

**IDENTIFIKASI SENYAWA CARVEOL DALAM EKSTRAK
ETANOL DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.)
MENGUNAKAN GC-MS DAN KAJIAN POTENSINYA
TERHADAP PROTEIN EGFR DAN PROTEIN PD-L1 SEBAGAI
KANDIDAT ANTIKANKER PARU-PARU MELALUI
PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana Kimia**



Oleh:

**Nabila Shafa Ariqah
21106030033**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2025**



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1787/Un.02/DST/PP.00.9/08/2025

Tugas Akhir dengan judul : IDENTIFIKASI SENYAWA CARVEOL DALAM EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.) MENGGUNAKAN GC-MS DAN KAJIAN POTENSINYA TERHADAP PROTEIN EGFR DAN PROTEIN PD-L1 SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PARU-PARU MELALUI PENDEKATAN BIOINFORMATIKA

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : NABILA SHAF ARIQAH
Nomor Induk Mahasiswa : 21106030033
Telah diujikan pada : Rabu, 06 Agustus 2025
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang
Karmanto, S.Si., M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 68a4fa08eaeef



Penguji I
Dr. Ika Nugraheni Ari Martiwi, S.Si., M.Si
SIGNED

Valid ID: 689ea65051d54



Penguji II
Enderuji Sedyadi, M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 68a4ab5e7f46b



Yogyakarta, 06 Agustus 2025
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 68a6538c1ebf84

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Nabila Shafa Ariqah
NIM : 21106030033
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "Identifikasi Senyawa Isopulegol Dalam Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Menggunakan GC-MS dan Kajian Potensinya Terhadap Protein EGFR dan Protein PD-L1 Sebagai Kandidat Antikanker Paru-Paru Melalui Pendekatan Bioinformatika" merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 24 Juli 2025



Nabila Shafa Ariqah
21106030033

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Nabila Shafa Ariqah
NIM : 21106030033
Judul Skripsi : Identifikasi Senyawa Carveol Dalam Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*Piper Betle* L.) Menggunakan Gc-Ms Dan Kajian Potensinya Terhadap Protein Egfr Dan Protein Pd-L1 Sebagai Kandidat Antikanker Paru-Paru Melalui Pendekatan Bioinformatika

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Kimia.

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 24 Juli 2025

Pembimbing

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Karmanto, S.si, M.Sc.
NIP: 19820504 200912 1 005

HALAMAN MOTTO

“Bayangkan jika kita tidak menyerah tantangan apapun dari seluruh dunia, kita hadapi, kita lewati, kita nikmati, kita ikuti”.

(Bayangkan Jika Kita Tidak Menyerah - Hindia)

“Semua jatuh bangun mu hal yang biasa, Angan dan pertanyaan waktu yang menjawabnya. Berikan tenggat waktu bersedihlah secukupnya.

Rayakan perasaan mu sebagai manusia”

(Mata Air – Hindia)

“Telat ku sadar hidup bukanlah perihal mengambil yang kau tebar, sedikit air yang ku punya milik mu juga bersama”

(Membasuh – Hindia)

“perjalanan yang jauh, kau bangun untuk bertaruh. Hari belum selesai biasa saja kamu tak apa”

(Evaluasi – Hindia)

“semuanya sementara, kita diujung cerita, untuk lima menit coba kau, mengambil alih dunia”

(Kita ke Sana – Hindia)



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya ini saya dedikasikan kepada:
Almamater UIN SUNAN KALIJAGA



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Identifikasi Senyawa Isopulegol dari Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (*piper betle* l.) menggunakan instrumen gc-ms dan kajian potensinya terhadap Protein EGFR sebagai Kandidat Antikanker Paru- Paru melalui Pendekatan Bioinformatika" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi.

Skripsi ini ditulis sebagai bentuk kontribusi kecil dalam upaya pengembangan senyawa bioaktif alami sebagai alternatif terapi penyakit kanker, khususnya melalui pendekatan kimia dan bioinformatika. Penulis menyadari bahwa keberhasilan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Noerhaidi Hasan, S.Ag., M.A., M.Phil., Ph.D selaku rektor UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Prof. Dr. Dra. Khurul Wardati, M.Si selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi.
3. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si., M.Si selaku ketua Program Studi Kimia.
4. Bapak Khamidinal, S.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan selama masa perkuliahan.
5. Bapak Karmanto M.Si selaku Dosen Pembimbing, yang telah dengan sabar membimbing dan mengarahkan penulis selama proses penulisan skripsi. Terima kasih sebesar-besarnya yang selalu memberikan motivasi serta memerikan kemudahan dan menginspirasi. Sungguh menjadi sebuah kehormatan bagi penulis untuk menjadi mahasiswa bimbingan bapak.
6. Bapak Ahmad Wijayanto, S.Si selaku ketua Pranata Laboratorium Pendidikan (PLP) yang telah membantu kelancaran dalam urusan Laboratorium.
7. Seluruh Dosen Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
8. Seluruh staff tata usaha yang telah memberikan bantuan dalam pengurusan dokumen.

9. Kedua orang tua tercinta, Bapak Bohari Isumatrani dan Ibu Endang Sri Wahyuni yang selalu memberikan doa dan semangat selama proses menempuh studi akademik. Terima kasih atas bentuk perjuangan dan pengorbanan yang tidak ternilai secara fisik maupun material untuk penulis dalam keberhasilan untuk menyelesaikan studi.
10. Ratih Fitria Putri, S.Si., M.Sc., Ph.D dan Daya Pramana Putra S.IP Selaku kakak – kakak yang selalu memberi dukungan secara penuh. Terima kasih selalu memberikan sarana dan prasarana penunjang bagi penulis selama proses menempuh studi. Terima kasih yang sebesar-besarnya atas perjuangan dan motivasi yang selalu menginspirasi.
11. Sabrina Okta, Alfina Damayanti, Nabila Tuhfah, Nabila Syafrilawati, Dina Mutiara, Jihan Mufidah, dan Shafa Adilla selaku rekan seperjuangan selama penulis menjalankan studi. Terima kasih atas semangat dan bantuan yang tak terhitung jumlahnya.
12. Meifika, Irlesta, Triyani, Nurul Hikmah. Mirnawati, dan Sabrina selaku teman satu bimbingan yang selalu menyemangati dan memberikan pandangan dalam penulis selama penyusunan skripsi.
13. Dan semua nama yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu, namun telah memberikan bantuan secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis membuka diri terhadap kritik dan saran yang membangun guna perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kimia dan bioinformatika.

