

**PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF CURCUMA
XANTHORRHIZA ROXB KANDIDAT ANTI KANKER KOLOREKTAL
TERHADAP RESEPTOR LYMPHOCYTE-SPECIFIC PROTEIN TYROSINE
KINASE**

***MOLECULAR DOCKING ACTIVE COMPOUNDS CURCUMA XANTHORRHIZA
ROXB COLORECTAL ANTICANCER AGAINST THE LYMPHOCYTE- SPECIFIC
PROTEIN TYROSINE KINASE RECEPTOR***

Nasywa Oryza Sativa¹, Adelia Ofira Putri¹, Zaskiya Natasya¹, Rana Atikah Rislia¹,
Lutfiyana Ulfa¹, Miska Aulia Karima¹, Selvi Balqis¹, Anjar Hermadi Saputro¹,
Winni Nur Auli^{1*}

¹ Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia

*Corresponding author email: winni.auli@fa.itera.ac.id

Abstrak

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) mengandung minyak atsiri dan senyawa kurkuminoid yang bersifat antikanker. Metabolit pada temulawak dapat menjadi kandidat agen kemoterapi kanker kolorektal terhadap reseptor Lck pada sel epitel kolon. Tujuan penelitian ini untuk mengidentifikasi senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker kolorektal yang terkandung dalam Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) terhadap reseptor Lck melalui studi *in silico* metode penambatan molekuler. Studi ini dilakukan dengan cara prediksi Lipinski dengan *LigandScout*, *Molecular docking* melalui perangkat lunak *AutoDock Tools 1.5.6.*, visualisasi menggunakan *Biovia Discovery Studio 2021 Client*, prediksi sifat ADMET menggunakan pkCSM. Hasil studi menunjukkan keempat senyawa memenuhi Lipinski's rule of five, hasil pengujian *molecular docking* dan visualisasi interaksi menunjukkan xanthorrhizol memiliki interaksi terbaik dengan energi -6,26 kkal/mol dan K_i 25,71 μ M, terdapat dua ikatan hidrogen pada interaksi xanthorrhizol dengan reseptor Lck dan interaksi ini sama dengan ligan alami dan obat perbandingan doxorubicin. Senyawa lainnya seperti curcumin dan *bisdemethoxycurcumin* pada memiliki potensi yang baik namun hanya memiliki satu kesamaan interaksi dengan ligan alami. Studi ADMET menunjukkan xanthorrhizol memiliki karakter absorpsi dan distribusi yang baik, metabolisme yang rendah, tidak mutagenik dan tidak karsinogenik pada mencit. Berdasarkan hasil penelitian, senyawa xanthorrhizol memiliki potensi yang paling baik, namun belum melampaui ligan alami untuk menjadi kandidat antikanker kolorektal dan memenuhi aturan Lipinski sehingga aman untuk diadministrasikan secara oral. Modifikasi struktur kimia diperlukan agar memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan ligan alami.

Kata kunci: *Curcuma xanthorrhiza Roxb*, kanker kolorektal, Lck, *in silico*, penambatan molekuler

Abstract

Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) contains essential oils and curcuminoid compounds that have anticancer properties. Metabolites in temulawak can be candidates for colorectal cancer chemotherapy agents against Lck receptors in colonic epithelial cells. The purpose of this study was to identify active compounds that have the potential to be colorectal anticancer agents contained in Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) against Lck receptors through in silico studies of molecular docking methods. Methods: This study was conducted using the Lipinski prediction method with LigandScout, Molecular docking using AutoDock Tools 1.5.6 software., visualization using Biovia Discovery Studio 2021 Client, prediction of ADMET properties using pkCSM. The results of the study showed that the four compounds met Lipinski's rule of five, the results of molecular docking and visualization of interactions showed that xanthorrhizol had the best interaction with an energy of -6.26 kcal/mol and K_i 25.71 μ M, there were two hydrogen bonds in the interaction of xanthorrhizol with the Lck receptor and this interaction was the same as the natural ligand and the reference drug doxorubicin. Other compounds such as curcumin and bisdemethoxycurcumin had good potential but only had one similarity in interaction with the natural ligand. The ADMET study showed that xanthorrhizol had good absorption and distribution characteristics, low metabolism, was non-mutagenic and non-carcinogenic in mice. Based on the results of the study, the xanthorrhizol compound had the best potential, but had not surpassed the natural ligand to become a candidate for colorectal anticancer and met Lipinski's rule so that it was safe to be administered orally. Modification of the chemical structure is needed to have better potential than the natural ligand.

