

SKRIPSI

2023

**STUDI *IN SILICO* EKSTRAK RUMPUT LAUT (*CAULERPA RACEMOSA*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* TIPE
16 PADA KANKER SERVIKS**



Fakhradya Fathu Rahman

C011201073

Pembimbing:

DR. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, SP. OG

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**STUDI *IN SILICO* EKSTRAK RUMPUT LAUT (*CAULERPA RACEMOSA*) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIVIRUS *HUMAN PAPILOMA VIRUS* TIPE 16 PADA KANKER
SERVIKS**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Fakhradya Fathu Rahman
C011201073

Pembimbing :

Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp. OG. Subsp. Obginsos

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

TAHUN 2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Usulan penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Fakhradya Fathu Rahman

NIM : C011201073

Tanda Tangan :

Tanggal : 18 Desember 2023

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda √)

No	Rincian yang harus di"cek"	√
1	Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan Yang Disempurnakan	√
2	Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan	√
3	Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan	√
4	Kalimat yang diambil sudah di paraphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya	√
5	Referensi telah ditulis dengan benar	√
6	Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir	√
7	Sumber referensi 70% berasal dari jurnal	√
8	Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya	√

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir via *Zoom Meeting* dengan Judul :

**“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK RUMPUT LAUT (*CAULERPA RACEMOSA*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* TIPE 16 PADA
KANKER SERVIKS”**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Hari/Tanggal : *Senin/18 Desember 2023*

Waktu : *13.30-15.00 WITA*

Tempat : *Zoom Meeting*

Makassar, 18 Desember 2023

Mengetahui,



Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp. OG. Subsp. Obginsos

NIP. 195905141988032001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Fakhradya Fathu Rahman
NIM : C011201073
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Studi *In Silico* Ekstrak Rumput Laut (*caulerpa racemosa*)
sebagai Kandidat Antivirus *Human Papilloma Virus* Tipe 16 pada Kanker Serviks

**Telah Berhasil Dipertahankan Dihadapan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai Bahan
Persyaratan Yang Diperlukan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Dewan Penguji

Pembimbing : Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp. OG. Subsp. Obginsos

(.....)

Penguji 1: dr. Nuraini Abidin, Sp. OG. Subsp. Obginsos

(.....)

Penguji 2: dr. Ajardiana Idrus, Sp. OG. Subsp. Obginsos

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 18 Desember 2023

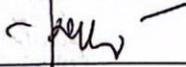
HALAMAN PENGESAHAN
SKRIPSI

**Studi *In Silico* Ekstrak Rumput Laut (*caulerpa racemosa*) sebagai Kandidat Antivirus
Human Papilloma Virus Tipe 16 pada Kanker Serviks**

Disusun dan Diajukan Oleh:

Fakhradya Fathu Rahman
C011201073

Menyetujui,
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp. OG. Subsp. Obginsos	Pembimbing	
2	dr. Nuraini Abidin, Sp. OG. Subsp. Obginsos	Penguji 1	
3	dr. Ajardiana Idrus, Sp. OG. Subsp. Obginsos	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP 19760821 199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes
NIP 19810118 200912 2 003

DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul:

“STUDI *IN SILICO* EKSTRAK RUMPUT LAUT (*CAULERPA RACEMOSA*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* TIPE 16 PADA
KANKER SERVIKS”



Makassar, 18 Desember 2023

Mengetahui,

Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp. OG. Subsp. Obginsos

NIP. 195905141988032001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fakhrody Fathu Rahman
NIM : C011201073
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 18 Desember 2023

Yang Menyatakan,



Fakhrody Fathu Rahman

NIM C011201073

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala nikmat, berkat, kesehatan, kesempatan yang selama ini diberikan serta karunia-Nya lah sehingga penulis dapat menyusun skripsi dengan judul "*Studi In Silico* Ekstrak Rumput Laut (*Caulerpa racemosa*) Sebagai Kandidat Antivirus *Human Papilloma Virus* Tipe 16 Pada Kanker Serviks, sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Strata – 1 di Jurusan Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih setulus-tulusnya kepada:

1. Allah SWT yang Maha Besar dan Maha Pengasih atas segala pertolongan-Nya dan nikmat-Nya kepada penulis.
2. Orang tua dan seluruh keluarga besar yang senantiasa membantu dalam memotivasi, mendorong, mendukung, dan mendoakan penulis dalam penyusunan skripsi
3. DR. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, SP.OG sebagai dosen pembimbing utama yang sangat baik untuk membantu proses penyusunan skripsi ini dan meluangkan waktu untuk membimbing penulis.
4. dr. Ajardiana, Sp.OG dan dr. Nuraini abidin SpOG sebagai dosen penguji 1 dan 2 yang telah memberikan waktu untuk membimbing penulis.

5. Seluruh dosen, staf akademik, staf tata usaha dan staf perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan kepada penulis.
6. Teman-teman RC yang telah memberikan penulis semangat, motivasi, dan dorongan untuk menyelesaikan skripsi.
7. Laboran dan tim peneliti yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam mengolah sampel dan data yang ingin diteliti.

Dalam penulisan skripsi ini tidak luput dari kesalahan dan kekurangan, karena itu penulis senantiasa menerima saran dan masukan yang dapat membangun penulis agar menjadi lebih baik.

Makassar, 18 Desember 2023

(Fakhradya Fathu Rahman)

Fakhradya Fathu Rahman

DR. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, SP.OG

**STUDI *IN SILICO* EKSTRAK RUMPUT LAUT (*CAULERPA RACEMOSA*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* TIPE
16 PADA KANKER SERVIKS**

ABSTRAK

Latar Belakang : Kanker serviks merupakan keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yaitu daerah antara rahim dan vagina. Berdasarkan data statistik, kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara sebesar 23,4 per 100 ribu penduduk dengan angka kematian sebesar 13,9 per 100 ribu penduduk. Ada banyak pilihan terapi untuk kanker serviks namun sebagian besar memiliki efek samping baik secara fisik maupun psikologis pada penderita. Oleh karena itu diperlukan teknologi baru untuk menghasilkan obat-obatan dari bahan alami. Penelitian ini menggunakan rumput laut spesies *Caulerpa racemosa*.

