

Analisis In Silico Senyawa Tapak Dara (*Catharanthus Roseus L.*) pada reseptor *Checkpoint Kinase 1* Sebagai Antikanker

Jupita^{1*}, Govan Hanif Sasongko², Adinda Nissa Hardianti³, Elmi Muftiana⁴, Nabil Karomah⁵, Sela⁶

^{1,2,3,4,5,6} Prodi S1 Farmasi, STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun

Email: Pitap1559@gmail.com

ABSTRACT

*Cancer is a disease that originates from the progressive and abnormal growth of body cells. The tapak dara plant contains compounds that are predicted to have anticancer potential. This research explores the possibility of compounds from the periwinkle plant (*Catharanthus roseus L.*) as anticancer agents using an in silico approach, with a focus on inhibiting the Checkpoint Kinase 1 (Chk1) protein as well as predicting pharmacokinetic, toxicity profiles. The research process involved downloading the Chk1 macromolecular structure (PDB ID:2R0U) from the Protein Data Bank, Discovery Studio preparation. The 3D structures of periwinkle compounds were downloaded from PubChem and converted to PDB format using Open Babel 3.1.1. Molecular docking was performed with PyRx, interaction analysis was performed with Discovery Studio. Lipinski's prediction, compound toxicity are predicted using pkCSM with drug-likeness parameters based on Lipinski's toxicity rules. The results show that the serpentine compound has the lowest affinity energy (ΔG), namely -10.3 kcal/mol for the 2R0U protein. In Lipinski's test, the serpentine compound has more than two inappropriate Lipinski's rules and is classified as category II (toxic). The compound that can fulfill Lipinski's rules and toxicity testing of the tapak dara compound is the lochnericin compound which is in category III (non-toxic).*

Keywords: Cancer, Tapak Dara, Lipinski's, Toxicity.

ABSTRAK

Kanker merupakan suatu penyakit yang berasal dari adanya pertumbuhan sel tubuh yang progresif dan abnormal. Tanaman tapak dara mengandung senyawa-senyawa yang diprediksi berpotensi sebagai antikanker. Penelitian ini mengeksplorasi potensi senyawa dari tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) jadi agen antikanker melalui pendekatan in silico, dengan fokus pada penghambatan protein Checkpoint Kinase 1 (Chk1) serta prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas. Proses penelitian melibatkan pengunduhan struktur makromolekul Chk1 (PDB ID:2R0U) dari Protein Data Bank dan preparasi memakai Discovery Studio. Struktur 3D dari senyawa tapak dara diunduh dari PubChem dan dikonversikan ke format PDB memakai Open Babel 3.1.1. Penambatan molekuler dilakukan dengan PyRx, dan analisis interaksi dilakukan dengan Discovery Studio. Prediksi lipinski's dan toksisitas senyawa diprediksi menggunakan pkCSM dengan parameter drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski's dan toksisitas. Perolehan didapatkan yakni senyawa serpentine punya energi afinitas (ΔG) dengan paling rendah yaitu -10,3 kkal/mol terhadap protein 2R0U. Pada pengujian Lipinski's, senyawa serpentin melebihi dari dua aturan Lipinski's yang tak sesuai dan tergolong kategori II (toksik). Senyawa yang dapat memenuhi aturan Lipinski's dan juga pengujian toksisitas dari senyawa tapak dara yaitu senyawa lochnericin yang masuk dalam kategori III (non toksik).

Kata Kunci: Kanker, Tapak Dara, Lipinski's, Toksisitas.

PENDAHULUAN

Indonesia, sebagai negara dengan iklim tropis, memiliki kekayaan keanekaragaman hayati yang melimpah serta sumber daya obat-obatan yang melimpah. Oleh karena itu, fitofarmaka menjadi pilihan pengobatan yang menarik dan memiliki potensi untuk terus dikembangkan (1). Indonesia punya kisaran 30.000 spesies tumbuhan, di mana sekitar 7.000 tumbuhan termasuk dalam kategori tumbuhan berkhasiat obat (2). Beragam spesies tanaman dari alam yang berasal dari berbagai etnis digunakan sebagai obat yang memiliki khasiat untuk menjaga Kesehatan (3). Salah satu jenis tanaman obat yang dimanfaatkan dalam pengobatan yaitu tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus* L.).

Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) ialah sebuah tanaman yang umum ditemui di Indonesia, Selain itu tanaman ini juga sudah dinaturalisasi dan sering dibudidayakan sebagai tanaman hias (4). Tanaman tapak dara memiliki batang yang berkayu dan berbentuk silindris, sementara daunnya memiliki bentuk oval, bunga tapak dara yang mempunyai warna gelap, bunga majemuk yang tumbuh di ketiak daun, dan buahnya memiliki bentuk silinder (5). Tapak dara banyak dimanfaatkan oleh masyarakatnya di bidang Kesehatan, tanaman ini tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) punya berbagai khasiat yaitu sebagai antibakteri, antioksidannya, antifungi, antihelmintiknya, antineoplastik, antihiperlipidemia, antikankernya, antidiare, juga antivirus (6). Pada penelitian yang dilakukan oleh (5), tapak dara mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, fenol, tanin, saponin, quinon, dan sterol. Penelitian (7) mengungkapkan bahwa senyawa alkaloid yang terkandung dalam tanaman tapak dara, seperti vindoline memiliki aktivitas antikanker.

Kanker merupakan penyakit dengan difaktorkan dari pertumbuhan berlebihan sel-sel abnormal dengan menuju tubuhnya (8). Penyebab utama kanker meliputi faktor genetik, faktor karsinogeniknya (seperti bahan kimia, radiasi, virus, hormonnya, juga stres kronis), serta perilaku atau gaya hidup (termasuk merokok, pola makannya dengan tak sehat, konsumsi alkoholnya, dan kurangnya perlakuan fisik) (9)

Seiring berjalannya waktu, penanganan penyakit kanker dilakukan melalui kemoterapi, radioterapi, dan tindakan bedah (10). Doksorubisin ialah suatu hal jenis obat dengan paling umum dipergunakan di pengobatan kanker, berfungsi dengan cara menginduksi kematian sel, memicu pembentukan berbagai spesies oksigen reaktif, menyebabkan apoptosis akibat kerusakan DNA, menghambat enzim topoisomerase II, serta menghilangkan histon (11). Akan

tetapi, penggunaan obat kemoterapi dapat menyebabkan efek samping seperti kerontokan rambut, pengeroposan tulang, resistensi terhadap obat, lesi pada saluran pencernaan, gangguan neurologis, dan toksisitas jantung (12). Senyawa aktif yang berasal dari tanaman obat menjadi pilihan alternatif dalam upaya menemukan agen antikanker baru, karena diyakini memiliki efek samping yang minimal (13). Maka karena itulah penelitian inipun dilakukan guna memahami potensi senyawa dari tapak dara sebagai anti kanker melalui penghambatan protein *chk 1* (2R0U) serta aktivitas farmakokinetik dan tingkat toksisitasnya.

LITERATUR RIVIEW

Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) ialah sebuah tanaman yang umum ditemui di Indonesia, Selain itu tanaman ini juga sudah dinaturalisasi dan sering dibudidayakan sebagai tanaman hias (4). Tapak dara banyak dimanfaatkan oleh masyarakatnya di bidang Kesehatan, tanaman ini tapak dara(*Catharanthus roseus* L.) punya berbagai khasiat yaitu sebagai antibakteri, antioksidannya, antifungi, antihelminiknya, antineoplastik, antihiperlipidemik, antikankernya, antidiare, juga antivirus (6). Tapak dara mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, fenol, tanin, saponin, quinin, dan sterol (5)

Molecular docking (penambatan molekul) merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi interaksi dan afinitas suatu senyawa/ ligan pada suatu protein sebagai tahapan awal untuk penemuan/ pengembangan obat baru dengan bantuan program aplikasi (14). Kelebihan docking molekul ialah menekan biaya dan waktu yang diperlukan dalam proses penemuan kandidat molekul obat (15).

