SKRIPSI

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET

PUTRY R F G BAUMASSE

D1B122172

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MEGAREZKY
MAKASSAR
2026

HALAMAN JUDUL

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET

PUTRY R F G BAUMASSE

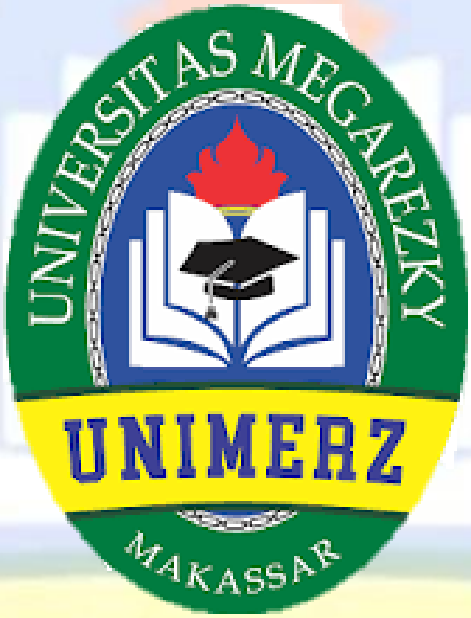
D1B122172

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MEGAREZKY
MAKASSAR
2026

SKRIPSI

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET

Disusun serta diajukan guna memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi



PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MEGAREZKY
MAKASSAR
2026

HALAMAN PERSETUJUAN

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET

Oleh

PUTRY R F G BAUMASSE

Telah diperiksa dan disetujui oleh tim pembimbing untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Universitas Megarezky

Pembimbing I	Pembimbing II
Dr. apt. Nielma Auliah. S.Si., M.Si	Siti Nurul Haliza, S.Ikom., M.Sc
NUPTK. 2355763664230213	NUPTK. 5762776677230112

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Terapan

Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si

NUPTK. 6554769670230252

LEMBAR PENGESAHAN

Pada hari Jumat tanggal 03 Juli 2026, bertempat di Fakultas Farmasi Universitas Megarezky, telah dilaksanakan ujian sidang skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi terhadap mahasiswa atas nama :

Yang telah diuji oleh Tim Penguji Skripsi, sebagai berikut:

Nama	: Putry R F G Baumasse
NIM	: D1B122172
Program Studi	: Farmasi
Jenjang	: Strata I
Judul Skripsi	: STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR*

Tim Penguji	**Tanda Tangan**
1. Dr. apt. Nielma Auliah. S.Si., M.Si	Ketua : .....
2. Siti Nurul Haliza, S.Ikom., M.Sc	Sekretaris : .....
3. apt. Safaruddin, S.Si., M.Si	Penguji Utama: .....

Dekan	Ketua Program Studi
Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si	Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si
NUPTK. 6455757658230153	NUPTK. 6554769670230252

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yesus Kristus karena atas kasih, penyertaan, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul:

"STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF TEMU PUTIH *(Curcuma zedoaria)* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI MELALUI PENGHAMBATAN *Cyclooxygenase* (COX-2) MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET"

Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky Makassar. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak, karya tulis ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik.

Teristimewa dan dengan penuh rasa hormat penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada ayahanda Riki Baumasse, yang telah mengajarkan arti tanggung jawab, kerja keras, dan ketulusan. Terima kasih atas setiap pengorbanan dan doa yang tak pernah putus, yang menjadi cahaya dalam setiap langkah kehidupan penulis. Kepada mama, Ika Matrutty, sumber kasih sayang, dan kekuatan yang tiada henti. Doa, cinta dan kesabaran mama menjadi alasan terbesar penulis mampu bertahan dan melewati setiap proses hingga berada di tahap ini. Penulis menyadari bahwa ini bukanlah akhir, melainkan awal untuk membalas segala kasih sayang dan perjuangan mama dan ayah dengan menjadi pribadi yang lebih baik.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Dr. H. Alimuddin, SH., MH., M.Kn sebagai Pembina Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas arahan dan pembinaan yang senantiasa menjadi fondasi dalam pengembangan institusi dan mahasiswa.
2. Ibu Alm. Hj. Suryani, SH., MH sebagai Pendiri Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dedikasi dan kontribusi luar biasa dalam mendirikan lembaga pendidikan yang menjadi wadah pengembangan ilmu dan karakter.
3. Bapak Moch. Noer Alim Qolby, S.H., LLM Sebagai Ketua Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dukungan dan kebijakan strategis yang memfasilitasi proses pendidikan dan penelitian secara berkelanjutan.
4. Bapak Prof. Dr. Anwar Ramli, SE., M.Si sebagai Rektor Universitas Megarezky, atas motivasi dan arahannya dalam membangun budaya akademik yang unggul dan berdaya saing.
5. Ibu Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si, M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi atas kesempatan dan dukungan yang diberikan selama masa studi.
6. Ibu Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, atas bimbingan akademik yang berkelanjutan dan inspiratif.
7. Ibu Dr. apt. Nielma Auliah, S.Si., M.Si selaku Pembimbing I dan Ibu Siti Nurul Haliza, S.Ikom., M.Sc selaku Pembimbing II, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya karena telah memberikan arahan, saran, dan evaluasi dalam penyusunan skripsi ini dengan penuh kesabaran dan keikhlasan.

8. Ibu apt. Nasrawati Basir., M.Si sebagai Pembimbing Akademik (PA), atas pendampingan dan bimbingan akademik selama masa studi penulis.
9. Bapak apt. Safaruddin, S.Si., M.Si selaku dosen penguji penulis menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya atas arahan, evaluasi, serta wawasan ilmiah yang diberikan selama proses pengujian hingga penyempurnaan skripsi ini.
10. Seluruh Dosen dan Staf Akademik Universitas Megarezky, atas ilmu, perhatian, dan pelayanan yang diberikan selama proses studi.
11. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada adik tersayang, Melki Baumasse, yang hadir menjadi pelengkap dinamika hidup penulis. Di balik segala kekeraskepalaan dan tingkah laku yang sering menguji kesabaran, kamu adalah sosok yang mengajari penulis banyak hal tentang arti menerima dan menyayangi. Sebagai seorang kakak, kamu adalah amanah yang akan senantiasa penulis jaga. Kehadiranmu adalah motivasi tersendiri dalam setiap langkah perjuangan penulis, termasuk dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Kepada "TIM SUKSES_22" (Ndira, Evin, Winda, Yaya, Ina, Eky, Ira, dan Riska). Setiap tawa, diskusi, dan dukungan tulus yang tercipta di antara kita menjadi kekuatan tersendiri dalam menghadapi berbagai tantangan selama masa perkuliahan. Terima kasih atas setiap kenangan indah, perjalanan hidup, dan momen berharga yang telah kita lalui bersama. Semoga Tuhan yang Maha Kuasa senantiasa memberikan kesehatan., kebahagiaan, dan kesuksesan dalam langkah hidup kalian semua.

13. Penulis mengucapkan terima kasih kepada sahabat-sahabat penulis (Ratna, Kartin, dan Lisa) yang telah membersamai penulis sejak SMA hingga saat ini. Meskipun jarak memisahkan, perhatian, dan komunikasi di antara kita tetap terjaga dengan baik. Terima kasih karena selalu hadir, mendengarkan setiap cerita penulis, serta menerima penulis apa adanya dalam setiap keadaan. Penulis sangat bersyukur memiliki kalian yang tetap bertahan hingga hari ini. Semoga Tuhan senantiasa memberikan kesehatan, kebahagiaan, kekuatan, dan kesuksesan dalam setiap langkah hidup kalian, jaga terus *streak* kita jangan sampai padam hingga saatnya kita dapat berkumpul kembali.
14. Kepada seseorang yang belum dapat penulis tuliskan namanya dengan jelas di sini, di belahan bumi mana dirimu berada?, entah kita pernah saling berpapasan ataupun belum pernah dipertemukan sama sekali. Jika Tuhan mengizinkan, skripsi ini penulis persembahkan sebagai salah satu langkah awal untuk mempersiapkan diri sebaik mungkin dalam menyambut pertemuan kita kelak. Tanpa penulis ketahui, apakah dalam masa penantian ini telah ada seseorang yang mengisi hatimu? Semoga segala yang hadir hanyalah bagian dari proses dan ujian kehidupan. Seperti ungkapan B.J. Habibie, "Kalau memang dia dilahirkan untuk saya, kamu jungkir balikpun saya yang dapat." Semoga setiap usaha, doa, dan perjuangan yang penulis lalui hari ini dapat menjadi jalan yang mempertemukan kita pada waktu terbaik menurut kehendak-Nya. Semoga Tuhan masih memberikan kesempatan bagi kita untuk saling bertemu sebelum panggilan-Nya tiba. Aamiin.

15. Sebagai penutup terima kasih untuk sosok wanita bertubuh mungil, bermimpi besar *Putry Felicia Baumasse*, diri penulis sendiri. Terima kasih telah bekerja keras, dan tidak menyerah hingga sejauh ini. Untuk malam panjang yang dihabiskan dalam kelelahan, setiap pagi yang disambut kekhawatiran, namun tetap dijalani dan berhasil dilalui. Terima kasih kepada hati yang ikhlas, meski banyak hal terjadi di luar prediksi. Terima kasih kepada jiwa yang tetap kuat, terima kasih kepada raga yang terus melangkah, meski lelah menghadapi tekanan tapi tetap diperjuangkan. Ini permulaan teruslah belajar dan mensyukuri berkat yang Tuhan berikan. serta beribu-ribu terimakasih kepada diri sendiri karena sudah mampu mempertanggungjawabkan semua kepercayaan yang diberikan termasuk menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan karya ini di masa mendatang.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca, serta menjadi kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, Juli 2026

Penulis

ABSTRAK

Putry R F G Baumasse (D1B122172). Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Temu Putih *(Curcuma Zedoaria)* Sebagai Kandidat Antiinflamasi Melalui Penghambatan *Cyclooxygenase* (Cox-2) Menggunakan *Molecular Docking* Dan Prediksi ADMET (Dibimbing oleh Nielma Auliah dan Siti Nurul Haliza).

Temu putih (*Curcuma zedoaria*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi senyawa bioaktif temu putih sebagai kandidat inhibitor COX-2 secara *in silico* menggunakan *molecular docking* dan prediksi ADMET. Senyawa yang diuji meliputi *furanodienone, curdione, germacrone,* dan *curcumeno*l dengan celecoxib sebagai ligan pembanding. Proses docking dilakukan pada protein COX-2 dengan kode PDB ID: 3LN1. Analisis meliputi validasi docking berdasarkan RMSD, *binding affinity*, visualisasi interaksi ligan-reseptor, prediksi ADMET, dan evaluasi *Lipinski's Rule of Five*. Hasil penelitian menunjukkan seluruh senyawa memiliki afinitas pengikatan yang baik, berkisar antara -6,9 hingga -8,3 kcal/mol. Validasi docking menunjukkan nilai RMSD ≤ 2,0 Å yang menunjukkan metode docking valid. Interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif COX-2 melibatkan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Prediksi ADMET menunjukkan seluruh senyawa memiliki profil absorpsi dan distribusi yang baik, tidak dimetabolisme oleh enzim CYP utama, serta memiliki tingkat toksisitas yang relatif aman meskipun berpotensi menyebabkan sensitisasi kulit. Seluruh senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* tanpa pelanggaran. Berdasarkan hasil tersebut, *furanodienone*, dari *Curcuma zedoaria* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor COX-2 dan agen antiinflamasi alami, namun masih memerlukan validasi *in vitro* dan *in vivo.*

Kata kunci: ADMET, antiinflamasi, *Curcuma zedoaria*, COX-2, *molecular docking*.