Tujuan : Menganalisis senyawa aktif hasil ekstrak dari *Caulerpa racemosa* yang dapat menghambat protein virus HPV dengan metode *in silico*

Metode : Penelitian dilakukan dengan cara *molecular docking* dengan metode Autodock vina

Hasil : Ditemukan 83 senyawa aktif *Caulerpa racemosa* dapat menghambat aktivitas protein HPV-16 4XR8 dengan nilai *binding affinity* paling mendekati inhibitor kontrol yaitu -9,2 kCal/mol oleh senyawa *Stigmasta-5-En-3-Ol, (3.Beta.)*

Kesimpulan : Rumput laut *Caulerpa racemosa* dapat menghambat aktivitas protein HPV-16 dengan target protein 4XR8 dan senyawa ekstrak rumput laut *Caulerpa racemosa* yang paling *Caulerpa racemosa* yang paling berpotensi menjadi kandidat antivirus HPV-16 adalah *Stigmasta-5-En-3-Ol, (3.Beta.)*

.
Kata Kunci : Kanker serviks, *Caulerpa racemosa*, HPV-16

Fakhradya Fathu Rahman

DR. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, SP.OG

**STUDY IN SILICO OF SEAWEED (CAULERPA RACEMOSA)
EXTRACT AS AN ANTIVIRAL CANDIDATE OF HUMAN PAPILLOMA
VIRUS TYPE 16 IN CERVICAL CANCER**

ABSTRACT

Background : Cervical cancer is a malignancy that occurs in the cervix (cervix), which is the area between the uterus and vagina (Kartika, 2023). Based on statistical data, cervical cancer ranks second after breast cancer at 23.4 per 100 thousand population with a mortality rate of 13.9 per 100 thousand population. There are many therapeutic options for cervical cancer but most have side effects both physically and psychologically on sufferers. Therefore, new technology is needed to produce drugs from natural materials. This study uses seaweed species *Caulerpa racemosa*

Object of the study : This study was conducted to determine the active compounds from *Caulerpa racemosa* extracts that can inhibit HPV virus proteins by in silico method.

Method of the study : The research was conducted by molecular docking with the Autodock vina method.

Result of the study: It was found that 83 active compounds of *Caulerpa racemosa* can inhibit the activity of HPV-16 4XR8 protein with the binding affinity value closest to the control inhibitor of -9.2 kCal/mol by the compound Stigmasta-5-En-3-Ol, (3.Beta.)

Conclusion : *Caulerpa racemosa* can inhibit HPV-16 protein activity with protein target 4XR8 and the most *Caulerpa racemosa* extract compound that has the most potential to be an HPV-16 antiviral candidate is Stigmasta-5-En-3-Ol, (3.Beta.)

.
Keywords : Cervical cancer, *Caulerpa racemosa*, HPV-16

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Peneliti	4
1.4.2 Pihak lain	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker Serviks.....	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi Kanker Serviks	5
2.1.3 Penyebab dan Faktor Risiko Kanker Serviks.....	6
2.1.4 Patofisiologi	6

2.1.5 Manifestasi Klinis.....	7
2.1.6 Tatalaksana kanker serviks	8
Tatalaksana dan terapi kanker serviks terdiri atas beberapa yaitu operasi, radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi. Pengobatan kanker serviks berdasarkan stadium klinis kanker. (Matias- <i>et al.</i> , 2023).	8
2.2 Human Papilloma Virus (HPV)	10
2.2.1 Struktur dan kelompok genom HPV	10
2.4 Rumput Laut (<i>Caulerpa racemosa</i>)	12
2.4.1 Deskripsi dan Klasifikasi Rumput Laut (<i>Caulerpa racemosa</i>).....	12
2.4.2 Morfologi <i>Caulerpa racemosa</i>	13
2.4.3 Kandungan senyawa <i>Caulerpa racemosa</i>	14
2.4.4 Pertumbuhan <i>Caulerpa racemosa</i>	14
2.5 Metode ekstraksi	15
2.5.1 Definisi Ekstraksi	15
2.5.2 Mekanisme Ekstraksi Padat-Cair	16
2.5.3 Macam-macam Pelarut Ekstraksi.....	17
2.6 Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS).....	18
2.6.1 Prinsip kerja GC-MS	19
2.7 Molecular docking	20
2.8 Binding affinity	21
2.9 Paclitaxel	21

BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	22
3.1 Kerangka Teori	22
3.2 Kerangka Konsep	23
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	23
3.4 Hipotesis	24
BAB 4 METODE PENELITIAN	25
4.1 Desain Penelitian.....	25
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	25
4.3 Populasi dan Sampel	25
4.3.1 Populasi.....	25
4.3.2 Sampel	25
4.3.3 Jumlah Sampel	25
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	26
4.4.1 Kriteria Inklusi	26
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	26
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	26
4.5.1 Jenis Data.....	26
4.5.2 Instrumen Penelitian	26
4.6 Manajemen Penelitian	27
4.6.1 Pengumpulan Data.....	27

4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data.....	27
A. Analisis Interaksi Ligan-Reseptor Kandidat <i>Human Papilloma Virus</i> secara <i>In Silico</i>	27
B. Nilai <i>Binding Affinity</i>	28
Alur Pelaksanaan Penelitian	29
.....	29
BAB V HASIL.....	32
5.1 Analisis Senyawa Rumput Laut <i>Caulerpa racemosa</i> dengan GC-MS	32
5.2 Visualisasi Ligan <i>Caulerpa racemosa</i>	38
5.3 Visualisasi Paclitaxel.....	41
5.4 Visualisasi protein virus HPV-16 4XR8	42
5.5 Analisis Uji <i>In Silico</i> Interaksi Ligan - Reseptor	43
BAB VI PEMBAHASAN.....	47
6.1 Senyawa aktif Rumput Laut <i>Caulerpa racemosa</i>	47
6.2 Interaksi Ligan <i>Caulerpa racemosa</i> terhadap protein virus HPV-16 4XR848	
6.2.1 Preparasi Struktur Ligan <i>Caulerpa racemosa</i>	48
6.2.2 Preparasi Paclitaxel	48
6.2.3 Preparasi HPV-16 4XR8.....	49
6.2.2 <i>Molecular docking</i>	50
6.2.4 Senyawa yang berpotensi menjadi Kandidat Antivirus HPV-16.....	51

