Homepage: http://journal.ubpkarawang.ac.id/farmasi
Pharma Xplore
Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi
e-ISSN 2580-9601 p-ISSN 2527-5801

KAJIAN IN SILIKO SENYAWA EKSTRAK DAUN SIRIH CINA DAN KELOR SEBAGAI OBAT ANTI KANKER PADA SEL T47D DAN HELA

Ahwan*, Fadilah Qonitah, Nabila Luthfi Afifah, Robiyo Toulasik

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Teknologi dan Kesehatan, Universitas Sahid Surakarta, Surakarta, Indonesia.
*Penulis Korespondensi: ahwan@usahidsolo.ac.id

ABSTRAK

Kanker merupakan masalah kesehatan global yang memerlukan agen terapi baru yang lebih aman. Daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) dan kelor (*Moringa oleifera* L.) secara empiris memiliki aktivitas antiproliferatif, namun mekanisme interaksi molekuler spesifiknya sebagai antikanker masih perlu dieksplorasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi profil komponen bioaktif ekstrak etanol daun sirih cina dan kelor, serta mengevaluasi potensinya sebagai kandidat obat antikanker secara *in silico* terhadap reseptor *EGFR* dan *Caspase-9*. Simplisia diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Profil senyawa aktif dianalisis menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Pengujian aktivitas antikanker dilakukan melalui simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*) terhadap protein target *EGFR* dan *Caspase-9*, dengan Doksorubisin sebagai kontrol positif. Analisis GC-MS berhasil mengidentifikasi senyawa mayor, yaitu Patuloside A dan *Procyanidin* pada daun sirih cina, serta *Quercetin-3-O-glucoside* pada daun kelor. Hasil simulasi menunjukkan bahwa Patuloside A memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap *EGFR* (-10,4 kcal/mol), mengungguli obat kontrol Doksorubisin (-9,1 kcal/mol). Sementara itu, senyawa *Quercetin-3-O-glucoside* dari kelor juga menunjukkan stabilitas ikatan yang sangat baik pada reseptor *EGFR* (-9,8 kcal/mol) dan *Caspase-9* (-8,2 kcal/mol). Senyawa fitokimia utama dari daun sirih cina (Patuloside A) dan kelor (*Quercetin-3-O-glucoside*) memiliki afinitas pengikatan yang sangat baik terhadap protein target kanker. Kedua senyawa ini berpotensi untuk diteliti lebih lanjut sebagai kandidat antikanker.

Kata Kunci: Antikanker, Sirih Cina, Kelor, *Molecular Docking*, EGFR, Caspase-9.

ABSTRACT

Cancer is a global health problem that requires new, safer therapeutic agents. Chinese betel leaves (*Peperomia pellucida*) and Moringa (*Moringa oleifera* L.) empirically have antiproliferative activity, but their specific molecular interaction mechanisms as anticancer agents still need to be explored. This study aims to identify the bioactive component profiles of ethanol extracts of Chinese betel leaves and Moringa, and to evaluate their potential as anticancer drug candidates in silico against EGFR and Caspase-9 receptors. The crude drug was extracted by maceration using 96% ethanol as a solvent. The active compound profiles were analyzed using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS). Anticancer activity testing was carried out through molecular docking simulations against EGFR and Caspase-9 target proteins, with Doxorubicin as a positive control. GC-MS analysis successfully identified major compounds,

namely Patuloside A and Procyanidin in Chinese betel leaves, as well as Quercetin-3-O-glucoside in Moringa leaves. Simulation results showed that Patuloside A had the highest binding affinity to EGFR (-10.4 kcal/mol), outperforming the control drug Doxorubicin (-9.1 kcal/mol). Meanwhile, the Quercetin-3-O-glucoside compound from Moringa also showed excellent binding stability to the EGFR receptor (-9.8 kcal/mol) and Caspase-9 (-8.2 kcal/mol). The main phytochemical compounds from Chinese betel leaves (Patuloside A) and Moringa (Quercetin-3-O-glucoside) have excellent binding affinity to cancer target proteins. These two compounds have the potential to be further studied as anticancer candidates.
Keywords: Anticancer, Chinese Betel, Moringa, Molecular Docking, EGFR, Caspase-9.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat setiap tahunnya (Lukitaningtyas dan Cahyono, 2023). Di kalangan wanita, kanker payudara dan kanker serviks menempati urutan teratas sebagai jenis kanker yang paling mematikan, termasuk di Indonesia (Wahyuni & Syswianti, 2020). Dalam penelitian sel *T47D* sering digunakan sebagai model representatif untuk kanker payudara yang mengekspresikan reseptor estrogen positif, sementara sel *HeLa* merupakan model standar untuk studi kanker serviks (Mutiah, 2014). Tingginya prevalensi kedua jenis kanker ini menuntut adanya inovasi berkelanjutan dalam pencarian agen terapeutik yang efektif, aman, dan minim efek samping (Oemiati *et al*., 2011). Metode pengobatan kanker konvensional seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan saat ini masih memiliki berbagai keterbatasan. Efek samping yang toksik terhadap sel normal dan munculnya resistensi obat menjadi kendala utama dalam keberhasilan terapi penderita (DPEra *et al*., 2024). Oleh karena itu, eksplorasi senyawa bahan alam *(natural products)* menjadi salah satu pendekatan strategis yang sangat prospektif. Senyawa fitokimia pada tanaman memiliki struktur beragam, toksisitas rendah, dan mampu menargetkan berbagai jalur kanker secara simultan (Zulqifli *et al*., 2025).

