaik ketika penulis berada disana.
10. Terima kasih juga untuk semua teman-teman angkatan 2019 yang tidak dapat disebut satu persatu yang telah bersama penulis selama perkuliahan.
11. Kepada guru SD, SMP dan SMA penulis yang ada di Malaysia, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-bearnya karena telah mengajar dan membimbing penulis hingga penulis bisa melanjutkan perkuliahan di Indonesia.
12. Pihak-pihak lain yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan sedikit atau banyak andil dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Penulis ucapkan banyak terima kasih.

Dalam penyusunan skripsi ini, masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis berharap masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga penelitian dan penulisan skripsi ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga pembaca.

Bandung, Agustus 2023  
Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
KUTIPAN .....	ii
ABSTRAK .....	iv
<i>ABSTRACT</i> .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Kegunaan Penelitian .....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1 Kanker kolorektal .....	4
2.2 Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) .....	8
2.2.1 Klasifikasi Tanaman Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) .....	8
2.2.2 Morfologi Tanaman Secang .....	8
2.2.3 Khasiat dan Kandungan Kimia Secang .....	9
2.3 Brazilin .....	10
2.4 <i>Cyclooxygenase</i> (COX-2) dan <i>Caspase-3</i> .....	11
2.5 <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR) .....	13
2.6 Penambatan molekuler ( <i>Molecular Docking</i> ) .....	16
BAB III TATA KERJA .....	17
3.1 Alat .....	17
3.2 Bahan .....	17
3.3 Metode Penelitian .....	17
3.3.1 Preparasi Struktur Makromolekul .....	17
3.3.2 Validasi Metode <i>Docking</i> .....	18
3.3.3 Visualisasi Hasil <i>Docking</i> .....	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	19
4.1 Preparasi Reseptor dan Ligan .....	19
4.2 Validasi Metode .....	20
4.3 Docking Brazilin terhadap Reseptor Target .....	22
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA .....	29
5.1 Simpulan .....	29
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya .....	29

DAFTAR PUSTAKA .....	30
LAMPIRAN .....	33

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1	Hasil validasi metode .....	22
4.2	Hasil penambahan molekuler brazilin .....	23
4.3	Hasil energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi .....	24
4.4	Interaksi dan asam amino yang terbentuk.....	26

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tumbuhan secang .....	9
2.2 Struktur Brazilin.....	10
2.3 Struktur <i>Cyclooxygenase-2</i> .....	11
2.4 Struktur <i>Caspase-3</i> .....	12
2.5 Struktur <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> .....	14
2.6 Autodock Tools.....	16
2.7 (a) ligan S58 (b) reseptor 6COX (c) ligan 159 (d) reseptor 1NME (e)ligan IRE (f) reseptor 4I22 .....	22
2.8 (a) Hasil validasi COX-2 (b) Hasil validasi caspase-3 (c) Hasil validasi EGFR .....	23
2.9 Visualisasi ligan bawaan (S58) dengan reseptor COX-2.....	27
2.10 Visualisasi ligan bawaan (159) reseptor <i>caspase-3</i> .....	28
2.11 Visualisasi ligan senyawa brazilin dengan reseptor caspase-3 .....	29
2.12 Visualisasi ligan bawaan (IRE) dengan reseptor EGFR .....	29
2.13 Visualisasi ligan senyawa brazilin dengan reseptor EGFR .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Reseptor <i>Cyclooxygenase-2</i> .....	35
2. Reseptor <i>Caspase-3</i> .....	36
3. Reseptor <i>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)</i> .....	37
4. Alur Kerja Penelitian.....	38
5. Persiapan Reseptor dan Ligan.....	40
6. Penambatan Molekul dan Hasil .....	47

## DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, D. R., Lioe, H. N., dan Anggraeni, R. 2012 'Isolation and Characterization of The Major Natural Dyestuff Component of Brazilwood (*Caesalpinia sappan L.*)', *International Food Research Journal*, 19(2): 537-542
- 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: 201-206
- Alteri, *et al.*, 2011 '*Colorectal Cancer Facts & Figure 2011-2013*', Atlanta: American Cancer Society
- American Cancer Society. 2019 '*Cancer Facts & Figures*', Atlanta: American Cancer Society
- Amin, S., Andri, C. N., dan Selvira, A. I. M. 2021 '*Skrinning Virtual Senyawa Alkaloid Sebagai Inhibitor Main Protease Untuk Kandidat Anti-SARS-Cov-2*', Yogyakarta: Deepublish
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J, *et al.* 2006 'Celecoxib for The Prevention of Colorectal Adenomatous Polyps', *N Engl J Med*. 355(9):885-895.
- Ardiansyah, A. O. 2018 '*Surgery mapping: Kanker Kolorektal*', Surabaya: Airlangga University Press
- Aust, D.E., *et al.* 2002 'The APC/ $\beta$ -Catenin Pathway in Ulcerative Colitis-Related Colorectal Carcinomas', *Cancer*, 94: 1421-7
- Brown, J.R. and Dubois, R.N. 2005 'COX-2: A Molecular Targer for Colorectal Cancer Prevention', *J Clin Oncol*, 23: 2840-55
- Chang, Yi, Huang, S. K., Lu, W. J., Chung, C. L., Chne, W. L., Lu, S. H., Lin, K. H., Sheu, J. R. 2013 'Brazilin Isolated from *Caesalpinia sappan L.* acts as a Novel Collagen Receptor Agonist In Human Platelets', *Journal of Biomedical Science*, 20:4
- Dwi, K. W., Wiwied, E., Joko, R. W., dan Hery, P. 2016 '*Toga Indonesia 120-122*', Surabaya: Airlangga University Press
- Dwijayanthi, N. K. A., dkk. 2020 'Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Berdasarkan Data Demografi, Temuan Klinis dan Gaya Hidup', *Jurnal Medika Udayana*, 9(6): 56
- Fajrin, F., A. 2013 '*Keterkaitan Cyclooxygenase (COX-2) Terhadap Perkembangan Terapi Kanker*', Universitas Jember
- Geisslinger, G., Schiffmann, S., Maier, T.J. and Grosh, S. 2006 'Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Independent Anticarcinogenic Effect of Selective COX-2 Inhibitor', *Journal of National Cancer Institute*, 98(11): 736-747
- Ghonche, M., Pournamdar, Z., and Salehiniya, H. 2016 'Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancaer in the World', *Asian Paj Cancer Prev*, 17:43-6

