

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Berdasarkan penelitian terdahulu, Susanti (2010) melakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak kloroform umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) terhadap ekspresi protein Bcl-2 pada sel HeLa. Uji ekspresi protein Bcl-2 dilakukan pada sel HeLa yang diinkubasi dengan ekstrak kloroform umbi rumput teki selama 24 jam dan 48 jam, dengan dosis  $\frac{1}{2}xIC_{50}$ ,  $IC_{50}$  dan  $2xIC_{50}$  (20, 40, 80  $\mu\text{g/ml}$ ). Hasilnya diketahui bahwa ekstrak kloroform umbi rumput teki dapat menginduksi apoptosis melalui penurunan ekspresi protein Bcl-2. Jumlah sel yang mengalami apoptosis semakin meningkat dengan pertambahan dosis mulai dari dosis  $\frac{1}{2}xIC_{50}$  (20  $\mu\text{g/ml}$ ) sampai dosis  $2xIC_{50}$  (80  $\mu\text{g/ml}$ ). Namun pada sel yang diinkubasi selama 24 jam efek penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada kelompok kontrol sama dengan kelompok perlakuan dosis  $\frac{1}{2}xIC_{50}$  (20  $\mu\text{g/ml}$ ). Sedangkan pada sel yang diinkubasi selama 48 jam penurunan ekspresi protein Bcl-2 pada kelompok perlakuan dengan dosis  $IC_{50}$  sama dengan  $2xIC_{50}$ . Hal ini mungkin disebabkan karena pada uji apoptosis dalam penelitian ini hanya dapat mendeteksi sel yang mengalami apoptosis lanjut. Sedangkan sel yang sudah mengalami penurunan ekspresi protein Bcl-2 tetapi belum mengalami apoptosis lanjut tidak terdeteksi. Kemungkinan lain adalah adanya mekanisme lain yang menyebabkan apoptosis selain penurunan ekspresi protein Bcl-2. Salah satu senyawa dalam umbi rumput teki yang kemungkinan berperan dalam penurunan ekspresi protein Bcl-2 adalah golongan terpenoid dan minyak atsiri (Susianti, 2010).

Hasil penelitian Solary *et al.* (2003) membuktikan bahwa *Pentacyclic triterpene betulinic acid* telah diketahui dapat menginduksi apoptosis dengan menurunkan protein Bcl-2 maupun protein anti-apoptosis yang lain pada mitokondria. Sementara itu minyak atsiri yang diisolasi dari *Lebanese sage* telah dibuktikan dapat menginduksi apoptosis pada sel kolon manusia HCT-116 dengan menurunkan protein Bcl-2, meningkatkan bax dan p53, serta mengaktifasi *caspase-3* (Itani *et al.*, 2008). Pada beberapa tanaman yang mengandung sterol dikenal dengan aktivitas antikanker seperti senyawa *beta sitosterol* dan *campesterol* yang diisolasi dari pecahan sterol alga merah

*Porphyta dentata* menunjukkan aktivitas antitumor signifikan pada 4T1 sel kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo* (Kazlowska *et al.*, 2013). Senyawa fenol tertentu juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada berbagai jalur sel kanker oleh aktivasi caspase yang dimediasi apoptosis. Efektivitas antitumor senyawa fenolik terutama disebabkan oleh *free radical scavenging* dan *pro-oxidant* (Nandi *et al.*, 2007)