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	62
7.1 Kesimpulan	62
7.2 Kekurangan dan Kelemahan Penelitian	62
Oleh karena itu diperlukan penelitian lanjutan terhadap senyawa-senyawa tersebut.	63
7.3 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Rumpun Laut <i>Caulerpa racemosa</i> (TSIN, 2022).....	13
Gambar 5. 1 Kromatogram GC-MS <i>Caulerpa racemosa</i> (Alga Hijau) Ekstraksi Etanol 96%	32
Gambar 5. 2 Visualisasi <i>Stigmasta-5,23-Dien-3-Ol, (3.Beta.)</i> - 2D (A) dan 3D (B)	39
Gambar 5. 3 Visualisasi <i>2,6,10,14,18,22-Tetracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-Hexamethyl-, (All-E)</i> - 2D (A) dan 3D (B)	39
Gambar 5. 4 Visualisasi <i>N-[1-(1-Adamantan-1-Yl-Propyl)-2,5-Dioxo-4-Trifluoromethyl-Imidazolidin -4-Yl]4-Methoxy-Benzamide</i> 2D (A) dan 3D (B) ..	40
Gambar 5. 5 Visualisasi <i>2h-1-Benzopyran-6-Ol, 3,4-Dihydro-2,8-Dimethyl-2-(4,8,12-Trimethyltridecyl)-, [2r-[2r@(4r@,8r@)]]</i> 2D (A) dan 3D (B).....	40
Gambar 5. 6 Visualisasi <i>.Alpha.-Tocopherol-.Beta.-D-Mannoside</i> 2D (A) dan 3D (B).....	41
Gambar 5. 7 Visualisasi Paclitaxel 2D (A) dan 3D (B).....	41
Gambar 5. 8 Visualisasi 3D <i>Caulerpa racemosa</i>	42
Gambar 5. 9 Visualisasi HPV-16 4XR8 sebelum dipreparasikan (ungu) dan HPV-16 4XR8 setelah dipreparasikan (biru)	43
Gambar 5. 10 Visualisasi Interaksi Ligan dari Senyawa Aktif Hasil Ekstraksi <i>Caulerpa racemosa</i> oleh Etanol Terhadap Protein Target HPV-16 4XR8. (1) Hijau: <i>Stigmasta-5-En-3-Ol, (3.Beta.)</i> , <i>Stigmasta-5,23-Dien-3-Ol, (3.Beta.)</i> -, <i>2,6,10,14,18,22-Tetracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-Hexamethyl-, (All-E)</i> -, <i>N-[1-(1-Adamantan-1-Yl-Propyl)-2,5-Dioxo-4-Trifluoromethyl-Imidazolidin -4-Yl]4-Methoxy-Benzamide, 2h-1-Benzopyran-6-Ol, 3,4-Dihydro-2,8-Dimethyl-2-(4,8,12-</i>	

<i>Trimethyltridecyl)-, [2r-[2r@(4r@,8r@)]], Alpha.-Tocopherol-.Beta.-D-Mannosi</i>	46
Gambar 5. 11 Visualisasi Interaksi Paclitaxel Terhadap Protein Target HPV-16 4XR8.....	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Tatalaksana Kanker Serviks.....	9
Tabel 4.1 Rencana Anggaran Penelitian	30
Tabel 4.2 Jadwal Kegiatan.....	31
Tabel 5. 1 Senyawa Hasil GC-MS Ekstrak Etanol 96% Rumput Laut <i>Caulerpa racemosa</i>	33
Tabel 5.2 Hasil Analisis Uji Molecular Docking Senyawa aktif <i>Caulerpa racemosa</i> terhadap protein virus HPV-16 4XR8.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis 83 Senyawa Ekstraksi Rumput Laut <i>Caulerpa racemosa</i> Terhadap Protein Target HPV-16 4XR8.....	69
Lampiran 2. Lima senyawa dengan nilai <i>binding affinity</i> terendah mendekati Paclitaxel	73

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yaitu daerah antara rahim dan vagina (Kartika, 2023). Kanker serviks terjadi akibat pertumbuhan dari jaringan epitel serviks yang membelah secara tidak normal (Sravani, Ghate and Lewis, 2023). Pada kanker serviks, sel-sel pada leher rahim mengalami perubahan dari sel normal menjadi sel keganasan (kanker). (Fahriani, Suroyo and Maryanti, 2023)

Secara global, kanker serviks menempati urutan kedua setelah kanker payudara dengan insiden sebesar 23,4 per 100 ribu penduduk dengan angka kematian sebesar 13,9 per 100 ribu penduduk (Novalia, 2023). Menurut data WHO sekitar 15.000 kasus kanker serviks tiap tahun ditemukan di Indonesia (Puspitasari, 2023).

Indonesia menjadi negara dengan jumlah kasus kanker serviks tertinggi di dunia (Sutnick & Gunawan, 2020). Diperkirakan pada tahun 2030, akan terus mengalami peningkatan dengan estimasi lebih dari 13,1 juta. Sulawesi Selatan menempati urutan ke 26 dengan estimasi jumlah kasus kanker serviks sebanyak 3.400 kasus (Ningrum & Rahayu, 2021).

Sebesar 90 persen kanker serviks terjadi akibat *Human Papilloma Virus*, salah satunya tipe 16 (Lestari et al., 2023) (Santosa & Mago, 2023). Infeksi HPV akan mengekspresikan protein E6 dan E7 yang berkaitan dengan proses karsinogenesis. (Permatasari et al., 2019).