Dua tanaman yang memiliki potensi besar sebagai agen antikanker adalah Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) dan Kelor (*Moringa oleifera*). Secara empiris, kedua tanaman ini telah lama dimanfaatkan dalam sistem pengobatan tradisional. Berbagai studi fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih cina mengandung senyawa metabolit sekunder aktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan steroid yang

memiliki aktivitas antioksidan serta sitotoksik (Razoki *et al*., 2025). Sejalan dengan hal tersebut, daun kelor juga diakui memiliki aktivitas farmakologis yang luar biasa karena kaya akan senyawa bioaktif seperti *quercetin*, *kaempferol*, asam klorogenat, dan glukosinolat (Fauziah *et al*., 2023). Penelitian *in vitro* terdahulu telah membuktikan bahwa ekstrak dari kedua tanaman ini mampu menunjukkan efek antiproliferatif yang signifikan terhadap berbagai lini sel kanker manusia, termasuk kemampuannya dalam menginduksi apoptosis (Adebayo *et al*., 2017; Razoki *et al*., 2025). Meskipun sirih cina dan kelor menunjukkan potensi empiris dan *in vitro* yang kuat, identifikasi molekul aktif yang paling poten serta pemahaman mendalam mengenai mekanisme interaksinya dengan reseptor target spesifik pada sel T47D dan HeLa masih perlu dieksplorasi secara rinci (Kartika *et al*., 2020; Sultan *et al*., 2023).

Pendekatan eksperimental murni seringkali memakan waktu yang lama dan biaya yang besar. Oleh karena itu, pendekatan *in siliko* (komputasi biologi) seperti penambatan molekuler (*molecular docking*) dan prediksi profil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) menjadi langkah awal yang krusial. Metode ini memungkinkan skrining cepat dan rasional dari berbagai senyawa fitokimia untuk memprediksi afinitas ikatan dengan makromolekul target pada sel kanker (Withana *et al*., 2025). Berdasarkan penelitian di atas, diperlukan sebuah kajian komprehensif untuk memetakan dan menganalisis secara molekuler potensi senyawa bioaktif dari kedua tanaman ini secara individual maupun berbasis kombinasi multi-target. Melalui penelitian berjudul "Kajian In Siliko Senyawa Ekstrak Daun Sirih Cina dan Kelor sebagai Obat Anti Kanker pada Sel T47D dan HeLa", dari judul ini dapat ditemukan kandidat *lead compound* (senyawa penuntun). Hasil penelitian dapat menjadi landasan ilmiah untuk meningkatkan efisiensi pada uji *in vitro* maupun *in vivo* lanjutan, sekaligus mendorong pengembangan obat antikanker herbal yang baru, aman, dan lebih tertarget di masa depan.

METODE PENELITIAN

Pengumpulan dan Identifikasi Bahan Baku

Pengambilan sampel daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) dan daun Kelor (*Moringa oleifera*) segar didaerah

cepogo Kabupaten Boyolali. Untuk pelaksanaan determinasi tanaman di laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan untuk memastikan keaslian spesies.

Proses Ekstraksi (Metode Maserasi)

Sebanyak 466 gram simplisia daun sirih dan 1022 gram daun kelor masing-masing dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% (1:5). Didiamkan selama 3x24 jam setelah itu disaring dan residu hasil maserasi dimaserasi kembali menggunakan etanol 96%. Maserat hasil ekstraksi dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 60^0 C sampai diperoleh ekstrak (Ahwan *et al*., 2024).

Analisis Kualitatif Senyawa Bioaktif (GC-MS)

Ekstrak yang diperoleh dianalisis menggunakan *Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS)* untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun Sirih Cina dan Kelor. Alat yang digunakan GCMS QP MS 2010 (Shimadzu) dengan parameter yaitu jenis kolom: Rxi 1ms, suhu kolom: 50 ^{0}C, suhu injektor: 280 ^{0}C, tipe injektor: *Splitless*, waktu alir gas: 1.16 mL/min 89 dan Split ratio: 1.0.

Kajian *In Silico*

Bahan dan Alat

Perangkat yang digunakan adalah laptop pribadi dengan spesifikasi Intel(R) Core (™) i3-1215U Gen 12 CPU 1.2 GHz; RAM 8 GB; sistem operasi 64-bit, prosesor berbasis x64, dan Windows 11. Perangkat lunak yang digunakan meliputi *AutoDockTools-1.5.6, Biovia Discovery Studio 2024 Client, ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, DUD-E, Open Babel, NCBI, Pre-ADMET, Protein Data Bank,* dan *SwissADME*. Materi yang digunakan adalah struktur 3D reseptor target dalam kompleks dengan Doksurubisin, yang dikristalkan dari enzim *EGFR kinase* dan *Caspase-9* (ID PDB: 3W33 dan 1JXQ) yang diunduh dari *Protein Data Bank*. Ligand kontrol positif adalah struktur 3D Doksorubisn yang dipisahkan dari protein target menggunakan *BIOVIA Discovery Studios 2024 Client*. Ligand uji adalah struktur 2D dari senyawa aktif *Doxorubicin, Patuloside A, Procyanidin, Patuloside B, Acacetin, isovitexin, b-caryophyllene, Hexahydroxy diphenic acid, Carotol, 2-Diallyloxypropan, Quercetin-3-O-glucoside, Quercetin-3-*

O-rutinoside, Kaempferol-3-O-glucoside, Zeaxanthin, Chlorogenic acid, Apigenin, lutein, Zeaxanthin, Beta-Carotene, Gallic Acid, Ferulic acid, Citric Acid, Quinate dan *4-hydroxybenzoic acids*.

Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif dilakukan menggunakan situs web *SwissADME*. Agar dapat dianggap sebagai kandidat senyawa aktif dalam suatu obat, senyawa tersebut harus memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*, yaitu memiliki berat molekul <500 Dalton.

Persiapan Reseptor Protein

Preparasi dilakukan dengan menghilangkan komponen yang tidak perlu dari protein menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2024 Client* dan disimpan dalam format file PDB. Perangkat lunak *AutoDock Tools-1.5.6* digunakan untuk menambahkan muatan Kollman hingga diperoleh file dalam format PDBQT.