Hasil penelitian Rahim *et al.* (2018) tentang isolasi dan identifikasi minyak atsiri rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) dengan *gas chromatography-mass spectrometry* di peroleh hasil isolasi minyak atsiri antara lain *alpha-pinene*, *2-beta-pinene*, *beta terpineol*, *trans-pinocarveol*, *pentalene*, *alpha-copaene*, *germacrene A*, *alpha-gurjunene*, *caryophyllene oxide*, *gamma-cadinene*, *spathulenol*, *gamma-gurjunenepoxid*, *limonene dioxide*, *gamma-elemene*, *longipinocarveol trans*, *globulol*, *ledene*, *patchoulane*, *neoclovenoxid-alkohol*, *nerolidol Z dan E*, *7-decen-2-one* (Rahim *et al.*, 2018). Sultana *et al.* (2017) mengisolasi ekstrak methanol rimpang rumput teki dengan metode ekstraksi sokhletasi dan TLC diperoleh isolat *12-Methyl cyprot-3-en-2-one-13-oic acid*, *n-Dotriacontan-15-one*, *n-Pentadecanyl linoleate*, *n-Hexadecanyl linoleate*, *n-Hexadecanyl oleate*, *Stigmasterol n-dodecanoate*, *Stig 3 masterol n-tetradecanoate*, *n-Tetracontan-7-one*, *n-Pentacos-13-enyl oleate*, *β-Sitosterol glucoside*, dan *Lupenyl arabinopyranosyl oleate*. Pada penelitian lain diperoleh isolat hasil GS-MS ekstrak *n-heksan* umbi rumput teki berupa senyawa golongan terpenoid yaitu *eicosane*, *hentriacontane*, *triacontane*, dan *pentatriacontane*, golongan fenol yaitu senyawa *cyperone* dan golongan sterol yaitu senyawa *gamma sitosterol* (Nidugala *et al.*, 2015).

## **B. Landasan Teori**

### **1. Kanker**

Kanker secara umum merupakan bentuk pertumbuhan sel-sel didalam tubuh yang khususnya dimulai pada organ tertentu yang rentan dan tidak normal. Sel-sel membelah secara tidak normal tanpa terkontrol dan menyerang jaringan sehat di sekitarnya (National Cancer Institute, 2015). Prevalensi kejadian kanker di dunia masih menduduki peringkat tertinggi

setelah penyakit kardiovaskular dan menjadi penyebab utama kematian. Menurut data WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2018, menunjukkan bahwa kanker menjadi penyebab kematian sekitar 9,4 juta orang dan diperkirakan terdapat 17 juta kasus baru. Di Indonesia, prevalensi kanker mengalami peningkatan semenjak lima tahun terakhir. Pada tahun 2018, Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) melaporkan bahwa prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk, naik dari tahun 2013 sebanyak 1,4 per 1000 penduduk. Prevalensi kanker terbanyak di Indonesia ditemukan di daerah Yogyakarta sebanyak 4,9 per 1000 penduduk, urutan kedua di Sumatera Barat 2,47 dan disusul oleh provinsi Gorontalo sebanyak 2,44 (kemenkes RI, 2018). Penyakit kanker di Indonesia banyak diderita pada usia 55-64 tahun yaitu sebanyak 4,62 per 1000 penduduk. Data lain menunjukkan kejadian penyakit kanker di Indonesia sebanyak 348ribu penduduk dan 200ribu penduduk mengalami kematian (Globocan, 2018).

## **2. Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.)**

### **a. Morfologi Rumput Teki**

Rumput teki merupakan rumput yang tumbuh di daerah tropis maupun subtropis di berbagai belahan dunia. Gambar rumput teki dapat dilihat pada gambar 2.1. Rumput ini dapat tumbuh liar dan banyak ditemukan di Afrika Selatan, Korea, Cina, Jepang, Taiwan, Malaysia, Indonesia dan kawasan Asia Tenggara. Rumput teki biasanya tumbuh di dataran rendah sampai dengan ketinggian 1000 m di atas permukaan laut. Tumbuhan ini tumbuh di lahan pertanian yang tidak terlalu kering, di ladang, dan kebun. Berdasarkan taksonomi rumput teki termasuk dalam divisi spermatophyta, subdivisi angiospermae, kelas monocotyledonae, bangsa cyperales, suku cyperaceae, cyperus dan jenis (spesies) *C. rotundus* L. Sedangkan nama umumnya adalah rumput teki (Sivapalan, 2013)