- Global Cancer Statistic. 2018 'Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries', *Cancer J Clin*, 68(6): 394-424
- Hamid, N., dkk. 2021 '*Virtual Screening pada Senyawa Kimia Tumbuhan Terap (Artocarpus elasticus) terhadap Reseptor Alpha Estrogen*', Pekalongan: Nasya Expanding Management
- Hardiman, I. 2014 '*Sehat Alami Dengan Herbal: 250 Tanaman Berkhasiat Obat*', Jakarta: Gramedia Pustaka Utama
- Herlina, dkk. 2004 '*Khasiat dan Manfaat tanaman Herbal*', Jakarta: EGC
- Huey, R., Morris, G. M., and Forli, S. 2012 '*Using Autodock 4 and Autodock Vina with AutodockTools*', California: The Scripps Research Institute.
- Intan, A. E. K., dan Silvia, M., 2021 'Pharmacological Activities Of Caesalpinia sappan', *Jurnal Info Kesehatan*, 11(1): 363-364
- Karlina, Y., dkk. 2012 '*Pengujian Potensi Antijamur Ekstrak Air Kayu Secang Terhadap Aspergillus niger dan Candida albican*', 84-87
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018 '*Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia*', Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Khaerunnisa, S., dkk. 2020 '*Penelitian In Silico Untuk Pemula*', Surabaya: Airlangga University Press
- 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):65
- Lipinski. 2016 'Rule of Five in 2015 and beyond: Target and Ligand Structural Limitations, Ligand Chemistry Structure and Drug Discovery Project Decisions', *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Mahji, M., et al. 2018 'An In Silico Investigation of Potential EGFR inhibitors for the Clinical Treatment of Colorectal Cancer', *Current Topics In medicinal Chemistry*
- Mihftahussurur, M., dan Annisa, Y. A. R. 2020 '*Buku Ajar Aspek Diagnosis dan Terapi Terkini Kanker Kolorektal*', Surabaya: Airlangga University Press
- Muhammadiyah, N. S. 2019 '*Pengaruh Pemberian Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Darah Tikus Diabetes Yang Iinduksi Aloksan*', Universitas Jember
- Mutiah, R., Widyawaruyanty, A. dan Sukardiman. 2015 'Ekstrak Etanol Akar Dan Daun Dari Tanaman *Calotropis Gigantea* Aktif Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker Kolon Widr Secara In Vitro', *Jurnal Farma Sains*, 1: 21-27
- Nirmal, N. P., et al., 2015 'Brazilin from caesalpinia sappan heartwood and its pharmacological activities', *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(6): 421-430



- Peeters M, Price T, Van Laethem JL. 2009 'Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today?' *Oncologist*, 14(1):29-39
- Prasetyawati, R., Suherman, M., Permana, B., and Rahmawati. 2021 'Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol.8 No.1
- Reallyani, Unita, M., Musa, Z. dan Husin, S. 2014 'Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor Dan Karakteristik Klinikohistopatologik Pada Karsinoma Kolorektal', *Jurnal Patologi*, Vol.23 No.1
- Retnaningsih, D. 2021 '*Keperawatan Paliatif*', Pekalongan: Nasya Expanding Management
- Sari, *et al.* 2016 'Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya', *Majalah Ilmu Kefarmasian III*, (1): 1-7
- Sari, R., dan Suhartati. 2016 'Secang (*Caesalpinia sappan* L.): Tumbuhan Herbal Kaya Antioksidan', *Jurnal Info Teknis EBONI*, 13(1): 57-67
- Sayuti, M. dan Nouva. 2019 'Kanker Kolorektal', *Jurnal Averrous* 5(2): 76-88
- Siena, S. *et al.* 2009 'Biomarkers Predicting Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer', *JNCI*, 101:1308-24
- Sugiyanto, R., N., Putri, S. R., Damanika, F. S., Sasmita, G. M. A. 2011 '*Aplikasi Kayu Secang (Caesalpinia sappan l.) dalam Upaya Prevensi Kerusakan DNA Akibat Paparan Zat Potensial Karsinogenik Melalui MNPCE Assay*', Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada
- Vardhani, A. K., 2019 '*Caesalpinia sappan L. Proceeding Of International Conference On Applied Science And Health*', 1(4), pp 300-305.
- Vencchione, L., *et al.* 2011 'EGFR-targeted Therapy', *Exp Cell Res*, 317:2765-71
- Wheeler, J.M.D., Warren, B.F., Mortensen, N.J., *et al.* 2002 'An Insight Into The Genetic Pathway Of Adenocarcinoma Of The Small Intestine', *Gut*, 50: 25-34
- 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: 6206-6214.
- Zannah, S. J., Murti, I. S., dan Sulistiawati. 2021 'Hubungan Usia dengan Stadium Saat Diagnosis Penderita Kanker Kolorektal di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda', *Jurnal Sains Kesehatan*, 3(5): 701-702