Persiapan Ligand

Struktur ligan disiapkan menggunakan perangkat lunak *ChemDraw Ultra 12.0* dan *ChemBio3D Ultra 12.0* untuk mendapatkan struktur yang lebih stabil. File kemudian disimpan sebagai ligan uji dalam format PDB. Penambahan atom hidrogen dan torsi dilakukan dengan PyRx (*Python Prescription 0.8*), menghasilkan file dalam format PDBQT.

Validasi Pengikatan Molekuler

Validasi metode pengikatan molekuler dilakukan dengan melakukan penambatan ulang kantung pengikat enzim *EGFR kinase* dan *Caspase-9* (ID PDB: 3W33 dan 1JXQ) menggunakan ligan alami Doksurubisin. Hasilnya adalah nilai RMSD yang menunjukkan sejauh mana posisi kompleks protein-ligan berubah seiring waktu. Parameter validitas metode pengikatan molekuler dan dianggap valid jika nilai RMSD kurang dari 2,0 Å (Nursamsiar *et al*., 2020).

Prediksi ADME dan Toksisitas

Struktur senyawa yang diprediksi diuraikan menggunakan situs web http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/. File dapat diunduh dalam format PDF dan mencakup data seperti Penyerapan Usus Manusia (HIA), Caco-2, Pengikatan Protein Plasma (PPB),

Penghalang Darah Otak (BBB), penghambatan protein CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, dan potensi toksisitas, termasuk karsinogenisitas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) dan Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)

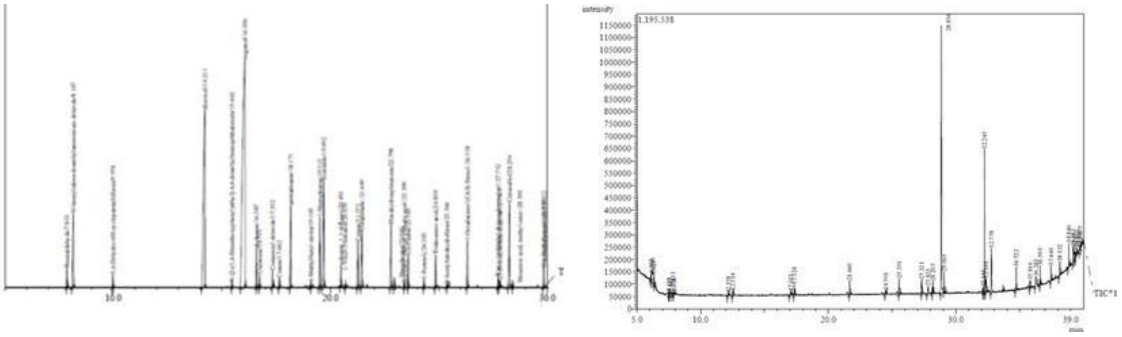
Sampel daun sirih cina dan daun kelor dan yang telah dikumpulkan pertama-tama disortir untuk memisahkan kontaminan, lalu dibilas bersih menggunakan air, disaring, dan ditimbang. Sampel kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C, dihancurkan dengan penggiling, dan disaring hingga menghasilkan serbuk halus berukuran 40 *mesh*. Serbuk tersebut dicatat beratnya dan disimpan dalam wadah kedap udara. Selanjutnya, serbuk simplisia daun sirih cina dan daun kelor masing-masing direndam dengan etanol 96% (1:5 untuk daun kelor dan 1:10 untuk daun sirih cina) selama tiga kali 24 jam dengan pengadukan sesekali. Setelah perendaman, dilakukan remaserasi dua kali dengan pelarut yang sama. Maserat yang dihasilkan disaring dan dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* dan *water bath* pada suhu 60°C hingga menjadi ekstrak kental, kemudian dihitung persen rendemennya. Hasil dari proses ini menghasilkan rendemen ekstrak pekat daun sirih cina sebanyak 31,63 % b/b dan rendemen ekstrak kental daun kelor sebesar 24,01 % b/b (Yusniawati, 2024).

Tabel 1. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Sirih Cina dan Daun Kelor

Sampel	Berat Simplisia (gram)	Berat Ekstrak Kental (gram)	% Rendemen (% b/b)
Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*)	466	147,43	31,63
Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)	1.022	245,35	24,01

Analisis Kualitatif Senyawa Bioaktif dengan Metode *Gas Chromatography Massa Selectif (GC-MS)*

Untuk mengetahui profil komponen senyawa ekstrak etanol daun siirh cina dan daun kelor digunakan metode kromatografi gas dengan menggunakan detektor massa selektif. Diperoleh data berupa kromatogram (Gambar 1).



(A) **(B)**

Gambar 1. Kromatogram Ekstrak Daun Sirih Cina (A) dan Daun Kelor (B)

Berdasarkan kromatogram diatas dapat diinterpresentasikan bahwa di dalam ekstrak etanol daun sirih cina dan daun kelor terdapat banyak senyawa yang terkandung. Dimana komponen senyawa tersebut ada senyawa mayor dan senyawa minor. Dalam penelitian ini diambil data berupa senyawa mayor atau utama dengan melihat pola fragmentasi dari tiap molekul massa yang terionkan menjadi *mz* atau *m (+)* yang akan terfragmentasi menjadi molekul-molekul yang lebih kecil berdasarkan kekuatan elektronnya, fragmentasi tersebut dicocokkan dengan *library*. Komponen mayor yang terkandung dalam ekstrak daun sirih cina dan daun kelor bisa dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Senyawa Mayor yang Diduga terdapat pada Ekstrak Daun Sirih Cina dan Daun Kelor