ABSTRACT

Putry R F G Baumasse (D1B122172). *In Silico Study of Bioactive Compounds from White Turmeric (Curcuma zedoaria) as Anti-Inflammatory Candidates Through Cyclooxygenase (COX-2) Inhibition Using Molecular Docking and ADMET Prediction (Supervised by Nielma Auliah and Siti Nurul Haliza).*

White turmeric (Curcuma zedoaria) is known to contain bioactive compounds with anti-inflammatory potential. This study aimed to analyze the potential of white turmeric's bioactive compounds as COX-2 inhibitor candidates in silico using molecular docking and ADMET predictions. The compounds tested include furanodienone, curdione, germacrone, and curcumenol, with celecoxib as the reference ligand. The docking process was performed on the COX-2 protein with PDB ID: 3LN1. The analysis included docking validation based on RMSD, binding affinity, visualization of ligand-receptor interactions, ADMET prediction, and evaluation of Lipinski's Rule of Five. The results showed that all compounds exhibited good binding affinities, ranging from -6.9 to -8.3 kcal/mol. Docking validation revealed an RMSD value ≤ 2.0 Å, indicating that the docking method was valid. Ligand interactions with amino acid residues in the COX-2 active site involve hydrogen bonds and hydrophobic interactions. ADMET predictions indicate that all compounds have good absorption and distribution profiles, are not metabolized by major CYP enzymes, and have relatively safe toxicity levels, although they have the potential to cause skin sensitization. All compounds meet the criteria of Lipinski's Rule of Five without any violations. Based on these results, furanodienones from Curcuma zedoaria have the potential to be developed as COX-2 inhibitor candidates and natural anti-inflammatory agents; however, they still require in vitro and in vivo validation.

Keywords: *ADMET, anti-inflammatory, Curcuma zedoaria, COX-2, molecular docking.*

UNIVERSITAS MEGAREZKY
UNIMERZ

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**
LEMBAR PENGESAHAN ..... **iii**
LEMBAR PERSETUJUAN ..... **iv**
KATA PENGANTAR ..... **v**
ABSTRAK ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
DAFTR ISI ..... **xii**
DAFTAR TABEL ..... **xiv**
DAFTAR GAMBAR ..... **xv**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xvi**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xvii**
BAB I PENDAHULUAN **1**
A. Latar Belakang **1**
B. Rumusan Masalah **5**
C. Tujuan Penelitian **5**
D. Manfaat Penelitian **6**
BAB II TINJAUAN PUSTAKA **7**
A. Inflamasi **7**
1. Definisi 7
2. Patofisiologi Inflamasi 8
B. Obat Antiinflamasi **9**
1. Klasifikasi Obat Antiinflamasi 9
2. Kelebihan dan Keterbatasan Pengobatan Modern 10
C. Temu Putih **11**
1. Klasifikasi Temu Putih 11
D. Senyawa Aktif Temu Putih **12**
1. Curcumenol 12
2. Germacrone 13
3. Curdione 14
4. Furanodienone 14
E. *Computer-Aided Drug Design* (CADD) **15**
F. Protein Data Bank (PDB) **17**
G. Enzim Target dalam Penelitian (COX-2 Kristal PDB) **17**
H. Ligan Native dan Ligan Pembanding (Celecoxib) **19**

Farmakokinetik In Silico : ADME **21**
I. Toksisitas In Silico **23**
J. Kerangka Konsep **27**
K. Kerangka Teori **28**
BAB III METODE PENELITIAN **29**
A. Jenis dan Desain Penelitian **29**
1. Jenis Penelitian 29
2. Desain Penelitian 29
B. Alat dan Bahan **30**
1. Alat 30
2. Bahan 30
C. Prosedur Penelitian **31**
1. Perangkat 31
2. Preparasi Ligan dan Protein 31
3. Simulasi Docking 32
4. Validasi RSMD 33
5. Visualisasi Hasil Docking 34
6. Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Tanaman 34
7. Lipinski's Rule of Five 34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN **36**
BAB V PENUTUP **60**
DAFTAR PUSTAKA **62**
LAMPIRAN **68**

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Daftar Senyawa Bioaktif Temu Putih (*Curcuma zedoaria*) 37
Tabel 4. 2 Nilai *Binding affinity* (ΔG) 38
Tabel 4. 3 Hasil Validasi RMSD 39
Tabel 4. 4 Visualisasi NV ligan celecoxib terhadap COX-2 40
Tabel 4. 5 Visualisasi senyawa *furanodienone* terhadap COX-2 41
Tabel 4. 6 Visualisasi senyawa *curdione* terhadap COX-2 42
Tabel 4. 7 Visualisasi senyawa *germacrone* terhadap COX-2 43
Tabel 4. 8 Visualisasi senyawa *curcumenol* terhadap COX-2 44
Tabel 4. 9 Hasil Prediksi Absorpsi senyawa bioaktif Temu Putih 44
Tabel 4. 10 Hasil Prediksi distribusi senyawa bioaktif Temu Putih 45
Tabel 4. 11 Hasil Prediksi metabolisme senyawa bioaktif Temu Putih 45
Tabel 4. 12 Hasil Prediksi Ekskresi senyawa bioaktif Temu Putih 46
Tabel 4. 13 Hasil Prediksi Toksisitas senyawa bioaktif Temu Putih 46
Tabel 4. 14 Hasil Prediksi Lipinski's senyawa bioaktif 47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Jalur asam arakidonat yang melibatkan enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) dan lipooksigenase dalam pembentukan prostanoid dan leukotrien. . 8

Gambar 2. 2 *Curcumenol* 13

Gambar 2. 3 *Germacrone* 13

Gambar 2. 4 *Curdione* 14

Gambar 2. 5 *Furanodienone* 15

Gambar 2. 6 Struktur PDB 3LN1 20

Gambar 2. 7 Kerangka Konsep 27

Gambar 2. 8 Kerangka Teori 28

Gambar 4. 1 Struktur tiga dimensi COX-2 (PDB ID: 3LN1, chain B) dengan ligan celecoxib pada situs aktif 36

Gambar 4. 2 Visualisasi validasi re-docking ligan celecoxib pada COX-2 menggunakan PyMOL 39

Gambar 4. 3 Hasil Visualisasi Interaksi Celecoxib 40

Gambar 4. 4 Hasil Visualisasi Interaksi *Furanodienone* 41

Gambar 4. 5 Visualisasi Interaksi Senyawa *Curdione* 42

Gambar 4. 6 Visualisasi Interaksi Senyawa *Germacrone* 43

Gambar 4. 7 Visualisasi senyawa *curcumenol* 43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar struktur reseptor *Cycloooxygenase-2* (PDB ID: 3LN1)..... 68
Lampiran 2. *Native ligand dan ligand redocking* 68
Lampiran 3. Gambar senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* 69
Lampiran 4. Daftar perangkat lunak yang digunakan..... 70

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	KEPANJANGAN
ADMET	*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*
AP-1	*Activator Protein-1*
BBB	*Blood-Brain Barrier*
BM	Berat Molekul
CADD	*Computer-Aided Drug Design*
CYP	*Cytochrome*
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
FDA	*Food and Drug Administration*
HBA	*Hydrogen Bond Aceptor*
HBD	*Hydrogen Bond Donor*
HIA	*Human Intestinal Absroption*
LD50	*Lethal Dose 50*
LogP	*Logarithm of Partition Coefficient*
MAPK	*Mitogen-Activated Protein Kinase*
NF-$_K$B	*Nuclear Factor kappa B*
NETs	*Neutrophil Extracellular Traps*
NSAID	*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*
PDB	*Protein Data Bank*
PDBj	*Protein Data Bank Japan*
PDBe	*Protein Data Bank Europe*

PGE_2	*Prostaglandin E_2*
PGG_2	*Prostaglandin G_2*
PGH_2	*Prostaglandin H_2*
PGI_2	*Prostasiklin (Prostaglandin I_2)*
pkCSM	*Pharmacokinetics – Graph-Based Signatures*
PubChem	*Public Chemical Database*
RCSB PDB	*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank*
RMSD	*Root Mean Square Deviation*
SAR	*Structure–Activity Relationship*
SMILES	*Simplifed Molecular Input Line Entry System*
TNF-α	*Tumor Necrosis Factor-alpha*
TXA_2	*Tromboksan A_2*
UCSF Chimera	*University of California, San Francisco Chimera*
USDA	*United States Department of Agriculture*
wwPDB	*Worldwide Protein Data Bank*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi merupakan pertahanan tubuh yang muncul akibat adanya kerusakan jaringan, infeksi, atau paparan zat asing yang berbahaya. Respon ini berfungsi untuk menghilangkan penyebab kerusakan, membersihkan sel atau jaringan yang mengalami cedera, serta memulai proses perbaikan jaringan. Tanda klinis inflamasi umumnya ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, nyeri, dan gangguan fungsi jaringan. Apabila berlangsung dalam waktu singkat (Hidayatullah, 2020).

Penanganan inflamasi umumnya dilakukan menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Golongan obat ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin sebagai mediator utama proses inflamasi (Maharibe, 2024). Walaupun efektif digunakan untuk mengurangi gejala inflamasi, penggunaan NSAID dalam jangka panjang diketahui dapat menyebabkan berbagai efek samping seperti dispepsia, tukak lambung, perdarahan, gastrointestinal, serta gangguan fungsi ginjal (Idacahyati et al., 2019; Nyoman et al., 2023).

Enzim COX terdiri dari dua isoform utama, yaitu COX-1 berfungsi dalam fungsi fisiologis normal seperti perlindungan mukosa lambung dan pengaturan aliran darah ginjal. sebaliknya COX-2 bersifat lebih *inducible* dan mengalami peningkatan ekspresi pada kondisi inflamasi akibat stimulasi mediator proinflamasi. (Qorib et al., 2022). Penelitian Le et al., (2024) menunjukan bahwa

paparan polutan seperti 3-*bromofluoranthene* menginduksi ekspresi COX-2 melalui jalur MAPK-NFκB pada sel endotel, disertai peningkatan produksi PGE_2 dan disfungsi vaskular (Lee et al., 2024)**.** Berbagai studi *in silico* melaporkan bahwa kurkumin memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap COX-2 sehingga berpotensi sebagai inhibitor selektif (Winardi et al., 2023). Penelitian terkait turunan naproksen-azetidinon juga menunjukan aktivitas antiinflamasi yang menjanjikan (Khan & Mahmood, 2025). Namun, peningkatan selektivitas terhadap COX-2 pada beberapa NSAID dikaitkan dengan meningkatnya risiko kardiovaskular, sehingga mendorong pencarian inhibitor COX-2 berbasis bahan alam dengan profil keamanan yang lebih baik (Khan & Mahmood, 2025).

Temu putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tanaman obat yang telah lama digunakan secara tradisional dan diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, diantaranya flavonoid, terpenoid, saponin, tanin, alkaloid, serta minyak atsiri (Damayanti et al., 2022; Rahmawati et al., 2023). Potensi antiinflamasi temu putih (*Curcuma zedoaria*) telah ditunjukkan melalui berbagai uji empiris, namun mekanisme molekuler interaksi senyawa seskuiterpeniknya dengan enzim COX-2 belum banyak dievaluasi melalui pendekatan in silico. Pendekatan in silico merupakan metode penelitian yang memanfaatkan pemodelan dan simulasi berbasis komputer untuk memprediksi interaksi antara senyawa kandidat dan target biologis, sehingga dapat mempercepat dan mengefisienkan proses penemuan obat sebagai pelengkap studi *in vitro* dan *in vivo*. Dalam konteks ini, *molecular docking* digunakan untuk memperkirakan orientasi ikatan dan

afinitas senyawa terhadap COX-2 sebagai target utama aktivitas antiinflamasi (Khan & Mahmood, 2025).