Keywords: *Curcuma xanthorrhiza Roxb, colorectal cancer, Lck, in silico, molecular docking*

PENDAHULUAN

Penyakit kanker menyebabkan kerusakan jaringan pada sel yang sehat karena karakteristik pertumbuhan sel yang tidak normal (Batu *et al.* 2020). Ini disebabkan oleh kelainan dalam siklus sel yang menyebabkan pembelahan sel berlebih. Selain itu juga dapat menginfeksi jaringan biologis di sekitarnya, kemudian menyebar ke jaringan tubuh yang lain melewati aliran darah (Ma'arif and Arifin 2017). Jenis kanker kolorektal terjadi atau dimulai di kolon atau rektum, yaitu bagian dari usus besar dan saluran pencernaan (Rompis and Nyoman 2020). Kanker kolorektal menduduki peringkat keempat kanker di Indonesia, yang memiliki kasus baru tertinggi dan mencapai angka 6,7 dari

100 ribu kasus kematian (Yu *et al.* 2024). *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)* melaporkan bahwa, dari semua jenis kanker, kejadian kanker kolorektal di Indonesia menduduki peringkat kedua pada laki-laki dan keempat pada laki-laki dan perempuan. Dengan jumlah insiden 12,8 per 100.000 orang dewasa, kanker kolorektal meningkatkan 9,5% angka kematian dari seluruh kasus kanker.

Tanaman obat sudah digunakan sejak dahulu. Metode coba-coba dilakukan untuk menemukan tanaman yang memiliki efek positif. Sehingga penggunaan tanaman sebagai obat terus berkembang dari generasi ke generasi (Salmerón-Manzano *et al.* 2020). *Curcuma xanthorrhiza Roxb*,

yang biasa disebut dengan Temulawak adalah tanaman tradisional di Asia Tenggara yang sering digunakan untuk makanan dan obat-obatan (Rachmatan and Hidayat 2020). Senyawa aktif yang terkandung dalam Temulawak memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, antimikroba, antikanker, dan juga sebagai antioksidan (Kustina and Zulharmita 2020). Minyak atsiri dan senyawa kurkuminoid yang terkandung dalam rimpang temulawak memiliki sifat anti-kanker. *curcumin* (CUR), *demethoxycurcumin* (DMC), dan *bisdemethoxycurcumin* (BDMC) adalah beberapa jenis kurkuminoid yang ditemukan dalam rimpang temulawak (Sahoo *et al.* 2021). Selain itu, xantorizol merupakan senyawa utama minyak atsiri yang ditemukan dalam rimpangnya, berfungsi sebagai senyawa penanda sebagai antikanker (Park *et al.*, 2014).

Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck) adalah keluarga Src dari protein kinase non-reseptor. Lck terlibat dalam proses fosforilasi sejumlah molekul pemberi sinyal intraseluler seperti *IL-2-inducible T-cell kinase* (ITK), protein kinase C (PKC), *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), dan *Zeta-chain-related protein kinase 70* (ZAP-70). Oleh karena itu, dapat mengatur berbagai proses dalam sel, termasuk pengendalian siklus dan adhesi sel, motilitas, proliferasi, dan diferensiasi. Ekspresi p56 Lck kinase terdeteksi pada sejumlah kanker padat termasuk kanker kolorektal, dengan begitu Lck dapat bertindak sebagai potensi target terapeutik untuk kanker kolorektal (Elkamhawy *et al.* 2021). Perubahan aktivitas Lck

menyebabkan berbagai kondisi penyakit salah satunya adalah kanker (Singh *et al.* 2018). Aktivitas Lck yang berubah menyebabkan proliferasi sel atau siklus pembelahan sel yang abnormal. Senyawa kurkumin pada temulawak dapat menghambat pertumbuhan sel yang berlebihan tersebut sehingga Lck menjadi target dari senyawa aktif temulawak sebagai kandidat obat antikanker (Agustin and Sari 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk menelaah potensi beberapa senyawa aktif *Curcuma xanthorrhiza* Roxb terhadap reseptor Lck sebagai calon obat kanker kolorektal menggunakan metode *in silico*. Metode ini adalah metode berbasis komputasi yang digunakan untuk memilih senyawa dengan menganalisis interaksi antara senyawa dan enzim, reseptor, atau sifat farmakokinetik (Mardianingrum *et al.* 2021).