Tanaman	Senyawa Mayor	*Retention Time* (menit)	Area (%)
Ekstrak Daun Sirih Cina	*Hexahydroxydiphenic acid*	15.23	21,50 %
	Patuloside A	17,83	12,50 %
	Patuloside B	19,82	8,30 %
	Procyanidin	24,37	11,50 %
	Acacetin	27,34	13,30 %
	2,2-Diallyloxypropan	16,51	37,80 %
	Carotol	14,22	22,00 %
	β-caryophyllene	10,05	7,60 %
Ekstrak Daun Kelor	*Zeinoxanthin*	5,29	8,50
	Apigenin	12,13	3,40
	Naringenin	6,85	5,20
	alfa tocopherol	12,33	8,70
	Zeaxanthin	7.00	4,20
	Quercetin 3-O-rutinoside	17,30	8,80
	Chlorogenic acid	21,46	1,80
	Beta Carotene	28,85	12,40
	Quercetin 3-O-glucoside	24,50	10,50
	Kaempferol 3-O-glucoside	25,35	6,80

	Lutein	27,82	2,50
	Ferulic Acid	28,26	7,80
	Galic Acid	31,94	10,34
	4-hydroxybenzoic acids	32,24	11,20
	Citric Acid	28,46	2,10
	Quinate	34,72	1,60

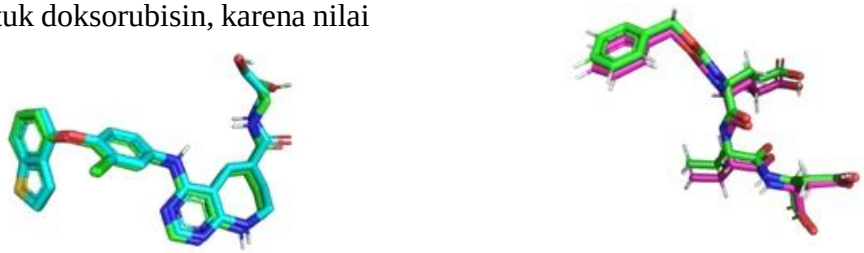
Kajian *In Silico*

Metode divalidasi dengan cara meredocking ligan asli (Doksorubisin) ke dalam reseptor yang telah dipersiapkan. Parameter yang digunakan untuk validasi adalah nilai *Root Mean Square Deviation (RMSD)* antara konformasi hasil docking dan posisi kristalografi referensi. Nilai RMSD ini mengukur perbedaan geometris struktur ligan sebelum dan setelah proses docking, di mana nilai RMSD ≤ 2,0 Å menunjukkan bahwa metode ini akurat dalam memprediksi interaksi antara protein dan ligan (Lipinski, 2016).

Tabel 3. Hasil Validasi Metode Docking

Kode PDB	Grid Box			RMSD (Å) ≤2	Binding Affinity
	X	Y	Z		
3W33	16.6961	31.4739	11.6517	0.797	-11.50
1JXQ	22.5959	37.8027	-16.1963	0.000	-11.50

Proses *redocking* dilakukan menggunakan perangkat lunak *BIOVIA Discovery Studio 2024, Auto Dock Tools-1.5.6,* dan *PyMOL 3.1.5.1*. Validasi metode menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,000 Å (Tabel 3), yang mengonfirmasi keakuratan protokol docking untuk doksorubisin, karena nilai RMSD tersebut jauh di bawah ambang batas ≤ 2 Å (Ahmed *et al*., 2021). Hasil validasi menunjukkan bahwa konformasi ligan setelah *redocking* memiliki kesamaan struktural yang sangat baik dengan konformasi kristalografi aslinya



(a) **(b)**

Gambar 2. Hasil Validasi Ligan Native Metode Docking**, (a)** 3W33 dan **(b)** 1JXQ

Berdasarkan Tabel 4, evaluasi sifat *drug-likeness* menggunakan *Lipinski's Rule of Five* terhadap 23 senyawa (termasuk kontrol *Doxorubicin*) menunjukkan bahwa sebanyak 11 senyawa sepenuhnya memenuhi kriteria, sementara 12 senyawa lainnya tidak memenuhi. Senyawa yang memenuhi seluruh parameter (Berat Molekul <=500 Da, Log P <5, Donor Ikatan Hidrogen <5, dan Akseptor Ikatan Hidrogen <10) meliputi *Acacetin, β-caryophyllene, Hexahydroxy diphenic acid, Carotol, 2-Diallyloxypropan, Apigenin, Gallic acid, Ferulic acid, Citric acid, Quinate,* dan *4-hydroxybenzoic acid*. Pemenuhan aturan *Lipinski's Rule of Five* oleh kesebelas senyawa tersebut mengindikasikan profil permeabilitas membran dan bioavailabilitas oral yang sangat baik, sehingga senyawa-senyawa ini berpotensi besar untuk diabsorpsi secara optimal dalam saluran cerna tubuh manusia dan prospektif dikembangkan sebagai kandidat obat (*lead compounds*). Sebanyak 12 senyawa dinyatakan tidak memenuhi kriteria karena ukuran molekul yang terlalu besar (BM > 500 Da) dan jumlah ikatan hidrogen yang melebihi batas. Sehingga mengakibatkan senyawa tersebut terlalu kuat mengikat air sehingga akan kesulitan menembus membran lemak, sifat senyawa yang terlalu hidrofobik (Log P > 5 menyebabkan kelarutan dalam air yang sangat buruk (*poor aqueous solubility*), yang akan menghambat disolusi obat di saluran cerna dan berisiko menyebabkan obat tertahan di jaringan adiposa.