Terdapat beberapa faktor resiko dari kanker serviks seperti berhubungan seks multipartner, riwayat penyakit menular seksual, merokok, memiliki anak kurang dari 17 tahun, memiliki banyak anak, mengkonsumsi pil kontrasepsi lebih dari 10 tahun, gangguan imunitas, stres berlebihan, sosial ekonomi rendah (Novalia, 2023).

Ada banyak pilihan pengobatan untuk kanker serviks, antara lain kemoterapi, radiasi, pembedahan, ataupun kombinasi ketiganya (Rahayu et al., 2021). Kemoterapi merupakan terapi sistemik bekerja dengan cara menghambat proliferasi sel dan multiplikasi tumor dengan tingkat keberhasilan sebesar 82% dan 17,3%. Namun memiliki efek samping yang sangat berbahaya yaitu menyerang sel tubuh normal atau sel yang sehat. (Farmasi et al., 2023). Kemoterapi berdampak pada kualitas hidup pasien kanker serviks baik secara fisik maupun psikologis. Efek samping kemoterapi antara lain penurunan nafsu makan, penurunan berat badan, alopecia, mual muntah, konstipasi, nyeri, neuropati perifer.(Anestesiologi, 2023). Selain itu, kemoterapi memberikan dampak penurunan jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit.(Waluyo et al., 2023).

Oleh karena itu, diperlukan teknologi baru untuk menghasilkan obat-obatan dari bahan alami yang biasa dibudidayakan. Telah dibuktikan bahwa sejumlah zat alami yang diekstraksi dari rumput laut dapat mencegah dan mengobati berbagai jenis kanker.(Rahmawati et al., 2022) (Luringunusa et al., 2021)

Sebagai negara kepulauan, berbagai jenis alga seperti rumput laut merupakan salah satu sumber daya yang melimpah. Rumput laut adalah salah satu sumber terbesar metabolit kimia aktif. (Purwanti et al., 2021). Alga banyak diminati

karena kandungan didalamnya seperti protein dengan kualitas tinggi, polisakarida, makro dan mikronutrien, vitamin, mineral, asam lemak dan konstituen fitokimia/senyawa bioaktif yang memiliki spektrum aktivitas yang luas.

Rumput laut dari Indonesia bermanfaat dalam pengobatan salah satunya sebagai antivirus. Rumput laut juga dapat merangsang kekebalan tubuh. (Laut et al., 2022). Salah satu jenis rumput laut yang potensial untuk dikembangkan di Indonesia adalah jenis anggur laut (*Caulerpa racemosa*). *Caulerpa racemosa* merupakan salah satu jenis rumput laut yang memiliki kandungan gizi yang tinggi. Alga hijau ini paling sering dimanfaatkan sebagai makanan masyarakat di sekitar pantai. *Caulerpa racemosa* dikenal dengan sebutan Latoh pada daerah Jawa, Bulung Boni di Bali dan Lawi-lawi di daerah Sulawesi. (Rahmawati et al., 2022)

Putnarubun (2022) menyebutkan bahwa anggur laut (*Caulerpa racemosa*) merupakan salah satu bentuk rumput laut yang berpotensi sebagai antioksidan dan penangkal radikal bebas. (Putnarubun et al., 2022). Hal ini karena rumput laut (*Caulerpa racemosa*) mengandung asam folat, tiamin, dan asam askorbat. Pada penelitian ini akan mengkaji lebih dalam terkait potensi *Caulerpa racemosa* sebagai antivirus HPV pada kanker serviks (*Hela cell*) secara *in silico*. Uji *in silico* yang dilakukan mengambil data dari hasil analisis kandungan senyawa ekstrak rumput laut *Caulerpa racemosa*

1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah terdapat senyawa aktif hasil ekstrak dari *Caulerpa racemosa* yang dapat menghambat protein virus HPV-16?

- b. Senyawa manakah yang paling berpotensi menjadi kandidat antivirus HPV-16?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum : Penelitian ini dilakukan guna mengetahui senyawa aktif hasil ekstrak dari *Caulerpa racemosa* yang dapat menghambat protein virus HPV dengan metode *in silico*

1.3.2 Tujuan Khusus : Mengetahui senyawa aktif hasil ekstrak dari *Caulerpa racemosa* yang paling berperan sebagai antivirus HPV

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Peneliti

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada peneliti untuk menjelaskan tentang senyawa aktif dari *Caulerpa racemosa* yang dapat menghambat protein HPV
- b. Sebagai bahan pengalaman dalam melakukan penelitian

1.4.2 Pihak lain

- a. Memberikan informasi mengenai senyawa aktif dari *Caulerpa racemosa* yang dapat menghambat protein HPV
- b. Masyarakat menjadi lebih memanfaatkan sumber alam yaitu *Caulerpa racemosa* sebagai bahan makanan sehari-hari
- c. Hasil penelitian diharapkan berguna sebagai sumber informasi manfaat *Caulerpa racemosa* dalam menghambat protein HPV
- d. Diharapkan menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Serviks

2.1.1 Definisi

Kanker serviks merupakan salah satu penyakit keganasan yang berasal dari sel epitel skuamosa (Matias- *et al.*, 2023). Terjadi pada area yang menghubungkan antara rahim dan vagina. Pada kanker serviks terjadi pembelahan sel serviks secara abnormal sehingga berubah menjadi keganasan. Sel-sel tersebut mengalami perubahan hingga bertahun-tahun. (Darmawanti, 2023)

2.1.2 Epidemiologi Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan kanker yang paling sering menyerang perempuan setelah kanker payudara dan paling sering menyebabkan kematian. Berdasarkan data WHO pada tahun 2020, kanker serviks menduduki peringkat keempat secara global sebagai salah satu jenis kanker paling umum terjadi dengan kasus baru sekitar 604.000 kasus dan angka mortalitas mencapai 342.000 kematian. Sekitar 490 ribu perempuan di dunia, dan 80% perempuan di negara berkembang didiagnosis mengalami kanker serviks. Kasus meninggal dunia di antaranya sekitar 240 ribu.(Darmawanti, 2023)

Berdasarkan data Globocan pada tahun 2020, tercatat kasus kanker di Indonesia berkisar 396.914 kasus dengan jumlah kematian sebesar

234.511 kasus. Keseluruhan kanker di Indonesia mencapai 36.633 kasus atau 9,2%. Sulawesi Selatan menempati urutan ke 26 dengan estimasi jumlah kasus kanker serviks sebanyak 3.400 kasus (Ningrum and Rahayu, 2021).