Senyawa seskuiterpen yang ditemukan dalam *Curcuma zedoaria*, seperti *germacrone, curcumenol, curdione,* dan *furanodienone*, berperan penting dalam aktivitas antiinflamasinya melalui penghambatan enzim COX-2. *Germacrone* dan *curcumenol* telah terbukti memiliki efek antiinflamasi yang signifikan, yang berhubungan dengan modulasi jalur inflamasi dan stres oksidatif. *Curcumenol*, misalnya, berinteraksi dengan jalur NF-κB dan MAPK, yang terlibat dalam pengaturan respons inflamasi, sehingga menjadikannya kandidat yang menarik untuk dievaluasi lebih lanjut sebagai inhibitor COX-2. Penelitian terbaru oleh K. Yang et al., 2023 menunjukkan bahwa *curdione* membantu mengurangi cedera paru pada sepsis dengan menghambat aktivasi platelet serta pembentukan dan infiltrasi neutrofil yang memicu pembentukan neutrophil extracellular traps (NETs), yang memperkuat peran senyawa ini sebagai agen antiinflamasi. Selain itu, *furanodienone,* yang telah terbukti berpotensi dalam modulasi sistem imun, menunjukkan mekanisme antiinflamasi yang dapat mendukung peranannya dalam penghambatan COX-2.

Untuk mengisi *gap* dalam penelitian ini, penggunaan pendekatan in silico, seperti *molecular docking*, diperlukan untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa seskuiterpen tersebut dengan COX-2 secara lebih mendalam, yang dapat mempercepat pengembangan senyawa ini sebagai kandidat obat antiinflamasi alami. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut dengan analisis in silico terhadap

afinitas senyawa-senyawa ini terhadap COX-2 akan memberikan wawasan penting mengenai mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas antiinflamasi.

Selain afinitas terhadap target, keberhasilan suatu senyawa sebagai kandidat obat juga sangat ditentukan oleh profil ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, dan toxicity*) yang menggambarkan perilaku senyawa di dalam tubuh. Prediksi ADMET secara komputasional memungkinkan penilaian awal terhadap potensi penyerapan, distribusi, metabolisme, eliminasi, serta risiko toksisitas. Sejalan dengan itu, penerapan aturan Lipinski *(Lipinski's rule of five)* memberikan gambaran mengenai kelayakan sifat fisikokimia senyawa untuk dikembangkan sebagai obat oral berdasarkan parameter seperti berat molekul, logP, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen (Lipinski et al., 2001; Listyani et al., 2024).

Pendekatan *in silico* khususnya *molecular docking* yang dikombinasikan dengan prediksi parameter ADMET menjadi metode yang efektif dan ekonomis dalam proses skrining awal kandidat obat untuk menilai banyak senyawa potensial sebelum dilakukan pengujian eksperimental yang lebih komplek dan mahal. Beberapa studi telah memanfaatkan strategi ini pada senyawa kurkumin dan turunan naproksen sebagai inhibitor COX-2, namun kajian sistematis mengenai interaksi molekuler dan profil ADMET seskuiterpen *Curcuma zedoaria* sebagai inhibitor COX-2 masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengisi kesenjangan tersebut. (Khan & Mahmood, 2025).

B. Rumusan Masalah

1. Senyawa bioaktif apa saja yang terdapat dalam *Curcuma zedoaria* yang berpotensi sebagai inhibitor COX-2?
2. Bagaimana interaksi senyawa seskuiterpen *Curcuma zedoaria* terhadap enzim COX-2 berdasarkan analisis molecular docking *in silico*?
3. Senyawa seskuiterpen *Curcuma zedoaria* manakah yang memiliki potensi paling baik sebagai inhibitor COX-2 berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan analisis interaksi molekular dibandingkan dengan celecoxib?
4. Bagaimana gambaran sifat ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) serta kelayakan berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* dari senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* sebagai kandidat obat antiinflamasi berdasarkan analisis *in silico***?**

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang terkandung dalam *Curcuma zedoaria* yang berpotensi sebagai inhibitor COX-2
2. Untuk menganalisis interaksi antara senyawa bioaktif *Curcuma Zedoaria* dengan enzim COX-2 melalui metode molecular docking secara *in silico*.
3. Untuk menentukan senyawa sesquiterpen *Curcuma zedoaria* yang memiliki potensi terbaik sebagai inhibitor COX-2 berdasarkan nilai energi bebas ikatan dan interaksi residu asam amino dibandingkan dengan celecoxib sebagai kontrol positif.

4. Untuk mengetahui gambaran sifat ADMET dan kelayakan senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* sebagai kandidat obat oral melalui analisis *in silico*.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

   Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi, dengan menambah informasi ilmiah mengenai potensi senyawa seskuiterpen dari *Curcuma zedoaria* sebagai inhibitor enzim COX-2 melalui pendekatan *in silico*. Selain itu, penelitian ini juga diharapkan dapat memperkuat dasar teoritis terkait pemanfaatan metode *molecular docking* dan prediksi ADMET sebagai metode awal dalam proses penemuan dan pengembangan kandidat obat antiinflamasi.

2. Manfaat Praktis

   Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis sebagai sumber informasi awal dalam pengembangan kandidat obat antiinflamasi berbasis bahan alam, khususnya dari *Curcuma zedoaria*. Hasil penelitian berupa analisis interaksi molekuler, nilai *binding affinity*, serta profil ADMET diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian lanjutan secara eksperimental, baik *in vitro* maupun *in vivo*, dalam rangka pengembangan obat antiinflamasi yang lebih aman dan efektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Inflamasi

1. Definisi

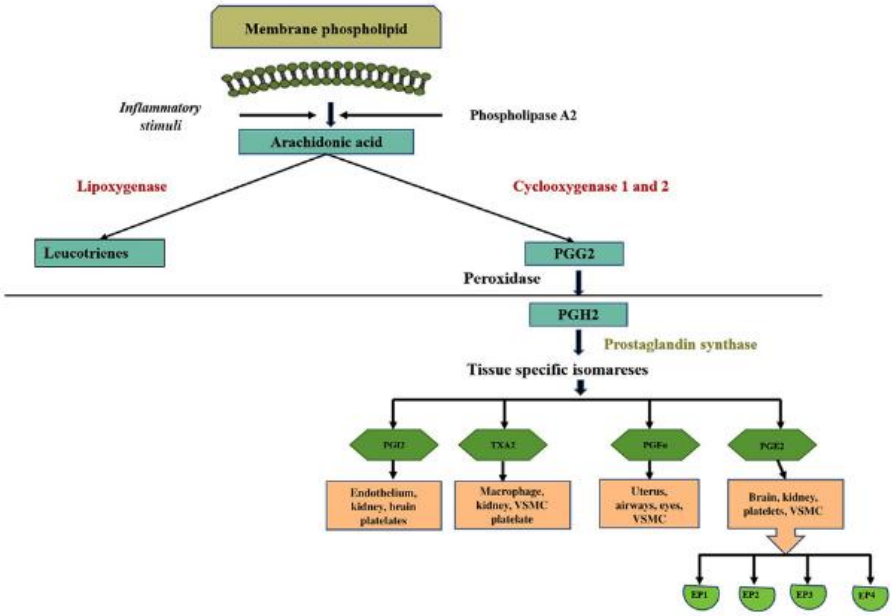
Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang terjadi akibat cedera jaringan, infeksi, maupun paparan zat iritan fisik dan kimia. Kondisi ini ditandai oleh lima tanda utama, yaitu kemerahan (*rubor*), panas (*calor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*) nyeri, dan gangguan fungsi (*functio laesa*) proses inflamasi berperan dalam menghilangkan penyebab cedera, membersihkan sel yang rusak, serta membantu perbaikan jaringan (Hidayatullah, 2020). Jenis Inflamasi (Akut dan Kronis)

Inflamasi akut adalah proses peradangan yang berlangsung dalam waktu relatif singkat, biasanya dalam hitungan jam hingga beberapa hari dengan dominasi inflitrasi neutrofil dan eksudasi protein plasma yang menyebabkan edema; kondisi ini umumnya beresolusi cepat apabila penyebaabnya teratasi (Hidayatullah, 2020).

Sebaliknya, inflamasi kronis berlangsung dalam jangka waktu berminggu minggu hingga berbulan bulan, didominasi oleh makrofag, limfosit, dan sel plasma, serta dapat menyebabkan fibrosis dan kerusakan jaringan yang persisten pada berbagai penyakit degeneratif seperti aterosklerosis dan rheumatoid arthitis, yang banyak melibatkan aktivasi jalur pensinyalan seperti NF-$_K$B (Lee et al., 2024).

2. Patofisiologi Inflamasi

Patofisiologi inflamasi secara garis besar terdiri atas fase vaskular dan fase seluler. Fase vaskular ditandai oleh vasodilatasi arteriola dan peningkatan permeabilitas kapilar yang dimediasi berbaagai mediator, termasuk prostaglandin E_2 (PGE_2) yang disintesis melalui jalur enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan berperan penting dalam timbulnya nyeri, edema, dan gejala inflamasi lain (Qorib et al., 2022).



Gambar 2. 1 Jalur asam arakidonat yang melibatkan enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) dan lipooksigenase dalam pembentukan prostanoid dan leukotrien.

Asam arakidonat yang dilepaskan dari membran fosfolipid dapat dimetabolisme melalui jalur siklooksigenase maupun lipooksigenase sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.1. Jalur siklooksigenase menghasilkan PGG_2 dan PGH_2 yang selanjutnya dikonversi menjadi berbagai prostanoid, termasuk PGE_2 yang berperan penting dalam gejala inflamasi (Sahu et al., 2023).

B. Obat Antiinflamasi

1. Klasifikasi Obat Antiinflamasi

Obat antiinflamasi secara umum dapat diklasifikasikan menjadi tiga golongan utama berdasarkan mekanisme kerja dan indikasi klinisnya, yaitu antiinflamasi steroid, antiinflamasi non sterois (NSAID), dan obat obat lain dengan mekanisme spesifik.

a. Antiinflamasi steroid (glukokortikoid)

Glukokortikoid bekerja pada tahap hulu jalur inflamasi dengan menghambat fosfolipase A_2 melalui induksi lipokrotin-1 (annexin-A1), sehingga mencegah pelepasan asam arakidonat dari membran sel. Selain itu, glukokortikoid menekan ekspresi gen proinflamasi melalui inhibisi faktro transkripsi NF-$_K$B dan AP-1. Mekanisme ini menjadikan glukokortikoid sangat efektif menekan inflamasi, tetapi sekaligus menimbulkan efek imunosupresif, hiperglikemia dan osteoporosis yang membatasi penggunaan jangka panjang (Ingawale & Mandlik, 2020).

b. Antiinflamasi non-steroid (NSAID)

NSAID merupakan lini pertama terapi inflamasi ringan hingga sedang. Mekanisme kerjanya adalah menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin seperti prostaglandin, termasuk E_2 (PGE_2), prostasiklin PGI_2), dan tromboksan A_2 (TXA_2), yang berperan dalam proses inflamasi, nyeri, dan demam. Terdapat dua isoform utama

enzim COX, yaitu COX-1 yang bersifat konstitutif dan berperan dalam proteksi mukosa lambung serta regulasi fungsi fisiologis lain, dan COX-2 yang bersifat inducible dan diekspresikan meningkat pada kondisi inflamasi. Penghambatan selektif terhadap COX-2 menjadi startegi penting dalam pengembangan obat antiinflamasi karena isoform ini berperan dominan dalam produksi prostaglandin proinflamasi pada jaringan yang mengalami cedera atau infeksi (Maharibe, 2024).