Tabel 4. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

No	Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Acceptor (<10)	
1	*Doxorubicin*	543.52	-2.10	6	12	Tidak Memenuhi
2	*Patuloside A*	422.34	-2.25	7	11	Tidak Memenuhi
3	*Procyanidin*	594.52	-0.60	10	13	Tidak Memenuhi
4	*Patuloside B*	422.34	-2.25	7	11	Tidak Memenuhi
5	*Acacetin*	284.26	0.77	2	5	Memenuhi
6	*Isovitexin*	432.38	-2.02	7	10	Tidak Memenuhi
7	*β-caryophyllene*	204.35	4.63	0	0	Memenuhi
8	*Hexahydroxy diphenic acid*	302.19	0.14	4	8	Memenuhi
9	*Carotol*	222.37	3.67	1	1	Memenuhi
10	*2-Diallyloxypropan*	142.20	1.45	0	2	Memenuhi
11	*Quercetin-3-O-glucoside*	464.38	-2.59	8	12	Tidak Memenuhi
12	*Quercetin-3-O-rutinoside*	610.52	-3.89	10	16	Tidak Memenuhi

13	*Kaempferol-3-O-glucoside*	448.38	-2.10	7	11	Tidak Memenuhi
14	*Zeaxanthin*	568.87	6.96	2	2	Tidak Memenuhi
15	*Chlorogenic acid*	354.31	1.05	6	9	Tidak Memenuhi
16	*Apigenin*	270.24	0.52	3	5	Memenuhi
17	*Lutein*	568.87	6.96	2	2	Tidak Memenuhi
18	*Beta-Carotene*	536.87	8.96	0	0	Tidak Memenuhi
19	*Gallic Acid*	170.12	-0.16	4	5	Memenuhi
20	*Ferulic acid*	194.18	1.00	2	4	Memenuhi
21	*Citric Acid*	192.12	-1.48	4	7	Memenuhi
22	*Quinate*	192.17	-2.14	5	6	Memenuhi
23	*4-hydroxybenzoic acids*	138.12	0.99	2	3	Memenuhi

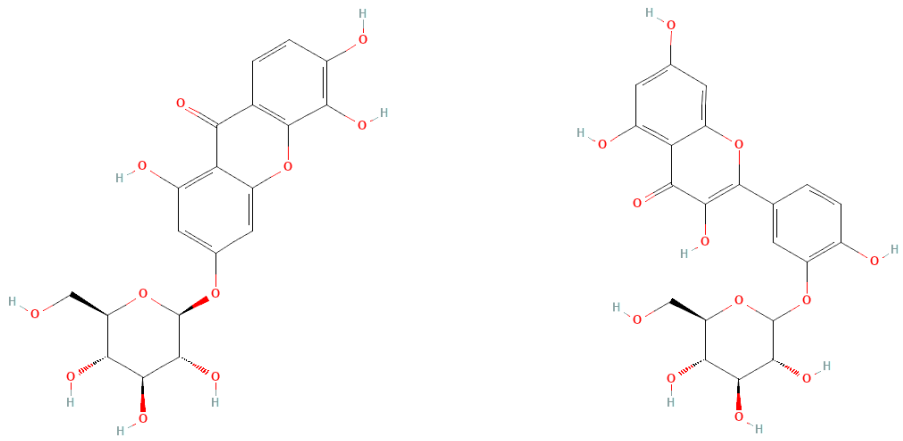
Simulasi *docking molekuler* dilakukan untuk menentukan energi bebas pengikatan *(ΔG)* dan keadaan konformasi kompleks ligan-reseptor. Parameter utama yang dianalisis meliputi nilai *ΔG,* jumlah ikatan hidrogen, dan interaksi molekuler lainnya. Interaksi pengikatan ini secara langsung memengaruhi afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor. Secara khusus, pola ikatan hidrogen yang serupa antara senyawa uji dan ligan asli (doksuribusin) menunjukkan potensi penghambatan kompetitif pada situs aktif protein target (Mardianingrum *et al*., 2015). Seperti yang disajikan dalam Tabel 4, nilai *ΔG* yang lebih rendah menunjukkan interaksi ligan-protein yang lebih stabil. Data ini menunjukkan hubungan terbalik antara nilai *ΔG* dan stabilitas pengikatan senyawa, dengan nilai *ΔG* yang lebih rendah menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi.

Tabel 5. Simulasi Penambatan Molekuler

No	Senyawa	***Binding affinity (kcal/mol)***	
		EGFR kinase protein	***Caspace-9***
		3W33	**1JXQ**
Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*)			
1	*Doxorubicin*	-9,1	-7,5
2	*Patuloside A*	-10,4	-7,5
3	*Procyanidin*	-9,2	-9,0
4	*Patuloside B*	-8,9	-8,0
5	*Acacetin*	-8,7	-6,9
6	isovitexin	-8,5	-7,0
7	*b-caryophyleen*	-7,7	-5,3
8	*Hexahydroxydiphenic acid*	-7,5	-5,8

9	*Carotol*	-6,6	-5,0
10	*2-Diallyloxypropan*	-5,2	-3,9
Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)			
1	*Quercetin-3-O-glucoside*	-9,8	-8,2
2	*Quercetin-3-O-rutinoside*	-9,1	-8,0
3	*Kaempferol-3-O-glucoside*	-9,5	-7,8
4	*Zeaxanthin*	-9,4	-7,1
5	*Chlorgenic acid*	-8,5	-6,9
6	*Apigenin*	-8,6	-6,7
7	*lutein*	-5,7	-6,5
8	*Zeinoxanthin*	-9,5	-6,4
9	*Beta-Caroten*	-9,6	-6,0
10	*Gallic Acid*	-6,0	-5,5
11	*Ferulic acid*	-6,8	-5,3
12	*Citric Acid*	-6,0	-5,2
13	*Quinate*	-6,2	-5,2
14	*4-hydroxybenzoic acids*	-5,9	-5,1

Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida*) secara keseluruhan menunjukkan senyawa dengan binding affinity yang cukup baik terhadap kedua protein target. *Patuloside A* dan *Procyanidin* adalah senyawa dengan afinitas terbaik untuk *EGFR kinase* (3W33) dan pada *Caspase-9* (1JXQ) yaitu senyawa *Procyanidin* dan *Patuloside A*, yang menunjukkan potensi penghambatan yang signifikan pada kedua jalur target.