Yogyakarta, Juli 2025

Penulis

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR	iv
HALAMAN MOTTO.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	15
A. Latar Belakang.....	15
B. Batasan Masalah	18
C. Rumusan Masalah.....	19
D. Tujuan Penelitian	19
E. Manfaat Penelitian	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI	21
A. Tinjauan Pustaka.....	21
B. Landasan Teori.....	27
1. Daun Sirih Hijau.....	27
2. Senyawa Cis - Dihydrocarveol.....	29
3. Kanker Paru-Paru	32
4. Protein EGFR	33
5. Protein PD-L1.....	35
6. Bioinformatika.....	37
7. Molekular Docking.....	38
8. Evaluasi ADME.....	41
C. Kerangka Berpikir dan Hipotesis Penelitian.....	43
BAB III METODELOGI PENELITIAN	46
A. Waktu dan Tempat Penelitian	46
B. Alat-alat Penelitian.....	46
C. Bahan Penelitian	46
D. Cara Kerja penelitian	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	49

A. Identifikasi Senyawa Cis- dihydrocarveol dalam Esktrak Etanol Daun Sirih Hijau.....	49
B. Kajian Farmakodinamik Senyawa Cis-dihydrocarveol	52
1. Molecular Docking Cis-dihydrocarveol dengan Protein EFGR	53
2. Molecular Docking Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1.	59
C. Kajian Farmakokinetik Senyawa Cis-dihydrocarveol	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
A. Kesimpulan.....	73
B. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	85



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
 YOGYAKARTA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Daun Sirih Hijau	28
Gambar 2. 2 Struktur Senyawa Cis-dihydrocarveol.....	30
Gambar 2. 3 Jalur Metabolik Senyawa Carveol	30
Gambar 2. 4 Mutasi pada Protein EGFR.....	34
Gambar 2. 5 Mutasi pada Protein PD-L1	36
Gambar 2. 6 Mekanisme Molekular Docking	39
Gambar 4. 1 Spektroskopi Massa Senyawa Cis-Dihydrocarveol.....	51
Gambar 4. 2 Struktur 2D dan 3D Senyawa Cis-dihydrocarveol	53
Gambar 4. 3 Struktur 3D Protein EGFR dengan kode PDB 4G5J	53
Gambar 4. 4 Hasil Docking Cis-dihydrocarveol dengan Protein EGFR	54
Gambar 4. 5 Visualisasi Ikatan antara Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Residu Protein EGFR.....	56
Gambar 4. 6 Struktur 3D Protein PD-L1 dengan kode PDB 4Z18	59
Gambar 4. 7 Hasil Docking Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1	60
Gambar 4. 8 Visualisasi Ikatan antara Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Residu Protein EGFR.....	62
Gambar 4. 9 Hasil Profil Farmakokinetik Senyawa Cis-dihydrocarveol	65

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Hasil Kromatogram Ekstrak Etanol Daun Sirih	50
Tabel 4. 2 Nilai Binding Afinity Cis-dihydrocarveol dengan Protein EFGR	55
Tabel 4. 3 Interaksi Hidrogen Cis-dihydrocarveol dengan Gen 4G5J	57
Tabel 4. 4 Interaksi Hidrofobik Senyawa Cis – dihydrocarveol dengan Gen 4G5J	57
Tabel 4. 5 Interaksi Van der Waals Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Gen 4G5J	58
Tabel 4. 6 Nilai Afinitas Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1	61
Tabel 4. 7 Ikatan Hidrogen Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1	63
Tabel 4. 8 Interaksi Hidrofobik Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1	63
Tabel 4. 9 Interaksi Van der Waals Senyawa Cis-dihydrocarveol dengan Protein PD-L1	64
Tabel 4. 10 Parameter Fisikokimia Senyawa Cis-dihydrocarveol.....	66
Tabel 4. 11 Hasil Parameter Lipofilitas Senyawa Cis-dihydrocarveol	67
Tabel 4. 12 Hasil Parameter Kelarutan Air Senyawa Cis- dihydrocarveol	68
Tabel 4. 13 Hasil Parameter Farmakokinetik Senyawa Cis- dihydrocarveol	69
Tabel 4. 14 Hasil Parameter Drug-likeness Senyawa Cis- dihydrocarveol	72

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

ABSTRAK
IDENTIFIKASI SENYAWA CARVEOL DARI EKSTRAK
ETANOL DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.)
MENGGUNAKAN GC-MS DAN KAJIAN POTENSINYA
TERHADAP PROTEIN EGFR DAN PROTEIN PD-L1 SEBAGAI
KANDIDAT ANTIKANKER MELALUI PENDEKATAN
BIOINFORMATIKA

Oleh:

Nabila Shafa Ariqah

21106030033

Pembimbing:

Karmanto, S.Si.,M.Sc.