2. Kelebihan dan Keterbatasan Pengobatan Modern

Pengobatan modern berbasis NSAID efektif menekan prostaglandin melalui inhibisi enzim COX-1 dan COX-2 hingga sekitar 70–80%, dengan onset 30–60 menit setelah pemberian oral ibuprofen 400 mg serta didukung oleh berbagai uji klinis dan pedoman terapi nyeri serta inflamasi akut, ketersediaannya luas dan respons klinisnya cepat sehingga mampu menurunkan morbiditas terkait inflamasi dalam 24 jam pertama (Maharibe, 2024).

Namun, penggunaan NSAID tetap memiliki keterbatasan berupa risiko efek samping gastrointestinal seperti dispepsia, tukak, dan perdarahan saluran cerna akibat penurunan proteksi mukosa lambung (Idacahyati et al., 2019). potensi nefrotoksisitas terutama pada lansia karena gangguan prostaglandin ginjal (Nyoman et al., 2023). serta peningkatan risiko kardiovaskular pada beberapa NSAID selektif COX-2 (Maharibe, 2024). Selain itu, biaya terapi jangka panjang relatif lebih

tinggi sehingga dapat memengaruhi aksesibilitas pada sebagian masyarakat (Idacahyati et al., 2019).

C. Temu Putih

1. Klasifikasi Temu Putih

Temu putih (*Curcuma zedoaaria)* adalah tanaman rimpang yang banyak tumbuh di wilayah tropis termasuk Indonesia, dengan rimpang yang menjalar di bawah tanah dan mampu membentuk tunas serta akar baru pada tiap ruas (Rahmawati et al., 2023). Daunnya tunggal, berbentuk lonjong dengan ujung meruncing dan pangkal membulat, bertulang menyirip halus, dan tanaman dapat tumbuh ±2 meter, dengan batang semu bertekstur lunak, berwarna hijau dengan garis keunguan serta permukaan berambut halus (Rahmawati et al., 2023).

secara taksonomi temu putih diklasifikasikan sebagai berikut (USDA, n.d.) :

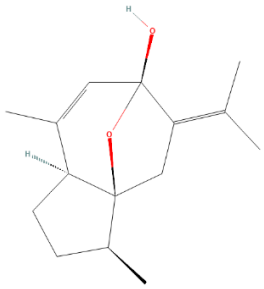
Tingkatan		**Klasifikasi**
Kingdom	:	Plantae
Divisi	:	Magnoliophyta
Kelas	:	Liliopsida
Ordo	:	Zingiberales
Famili	:	Zingiberaceae
Genus	:	Curcuma
Spesies	:	*Curcuma zedoaria* Rosc.

D. Senyawa Aktif Temu Putih

Genus *Curcuma* mengandung berbagai senyawa bioaktif, terutama golongan seskuiterpen, yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi melalui modulasi mediator inflamasi, dan salah satu spesiesnya, temu putih *(Curcuma zedoaria*), yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi (Rahmawati et al., 2023; Yuandani et al., 2021). Beberapa senyawa sesquiterpen utama yang relevan dengan penelitian ini adalah *curcumenol*, *germacrone*, *curdione*, dan *furanodioenone* :

1. Curcumenol

Curcumenol merupakan salah satu senyawa seskuiterpen utama rimpang *Curcuma zedoaria* yang dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi kuat. Penelitian menunjukkan bahwa *curcumenol* dapat menekan respons inflamasi sel, melalui penghambatan jalur pensinyalan NF-κB dan MAPK, sehingga menurunkan produksi mediator inflamasi sel dan memberikan efek protektif pada model osteoartritis hewan (X. Yang et al., 2022). Studi lain juga melaporkan bahwa *curcumenol* memperbaiki kondisi inflamasi jaringan melalui inhibisi jalur TNF-α/NF-κB baik pada uji sel maupun hewan, sehingga potensi sebagai kandidat antiinflamasi alami (X. Yang et al., 2022).

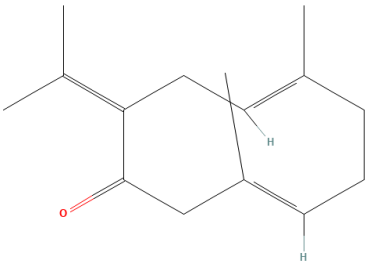


Gambar 2. 2 *Curcumenol*

Sumber : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/167812

2. Germacrone

Germacrone adalah seskuiterpen lain yang ditemukan dalam rimpang temu putih dan diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi serta imunomodulator. Studi eksperimental menunjukkan bahwa germacrone dapat memperbaiki kondisi artritis dengan menyeimbangkan respons imun Th1/Th2 dan menekan aktivasi jalur NF-κB yang berperan penting dalam produksi sitokin proinflamasi (Wang et al., 2019). Selain itu, *germacrone* dilaporkan mampu mengurangi kerusakan neurologis pada model cedera otak melalui modulasi inflamasi dan stres oksidatif, menunjukkan spektrum aktivitas biologis yang luas (Zhuang et al., 2021).

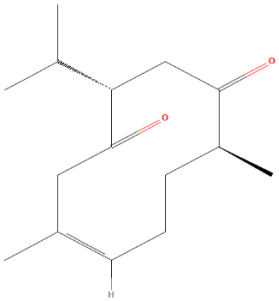


Gambar 2. 3 *Germacrone*

Sumber : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6436348

3. *Curdione*

Curdione merupakan komponen bioaktif yang berkontribusi terhadap aktivitas antiinflamasi temu putih melalui mekanisme molekuler yang spesifik. Senyawa ini dilaporkan mampu mengurangi respon inflamasi dengan menghambat pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs), yang berperan penting dalam pengembangan peradangan, serta menurunkan aktivasi neutrofil. Hal ini menunjukkan potensi *curdione* sebagai agen antiinflamasi yang bekerja melalui pengaturan sistem imun dan penghambatan rekrutmen neutrofil, tanpa menargetkan secara langsung enzim COX-2 atau produksi prostaglandin (K. Yang et al., 2023). Selain itu, *curdione* juga memiliki aktivitas terhadap kanal ion tertentu yang berperan dalam regulasi respon seluler terhadap rangsangan inflamasi (Zhu et al., 2020).



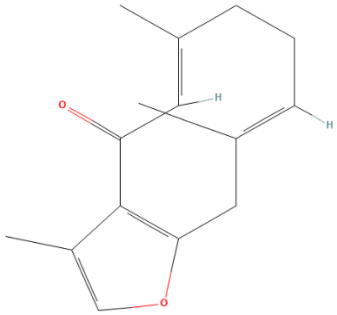
Gambar 2. 4 *Curdione*

Sumber : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14106072

4. *Furanodienone*

Furanodienone merupakan salah satu seskuiterpen aktif dalam genus Curcuma yang dilaporkan memiliki aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi. kajian farmakologi menunjukkan bahwa senyawa ini

berperan dalam regulasi respons imun dan modulasi mediator inflamasi melalui pengaruh terhadap jalur pensinyalan seluler yang berkaitan dengan proses inflamasi kronis (Yuandani et al., 2021).



Gambar 2. 5 *Furanodienone*

Sumber : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6506548

Keempat senyawa sesquiterpen ini dipilih sebagai kandidat ligan untuk diuji secara in silico terhadap COX-2.

E. *Computer-Aided Drug Design* (CADD)

Computer-Aided Drug Design (CADD) merupakan pendekatan berbasis komputasi yang digunakan untuk menilai interaksi antara ligan dan protein target sebelum dilakukan pengujian di laboratorium, sehingga proses penelitian menjadi lebih efisien dari segi waktu dan biaya (Muchtadiri et al., 2018). Salah satu metode utama dalam CADD adalah *molecular docking*, yang bertujuan memprediksi cara ligan berikatan pada situs aktif protein serta mengidentifikasi berbagai interaksi non kovalen yang terjadi, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya lemah lainnya (Rosyiidah et al., 2023).

Dalam pelaksanaan docking, protein dan ligan harus dipersiapkan terlebih dahulu. Molekul air dan residu yang tidak relevan dihilangkan, atom hidrogen polar

ditambahkan, dan struktur ligan dioptimasi hingga mencapai energi terendah. Ruang pencarian ligan kemudian dibatasi dengan *grid box* yang ditempatkan pada situs aktif protein sebagai fokus area pengikatan (Aziz et al., 2022; Frimayanti et al., 2021).

Parameter validasi docking umumnya meliputi nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan energi ikatan bebas (ΔG). RMSD digunakan untuk membandingkan posisi ligan hasil docking dengan posisi ligan referensi kristalografi; nilai RMSD ≤ 2Å menunjukkan bahwa hasil docking dapat dianggap valid karena posisi ligan mendekati konformasi eksperimen sehingga prediksi interaksi dinilai dapat dipercaya (Frimayanti et al., 2021). Sementara itu, energi ikatan bebas (ΔG) menggambarkan stabilitas kompleks ligan–protein, di mana semakin negatif nilai ΔG menunjukkan interaksi yang semakin kuat dan potensi aktivitas biologis ligan yang lebih tinggi (Hakiki et al., 2024).

Analisis hasil docking mencakup pengamatan jenis ikatan yang terbentuk, residu residu protein yang terlibat dalam interaksi, serta visualisasi kompleks ligan–protein dalam bentuk 2D maupun 3D menggunakan perangkat lunak seperti PyMOL atau Discovery Studio untuk memahami kemungkinan mekanisme kerja ligan pada level molekuler (Hakiki et al., 2024). Dengan demikian, CADD menyediakan dasar ilmiah yang kuat untuk mengevaluasi kelayakan ligan sebagai kandidat obat potensial sebelum dilanjutkan ke tahap pengujian laboratorium yang lebih lanjut. Sebagai prasyarat penting, penerapan CADD memerlukan ketersediaan struktur tiga dimensi protein target yang akurat dan terstandarisasi, yang salah satunya dapat diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB).

F. Protein Data Bank (PDB)

Salah satu sumber utama untuk memperoleh struktur tiga dimensi protein yang dibutuhkan dalam studi CADD dan *molecular docking* adalah Protein Data Bank (PDB). PDB merupakan arsip digital terbuka yang menyimpan data struktur biomolekul tiga dimensi (3D) sejak tahun 1971 dan saat ini memuat lebih dari 155.000 struktur atomik protein, DNA, dan RNA yang ditentukan melalui teknik *X-ray crystallography*, *nuclear magnetic resonance*, dan *three-dimensional electron microscopy*, serta dikelola secara global oleh konsorsium Worldwide PDB (wwPDB), termasuk RCSB PDB, PDBj, dan PDBe, dengan menerapkan prinsip FAIR agar data dapat ditemukan, diakses, dan digunakan kembali secara luas (Goodsell et al., 2020).

Struktur yang tersimpan di PDB mencakup berbagai protein target, ligan seperti kofaktor, inhibitor, dan obat yang disetujui FDA, serta kompleks protein–ligan yang menyediakan informasi koordinat atomik secara lengkap. Data ini sangat penting dalam *structure-guided drug discovery* karena memungkinkan analisis rinci terhadap situs pengikatan dan interaksi molekuler; dalam penelitian ini, PDB digunakan sebagai sumber struktur tiga dimensi enzim COX-2 dan ligan pembanding yang menjadi dasar simulasi *molecular docking* (Goodsell et al., 2020).