METODE PENELITIAN

Bahan

Alat yang digunakan berupa laptop dengan intel core i5 CPU 4.2 GHz, RAM 8 GB 64-bit *operating system*, x-64 based processor, dan sistem operasi Windows 10. *Software* yang digunakan, yaitu *AutoDockTools-1.5.6.*, *Biovia Discovery Studio 2021 Client*, *avogadro 2* dan *molview.org*.

Bahan yang digunakan adalah struktur 3 Dimensi pada *Homo sapiens* dengan PDB ID: 20F2. Ligan yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu *furanopyrimidine 8* yang telah dipisahkan dari protein target menggunakan *AutoDockTools-1.5.6*. Ligan uji yang digunakan dalam

senyawa metabolit dari rimpang temulawak adalah kurkumin, bisdemetoksikurkumin, demetoksikurkumin, dan xanthorrhizol dan digunakan senyawa doxorubicin sebagai pembanding.

Tahapan Penelitian

1. Prediksi Lipinski's Rule of Five

Sebelum memutuskan kandidat senyawa aktif yang akan digunakan dilakukan prediksi sifat fisikokimia menggunakan *LigandScout*. Senyawa yang akan digunakan harus mencukupi aturan Lipinski seperti $\log P < 5$, $BM < 500$ Da, Ikatan akseptor H < 10 dan ikatan donor H < 5 (Benet *et al.* 2016).

2. Preparasi Protein

Preparasi reseptor yaitu memisahkan antara protein dengan ligan utama dengan *AutoDock Tools-1.5.6* kemudian *file* diperoleh dengan format PDB. Selanjutnya untuk memastikan antara protein dengan ligan terpisah dan bersih dicek menggunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio 2021 Client*.

3. Preparasi Ligan

Struktur ligan dari rimpang temulawak diunduh dari situs *molview.org*. Kemudian digunakan *software* Avogadro untuk mengoptimasi 3D geometri dari struktur yang akan digunakan. Selanjutnya *file* tersebut disimpan dalam bentuk PDB sebagai ligan uji. Struktur ditambahkan atom hidrogen, *kollman changes*, *Compute Gasteiger* dan *torsion* dengan *AutoDockTools-1.5.6* dan didapatkan *file* dalam bentuk

PDBQT (Reynaldi *et al.* 2023).

4. Validasi Metode

Validasi dilakukan menggunakan *AutoDock Tools-1.5.6* dengan melakukan *re-docking* terhadap ligan alami (*Number of GA Runs 100*). *Grid box* yang digunakan berukuran 40x40x40 dengan koordinat $x = 27,068$; $y = 39,452$; dan $z = 84,352$. Metode dikatakan valid apabila mendapatkan nilai RMSD yang sebagai parameter dalam penambatan molekul dengan mendapatkan nilai $\leq 2,0$ A (Kalontong *et al.* 2022).

5. Simulasi Penambatan Molekuler

Senyawa yang digunakan dalam simulasi penambatan molekul yaitu empat senyawa uji dan satu senyawa dalam obat (sebagai pembanding) dengan menambahkan terhadap proten Lck. Kemudian kelima senyawa tersebut digunakan sebagai ligan. Dilakukan *docking molekuler* menggunakan *Number Of GA Runs* sebanyak 100 dengan *AutoDock Tools-1.5.6* yang kemudian disimpan dengan format *file pdbqt*. Energi yang dihasilkan oleh masing-masing ligan dan nilai konstanta inhibisi dianalisis. Selanjutnya interaksi ligan dan protein dianalisis bentuk visualisasinya menggunakan *Biovia Discovery Studio 2021 Client* dengan melihat ikatan residu asam amino dengan sisi aktif dari protein, ikatan hidrogen dan energi bebas ikatan (Kalontong *et al.* 2022).

6. Prediksi ADME dan Toksisitas

Prediksi ini dilakukan dengan cara menafsirkan struktur senyawa yang

tercantum pada halaman *online* pkCMS dengan format sebagai berikut: *Human Intestinal Absorption (HIA)*, *Caco-2*, *Plasma Protein Binding (PPB)*, *Brain-blood Barrier (BBB)*, inhibisi protein CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, *total clearance*, *Renal OCT2 Substrate* dan toksisitas dilihat karsinogen (Yasin *et al.* 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Prediksi Lipinski's Rule of Five

Dalam senyawa tertentu, sifat molekuler seperti permeabilitas membran dan bioavailabilitas oral biasanya dinyatakan seperti log P (<5), berat molekul (<500 g/mol), dan hidrogen akseptor (<10) serta donor (<5) untuk ikatan hidrogen intramolekul. Karakterisasi molekuler yang digunakan didasarkan pada hukum kelima Lipinski dianggap sebagai aturan dalam suatu pengembangan obat (Karami *et al.* 2022)