METODE

Alat yang digunakannya di penelitian inipun mencakup laptop *VivoBook_ASUS laptop X415MA_A416MA* yang dilengkapi processor *Intel® Celeron® N4020 CPU @ berkecepatan 1.10GHz*, RAM kisaran *4,00 GB (3,83 GB usable)*, serta perangkat lunak yaitu *Microsoft Office Excel 2021*, *Puchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), *Discovery Studio*, *PyRx*, *pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>) dan *Open Babel 3.1.1*

Dalam penelitian ini, digunakan sepuluh ligan yang berasal dari senyawa tanaman tapak dara (*Catharantus Roseus* L.) yakni *Ajmalicine*, *Vindoline*, *Perivine*, *Chorismic Acid*, *tetrahydroalstonin*, *Chlorambucil*, *Serpentine*, *Lochnericine*, *Tabersonine*, *Catharanthine*. makromolekul *Chk1* (PDB ID:2R0U) serta *doxorubisin* sebagai kontrol positif juga digunakan sebagai pembanding.

1. Mengunduh dan Persiapan Makromolekul Kanker (16).

Protein target diunduh dari server web Protein Data Bank (PDB), dengan bisa diakseskan di <https://www.rcsb.org/>, Struktur makromolekul inipun dimanfaatkan adalah Chk1 dengan ID PDB: 2R0U dan disimpan dalam format file PDB (.pdb). Protein kemudian dipersiapkan memakai perangkat lunak *Discovery Studio* dengan cara menghilangkan air yang terdapat dalam molekul dan memisahkan ligan dari protein, Struktur makromolekul dengan didapatkan lalu disimpan dalam format PDB (.pdb).

2. Persiapan Ligan Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus L.*) dan Kontrol Positif Doxorubicin (17)

Struktur tiga dimensi senyawa kimia tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) dan berfungsi sebagai ligan uji, serta struktur tiga dimensi doksorubisin sebagai kontrol, diunduh melalui server web *PubChem* dengan bisa diakseskan di <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Setelah itu, kedua struktur tersebut disimpan di format SDF (*.sdf) juga dikonversikan ke bentuk format file PDB memakai *Open Babel 3.1.1*.

3. Peningkatan Senyawa Molekular (18).

Proses docking sepuluh ligan uji ke protein target dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *PyRx*. Parameter dengan dilihat selama proses docking (penambatan molecular docking) mencakup nilainya di energi pengikatan (ΔG binding). Makin rendah nilai energi pengikatan antara ligannya juga reseptor, makin tinggi afinitasnya kebalikannya, makin tinggi nilai energi pengikatan, semakin rendah afinitasnya

4. Analisa Senyawa Hasil Peningkatan Molekular (16).

Visualisasi senyawa docking molekuler dalam format 3 dimesi dan 2 dimensi dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio*. Analisis ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dilaksanakan dengan bandingannya residu asam amino pada ligan yang diuji bersama residu asam amino dengan ada pada sampel kontrol

5. Analisa prediksi *Lipinski's Rule of Five* dan Toksisitas

Prediksi profil farmakokinetik dengan dilakukan melalui server web pkCSM dengan memasukkan SMILES dari senyawa uji dan memilih parameter ADMET. Parameter yang diamati mencakup *drug-likeness (Lipinski's Rule of Five)* dan toksisitas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

mengunduh dan persiapan makromolekul dilaksanakan melalui situs Protein Data Bank (PDB). Pemilihan protein didasarkan di beberapa kriteria, dengan salah satunya adalah resolusi yang harus lebih kecil dari 2,5Å, karena semakin rendah nilai Root Mean Square Deviation (RMSD), maka tingkat akurasi dengan didapatkan akan semakin tinggi (19).

Hasil pemuatan dan persiapan protein Checkpoint Kinase 1 (Chk1) dengan PDB ID: 2R0U menunjukkan resolusinya sebesar 1,90 Å. Protein 2R0U ini diperoleh menggunakan teknik difraksi sinar-X, tidak merupakan varian mutan, dan asalnya dari spesies dengan relevan, yakni Homo sapiens.