G. Enzim Target dalam Penelitian (COX-2 Kristal PDB)

1. Peran Enzim siklooksigenase

Enzim siklooksigenase atau cyclooxygenase (COX) berperan penting dalam metabolisme asam arakidonat menjadi berbagai mediator lipid,

terutama prostaglandin. Prostaglandin memiliki fungsi biologis yang luas, antara lain dalam modulasi proses inflamasi, nyeri, dan demam. COX memiliki dua isoform utama: COX-1 diekspresikan secara konstitutif untuk fungsi fisiologis normal, dan COX-2 diekspresinya meningkat pada kondisi patologis seperti inflamasi dan kerusakan jaringan (Chahal et al., 2023).

2. Regulasi dan fungsi COX-2 dalam inflamasi

COX-2 umumnya diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi seperti sitokin, faktor pertumbuhan, serta endotoksin. Peningkatan ekspresi enzim ini menyebabkan produksi prostaglandin meningkat, terutama prostaglandin E_2 (PGE_2), yang berperan dalam vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, serta sensitisasi reseptor nyeri pada jaringan yang mengalami peradangan. Oleh karena itu, aktivitas COX-2 memiliki peran sentral dalam proses patofisiologi inflamasi dan gejala klinis yang menyertainya (Sahu et al., 2023).

3. Mekanisme katalik COX-2

COX-2 merupakan enzim homodimer yang terletak pada membran retikulum endoplasma dan membran nuklear. Enzim ini memiliki dua aktivitas katalitik utama, yaitu aktivitas siklooksigenase dan aktivitas peroksidase. Pada tahap pertama, asam arakidonat mengalami reaksi oksigenasi sehingga terbentuk prostaglandin G_2 (PGG_2). Selanjutnya, PGG_2 akan direduksi menjadi prostaglandin H_2 (PGH_2) melalui aktivitas peroksidase. PGH_2 kemudian menjadi prekursor bagi berbagai

prostaglandin dan tromboksan yang berperan dalam berbagai respon fisiologis dan patologis (Blobaum & Marnett, 2007).

4. Perbedaan struktural COX-1 dan COX-2

Perbedaan struktur antara COX-1 dan COX-2 menjadi dasar penting dalam pengembangan inhibitor selektif. COX-2 memiliki kantong aktif yang relatif lebih luas dibandingkan COX-1, sehingga memungkinkan pengikatan molekul inhibitor dengan ukuran dan substituen tertentu secara lebih selektif. Karakteristik struktural ini dimanfaatkan dalam pengembangan obat antiinflamasi modern yang menargetkan COX-2 dengan tujuan menekan produksi prostaglandin proinflamasi tanpa mengganggu fungsi fisiologis yang dimediasi oleh COX-1 (Sahu et al., 2023).

5. COX-2 sebagai target desain obat dan studi in silico

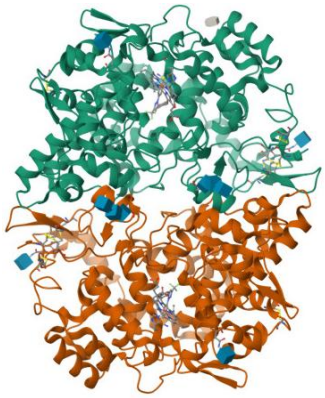
COX-2 menjadi salah satu target utama dalam pengembangan obat antiinflamasi. Berbagai penelitian memanfaatkan pendekatan berbasis komputasi seperti molecular docking untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa kandidat dengan situs aktif COX-2, sehingga dapat diprediksi potensi aktivitas inhibitor suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian eksperimental yang lebih mahal dan kompleks (Chahal et al., 2023).

H. Ligan Native dan Ligan Pembanding (Celecoxib)

Celecoxib merupakan inhibitor selektif COX-2 yang telah lama digunakan untuk terapi rheumatoid arthritis dan osteoarthritis, dengan efek antiinflamasi dan analgetik. Berbagai uji klinis menunjukkan bahwa celecoxib efektif mengurangi

nyeri dan peradangan dengan profil tolerabilitas gastrointestinal yang lebih baik dibanding beberapa NSAID nonselektif. Meskipun demikian, penggunaan celecoxib tetap memerlukan kehati-hatian karena, seperti NSAID lain, obat ini berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular tergantung dosis (Krasselt & Baerwald, 2019). Berdasarkan profil selektivitasnya terhadap COX-2 dan bukti klinis yang luas, celecoxib banyak digunakan sebagai obat pembanding dalam studi pra-klinik maupun in silico yang mengevaluasi kandidat inhibitor COX-2 baru. Dalam penelitian ini, celecoxib digunakan sebagai ligan pembanding pada analisis docking terhadap COX-2 untuk menilai potensi empat seskuiterpen utama dari temu putih.

6. Struktur 3D dan Residu Asam Amino Situs Aktif COX-2



Gambar 2. 6 Struktur PDB 3LN1

Sumber : https://www.rcsb.org/structure/3LN1

Struktur tiga dimensi enzim COX-2 dalam penelitian ini diperoleh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 3LN1. Struktur ini digunakan untuk mengetahui lokasi situs aktif serta sebagai dasar dalam proses *molecular docking.*

Situs aktif COX-2 tersusun atas residu asam amino yang memiliki posisi tertentu dalam struktur protein. Setiap residu dituliskan menggunakan kode tiga huruf dan nomor urutan, seperti TYR385 dan SER530, yang digunakan untuk menunjukkan lokasi interaksi antara ligan dan protein.

Beberapa residu yang sering dilaporkan terlibat dalam interaksi pada COX-2 antara lain Arg120, Tyr355, Tyr385, Ser530, serta Val523, meskipun keterlibatan residu dapat bervariasi tergantung pada jenis ligan dan kondisi struktur protein (Chahal et al., 2023; Hakiki et al., 2024).

Farmakokinetik In Silico : ADME

Penilaian farmakokinetik in silico ADME (*absorption, distribution*, *metabolism, excretion*) digunakan untuk memprediksi perilaku senyawa didalam tubuh sebelum uji eksperimental, sehingga mempercepat dan mengefisienkan proses penemuan obat. Dalam penelitian berbasis bahan alam, pkCSM banyak dimanfaatkan untuk menghitung parameter fisikokimia *drug likness*, serta kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral (Indrasari et al., 2022).

Salah satu acuan utama dalam interpretasi hasil pkCSM adalah Lipinski's Rule of Five, yang menyatakan bahwa senyawa dengan peluang bioavailabilitas oral yang baik umumnya tidak melanggar lebih dari satu dari kriteria berikut : (Hakiki et al., 2024).

1. BM <500 dalton

   Molekul dengan BM terlalu besar akan lebih sulit berdifusi melewati membran biologis dan sehingga cenderung memiliki permeabilitas dan bioavailabilitas oral yang rendah

2. HBD ≤ 5 dan HBA ≤ 10

   Donor ikatan hidrogen (HBD) ≤ 5 dan akseptor ikatan hidrogen (HBA) ≤ 10, yang mencakup gugus O-H dan N-H pada donor ikatan hidrogen serta atom O atau N pada akseptor, dapat meningkatkan polaritas molekul secara keseluruhan. Molekul yang terlalu polar akan mengalami kesulitan dalam menembus lapisan lipid membran sel, yang menghambat penetrasi dan mengurangi penyerapan oral.

3. LogP ≤5

   LogP menggambarkan tingkat lipofilisitas senyawa. Nilai logP yang terlalu tinggi menunjukkan molekul terlalu lipofilik dan cenderung terperangkap di membran dengan kelarutan rendah, sedangkan logP yang terlalu rendah menunjukkan molekul terlalu hidrofilik dan sulit menembus membran; kedua kondisi ini dapat menurunkan bioavailabilitas

Farmakokinetik *in silico* : abrorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME) digunakan untuk memprediksi perilaku senyawa dalam tubuh sebelum dilakukan uji eksperimental. Dalam prediksi ini beberapa paramater yang perlu diperhatikan :

1. Absorpsi

   Absorpsi menggambarkan kemampuan senyawa diserap dari saluran cerna dan mencapai sirkulasi sistemik, yang umumnya dinilai melalui parameter seperti absorpsi gastrointestinal dan bioavailabilitas oral (Hakiki et al., 2024).

2. Distribusi

   Distribusi berkaitan dengan sebaran senyawa dari darah ke jaringan, termasuk kemampuan menembus blood–brain barrier (BBB). (Indrasari et al., 2022).

3. Metabolisme

   Metabolisme terutama melibatkan enzim hati, khususnya keluarga sitokrom P450 (CYP), yang menentukan kecepatan biotransformasi dan potensi interaksi obat (Hakiki et al., 2024).

4. Ekskresi

   Ekskresi menggambarkan eliminasi senyawa dan metabolitnya dari tubuh, terutama melalui ginjal dan empedu, yang berkaitan dengan parameter seperti *clearance* dan potensi akumulasi (Hakiki et al., 2024).

I. Toksisitas In Silico

Toksisitas *in silico* merupakan pendekatan komputasi untuk memprediksi potensi efek samping suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya sebelum dilakukan pengujian *in vitro* maupun *in vivo* (Listyani et al., 2024). Pendekatan ini digunakan untuk meperkirakan berbagai aspek keamanan, seperti toksisitas akut, risiko karsinogenisitas dan mutagenisitas, serta toksisitas organ -spesifik, seklaigus dikaitkan dengan parameter farmakokinetik (ADMET) (Listyani et al., 2024)**.** Secara prinsip, metode toksisitas *in silico* memanfaatkan hubungan struktur-aktivitas, di mana fitur tertentu dari struktur kimia, termasuk keberadaan struktural alert, dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya efek toksik, sehingga dapat

digunakan sebagai dasar penyaringan awal dan perancangan modifikasi struktur senyawa (Listyani et al., 2024).

1. LD50

    Toksisitas akut menggambarkan efek toksik yang muncul dalam waktu relatif singkat setelah pemberian satu kali dosis atau beberapa dosis dalam periode pendek (Inayah et al., 2024). Dalam toksikologi, salah satu parameter yang paling umum digunakan untuk mendeskripsikan toksisitas akut adalah LD50 (*Lethal dose* 50), yaitu dosis yang diperkirakan menyebabkan kematian pada 50% populasi hewan uji (Inayah et al., 2024). Dalam pendekatan *in silico,* nilai LD50 dapat diprediksi menggunakan model hubungan struktur–aktivitas kuantitatif yang dikembangkan dari data toksisitas akut berbagai senyawa, serta diimplementasikan dalam web server seperti ProTox-II atau pkCSM yang menerima input struktur molekul dan menghasilkan estimasi nilai LD50 beserta kategori kelas bahaya (Inayah et al., 2024).

    Prediksi LD50 secara *in silico* kemudian dimanfaatkan untuk mengelompokkan senyawa ke dalam kategori toksisitas tertentu dan menilai margin keamanan awal, sehingga senyawa dengan prediksi toksisitas akut sangat tinggi dapat dieliminasi lebih dini, sedangkan senyawa dengan nilai LD50 yang lebih tinggi (toksisitas akut lebih rendah) dapat diprioritaskan untuk kajian lebih lanjut (Inayah et al., 2024).

