

**POTENSI ANTIKANKER *BOWMAN-BIRK INHIBITOR*
PADA *BIOMARKER* PEMICU PERKEMBANGAN
KEGANASAN ORAL LEUKOPLAKIA MELALUI
METODE *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI



Oleh:
MUHAMMAD CHALIM
NIM : 021911133076

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**POTENSI ANTIKANKER *BOWMAN-BIRK INHIBITOR*
PADA *BIOMARKER* PEMICU PERKEMBANGAN
KEGANASAN ORAL LEUKOPLAKIA MELALUI
METODE *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI



Oleh:
MUHAMMAD CHALIM
NIM : 021911133076

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**POTENSI ANTIKANKER *BOWMAN-BIRK INHIBITOR*
PADA *BIOMARKER* PEMICU PERKEMBANGAN
KEGANASAN ORAL LEUKOPLAKIA MELALUI
METODE *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh:

MUHAMMAD CHALIM

NIM : 021911133076

Menyetujui

Pembimbing Utama

(Nurina Febrivanti Avuningtyas, drg.,

M.Kes., Ph.D., Sp.PM(KI)

NIP 198602152009122002

Pembimbing Serta

(Fatma Yasmin Mahdani, drg.,

M.Kes.)

NIP 198812122015042001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA**

2022

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 20 Desember 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Diah Savitri E., drg., M.Si., Sp.PM(K)**
(Ketua Penguji)
- 2. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.PM(K)**
(Pembimbing Utama)
- 3. Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes.**
(Pembimbing Serta)
- 4. Adiastruti Endah P., drg., M.Kes., Sp.PM(K)**
(Anggota Penguji)
- 5. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp.PM**
(Anggota Penguji)

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Muhammad Chalim

NIM : 021911133076

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Strata-1 (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**POTENSI ANTIKANKER *BOWMAN-BIRK INHIBITOR* PADA
BIOMARKER PEMICU PERKEMBANGAN KEGANASAN ORAL
LEUKOPLAKIA MELALUI METODE *MOLECULAR DOCKING***

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 20 Desember 2022



Muhammad Chalim

NIM 021911133076

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Potensi Antikanker *Bowman-Birk Inhibitor* pada *Biomarker* Pemicu Perkembangan Keganasan Oral Leukoplakia Melalui Metode *Molecular Docking*”. Oleh karena itu, saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya dan setulus-tulusnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan S-1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Adiastuti Endah P, drg., M.Kes., Sp.PM (K) selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Mulut (IPM) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan saya menyelesaikan skripsi di departemen IPM.
3. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.PM(K) selaku dosen Pembimbing Utama, yang dengan kesabaran telah meluangkan waktu, berbagi ilmu, menyebarkan manfaat, dan tenaga untuk membimbing, memberi arahan, dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi saya.
4. Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes, selaku Pembimbing Serta, yang telah memberi tambahan ilmu yang dapat membangun, membantu, dan memberikan manfaat di segala aspek dalam penyusunan skripsi dan penelitian saya.
5. Adiastuti Endah P., drg., M.Kes., Sp.PM(K); Prof. Dr. Diah Savitri E., drg., M.Si., Sp.PM(K); Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp.PM,

selaku anggota dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi serta memberi arahan dan saran yang membantu dalam penyempurnaan skripsi saya.

6. Terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua, yaitu Muchtar Hidayat, Annyk Sugiarti dan keluarga yang memberikan nasihat, ketenangan, do'a, dan dukungan dalam penyusunan skripsi saya.
7. Seluruh dosen dan staf departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
8. Segenap dosen Fakultas Kedokteran Gigi, segenap staf pendidikan, akademik, sekretariat, dan perpustakaan Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu, pengalaman, dan pengarahan.
9. Lembaga riset CV BIOMODS yang juga telah berperan besar dalam membantu menyelesaikan hasil penelitian skripsi ini. Semoga bantuan jasanya dibalas oleh Allah SWT.
10. Teman-teman Desmodentium 2019 dan teman-teman kontrakan saya, yaitu Rashif, Baharudin, Fauzan, Wafiq, dan Ossama yang selalu memberi semangat lahir-batin dalam setiap langkah hingga akhir penyusunan skripsi saya.
11. Seluruh pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.

Saya sebagai penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih perlu penyempurnaan, maka dari itu saya mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu kesehatan gigi dan mulut di Indonesia.