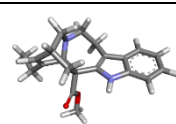
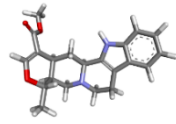
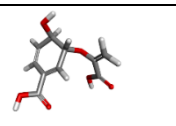
Tabel 1. Perolehan Makromolekul target terpilih

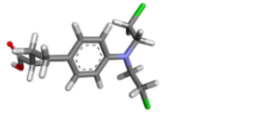
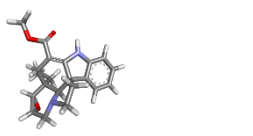
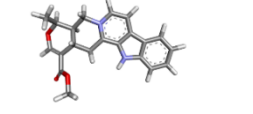
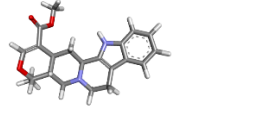
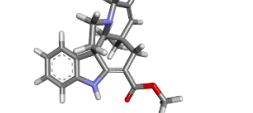
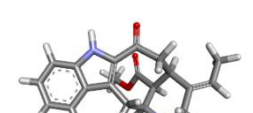
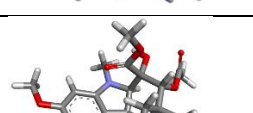
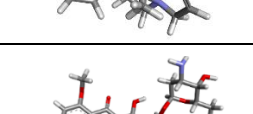
Makromolekul	PDB ID	Resolusi (Å)	Metode Difraksi	Spesies	Ligan	Chains
Checkpoint Kinases 1	2R0U	1,90 Å	Sinar X	Homo Sapien	M54	B [otorisasi A]

Menyesuaikan Tabel 1, perolehan seleksi makromolekul targetnya menunjukkan yakni makromolekul dengan sudah dipilih terpenuhi seluruh persyaratan juga kriterianya dengan telah ditetapkan.

Persiapan Ligan Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus L.*) dan Kontrol Positif Doxorubicin Sebanyak sepuluh senyawa aktif dari *Catharanthus roseus L* (tanaman tapak dara) ligand pengujian yang telah siap di bentuk struktur tiga dimensi yang disimpan di format PDB digunakan untuk uji docking. Hasil persiapan ligand untuk pengujian bisa ditampilkan di tabel berikut:

Tabel 2. Hasil pengunduhan dan preparasi Struktur 3D ligand uji dan kontrol positif

No.	Ligan Uji	Struktur 3D
1.	Cathrantine	
2.	Tetrahydroalstonin	
3.	Chorismic acid	

4.	Chlorambucil	
5.	Lochnericine	
6.	Serpentine	
7.	Ajmalicine	
8.	Tabersonine	
9.	Perivine	
10.	Vindoline	
11.	Doxorubicin (+)	

Analisisa senyawa hasil peningkatan molekular, penambatan molekular merupakan salah satu upaya untuk mencari kandidat obat yang berasal dari senyawa metabolit sekunder tumbuhan secara *in silico*, Docking molekular dapat memberikan informasi mengenai interaksi antara senyawa metabolit dengan bertindak jadi ligan dan reseptor dengan terdapat di tubuh manusia (20). Parameter dengan dianalisiskan dalam studi inipun mencakupkan energi bebas Gibbs/afinitas (ΔG), ikatan hidrogennya, juga kesamaan asam amino dari tiap-tiap ligand uji. Energi bebas Gibbs/afinitas (ΔG) didapatkan dari perolehan docking molekulernya. Nilai ΔG digunakan sebagai indikator stabilitas konformasi antara ligand dan reseptor, serta sebagai prediktor untuk menentukan apakah reaksi tersebut terjadi secara spontan. Jika nilai ΔG negatif, berarti reaksi berlangsung secara spontan, sedangkan jika ΔG positif, hal tersebut menunjukkan yakni reaksi tidak alami secara spontan. Energi afinitas (ΔG) dihitung saat terbentuk kompleks ligand-reseptor dengan mencerminkan afinitas ligand bagi reseptor. Nilai

ΔG dengan rendahnya menampilkan afinitas yang tinggi antara ligand dan reseptor, sedangkan nilai ΔG yang tinggi menunjukkan adanya afinitas yang rendah (16).

Tabel 3. perolehan penambatan molekuler doxorubicin juga ligan uji tapak dara (Catharantus rosesus. L)