2. Toksisitas Kulit

Toksisitas kulit merujuk pada potensi suatu senyawa menimbulkan efek merugikan pada jaringan kulit, seperti iritasi, korosi, atau sensitisasi (Hakiki et al., 2024). Dalam pemodelan in silico, potensi toksisitas kulit diperkirakan berdasarkan gabungan sifat fisikokimia senyawa misalnya lipofilisitas, ukuran molekul, dan kemampuan menembus lapisan kulit serta adanya structural alert yang diketahui berkaitan dengan reaksi merugikan pada kulit (Hakiki et al., 2024). Berbagai platform prediksi ADMET menyediakan parameter terkait permeabilitas kulit (seperti log Kp) maupun risiko iritasi, yang dapat digunakan sebagai dasar penyaringan awal sebelum dilakukan uji iritasi atau sensitisasi secara eksperimental (Hakiki et al., 2024).

Informasi ini penting baik untuk aspek keamanan maupun pengembangan bentuk sediaan, karena senyawa dengan permeabilitas kulit sangat tinggi berpotensi meningkatkan pajanan sistemik melalui rute topikal, sedangkan senyawa dengan permeabilitas terlalu rendah mungkin kurang sesuai untuk dikembangkan sebagai sediaan transdermal (Hakiki et al., 2024).

3. Hepatoksisitas

Hepatotoksisitas menggambarkan potensi suatu senyawa menimbulkan kerusakan pada hati sebagai organ utama metabolisme dan detoksifikasi obat (Hakiki et al., 2024). Dalam konteks in silico, risiko hepatotoksisitas diprediksi berdasarkan kombinasi informasi struktur kimia,

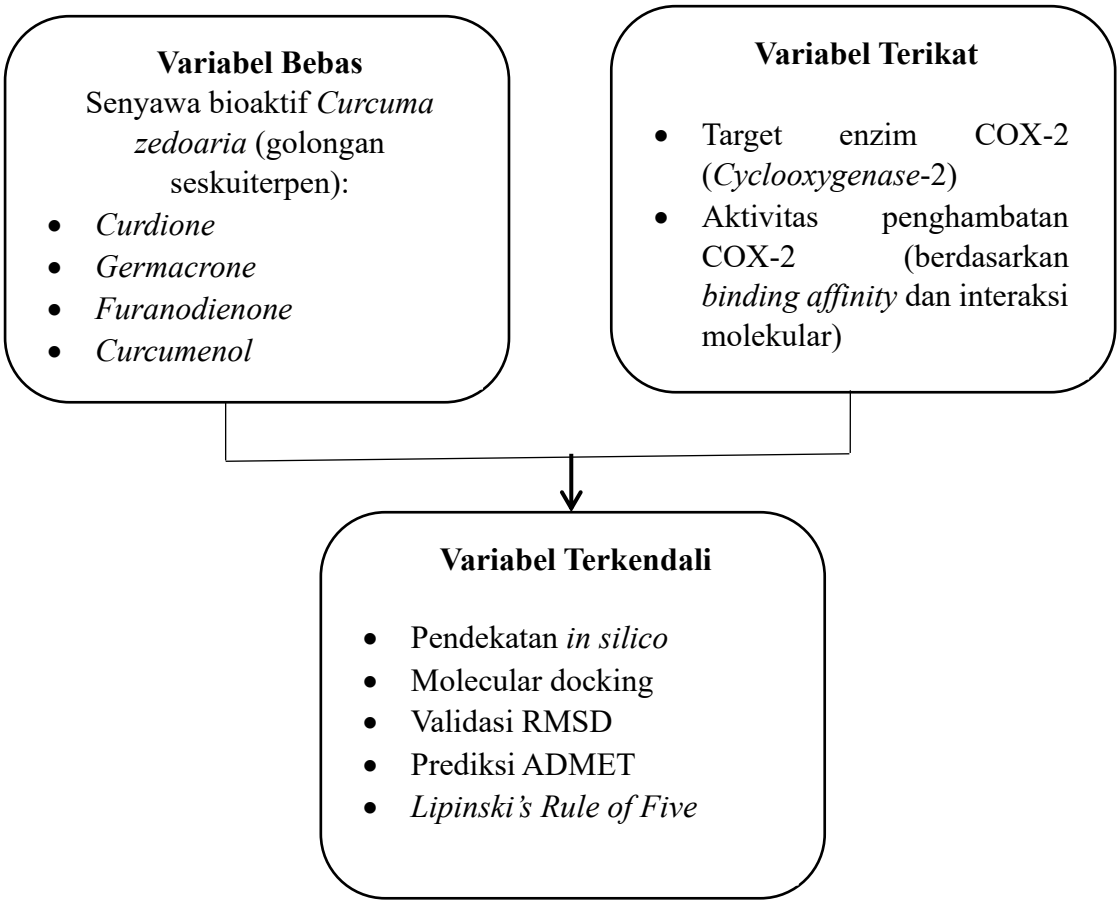
dugaan jalur metabolisme, serta data toksikologi historis senyawa serupa yang diimplementasikan dalam model ADMET komputasi (Hakiki et al., 2024). Berbagai server prediksi ADMET dapat mengklasifikasikan senyawa sebagai berpotensi hepatotoksik atau tidak, atau memberikan probabilitas tertentu terjadinya cedera hati, sehingga senyawa dengan risiko tinggi dapat dieliminasi atau dimodifikasi sejak tahap awal desain (Hakiki et al., 2024). Keberadaan gugus reaktif yang berpotensi membentuk metabolit toksik atau berikatan kovalen dengan protein hati sering kali diidentifikasi sebagai *structural alert* yang meningkatkan risiko kerusakan hepatik (Hakiki et al., 2024). Dengan demikian, pemodelan hepatotoksisitas secara in silico membantu menurunkan kemungkinan kegagalan pengembangan obat pada fase lanjut akibat masalah toksisitas hati, sekaligus mengarahkan upaya optimasi struktur untuk memperoleh kandidat dengan profil keamanan hepatik yang lebih baik (Hakiki et al., 2024).

4. Ames Test

Mutagenisitas dan karsinogenisitas mencerminkan kemampuan senyawa untuk merusak materi genetik serta memicu perkembangan kanker. Pada metode *in silico*, risiko ini diprediksi melalui analisis hubungan struktur-aktivitas (SAR) dan data toksikologi, sehingga memungkinkan estimasi potensi senyawa menyebabkan kerusakan DNA atau mutasi genetik terkait karsinogenesis. Secara konvensional, mutagenisitas dievaluasi dengan uji Ames menggunakan strain bakteri mutan untuk mendeteksi induksi mutasi oleh senyawa; dalam pendekatan komputasional,

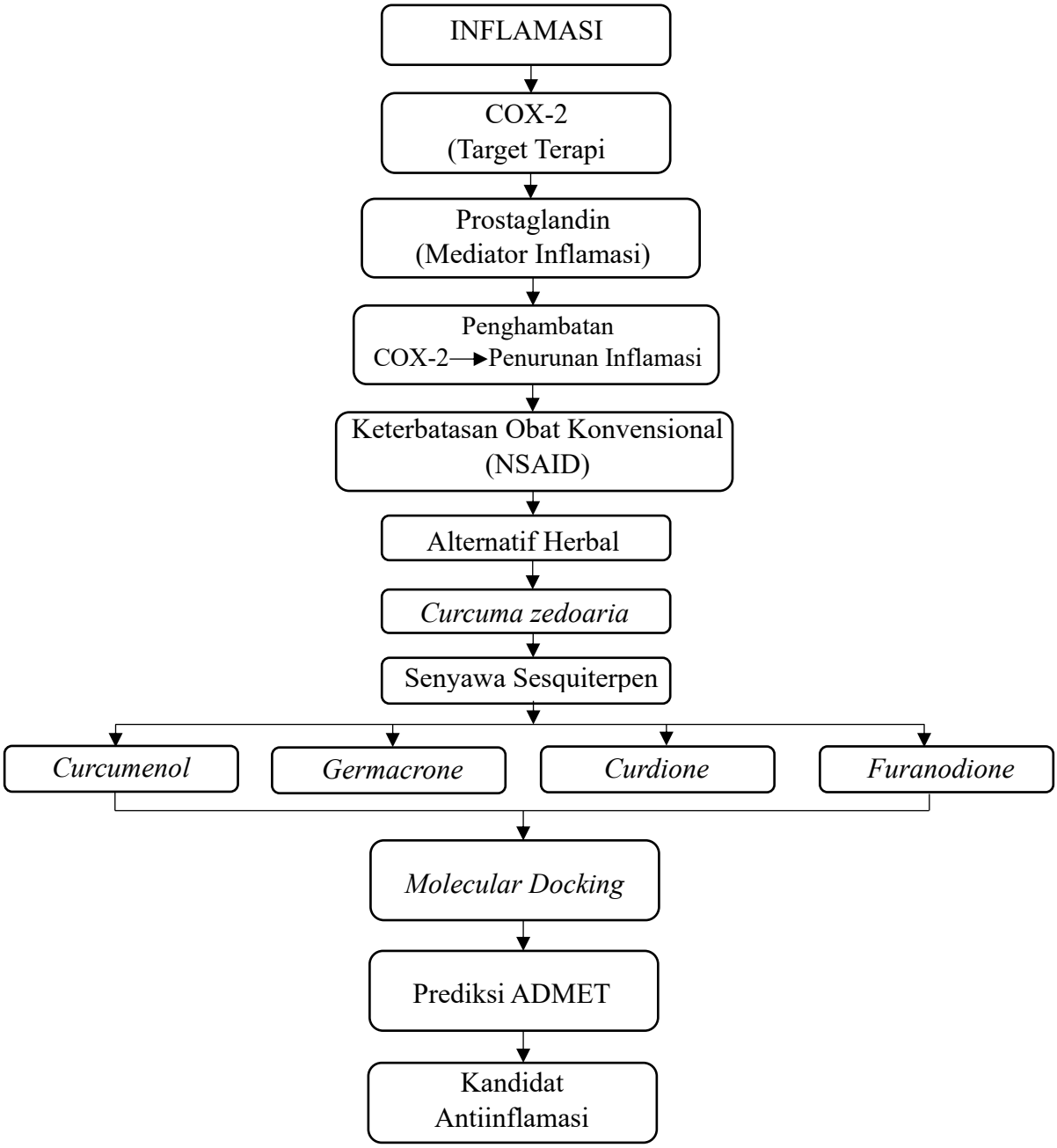
parameter setara dengan hasil Ames test dapat dihitung secara *in silico* sebagai langkah skrining awal untuk menilai keamanan senyawa dalam prediksi ADMET (Anastasya et al., 2023).

J. Kerangka Konsep



Gambar 2. 7 Kerangka Konsep

K. Kerangka Teori



Gambar 2. 8 Kerangka Teori

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian

1. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental berbasis komputasi (*in silico*) dengan pendekatan *molecular docking*. Penelitian dilakukan secara simulasi menggunakan perangkat lunak komputer untuk menganalisis interaksi antara senyawa bioaktif temu putih (*Curcuma zedoaria*) dengan enzim target, yaitu siklooksigenase-2 (COX-2).

2. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah desain komparatif. Penelitian dilakukan dengan membandingkan nilai energi ikatan (*binding affinity*) serta pola interaksi molekuler antara beberapa senyawa uji dengan enzim COX-2, dan menjadikan celecoxib sebagai ligan pembanding (kontrol positif).