Tanaman rumput teki memiliki tinggi  $\pm$  40 cm. Batangnya lunak, berbentuk segitiga, membentuk ubi, dan berwarna hijau pucat. Daunnya tunggal, berbentuk lanset, pelepah daun memeluk pangkal batang, ujung meruncing, tepi rata, panjang  $\pm$  50 cm, lebar  $\pm$  5 mm, dan berwarna hijau. Bunga rumput teki majemuk, di ujung batang, bentuk bulir, panjang 13 cm,

lebar 2 mm, benang sari tiga, kepala sari merah, putik panjang  $\pm 1,5$  cm, dan berwarna coklat. Buahnya berbentuk bulat telur, panjang  $\pm 1,5$  cm, dan berwarna coklat. Akarnya serabut dan berwarna putih kotor. Sedangkan umbinya berukuran sebesar kelingking panjangnya sekitar 13 cm, bentuk bulat atau lonjong, berkerut atau berlekuk, bila diraba terasa agak berduri, bagian luar berwarna coklat atau hitam dan bagian dalam berwarna putih dan ada bagian yang kemerahan, berbau seperti rempah-rempah dan berasa agak pahit (Depkes, 2000)



**Gambar 2.1 Rumput teki (*Cyperus rotundus*. L) (Singh, 2012)**

#### **b. Potensi Rumput Teki sebagai Antikanker**

Rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker. Tanaman ini cukup menarik untuk dikembangkan karena murah dan mudah didapat. Indonesia merupakan negara tropis yang banyak ditumbuhi rumput liar seperti rumput teki. Para petani bahkan sering mengeluh karena sulitnya memberantas rumput teki yang dianggap sebagai gulma atau tanaman pengganggu. Jika memang umbi rumput teki dapat dikembangkan sebagai agen antikanker, tentunya nilai guna dan ekonominya akan tinggi dan tidak lagi dianggap sebagai gulma pengganggu tanaman (Susianti *et al.*, 2015)

Rumput teki telah lama digunakan sebagai obat berbagai penyakit seperti antidiare, antiinflamasi, antidiabetik, antijamur, antimikroba, antioksidan, antimitagenik, antipiretik, analgesik, antiemetik, stimulan, diuretik, sedatif, antiobesitas dan sebagai antikanker (Sivapalan, 2013; Singh, 2012)

Pada penelitian sebelumnya, rumput teki diketahui memiliki efek sitotoksik pada sel kanker, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antikanker. Ekstrak metanol batang rumput teki telah diteliti memiliki efek sitotoksik lemah pada sel leukemia K562 dengan ( $IC_{50} = 400 \mu\text{g}/\text{m}$ ) dan pada sel L1210 ( $IC_{50} = 175 \mu\text{g}/\text{m}$ ) melalui induksi apoptosis pada L121017. Sayed *et al* (2007) membuktikan bahwa glikosida steroid dari batang rumput teki memiliki efek sitotoksik terhadap sel limfoma mencit (L5178) y. Kemudian Kilani *et al* (2008) telah melakukan penelitian dengan cara menguji ekstrak umbi rumput teki maupun minyak atsiri dari umbi rumput teki pada sel leukemia (L1210), hasilnya membuktikan adanya efek sitotoksik dengan cara menginduksi apoptosis. NCI (*National Cancer Institute*) Amerika Serikat mengatakan bahwa standar suatu ekstrak cukup potensial untuk dikembangkan sebagai agen antikanker jika memiliki *Inhibition concentration 50%* ( $IC_{50}$ ) kurang dari  $50\mu\text{g}/\text{ml}$ . Jika suatu senyawa memiliki  $IC_{50}$  lebih dari  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  maka senyawa tersebut dikatakan memiliki efek sitotoksik yang lemah. Sedangkan jika memiliki  $IC_{50}$  lebih dari  $400\mu\text{g}/\text{ml}$  maka senyawa tersebut dianggap tidak toksik.