Nama ligan	ΔG (kkal/mol)	Interaksi residu asam amino hidrogen	Interaksi residu asam amino non hidrogen
Doxorubicin	-10	CYS 87, GLU 85	VAL 23, LEU 137, ALA 36, LEU 15, GLU 55, ASP 148
Catharantine	-7,7	-	VAL 23, LEU 137, ALA 36, LEU 15, GLY16, SER 147
Tabersone	-7,1	ASP 148	ASN 135, VAL 23, LYS 38
Lochnericine	-6,9	LYS 38	VAL 23, ASN 135, GLU 134, GLU 91
Serpentine	-10,3		GLU 134, LEU 15, ALA 36, LEU 137, VAL 23, CYS 87, GLU 85
Chlorambucil	-6,5	TYR 36	CYS 87, LEU 137, LEU 15, VAL 23, ALA 36, LEU 84, LYS 38
Tetrahydroalstonin	-9,3	SER 147	LEU 15, VAL 23
Chorismic acid	-6,1	CYS 87, LYS 38	LEU 137, ALA 36, VAL 23
Perivine	-7,7	SER 147	ASN 135, ASP 148, VAL 23, ALA 36, LEU 84, ALA 36, LYS 38
Ajmalin	-9,4	-	GLU 85, LEU 137, LEU 15, ASN 135
vindoline	-6,9	-	GLU 7, ARG 74, PHE 83

Berdasarkan hasil penambatan molecular yang ditunjukkan pada tabel 3. ligan pembanding doxorubicin memiliki nilai ΔG -10 kkal/mol. Dari 10 senyawa yang diuji dari tanaman tapak dara (*Catharantus roses L.*), senyawa serpentin mendapatkan hasil ΔG yang terendah dari pada senyawa doxorubicin yaitu -10,3 kkal,mol, Ini menunjukkan bahwa ligan serpentine memiliki ikatan dengan reseptor 2R0U yang lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding doxorubicin. Parameter selanjutnya yaitu ikatan asam amino, Analisis kesamaan asam amino antara senyawa uji dan ligan sangat penting untuk menilai kemampuan ligand uji dalam berhubungan dengan *Ligand Binding Domain (LBD)* dari protein targetnya (20). Berdasarkan hasil yang diperoleh senyawa serpentin punya ikatan residu asam amino yakni serupa dengan ligan pembanding doxorubicin yaitu LEU 15, ALA 36, LEU 137, VAL 23, CYS 87, GLU 85, Ini menunjukkan senyawa serpentin memiliki interaksi yang mirip dengan protein 2R0U ketika dibandingkan dengan ligan referensi, yaitu doxorubicin.

Analisa prediksi *lipinski's rule of five* dan toksisitas, pengecekan dari sifat-sifat ligan pembandingnya (*doxorubicin*) juga ligan uji (*catharantine, tabersonine, lochnericine, serpentine, chlorambucil, tetrahydroalstonin, chorismic acid, perivine, ajmaline, dan vindoline*) dilakukan dengan uji *Lipinski's*. *Lipinski's (Lipinski's Rule of Five)* ialah suatu aturan senyawa dengan mengatur kemiripan suatu molekul target untuk dijadikan obat (*drug-likeness*). *Rule of Five* ini dimaksudkan ialah seharusnya punya ≤ 5 donor ikatan hidrogen (HBD), ≤ 500 Dalton berat molekul (BM), Log (P) (lipofilisitas) mengungkapkan koefisiennya kelarutan lemak/airnya yakni rentang -0,4 sampai 5, serta memiliki ≤ 10 akseptor ikatan hidrogen (HBA) juga berindeks bias molar kisaran 40-130 (16). Senyawa dengan tergolong jadi molekul obatnya diperkirakan dapat melewati membran pencernaan juga membran sel, serta mampu sampai protein target secara mudah jika terpenuhi kriterianya itu.

Tabel 4. hasil uji Lipinski's

Nama Ligan	BM (Da)	HBD	HBA	LogP	Indeks bias molar
Doxorubicin	521,349*	6*	12*	-0,55314	222, 081*
Catharantine	313,251	3	1	1,05795	148,084*
Tabersonine	313,251	1	4	0,67924	148,777*
Lochnericine	329,25	1	5	0,61084	153, 575*
Serpentine	521,349*	6*	12*	-0,55314	150,77*
Chloramucil	286,073	1	2	2,00309	123, 673
Tetrahydroalstonin	329,25	1	4	1,24135	152, 508*
Chorismic acid	219,128	3	4	0,14826	90, 021
Perivine	318,247	2	4	0,80507	145, 987*
Ajmaline	329,25	1	4	1,24235	152, 508*
vindoline	425,291	1	8	-0,51787	193, 630*

Keterangan: Berat Molekul (BM), hydrogen bound donor (HBD), hydrogen bound acceptor (HBA).