Kanker paru-paru menempati peringkat teratas sebagai penyebab kematian akibat kanker di seluruh dunia. Pengobatan kanker paru-paru mencakup pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, imunoterapi, dan terapi target, namun metode ini sering disertai efek samping yang signifikan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman. Daun sirih (*Piper betle*) diketahui mengandung senyawa carveol yang berpotensi sebagai agen antikanker. Identifikasi senyawa dalam daun sirih dilakukan menggunakan GC-MS, kemudian dilanjutkan dengan molecular docking menggunakan SwissDock terhadap protein target kanker paru-paru serta prediksi farmakokinetik (ADME) menggunakan SwissADME. Hasil docking menunjukkan nilai afinitas ikatan -5,6 kcal/mol untuk protein target EGFR dan -7,5 kcal/mol untuk protein PD-L1. Cis-dihydrocarveol mampu berinteraksi dengan protein EGFR pada residu Met793 melalui ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik residu Val726, Ala743, Lys745 dan Leu844, serta berinteraksi dengan protein PD-L1 pada residu Pro133, Asn135, dan Lys136 melalui ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik pada residu Lys136. Prediksi ADME menunjukkan profil farmakokinetik yang baik. Namun, senyawa ini dapat menembus BBB sehingga perlu diuji lebih lanjut terkait potensi toksisitasnya.

Kata Kunci; Carveol, *Piper betle* L., GC-MS, EGFR, PD-L1 antikanker, molecular docking, bioinformatika.

ABSTRACT
IDENTIFICATION OF CARVEOL COMPOUND FROM
ETHANOL EXTRACT OF GREEN BETEL LEAF (*Piper betle* L.)
USING GC-MS AND ITS POTENTIAL AS AN ANTICANCER
CANDIDATE TARGETING EGFR PROTEIN AND PD-L1
PROTEIN THROUGH A BIOINFORMATICS APPROACH

Oleh:

Nabila Shafa Ariqah

21106030033

Pembimbing:

Karmanto, S.Si.,M.Sc.

Lung cancer ranks as the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Lung cancer treatment includes surgery, radiation therapy, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy, but these methods are often accompanied by significant side effects. Therefore, safer alternative treatments are needed. Betel leaves (*Piper betle*) are known to contain carveol compounds that have potential as anticancer agents. The identification of compounds in betel leaves was carried out using GC-MS methods, followed by molecular docking using SwissDock against lung cancer target proteins and pharmacokinetic (ADME) prediction using SwissADME. The docking results showed binding affinity values of -5.6 kcal/mol for the EGFR target protein and -7.5 kcal/mol for the PD-L1 protein. Cis-dihydrocarveol was able to interact with the EGFR protein at the Met793 residue through hydrogen bonds and hydrophobic interactions with the Val726, Ala743, Lys745, and Leu844 residues, as well as interact with the PD-L1 protein at the Pro133, Asn135, and Lys136 residues through hydrogen bonds and hydrophobic interactions at the Lys136 residue. ADME prediction shows a good pharmacokinetic profile. However, this compound can penetrate the BBB, so further testing is needed regarding its potential toxicity.

Keywords: carveol, *Piper betle* L., GC-MS, EGFR, PD-L1, anti-cancer, molecular docking, bioinformatics

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu tantangan besar dalam dunia kesehatan yang tidak terkendali dan sifatnya yang dapat menyerang berbagai organ tubuh, walaupun penyakit ini tidak menular namun menjadi penyebab kematian tertinggi di hampir semua negara pada abad ke-21. Pada tahun 2020, tercatat hampir 10 juta kematian akibat kanker secara global, dengan jenis kanker paling mematikan adalah kanker paru-paru, hati, dan lambung, sementara kanker payudara menjadi penyebab kematian tertinggi pada wanita (Ferlay, J. *et al*, 2021). Angka kejadian dan kematian akibat kanker terus meningkat, terutama di negara-negara dengan populasi besar seperti di Asia, serta pada kelompok usia di atas 50 tahun yang menyumbang lebih dari 85% kasus dan kematian (Lin, L. *et al*, 2021).

Kanker paru-paru menempati peringkat teratas sebagai penyebab kematian akibat kanker baik secara global maupun di Indonesia. Secara global, pada tahun 2020 terdapat sekitar 1,8 juta kematian akibat kanker paru-paru, menjadikannya penyebab utama kematian terkait kanker di dunia (Leiter *et al.*, 2023). Di Indonesia, kanker paru-paru juga menjadi penyebab kematian kanker nomor satu, dengan angka kematian mencapai 30.843 jiwa pada tahun 2020, atau sekitar 12,6% dari seluruh kematian akibat kanker di Indonesia (Andarini *et al.*, 2023). Angka kejadian dan kematian kanker paru-paru di Indonesia diperkirakan akan terus meningkat, seiring dengan

tingginya prevalensi merokok dan paparan polusi udara (Jani *et al.*, 2024).

Meskipun kemajuan dalam pencegahan dan pengobatan telah menurunkan angka kematian di beberapa negara, namun kesenjangan besar masih terjadi terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, serta di antara kelompok etnis tertentu (Murthy, S. *et al.*, 2024). Metode konvensional pengobatan kanker paru-paru seperti kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi memiliki sejumlah kekurangan, antara lain efek samping yang berat, resistensi obat, toksisitas sistemik, serta efektivitas yang terbatas pada beberapa pasien (Al-Yozbaki *et al.*, 2021). Kemoterapi dan radioterapi sering menyebabkan kerusakan pada sel sehat, menimbulkan efek samping seperti mual, kelelahan, dan penurunan imunitas, sementara imunoterapi dapat memicu reaksi autoimun dan tidak selalu efektif karena lingkungan mikro tumor yang immunoresisten (Gao *et al.*, 2025). Tidak semua pasien juga merespons dengan baik terhadap terapi yang diberikan, sehingga mendorong perlunya pencarian alternatif pengobatan yang lebih aman, terjangkau, dan tetap efektif (Mamdani *et al.*, 2022).

