

Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker : Literatur Review

Bilqis Na'ilah Almattin¹, Diah Lia Aulifa², Adnan Aly Al Shofwan²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia,

²Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Salah satu senyawa yang memiliki potensi sebagai antikanker adalah Kalkon. Senyawa kalkon (1,3-difenil-2-propena-1-on) memiliki satu atom karbon α, β -tak jenuh. Pada cincin A terdapat gugus metil, etil atau alkil sedangkan pada cincin B terdapat gugus halogen, siano dan nitro yang juga dapat meningkatkan aktivitas farmakologi. Dalam telaah pustaka ini, kami mengumpulkan informasi dari 25 penelitian terbaru selama 10 tahun terakhir untuk mendapatkan pemahaman yang mendalam tentang potensi senyawa kalkon. Kami mengidentifikasi bahwa penelitian *in silico* dan *in vitro* telah memberikan wawasan penting tentang interaksi kalkon dengan reseptor kanker dan aktivitasnya terhadap berbagai jenis sel kanker. Temuan ini dapat memberikan kontribusi signifikan pada pengembangan terapi antikanker yang efektif. Pencarian pustaka melalui basis data elektronik Google Scholar dan PubMed pada bulan Juni 2022 – Desember 2023 dengan kata kunci “Senyawa Kalkon”, “Potensi”, “Antikanker”, “Chalcone and Its Potential as Anticancer” dan “Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker” memperoleh total 25 penelitian, yaitu sebanyak 7 penelitian tentang *in silico* dan 18 penelitian *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa kalkon dan turunannya memiliki potensi sebagai agen antikanker. Penelitian *in silico* mengungkapkan interaksi yang kuat antara kalkon dan reseptor kanker, sementara penelitian *in vitro* mengkonfirmasi aktivitas antikanker pada berbagai jenis sel, termasuk sel kanker payudara, prostat, dan leukemia. Hasil uji aktivitas antikanker juga mencakup senyawa dengan turunan kalkon seperti metoksi hidroksi kalkon dan naftalen kalkon. Studi ini memberikan kontribusi signifikan dalam pemahaman potensi senyawa kalkon sebagai kandidat obat antikanker dan mendorong pengembangan lebih lanjut dalam bidang ini.

Kata kunci: *In silico*, *In vitro*, kalkon, antikanker

Chalcone and its Potential as Anticancer: Literature Review

Abstract

One compound with anticancer potential is Chalcone. Chalcone (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) consists of two aromatic rings A and B with one unsaturated carbon atom α, β . Ring A contains a methyl, ethyl, or alkyl group, while ring B contains a halogen, cyano, or nitro group, which also enhances pharmacological activity. In this literature review, we compiled information from 20 recent studies over the past 10 years to gain a profound understanding of the nature and potential of these compounds. We identified that both *in silico* and *in vitro* research have provided crucial insights into the interaction of chalcone with cancer receptors and its activity against various types of cancer cells. These findings could significantly contribute to the development of effective anticancer therapies. Literature search through the electronic databases of Google Scholar and PubMed in June 2022 – December 2024, using keywords such as “Chalcone Compound,” “Potential,” “Anticancer,” “Chalcone and Its Potential as Anticancer,” and “Chalcone and Its Potential as Anticancer,” yielded a total of 20 studies, comprising 6 *in silico* and 14 *in vitro* studies. The research results indicate that chalcone compounds and their derivatives hold potential as anticancer agents. *In silico* studies revealed strong interactions between chalcone and cancer receptors, while *in vitro* research confirmed anticancer activity against various cell types, including breast, prostate, and leukemia cancer cells. The anticancer activity testing results also included compounds with chalcone derivatives, such as methoxy hydroxy chalcone and naphthalene chalcone. This study makes a significant contribution to understanding the potential of chalcone compounds as candidates for anticancer drugs, fostering further development in this field.

Keywords: *In silico*, *in vitro*, chalcone, anticancer

Korespondensi: Bilqis Na'ilah Almattin, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, email: bilqis19003@mail.unpad.ac.id

Pendahuluan

Hampir 10 juta kematian pada 2020 atau hampir satu dari enam kematian disebabkan oleh kanker di seluruh dunia.¹ Sekitar sepertiga kematian akibat kanker disebabkan oleh penggunaan tembakau, konsumsi alkohol, asupan buah dan sayur rendah, indeks massa tubuh yang tinggi dan aktivitas fisik yang kurang. Kanker payudara, kanker paru-paru, kanker usus besar, kanker rektum dan prostat merupakan kanker yang paling umum. Kanker juga memiliki istilah lain yaitu neoplasma dan tumor ganas. Banyak kanker dapat disembuhkan jika terdeteksi lebih awal dan diobati secara efektif.¹

Pada saat menemukan obat antikanker baru, ditemukan beberapa strategi seperti mencari obat yang secara khusus dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, memisahkan obat dari bahan alami, dan mensintesis senyawa organik dengan aktivitas antikanker. Sejauh ini, banyak metabolit sekunder yang berasal dari bahan alam dan turunannya telah digunakan dalam pengobatan kanker.² Metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antikanker berasal dari berbagai golongan, termasuk golongan flavonoid. Kalkon dan turunannya merupakan senyawa yang termasuk dalam kelompok flavonoid dan dianggap sebagai kandidat obat baru.² Kalkon adalah prekursor untuk isoflavonoid dan flavonoid.³ Kalkon memiliki dua cincin dua cincin aromatis A dan B juga dan satu atom karbon α, β -tak jenuh. Pada cincin A terdapat gugus metil, etil atau alkil lainnya yang dapat meningkatkan aktivitas dan cincin B terdapat gugus halogen, siano dan nitro yang dapat meningkatkan aktivitas biologis.⁴ Kalkon secara alami berasal dari beberapa jenis tumbuhan yang ada di alam.⁵ Umumnya kalkon ditemukan pada tumbuhan seperti tomat,⁶ stroberi,⁷ pir,⁸ beri-berian⁹, gandum⁹, dan ashitaba yang merupakan kalkon dari famili apiaceae.¹⁰ Derivat kalkon melibatkan