2.1.3 Penyebab dan Faktor Risiko Kanker Serviks

Kanker serviks utamanya terjadi akibat infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV). Transmisi terjadi melalui hubungan seksual. Penularan HPV terjadi pada kondisi telah melakukan kontak seksual dengan orang yang telah terinfeksi HPV. Keganasan pada leher rahim 99.7% disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* tipe 16. Wanita dengan penyakit HIV memiliki faktor resiko 6 kali lebih tinggi terinfeksi HPV dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV. (Putri *et al.*, 2023). Adapun faktor resiko dari kanker serviks yaitu penularan virus HPV, berhubungan seksual multipartner, riwayat penyakit menular seksual, merokok, memiliki antar kurang dari 17 tahun, multipara, mengkonsumsi pil kontrasepsi lebih dari 10 tahun, gangguan imunitas, stres berlebihan, sosioekonomi rendah. (Silalahi, Veronica, 2023)

2.1.4 Patofisiologi

Awal mulanya, HPV menginfeksi hingga mencapai sel basal. Pada kondisi ini, terjadi pembelahan sel-sel yang tidak terkendali sehingga akan merusak jaringan lainnya. Sel serviks yang abnormal akan memakan jaringan sel normal melalui berbagai macam cara antara lain dengan invasi atau tumbuh langsung ke jaringan sebelahnya. Hal ini terjadi akibat kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi pada gen yang bertugas mengontrol pembelahan sel, sehingga sel-sel ini

berubah dari normal menjadi pra kanker kemudian menjadi kanker. Terdapat keadaan sel epitel serviks yang berkembang menjadi sel prakanker yang disebut sebagai *Cervical Intraepithelial Neoplasma* (CIN). Fase prakanker atau *dysplasia* merupakan fase terjadinya premalignant dari sel-sel serviks. Terdapat tiga pola utama tahap prakanker yaitu infeksi sel serta perkembangan abnormal kemudian dilanjutkan dengan tahapan intraepithelial neoplasma dan pada akhirnya berubah menjadi kanker serviks. (Johnson *et al.*, 2019)

2.1.5 Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala kanker serviks mulai terjadi saat sel kanker berubah menjadi sel pre kanker dan kanker kemudian berkembang mendekati jaringan sekitar. Beberapa gejala yang sering timbul pada kanker serviks antara lain,

a. Perdarahan pervagina abnormal

Terjadi pada tahapan awal kanker serviks. Ditemukan pada pasca bersenggama, pasca menopause, antara periode menstruasi atau pada periode menstruasi dengan jangka waktu yang lebih lama atau lebih banyak daripada biasanya, (Puspitasari, 2023). Menurut Darmawanti (2023) perdarahan pasca bersenggama atau pasca kontak merupakan gejala karsinoma kanker (75-80%). Perdarahan yang khas terjadi pada kanker serviks yaitu darah yang keluar berbentuk *mucoïd*.

b. Keputihan

Gejala ini merupakan gejala yang paling sering ditemukan. Terjadi pada tahap lanjut, umumnya pada tahap menstruasi atau setelah menopause. Seorang wanita yang terinfeksi HPV cenderung memiliki keputihan tidak

normal atau berlebih, berwarna kuning, kehijauan, dan susu keruh disertai bau amis dan timbul rasa gatal. (Brahmana and Suryani, 2023) disertai nyeri pada daerah panggul.

c. Nyeri pada panggul

Kanker yang telah menyebar ke daerah panggul menyebabkan penderita kanker serviks akan mengeluhkan nyeri panggul. Hal ini biasanya ditemukan pada kondisi setelah berhubungan seksual atau saat pemeriksaan panggul. (Kartika *et al.*, 2023)

d. Trias

Gejala trias pada kanker serviks tahap lanjut yaitu *back pain*, edema tungkai, dan gagal ginjal (Putri and Harahap, 2022). Edema tungkai timbul akibat obstruksi kelenjar limfe dan atau oklusi sistem vena iliofemoral akibat metastasis kanker. (I Ketut Suwiyoga, 2023)

2.1.6 Tatalaksana kanker serviks

Tatalaksana dan terapi kanker serviks terdiri atas beberapa yaitu operasi, radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi. Pengobatan kanker serviks berdasarkan stadium klinis kanker. (Matias- *et al.*, 2023).

Tabel 2. 1 Tatalaksana Kanker Serviks

Stadium	Terapi
IA1	Histerektomi sederhana atau <i>simple</i>
IA2	Histerektomi sederhana atau radikal dan <i>bilateral pelvic lymphadenectomy</i> (berdasarkan <i>guideline</i> lokal atau regional)
IB1	Histerektomi simple atau radikal dan limfadenektomi pelvis bilateral atau radioterapi
IB2	Kemoradiasi atau radikal histerektomi dan limfadenektomi pelvis bilateral dengan atau tanpa adjuvant radioterapi atau kemoterapi
IIA1 atau 2	Kemoradiasi, radikal histerektomi, limfadenektomi pelvis bilateral dengan atau tanpa adjuvant radioterapi atau kemoterapi
IIB1 atau 2	Kemoradiasi, radikal histerektomi, limfadenektomi pelvis bilateral dengan atau tanpa adjuvant radioterapi atau kemoterapi
IIIA dan IIIB	Kemoradiasi atau radioterapi
IVA	Kemoradiasi atau radioterapi

IVB	Radioterapi atau kemoterapi paliatif
-----	--------------------------------------

Sumber : FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (2023)

Tatalaksana kanker menggunakan terapi pembedahan dan radioterapi merupakan metode yang efektif untuk kanker yang belum bermetastasis. Sedangkan kemoterapi paling banyak dilakukan pada pasien kanker yang sudah bermetastasis, baik secara klinis atau subklinis serta sistemik. (Das *et al.*, 2023)

2.2 Human Papilloma Virus (HPV)

2.2.1 Struktur dan kelompok genom HPV

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan suatu virus DNA sirkuler berasal dari family *Papovaviridae*, genus *Papillomavirus*. Tersusun atas 7900 bp, virus ini memiliki double stranded, tidak terselubung, dan memiliki kapsid ikosahedral yang tersusun dari 72 kapsomer dengan diameter 50-55 mm. Sebanyak 5 genus dari famili *Papillomaviridae* dapat menginfeksi manusia. Diantaranya yaitu *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* dan *Nupapillomavirus*. HPV seringkali ditemukan pada genus *Alphapapillomavirus*.

Terdapat 8 *open reading frame* (ORF) pada genom HPV yaitu 6 *Early genes* dan 2 *Late genes*. *Early genes* bersifat onkogen, berisikan gen pengkode protein non struktur. *Early genes* akan mengkode protein untuk proses replikasi, transkripsi dan regulasi gen virus. *Early gen* terbentuk dalam beberapa protein yaitu E1, E2, E4, E5, E6, dan E7. *Late gene* berisikan gen pengkode protein pembentukan kapsid

virus. Terbentuk dalam dua protein gen yaitu protein L1 atau kapsid mayor dan protein L2 atau kapsid minor.

Protein L1 atau kapsid major berukuran kurang lebih 55 kD, memiliki kemampuan merubah diri menjadi *virus like particle* (VLP). Protein ini merupakan penanda respon imun humoral dan infeksi aktif virus HPV. Selain itu, L1 berperan sebagai perantara reaksi virus dan *tissue specific heparin sulfate proteoglycan* (HSPG). Hilangnya ekspresi L1 merupakan pertanda karsinoma invasif, dan ekspresi pada protein ini menjadi pertanda lesi akan cenderung regresi dan beresiko rendah menjadi karsinoma invasif. Berdasarkan siklus hidup virus pada fase replikasi, L1 akan mengenkapsulasi genom virus dalam nukleus membentuk progeni virus yang menginduksi terjadinya infeksi.

Didalam partikel HPV terkandung protein L2 dengan jumlah yang bervariasi dan tidak sepenuhnya muncul pada permukaan virus, berbeda dengan protein N-terminal 120 dan asam amino. Protein L2 akan selalu tersedia untuk proses pelepasan ke dalam matriks ekstraseluler selama proses infeksi.

Protein E1 merupakan protein yang berperan mempersiapkan genom virus selama proses replikasi, E2 mengatur proses transkripsi dan menjaga bentuk episomal gen virus, E4 memediasi replikasi virus dan mengeluarkan virion dari sel yang telah berdiferensiasi dengan cara mengganggu sitoskeleton. E5 memodifikasi fungsi *reseptor growth factor*.

Protein E6 dan E7 yaitu komponen onkogenik utama HPV. Protein E6 akan menghasilkan produk yang akan berikatan dengan tumor *suppressor* protein p53 dan membuat sel berada pada fase S siklus sel. Hal ini akan meningkatkan proses transformasi dan menghambat proses apoptosis. Protein E7 akan menimbulkan

tumorigenesis atau onkogenesis bila berikatan dengan tumor *suppressor* pRB. Berdasarkan data statistik, sebesar 50% HPV tipe 16 merupakan tipe yang paling sering menginfeksi. Pada penelitian ini menggunakan HPV tipe 16.

2.4 Rumput Laut (*Caulerpa racemosa*)

2.4.1 Deskripsi dan Klasifikasi Rumput Laut (*Caulerpa racemosa*)

Caulerpa racemosa merupakan salah satu tumbuhan laut kelompok *Chlorophyceae* yang banyak ditemukan di perairan Indonesia. (Farizky *et al.*, 2022), dapat tumbuh secara alami maupun hasil budidaya. Winda (2022) menyebutkan *Caulerpa racemosa* adalah salah satu komoditas perikanan yang banyak digemari karena mengandung gizi yang tinggi. Kandungan Karbohidrat, abu, lemak, serat, protein, asam lemak PUFA sebesar 44,02%, 29,96%, 2,87%, 4,12%, 19,38%, dan 38,07%. Dengan kandungan mineral berupa natrium (Na), kalsium (Ca), dan kalium (K) berturut-turut sebesar (1,900±0,036), (0,195±0,024), (0,013±0,036). (Rahmawati, Harwanto and Windarto, 2022). Selain itu, anggur laut (*Caulerpa racemosa*) mengandung antioksidan yang tinggi dalam menangkal radikal bebas dan dapat meningkatkan sistem imun. (Yoga and Komalasari, 2022). Anggur laut (*Caulerpa racemosa*) hidup menempel pada dasar perairan dan pada tempat-tempat yang terlindung dengan air yang jernih.

Caulerpa racemosa telah dikembangkan di daerah Sulawesi Selatan dengan nama lawi-lawi oleh masyarakat sekitar. (Mukarramah *et al.*, 2017). *Caulerpa sp.* segar berwarna hijau, memiliki aroma khas rumput laut. Tumbuh secara epifitik atau saprofitik dan berasosiasi dengan tumbuhan laut. Rumput laut jenis *C. racemosa* ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis seperti Vietnam,

Singapura, Malaysia, Thailand, Taiwan, Filipina, Cina, perairan daerah barat Pasifik dan Indonesia. (Pattipeilohy, Tuhumury and Rijoly, 2023)

Klasifikasi *Caulerpa racemosa* menurut Dawson (1954) antara lain sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Chlorophyta

Kelas : Chlorophyceae

Ordo : Caulerpales

Famili : Caulerpaceae

Genus : Caulerpa

Spesies : *Caulerpa racemosa*



Gambar 2. 1 Rumput Laut *Caulerpa racemosa* (TSIN, 2022)

2.4.2 Morfologi *Caulerpa racemosa*

C. racemosa mempunyai talus berwarna hijau mengandung klorofil a dan b. Klorofil pada rumput laut *C. racemosa* yang memiliki banyak manfaat salah satunya sebagai antikanker. (Banten, Jeruk and Barat, 2023). Terdiri atas cabang

tegak yang tingginya sekitar 2,5-6,0 cm. Batang berukuran sekitar 16-22 cm dan bentuk seperti buah anggur pada puncaknya. Sering disebut sebagai rumput laut karena tumbuh secara berkumpul. *Caulerpa racemosa* dapat ditemukan hingga kedalaman 200 m. Ciri khas *C. racemosa* yaitu talus dengan stolon berukuran kurang lebih 5 cm. Memiliki akar relatif besar dan meruncing panjang seperti paku dengan panjang ramuli hingga 8 cm. Ramuli merupakan percabangan dari stolon, bertekstur agak lunak dengan diameter antara 2-4 mm. Timbul pada stolon yang bercabang dengan bulatan-bulatan ujung yang rata.

2.4.3 Kandungan senyawa *Caulerpa racemosa*

Kandungan kimia *Caulerpa racemosa* dengan berbagai pelarut diketahui mengandung flavonoid, saponin, fenol, tannin, flobatanin, asam amino, asam folat, tiamin, asam askorbat, terpenoid, alkaloid, dan senyawa karbohidrat. (Palaniyappan *et al.*, 2023). Kandungan fenol di dalam *Caulerpa racemosa* berperan sebagai antioksidan. Pada ekstraksi dengan pelarut metanol jumlah fenol lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan pelarut aseton dan fenol. (Ahmed *et al.*, 2023)

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa ekstrak kloroform *Caulerpa racemosa* memiliki nilai total fenol yang lebih tinggi dibandingkan dengan pelarut metanol dan udara, sedangkan nilai total flavonoid tertinggi diperoleh melalui ekstraksi menggunakan pelarut metanol. *Caulerpa racemosa* dilaporkan mudah mengalami kerusakan karena mengandung kadar air yang tinggi. (Yap *et al.*, 2019)

2.4.4 Pertumbuhan *Caulerpa racemosa*

Secara umum terdapat empat fase pertumbuhan yang khas pada tanaman rumput laut, antara lain fase adaptasi, fase logaritmik, fase eksponensial, fase linear, dan fase penuaan atau *senescence*. Faktor pertumbuhan *C. racemosa* dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Adapun faktor internal seperti pada bagian talus dan umur, kemudian untuk faktor eksternal seperti keadaan lingkungan fisik dan kimiawi perairan. (Rahmawanti, Cokrowati and Junaidi, 2021) (Windarto *et al.*, 2021)

2.5 Metode ekstraksi

2.5.1 Definisi Ekstraksi

Secara garis besar, ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan suatu zat dari campurannya menggunakan suatu pelarut. Adapun proses pemisahan secara ekstraksi terdiri dari tiga yaitu

1. Melalui proses difusi dilakukan penambahan sejumlah massa pelarut yang akan dikontakkan dengan sampel
2. Terbentuknya fase ekstrak yaitu zat terlarut terpisah dari sampel dan larut oleh pelarut.
3. Fase ekstrak, fase memisahkan sampel dan larutan oleh pelarut

Secara umum, ekstraksi dilakukan dengan pelarut seperti air atau pelarut organik lainnya. Hal yang penting diperhatikan adalah pemilihan pelarut. Pemilihan pelarut dilakukan dengan prinsip *like dissolve like* yaitu zat-zat polar akan terekstraksi dengan bahan polar dan zat non polar diekstraksi oleh pelarut non polar. Air, Etanol, Kloroform, Etil Asetat merupakan pelarut yang sering digunakan. Salah satu indikator yang perlu diperhatikan dalam proses ekstraksi adalah suhu. Suhu yang

terlalu tinggi dapat menyebabkan pelarut hilang. (Yap *et al.*, 2019)(Pattipeilohy, Tuhumury and Rijoly, 2023)

2.5.2 Mekanisme Ekstraksi Padat-Cair

Ekstraksi padat-cair menggunakan prinsip yaitu kemampuan senyawa dalam suatu matriks yang kompleks dari padatan dapat larut oleh pelarut tertentu. Untuk mencapai kondisi optimum, berikut beberapa hal yang harus diperhatikan seperti pelarut dapat melarutkan senyawa yang diinginkan, senyawa dapat dilarutkan oleh pelarut dalam waktu yang singkat, analit yang digunakan berkonsentrasi tinggi. Hal ini dilakukan sehingga ekstraksi mudah terjadi.

a. Maserasi

Maserasi merupakan metode mengekstraksi tanaman dalam tempat tertutup pada suhu kamar dan selama periode waktu tertentu. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam pelarut selama beberapa hari pada suhu kamar. Keuntungan dari metode ini ialah peralatan yang digunakan cukup sederhana dan mudah dilakukan. Sedangkan untuk kerugiannya adalah memerlukan waktu yang cukup lama dalam proses perendaman, cairan pelarut yang digunakan cukup banyak. Selain itu, dalam metode ini tidak dapat dilakukan untuk bahan-bahan bertekstur keras seperti benzoin, tiraks, dan lilin.

b. Perkolasi

Merupakan metode yang serupa dengan metode ekstraksi maserasi tetapi berbeda dengan alat yang digunakan, dalam hal ini disebut dengan perkolator.

Perkolator merupakan alat yang digunakan untuk proses ekstraksi menyerupai botol untuk menampung sari. (Ibrahim, 2023). Pada metode perkolasi ini, pelarut ditambahkan secara terus menerus, sehingga proses ekstraksi selalu dilakukan dengan pelarut yang baru.

c. Sokletasi

Sokletasi merupakan salah satu metode ekstraksi yang menggunakan alat soklet. Ekstraksi pelarut dan sampel ditempatkan secara terpisah pada metode ini. Ekstraksi akan dilakukan secara terus menerus menggunakan pelarut yang relatif sedikit. Pelarut yang digunakan ialah pelarut yang mempunyai titik didih yang rendah.