Tahapan penelitian yaitu :

a. Identifikasi dan pengambilan struktur tiga dimensi enzim COX-2 dari Protein Data Bank (PDB)
b. Pengambilan struktur ligan dan kode SIMELS dari database PubChem.
c. Simulasi *molecular docking* untuk mengetahui nilai energi ikatan.
d. Visualisasi dan analisis interaksi residu asam amino pada sisi aktif reseptor menggunakan *BIOVIA Discovery Studio*.
e. Prediksi parameter ADMET menggunakan situs pkCSM

f. Uji kelayakan senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* menggunakan situs pkCSM

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini berupa laptop ASUS VivoBook 14. Perangkat lunak yang digunakan meliputi AutoDock Vina, UCSF Chimera 1.19, PyMOL, dan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2021. Selain itu, digunakan web server yaitu PubChem untuk pengambilan struktur senyawa dan kode SMILES, RCSB PDB untuk pengambilan reseptor, serta pkCSM untuk prediksi ADMET & *Lipinski's Rule of Five*.

2. Bahan

Bahan penelitian berupa struktur tiga dimensi protein target dan senyawa uji yang diperoleh dari database daring. Protein target yang digunakan adalah reseptor siklooksigenase-2 (COX-2) yang berikatan dengan celecoxib, dengan kode PDB: 3LN1, yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank dalam format .pdb untuk proses molecular docking.

Senyawa uji meliputi *curcumenol* ($C_{15}H_{22}O_2$), *curdione* ($C_{15}H_{24}O_2$), *furanodienone* ($C_{15}H_{18}O_2$), *germacrone* ($C_{15}H_{22}O$) sebagai senyawa seskuiterpen bioaktif dalam temu putih (*Curcuma Zedoaria*). Struktur masing-masing senyawa diperoleh dari PubChem dalam bentuk struktur tiga dimensi dan kode SMILES.

C. Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Secara umum, tahapan penelitian meliputi penyiapan perangkat dan perangkat lunak, preparasi ligan dan protein, simulasi docking, validasi RMSD visualisasi interaksi ligan-protein, serta prediksi ADMET dan evaluasi berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*

1. Perangkat

Perangkat keras yang digunakan berupa laptop Asus Vivobook A1404VA dengan spesifikasi prosesor intel Core i3 generasi ke-13, memori 8 GB, dan sistem operasi Windows 11. Perangkat lunak yang digunakan meliputi AutoDock Vina untuk simulasi *molecular docking*, UCSF Chimera 1.19 untuk preparasi ligan dan protein, serta BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 untuk visualisasi interaksi molekul.

2. Preparasi Ligan dan Protein

Struktur protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang diperoleh dari basis data RCSB Protein Data Bank (PDB) dengan kode 3LN1 (https://www.rcsb.org/structure/3LN1). File berformat .pdb yang diunduh kemudian dipreparasi melalui beberapa tahapan, yaitu penghapusan molekul air, pemisahan *ligan native* (celecoxib), serta penambahan atom hidrogen yang diperlukan untuk stabilitas struktur. Selanjutnya dilakukan identifikasi dan penentuan sisi aktif reseptor sebagai lokasi pengikatan ligan sebelum proses molecular docking dilaksanakan.

Senyawa bioaktif yang digunakan meliputi *curcumenol, curdione, furanodienone*, dan *germacrone* yang merupakan komponen aktif dari tanaman *Curcuma zedoaria*. Seluruh struktur senyawa diperoleh dalam bentuk kode SMILES dan model tiga dimensi dari database PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Struktur ligan selanjutnya dikonversi dan dilakukan proses minimisasi energi sebelum disimpan dalam format pdbqt untuk keperluan analisis docking.

3. Simulasi Docking

Simulasi *molecular docking* pada penelitian ini dilakukan terhadap reseptor siklooksigenase-2 (COX-2) dengan kode PDB: 3LN1 yang diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB). Proses docking dilakukan menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera 1.19 yang terintegrasi dengan AutoDock Vina sebagai mesin docking. Struktur protein COX-2 terlebih dahulu dipreparasi melalui penghapusan molekul air, pemisahan ligan asli (celecoxib), serta penambahan atom hidrogen dan muatan yang diperlukan untuk menjaga stabilitas struktur. Penentuan sisi aktif reseptor didasarkan pada lokasi pengikatan *ligan native* pada struktur kristal COX-2–celecoxib.

Senyawa uji yang digunakan merupakan komponen bioaktif dari *Curcuma zedoaria*, yaitu *curcumenol, curdione, furanodienone,* dan *germacrone,* dengan celecoxib berperan sebagai kontrol positif. Area *grid box* ditetapkan mengelilingi sisi aktif ligan alami pada struktur protein. Setiap ligan didocking untuk menghasilkan beberapa pose (posisi ikatan),

kemudian dipilih pose dengan nilai energi ikatan *(docking score)* paling rendah atau paling negatif sebagai representasi kompleks paling stabil. Nilai *docking score* tersebut digunakan untuk menilai kekuatan dan stabilitas interaksi antara ligan dan reseptor COX-2.

4. Validasi RSMD

Validasi metode *molecular docking* dilakukan untuk memastikan bahwa sistem dan parameter yang digunakan mampu menghasilkan hasil yang akurat serta dapat mereproduksi posisi *ligan native* dengan baik. Pada penelitian ini, validasi dilakukan terhadap reseptor siklooksigenase-2 (COX-2) dengan kode PDB 3LN1 melalui proses *redocking.* Tahapan *redocking* dilakukan dengan memisahkan ligan asli (celecoxib) dari struktur protein, kemudian mendocking ulang ligan tersebut ke sisi aktif reseptor menggunakan parameter grid dan pengaturan docking yang sama seperti pada ligan uji.

Hasil *redocking* dianalisis dengan membandingkan posisi ligan hasil docking terhadap ligan asli pada struktur kristal menggunakan perangkat lunak PyMOL. Nilai RMSD menggambarkan perbedaan posisi antara ligan hasil simulasi dan ligan referensi. Metode docking dinyatakan valid apabila nilai RMSD $\leq$ 2 Å, yang menunjukkan bahwa posisi ligan hasil *redocking* tidak berbeda signifikan dari posisi aslinya, sehingga parameter yang digunakan dapat diterapkan untuk simulasi docking senyawa uji.

5. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil docking dilakukan untuk melihat interaksi antara ligan dengan reseptor siklooksigenase-2 (COX-2). Struktur protein dipreparasi menggunakan UCSF Chimera, sedangkan hasil docking dari AutoDock Vina divisualisasikan menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer* 2021. Pose terbaik dipilih berdasarkan nilai energi ikatan (*binding affinity)* yang paling negatif, yang menunjukkan interaksi paling stabil. Visualisasi, digunakan untuk mengamati jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta residu asam amino yang terlibat pada situs aktif reseptor. Hasil interaksi kemudian dibandingkan dengan ligan pembanding celecoxib untuk mengevaluasi potensi masing-masing senyawa sebagai inhibitor COX-2.

6. Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Tanaman

Prediksi ADMET dilakukan menggunakan web server pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction). Analisis di lakukan dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa yang diperoleh dari PubChem, Kemudian dihitung berbagai parameter ADMET.

7. Lipinski's Rule of Five

Uji kelayakan senyawa dilakukan berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* untuk menilai potensi senyawa sebagai kandidat obat oral. Penilaian dilakukan dengan melihat beberapa parameter, yaitu berat molekul ≤ 500 Dalton, nilai LogP ≤ 5, jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10. Parameter-parameter tersebut digunakan

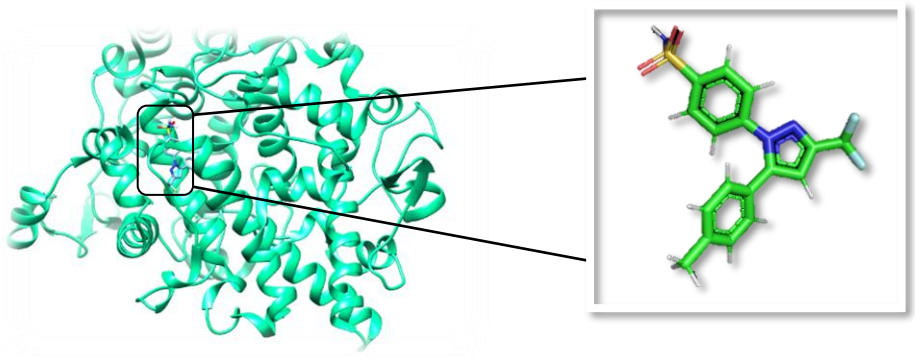
untuk memperkirakan kemampuan senyawa dalam proses absorpsi dan permeabilitas oral. Senyawa dengan pelanggaran lebih dari satu kriteria lipinski cenderung memiliki kemungkinan lebih rendah untuk menunjukkan bioavailablitas oral yang baik.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Struktur tiga dimensi enzim COX-2 yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 3LN1, *chain* B. Gambar 4.1 memperlihatkan struktur protein COX-2 dalam bentuk *ribbon* beserta posisi ligan celecoxib pada kantong pengikatan situs aktif, yang menjadi lokasi penambatan ligan pembanding maupun senyawa seskuiterpen temu putih pada proses *molecular docking.*



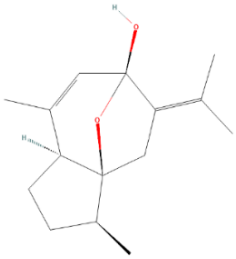
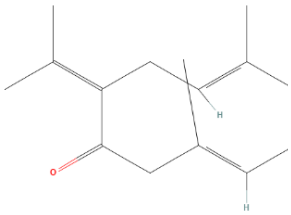
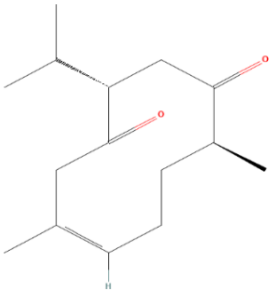
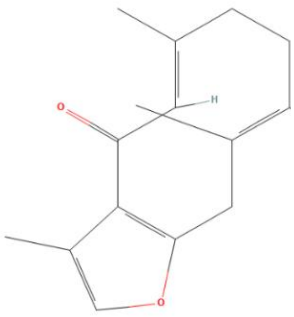
Gambar 4. 1 Struktur tiga dimensi COX-2 (PDB ID: 3LN1, chain B) dengan ligan celecoxib pada situs aktif

1. Daftar Senyawa *Curcuma zedoaria* Yang digunakan

Berdasarkan hasil penelusuran literatur, penelitian oleh Yunandi et al (2021), K. Yang et al (2023), Zhu et al (2020), Wang et al (2019), Zhuang et al (2021), dan X. Yang et al (2022) menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam temu putih *(Curcuma zedoaria*) memiliki aktivitas antiinflamasi. Struktur tiga dimensi dan kode SMILES dari senyawa aktif yang digunakan dalam penelitian ini diambil

melalui situs web https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Fokus penelitian ini pada beberapa senyawa aktif berikut:

Tabel 4. 1 Daftar Senyawa Bioaktif Temu Putih *(Curcuma zedoaria)*

No.	Nama Senyawa	SMILES	Struktur
1.	*Curcumenol*	C[C@H]1CC[C@@H]2[C@]13CC(=C(C)C)[C@](O3)(C=C2C)O	
2.	*Germacrone*	C/C/1=C\CC(=C(C)C)C(=O)C/C(=C/CC1)/C	
3.	*Curdione*	C[C@H]1CC/C=C(\CC(=O)[C@@H](CC1=O)C(C)C)/C	
4.	*Furanodienone*	C/C/1=C\C(=O)C2=C(C/C(=C/CC1)/C)OC=C2C	

2. Hasil Simulasi Docking Uji dan Celecoxib

Molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi interaksi ligan pembanding *Native ligand* celecoxib dan senyawa bioaktif temu putih terhadap reseptor 3LN1 menggunakan AutoDock Vina yang divisualisasi dengan UCSF Chimera. Hasil docking dinyatakan sebagai nilai *binding affinity* (ΔG) untuk tiga kali pengulangan dan nilai rata-ratanya, seperti ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Nilai Binding affinity (ΔG)

No.	Nama Senyawa	Docking 1 (kcal/mol)	Docking 2 (kcal/mol)	Docking 3 (kcal/mol)	rata rata (kcal/mol)
1	Celecoxib (Pembanding)	-12.5	-12,5	-12,5	-12.5
2	*Furanodienone*	-8.4	-8.4	-8.3	-8.3
3	*Curdione*	-7.7	-7.7	-7.6	-7.66
4	*Curcumenol*	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5
5	*Germacrone*	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9

Berdasarkan Tabel 4.2, Native ligand celecoxib memiliki nilai *binding affinity* paling rendah, yaitu −12.5 *kcal/mol* pada seluruh pengulangan docking. Di antara senyawa uji temu putih, *furanodienone* menunjukkan nilai rata-rata *binding affinity* paling negatif (−8.3 *kcal/mol*), diikuti oleh *curdione* (−7.66 *kcal/mol*), *curcumenol* (−7.5 *kcal/mol*), dan *germacrone* (−6.9 *kcal/mol*).