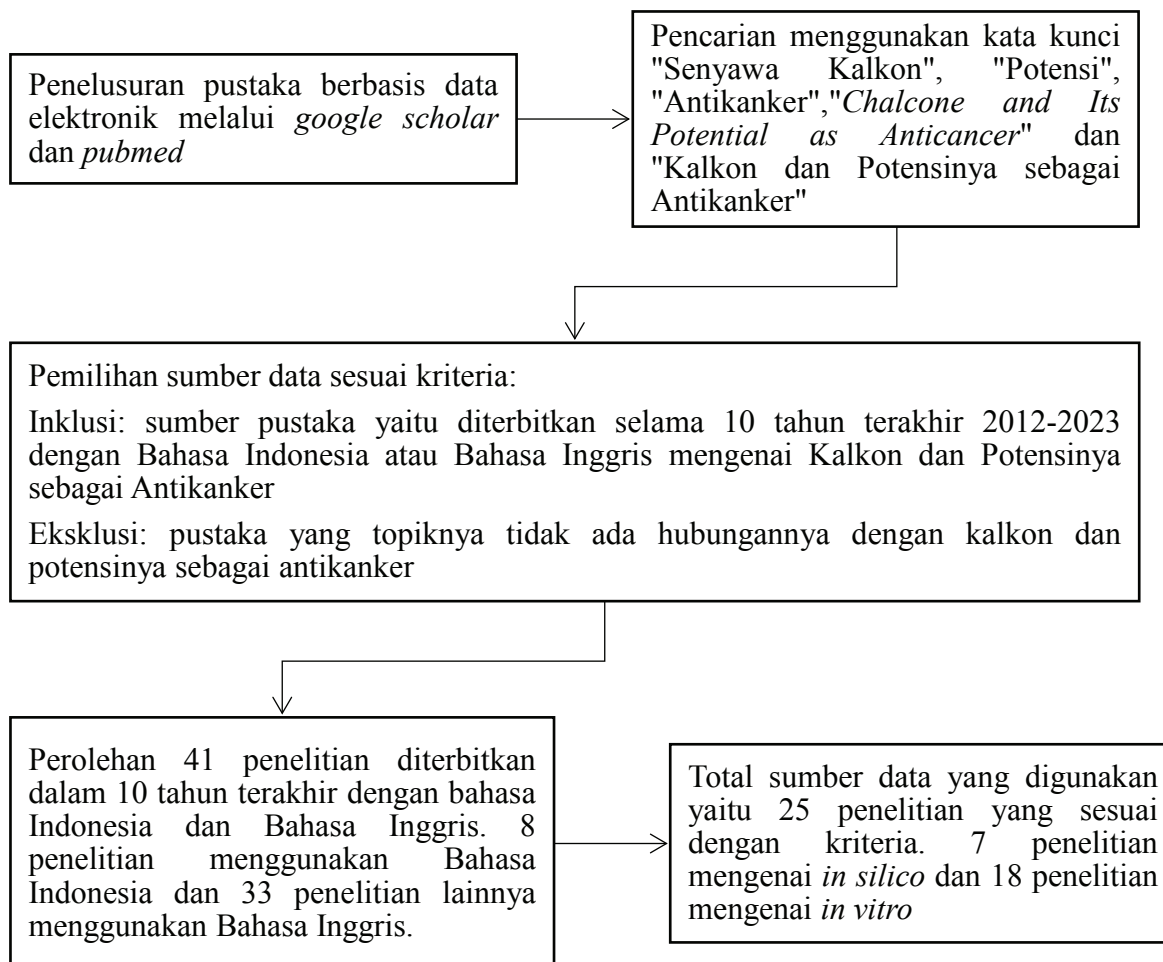
sejumlah senyawa dengan struktur dasar kalkon (1,3-difenil-2-propena-1-on), namun dengan variasi tertentu pada gugus fungsionalnya. Contohnya, 2-Bromo-4,5-dimetoksikalkon memiliki substituen bromo dan metoksi pada cincin aromatiknya. Turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon memodifikasi struktur dasarnya dengan menambahkan 3,4-metilendioksi asetofenon pada cincin aromatik. Turunan klorokalkon melibatkan substitusi kloro pada struktur kalkon, sementara metoksi hidroksi kalkon memiliki substituen metoksi dan hidroksi. Analog kalkon merupakan variasi kalkon dengan substitusi tertentu pada struktur intinya, sementara sulfonamid kalkon melibatkan substitusi sulfonamida. Piperazine kalkon hibrida menggabungkan kalkon dengan piperazin dalam satu molekul. Kumarin kalkon adalah turunan kalkon dengan struktur kumarin terkait. Polimer akrilat yang memiliki kalkon merupakan polimer yang mengandung unit struktur kalkon. Turunan kalkon tersubstitusi-O memiliki substitusi oksigen pada struktur intinya. Naftalen kalkon melibatkan kalkon dengan struktur naftalen, kalkon terkait-1,2,3-triazol adalah turunan kalkon yang memiliki ikatan 1,2,3-triazol. α -Phthalimido-hibrida kalkon adalah senyawa yang merupakan hibrida antara kalkon dan α -Phthalimide. Turunan kalkon yang mengandung diaril eter melibatkan substitusi diaril eter pada struktur kalkon. Piperazine-kalkon adalah turunan yang melibatkan kalkon dan piperazin dalam satu molekul. Analog kalkon berbasis nitrogen merupakan variasi kalkon dengan modifikasi nitrogen tertentu. Benzimazol kalkon adalah turunan kalkon yang mengandung struktur benzimazol. Terakhir, turunan fenotiazin berbahan dasar kalkon adalah senyawa hibrida antara kalkon dan fenotiazin. Studi mengenai derivat kalkon seperti ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas

biologisnya, terutama dalam konteks potensi antikanker.¹⁴⁻²⁴

Substitusi pada cincin aromatik dengan 4-metoksi pada turunan kalkon menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk berikatan dengan kolchisin pada tubulin, yang efektif dalam menghambat polimerisasi tubulin. Selain itu, senyawa ini dapat menyebabkan penahanan dalam fase G2/M serta memicu apoptosis sel.¹¹ Keberadaan substitusi metoksi pada cincin berikatan dengan kalkon telah dikaitkan dengan peningkatan sifat anti kanker. Kelompok fungsional ini dapat mempengaruhi kemampuan senyawa untuk memicu apoptosis, menghambat proliferasi sel, dan mengatur jalur sinyal

yang relevan dengan kanker. Turunan kalkon yang mengandung cincin heterosiklik telah menunjukkan sifat anti kanker melalui berbagai mekanisme, termasuk induksi apoptosis dan efek sitotoksik pada sel kanker.¹²