Pada tabel analisis aturan *lipinski's* terdapat tanda (*), tanda tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut melewati batas nilainya dari tiap-tiap parameter. Senyawa dengan berat molekulnya > 500 Da cenderung susah guna berdifusi menembuskan membran sel, karena senyawa yakni berat molekul besar memerlukan ruang lebih besar dalam air untuk melarutkan, yang tentunya dapat mengurangi kelarutannya. Sementara itu, senyawa yang berat molekulnya < 500 Da bisa lebih dimudahkan guna berdifusi di tubuh (16). Ligan uji serpentine dan ligan pembanding doxorubicin punya berat molekulnya kisaran > 500 DA.

Nilai Hydrogen Bond Donor (HBD) sebaiknya tak melebihi 5 (total ikatannya antara nitrogen-hidrogen juga oksigen-hidrogen). Nilai inipun berkaitan langsung bersama ikatan dengan terbentuk antara atom hidrogennya dan atom lain yang memiliki elektronegativitas tinggi, seperti fluorin, nitrogen, juga oksigen, Namun suatu senyawa punya berbagai ikatan hidrogen donornya, hal tersebut dapat beri dampak mampu saat permeabilitas obat juga berpotensi mempengaruhi proses absorpsi di dalam tubuh (21). Seluruh ligan uji memiliki total donor ikatan hidrogennya < 5 juga akseptor ikatan hidrogen < 10 , yang menampilkan yakni makin tinggi kapasitas ikatan hidrogennya suatu senyawa, makin besar energi dengan diperlukan di tahap absorpsi, kecuali pada ligan uji serpentine. Sedangkan pada ligan uji pembanding, yaitu doxorubicin, punya donor ikatan hidrogen > 5 juga akseptor ikatan hidrogennya < 10 .

Nilai logP menggambarkan koefisien kelarutannya di molekul ataupun senyawa obatnya di lemak/air, dengan kisaran nilai antara -0,4 hingga 5. logP digunakan sebagai seleksi awal untuk menentukan apakah suatu senyawa bisa dilaksanakan proses docking dengan protein targetnya ataupun tidak. Parameter logP berkaitan pada hidrofobisitas molekul obatnya. Semakin besar nilai logP, makin hidrofobik di molekulnya ataupun senyawa obatnya. Molekul ataupun senyawa obat dengan bersifat hidrofobik tinggi kecenderungan punya toksisitas dengan lebih tinggi sebab bisa tertahan melebihi lamanya di lipid bilayer juga terdistribusikan lebih luasnya yakni pada tubuh. Nilai logP dengan ideal seharusnya mencerminkan sifat yang cukup polarnya juga cukup non-polar, sebab senyawa sengan cukup polar bisa memudahkan didistribusikan ke dalam aliran darahnya, sedangkan senyawa dengan cukup non-polar dapat lebih mudah menembuskan membran sel (22). Seluruh ligan uji dan ligan pembanding di penelitian inipun punya nilai logP dengan sesuai dengan aturan Lipinski's.

Sebuah senyawa ataupun obat dianggap terpenuhi di aturan Lipinski jika tak melebihi dari dua aturan Lipinski dengan tak terpenuhi (16). Hasil tersebut menunjukkan bahwa hampir menyeluruh ligan ujinya terpenuhi aturan *Lipinski's*, kecuali ligan uji serpentine. Ligan pembanding, yaitu doxorubicin, tak menyesuaikan aturan *Lipinski's*, yang menandakan bahwa ligan inipun punya kelarutan juga permeabilitasnya dengan buruk. Menurut penelitian (23). mengatakan bahwa doksorubisin (DOX) merupakan komponen utama dari rejimen pengobatan antikanker yang saat ini digunakan secara klinis.