Salah satu pendekatan yang mulai banyak dikembangkan adalah pemanfaatan tanaman obat sebagai sumber senyawa aktif antikanker. Tanaman telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan diketahui mengandung metabolit sekunder yang berpotensi sebagai agen terapeutik. Daun sirih merupakan salah satu tanaman yang kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenol, dan terpenoid, yang memiliki aktivitas farmakologis, termasuk sebagai antimikroba, antioksidan, dan antikanker (Looi *et al.*, 2020). Senyawa Carveol merupakan salah satu

komponen bioaktif yang terdapat dalam daun sirih dan diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis (Sun & Shahrajabian, 2023). Senyawa turunan dari Carveol yang termasuk dalam golongan monoterpenoid diketahui mampu memberikan efek sitotoksik terhadap sel kanker melalui mekanisme tertentu. Namun, tantangan seperti bioavailabilitas yang rendah masih perlu diatasi, misalnya dengan teknologi nanopartikel untuk meningkatkan penyerapan dan efektivitas senyawa tersebut (Dobrzyńska *et al.*, 2020). Potensi besar senyawa bioaktif ini mendorong penelitian lanjutan, termasuk uji klinis, untuk memastikan manfaat dan keamanannya dalam pengobatan kanker pada manusia (Situmorang *et al.*, 2024).

Mengingat besarnya potensi farmakologis yang dimiliki daun sirih, serta masih terbatasnya penelitian yang secara spesifik mengidentifikasi dan mengevaluasi senyawa aktif di dalamnya, maka diperlukan suatu upaya untuk menggali kandungan bioaktif tersebut secara lebih mendalam. Identifikasi senyawa Cis-dihydrocarveol dalam daun sirih menjadi penting, mengingat masih minimnya eksplorasi ilmiah terhadap senyawa-senyawa spesifik seperti Cis-dihydrocarveol yang berpotensi sebagai agen antikanker, khususnya dalam konteks kanker paru-paru (Pandit & Joshi, 2022). Dalam era kemajuan teknologi saat ini, pendekatan bioinformatika hadir sebagai metode modern yang mampu memberikan prediksi awal mengenai aktivitas farmakologis suatu senyawa terhadap target molekuler tertentu secara cepat, efisien, dan berbasis data. Melalui pendekatan ini, senyawa-senyawa dari tanaman lokal seperti sirih dapat dianalisis potensi interaksinya terhadap protein target kanker, sekaligus dipetakan profil farmakokinetiknya

secara komprehensif, termasuk aspek ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) (Nayaka *et al.*, 2021).

Penelitian ini penting dilakukan untuk menganalisis senyawa carveol dalam ekstrak daun sirih menggunakan pendekatan bioinformatika. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi awal mengenai potensi Cis-dihydrocarveol sebagai agen antikanker dan menjadi dasar untuk pengembangan penelitian lanjutan. Pendekatan ini juga mendukung pemanfaatan sumber daya alam Indonesia yang melimpah untuk pengembangan obat alami yang lebih terjangkau dan efektif.

B. Batasan Masalah

Batasan masalah penelitian adalah sebagai berikut:

1. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle L.*) yang diperoleh melalui proses maserasi.
2. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi dan analisis adalah etanol bersifat pelarut polar.
3. Identifikasi senyawa cis-dihydrocarveol, dilakukan menggunakan metode Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) tanpa pemurnian lanjutan.
4. Protein target yang dianalisis adalah Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dan PD-L1 yang berperan penting dalam patogenesis kanker paru-paru.
5. Software yang digunakan SwisstargetPrediction dan Biovia Visualizer Discovery Studio.

6. Studi aktivitas biologis senyawa Cis-dihydrocarveol sebagai anti-kanker dilakukan menggunakan pendekatan *in-silico*, tanpa uji biologis langsung (*in vitro* maupun *in vivo*).

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan batasan masalah, dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana profil senyawa aktif, khususnya carveol, yang terkandung dalam ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle L.*) berdasarkan hasil identifikasi menggunakan metode GC-MS?
2. Bagaimana potensi interaksi senyawa carveol terhadap protein target EGFR dan PD-L1 yang berperan dalam perkembangan kanker paru-paru berdasarkan analisis *in-silico* melalui molecular docking?
3. Bagaimana potensi farmakokinetik senyawa carveol berdasarkan pendekatan *in-silico* untuk mendukung potensinya sebagai kandidat anti-kanker?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengidentifikasi senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle L.*), khususnya carveol, menggunakan metode Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS).
2. Menganalisis potensi interaksi senyawa carveol terhadap protein target EGFR dan PD-L1 yang berperan dalam mekanisme kanker paru-paru menggunakan pendekatan *in-silico* melalui molecular docking.

3. Mengevaluasi profil farmakokinetik senyawa carveol secara *in-silico* untuk menilai kelayakannya sebagai kandidat senyawa anti-kanker.

E. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini meliputi:

1. Menambah referensi ilmiah mengenai potensi senyawa carveol sebagai agen anti-kanker, khususnya terhadap kanker paru-paru dengan protein EGFR.
2. Menjadi dasar awal bagi penelitian lanjutan yang ingin mengembangkan senyawa Cis-dihydrocarveol sebagai kandidat obat herbal atau sintetis anti-kanker.
3. Memberikan informasi awal yang berguna bagi peneliti atau industri farmasi dalam eksplorasi lebih lanjut terhadap daun sirih (*Piper betle L.*) sebagai sumber senyawa bioaktif.
4. Mendukung penggunaan pendekatan *in-silico* sebagai metode cepat dan efisien dalam skrining awal aktivitas biologis senyawa alami sebelum dilakukan uji laboratorium lanjutan (*in vitro/in vivo*).