2.5.3 Macam-macam Pelarut Ekstraksi

Pelarut merupakan salah satu faktor utama yang berperan dalam proses ekstraksi. Pemilihan pelarut dilakukan berdasarkan tingkat kepolaran golongan senyawa yang ingin digunakan dan tidak bersifat toksik. Menurut Guenther (2006) pelarut yang digunakan harus dapat melarutkan ekstrak yang diinginkan, mempunyai kelarut yang besar dan tidak merubah komponen ekstrak dan tidak didih kedua bahan tidak boleh terlalu dekat.

1. Air

Merupakan pelarut paling umum dan bersifat yang paling polar. Air dapat melarutkan berbagai macam zat, bersifat tidak mudah terbakar dan tidak beracun.

2. Alkohol

Termasuk pelarut yang bersifat polar dan sangat mudah bercampur dengan air. Alkohol dapat mengekstraksi senyawa metabolit sekunder seperti tanin, alkaloid, steroid, flavonoid, dan triterpenoid. Alkohol bersifat lebih kuat menyerap dibandingkan air, sehingga membutuhkan proses panas yang lebih sedikit dibandingkan air

3. Eter

Eter merupakan salah satu pelarut bersifat non polar bersifat sangat stabil digunakan untuk mengekstraksi lemak, minyak terpenoid, asam lemak, dan lain-lain. Eter sangat mudah terbakar dan mudah menguap

4. Kloroform

Kloroform berfungsi sebagai bahan pelarut minyak, lemak, karet, lilin, bahan anestesi dan bahan baku senyawa organik dalam industri kimia. Akan tetapi kloroform bersifat karsinogenik dan dapat menyebabkan kerusakan hati dan ginjal bila terpapar dalam jangka waktu Panjang walaupun dalam jumlah kecil.

2.6 Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

GC-MS merupakan salah satu alat yang paling signifikan untuk pemisahan kimia. Dalam kolom kromatografi, konstituen campuran dipisahkan. Sesuai dengan namanya, alat ini terdiri dari dua teknik yang digabungkan untuk menganalisa campuran bahan kimia. Kromatografi gas memisahkan komponen campuran dan spektroskopi. Alat ini dapat mendeteksi suatu larutan secara kuantitatif dan kualitatif. (Song *et al.*, 2023)

GC merupakan suatu teknik pemisahan sampel dengan metode kromatografi gas sedangkan analisis menggunakan MS (*Mass spectroscopy*). Metode ini memiliki sensitivitas tinggi yang mampu mengidentifikasi berbagai senyawa dalam kadar atau konsentrasi rendah maupun senyawa yang saling bercampur. (Diva Candraningrat *et al.*, 2021).

GC-MS akan menampilkan informasi terkait komponen senyawa yang bersifat non-ionik, volatile, stabil termal dan molekul-molekul yang beratnya relatif rendah. (Mahmiah, Sudjarwo and Andriyani, 2017). GC-MS banyak diterapkan dalam menganalisis obat, hal ini terbukti menjadi metode yang efektif dalam menganalisis komponen non polar, minyak esensial, asam lemak, lipid, dan alkaloid (Hadi and Hameed, 2017). Instrumen kromatografi Gas atau Spektrometri Massa (GC/MS) memisahkan bahan kimia campuran (GC) dan mengidentifikasi komponen pada tingkat molekuler (MS). Salah satu alat paling akurat dalam menganalisis sampel lingkungan.

2.6.1 Prinsip kerja GC-MS

Cairan sampel diinjeksikan masuk ke dalam injector lalu diuapkan. Uapan yang terbentuk akan dibawa oleh gas menuju kolom (proses pemisahan) Selanjutnya terjadi proses ionisasi pada ruang-ruang ion yaitu masing-masing komponen akan terpisah. Alat detektor akan menangkap fragmen ion dan menghasilkan spektrum masa. (Hotmian *et al.*, 2021)

Secara umum GC-MS terdiri dari lima komponen utama, antara lain:

1. Gas pembawa (*carrier gas*)

Berfungsi memisahkan analit dari *injector* menuju *detector*. *Carrier gas* yang sering digunakan seperti helium, argon, nitrogen atau campuran argon dan metana.

2. Tempat injeksi (*injection port*)

Sebagai tempat menginjeksikan cairan sampel. Cairan yang diinjeksikan bervariasi mulai dari 0,01-20 μL . Paling penting diperhatikan pada tempat injeksi ialah temperature, biasanya diatur sampai 50 derajat celsius diatas titik didih komponen.

3. *Thermostat Oven (Oven)*

Berfungsi sebagai tempat control suhu kolom pada alat GC

4. Kolom (*Column*)

Berfungsi sebagai pemisah komponen. Syarat kolom yang baik adalah kolom yang stabil terhadap pemanasan, tidak mudah menguap, inert

2.7 Molecular docking

Molecular docking atau *uji in silico* merupakan salah satu teknik biokomputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul yaitu ligan dan reseptornya. Interaksi antara reseptor dengan ligan dapat berupa ikatan protein-DNA, protein-protein, protein-obat, maupun protein-molekul lain. Hasil dari *molecular docking* menunjukkan sisi aktif dari molekul protein.

Molecular docking terbagi atas dua yaitu *scoring function* dan *search algorithm*. *Search algorithm* digunakan untuk menentukan konformasi optimal yang mungkin terjadi untuk membentuk kompleks reseptor dan ligan, sedangkan untuk *scoring*

function digunakan untuk memprediksi kuatnya ikatan yang disebut binding affinity antara reseptor dan ligan yang di *docking*

2.8 Binding affinity

Binding affinity merupakan kekuatan interaksi antara ligan/obat dan protein/reseptornya. Nilai *binding affinity* berbanding terbalik dengan potensinya (Salahudeen dan Nishtala, 2016). Semakin negatif nilai *binding affinity*, semakin kuat pula ikatan dan potensinya dalam memberikan efek pada tubuh (Das et al., 2016).

2.9 Paclitaxel

Paclitaxel merupakan salah satu obat kemoterapi yang bekerja dengan menghambat pertumbuhan sel kanker serviks. Paclitaxel diberikan sebagai kemoterapi neoadjuvan yaitu pemberian sebelum terapi utama (radioterapi) (Tewari *et al.*, 2023)