### c. Kandungan Kimia

Bagian tumbuhan rumput teki yang sering digunakan sebagai obat adalah umbi nya. Ekstrak kloroform umbi rumput teki dapat menginduksi apoptosis pada sel HeLa (sel kanker serviks) melalui penurunan ekspresi protein Bcl-2. Salah satu senyawa dalam umbi rumput teki yang kemungkinan berperan dalam penurunan ekspresi protein Bcl-2 adalah golongan terpenoid dan minyak atsiri (Susianti, 2010). Adapun komponen senyawa aktif umbi rumput teki yang telah diidentifikasi menggunakan GC-MS yaitu:

- 1) Minyak astiri : *alpha-pinene, 2-beta-pinene, beta terpineol, trans-pinocarveol, pentalene, alpha-copaene, germacrene A, alpha-gurjunene, caryophyllene oxide, gamma-cadinene, spathulenol, gamma-gurjunenepoxid, limonene dioxide, gamma-elemene, longipinocarveol trans, globulol, ledene, patchoulane, neoclovenoxid-alkohol, nerolidol Z dan E, 7-decen-2-one* (Rahim *et al.*, 2018).

- 2) Terpenoid : *eicosane, hentriacontane, triacontane, pentatriacontane.*
- 3) fenol : *cyperone.*
- 4) Sterol : *gamma sitosterol* (Nidugala *et al.*, 2015)

Hasil penelitian Sultana *et al.* (2017) tentang senyawa kimia yang terkandung dalam rumput teki adalah *12-Methyl cyprot-3-en-2-one-13-oic acid, n-Dotriacontan-15-one, n-Pentadecanyl linoleate, n-Hexadecanyl linoleate, n-Hexadecanyl oleate, Stigmasterol n-dodecanoate, Stig 3 masterol n-tetradecanoate, n-Tetracontan-7-one, n-Pentacos-13-enyl oleate,  $\beta$ -Sitosterol glucoside, dan Lupenyl arabinopyranosyl oleate.*

### 3. Protein Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*)

Salah satu protein yang berperan dalam mekanisme apoptosis adalah protein Bcl-2. Protein ini merupakan protein anti-apoptosis dan diekspresikan secara berlebihan pada berbagai jenis kanker. Ekspresi yang berlebihan ini menyebabkan sel-sel kanker resisten terhadap obat-obat antikanker yang diberikan, sehingga kemoterapi pada berbagai jenis kanker mengalami kegagalan. Ekspresi protein Bcl-2 yang berlebihan tersebut dapat memperpanjang masa hidup sel dan melindungi sel dari sinyal apoptosis dengan cara menghalangi keluarnya sitokrom c dari mitokondria. Dengan demikian, protein ini dapat dijadikan salah satu target untuk terapi kanker baik dengan jalan menekan atau inaktivasi melalui fosforilasi. Informasi mengenai ekspresi protein Bcl-2 pada kanker serviks masih terbatas. Namun telah dibuktikan bahwa inaktivasi p53 (suatu protein penekan tumor) seperti yang terjadi pada kanker serviks dapat menyebabkan peningkatan ekspresi protein Bcl-2 (Wootipoom, 2004). Kode protein Bcl-2 yang digunakan pada penelitian ini yaitu 4LXD yang diperoleh dari situs *Protein Data Bank* (PDB). Fadilah *et al* (2017) telah menggunakan reseptor Bcl-2 sebagai agen anti-apoptosis dengan kode 4LXD pada turunan *aryl eugenol* yang hasilnya senyawa *aryl eugenol* dapat berfungsi sebagai senyawa timbal potensial untuk mengembangkan antikanker baru sebagai penginduksi apoptosis. Protein Bcl-2 (code:4LXD) dipilih sebagai reseptor penelitian karena mempunyai ligan alami yang dibuat menyerupai obat navitoclax atau sebagai analog navitoclax. Navitoclax (ABT-263) adalah

inhibitor selektif dari Bcl-2 dan Bcl-2-like 1 (Bcl-xl), yang telah menunjukkan kemanjuran klinis pada beberapa kanker hematologis. Namun, bersamaan dengan target trombositopenia yang disebabkan oleh penghambatan, Bcl-xl membatasi kemanjuran yang dapat dicapai dengan agen ini. Selanjutnya dibuat rekayasa ulang navitoclax untuk menciptakan inhibitor selektif Bcl-2 yang sangat kuat dan tersedia secara oral, yaitu ABT-199 (analog navitoclax) (Souers et al., 2013)