ABSTRACT

**POTENTIAL ANTICANCER EFFECTS OF BOWMAN-BIRK INHIBITOR
TOWARDS BIOMARKERS INDUCING THE DEVELOPMENT OF
MALIGNANCY IN ORAL LEUKOPLAKIA USING
MOLECULAR DOCKING METHOD**

Background: Oral leukoplakia (OL) is a predominantly white, non-scratchable lesion of the oral mucosa and is diagnosed when all other similar lesions without malignant transformation risk are ruled out. Preventative care for OL stage patients is considered one of the best treatments to prevent oral cancer. Plant-derived natural products are one option to prevent the development of OPMD. These natural products include soybeans, which contain a compound called Bowman-Birk Inhibitor (BBI), which has been shown to have the most potent anticarcinogenic effects in animals compared to other chemopreventive agents found in soybeans. The recent BBI clinical study has limitations in the parameters used, thus other parameters are needed in the form of molecular markers that can be found in invasive oral cancer, since they are usually detected in normal mucosa and are high in invasive oral cancer. Molecular docking studies in silico help to screen these molecular markers in large quantities and rapidly in a relatively fast time and inexpensive. Therefore, this study was conducted in the hope that BBI research could be resumed with the disclosure of information about other biomarkers that could inhibit BBI. **Objective:** To determine the potential of BBI compounds as anticancer compounds against pro-MMP-1, ALDH1A1, EGFR, p53 R249S mutation and cyclin D1 as biomarkers inducing the development of malignancy in oral leukoplakia. **Material and Method:** In silico type of researched was conducted with biomarkers that trigger the development of malignancy in oral leukoplakia, namely pro-MMP-1, ALDH1A1, EGFR, p53 R249S mutation and cyclin D1 as the research subjects. The potential of BBI is seen based on the strength of the resulting bonds, which are evaluated qualitatively by the compatibility of amino acids, free energy binding, and intermolecular bonds. **Results:** BBI strongly binds to ALDH1A1 while BBI binds weakly to pro-MMP-1, ALDH1A1, p53 R249S mutation, EGFR, and cyclin D1. **Conclusion:** BBI has potential as an anticancer compound against ALDH1A1.

Keywords: Oral Leukoplakia, Bowman-Birk Inhibitor, Biomarker, Molecular Docking

ABSTRAK

POTENSI ANTIKANKER *BOWMAN-BIRK INHIBITOR* PADA *BIOMARKER*
PEMICU PERKEMBANGAN KEGANASAN ORAL LEUKOPLAKIA MELALUI
METODE *MOLECULAR DOCKING*

Latar Belakang: Oral leukoplakia (OL) merupakan lesi pada mukosa mulut yang didominasi putih, tidak dapat dikerok dan diagnosisnya digunakan ketika seluruh diagnosis lesi lain yang tidak memiliki risiko terjadinya kanker dieksklusikan. Perawatan pencegahan pasien pada tahap OL dianggap sebagai salah satu perawatan terbaik dalam langkah pencegahan terjadinya kanker mulut karena. Produk yang bersifat alami yang berasal dari tumbuhan, menjadi pilihan dalam langkah pencegahan perkembangan OPMD. Produk alami tersebut di antaranya adalah kedelai yang memiliki kandungan bernama *Bowman-Birk Inhibitor (BBI)* yang terbukti memiliki aktivitas antikarsinogenik yang paling kuat pada hewan jika dibandingkan agen kemopreventif lainnya pada kedelai. Uji klinis terakhir BBI memiliki kendala pada parameter yang digunakan, sehingga dibutuhkan parameter lainnya berupa marker molekuler yang dapat ditemukan di kanker mulut invasif karena sifatnya yang terdeteksi normal dalam mukosa normal dan tinggi pada kanker mulut yang invasif. Studi *in silico molecular docking* membantu dalam skrining marker molekuler tersebut dalam jumlah banyak dan cepat dalam waktu yang relatif cepat dan murah. Dengan demikian, studi ini dilakukan dengan harapan bahwa penelitian BBI dapat dilanjutkan kembali dengan terbukanya informasi mengenai biomarker lainnya yang dapat dihambat oleh BBI. **Tujuan:** Mengetahui potensi senyawa BBI sebagai senyawa antikanker terhadap pro-MMP-1, ALDH1A1, EGFR, mutasi p53 R249S, dan cyclin D1 sebagai biomarker pemicu perkembangan keganasan pada oral leukoplakia. **Metode dan material:** Jenis penelitian *in silico* dengan subjek penelitian biomarker pemicu perkembangan keganasan pada oral leukoplakia, yaitu pro-MMP-1, ALDH1A1, EGFR, mutasi p53 R249S, dan cyclin D1. Potensi BBI dilihat berdasarkan kuatnya ikatan yang dihasilkan yang dinilai secara kualitatif melalui kecocokan asam amino, energi ikat bebas, dan ikatan intermolekuler. **Hasil:** BBI terikat kuat ALDH1A1 sedangkan BBI berikatan dengan lemah dengan pro-MMP-1, ALDH1A1, mutasi p53 R249S, EGFR dan cyclin D1. **Kesimpulan:** BBI memiliki potensi sebagai senyawa antikanker terhadap ALDH1A1.