(A) **(B)**

Gambar 3. Struktur Senyawa *Patuloside A* (A) dan *Quercetin-3-O-glucoside* (B)

Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) memiliki sejumlah senyawa dengan afinitas pengikatan yang cukup tinggi terhadap *Caspase-9* (1JXQ) seperti *Quercetin-3-O-glucoside* dan *Quercetin-3-O-rutinoside*, yang dapat memberikan potensi terapeutik dalam mengatur apoptosis. Di *EGFR kinase*, senyawa *Quercetin-3-O-glucoside* dan *Beta-Caroten* lebih unggul dalam hal interaksi dengan protein tersebut

.

Tabel 6. Hasil Senyawa Terbaik pada Moleculer Docking Pada Tiap Enzim

Ekstrak	Senyawa Terbaik	Target	Binding Affinity
Daun Sirih Cina	*Patuloside A*	*EGFR*	- 10,4 kcal/mol
Daun Kelor	*Quercetin-3-O-glucoside*	*Caspase-9*	- 8,2 kcal/mol

Berdasarkan hasil analisis terhadap tabel binding affinity dari senyawa-senyawa yang diuji terhadap dua protein target, yaitu *EGFR kinase* (Protein ID: 3W33) dan *Caspase-9* (Protein ID: 1JXQ), untuk senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi sedbagai anti kanker. Senyawa *Patuloside A* menunjukkan afinitas pengikatan yang paling baik pada kedua protein, dengan nilai *binding affinity* sebesar -10,4 kcal/mol *(EGFR)* dan -7,5 kcal/mol *(Caspase-9*). Interaksi kimia yang terjadi pada senyawa *Patuloside A* dengan reseptor meliputi ikatan hydrogen: residu LEU777, CYS775, dan ASP855 (EGFR) dan ARG341, ARG179, GLN283, dan SER236 (Caspase-9). Di sisi lain, ikatan hidrofobik yang terbentuk pada asam amino THR854, LYS745, VAL726, ALA743, dan LEU844 (EGFR) dan CYS285, GLU288, dan HIS237 (Caspase-9), dimana ikatan non-polar dapat meningkatakan nilai binding affinity yang terbentuk (Mustafa et al., 2023a).

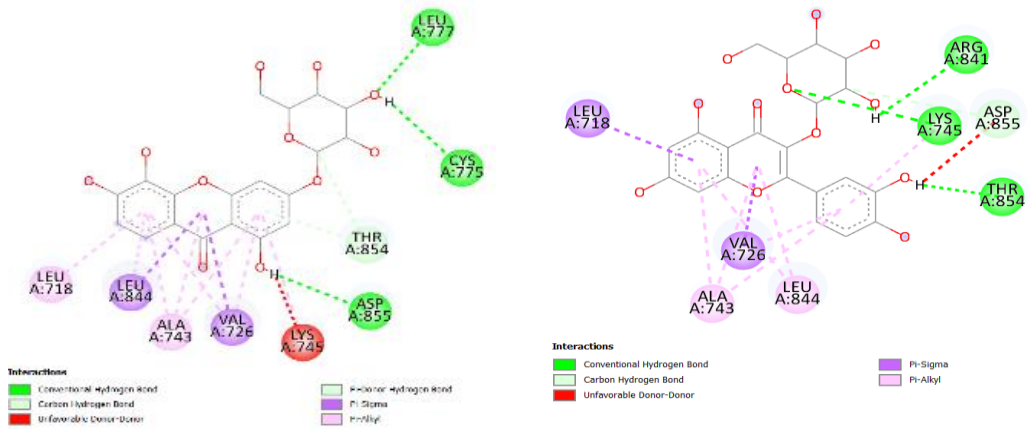
Doksuribisin, dengan nilai *binding affinity* -9,1 kcal/mol (EGFR) dan -7,5 kcal/mol (Caspase-9), mempunyai interaksi kuat baik melalui ikatan hidrogen (dengan ASP837 dan LYS745 pada EGFR, serta LYS290, CYS285, dan ARG341 pada Caspase-9) maupun ikatan hidrofobik (terutama dengan VAL726, LEU844, LEU718, LEU1001, dan PHE997 pada EGFR, serta TRP340 dan ARG179 pada Caspase-9 (Mustafa *et al*., 2023b).

Tabel 7. Hasil *Docking Ligan* Terhadap Reseptor EGFR dan Caspace-9

Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Interaksi Kimia Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Reseptor EGFR (Protein ID: 3W33)			
Doksuribisin	-9,1	ASP837, LYS745	GLY721, VAL726, LEU844, ALA743, LEU718, LEU1001, PHE997
*Patuloside A**	-10,4	LEU777, CYS775, ASP855	THR854, LYS745, VAL 726, **ALA743**, **LEU844**, **LEU718**
*Quercetin-3-O-glucoside***	-9,8	ARG841, **LYS745**, THR854	ASP855, **LEU718**, **VAL726**, **ALA743**, **LEU844**
Resptor Caspace-9 (ID. 1JXQ)			
Doksuribisin	-7,5	LYS290, CYS285, ARG341, HIS237	TRP340, ARG179
*Patuloside A**	-7,5	**ARG341**, ARG179, GLN283, SER236, GLY238, GLY175	CYS285, GLU288, HIS237
*Quercetin-3-O-glucoside***	-8,2	**CYS285**, **ARG341**, GLN283	VAL338, **ARG179**