Penelitian *in silico* menggunakan metode penambatan molekuler, interaksi terjadi langsung antara struktur senyawa kalkon dengan reseptornya. Dalam konteks ini interaksi menggunakan katalis tidak memiliki keterkaitan dengan gugus reaktif. Data yang dihasilkan dari penelitian *in silico* dengan metode docking molekuler mencakup energi ikatan, jenis ikatan, dan asam amino yang terbentuk akibat interaksi antara struktur kalkon dan struktur reseptor.¹³



Penelitian *in silico* dengan metode docking molekuler dapat dianggap sebagai langkah awal dalam perancangan penemuan obat baru, yang kemudian dapat dilanjutkan ke tahap uji *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil dari penelitian *in silico* dapat pula digunakan sebagai pembandingan dengan data yang diperoleh dari penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk mendapatkan pemahaman yang lebih holistik dalam pengembangan senyawa obat.¹⁴ Melalui analisis literatur, diharapkan dapat terungkap perkembangan terbaru dalam penelitian kalkon, metode studi yang digunakan, serta temuan signifikan terkait aktivitas antikanker dari senyawa ini. Tujuan utama telaah pustaka ini adalah memberikan kontribusi pada pemahaman ilmiah mengenai potensi senyawa kalkon dalam konteks pengembangan terapi antikanker.

Metode

Penulis melakukan pencarian sumber pada bulan Juni 2022 melalui database Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci “Senyawa Kalkon”, “Potensi”, “Antikanker”, “Chalcone and Its Potential as Anticancer” dan “Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker”. Penelitian yang didapat dari pencarian sumber literatur awal sebanyak 25 penelitian. Penelitian yang dipilih dari 10 tahun terakhir.

Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker kalkon dan turunannya sebagai agen antikanker telah diteliti pada berbagai tipe kanker, dengan berbagai mekanisme penghambatan sel kanker. Berikut adalah beberapa tipe kanker yang telah diteliti dengan mekanisme penghambatan dan kandidat senyawa kimia yang mungkin untuk menghambat sel kanker:

1. 1. Kanker Serviks (Cervical Cancer)¹⁵:
 - Mekanisme Penghambatan: Interaksi

senyawa dengan reseptor atau jalur yang terlibat dalam pertumbuhan sel kanker serviks.- Senyawa Kandidat: 2-bromo-4,5-dimetoksikalkon.

2. Kanker Prostat (Prostate Cancer)(2):
 - Mekanisme Penghambatan: Penghambatan pertumbuhan sel kanker prostat dengan mempengaruhi jalur-jalur terkait.
 - Senyawa Kandidat: Kalkon, Kalkon terkait-1,2,3-triazol.
3. Kanker Payudara (Breast Cancer)^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}:
 - Mekanisme Penghambatan: Penghambatan polimerisasi tubulin, interaksi dengan reseptor kanker payudara, dan pengaruh terhadap jalur-jalur pertumbuhan sel.
 - Senyawa Kandidat: Kalkon, Turunan kalkon yang mengandung diaril eter, Hibrida α -Phthalimido-Kalkon, Benzimidazol Kalkon, Turunan Fenotiazin Berbasis Kalkon.
4. Kanker Usus Besar (Colorectal Cancer)²⁴:
 - Mekanisme Penghambatan: Interaksi dengan reseptor kanker usus besar dan penghambatan pertumbuhan sel.
 - Senyawa Kandidat: Kumarin kalkon.
5. Leukemia²⁵:
 - Mekanisme Penghambatan: Aktivitas antikanker pada tipe kanker darah ini dapat melibatkan penghambatan pertumbuhan sel.
 - Senyawa Kandidat: Turunan kalkon tersubstitusi-O.
6. Karsinoma Hepatoseluler (Hepatocellular Carcinoma)²³:
 - Mekanisme Penghambatan: Penghambatan aktivitas sel kanker hepatoseluler.
 - Senyawa Kandidat: Turunan Fenotiazin Berbasis Kalkon.
7. Kanker Ovarium (Ovarian Cancer)²²:
 - Mekanisme Penghambatan:

Penghambatan pertumbuhan sel kanker ovarium melalui berbagai jalur.

- Senyawa Kandidat: Benzimazol Kalkon.

Senyawa-senyawa tersebut telah menunjukkan aktivitas antikanker dalam studi *in vitro*, dan meskipun masih dalam tahap penelitian, senyawa tersebut memiliki potensi sebagai kandidat obat antikanker di masa depan.

Studi *In Silico* Kalkon sebagai Antikanker Penelitian mengenai kalkon dan potensinya sebagai agen antikanker telah menunjukkan perkembangan yang signifikan, terutama dalam konteks *in silico* dan *in vitro*. Dhuha et al. (2018) dari Indonesia melakukan sintesis kumarin-kalkon-urea dan mengkaji potensinya menggunakan pendekatan *in silico*.²⁶ Penelitian serupa dilakukan oleh Oktaviani et al. (2019), Fadilla et al. (2018), Fareza et al. (2021), dan Frimayanti et al. (2021) yang masing-masing mengkaji kalkon dan turunannya, seperti kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon, turunan klorokalkon, metoksi hidroksi kalkon, dan analog kalkon, dengan menggunakan metode *in silico*.^{27,28,29,30}

Metode penambatan molekuler dan metode dinamika molekuler merupakan contoh dari metode *in-silico*. Metode penambatan molekuler merupakan metode komputasi yang menyediakan informasi tentang interaksi antar molekul dari ligan, protein, asam nukleat, atau lipid. Metode Structure-Based Drug Design (SBDD) merupakan pendekatan yang lebih sering digunakan pada metode penambatan molekuler. Pendekatan metode ini memungkinkan untuk menginteraksikan molekul rigid ke sisi aktif dari reseptor.^{31, 31}

Dalam penelitian biokimia atau biologi struktural, penggunaan protein yang berbeda sering kali didasarkan pada sejumlah alasan yang bervariasi. Pertama, keberagaman

tujuan penelitian dapat memerlukan pemilihan protein dengan sifat atau fungsi khusus yang sesuai dengan parameter yang ingin diselidiki. Kedua, variasi dalam jenis dan sifat protein memungkinkan penelitian untuk mengeksplorasi dan memahami keragaman biologis yang melibatkan berbagai macam protein. Selain itu, spesifikasinya untuk tujuan tertentu menjadi faktor penting, di mana protein dengan afinitas atau aktivitas khusus dapat dipilih untuk mengeksplorasi fungsi atau reaksi yang diinginkan. Ketersediaan dan aksesibilitas protein juga turut memengaruhi pemilihan, terutama ketika beberapa protein lebih mudah dihasilkan atau diisolasi dibandingkan dengan yang lain. Penggunaan protein yang berbeda juga dapat dipandu oleh karakteristik struktural dan fungsional yang unik dari masing-masing protein, mendukung pemahaman hubungan antara struktur dan aktivitas biologis. Terakhir, pertimbangan terhadap jalur atau proses biologis tertentu seringkali menjadi dasar dalam pemilihan protein untuk memahami peran dan keterlibatan mereka dalam proses tersebut. Sehingga, kombinasi alasan ini membimbing pemilihan protein yang dapat memberikan wawasan mendalam dan relevan sesuai dengan pertanyaan penelitian yang diajukan.

Studi *in silico* senyawa kalkon dan turunannya terhadap reseptor kanker merupakan studi awal untuk menentukan potensinya secara komputasi sebagai agen Antikanker. Berdasarkan tinjauan literatur, telah dilakukan penelitian secara *in silico* senyawa kalkon yang diinteraksikan dengan berbagai reseptor kanker, diantaranya adalah reseptor Her-2, reseptor VEGFR2, dan reseptor MDM2.

Energi ikatan, tipe ikatan dan asam amino yang terbentuk dari interaksi senyawa kalkon dengan reseptor kanker merupakan hasil yang didapatkan dari studi *in silico*.

Tabel 1 Penelitian Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker menggunakan Studi In Silico

Kalkon	Reseptor	Kode PDB	Tipe Ikatan	EI	Asam Amino	Referensi
Kalkon berbasik						
Kumarin-Kalkon-Urea	Reseptor VEGFR2	3WZE	Ikatan Hidrogen	-	Glu885	26
Kalkon berbasik						
3,4-metilendioksi asetofenon						
Enzim Topoisomerase II α						
Enzim Topoisomerase II β						
Turunan Klorokalkon Kalkon 1	-	4I5I	Kation arena dan Ikatan Hidrogen	-6.95	Arg274, Ser442	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 2	-	4I5I	Ikatan Hidrogen	-7.05	Ser441	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 3	-	4I5I	Ikatan Hidrogen dan ikatan arene-H	-7.42	Asn465, Arg466, Asp272	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 4	-	4I5I	Kation arena dan Ikatan Hidrogen	-6.25	Arg274, Ser442	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 5	-	4I5I	Arene-H	-6.81	Arg466, Asp272	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 6	-	4I5I	Kation arena dan Ikatan Hidrogen	-6.66	Arg274, Ser442	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 7	-	4I5I	Ikatan Hidrogen	-7.1	Arg274, Ser 442, Arg466	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 8	-	4I5I	Ikatan Hidrogen dan Kation arena	-7.21	Ala262, Gly261, Arg274	28

Tabel 1 Penelitian Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker menggunakan Studi In Silico (tabel lanjutan)

Kalkon	Reseptor	Kode PDB	Tipe Ikatan	EI kcal/mol	Asam Amino	Referensi
			Kimia	Penting		
Turunan Klorokalkon Kalkon 9	-	4I5I	Ikatan Hidrogen dan ikatan arene-H	-7.06	Asn465, Arg466, Asp272	28
Turunan Klorokalkon Kalkon 10	-	4I5I	Ikatan Hidrogen dan Kation arena	-7.91	Arg274, Gly261, Ser441	28
Metoksi Hidroksi Kalkon	Reseptor Her-2	3PP0	-	-9,4	LEU796, LEU852, LYS753, ALA751, ASN850, ARG849, VAL734, LEU785, PHE864, MET774	29
Analog Kalkon	Reseptor MDM2	4HFZ	Ikatan Hidrogen	-7.2	Ile99, Ile61, Met62, Val93	34
Analog Kalkon	Reseptor MDM2	4HFZ	Ikatan Hidrogen	-4.054	Arg655	30
Derivat Kalkon	Reseptor MDM2	4HG7	Ikatan Hidrogen	-7	Tyr100 Val93	35

Energi ikatan merupakan energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan yang terbentuk. Semakin besar energi ikatan yang dihasilkan, maka semakin besar energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan tersebut dan semakin kuat interaksi yang terbentuk. Berdasarkan review penelitian yang dilakukan, energi ikatan terbesar terbentuk antara senyawa metoksi hidroksi kalkon dengan reseptor Her-2 sebesar 9,4 Kcal/mol yang dilakukan oleh Fareza et al., (2021).²⁹ Interaksi turunan senyawa kalkon lainnya dengan reseptor kanker juga memiliki energi ikatan yang baik.

Asam amino yang terbentuk antara senyawa kalkon dan turunannya dengan reseptor kanker akan menunjukkan kemiripan aktivitas dengan yang terjadi antara senyawa obat dengan reseptor kanker tersebut. Semakin banyak kemiripan asam amino yang terbentuk dari interaksi antara senyawa kalkon dan turunannya dengan reseptor kanker, maka semakin besar kemiripan aktivitas senyawa tersebut apabila dibandingkan dengan aktivitas obat dengan reseptor tersebut.

Berdasarkan tabel 1, dapat diamati bahwa senyawa kalkon dan turunannya memiliki aktivitas terhadap berbagai reseptor kanker. Hal ini dikarenakan terdapat interaksi yang terbentuk antara senyawa kalkon dengan reseptor kanker, diantaranya reseptor Her-2, reseptor VEGFR2, dan reseptor MDM2.

Studi In Vitro Kalkon sebagai Antikanker
Sejumlah penelitian juga dilakukan dengan pendekatan in vitro. Hasil studi yang dilakukan oleh Fikroh (2018) meneliti 2-bromo-4,5-dimetoksikalkon, Cahyana et al. (2018) mengkaji kalkon, Mateeva et al. (2017) dari USA mengeksplorasi potensi kalkon, dan Wang et al. (2020) dari China meneliti Kumarin kalkon, semuanya menggunakan pendekatan in vitro. Selain itu, penelitian lain termasuk penggunaan polimer akrilat yang mengandung kalkon

(Sudhakar et al., 2021), turunan kalkon tersubstitusi-O (Ngameni et al., 2021), naftalen kalkon (Wang et al., 2020), dan kalkon terkait-1,2,3-triazol (Yadav et al., 2017) untuk pengujian in vitro.^{15,2,16,24,17,25,18,19}

Berdasarkan literatur, terdapat 18 penelitian yang menggunakan studi in vitro dengan senyawa turunan kalkon yang berbeda. Beberapa temuan penting dari hasil uji aktivitas terhadap sel kanker melibatkan senyawa-senyawa kalkon:

1. dimetoksikalkon tidak aktif terhadap sel kanker T47D.²⁶
2. Senyawa kalkon dari daun jambu air tidak efektif terhadap sel kanker payudara MCF-7, tetapi efektif terhadap sel kanker prostat DU145.²⁷
3. Senyawa kalkon dapat menghambat pertumbuhan sel Ishikawa, MCF7, dan MDA-MB-231.²⁸
4. Turunan kalkon tersubstitusi-O memiliki aktivitas antikanker pada tipe kanker leukemia.³⁰
5. Senyawa naftalen kalkon, kalkon terkait-1,2,3-triazol, Hibrida α -Phthalimido-Kalkon, dan turunan kalkon yang mengandung diaril eter memiliki aktivitas antikanker pada kanker payudara.^{15,2,16,33}
6. Piperazin-kalkon memiliki aktivitas antikanker pada tipe kanker VEGFR-2.¹⁷
7. Analog kalkon berbasis nitrogen, benzimidazol kalkon, dan Turunan Fenotiazin Berbasis Kalkon memiliki aktivitas antikanker pada kanker payudara, TNBC, dan Karsinoma hepatoseluler.^{25,18,19}

Keseluruhan, studi in vitro mengungkapkan beragam aktivitas antikanker dari senyawa-senyawa turunan kalkon, dengan target dan lini sel yang bervariasi, memberikan wawasan penting untuk pengembangan potensi terapeutik dalam pengobatan kanker. Metode in vitro yang digunakan dalam penelitian kalkon dan potensinya sebagai

agen antikanker melibatkan berbagai jenis sel kanker, dengan hasil pengujian menggunakan metode MTT, MTS, Annexin V-FITC, dan polimerisasi tubulin. Metode *in vitro* yang digunakan dalam penelitian kalkon dan potensinya sebagai agen antikanker mencakup penggunaan berbagai jenis sel kanker dan metode pengujian spesifik. Metode yang diterapkan dalam penelitian ini adalah MTT (Microtetrazolium) metode ini digunakan untuk menilai aktivitas metabolisme sel, MTS (Cell Proliferation Assay) metode ini juga digunakan untuk mengukur proliferasi sel, dan dalam penelitian ini, dilakukan pengujian selama 24 jam dan 48 jam, Annexin V-FITC Apoptosis Assay metode ini digunakan untuk mendeteksi dan mengukur tingkat apoptosis sel menggunakan pewarna fluoresen. dan selanjutnya polimerisasi tubulin, metode ini difokuskan pada pengujian aktivitas antikanker melalui pengaruh senyawa terhadap polimerisasi tubulin.

Pada pengujian antikanker secara *in vitro*, metode uji yang sering digunakan adalah MTT (Microtetrazolium). MTT merupakan uji kolorimetri untuk menilai aktivitas metabolisme sel dan MTS (Cell Proliferation Assay) disebut sebagai uji MTT “satu langkah”. Keuntungan metode MTT adalah ujinya cukup sensitif, cepat, semi otomatis, dapat untuk mengukur sampel yang banyak dalam satu waktu, dan tidak menggunakan isotop radioaktif. Pada Tabel 2 dijelaskan data-data yang diperoleh mengenai metode uji aktivitas antikanker secara *in vitro*. Metode MTT (Microtetrazolium) Assay digunakan dalam penelitian kalkon dan potensinya sebagai agen antikanker untuk mengevaluasi aktivitas antiproliferasi dan penghambatan pertumbuhan sel. Senyawa kalkon, dapat menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme. Salah satunya adalah melalui gangguan metabolisme sel,

di mana kalkon mempengaruhi aktivitas enzim atau jalur metabolik kritis. Induksi apoptosis juga merupakan mekanisme potensial, di mana kalkon dapat memicu kematian sel terprogram pada sel kanker. Selain itu, kalkon dapat mengganggu sintesis DNA, menahan replikasi DNA yang diperlukan untuk pertumbuhan sel. Gangguan fungsi mitokondria oleh kalkon dapat menyebabkan penurunan vitalitas sel dan penghentian pertumbuhan. Interaksi dengan reseptor kanker juga menjadi kemungkinan, di mana kalkon berinteraksi dengan reseptor spesifik pada sel kanker, menghambat sinyal pertumbuhan. Hasil dari metode MTT Assay memberikan gambaran terkait efek penghambatan kalkon terhadap sel kanker, diukur melalui penurunan tingkat proliferasi sel yang tercermin dalam absorbansi hasil uji. Dengan demikian, metode *in vitro* ini membantu menyelidiki potensi kalkon sebagai agen antikanker melalui pemahaman lebih mendalam tentang mekanisme penghambatannya terhadap sel kanker.³

Selain itu, terdapat evaluasi terhadap sel kanker melibatkan berbagai metode *in vitro* yang dirancang untuk mengukur dan menganalisis dampak suatu zat atau senyawa pada sel kanker. Metode *in vitro* yang umum digunakan mencakup analisis pertumbuhan sel, analisis viabilitas sel, uji apoptosis, uji klonogenik, dan analisis siklus sel.³⁹

Hasil studi *in silico* dan *in vitro* menunjukkan keterkaitan yang erat dalam mengevaluasi potensi antikanker senyawa kalkon. Dalam studi *in silico*, interaksi molekuler antara kalkon dan reseptor kanker diidentifikasi secara komputasional, memberikan wawasan awal tentang kemungkinan aktivitas antikanker. Temuan ini kemudian diuji secara eksperimental dalam studi *in vitro*, di mana senyawa kalkon dievaluasi terhadap berbagai jenis sel kanker.

Tabel 2 Penelitian Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker menggunakan Studi In Vitro

Kalkon	Target	Lini Sel	Metode	IC50	Referensi
Kanker					
2-bromo-4,5-dimetoksikalkon	Serviks	T47D	MTT	585 µg/mL	15
Kalkon	Prostat	DU145	MTS, 24 jam	7,47 µg/mL	2
Kalkon	Payudara	Ishikawa, MCF7, MDA-MB-231	MTS, 48 jam	5,84 µg/mL	16
Kumarin kalkon	Usus Besar	HCT116	MTT	3,6 µg/mL	36
Polimer akrilat yang memiliki kalkon	Payudara	MDA-MB-231	MTT	-	17
Turunan kalkon tersubstitusi-O	Leukemia	CCRF-CEM	-	<20 µg/mL	25
Naftalen kalkon	Payudara	HCT116	-	<1 µg/mL	18
		MCF-1	MTT	8,4 µg/mL	18
		HepG2	MTT		
		HCT116	MTT		
Kalkon terkait-1,2,3-triazol	Payudara	MCF-7	MTT	4-11 µg/mL	19
		MIA-Pa-Ca-2	MTT		
		A549	MTT		
		HepG2	MTT		
Hibrida α -Phthalimido-Kalkon	Payudara	MCF-7	MTT	2,57 µg/mL	20
		HepG2	MTT	4,51 µg/mL	
Turunan kalkon yang mengandung diaril eter	Payudara	MCF-7	Polimerisasi Tubulin	3,44±0,19 µg/mL	11
		HepG2	Polimerisasi Tubulin	4,64±0,23 µg/mL	
		HCT116	Polimerisasi Tubulin	6,31±0,27 µg/mL	
Piperazin-kalkon	Usus Besar	HCT116	Annexin V-FITC apoptosis	0,57 to 1,48 µg/mL	37
Analog kalkon berbasis nitrogen	Payudara	MDA-MB-231	MTT	3,94-9,22 µg/mL	21

Tabel 2 Penelitian Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker menggunakan Studi In Vitro

Kalkon	Target	Lini Sel	Metode	IC50	Referensi
Benzimidazol Kalkon	Payudara	MDA-MB-468	MTT		
		MCF-7	MTT	10,34 dan 14,88 µg/mL	22
	Ovarium	OVCAR-3	MTT	16,04 µg/mL	
Turunan Fenotiazin Berbasis Kalkon	Payudara	MCF-7	MTT, 24 jam	12 dan 13,8 µg/mL	23
	Karsinoma hepatoseluler	HepG2	MTT	7,14 µg/mL	
Xanthohumol	Prostat	PC-3	MTT	49,9 ± 1,0 mmol/L	38
		DU145	MTT	53,8 ± 1,1 mmol/L	
Desmethylxanthohumol (DMX)	Prostat	PC-3	MTT	49,9 ± 1,0 mmol/L	38
		DU145	MTT	53,8 ± 1,1 mmol/L	
Isoliquiritigenin	Payudara	MCF-7	MTT	5-50 µM	3
	Kolorektal	HCT116	MTT	10,5 µM	
	Ovarium	SKOV3	MTT	0,5 µM	
	Prostat	PC-3	MTT	20,8 µM	
	Lambung	SGC-7901	MTT	25,6 µM	
	Payudara	MCF-7	MTT	5-50 µM	3
Butein	Paru - paru	A549	MTT	5-50 µM	
	Kolorektal	HCT116	MTT	5-50 µM	
	Hati	HepG2	MTT	5-50 µM	
	Prostat	PC-3	MTT	5-50 µM	
	Hati	HCC	MTT	0,5-4,8 µM	3
	Kolorektal	HCT116	MTT	0,6-3,7 µg/mL	
Hibrida kalkon-pirazol	Prostat	PC-3	MTT	1,5 µM	
	Paru - paru	A549	MTT	2,5 µM	
	Ovarium	SKOV3	MTT	20,5 µM	

Tabel 2 Penelitian Kalkon dan Potensinya sebagai Antikanker menggunakan Studi In Vitro

Kalkon	Target	Lini Sel	Metode	IC50	Referensi
Hibrida kalkon-tetrazol	Kolorektal	HCT116	MTT	0,6-42,4 µg/mL	3
	Prostat	PC-3	MTT	0,6-42,4 µg/mL	
	Payudara	MCF-7	MTT	0,6-42,4 µg/mL	
	Hati	HepG2	MTT	12,0-42,4 µg/mL	
	Payudara	MCF-7	MTT	12,0-42,4 µg/mL	
Isoliquiritigenin	Usus besar	HCT-116	MTT	12,0-42,4 µg/mL	
	Prostat	PC-3, LNCaP, DU145	Analisis pertumbuhan sel, siklus sel, dan protein terkait	-	39
	Paru - paru	A549, H460	Analisis pertumbuhan sel, siklus sel, dan protein terkait	20-40 µmol/L	39
Garsinol	Paru - paru	H460, H1299	Analisis pertumbuhan sel, siklus sel, dan protein terkait	-	39
Kalkon 29 (C06) dan Kalkon 30 (C09)	Adenokarsinoma kolon	HT-29	Evaluasi aktivitas antiproliferatif	-	40
Hibrida 1,2,3-triazol-kalkon 31	Hati	SK-N-SH, HepG-2, dan MGC-803	Evaluasi aktivitas antiproliferatif	1.53-2.73 µM	40
Isoliquiritigenin	Paru-paru	A549	Evaluasi aktivitas antiproliferatif	-	40
	Hepatoma	HepG2	Evaluasi aktivitas antiproliferatif	-	
	Serviks	HeLa	Evaluasi aktivitas antiproliferatif	9.8 µM	

Interpretasi hasil studi *in silico* menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut dengan pendekatan eksperimental *in vitro*. Studi *in silico* memberikan informasi tentang potensi interaksi antara senyawa kalkon dan target kanker tertentu, yang kemudian diuji kebenarannya melalui uji aktivitas antikanker secara langsung pada sel kanker dalam studi *in vitro*. Metabolisme asam amino tertentu telah dilaporkan berhubungan dengan fenotipe kanker tertentu. Asam amino paling sering berhubungan positif dengan risiko kanker payudara diantaranya adalah Valin, Leusin, Lysin, Arginin, Fenilalanin, dan Glutamin. Asam amino ini disebut sebagai Branched-Chain Amino Acid (BCAA). Kehadiran asam amino ini dapat menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis sel kanker.⁴¹ Interaksi yang terjadi antara senyawa kalkon dan derivatnya terhadap reseptor kanker menghasilkan beberapa asam amino penting. Dari tabel diatas mengindikasikan bahwa metastatis sel kanker dapat dihambat melalui interaksi yang dihasilkan antara kalkon-reseptor.

Pengembangan ini juga mencakup penelitian di berbagai negara seperti India, China, Kamerun, Mesir, Saudi Arabia, Qatar, Taiwan, dan USA. Hasil-hasil ini memberikan wawasan penting terkait dengan potensi kalkon dan turunannya sebagai agen antikanker, dengan metode *in silico* dan *in vitro* memainkan peran kunci dalam eksplorasi. Dalam literatur, metodologi ini telah terbukti efektif dalam mengidentifikasi senyawa dengan aktivitas antikanker yang signifikan. Studi *in silico* dapat memberikan pemahaman awal tentang potensi suatu senyawa, sementara studi *in vitro* memvalidasi temuan tersebut melalui eksperimen di tingkat sel. Oleh karena itu, kaitan antara studi *in silico* dan *in vitro* merupakan langkah progresif dalam memahami dan mengembangkan senyawa antikanker, sesuai dengan dukungan

referensi-literatur terkait dalam bidang penelitian ini.

Simpulan

Dari hasil analisis 25 penelitian terkait studi kalkon dan potensinya sebagai agen antikanker dalam sepuluh tahun terakhir, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini merangkum berbagai turunan kalkon yang telah dianalisis melalui studi *in silico* dan *in vitro*. Temuan tersebut mencakup penggunaan berbagai turunan kalkon, seperti kumarin-kalkon-urea, kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofeno, turunan klorokalkon, metoksi hidroksi kalkon, analog kalkon, sulfonamid kalkon, kalkon, piperazine kalkon hibrida, 2-bromo-4,5-dimetoksikalkon, kumarin kalkon, polimer akrilat yang mengandung kalkon, turunan kalkon tersubsitisi-O, naftalen kalkon, Kalkon terkait-1,2,3-triazol, α -phthalimido-hibrida kalkon, turunan kalkon yang mengandung diaril eter, piperazine-kalkon, analog kalkon berbasis nitrogen, benzimazol kalkon, turunan fenotiazin berbahan dasar kalkon, dan derivat kalkon.

Hasil studi *in silico* dan *in vitro* menunjukkan keterkaitan yang erat dalam mengevaluasi potensi antikanker senyawa kalkon. Dalam studi *in silico*, interaksi molekuler antara kalkon dan reseptor kanker diidentifikasi secara komputasional, memberikan wawasan awal tentang kemungkinan aktivitas antikanker. Temuan ini kemudian diuji secara eksperimental dalam studi *in vitro*, di mana senyawa kalkon dievaluasi terhadap berbagai jenis sel kanker. Simpulan ini dapat menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya dan pengembangan terapeutik untuk melawan kanker dengan memanfaatkan senyawa kalkon dan turunannya.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber

hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. WHO. Cancer - WHO | World Health Organization [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
2. Cahyana N, Subarnas A, Hadisaputri YE. Aktivitas Antiproliferasi Senyawa Kalkon Dari Daun Jambu Air (*Eugenia aquea* Burm f.) Terhadap Sel Kanker Prostat DU145. *Farmaka*. 2017;15(3):27–31.
3. Ouyang Y, Li J, Chen X, Fu X, Sun S, Wu Q. Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. *Biomolecules*. 2021;11(6):1–36.
4. Handayani S, Teruna HY, Zamri A, Binawidya K, Pekanbaru SB. Sintesis Analog Kalkon (E) -3- (2-Klorofenil) -1- (4 ' Metoksi Fenil) -Prop-2-En-1-on Dan Uji Toksisitas Dengan Metode Brine Shrimp Lethal Test (Bslt). *JIndCheActa*. 2013;4(1):2009–12.
5. Suirta IW. Sintesis Senyawa Kalkon Serta Uji Aktivitas Sebagai Antioksidan. *J Kim*. 2016;75–80.
6. Bovy A, Schijlen E, Hall RD. Metabolic engineering of flavonoids in tomato (*Solanum lycopersicum*): the potential for metabolomics. *Metabolomics*. 2007;3:399–412.
7. Villamil-Galindo E, Van de Velde F, Piagentini AM. Strawberry agro-industrial by-products as a source of bioactive compounds: effect of cultivar on the phenolic profile and the antioxidant capacity. *Bioresour Bioprocess* [Internet]. 2021;8(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40643-021-00416-z>
8. Rudrapal M, Khan J, Dukhyil AA Bin, Alarousy RMII, Attah EI, Sharma T, et al. Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. *Molecules*. 2021 Nov;26(23).
9. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci*. 2016;5.
10. Caesar LK, Cech NB. A Review of the Medicinal Uses and Pharmacology of Ashitaba. *Planta Med*. 2016 Sep;82(14):1236–45.
11. Wang G, Liu W, Gong Z, Huang Y, Li Y, Peng Z. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new chalcone derivatives containing diaryl ether moiety as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;95:103565. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103565>
12. Dhaliwal JS, Moshawih S, Goh KW, Loy MJ, Hossain S, Hermansyah A, et al. *Molecules-27-07062.Pdf*. 2022;(Figure 1).
13. Jayapal MR, Sreenivasa Prasad K, Sreedhar NY. Synthesis and characterization of 2,4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by SOCl₂ / EtOH. *J Chem Pharm Res* [Internet]. 2010;2(3):127–32. Available from: www.jocpr.com
14. Hairunnisa. Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Maj Farmasetika*. 2019;4(1):16–21.
15. Fikroh RA. Sintesis dan Uji Aktivitas Senyawa 2-bromo-4,5-dimetoksikalkon Terhadap Sel Kanker T47D Secara In Vitro. *J Pharm Sci Med Res*.

- 2018;1(1):37.
16. Mateeva N, Eyunni SVK, Redda KK, Ononuju U, Hansberry TD, Aikens C, et al. Functional evaluation of synthetic flavonoids and chalcones for potential antiviral and anticancer properties. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2017;27(11):2350–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.034>
 17. Sudhakar C, Suresh J, Valarmathi N, Sumathi S, Karthikeyan A, Arun A. *ce pt cr t. J Biomater Sci Polym Ed* [Internet]. 2020;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09205063.2020.1841364>
 18. Wang G, Liu W, Gong Z, Huang Y, Li Y, Peng Z. Synthesis, biological evaluation, and molecular modelling of new naphthalene-chalcone derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by targeting tubulin colchicine binding site. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2020;35(1):139–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690479>
 19. Yadav P, Lal K, Kumar A, Bhushan S, Guru SK, Jaglan S. *AC. Eur J Med Chem* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.030>
 20. Mourad AAE, Mourad MAE, Jones PG. Novel HDAC/tubulin dual inhibitor: Design, synthesis and docking studies of α -phthalimidochalcone hybrids as potential anticancer agents with apoptosis-inducing activity. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3111–30.
 21. Elkhalfi D, Siddique AB, Qusa M, Cyprian FS, El Sayed K, Alali F, et al. Design, synthesis, and validation of novel nitrogen-based chalcone analogs against triple negative breast cancer. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2020;187:111954. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111954>
 22. Hsieh CY, Ko PW, Chang YJ, Kapoor M, Liang YC, Chu HL, et al. Design and synthesis of benzimidazole-chalcone derivatives as potential anticancer agents. *Molecules*. 2019;24(18):1–19.
 23. Al Zahrani NA, El-Shishtawy RM, Elaasser MM, Asiri AM. Synthesis of novel chalcone-based phenothiazine derivatives as antioxidant and anticancer agents. *Molecules*. 2020;25(19):1–15.
 24. Wang Y, Zhang W, Dong J, Gao J. *Bioorganic Chemistry Design*, synthesis and bioactivity evaluation of coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;95(December 2019):103530. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103530>
 25. Ngameni B, Cedric K, Mbaveng AT, Erdoğan M, Simo I, Kuete V, et al. Design, synthesis, characterization, and anticancer activity of a novel series of O-substituted chalcone derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2021;35(November 2020).
 26. Dhuha NS, Haeria, Puspita AD. Studi Potensi Senyawa Turunan Kumarin-Kalkon-Urea Sebagai Anti-Kanker Hati Secara in Silico: Penelusuran Farmakofor, Skrining Virtual, Dan Pentautan Molekul. *J Farm UIN Alauddin Makassar* [Internet]. 2018;6(2):121–8. Available from: http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/jurnal_farmasi/article/view/7055
 27. Oktaviani, Riska, Arfian. H, Ramadani. A, Zamruddin, N M RR. Kajian In Silico Senyawa Turunan Kalkon Sebagai Antikanker. *Mulawarman Pharm Conf*. 2019;22–6.
 28. Fadilla. Didi, Arifian. Hanggara, Rahmadani. Agung RR. Kajian In Silico Senyawa Turunan Kalkon sebagai Antikanker. *Proceeding Mulawarman*

- Pharm Conf. 2019;9:22–6.
29. Fareza, M Salman, Nanda. A S, Choironi. N A, Sarmoko WTH. Kajian In-Silico Potensi Senyawa Metoksi Hidroksi Kalkon Senyawa turunan kalkon mempunyai potensi b. 2021;285–92.
30. Frimayanti N. Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549. J Penelit Farm Indones. 2021;9(2):56–60.
31. Muchtaridi M, Dermawan D, Yusuf M. Molecular docking, 3D structure-based pharmacophore modeling, and ADME prediction of alpha mangostin and its derivatives against estrogen receptor alpha. J Young Pharm. 2018;10(3):252–9.
32. Surabhi S, Singh B. Computer Aided Drug Design: an Overview. J Drug Deliv Ther. 2018;8(5):504–9.
33. Wang G, Liu W, Gong Z, Huang Y, Li Y, Peng Z. molecular docking studies of new chalcone derivatives containing diaryl ether moiety as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. Bioorg Chem [Internet]. 2019;103565. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103565>
34. Frimayanti N, Djohari M, Khusnah AN. Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549 (Molecular Docking for Chalcone Analogue Compounds as Inhibitor for Lung Cancer A549). J Ilmu Kefarmasian Indones. 2021;19(1):87–95.
35. Moreira J, Loureiro JB, Correia D, Palmeira A, Pinto MM, Saraiva L, et al. Structure–Activity Relationship Studies of Chalcones and Diarylpentanoids with Antitumor Activity: Potency and Selectivity Optimization. Pharmaceuticals. 2023;16(10).
36. Wang Y, Zhang W, Dong J, Gao J. Design, synthesis and bioactivity evaluation of coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. Bioorg Chem [Internet]. 2020;95(September 2019):103530. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103530>
37. Ahmed MF, Santali EY, El-Haggar R. Novel piperazine–chalcone hybrids and related pyrazoline analogues targeting VEGFR-2 kinase; design, synthesis, molecular docking studies, and anticancer evaluation. J Enzyme Inhib Med Chem [Internet]. 2021;36(1):307–18. Available from: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1861606>
38. Venturelli S, Burkard M, Biendl M, Lauer UM, Frank J, Busch C. Prenylated chalcones and flavonoids for the prevention and treatment of cancer. Nutrition [Internet]. 2016;32(11–12):1171–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.020>
39. Michalkova R, Mirossay L, Kello M, Mojzisoa G, Baloghova J, Podracka A, et al. Anticancer Potential of Natural Chalcones: In Vitro and In Vivo Evidence. Int J Mol Sci. 2023;24(12).
40. Moreira J, Almeida J, Saraiva L, Cidade H, Pinto M. Chalcones as promising antitumor agents by targeting the p53 pathway: An overview and new insights in drug-likeness. Molecules. 2021;26(12).
41. Bel'skaya L V., Gundyrev IA, Solomatin D V. The Role of Amino Acids in the Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Breast Cancer: A Review. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(9):7513–37.