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa Cis-dihydrocarveol dapat teridentifikasi dalam ekstrak etanol daun sirih hijau menggunakan instrument GC-MS pada waktu retensi 19,65 menit dengan luas area 1,27%.
2. Profil farmakodinamik senyawa Cis-dihydrocarveol menunjukkan nilai afinitas ikatan -5, 6 kcal/mol untuk protein target EFGR dan -7,5 kkal/mol untuk protein PD-L1, Cis-dihydrocarveol mampu berinteraksi dengan protein EFGR pada residu Met793 melalui ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik residu Val726, Ala743, Lys745 dan Leu844, serta berinteraksi dengan protein PD-L1 pada residu Pro133, Asn135, dan Lys136 melalui ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik pada residu Lys136.
3. Profil farmakokinetik senyawa Cis-dihydrocarveol bernilai potensial dalam uji kelayakan obat berdasarkan parameter ADME dengan nilai bioavailabilitas sebesar 0,55, namun masih terdapat pelanggaran dalam aturan Ghose dan Maugge terkait berat molekul yang rendah sebesar 154,25 g/mol.

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis menyampaikan beberapa saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya:

1. Perlu dilakukan validasi eksperimen lanjutan secara in vitro dan in vivo untuk memastikan aktivitas biologis carveol terhadap sel kanker paru-paru.
2. Uji toksitas dan keamanan senyawa carveol perlu dilakukan untuk menilai potensi efek samping sebelum dikembangkan menjadi lebih lanjut sebagai kandidat obat.
3. Analisis lebih lanjut terhadap variasi parameter farmakokinetik, termasuk modifikasi struktur kimia guna meningkatkan bioavailabilitas dan afinitas senyawa terhadap target molekul.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrin, S., Hp, J., S, E., Viktor, P., Hafiz, M., Al-Aouadi, R., Mahedi, R., Mudhafar, M., Batra, H., Kondaveeti, S., Syrmos, N., Jamali, M., Al-Azzawi, A., Wei, C., & Elahi, M. (2024). A Systematic Review of Bioinformatics' Influence on Drug Developments. *Research Journal of Pharmacy and Technology*.
- Alam, M., Alam, S., Shamsi, A., Adnan, M., Elasbali, A., Al-Soud, W., Alreshidi, M., Hawsawi, Y., Tippana, A., Pasupuleti, V., & Hassan, M. (2022). Bax/Bcl-2 Cascade Is Regulated by the EGFR Pathway: Therapeutic Targeting of Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Almahmoud, S., & Zhong, H. A. (2019). Molecular modeling studies on the binding mode of the PD-1/PD-L1 complex inhibitors. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4654.
- Al-Sheddi, E. S., Al-Zaid, N. A., Al-Oqail, M. M., Al-Massarani, S. M., El-Gamal, A. A., & Farshori, N. N. (2019). Evaluation of cytotoxicity, cell cycle arrest and apoptosis induced by *Anethum graveolens* L. essential oil in human hepatocellular carcinoma cell line. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(7),
- Al-Yozbaki, M., Wilkin, P., Gupta, G., & Wilson, C. (2021). Therapeutic potential of natural compounds in lung cancer. *Current medicinal chemistry*.
- Andarini, S., Syahrudin, E., Aditya, N., Zaini, J., Kurniawan, F., Ermayanti, S., Soeroso, N., Munir, S., Infianto, A., Rima, A., Setyawan, U., Wulandari, L., Haryati, H., Jasminarti, I., & Santoso, A. (2023). Indonesian Society of Respiriology (ISR) Consensus Statement on Lung Cancer Screening and Early Detection in Indonesia. *Jurnal Respirologi Indonesia*.
- Anusewicz, D., Orzechowska, M., & Bednarek, A. (2020). Lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma differential gene expression regulation through pathways of Notch, Hedgehog, Wnt, and ErbB signalling. *Scientific Reports*, 10.
- Ashrafi, A., Akter, Z., Modareszadeh, P., Modareszadeh, P., Berisha, E., Alemi, P., Del Carmen Chacon Castro, M., Deese, A., & Zhang, L. (2022). Current Landscape of Therapeutic Resistance in Lung Cancer and Promising Strategies to Overcome Resistance. *Cancers*, 14.

- Barr, T., S., Li, Z., & Yu, J. (2024). Recent advances and remaining challenges in lung cancer therapy. *Chinese Medical Journal*, 137, 533 - 546.
- Banerjee, D., & Shah, B. (2014). ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF PIPER BETEL LEAF EXTRACTS ON HUMAN LUNG CANCER CELL LINE (A549). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*.6 (1), 432-435.
- Biswas, P., Anand, U., Saha, S., Kant, N., Mishra, T., Masih, H., Bar, A., Pandey, D., Jha, N., Majumder, M., Das, N., Gadekar, V., Shekhawat, M., Kumar, M., R., Proćków, J., Lastra, J., & Dey, A. (2022). Betelvine (Piper betle L.): A comprehensive insight into its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological, biomedical and therapeutic attributes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26, 3083 - 3119.
- Bonifazi, A., Newman, A., Keck, T., Gervasoni, S., Vistoli, G., Del Bello, F., Giorgioni, G., Pavletić, P., Quaglia, W., & Piergentili, A. (2021). Scaffold Hybridization Strategy Leads to the Discovery of Dopamine D3 Receptor-Selective or Multitarget Bitopic Ligands Potentially Useful for Central Nervous System Disorders. *ACS Chemical Neuroscience*, 12, 3638 - 3649
- Bora, P., Borah, G., Begum, M., Saikia, S., & Haldar, S. (2022). Whole-cell Biocatalyzed Organic Solvent-Free Conversion of Dill Oil to cis-(-)-Dihydrocarvone Rich Aromatic Hydrosol: Chemical and Aroma Profiling. *Process Biochemistry*.
- Braga, E., Fridman, M., Burdenny, A., Loginov, V., Dmitriev, A., Pronina, I., & Morozov, S. (2023). Various LncRNA Mechanisms in Gene Regulation Involving miRNAs or RNA-Binding Proteins in Non-Small-Cell Lung Cancer: Main Signaling Pathways and Networks. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.
- Chen, Y., Zhu, J., & Zhang, W. (2014). Antitumor effect of traditional Chinese herbal medicines against lung cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 25, 983–991.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7.
- Daoudi, W., Obaidullah, A., Yadav, K., Abdalla, M., & El Aatiaoui, A. (2025). Integrated Experimental and Computational Study of Imidazopyridine Derivatives: Synthesis, DFT, Molecular