Ligan alami yang terdapat pada protein Bcl-2 (code:4LXD) yaitu 1XV dengan nama IUPAC 4-(4-[[4-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]methyl]piperazin-1-yl)-N-[[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl]benzamide yang memiliki 1 rantai yaitu rantai A.

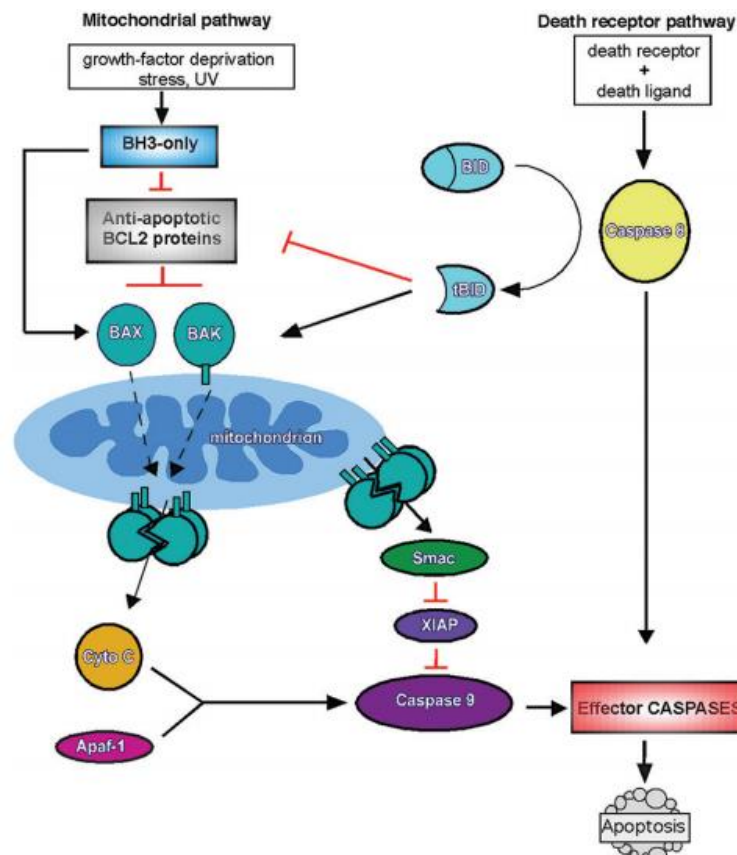
#### 4. Apoptosis

Apoptosis adalah mekanisme kematian sel yang terprogram yang penting dalam berbagai proses biologi. Mekanisme apoptosis sangat kompleks dan rumit. Secara garis besarnya apoptosis dibagi menjadi 4 tahap, yaitu:

- a. Adanya signal kematian (penginduksi apoptosis).
- b. Tahap integrasi atau pengaturan (transduksi signal, induksi gen apoptosis yang berhubungan, dan lain lain)
- c. Tahap pelaksanaan apoptosis (degradasi DNA, pembongkaran sel)
- d. Fagositosis