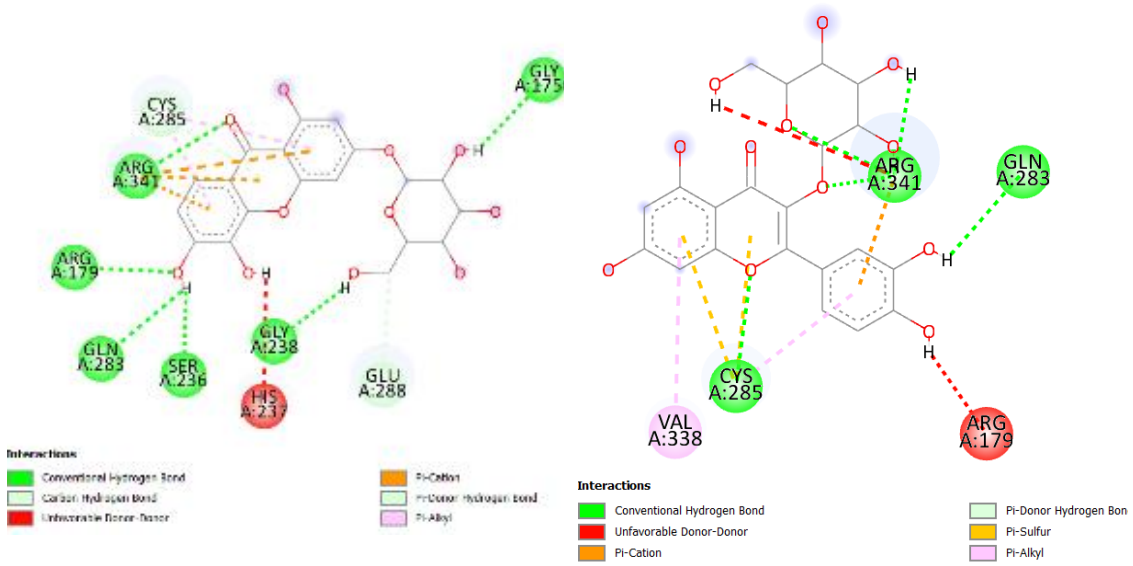
Keterangan: Doksuribisin (kontrol positif); * Senyawa Daun Sirih Cina; dan ** Senyawa Daun Kelor

Interaksi molekuler *Quercetin-3-O-glucoside* memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap EGFR dan Caspase-9. *Quercetin-3-O-glucoside*, dengan afinitas -9,8 kcal/mol (EGFR) dan -8,2 kcal/mol (Caspase-9), membentuk ikatan hidrogen dengan ARG841, LYS745, dan THR854 pada EGFR serta CYS285, ARG341, dan GLN283 pada Caspase-9, didukung oleh ikatan hidrofobik dengan residu ASP855, LEU718, VAL726, ALA743, dan LEU844 pada EGFR (Pantsar & Poso, 2018)



(A) **(B)**

Gambar 4. Penambatan 2D Senyawa Potensial dengan Reseptor *Caspace-9* (ID. 3W33), **(A)** *Patuloside A** dan **(B)** *Quercetin-3-O-glucoside***.



(A) **(B)**

Gambar 5. Penambatan 2D Senyawa Potensial dengan Reseptor EGFR kinase (3W33), (A) Patuloside A*dan (B) Quercetin-3-O-glucoside**

Tabel 8. Hasil Prediksi ADMET

ADMET	Senyawa		
	Doksurubisin	***Patuloside A***	***Quercetin-3-O-glucoside***
Absorption			
HIA (%)	62,372	26,982	23,057
Caco2 (nm/s)	0,457	0,249	0,284
Distribution			
VDss (human) (log L/kg)	1,647	1,078	1,779
BBB (C brain/C blood)	-1,379	-1,467	1,742
Metabolisme			
CYP2C19 inhibition	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2C9 inhibition	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2D6 inhibition	Tidak	Tidak	Tidak
CYP3A4 inhibition	Tidak	Tidak	Tidak
Toxicity			
hERG II inhibitor	Ya	No	Ya
Hepatotoxicity	Ya	No	No

Berdasarkan Tabel 4, hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa obat standar doksurubisin memiliki nilai absorpsi usus (HIA) dan permeabilitas sel (Caco2) yang lebih tinggi dibandingkan *Patuloside A* dan *Quercetin-3-O-glucoside*. Pada profil distribusi, *Quercetin-3-O-glucoside* memiliki nilai *Volume of Distribution* (VDss) tertinggi dan menjadi satu-satunya senyawa yang mampu menembus sawar darah otak (nilai BBB positif). Terkait metabolisme, ketiga senyawa tersebut diprediksi aman dan minim risiko interaksi obat karena tidak menginhibisi enzim sitokrom P450 utama (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4).

Dari segi toksisitas, *Patuloside A* menunjukkan profil keamanan yang paling superior karena diprediksi tidak memicu hepatotoksisitas maupun kardiotoksisitas (hERG II inhibitor). Hal ini berbanding terbalik dengan doksurubisin dan *Quercetin-3-O-glucoside* yang memiliki menginhibisi hERG II. Secara keseluruhan, meskipun daya absorpsinya lebih rendah dari obat standar, *Patuloside A* merupakan senyawa yang paling menjanjikan berkat profil keamanan dan metabolismenya yang sangat baik.

KESIMPULAN

Penelitian *in silico* ini mengindikasikan bahwa senyawa *Patuloside A* (daun sirih cina) dan *Quercetin-3-O-glucoside* (daun kelor) berpotensi sebagai kandidat antikanker karena terdapat interaksi yang baik dengan reseptor *EGFR* dan *Caspase-9*, serta prediksi profil keamanan yang lebih unggul dibanding doksurubisin. Dari hasil penelitian ini memiliki keterbatasan karena baru bersifat prediktif secara komputasi. Oleh karena itu, diperlukan validasi empiris melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan efikasi dan keamanannya secara nyata, diikuti dengan pengembangan sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) guna mengatasi kendala rendahnya daya absorpsi usus dari kedua senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Adebayo, I. A., Balogun, W. G., & Arsad, H. (2017). Moringa oleifera: An apoptosis inducer in cancer cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *16*(9).

Ahmed, S., Islam, N., Shahinozzaman, M., Fakayode, S. O., Afrin, N., & Halim, M. A. (2021). *Virtual screening, molecular dynamics, density functional theory and quantitative structure activity relationship studies to design peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonists as anti-diabetic drugs*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *39*(2), 728–742.