- Docking and Dynamic Simulations. *Applied Organometallic Chemistry*.
- Darmapatni, K. A. G. (2016). *Pengembangan metode GC-MS untuk penetapan kadar acetaminophen pada spesimen rambut manusia*. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 18(3), 255–266.
- De Luca, A., Maiello, M., D'alessio, A., Pergameno, M., & Normanno, N. (2012). The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16, S17 - S27.
- Deshmukh, G., Sawarkar, H., & Biyani, K. (2024). A Review on Lung Cancer with Emphasis on Current Treatment. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*.
- Dewi, G., Kuntorini, E., & Pujawati, E. (2021). Struktur Anatomi dan Uji Histokimia Terpenoid dan Fenol Dua Varietas Sirih Hijau (*Piper betle* L.). *BIOSCIENTIAE*.
- Divya, P., Reeda, V., & Jothy, B. (2024). Fungicide compound 2, 3-dichloronaphthalene-1, 4-dione: Non-covalent interactions (QAIM, RDG and ELF), combined vibrational spectroscopic investigations using DFT approach with experimental analysis, electronic, molecular docking scrutiny in-vitro assay and thermodynamic property analysis. *Journal of Molecular Liquids*.
- Dnyandev, K., Babasaheb, G., Chandrashekhar, K., Chandrakant, M., & Vasant, O. (2021). A Review on Molecular Docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*.
- Dong, R., Zhu, M., Liu, M., Xu, Y., Yuan, L., Bian, J., Xia, Y., & Kong, L. (2021). EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research.. *Pharmacological research*, 105583.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y., Ai, S., Liang, J., Sang, P., Ji, X., & Liu, S. (2016). Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17.
- Durán-Iturbide, N., Díaz-Eufracio, B., & Medina-Franco, J. (2020). In Silico ADME/Tox Profiling of Natural Products: A Focus on BIOFACQUIM. *ACS Omega*, 5, 16076 - 16084.
- Fachriyah, E., Fadillah, H., Sarjono, P., & Ismiyanto, I. (2023). Isolation, Identification, and Antibacterial Testing of Essential Oil from

- Green Betel Leaf (Piper Betle L.) Using Well Diffusion Method. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149, 778 - 789.
- Ferreira, L., Santos, R., Oliva, G., & Andricopulo, A. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20, 13384 - 13421.
- Gao, Q., Wu, H., Li, Z., Yang, Z., Li, L., Sun, X., Wu, Q., & Sui, X. (2025). Synergistic Strategies for Lung Cancer Immunotherapy: Combining Phytochemicals and Immune-Checkpoint Inhibitors. *Phytotherapy research: PTR*.
- Gundala, S., & Aneja, R. (2014). Piper Betel Leaf: A Reservoir of Potential Xenohormetic Nutraceuticals with Cancer-Fighting Properties. *Cancer Prevention Research*, 7, 477 - 486.
- Gupta, R., Guha, P., & Srivastav, P. (2022). Phytochemical and biological studies of betel leaf (Piper betle L.): Review on paradigm and its potential benefits in human health. *Acta Ecologica Sinica*.
- Han, J., Kim, S., Kim, H., Cho, H., & Jung, H. (2023). Natural Cyclophilin A Inhibitors Suppress the Growth of Cancer Stem Cells in Non-Small Cell Lung Cancer by Disrupting Crosstalk between CypA/CD147 and EGFR. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.
- Haseloff, R., Dithmer, S., Winkler, L., Wolburg, H., & Blasig, I. (2015). Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. *Seminars in cell & developmental biology*, 38, 16-25.
- Hu, C., Zhang, Q., Tang, Q., Zhou, H., Liu, W., Huang, J., Liu, Y., Wang, Q., Zhang, J., Zhou, M., Sheng, F., Lai, W., Tian, J., Li, G., & Zhang, R. (2019). CBX4 promotes the proliferation and metastasis via regulating BMI-1 in lung cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24, 618 - 631.
- Huang, N., Kalyanaraman, C., Bernacki, K., & Jacobson, M. (2006). Molecular mechanics methods for predicting protein-ligand binding. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*, 8 44, 5166-77.
- Huang, C., Zhou, W., Bian, C., Wang, L., Li, Y., & Li, B. (2022). Degradation and Pathways of Carvone in Soil and Water. *Molecules*, 27.

- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*.
- Jani, C., Kareff, S., Singh, H., Zetina, A., & Lopes, G. (2024). Abstract 803: Disparities unveiled: A comprehensive analysis of evolving trends in lung cancer risk factors in the ten most populous countries. *Cancer Research*.
- Kamberaj, H. (2020). *Molecular Mechanics. Molecular Dynamics Simulations in Statistical Physics: Theory and Applications*.
- Katt, M., & Shusta, E. (2020). In vitro Models of the Blood-Brain Barrier: Building in physiological complexity. *Current opinion in chemical engineering*, 30, 42-52.
- Khare, S., Chatterjee, T., Gupta, S., & Ashish, P. (2023). Bioavailability predictions, pharmacokinetics and drug-likeness of bioactive compounds from *Andrographis paniculata* using Swiss ADME. *MGM Journal of Medical Sciences*, 10, 651 - 659.
- Kostyukov, V. (2020). *Molecular mechanics of biopolymers*.
- La'ah, A., & Chiou, S. (2024). Cutting-Edge Therapies for Lung Cancer. *Cells*, 13.
- Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., Mukherjee, A., & Paul, M. (2023). Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Molecular Cancer*, 22.
- Leiter, A., Veluswamy, R., & Wisnivesky, J. (2023). The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20, 624 - 639.
- Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O., Yang, Y., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et biophysica acta*, 1856 2, 189-210.
- Li, Q., Li, Z., Luo, T., & Shi, H. (2022). Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK pathways for cancer therapy. *Molecular Biomedicine*, 3.
- Liang, Y., Zhang, T., Jing, S., Zuo, P., Li, T., Wang, Y., Xing, S., Zhang, J., & Wei, Z. (2021). 20(S)-Ginsenoside Rg3 Inhibits Lung Cancer Cell Proliferation by Targeting EGFR-Mediated Ras/Raf/MEK/ERK Pathway. *The American journal of Chinese medicine*, 1-13.
- Lin, L., Li, Z., Yan, L., Liu, Y., Yang, H., & Li, H. (2021). Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. *Journal of Hematology & Oncology*, 14.

- Liu, Z., Mou, Z., Che, X., Wang, K., Li, H., Chen, X., & Guo, X. (2019). ARHGAP15 regulates lung cancer cell proliferation and metastasis via the STAT3 pathway. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23 13, 5840-5850.
- Looi, M., Wong, A., Gnappagasan, S., Japri, A., Rajedadram, A., & Pin, K. (2020). Anti-migratory effects of Piper betle leaf aqueous extract on cancer cells and its microtubule targeting properties. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21, 745 - 748.
- Lv, X., Fu, H., Xie, J., Liu, Z., & Tuo, X. (2020). Integrated multi-techniques to probe the binding mechanism between amlodipine and lactat dehydrogenase. *Journal of Molecular Structure*, 1219, 128656.
- Mamdani, H., Matosevic, S., Khalid, A., Durm, G., & Jalal, S. (2022). Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, 13.
- Martinelli, E., Morgillo, F., Troiani, T., & Ciardiello, F. (2017). Cancer resistance to therapies against the EGFR-RAS-RAF pathway: The role of MEK. *Cancer treatment reviews*, 53, 61-69.
- Mauludiyah, N., Puspitawati, R., & Bashri, A. (2024). Morpho-Anatomical Variations of Leaves Several Types of Betel Piperaceae in Durenan District, Trenggalek Regency. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*.
- Medimagh, M., Issaoui, N., Gatfaoui, S., Kazachenko, A., Al-Dossary, O., Kumar, N., Marouani, H., & Bousiakoug, L. (2023). Investigations on the non-covalent interactions, drug-likeness, molecular docking and chemical properties of 1,1,4,7,7-pentamethyldiethylenetriammonium trinitrate by density-functional theory. *Journal of King Saud University - Science*.
- Min, H., & Lee, H. (2021). Mechanisms of resistance to chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Archives of Pharmacal Research*, 44, 146 - 164.
- Moghbeli, M. (2024). PI3K/AKT pathway as a pivotal regulator of epithelial-mesenchymal transition in lung tumor cells. *Cancer Cell International*, 24.
- Mun, J., Choi, G., & Lim, B. (2020). A guide for bioinformaticians: 'omics-based drug discovery for precision oncology. *Drug discovery today*.
- Murthy, S., Trapani, D., Cao, B., Bray, F., Murthy, S., Kingham, T., Are, C., & Ilbawi, A. (2024). Premature mortality trends in 183 countries by cancer type, sex, WHO region, and World Bank

- income level in 2000–19: a retrospective, cross-sectional, population-based study. *The Lancet. Oncology*, 25, 969 – 978
- Nayaka, N., Sasadara, M., Sanjaya, D., Yuda, P., Dewi, N., Cahyaningsih, E., & Hartati, R. (2021). Piper betle (L): Recent Review of Antibacterial and Antifungal Properties, Safety Profiles, and Commercial Applications. *Molecules*, 26.
- Nguyen, T., Duong, V., & Maeng, H. (2021). Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 13.
- Nyamba, I., Sombié, C., Yabre, M., Zimé-Diawara, H., Yaméogo, J., Ouedraogo, S., Lechanteur, A., Semdé, R., & Evrard, B. (2024). Pharmaceutical approaches for enhancing solubility and oral bioavailability of poorly soluble drugs. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 114513.
- Ojuka, P., Kimani, N., Apollo, S., Nyariki, J., Ramos, R., & Santos, C. (2023). Phytochemistry of the Vepris genus plants: A review and in silico analysis of their ADMET properties. *South African Journal of Botany*.
- Padma, P., Lalitha, V., Amonkar, A., & Bhide, S. (1989). Anticarcinogenic effect of betel leaf extract against tobacco carcinogens. *Cancer letters*, 45 3, 195-202.
- Pagadala, N., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9, 91 - 102.
- Paggi, J., Pandit, A., & Dror, R. (2024). The Art and Science of Molecular Docking. *Annual review of biochemistry*.
- Pan, J., Yang, H., Zhu, L., Lou, Y., & Jin, B. (2022). Qingfei Jiedu decoction inhibits PD-L1 expression in lung adenocarcinoma based on network pharmacology analysis, molecular docking and experimental verification. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 897966.
- Pandit, A., & Joshi, P. (2022). A Short Overview on Significance of Betel Leaf (Piper betle) And Its Applications. *International Journal of Health Sciences and Research*.
- Perlikos, F., Harrington, K., & Syrigos, K. (2013). Key molecular mechanisms in lung cancer invasion and metastasis: a comprehensive review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87 1, 1-11.