Bcl-2 merupakan salah satu protein yang berperan dalam mekanisme apoptosis. Protein ini memiliki aktivitas sebagai anti-apoptosis yang pada berbagai jenis kanker diekspresikan secara berlebihan. Apabila proses apoptosis menurun maka akan menyebabkan sel terus berkembang dan menimbulkan kanker. Pada gambar 2.2 yaitu mekanisme apoptosis pada jalur mitokondria. Mitokondria mengandung faktor proapoptosis seperti sitokrom c yang dapat mengaktifkan jalur caspase ketika dilepaskan ke sitoplasma. Pelepasan tersebut diatur oleh keluarga Bcl-2 yaitu Bax dan Bad yang terikat dengan mitokondria. Sitokrom c yang keluar ke sitoplasma akan berikatan dengan *Apaf-1* kemudian *Apaf-1* akan mengaktifkan *caspase-9* di sitoplasma. *Caspase-9* merupakan *caspase* inisiator yang

nantinya akan mengaktivasi *procaspase-3* menjadi *caspase-3*. *Caspase-3* sebagai *caspase* efektor kemudian akan melaksanakan proses apoptosis. Namun, dengan adanya protein Bcl-2 proses apoptosis akan terhambat karena Bcl-2 akan menghalangi keluarnya sitokrom c sehingga tidak dapat berikatan dengan *Apaf-1* dan tidak terjadi proses apoptosis (Wong, 2011).



Gambar 2.2 Mekanisme apoptosis jalur mitokondria (Dai *et al.*, 2016)

## 5. Studi *In Silico*

Uji *in silico* adalah suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan melalui simulasi komputer. Uji *in silico* banyak digunakan untuk penemuan senyawa obat baru, optimasi senyawa induk dan meningkatkan efisiensi waktu. Salah satu metode *in silico* adalah simulasi *docking* yang menunjukkan suatu proses yang terjadi oleh dua molekul secara bersamaan dalam ruang tiga dimensi. *Molecular docking* telah memberikan kontribusi yang sangat penting dalam proses penemuan obat. Merancang dan mengembangkan obat baru baik yang berasal dari bahan alam maupun hasil sintesis, memerlukan teknik untuk menentukan dan

memprediksi sifat fisika kimia molekul obat dan mengetahui gambaran senyawa dalam berinteraksi dengan reseptor (Schlick, 2010).

## 6. *Molecular Docking*

*Molecular docking* merupakan suatu cabang ilmu kimia untuk mengetahui dan evaluasi sifat-sifat molekul dan struktur menggunakan kimia komputasi modern dan grafik molekul dengan teknik visualisasi tiga dimensi (Siswandono, 2016). *Molecular docking* banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasional untuk mempelajari sifat molekul dari sistem yang kecil yaitu obat hingga molekul biologis yang besartau reseptor, serta proses interaksi aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor (*docking*) dengan bantuan komputer dan untuk memprediksikan konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan. Dengan kata lain, *molecular docking* digunakan untuk memprediksikan struktur antar molekul yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Dias, 2008). Pengaplikasian pemodelan molekul dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak berupa aplikasi. Pemodelan molekul ini membutuhkan biaya yang lebih ringan dan waktu yang lebih efisien dibandingkan dengan menggunakan metode secara farmakologi (Tang and Marshall, 2011).

Ada dua cara dalam menganalisis aktivitas biologi molekuler dalam perancangan obat, pertama yaitu rancangan obat berbasis ligan apabila telah diketahui struktur molekul aktif beserta reseptornya (*ligand based drug design*) yang dapat disebut rancangan obat secara tidak langsung. Kedua yaitu rancangan berbasis struktur apabila belum diketahui struktur molekul aktifnya dan telah didapatkan reseptor target yang di inginkan (*structure based drug design*) atau rancangan obat secara langsung (Siswandono, 2016).

### a. *Ligand based drug design*

*Ligand based drug design* merupakan prediksi ikatan pada protein target dengan menggunakan metode komputasi yang struktur 3 dimensi target yang telah diketahui. Tujuan utamanya yaitu mencari gugus-gugus yang bertanggung jawab terhadap aktivitas (farmakofor). Gugus yang

bertanggung jawab terhadap aktivitas dapat menurunkan aktivitas, serta memiliki sifat-sifat lipofilik, elektronik dan sterik/geometrik dari gugus (Siswandono, 2016).

*b. Structure based drug design*

*Structure based drug design* dilakukan apabila struktur tiga dimensi dari protein target tidak ada ataupun apabila diharuskan untuk mencari kesimpulan hubungan struktur aktivitas. Metode ini menggunakan model farmakofor untuk menemukan kandidat obat. Pada prinsipnya metode ini adalah merancang molekul-molekul yang data masuk dalam lubang (*cavity*) pada sisi reseptor dan dapat berinteraksi dengan reseptor secara serasi (Siswandono, 2016)

## 7. Prediksi Toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan pada saat mengenai bagian dalam atau permukaan tubuh yang peka. Uji toksisitas merupakan uji hayati yang berguna untuk menentukan tingkat toksisitas dari suatu zat atau bahan pencemar pada suatu organisme (Donatus, 2005).

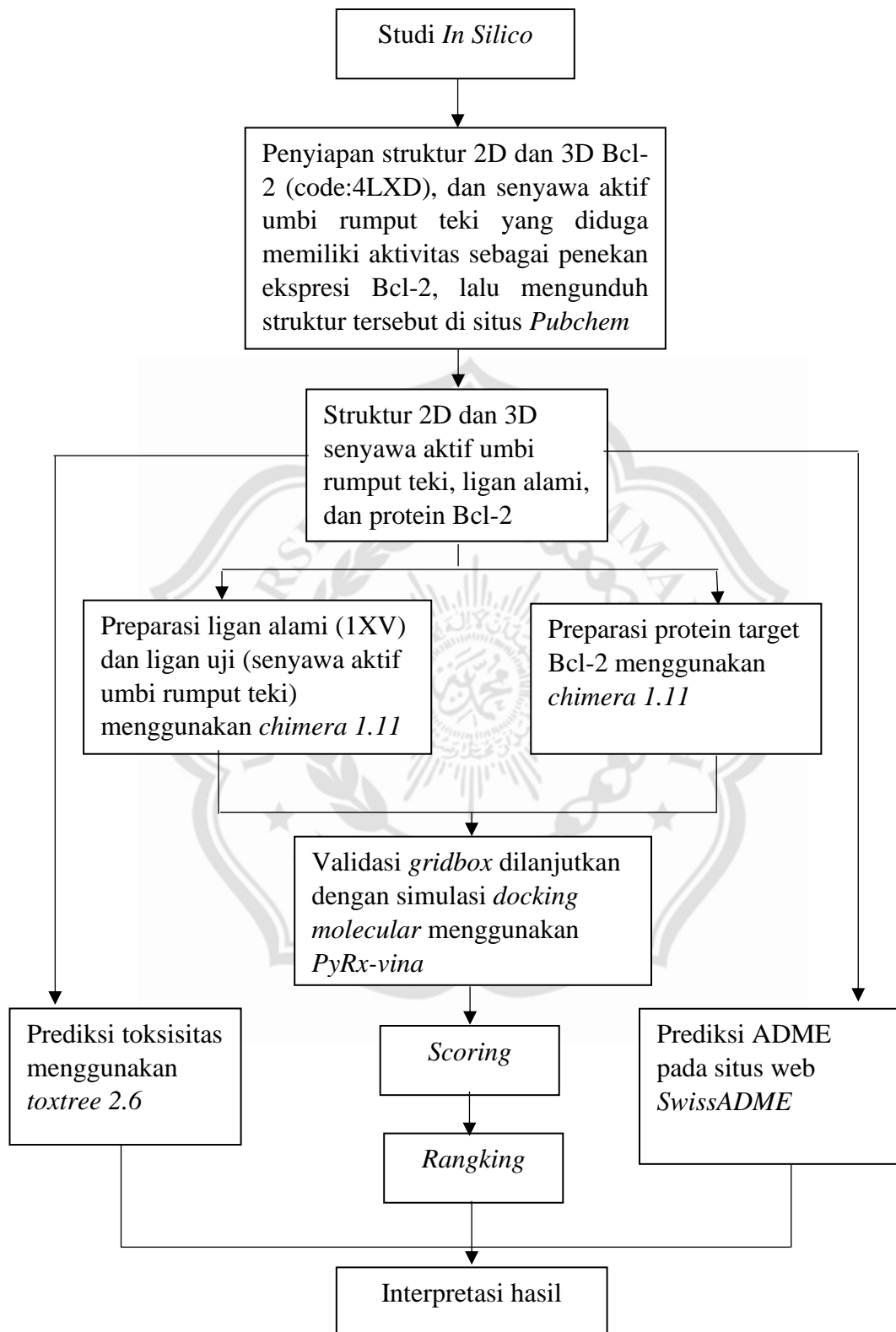
Dalam melakukan pengembangan obat tradisional diperlukan suatu hasil data empiris yang didukung oleh adanya bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanannya pada manusia. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui ada tidaknya efek toksik yang ditimbulkan oleh suatu bahan obat terkait dengan aktivitas senyawa tersebut dalam tubuh. Uji toksisitas merupakan salah satu parameter yang penting dilakukan dalam melakukan pengembangan senyawa baru dalam dunia kesehatan dan dilakukan untuk menjamin keamanan dari suatu senyawa sebelum dapat dilepas pemakaiannya ke masyarakat (BPOM RI, 2008). Salah satu metode yang dapat dilakukan adalah memanfaatkan kimia komputasi melalui pengujian secara *in silico* (Raunio 2011). Metode *in silico* ini memiliki beberapa keuntungan, diantaranya waktu yang dibutuhkan singkat, biaya yang diperlukan rendah, berpotensi dalam mengurangi penggunaan hewan coba, dan dapat diaplikasikan untuk memprediksi toksisitas dari suatu senyawa (Raunio 2011; Deeb and Goodarzi, 2012). Aplikasi yang

digunakan dalam uji toksisitas yaitu *Toxtree*. Parameter yang dilihat pada uji toksisitas ini adalah prediksi parameter *Chammer rules*, *Carcinogenicity (genotox and nongenotox) and mutagenecity rulebase by ISS* dan *In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS*.

#### **8. Prediksi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi)**

Farmakokinetik adalah ilmu yang khusus mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi dari waktu sebagai hasil dari proses yang dilakukan tubuh terhadap obat, yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme), dan ekskresi. Parameter hasil uji ADME mengacu pada *The Rule of Five* untuk mengetahui apakah senyawa kandidat obat mampu menembus membran biologis dan mempunyai permeabilitas yang baik atau tidak. *The Rule of Five* meliputi berat molekul, koefisien partisi (log P), donor hidrogen, dan akseptor hidrogen (Lipinski, 1997). Prediksi ADME ini bertujuan untuk mengurangi kemungkinan kesalahan atau kegagalan pada tahap penemuan atau pengembangan kandidat obat (Mingyue *et al*, 2013: 549-554). Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metode *in silico* menggunakan *software SwissADME*. *SwissADME* merupakan suatu aplikasi yang dapat diakses secara online untuk melihat prediksi ADME (<http://www.swissadme.ch>), selain itu aplikasi ini juga dapat digunakan untuk menggambar struktur senyawa. Keuntungan menggunakan aplikasi *SwissADME* dibanding dengan aplikasi lain yaitu metode *SwissADME* dapat menghitung beberapa senyawa sekaligus tanpa menginput satu persatu struktur dari senyawa yang akan diuji, kemudian hasil yang diperoleh ditunjukkan satu persatu secara rinci pada masing-masing senyawa kandidat.

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka konsep penelitian (Luthfiyah, 2014; Lestari, 2015)

#### **D. Hipotesis**

Berdasarkan data-data penelitian yang ada, senyawa aktif umbi rumput teki memiliki potensi terhadap penurunan ekspresi protein Bcl-2. Dimana protein ini berperan sebagai anti-apoptosis sel. Penurunan protein Bcl-2 di prediksi mampu mencegah pertumbuhan sel yang berlebihan, sehingga sel tersebut tidak akan berkembang menjadi sel kanker.