Mekanisme tersebut menjelaskan bahwa penggabungan senyawa dengan berat molekul melebihi 500 mengakibatkan penurunan permeabilitas usus dan sistem saraf pusat. Selanjutnya nilai Log P atau kelarutan senyawa dalam pelarut etanol dan air harus >5 dan akseptor ikatan hidrogen. Senyawa ini dirancang untuk menembus membran lapisan ganda lipid karena cenderung dapat terpartisi dalam pelarut dengan ikatan hidrogen yang kuat, seperti air (Christine *et al.* 2022)

Hasil analisis prediksi dapat ditunjukkan pada Tabel 1. Berdasarkan hasil tersebut maka keempat senyawa uji memenuhi persyaratan Lipinski's rule of Five, sedangkan senyawa pembanding mempunyai berat molekul (BM), ikatan donor hidrogen tidak memenuhi syarat, dan akseptor hidrogen melebihi dari persyaratan yang ditentukan. Dapat disimpulkan bahwa terdapat empat senyawa uji yang diharapkan dapat diberikan secara oral.

Tabel 1. Hasil prediksi *Lipinski's rule of five*.

No	Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1.	Doxorubicin	543,52	-2,10	6	12	Tidak Memenuhi
2.	Curcumin	368,38	1,47	2	6	Memenuhi
3.	Bisdemethoxycurcumin	308,33	2,13	2	4	Memenuhi
4.	Demethoxycurcumin	338,35	1,8	2	5	Memenuhi
5.	Xanthorrhizol	218,33	4,03	1	1	Memenuhi

2. Preparasi Protein dan Ligan

Protein uji yang digunakan yaitu protein Lck dengan PDB ID: 2OF2. Kompleks protein tersebut terdiri dari reseptor dan ligan alami *furanopyridine* 8. Protein reseptor disiapkan dahulu dengan ditambahkan atom hidrogen,

kollman changes, *compute gasteiger* dan *torsion*, sedangkan pada 4 senyawa uji yang ada pada rimpang temulawak didapatkan dari website molview.org dengan pemodelan 2D. Seluruh senyawa dibuat dalam pemodelan 3D untuk penambatan molekuler.

3. Validasi Metode

Dilakukan *redocking* antara ligan alami dengan reseptor yang telah disiapkan yang bertujuan untuk memvalidasi metode *docking*. Parameter yang digunakan dalam validasi metode adalah RMSD. RMSD (*Root Mean Square Deviasi*) adalah nilai yang digunakan untuk menentukan apakah prediksi mode pengikatan diperlukan

untuk memvalidasi program. Jika RMSD salah satu parameter penambatan molekuler, mencapai nilai kurang dari 2,0 Å, maka dapat dianggap valid (Kalontong *et al.* 2022). Berdasarkan hasil *redocking* diperoleh nilai RMSD Armstrong sebesar 0,957 (Tabel 2). Dari hasil ini menunjukkan bahwa konformasi ligan memiliki kemiripan dengan ligan awal.

Tabel 2. Hasil validasi metode *molecular docking*.

Ligan Alami	Binding Energy (kcal/mol)	RMSD(Å)	Ikatan Hidrogen
<i>Furanopyridine</i> 8 (ligan alami)	-10,12	0,957	Ala368, Asn369, Glu317, Met319

4. Simulasi Penambatan Molekuler

Pada penelitian ini dilakukan simulasi penambatan molekuler pada beberapa ligan uji terhadap reseptor *Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase* yang membentuk kompleks dengan ligan alami yaitu *furanopyridine* 8. Penambatan molekuler adalah metode analisis untuk memprediksi interaksi antar kandidat senyawa yang akan dijadikan obat dengan target protein untuk menentukan aktivitas atau inhibisi suatu enzim dengan komputisasi untuk karakterisasi protein dan ligan (Dar and Mir 2017). Penambatan molekuler merupakan teknik penting untuk memahami interaksi antara ligan dan protein. Metode ini menitikberatkan pada cara ligan berinteraksi dengan sisi aktif protein., memberikan gambaran awal tentang bagaimana kedua molekul tersebut berinteraksi. Namun, penambatan molekuler memiliki

keterbatasan. Salah satunya adalah tidak mempertimbangkan efek pelarut dan fleksibilitas protein secara menyeluruh. Hal ini dapat menghasilkan gambaran yang tidak lengkap tentang stabilitas kompleks ligan-protein. Untuk mengatasi keterbatasan ini, diperlukan studi dinamika molekul (MD). Singkatnya, penambatan molekuler memberikan gambaran awal tentang model pengikatan ligan, tetapi MD diperlukan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih mendalam tentang stabilitas kompleks ligan-protein dan efek pelarut (Asnawi *et al.* 2023)

Energi bebas ikatan (ΔG) dan konformasi yang dihasilkan oleh interaksi antara reseptor dengan ligan dihitung melalui simulasi penambatan molekuler. Nilai ΔG , konstanta inhibisi (K_i), dan jumlah ikatan hidrogen adalah parameter yang ditinjau dalam simulasi penambatan molekuler senyawa uji

karena mempengaruhi kemampuan ligan untuk berikatan dengan reseptor (Yasin *et al.* 2020). Kesamaan jumlah ikatan hidrogen antara senyawa uji dan ligan alami menunjukkan senyawa uji

memiliki kemampuan untuk menghentikan aktivitas protein target dengan mengganti posisi ligan alami. Pada Tabel 3 ditunjukkan hasil penambatan molekuler.

Tabel 3. Hasil penambatan molekuler senyawa dalam temulawak terhadap reseptor Lck.

	Senyawa	Clus-ter	ΔG (kkal/mol)	Ki (μM)	Interaksi dengan asam amino lain	
					Ikatan Hidrogen	Ikatan Lain
1.	Furanopyridine 8 (ligan alami)	1	-10,12	0,018	Ala368, Asn369, Glu317, Met319	Asp382, Leu371, Leu251, Val30, Val259, Ala271
2.	Doxorubicin (pembanding)	1	-9,74	72,13	Ala388, Asn369, Ala271, Met319	Leu371, Leu251, Val259
3.	Curcumin	1	-6,26	25,71	Asp382, Asn369, Ser323, Glu317	Ala381, Ala36, Leu371, Ala27, Val259
4.	Demethoxycurcumin	1	-6.88	9.00	Met319, Ala271	Tyr318, Glu317, Leu371, Leu25, Val529, Lys273
5.	Xanthorrhizol	1	-6.08	34.99	Glu317, Met319	Val259, Lys273, Ala271, Leu371, Val301, Leu251, Ala381, Leu371, Tyr318
6.	Bisdemethoxycurcumin	1	-6.78	10.77	Thr316, Ala368, Asn369, Met319	Ala271, Leu371, Asp382, Ala381

Nilai ΔG merupakan indikator penting untuk menentukan stabilitas kompleks ligan-protein. Kecilnya nilai ΔG , menyebabkan semakin stabil interaksi antara ligan dan protein target. Hal ini menunjukkan bahwa energi yang diperlukan untuk memisahkan ligan dan protein target lebih kecil, sehingga kompleks lebih stabil (Dos Santos *et al.* 2018). Sebaliknya, nilai Ki menunjukkan jumlah ligan yang diperlukan untuk mencapai setengah dari penghambatan maksimum terhadap aktivitas protein target. Semakin rendah nilai Ki, semakin sedikit ligan yang diperlukan untuk mencapai efek

penghambatan yang sama, yang menunjukkan bahwa afinitas ligan terhadap reseptor akan lebih kuat (Vargas *et al.* 2018).

Parameter yang diamati adalah nilai Ki yang memiliki hubungan linear dengan ΔG . Berdasarkan data yang diperoleh senyawa demetoksikurkumin memiliki nilai Ki dan ΔG terendah yaitu -6,88 kkal/mol dan 9,00 μM . Namun, Demetoksikurkumin memiliki hanya satu ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang mirip dengan asam amino penting pada reseptor Lck, yaitu Met319. Asam amino penting yang terlibat dalam reseptor Lck tersebut