Tabel 5. Hasil uji Toksisitas

Nama ligan	Kategori	Toksisitas oral akut (Ld50)
Doxorubicin	II	2,373
Catharantine	II	2,9
Tabersonine	II	2,773
Lochnericine*	III*	2,302*
Serpentine	II	2,373
Chlorambucil	II	2,645
Tetrahydroalstonin	II	2,875
Chorismic acid	II	1,735
Perivine	II	2,476
Ajmaline	II	2,875
Vindoline	II	2,336

Keterangan : Kategori I $LD_{50} \leq 500\text{mg/kg}$, Kategori II ($50 < LD_{50} \leq 500\text{mg/kg}$, Kategori III $500 < LD_{50} \leq 5000\text{mg/kg}$, Kategori IV $LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$

Menurut penelitian (11) Obat doxorubicin memiliki toksisitas akan tetapi penelitian tersebut mengatakan bahwa mengusulkan sistem yang peka terhadap pH atau redoks dan menargetkan reseptor untuk mengatasi toksisitas obat tersebut sehingga bisa digunakan sebagai pengobatan antikanker.

Tujuan dari prediksi toksisitas adalah untuk mengevaluasi dan memperkirakan potensi toksisitas serta kemungkinan reaksi negatif yang dapat timbul dari senyawa uji yang memiliki dampak buruk bagi manusia. Parameter toksisitas dengan dipakai di penelitian inipun mencakup toksisitas oral akutnya. Toksisitas oral akut menggambarkan tingkat toksik akutnya dari suatu senyawa ataupun obat yang dikonsumsi dengan oral. Uji toksisitas oral akut dilakukan untuk menilai tingkat toksisitas suatu senyawa dalam rentang waktu 24 jam (21). Level toksisitas yang menyesuaikan pada nilai LD_{50} dibagi hingga empat kategori, yakni berkategori I (toksik di $LD_{50} \leq 50 \text{ mg/kg}$), kategori II (peringatan, $50 < LD_{50} \leq 500 \text{ mg/kg}$), kategori III (hati-hati, $500 < LD_{50} \leq 5000 \text{ mg/kg}$), juga kategori IV (tak diperlukan, tidak toksik di $LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$) (16)

Menurut Klara dkk, (2023), senyawa yang berada di kategori I juga II dianggapkan jadi senyawa dengan bersifat toksik, sementara senyawa dengan masuk di kategori III dan IV digolongkan sebagai senyawa non-toksiknya. Berdasarkan perolehan analisis toksisitas, seluruh ligan uji dan ligan pembanding berada dalam kategori II, kecuali ligan uji lochnericine yang tergolong dalam kategori III.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil pengujian terhadap 10 senyawa pada tanaman tapak dara (*Catharantus roseus* L.) senyawa serpentin memiliki nilai energi afinitas (ΔG) yang paling rendah yaitu -10,3 kkal/mol terhadap protein 2R0U. Hal ini menunjukkan bahwa ligan serpentine memiliki ikatan dengan reseptor 2R0U yang lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding doxorubicin, dimana nilai energi afinitas doxorubicin terhadap protein 2R0U yaitu -10 kkal/mol. Akan tetapi pada pengujian *Lipinski's*, senyawa serpentin memiliki melebihi pada dua aturan *Lipinski's* dengan tak sesuai dan tergolong kategori II (toksik). Senyawa yang dapat memenuhi aturan *Lipinski's* dan juga pengujian toksisitas dari senyawa tapak dara yaitu senyawa lochnericin yang masuk dalam kategori III (non toksik). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa serpentin dan lochnericin untuk menghasilkan kandidat obat antikanker yang aman dan efektif.

DAFTAR ACUAN

1. Benjamin SG, Yudistira A, Rotinsulu H. Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Miana (*Coleus Scutellarioides* [L]) Benth Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon*. 2020;9(1):55.
2. Firmani RR, Aprilya S. Kecamatan Umbulsari Kabupaten Jember Diversity And Use Of Medicinal Plants In Umbulsari District , *Jember District*. Bagian. 2023;17(2).
3. Sinaga A, Adelya I Manalu. Kajian Etnobotani Dan Bioaktivitas Tumbuhan Obat Kabupaten Tapanuli Utara. *JIFI (Jurnal Ilm Farm Imelda)*. 2021;5(1):21–5.
4. Putri AP, Nasution MP. Skrining Fitokimia dan Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus* L.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *J Heal Med Sci*. 2022;1(2):203–19.
5. Dewi V, Al-Bari A, Hutahaen TA. Uji Toksisitas Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharantus roseus* L.) Menggunakan Metode BSLT Dengan Variasi Perbedaan Pelarut Ekstraksi. *J Farm Kesehat dan Sains*. 2023;1(1):25–31.
6. Ulpa M. SKD. WH. & SY. Karakteristik Morfologi dan Analisis Kandungan Senyawa Fitokimia Berbagai Tapak Dara (*Catharanthus roseus*). *J Mhs Agroteknologi*. 2022;3(2):49–57.
7. Akhmal Muslikh F, Prasetyawan F. Update Aktivitas Farmakologi Vincristine Dari Tapak Dara (*Catharanthus Roseus* L.) *J Intelek dan Cendekiawan Nusant*. 2024;1(1):38–43.
8. Nugroho KD, Sucipto U. Studi Fenomenologi: Dampak Pengabaian Gejala Kanker Bagi