- Pratiwi, N. P. R. K., & Muderawan, I. W. (2016, Agustus 15). *Analisis kandungan kimia ekstrak daun sirih hijau (Piper betle) dengan GC-MS*. Prosiding Seminar Nasional MIPA Undiksha.
- Radwan, A., Alanazi, F., & Al-Dhfyhan, A. (2024). Bioinformatics-driven discovery of novel EGFR kinase inhibitors as anti-cancer therapeutics: In silico screening and in vitro evaluation. *PLOS ONE*, 19.
- Ramakrishnan, P., & Pr, P. (2016). GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOBIOCONJUGATES FROM PIPER BETLE LEAVES AND ITS ANTICANCER ACTIVITY ON A549 CELLS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9, 252-257.
- Ramazi, S., Dadzadi, M., Sahafnejad, Z., & Allahverdi, A. (2023). Epigenetic regulation in lung cancer. *MedComm*, 4.
- Rodenak-Kladniew, B., Castro, M., Crespo, R., Galle, M., & De Bravo, G. (2020). Anti-cancer mechanisms of linalool and 1,8-cineole in non-small cell lung cancer A549 cells. *Heliyon*, 6.
- Rohilla, S., Singh, M., Alzarea, S., Almalki, W., Al-Abbasi, F., Kazmi, I., Afzal, O., Altamimi, A., Singh, S., Chellappan, D., Dua, K., & Gupta, G. (2023). Recent Developments and Challenges in Molecular-Targeted Therapy of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 42 1, 27-50.
- Roskoski, R. (2014). The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological research*, 79, 34-74.
- Roskoski, R. (2019). Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacological research*, 139, 395-411.
- Sabbah, D., Hajjo, R., & Sweidan, K. (2020). Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*.
- Sagaama, A., Issaoui, N., Al-Dossary, O., Kazachenko, A., & Wojcik, M. (2021). Non covalent interactions and molecular docking studies on morphine compound. *Journal of King Saud University - Science*.
- Saikia, S., & Bordoloi, M. (2019). Molecular Docking: Challenges, Advances and its Use in Drug Discovery Perspective. *Current drug targets*, 20 5, 501-521.

- Sanaei, M., Razi, S., Pourbagheri-Sigaroodi, A., & Bashash, D. (2022). The PI3K/Akt/mTOR pathway in lung cancer; oncogenic alterations, therapeutic opportunities, challenges, and a glance at the application of nanoparticles. *Translational Oncology*, 18.
- Sarris, E., Saif, M., & Syrigos, K. (2012). The Biological Role of PI3K Pathway in Lung Cancer. *Pharmaceuticals*, 5, 1236 - 1264.
- Schabath, M., & Cote, M. (2019). Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28, 1563 - 1579.
- Sepay, N., Banerjee, M., Islam, R., Dey, S., & Halder, U. (2022). Crystallography-based exploration of non-covalent interactions for the design and synthesis of coumarin for stronger protein binding. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*.
- Sharma, R., Kaur, G., Bansal, P., Chawla, V., & Gupta, V. (2022). Bioinformatics Paradigms in Drug Discovery and Drug Development. *Current topics in medicinal chemistry*.
- Siddiqui, G., Siddiqi, M., Khan, R., & Naeem, A. (2018). Probing the binding of phenolic aldehyde vanillin with bovine serum albumin: Evidence from spectroscopic and docking approach. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 203, 40-47.
- Sigismund, S., Avanzato, D., & Lanzetti, L. (2017). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular Oncology*, 12, 3 - 20.
- Singh, M., & Singh, S. (2019). *Molecular Mechanics*. Survismeter.
- Situmorang, P., Ilyas, S., Nugraha, S., Syahputra, R., & Rahman, N. (2024). Prospects of compounds of herbal plants as anticancer agents: a comprehensive review from molecular pathways. *Frontiers in Pharmacology*, 15.
- Shukla, R., & Tripathi, T. (2020). *Molecular Dynamics Simulation of Protein and Protein–Ligand Complexes.*, 133-161.
- Soares, A., Sousa, G., Calil, R., & Trossini, G. (2023). Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals. *Molecular Informatics*, 42.
- Thai, A., Solomon, B., Sequist, L., Gainor, J., & Heist, R. (2021). Lung cancer. *The Lancet*, 398, 535-554.
- Tsopelas, F., Giaginis, C., & Tsantili-Kakoulidou, A. (2017). Lipophilicity and biomimetic properties to support drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12, 885 - 896.

- Uribe, M., Marrocco, I., & Yarden, Y. (2021). EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers*, 13.
- Wang, K., Ji, W., Yu, Y., Li, Z., Niu, X., Xia, W., & Lu, S. (2018). FGFR1-ERK1/2-SOX2 axis promotes cell proliferation, epithelial–mesenchymal transition, and metastasis in FGFR1-amplified lung cancer. *Oncogene*, 37, 5340-5354.
- Xiao, Z., Morris-Natschke, S., & Lee, K. (2016). Strategies for the Optimization of Natural Leads to Anticancer Drugs or Drug Candidates. *Medicinal Research Reviews*, 36.
- Xie, S., Wu, Z., Qi, Y., Wu, B., & Zhu, X. (2021). The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 138, 111450.
- Yasmeen, N., Chaudhary, A., Niraj, R., Lakhawat, S., Sharma, P., & Kumar, V. (2023). Screening of phytochemicals from *Clerodendrum inerme* (L.) Gaertn as potential anti-breast cancer compounds targeting EGFR: an in-silico approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 43, 2781 - 2823.
- Zhang, S., Liu, K., Liu, Y., Hu, X., & Gu, X. (2025). The role and application of bioinformatics techniques and tools in drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 16.
- Zheng, S., Yang, S., Cheng, X., Bau, T., Li, Y., Zhang, R., & Bao, H. (2019). Fluorescence Spectroscopy and Molecular Docking Approach to Probe the Interaction between Dehydroeburicoic Acid and Human Serum Albumin. *Advances in Microbiology*.

SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA