

STUDI *IN SILICO* SENYAWA YANG TERKANDUNG DI DALAM RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) SEBAGAI ANTIHEPATITIS B

Riska Prasetiawati¹, Shielva Meilanda¹, Benny Permana², Novriyanti Lubis^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

²Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

*: novriyantilubis@uniga.ac.id

ABSTRAK

Hepatitis B adalah peradangan hati yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB) yang merupakan virus DNA yang berperan dalam replikasi virus melalui proses transkripsi balik. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa yang berpotensi sebagai antihepatitis B menggunakan metode *molecular docking*, serta memprediksi aktivitas senyawa dalam rimpang temulawak terhadap reseptor HBV dengan ID protein 1A7L dan 1IUD menggunakan Autodock Tools® dengan ligan pembanding Lamivudin. Hasil analisis *molecular docking* terhadap reseptor 1A7L menunjukkan nilai ΔG (kkal/mol) dan KI (μM) untuk curcumin, ligan alami dan Lamivudin berturut-turut adalah -8,05 dan 1,26; -8,17 dan 1,03; -7,02 dan 7,13, sedangkan pada reseptor 1IUD menunjukkan nilai ΔG (kkal/mol) dan KI (nM) untuk senyawa curcumin, ligan alami dan Lamivudin berturut-turut -8,44 dan 647,75; -6,90 dan 8,78 μM , -5,01 dan 211,47. Hasil prediksi absorpsi dan distribusi menunjukkan senyawa curcumin memiliki nilai CaCo-2 sebesar 20,07 nm/sec, HIA sebesar 94,40% dan *Protein Plasma Binding* sebesar 88,03% serta memenuhi semua aturan *Lipinski's Rule of Five* dan bersifat non-mutagenik dan non-karsinogenik. Berdasarkan data tersebut, senyawa curcumin bisa dijadikan kandidat obat yang berpotensi sebagai antihepatitis B.

Kata Kunci: Hepatitis B, Rimpang Temulawak, *Molecular Docking*, Reseptor HBV, Virus DNA, Transkripsi Terbalik

ABSTRACT

Hepatitis B is an inflammation of the liver caused by the Hepatitis B Virus (HBV) which is a DNA virus that plays a role in viral replication through the reverse transcription process. This study aims to obtain compounds that have the potential as antihepatitis B using the molecular docking method, and predict the activity of compounds in temulawak rhizomes against HBV receptors with protein ID 1A7L and 1IUD using Autodock Tools® with comparison ligand Lamivudine. The results of molecular docking analysis of the 1A7L receptor showed that ΔG (kcal/mol) and KI (μM) values for curcumin, natural ligand and Lamivudine were -8.05 and 1.26, respectively; -8.17 and 1.03; -7.02 and 7.13, while the 1IUD receptor showed ΔG (kcal/mol) and KI (nM) values for curcumin, natural ligands and lamivudine, respectively -8, 44 and 647.75; -6.90 and 8.78 μM , -5.01 and 211.47. The results of absorption and distribution predictions showed that curcumin had a CaCo-2 value of 20.07 nm/sec, HIA of 94.40% and Plasma Binding Protein of 88.03% and

complied with all the rules of Lipinski's Rule of Five and was non-mutagenic and non-mutagenic. non-carcinogenic. Based on these data, curcumin compound can be used as a potential drug candidate as antihepatitis B.

Keywords: *Curcuma Rhizome, Molecular Docking, HBV Receptor, DNA Virus, Reverse Transcription*

PENDAHULUAN

Hati adalah organ terpenting untuk menjaga manusia tetap hidup dan hati juga sangat rentan terhadap penyakit.¹ Perkembangan penyakit Hepatitis terus meningkat, salah satunya Hepatitis B yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB).²

Pengobatan virus Hepatitis B dapat menggunakan obat nukleotida analog (NUCs) dan pegylated-interferon alpha (peg-IFN). Penggunaan golongan nukleotida analog lebih direkomendasikan untuk mengatasi resistensi obat VHB salah satunya adalah Lamivudin (LAM).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) sering digunakan dalam mengobati gangguan hati, yang merupakan satu dari sembilan tumbuhan obat unggulan di Indonesia yang sejak tahun 2003 mulai diteliti.³ Rimpang temulawak mengandung kurkuminoid, mineral, dan minyak atsiri.

Metoda *in silico*, salah satunya dikenal dengan *molecular docking*

salah satu uji yang dapat digunakan untuk mengetahui prediksi aktivitas farmakologi suatu senyawa.⁴

Molecular docking merupakan prosedur komputasional yang bekerja untuk memprediksi ikatan nonkovalen antar makromolekul atau lebih seringnya pada makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) secara efisien berdasarkan konformasi ikatan dan afinitas ikatan sehingga dapat digunakan untuk memilah senyawa-senyawa mirip obat sebagai senyawa penuntun untuk dikembangkan menjadi kandidat obat selanjutnya.²

Salah satu program aplikasi penambatan molekul yang dapat digunakan dalam pendesainan obat adalah Autodock Tools®.⁴

Pada penelitian ini akan dilakukan kajian *in silico* molekul senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang Temulawak terhadap reseptor Virus Hepatitis B (HBV mutant atau dengan HBV wildtype) yang berpotensi sebagai antihepatitis

METODE PENELITIAN

Reseptor Virus Hepatitis B (HBV) dengan ID protein (1A7L dan 1IUD) yang didapat dari Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>).

Tahap pertama dilakukan validasi metode dengan cara memisahkan antara reseptor dengan ligan alaminya dan molekul air. Preparasi reseptor kemudian dilakukan optimasi reseptor dengan cara penambahan muatan Kollman charges dan penambahan atom hidrogen, hasil optimasi tersebut disimpan dalam format (.pdbqt) menggunakan program Discovery Studio 2016 Client® (Boivia, USA). Selanjutnya preparasi ligan alami serta optimasi ligan. Dilakukan penambatan molekul dengan menggunakan program Autodock®1.5.6. Tahapan lainnya adalah dilakukan uji pre-ADME, uji toksisitas dan *Lipinski's Rule of Five*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Reseptor yang digunakan adalah HBV dan identitas protein yang dipilih adalah 1A7L dan 1IUD yang merupakan struktur dari Virus Hepatitis B dengan resolusi 2,9Å dan 2,7Å yang diperoleh dari hasil difraksi sinar-X.

Tahap optimasi dilakukan pada Autodock Tools® agar makromolekul dapat menyesuaikan dengan lingkungan komputasi sehingga dapat ditambatkan dengan cara penambahan atom hidrogen dan muatan *kollman charges* yang merupakan nilai *template* untuk setiap asam amino.

Hasil metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai RMSD $\leq 2\text{Å}$. Nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) menunjukkan jarak antar atom sejenis, dimana semakin kecil nilainya maka hasil *redocking* yang dihasilkan semakin mirip dengan hasil kristalografi.⁵ Hasil dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. *Gridbox*, RMSD, Nilai Ikatan Energi, Ligan Alami, dan Ligan Pemanding

| Kode Reseptor | <i>Grid box</i> | RMSD (Å) | Ikatan ΔG Pemanding | Ikatan ΔG Ligan Alami |
|---------------|-----------------|----------|-----------------------------|-------------------------------|
| 1A7L | X : 32.7 | 1,384 | -6,96 kkal/mol | -8.17 kkal/mol |
| | Y : 36. 808 | | | |
| | Z : 14.555 | | | |
| 1IUD | X : 9.205 | 0,506 | -5,01 kkal/mol | -6,90 kkal/mol |
| | Y : 29. 252 | | | |
| | Z : 21.409 | | | |

Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rule of Five dapat dilihat dari hasil visualisasi penambatan serta interaksi yang terjadi dalam pengembangan dan penemuan obat yang penggunaannya secara oral yaitu suatu obat harus memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 dalton, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, dan log P tidak lebih dari 5.⁶ Apabila suatu obat dapat memenuhi persyaratan tersebut maka akan mempunyai kemampuan proses absorpsi dan distribusi peroral dalam tubuh dengan baik.

Berat molekul berkaitan kemampuan ligan tersebut dapat

berdifusi dengan baik menembus membran sel. Log P berkaitan dengan kemampuan suatu ligan dapat menembus membran biologis. Jumlah donor ikatan hidrogen dan jumlah akseptor ikatan hidrogen berkaitan dengan energi suatu ligan apabila kapasitas ikatan hidrogen semakin tinggi maka kemungkinan besar akan semakin tinggi energi yang dibutuhkan untuk terjadinya proses absorpsi sehingga menyebabkan rendahnya permeabilitas melewati membran dua lapisan. Protein Plasma Binding yang merupakan sifat farmakokinetika yang signifikan dalam penemuan dan desain obat.⁷

Tabel 2. Sifat Fisikokimia Senyawa yang Terkandung di dalam Rimpang Temulawak Berdasarkan Aturan 5 Lipinski

| No | Ligan | BM | Log P | H-Donor | H-Aks | Memenuhi Syarat/Tidak |
|----|--|-----|-------|---------|-------|-----------------------|
| 1. | Curcumin | 368 | 3,37 | 2 | 6 | Memenuhi |
| 2. | Demetoksicurcumin | 338 | 3,36 | 2 | 4 | Memenuhi |
| 3. | Bisdemetoksikurcumin | 308 | 3,35 | 2 | 3 | Memenuhi |
| 4. | 1,7-bis-(4hidroksi-3-metoksifenil)-1-hepten-3,5-dion | 370 | 3,29 | 2 | 6 | Memenuhi |
| 5. | (1ξ)-1-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-hepten-3,5-dion | 386 | 2,78 | 3 | 7 | Memenuhi |
| 6. | 5-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-heptanon | 374 | 3,00 | 3 | 6 | Memenuhi |
| 7. | (3S,5S)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-heptan-3,5-diol | 376 | 2,79 | 4 | 6 | Memenuhi |
| 8. | 5'-Metoksicurcumin | 398 | 3,38 | 2 | 7 | Memenuhi |
| 9. | <i>Trans</i> -1,7-difenil-1-hepten-5-ol | 266 | 4,47 | 1 | 1 | Memenuhi |

| No | Ligan | BM | Log P | H-Donor | H-Aks | Memenuhi Syarat/Tidak |
|----|---|-----|-------|---------|-------|-----------------------|
| 10 | <i>Trans, trans</i> -1,7-difenil-1,3-heptadien-5-ol | 264 | 4,25 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 11 | Alnuston | 262 | 4,46 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 12 | 1-fenil-7-(4-hidroksifenil)-1-hepten-5-ol | 282 | 4,18 | 2 | 2 | Memenuhi |
| 13 | 1-fenil-7-(3,4-dihidroksifenil)-1-hepten-5-ol | 266 | 4,47 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 14 | β -Kurkumen | 204 | | 0 | 0 | Memenuhi |
| 15 | β -seskuifelandren | 204 | 5,04 | 0 | 0 | Memenuhi |
| 16 | β -Atlanton | 218 | 4,89 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 17 | Turmeron | 218 | 4,21 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 18 | Ar-Kurkumen | 202 | 4,21 | 0 | 0 | Memenuhi |
| 19 | α -Kurkumen | 202 | 4,84 | 0 | 0 | Memenuhi |
| 20 | ar-Turmeron | 216 | 4,84 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 21 | Santorizol | 218 | 4,02 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 22 | Bisakurol | 220 | 4,55 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 23 | Kurlon | 218 | 3,86 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 24 | Bisakuron | 252 | 4,07 | 2 | 3 | Memenuhi |
| 25 | Bisakumol | 218 | 2,24 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 26 | Bisakuron A | 218 | 3,82 | 2 | 3 | Memenuhi |
| 27 | Bisakuron B | 252 | 2,24 | 2 | 3 | Memenuhi |
| 28 | Bisakuron C | 252 | 2,24 | 2 | 3 | Memenuhi |
| 29 | Bisakuron epoksida | 252 | 2,24 | 2 | 4 | Memenuhi |
| 30 | Germakron | 268 | 1,45 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 31 | Kurzeren | 218 | 4,36 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 32 | Kurzerenon | 230 | 3,84 | 0 | 2 | Memenuhi |
| 33 | α -Terpineol | 154 | 3,48 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 34 | Isoborneol | 154 | 2,50 | 1 | 1 | Memenuhi |
| 35 | Kamfor | 152 | 2,19 | 0 | 1 | Memenuhi |
| 36 | Kamfen | 136 | 2,40 | 0 | 0 | Memenuhi |

Menurut WHO, penyakit hepatitis meningkat dari waktu ke waktu, sementara kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis dan HIV menurun.⁸ VHB merupakan virus DNA dari keluarga Hepadnaviridae dengan struktur virus berbentuk sirkular, terdiri dari 3200 pasang basa, dan berupa untai ganda dengan partikel dua lapis berukuran 42 nm yang terdiri dari ini nukleokapsid 27

nm (HBcAg) yang dikelilingi oleh mantel lipoprotein luar yang melawan antigen permukaan (HBsAg).⁹

Simulasi penambatan pada senyawa uji dilakukan untuk mengetahui konformasi interaksi senyawa uji pada sisi aktif reseptornya apakah senyawa uji yang ditambatkan mempunyai aktivitas yang sama dengan ligan alaminya atau tidak.

Semakin rendah nilai energi

bebas (ΔG) maka kompleks protein-ligan akan semakin kuat sehingga dapat meningkatkan potensi untuk melakukan pengikatan dengan protein target. Semakin kecil nilai KI maka semakin besar afinitas pengikatan

untuk menghambat aktivitas suatu enzim. Senyawa curcumin telah ditambahkan terhadap reseptor HBV dengan kode 1A7L. Hasilnya dapat dilihat pada tabel di bawah.

Tabel 3. Nilai (ΔG) dari Ligan Alami dan Senyawa Uji Pada HBV (1A7L)

| Senyawa/Ligan | (ΔG) kcal/mol | Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI (nM) |
|--|----------------------------|--------------------|--|---------------|
| Ligan Alami | -8,17 | 9 | TRP62, ASP65, ARG66, ARG344, GLU153, TYR155, ALA63, ASP14, ASN12 | 1,03 μ M |
| Curcumin | -8,05 | 4 | GLU111, ALA63, ASP65, ASP14 | 1,26 μ M |
| 5'-Metoksicurcumin | -8,00 | 3 | ASP14, ASP65, TRP62 | 1,38 μ M |
| <i>Trans, trans</i> -1,7-difenil-1,3-heptadien-5-ol | -7,98 | 2 | ASP65, TRP,62 | 1,62 μ M |
| Bisakuron B | -7,73 | 3 | TYR155, GLU153, ARG344 | 2,16 μ M |
| Demetoksicurcumin | -7,61 | 6 | LYS42, ARG344, ARG66, GLU111, ASN12, ASP14 | 2,65 μ M |
| 1,7-bis-(4hidroksi-3-metoksifenil)-1-hepten-3,5-dion | -7,59 | 3 | ASP14, GLU111, ARG66 | 2,75 μ M |
| Bisakuron A | -7,58 | 3 | TYR155, GLU153, ARG344 | 2,77 μ M |
| 1-fenil-7-(4-hidroksifenil)-1-hepten-5-ol | -7,57 | 6 | LYS42, ARG344, ARG66, GLU111, ASN12, ASP14 | 2,82 μ M |
| <i>Trans</i> -1,7-difenil-1-hepten-5-ol | -7,57 | 3 | ASP14, ASP65, TRP62 | 2,82 μ M |
| Bisdemetoksikurkumin | -7,56 | 3 | GLU111, ARG66, ASP14 | 2,86 μ M |
| (3S,5S)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-heptan-3,5-diol | -7,55 | 5 | TRP62, LYS15, ASP14, ARG66 | 18,70 μ M |
| Alnuston | -7,51 | 1 | ALA63 | 2,63 μ M |
| Bisakuron epoksida | -7,44 | 2 | GLU153, ARG66 | 4,09 μ M |
| 1-fenil-7-(3,4-dihidroksifenil)-1-hepten-5-ol | -7,38 | 4 | ASP14, ASP65 | 5,27 μ M |
| Bisakurool | -7,31 | 2 | ARG66, ASP65 | 7,06 μ M |

| Senyawa/Ligan | (ΔG) kcal/mol | Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI (nM) |
|--|----------------------------|--------------------|---|---------------|
| 5-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3-heptanon | -7,24 | 6 | TRP62, ASP65, ARG344, ARG66, ASP14, ASN12 | 4,91 μ M |
| (1 ξ)-1-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-hepten-3,5-dion | -7,14 | 4 | GLU111, ALA63, ASP65, ASP14 | 3,73 μ M |
| β -Atlanton | -7,09 | 1 | ALA63 | 6,33 μ M |
| Kurlon | -7,04 | 1 | ALA63 | 6,97 μ M |
| Ligan pembanding | -7,02 | 1 | TYR155 | 7,13 μ M |
| Bisakuron | -7,01 | 2 | ARG66, ASP65 | 7,29 μ M |
| Bisakumol | -6,78 | 2 | ASP65, ARG66 | 17,65 μ M |
| Santorizol | -6,77 | 2 | ASP65, TRP62 | 10,89 μ M |
| β -seskuifelandren | -6,75 | 0 | - | 10,75 μ M |
| Germakron | -6,61 | 1 | LYS15 | 14,27 μ M |
| ar-Turmeron | -6,52 | 1 | ARG66 | 15,30 μ M |
| Kurzerenon | -6,47 | 0 | - | 18,20 μ M |
| Kurzeren | -6,42 | 0 | - | 19,72 μ M |
| α -Kurkumen | -6,34 | 0 | - | 22,59 μ M |
| Ar-Kurkumen | -6,31 | 0 | - | 9,39 μ M |
| Turmeron | -6,27 | 1 | ARG66 | 22,42 μ M |
| β -Kurkumen | -6,14 | 0 | - | 31,70 μ M |
| α -Terpineol | -6,04 | 2 | ASP65, TRP62 | 37,54 μ M |
| Isoborneol | -5,84 | 2 | ASP65, TRP62 | 52,48 μ M |
| Kamfor | -5,75 | 1 | ARG66 | 60,84 μ M |
| Kamfen | -5,18 | 0 | - | 158,61 |

Tabel 4. Nilai (ΔG) dari Ligan Alami dan Senyawa Uji Reseptor HBV (1IUd)

| Senyawa/Ligan | (ΔG) kcal/mol | Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI (nM) |
|--|----------------------------|--------------------|--|--------------|
| Bisdemetoksikurkumin | -8,76 | 4 | ARG66, ASP14, TYR155, GLU111 | 381,08 |
| Curcumin | -8,44 | 4 | ARG66, TYR155, ASP14, GLU111 | 647,75 |
| Bisakuron A | -8,21 | 3 | ASP65, TRP62, LYS15 | 5,28 μ M |
| <i>Trans</i> -1,7-difenil-1-hepten-5-ol | -8,19 | 2 | LYS15, GLU111 | 997 |
| 1-fenil-7-(3,4-dihidroksifenil)-1-hepten-5-ol | -8,17 | 4 | ASP65, TRP62, LYS15, ASP14 | 1,03 μ M |
| Demetoksicurcumin | -8,11 | 4 | GLU111, TYR155, ARG66, ASP14 | 1,13 μ M |
| 1,7-bis-(4hidroksi-3-metoksifenil)-1-hepten-3,5-dion | -8,03 | 4 | GLU111, LYS15, TYR155, ASP14 | 1,29 μ M |
| 5'-Metoksicurcumin | -8 | 6 | ARG344, ARG66, TRP62, LYS15, GLU111, ASN12 | 1,38 μ M |

| Senyawa/Ligan | (ΔG) kcal/mol | Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI (nM) |
|--|----------------------------|--------------------|---|---------------|
| 1-fenil-7-(4-hidroksifenil)-1-hepten-5-ol | -7,99 | 3 | ASP14, LYS15, ASP65 | 1,40 μ M |
| Bisakuron C | -7,96 | 4 | ASP65, TRP62, LYS15, ASP14 | 1,46 μ M |
| <i>Trans, trans</i> -1,7-difenil-1,3-heptadien-5-ol | -7,9 | 2 | TRP62, ASP65 | 1,62 μ M |
| Bisakuron B | -7,85 | 3 | LYS15, ASP14, TRP62 | 2,99 μ M |
| Alnuston | -7,62 | 1 | TRP62 | 2,61 μ M |
| 5-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3-heptanon | -7,5 | 5 | TYR155, ASN15, ASP14, GLU111, GLU153 | 3,17 μ M |
| Bisakuron epoksida | -7,44 | 2 | GLU153, ARG66 | 4,09 μ M |
| (1 ξ)-1-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-hepten-3,5-dion | -7,36 | 3 | LYS15, ASP14, TRP62 | 3,73 μ M |
| Bisakurool | -7,13 | 3 | ARG66, TRP62, ASP65 | 5,96 μ M |
| β -Atlanton | -7,13 | 2 | ALS15, GLU111 | 5,98 μ M |
| Bisakuron | -7,11 | 3 | ARG66, TRP62, ASP65 | 6,15 μ M |
| <i>ar</i> -Turmeron | -7,07 | 1 | TRP62 | 6,53 μ M |
| β -seskuifelandren | -7,01 | 0 | - | 7,28 μ M |
| α -Kurkumen | -6,96 | 0 | - | 7,96 μ M |
| (3S,5S)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-heptan-3,5-diol | -6,94 | 6 | TRP62, ASP65, ASP14, ARG66, GLU111, LYS15 | 8,25 μ M |
| Kurlon | -6,9 | 2 | TRP62 | 8,80 μ M |
| Ligan Alami | -6,9 | 5 | GLU111, LYS15, ASP65, TRP62, TYR155 | 8,78 μ M |
| <i>Ar</i> -Kurkumen | -6,86 | 0 | - | 9,39 μ M |
| Kurzerenon | -6,75 | 2 | TYR155 | 7,48 μ M |
| Santorizol | -6,68 | 2 | ASP14, LYS15 | 12,69 μ M |
| Turmeron | -6,6 | 2 | TRP62, ARG66 | 27,03 μ M |
| Bisakumol | -6,59 | 2 | ASP665, ARG6 | 14,71 μ M |
| Kurzeren | -6,54 | 0 | - | 11,92 μ M |
| Germakron | -6,23 | 2 | TRP62, ARG66 | 27,03 μ M |
| Isoborneol | -6,19 | 1 | ASP65 | 32,82 μ M |
| β -Kurkumen | -6,14 | 0 | - | 31,70 μ M |
| Kamfor | -6,04 | 1 | TYR155 | 37,10 μ M |
| α -Terpineol | -6,04 | 2 | ASP65, TRP62 | 37,54 μ M |
| Kamfen | -5,18 | 0 | - | 158,61 nM |
| Ligan pembeding | -5,01 | 4 | ASP14, ASN12, LYS15, GLU111 | 211,47 nM |

Analisis uji PreADME dan uji Toksisitas

Program PreADME ini dapat digunakan untuk mengetahui prediksi profil farmakokinetik ligan. Permeabilitas sel Human Colon Adenocarcinoma CaCo-2 merupakan model *in vitro* prediksi absorpsi suatu obat atas dasar kemampuan transport

obat melalui epitel saluran intestinal yang berasal dari adenomakarsinoma pada kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda.⁶ Dilihat dari parameter CaCo-2 bahwa semua senyawa yang terkandung di dalam rimpang temulawak masuk ke dalam rentang 15-60 nm/sec, artinya memiliki permeabilitas dengan baik.

Tabel 5. Uji PreADME dan Uji Toksisitas

| No | Senyawa /Ligan | Absorpsi | | Distribusi PPB (%) | Ames Test Mutagen/Non Mutagen | Karsinogenik (-) /(+) |
|----|--|------------|------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | | CaCo- 2 | HIA (%) | | | |
| 1 | Curcumin | 20.07 | 94 | 88 | Mutagen | Positif |
| 2 | Demetoksicurcumin | 21.01 | 94 | 89 | Non-Mutagen | Negatif |
| 3 | Bisdemetoksikurcumin | 21.40 | 93 | 94 | Non-Mutagen | Negatif |
| 4 | 1,7-bis-(4hidroksi-3- metoksifenil)-1-hepten- 3,5-dion | 20.16 | 94 | 88 | | |
| | (1ξ)-1-hidroksi-1,7- bis(4-hidroksi-3- metoksifenil)-6-hepten- 3,5-dion | | | | Non-Mutagen | Negatif |
| 5 | 5-hidroksi-1,7-bis(4- hidroksi-3- metoksifenil)-3- heptanon | 15.93 | 90 | 83 | | |
| | (3S,5S)-1,7-bis(4- hidroksi-3- metoksifenil)-heptan- 3,5-diol | | | | Non-Mutagen | Negatif |
| 6 | 5'-Metoksicurcumin | 19.26 | 90 | 91 | | |
| 7 | <i>Trans</i> -1,7-difenil-1- hepten-5-ol | 18.65 | 85 | 91 | Non-Mutagen | Negatif |
| 8 | <i>Trans, trans</i> -1,7-difenil- 1,3-heptadien-5-ol | 18.77 | 95 | 87 | Mutagen | Negatif |
| 9 | Alnuston | 55.25 | 100 | 98 | Non-Mutagen | Positif |
| 10 | 1-fenil-7-(4- hidroksifenil)-1-hepten- 5-ol | 55.22 | 100 | 95 | Mutagen | Positif |
| 11 | 1-fenil-7-(3,4- dihidroksifenil)-1- hepten-5-ol | 56.50 | 100 | 96 | Mutagen | Positif |
| 12 | β-Kurkumen | 38.72 | 94 | 92 | Mutagen | Positif |
| 13 | β-seskuifelandren | 23.09 | 91 | 98 | Non-Mutagen | Negatif |
| 14 | | 23.41 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 15 | | 23.40 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |

| No | Senyawa /Ligan | Absorpsi CaCo- 2 | HIA (%) | Distribusi PPB (%) | Ames Test Mutagen/Non Mutagen | Karsinogenik (-)/(+) |
|----|---------------------|------------------------|------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 16 | β -Atlanton | 55.68 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 17 | Turmeron | 55.69 | 100 | 100 | Non-Mutagen | Positif |
| 18 | Ar-Kurkumen | 23.40 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 19 | α -Kurkumen | 23.40 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 20 | ar-Turmeron | 55.50 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 21 | Santorizol | 53.28 | 100 | 100 | Mutagen | Negatif |
| 22 | Bisakurol | 53.27 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 23 | Kurlon | 55.57 | 100 | 100 | Non-Mutagen | Positif |
| 24 | Bisakuron | 24.61 | 91 | 88 | Non-Mutagen | Negatif |
| 25 | Bisakumol | 53.11 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 26 | Bisakuron A | 24.61 | 91 | 88 | Non-Mutagen | Negatif |
| 27 | Bisakuron B | 24.61 | 91 | 88 | Non-Mutagen | Negatif |
| 28 | Bisakuron C | 24.61 | 91 | 88 | Non-Mutagen | Negatif |
| 29 | Bisakuron epoksida | 19.02 | 89 | 61 | Non-Mutagen | Negatif |
| 30 | Germakron | 55.88 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 31 | Kurzeren | 57.02 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 32 | Kurzerenon | 55.48 | 100 | 100 | Mutagen | Positif |
| 33 | α -Terpineol | 50.81 | 100 | 23 | Mutagen | Negatif |
| 34 | Isoborneol | 51.71 | 100 | 100 | Mutagen | Negatif |
| 35 | Kamfor | 50.45 | 100 | 100 | Mutagen | Negatif |
| 36 | Kamfen | 23.49 | 100 | 100 | Mutagen | Negatif |
| 37 | Ligan pembanding | - | - | - | Mutagen | Positif |

Uji toksisitas Ames merupakan metode sederhana untuk menguji tingkat keamanan dari suatu ligan. Lamivudin bersifat mutagen dan positif karsinogenik. Sedangkan untuk senyawa Curcumin yang terkandung di dalam rimpang temulawak bersifat non-mutagen dan non-karsinogenik. Dalam penggunaan tradisional, temulawak digunakan sebagai obat untuk mengatasi penyakit tertentu.¹⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian *molecular docking*, prediksi profil

farmakokinetika dan *Lipinski's Rule of Five* senyawa Curcumin dapat dikembangkan sebagai kandidat obat antihepatitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fajar Z, Hasta mulyani sri, Marselina E. pemodelan deteksi penyakit sirosis hati dengan menggunakan jaringan syaraf tiruan. 2012. Published online 2012.
2. Firdayani ., Kusumaningrum S, Miranti YR. Potensi Senyawa Bioaktif Tanaman genus *phyllanthus* sebagai Inhibitor Replikasi virus hepatitis b. *J Bioteknol Biosains Indones.* 2017;4(2).

3. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. *J Major*. 2014;3(7).
4. Ab Halim MR. Validation of Gc-Ms Method for Standardization of Curcuma Xanthorrhiza Extracts Using Biochemical Markers , Ar-Curcumene and Xanthorrhizol. Published online 2014:1-24.
5. Lin J, Lin-Shiau S. Mechanisms of cancer chemoprevention by curcumin. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*. 2001;25(2):59-66.
6. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64
7. Agustina W, Susanti E, Yunita N, Yamtinah S. Modul Chem Office (Chem Draw 3D). Published online 2018:1-22.
8. WHO. Hepatitis B WHO | Hepatitis B. *WHO Fact sheet*. 2015;(204 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>).
9. Gani R a. Pengobatan Terkini Hepatitis Kronik B dan C. *Perhimpun Rumah Sakit Seluruh Indones*. 2005;(1):1-6.
10. Candra AA. Aktivitas Hepatoprotektor Temulawak pada Ayam yang Diinduksi Pemberian Parasetamol. *J Penelit Pertan Terap*. 2013;13(2).