Ahwan, A., Suwarni, A., Ariastuti, R., Hafidz, R., & Enjelina, S. M. (2024). *Effect Of Total Phenolic And Total Flavonoid Levels On The Antioxidant Power Of Water Extract, Ethanol And Chloroform Of Green Tea Leaves (Camellia sinensis L)*. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *9*(1), 17–28.

Barhoi, D., Upadhaya, P., Barbhuiya, S. N., Giri, A., & Giri, S. (2021). *Aqueous Extract of Moringa oleifera Exhibit Potential Anticancer Activity and can be Used as a Possible Cancer Therapeutic Agent: A Study Involving In Vitro and In Vivo Approach*. *Journal of the American College of Nutrition*, *40*(1), 70–85. https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1735572

DPEra, S. K., Kep, M., Nugroho, F. C., Naibaho, T., & Amalia, L. R. (2024). Panduan Lengkap Untuk Tenaga Kesehatan: Pencegahan, Pengobatan, Dan Perawatan Komprehensif Pasien Dengan Kanker. Nuansa Fajar Cemerlang.

Fauziah, N., Maulidiyah, M., Hartanto, T. P., Putri, S. N. D., San Sabhira, A., Mukarromah, I. W., Putri, R. A., Latif, A., Seran, A. A., & Klau, I. C. S. (2023). Artikel Review: Studi Fitokimia Dan Farmakologi Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera* Lam). *J. Gen. Heal. Pharm. Sci. Res*, *1*(4), 45–52.

Kartika, I. G. A. A., Bang, I. J., Riani, C., Insanu, M., Kwak, J. H., Chung, K. H., & Adnyana, I. K. (2020). *Isolation and Characterization of Phenylpropanoid and Lignan Compounds from Peperomia pellucida [L.] Kunth with Estrogenic Activities*. *Molecules*, *25*(21), 4914. https://doi.org/10.3390/molecules25214914

Lipinski, C. A. (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*, *101*, 34–41.

Lukitaningtyas, D., & Cahyono, E. A. (2023). Hipertensi; Artikel Review. *Pengembangan Ilmu Dan Praktik Kesehatan*, *2*(2), 100–117.

Mardianingrum, R., Herlina, T., & Supratman, U. (2015). Isolasi dan Molecular Docking Senyawa 6, 7-dihidro-17-hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina poeppigiana*) Terhadap Aktivitas Sitotoksik Anti Kanker Payudara MCF-7. *Chimica et Natura Acta*, *3*(3), 90–93.

Mustafa, G., Younas, S., Mahrosh, H. S., Albeshr, M. F., & Bhat, E. A. (2023a). *Molecular Docking and Simulation-Binding Analysis of Plant Phytochemicals with the Hepatocellular Carcinoma Targets Epidermal Growth Factor Receptor and Caspase-9*. *Molecules*, *28*(8), 3583. https://doi.org/10.3390/MOLECULES28083583/S1

Mustafa, G., Younas, S., Mahrosh, H. S., Albeshr, M. F., & Bhat, E. A. (2023b). *Molecular Docking and Simulation-Binding Analysis of Plant Phytochemicals with the Hepatocellular Carcinoma Targets Epidermal Growth Factor Receptor and Caspase-9*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *28*(8). https://doi.org/10.3390/MOLECULES28083583

Mutiah, R. (2014). Antikanker Ekstrak Etanolik Tanaman Widuri. UIN-Maliki Press.

Oemiati, R., Rahajeng, E., & Yudi Kristanto, A. (2011). Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, *39*(4), 190–204.

Pantsar, T., & Poso, A. (2018). *Binding Affinity via Docking: Fact and Fiction*. *Molecules 2018, Vol. 23, Page 1899*, *23*(8), 1899. https://doi.org/10.3390/MOLECULES23081899

Razoki, R., Lister, I. N. E., & Mutia, M. S. (2025). *Pharmacological Activities and Bioactive Potential of Chinese Betel Leaf (Peperomia pellucida L.(Kunth.))*. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2088–2097.

Sultan, R., Ahmed, A., Wei, L., Saeed, H., Islam, M., & Ishaq, M. (2023). *The anticancer potential of chemical constituents of Moringa*

oleifera targeting CDK-2 inhibition in estrogen receptor positive breast cancer using in-silico and in vitro approches. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, *23*(1), 396.

Teodhora, -, Hendriani, R., Sumiwi, S., & Levita, J. (2025). *Peperomia Pellucida (L.) Kunth: A Decade of Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Insights* (2014–2025). *Journal of Experimental Pharmacology*, *Volume 17*, 417–454. https://doi.org/10.2147/JEP.S532898

Wahyuni, T., & Syswianti, D. (2020). Sosialisasi Deteksi Dini Kanker Payudara Dan Kanker Serviks Melalui Webinar Berjudul "Yuk Kenal Lebih Jauh Dengan Kanker Pembunuh Wanita Di Dunia." *Jurnal Pengabdian Masyarakat Al-Irsyad (JPMA)*, *2*(2), 197–205.

Withana, T. N., Perera, D., & Fernando, T. D. (2025). *Molecular Docking and Drug-Likeness of Salicornia-Derived Phytochemicals Against HER Receptors*. *Current Issues in Molecular Biology*, *47*(7), 495. https://doi.org/10.3390/cimb47070495

Yusniawati, W. (2024). Uji Kadar Fenolik Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kunyit Hitam (Curcuma caesia Roxb.) Asal Kabupaten Bone dengan Metode DPPH. *Jurnal Novem Medika Farmasi*, *3*(1).

Zulqifli, I., Hikmah, N., Shella, T. P., Azizah, N. F., Apriani, R. D., Putri, M. D., & Hilmi, I. L. (2025). Interaksi Obat-Herbal dengan Agen Hormon dalam Terapi Kanker: Tinjauan Mekanisme dan Implikasi Klinis. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2381–2397.