Kata Kunci: Oral Leukoplakia, *Bowman-Birk Inhibitor*, *Biomarker*, *Molecular Docking*

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat	7
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	7

1.4.2	Manfaat Praktis	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....		9
2.1	Oral Premalignant Disorder (OPMD)	9
2.1.1	Etiologi.....	10
2.1.2	Epidemiologi.....	10
2.1.3	Diagnosis.....	10
2.1.4	Perawatan dan Pengobatan	11
2.2	Oral Leukoplakia	11
2.2.1	Epidemiologi.....	12
2.2.2	Etiologi.....	12
2.2.3	Patogenesis.....	13
2.2.4	Gambaran Klinis	13
2.2.5	Transformasi Keganasan.....	15
2.2.6	Gambaran Histopatologis.....	16
2.2.7	Diagnosis.....	16
2.2.8	Perawatan.....	17
2.3	Upaya Preventif dalam Pencegahan Perkembangan Kanker Mulut	17
2.3.1	Agen Kemopreventif.....	18
2.3.2	Klasifikasi Agen Kemopreventif	19
2.4	Kacang Kedelai.....	20
2.4.1	Makronutrien Kedelai	22
2.4.2	Mikronutrien Kedelai.....	23
2.5	<i>Bowman-Birk Inhibitor</i> (BBI).....	24
2.5.1	Struktur Kimia	25
2.5.2	Stabilitas.....	27
2.5.3	Isolasi BBIC dan BBI	27

2.5.4	Farmakokinetik	28
2.5.5	Keamanan, Toleransi, Efikasi, dan Toksisitas	29
2.6	<i>Bowman-Birk Inhibitor</i> (BBI) sebagai Agen Kemopreventif Kanker Mulut.....	29
2.6.1	Fungsi antikarsinogenik	30
2.6.2	Fungsi antiinflamatori dan antioksidan terhadap Proses Karsinogenesis	31
2.7	<i>Bowman-Birk Inhibitor</i> (BBI) dan Oral Leukoplakia.....	32
2.8	Metode <i>Molecular Docking</i>	33
2.8.1	Definisi <i>Molecular Docking</i>	33
2.8.2	Syarat Metode <i>Molecular Docking</i>	34
2.8.2.1	Data Struktur Molekul	35
2.8.3	Jenis Metode <i>Molecular Docking</i>	38
2.8.4	Interaksi antara Ligan-Reseptor	39
2.8.4.2	Ikatan Ionik	40
2.8.4.3	Ikatan Ion-dipol dan dipol-dipol	41
2.8.4.4	Ikatan Hidrogen	41
2.8.4.5	Ikatan Van der Waal's	42
2.8.4.6	Ikatan Hidrofobik.....	42
2.9	<i>Biomarker</i> pada Kanker Mulut	43
2.9.1	<i>Biomarker</i> Saliva	46
2.9.2	<i>Biomarker</i> Jaringan.....	47
2.9.3	<i>Biomarker</i> Jaringan pada Perkembangan Oral Leukoplakia	48
2.9.3.1	Pro-MMP-1	49
2.9.3.2	ALDH	50
2.9.3.3	EGFR	52
2.9.3.4	P53	53
2.9.3.5	Cyclin D1	54

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	55
3.1 Kerangka Konseptual.....	55
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	56
3.3 Hipotesis	58
BAB 4 METODE PENELITIAN	59
4.1 Jenis Penelitian.....	59
4.2 Variabel Penelitian.....	59
4.2.1 Variabel Bebas.....	59
4.2.2 Variabel Terikat	60
4.2.3 Variabel Kontrol	60
4.3 Definisi Operasional Variabel.....	60
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	62
4.4.1 Lokasi Penelitian.....	62
4.4.2 Waktu Penelitian.....	63
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	63
4.5.1 Alat.....	63
4.5.2 Bahan	63
4.6 Prosedur Kerja	66
4.6.1 Persiapan Struktur Protein	66
4.6.2 Pemodelan Ulang Struktur Protein Reseptor	66
4.6.3 Validasi Metode <i>Molecular Docking</i> dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer	66
4.6.4 Proses <i>Molecular Docking</i> dengan Aplikasi PatchDock dan FireDock ..	67
4.6.4.1 Proses <i>Rigid-soft Docking</i> dengan PatchDock.....	67
4.6.4.2 Proses <i>Refinement</i> dan <i>Rescoring</i> dengan FireDock	69
4.6.5 Interpretasi dan Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	71
4.7 Alur Penelitian	72