- Klien Dan Keluarga. *J Keperawatan Malang*. 2020;5(1):46–54.
9. Rahayuwati L, Rizal IA, Pahria T, Lukman M, Juniarti N. Pendidikan Kesehatan tentang Pencegahan Penyakit Kanker dan Menjaga Kualitas Kesehatan. *Media Karya Kesehat*. 2020;3(1):59–69.
 10. Lestari A, Budiarti Y, Ilmi B. Study Fenomenologi: Psikologis Pasien Kanker Yang Menjalani Kemoterapi. *J Keperawatan Suaka Insa*. 2020;5(1):52–66.
 11. Lee J, Choi MK, Song IS. Recent Advances in Doxorubicin Formulation to Enhance Pharmacokinetics and Tumor Targeting. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6):1–32.
 12. Ontaha Y, Samal NS, Nurfaridila N, Angria N. Pemanfaatan Ekstrak Rebung Bambu Betung (*Dendrocalamus Asper*) Terhadap Sel Cancer MCF-7 Secara in Vitro. *J Ris Kesehat Poltekkes Depkes Bandung*. 2021;13(2):466–75.
 13. Untari MK, Fatimah S, Putri HD, Rahmawati AR. Kajian Penggunaan Obat Yang Rasional Pada Faringitis Akut di Puskesmas X Karanganyar. *Indones J Pharm Educ*. 2024;4(1):133–44.
 14. Findrayani RP, Isrul M, Lolok N. Studi Molecular Docking Senyawa Kimia dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *J Pharm Mandala Waluya*. 2024;3(4):225–33.
 15. Frimayanti N, Dona R, Cahyana F. Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549. *J Penelit Farm Indones*. 2020;9(2).
 16. Indah Kurnia Klara, Purwono RM, Achmadi P. Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperqlikemik. *Acta Vet Indones*. 2023;11(3):210–9.
 17. Ayubbi MRP Al, Melati R, Karimah U. Penambatan Molekul Sianidin Ipomoea Batatas L. Sebagai Inhibitor Human Epidermal Receptor 2 (Her-2) Pada Kanker Payudara. *J Sustain Transform*. 2023;1(2):60–7.
 18. Prasetiawati R. Studi Penambatan Molekul Senyawa Turunan Fenilpropanoid Pada Tumbuhan Lengkuas (*Alpina galangal (L.) Willd.*) Sebagai Obat Antikanker Otak. *Parapemikir J Ilm Farm*. 2022;11(2):189.
 19. Reynaldi MA, Setiawansyah A. Potensi anti-kanker payudara tanaman songga (*Strychnos lucida R.Br*): Tinjauan interaksi molekuler terhadap reseptor estrogen- α in silico. *Sasambo J Pharm*. 2022;3(1):30–5.
 20. Pitaloka AD, Nurhijriah CY, Musyaffa HA, Azzahra AM. Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia (L.) Merr*) towards VHR

- Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs. *Indones J Biol Pharm.* 2023;3(2):83–95.
21. Fakhruri M, Rahmayanti Y, Isfanda. Potensi Fitokimia Citrus Aurantium (Hesperetin, Naringenin) Dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara In Silico. *J Heal Sains.* 2021;2(1):79–89.
 22. Nurfadhila L, Utami MR, Pratiwi D, Qhoirul D, Martia E, Jana II, et al. Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Inhibitor Protein Mycobacterium tuberculosis: Studi In Silico. *Pharm J Pharmacy, Med Heal Sci.* 2023;3(2):55–63.
 23. Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Celik I, et al. Doxorubicin—An Agent with Multiple Mechanisms of Anticancer Activity. *Cells.* 2023;12(4):26–32.