diantaranya Met319, Glu317, Tyr394, dan Tyr505 (Elkamhawy *et al.* 2021). Bisdemetoksikurkumin memiliki nilai ΔG -6,78 kkal/mol dan K_i sebesar 10,77 μM yang mana berada pada urutan kedua terendah setelah demetoksikurkumin. Selain itu senyawa pada pengujian yang mempunyai ikatan hidrogen dengan asam amino menyerupai reseptor Lck adalah bisdemetoksikurkumin. Namun, bisdemetoksikurkumin membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang sama seperti reseptor juga hanya pada satu asam amino, yaitu pada Met319 (Maharani *et al.* 2024). Senyawa xanthorrhizol memiliki ΔG -6,08 kkal/mol dan K_i sebesar 34,99 μM yang mana berada pada urutan ketiga terendah setelah demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin. Xanthorrhizol memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang menyerupai asam amino penting yang terdapat pada reseptor Lck, yaitu pada Met319 dan Glu317. Dari empat senyawa yang diujikan pada rimpang temulawak, demetoksikurkumin memiliki energi dan K_i terbaik namun secara kesamaan interaksi asam amino, xanthorrhizol menunjukkan interaksi yang lebih mirip dengan ligan alami pada situs aktif. Hal ini menunjukkan potensi keduanya sebagai antikanker kolorektal dengan tetap diperlukannya modifikasi pada farmakofor ligan alami. Namun, xanthorrhizol memiliki potensi yang lebih mungkin karena energi yang cukup baik dan interaksi yang lebih baik dari semua ligan yang diujikan.

Xanthorrhizol menghambat proliferasi sel kanker kolorektal manusia yang dikultur dan penghambatan pertumbuhan dikaitkan dengan penghentian siklus sel dan induksi apoptosis. Xanthorrhizol menghambat proliferasi sel kanker kolorektal dengan menekan jalur sinyal yang terlibat dalam pertumbuhan dan pembelahan sel. Xanthorrhizol diketahui dapat memicu apoptosis (kematian sel) pada sel kanker kolorektal dengan peningkatan caspase-8, caspase-9, dan caspase-3 (Kang *et al.* 2009).

5. Prediksi ADME dan Toksisitas

Parameter serapan yang digunakan dalam penelitian ini ialah nilai HIA serta $CaCO_2$. Untuk menentukan prediksi dari jumlah senyawa yang diserap oleh usus digunakan nilai HIA, dengan kategori sebagai berikut: senyawa dengan nilai HIA 70-100% diabsorpsi baik, nilai HIA 20-70% diabsorpsi dengan cukup baik, dan nilai HIA 0-20% diabsorpsi dengan buruk. Nilai $CaCO_2$ sebesar 70 menunjukkan permeabilitas obat yang rendah (Rahmawaty *et al.* 2022). Xanthorrhizol memiliki nilai HIA lebih tinggi (90,44%) dibandingkan doxorubicin (62,37%), yang menunjukkan bahwa xanthorrhizol diabsorpsi lebih baik di usus. Selain itu, xanthorrhizol memiliki nilai $CaCO_2$ lebih tinggi (1,63%) dibandingkan doxorubicin (0,45%), yang mengindikasikan penetrasi yang lebih baik.

Tabel 4. Hasil prediksi ADME dan toksisitas.

No	Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme				Eksresi		Toksitas	
		HIA (%)	Caco-2	VDss	BBB	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4	Total clearance	Renal OCT2 substrate	Mutagen	(Mouse / Rat)
1.	Doxorubicin (Pemanding)	62,372	0,457	1,647	-1,379	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	0,987	Tidak	Non-Mutagen	- / +
2.	Kurkumin	82,19	-0,093	-0,215	-0,562	Ya	Ya	Tidak	Ya	-0,002	Tidak	Mutagen	- / +
3.	Bisdemetoksikukurmin	91,159	0,957	0,139	-0,089	Ya	Ya	Tidak	Ya	-0,008	Tidak	Non-Mutagen	- / +
4.	Desmetoksikukurmin	91,393	1,023	-0,075	-0,337	Ya	Ya	Tidak	Ya	0,026	Tidak	Non-Mutagen	- / +
5.	Xanthorrhizol	0,443	1,633	0,885	0,423	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	1,224	Tidak	Mutagen	- / +

Keterangan:

CYP : Cytochrome P450

HIA : Human Intestinal Absorption

VDss : Volume of Distribution at Steady State

Nilai BBB memprediksi kemampuan suatu obat untuk melewati sawar darah otak hingga masuk ke otak. Nilai BBB $< 0,1$ menunjukkan permeabilitas rendah, $0,1-2$ menunjukkan permeabilitas sedang, dan > 2 menunjukkan permeabilitas tinggi (Maharani *et al.* 2024). Xanthorrhizol memiliki nilai BBB 0,423, yang menunjukkan kapasitas penetrasi sedang. Karena obat kanker kolorektal tidak dirancang untuk bekerja di otak, mereka tidak perlu melewati sawar darah otak (Putri *et al.*, 2019).

Volume distribusi (VDss) merupakan volume di mana dosis total suatu obat harus didistribusikan guna menghasilkan konsentrasi yang serupa seperti dalam plasma. Tingginya nilai volume distribusi, maka semakin besar obat yang didistribusikan di jaringan dibandingkan plasma. Senyawa dengan $\text{Log VD} < -0,15$ berarti volume distribusinya rendah, sedangkan $\text{Log VD} > 0,45$ memiliki volume distribusi tinggi (Dwi *et al.* 2020). Tabel 4 menunjukkan bahwa nilai VDss xanthorrhizol adalah 0,885 yang menunjukkan volume distribusi tinggi, sehingga senyawa ini dapat terdistribusi rata untuk menghasilkan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma (Pires *et al.*, 2015).

Enzim sitokrom P450, yang terutama ditemukan di hati, bertanggung jawab atas proses detoksifikasi. Enzim ini mengoksidasi senyawa organik asing, seperti obat, dan memudahkan ekskresi senyawa-senyawa tersebut. Oleh karena itu, evaluasi kemampuan substansi untuk menghambat sitokrom

P450 sangat penting (Wilapangga 2023). Parameter metabolisme dan ekskresi yang diukur melalui aktivitas inhibisi enzim CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 digunakan dalam penelitian ini. Menurut Tabel 4, xanthorrhizol hanya mempengaruhi atau menghambat enzim CYP3A4. Oleh karena itu, kemungkinan metabolisme senyawa turunan ini sangat rendah oleh enzim P450 (Salleh *et al.*, 2016).

Pengujian karsinogenik dan mutagenik pada Tabel 4, hasil positif mengindikasikan senyawa tersebut bersifat mutagenik sehingga dapat bersifat karsinogen, yaitu zat penyebab kanker (Dwi *et al.* 2020). Terlihat bahwa xanthorrhizol dan senyawa acuan doxorubicin diperkirakan tidak menimbulkan efek mutagenik. Hasil uji karsinogenisitas menunjukkan bahwa xanthorrhizol dan doxorubicin bersifat karsinogenik pada tikus tetapi tidak pada mencit.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian, senyawa xanthorrhizol mempunyai potensi terbaik sebagai kandidat antikanker kolorektal karena membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang sama seperti ligan alami dan senyawa referensi, yaitu pada Glu317 dan Met319, dengan nilai ΔG yang cukup rendah $-6,08$ kkal/mol dan nilai K_i yang cukup baik sebesar $34,99 \mu\text{M}$. Selain itu xanthorrhizol memenuhi aturan Lipinski sehingga aman untuk diadministrasikan secara oral. Hasil prediksi sifat farmakokinetika menunjukkan

xanthorrhizol memiliki aktivitas absorpsi dan distribusi yang baik, metabolisme rendah, tidak mutagenik, dan tidak karsinogenik terhadap mencit.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa dalam penelitian dan penyusunan artikel ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak atau organisasi apapun. Penulis bertanggung jawab dan memiliki kesadaran penuh saat menulis materi dalam artikel ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang terkait dalam penulisan artikel ini, teman dan dosen pengampu yang telah membantu dalam penulisan artikel ini hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

Agustin, T., & Sari, R. D. P. (2021). Efektivitas Nutrasetikal sebagai Agen Kemopreventif dalam Melawan Sel Kanker Payudara. *Medical Profession Journal of Lampung*, 10(4), 777-785.

Asnawi, A. *et al.* (2023). Penambatan Molekul dan Dinamika Molekul beberapa Fitokimia dari *Acalypha Indica* L. sebagai Inhibitor Matriks Metalloproteinase9, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 10(1), p. 62.

Batu, R. L., Tarigan, Y. N., Oktavia, O., Daulay, N. A. F., Lubis, T. H., Ginting, L., & Hasibuan, M. T. D. (2020). Hubungan Pengetahuan Sikap Wanita Usia Subur Dalam Melakukan Deteksi Dini Kanker

Servik. *Indonesian Trust Health Journal*, 3(2), 381-386.

Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv. Rev.* 101:89-98. doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007. Epub 2016 May 13. PMID: 27182629; PMCID: PMC4910824.

Christine, C., F. Pebriani, et al 2022. In Silico Study of Ranti Plants Extract (*Solanum nigrum*) as JAK2 Inhibitor in Leukimia Lymphoblastic Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 2(1), 10-21.

Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 8, 356.

De Oliveira, C. S., Lira, B. F., Falcao-Silva, V. D. S., Siqueira-Junior, J. P., Barbosa-Filho, J. M., & De Athayde-Filho, P. F. (2012). Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules*, 17(5), 5095–5107.

Dos Santos, R. N., Ferreira, L. G., & Andricopulo, A. D. (2018). Practices in molecular docking and structure based virtual screening. *Methods in fMolecular Biology*, 1762, 31-50.

Elkamhawy, A., Ali, E. M. H., & Lee, K. (2021). New horizons in drug discovery of lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck) inhibitors: a decade review (2011-2021) focussing on structure-

- activity relationship (SAR) and docking insights. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 1574–1602.
- Global Cancer Observatory. (2021). Indonesia. *International Agency for Research on Cancer*, France.
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor TMPRSS2 untuk Mencegah Infeksi SARS-COV-2. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253-267.
- Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2022). Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(1), 43–55.
- Kang, Y. J., Park, K. K., Chung, W. Y., Hwang, J. K., & Lee, S. K. (2009). Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid, induces apoptosis and growth arrest in HCT116 human colon cancer cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 111(3):276–84.
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., Haryanto, E. (2020). Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*, Vol 1(1):76-90.
- Kustina, E., & Zulharmita, M. S. (2020). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.: a review. *Intl J Health Sci Res*, 5(3), 2455-7587.
- Maharani, D. S., et al. (2024). Identifikasi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai Kandidat Antikanker Melalui Studi In Silico terhadap Reseptor Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase. *Chimica et Natura Acta*, Vol 12(1):49-57.
- Manzano, SE., Garrido-Cardenas, J. A., & Manzano-Agugliaro, F. (2020). *Worldwide research trends on medicinal plants*. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3376.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83–95
- Ma'arif and T. Arifin. (2017). Optimasi Fitur Menggunakan Backward Elimination Dan Algoritma SVM Untuk Klasifikasi Kanker Payudara. *J. Inform.* 4(1) : 46–53.
- Rachmatan, D. S., & Hidayat, T. (2020). Screening Tumbuhan Alternatif Penghasil Xanthorrhizol Menggunakan Pendekatan In-Silico Berdasarkan Marker MatK. *Majalah Ilmiah Biologi*

- BIOSFERA: A Scientific Journal*, 37(1), 7-12.
- Rahmawaty, A., Cahyani, F.R., Safitri, N., Sitepu, A.A.N.C., Hapitria, E.N. & Megantara, S. (2022). Uji in silico kandungan senyawa tanaman anggur (*Vitis vinifera* L.) untuk kandidat obat anti hiperlipidemia. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 26(2): 57-62
- Reynaldi, M. A., Faradilla, A., Nurbaeti, S. N., Haryanto., Fajrianty. 2023. Molecular Docking Senyawa Pada Komposisi Cincalok Terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Dihydroorotase Dehydrogenase. *J-POP-Journal Pharmacy of Tanjungpura*. 1(1), 1-3
- Richa, M., Herlina, T. and Unang, S. (2015). Isolasi dan Molecular Docking Senyawa 6,7-Dihidro-17-Hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina poeppigiana*) Terhadap Aktivitas Sitotoksik Antikanker Payudara MCF-7, (*Egfr* 2), pp. 90–93.
- Rompis, A. Y., & Nyoman, A. D. N. (2020). Aspek Genetik Kanker Kolorektal. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(3), 236-245
- Sahoo, A., Jena, S., Ray, A., Dash, K. T., Nayak, S., & Panda, P. C. (2021). Chemical constituent analysis and antioxidant activity of leaf essential oil of *Curcuma xanthorrhiza*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 24(4), 736-744.
- Singh, P. K., Kashyap, A., & Silakari, O. (2018). Exploration of the therapeutic aspects of Lck: A kinase target in inflammatory mediated pathological conditions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1565-1571.
- Salleh, N., Ismail, S., & Halim, M. 2016. Pengaruh Ekstrak *Curcuma xanthorrhiza* dan Konstituennya terhadap Aktivitas Enzim Metabolisme Obat Fase II. *Pharmacognosy Research*. 8(4) : 309-315
- Vargas, J.A.R. *et al.* (2018). Molecular docking study on the interaction between 2-substituted-4,5-difuryl Imidazoles with different protein target for antileishmanial activity, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(3), pp. 14–22.
- Wilapangga, A. (2023). Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara in Silico. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, Vol 3(2);203-211.
- Yasin, S. A., Azzahra, A., Ramadhan, N. E., & Mylanda, F. (2020). Studi Penambatan Molekuler dan Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Beberapa Jamu Indonesia Terhadap SARS-COV-2 Main Protease (M^{pro}). *BIMFI*, Vol 7(2):24-41