4.8	Analisis Data.....	73
4.8.1	Analisis Potensi Efek Antikanker <i>Bowman-Birk Inhibitor</i> (BBI)	73
BAB 5 HASIL PENELITIAN		74
5.1	Hasil Validasi BBI dengan Kontrol Positif.....	74
5.2	Perbandingan Hasil Kontrol Positif dan Eksperimen	74
BAB 6 PEMBAHASAN		77
BAB 7 PENUTUP.....		92
7.1	Simpulan	92
7.2	Saran	92
DAFTAR PUSTAKA		93

DAFTAR TABEL

Tabel 2.3	Hukum lima lipinski.....	35
Tabel 4.1	Struktur 3D ligan.....	62
Tabel 4.2	Struktur 3D protein target	63
Tabel 5.1	Perbandingan hasil <i>docking</i> antara BBI dengan kimotripsin dan 5 <i>biomarker</i> eksperimen	74
Tabel 5.2	Perbandingan hasil <i>docking</i> antara BBI dengan tripsin dan 5 <i>biomarker</i> eksperimen	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	OL homogen dengan gambaran bercak.....	14
Gambar 2.2	OL non-homogen gambaran eritroleukoplakia	14
Gambar 2.3	OL homogen dengan gambaran <i>verrucous</i>	15
Gambar 2.4	Karsinoma yang timbul dari perkembangan OL	13
Gambar 2.5	Kacang kedelai	20
Gambar 2.6	Struktur kimia BBI	25
Gambar 2.7	Simulasi tiga dimensi struktur BBI dalam komputer	26
Gambar 2.8	Mekanisme BBI dalam menghambat proteasom	30
Gambar 2.9	Alur metode <i>molecular docking</i>	34
Gambar 2.10	Klasifikasi <i>biomarker</i> kanker mulut	44
Gambar 4.1	Halaman utama situs PatchDock.....	66
Gambar 4.2	Hasil skoring <i>docking</i>	67
Gambar 4.3	Halaman utama situs FireDock	68
Gambar 4.4	<i>Output</i> situs FireDock	69
Gambar 4.5	Alur penelitian	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Bukti Penggunaan Bantuan Jasa <i>Docking</i>	114
Lampiran 2.	Data hasil visualisasi <i>docking</i>	115

DAFTAR SINGKATAN

3D	: Tiga dimensi
ACE	: <i>Atom Contact Energy</i>
ACTH	: <i>Acetaldehyde</i>
ALA	: Residu asam amino alanine
ALDH	: <i>Aldehyde</i> dehidrogenase
ALDH1A1	: <i>Aldehyde</i> dehidrogenase 1A1
API	: Anticarcinogenic Protease Inhibitor
ARG	: Residu asam amino arginine
ASP	: Residu asam amino aspartate
ATP	: Adenosine Triphospate
BBI	: <i>Bowman-Birk Inhibitor</i>
BBIC	: <i>Bowman-Birk Inhibitor Concentrate</i>
CADD	: <i>Computer-aided Drug Design</i>
CDK	: <i>Cyclin Dependant Kinase</i>
CIU	: <i>Chymotripsin Inhibitor Unit</i>
CSC	: <i>Cancer Stem Cell</i>
CYS	: Residu asam amino cystein
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOPE	: <i>Discrete Optimized Protein Energy</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGFR	: Epidhermal Growth Factor Receptor
GLU	: Residu asam amino glutamate

GLY	: Residu asam amino glycine
GOF	: <i>Gain of function</i>
HIS	: Residu asam amino histidine
HNC	: Head and Neck Cancer
HNSCC	: <i>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cancer</i>
HPV	: <i>Human papillomavirus</i>
Kkal	: Kilokalori
LEU	: Residu asam amino leusin
LOF	: <i>Loss of function</i>
LOH	: <i>Loss of heterozygosity</i>
LYS	: Residu asam amino lysin
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MET	: Residu asam amino methionine
MKP-1	: <i>Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1</i>
MMP-1	: <i>Matrix Metalloproteinase-1</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic acid</i>
mutasi p53 R249S	: mutasi p53 pada sekuens asam amino 249 yang digantikan asam amino serin
NAD	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADP	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospate
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NSAID	: <i>Non-steroid Antiinflammation Drug</i>
OL	: Oral Leukoplakia
OPMD	: <i>Oral Potentially Malignant Disorder</i>

OSCC	: Oral Squamous Cell Carcinoma
OSF	: Oral Submucous Fibrosis
P53	: Protein <i>tumor supressor</i> p53
PDB	: Protein <i>Databank</i>
PHE	: Residu asam amino phenylalanine
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
Pro-MMP-1	: <i>Pro Matrix Metalloproteinase-1</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SER	: Residu asam amino serin
SER	: Residu asam amino serine
THR	: Residu asam amino threonine
TRP	: Residu asam amino tryptophan
TYR	: Residu asam amino tyrosine
UPP	: <i>Ubiquitin-proteasome Pathway</i>
VAL	: Residu asam amino valine
WHO	: <i>World Health Organization</i>