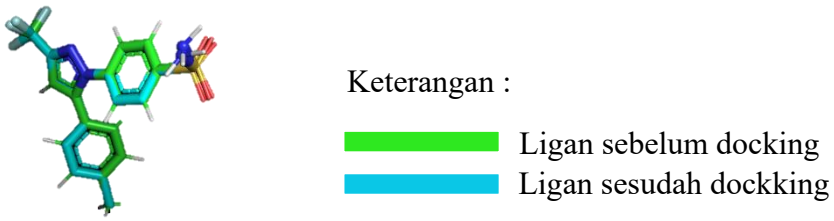
3. Nilai Hasil Validasi RMSD Senyawa Bioaktif *Curcuma zedoaria*

Validasi metode docking dilakukan menggunakan PyMOL untuk melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) pada tiga kali pengulangan untuk masing-masing ligan. Nilai RMSD digunakan untuk menilai kesesuaian pose hasil docking dengan konformasi awal ligan, seperti disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Validasi RMSD

No.	Nama Senyawa	RMSD ≤ 2 Å		
		I	II	III
1	Celecoxib (Kontrol)	0.013	0.017	0.017
2	*Furanodienone*	0.156	0.206	0.156
3	*Curdione*	0.055	0.055	0.055
4	*Curcumenol*	0.064	0.064	0.064
5	*Germacrone*	0.264	0.264	0.264

Berdasarkan Tabel 4.3, nilai RMSD ketiga pengulangan docking untuk ligan kontrol celecoxib berada pada kisaran 0,013–0,017 Å, sedangkan senyawa uji temu putih menunjukkan nilai RMSD antara 0,264-0,55 Å.



Gambar 4. 2 Visualisasi validasi *re-docking* ligan celecoxib pada COX-2 menggunakan PyMOL

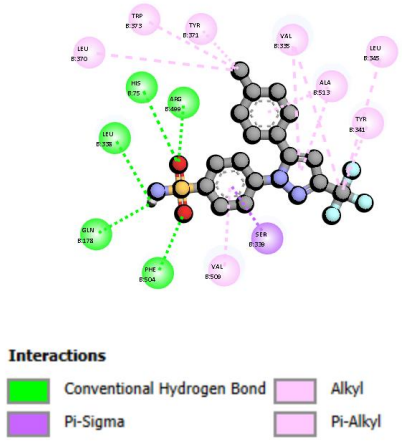
Visualisasi perbandingan posisi *ligan native* celecoxib (warna hijau) dan hasil *re-docking* (warna biru) pada situs aktif COX-2 menggunakan PyMOL. Nilai RMSD yang diperoleh dari penyelarasan kedua konformasi adalah sekitar 0,157 Å, yang menunjukkan bahwa orientasi ligan hasil docking kembali hampir tumpang tindih dengan ligan kristal sehingga metode docking yang digunakan dinilai valid.

4. Hasil Visualisasi interaksi docking

Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* untuk menilai interaksi antara ligan pembanding dan ligan uji pada situs aktif reseptor COX-2. Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi interaksi ligan-reseptor, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta residu asam amino yang berperan dalam pembentukan kompleks yang berkaitan

dengan afinitas dan aktivitas biologis senyawa (Rizki et al., 2021). Hasil visualisasi interaksi pada penelitian ini disajikan dalam bentuk gambar dua dimensi (2D) dan dirangkum dalam tabel berikut :

a. Hasil Visualisasi Interaksi *Native ligand* Celecoxib Terhadap Reseptor COX-2



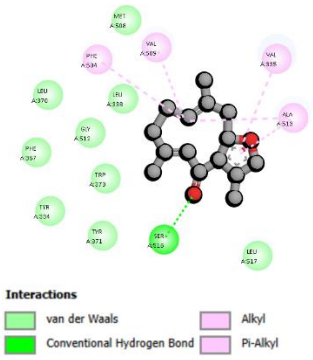
Gambar 4. 3 Hasil Visualisasi Interaksi Celecoxib

Tabel 4. 4 Visualisasi *Native ligand* ligan celecoxib terhadap COX-2

No.	**Asam Amino**	**Nama Asam Amino**	**Kode**	**Jenis Interaksi**
1	SER	*Serine*	B:339	Pi-Sigma
2	PHE	*Phenylalanine*	B:504	*Conventional Hydrogen Bond*
3	GLN	*Glutamine*	B:178	*Conventional Hydrogen Bond*
4	TYR	*Tyrosine*	B:341	Pi-Alkyl
5	VAL	*Valine*	B:509	Pi-alkyl
6	LEU	*Leucine*	B:345	Alkyl
7	ALA	*Alanine*	B:513	Pi-Alkyl
8	VAL	*Valine*	B:335	Pi-Alkyl
9	LEU	*Leucine*	B:338	*Conventional Hydrogen Bond*
10	HIS	*Histidine*	B:75	*Conventional Hydrogen Bond*
11	ARG	*Arginine*	B:499	*Conventional Hydrogen Bond*
12	TYR	*Tyrosine*	B:371	Pi-Alkyl
13	TRP	*Tryptophan*	B:373	Pi-Alkyl
14	LEU	*Leucine*	B:370	Alkyl

Berdasarkan Tabel 4.4, Native ligand celecoxib berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada situs aktif COX-2, antara lain SER339, PHE504, GLN178, TYR341, VAL509, LEU345, ALA513, VAL335, LEU338, HIS75, ARG499, TYR371, TRP373, dan LEU370. Jenis interaksi yang terbentuk meliputi *conventional hydrogen bond*, Pi-Sigma, Pi-Alkyl, dan Alkyl.

b. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa *Furanodienone* Terhadap COX-2



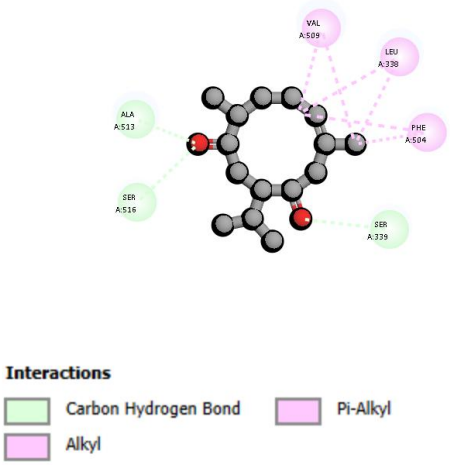
Gambar 4. 4 Hasil Visualisasi Interaksi *Furanodienone*

Tabel 4. 5 Visualisasi senyawa furanodienone terhadap COX-2

No.	Asam Amino	Nama Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1.	SER	*Serine*	A:516	*Conventional Hydrogen Bond*
2.	ALA	*Alanine*	A:513	Pi-Alkyl
3	VAL	*Valine*	A:335	Alkyl
4	PHE	*Phenylalanine*	A:504	Pi-Alkyl
5	VAL	*Valine*	A:508	Alkyl
7.	MET	*Methionine*	A:508	*Van Der Wals*
8.	LEU	*Leucine*	A:370	*Van Der Wals*
9.	LEU	*Leucine*	A:338	*Van Der Wals*
10.	GLY	*Glutamine*	A:512	*Van Der Wals*
11.	PHE	*Phenylalanine*	A:367	*Van Der Wals*
12.	TYR	*Tyrosine*	A:334	*Van Der Wals*
13.	TRP	*Tyrosine*	A:373	*Van Der Wals*
14.	TYR	*Tyrosine*	A:371	*Van Der Wals*
15.	TYR	*Tyrosine*	A:341	*Van Der Wals*

Pada Tabel 4.5, senyawa *furanodienone* terlihat berinteraksi dengan residu SER516, ALA513, VAL335, PHE504, dan VAL508 pada reseptor COX-2. Interaksi yang didapat berupa *conventional hydrogen bond*, Pi-Alkyl, dan Alkyl.

c. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa *Curdione* Terhadap COX-2



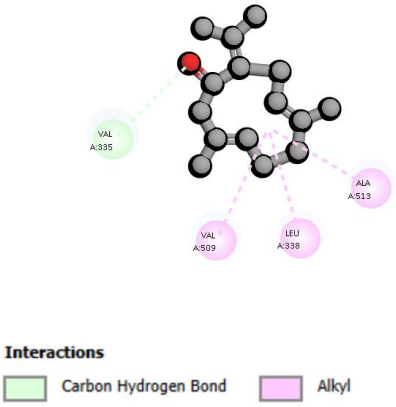
Gambar 4. 5 Visualisasi Interaksi Senyawa *Curdione*

Tabel 4. 6 Visualisasi senyawa *curdione* terhadap COX-2

No.	Asam Amino	Nama Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	VAL	*Valine*	A:509	Alkyl
2	LEU	*Leucine*	A:338	Alkyl
3	SER	*Serine*	A:339	*Carbon Hydrogen Bond*
4	SER	*Serine*	A:516	*Carbon Hydrogen Bond*
5	PHE	*Phenylalanine*	A:504	Pi-Alkyl
6	ALA	*Alanine*	A:513	*Carbon Hydrogen Bond*

Berdasarkan Tabel 4.6, senyawa *curdione* berinteraksi dengan residu VAL509, LEU338, SER339, SER516, PHE504, dan ALA513 pada COX-2. Jenis interaksi yang terbentuk meliputi Alkyl, *carbon-hydrogen bond*, dan Pi-Alkyl.

d. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa *Germacrone* Terhadap COX-2



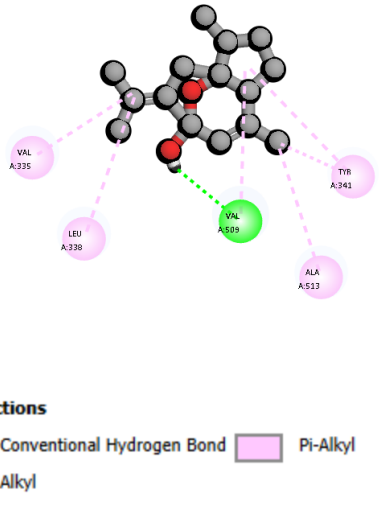
Gambar 4. 6 Visualisasi Interaksi Senyawa Germacrone

Tabel 4. 7 Visualisasi senyawa *germacrone* terhadap COX-2

No.	Asam Amino	Nama Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	VAL	*Valine*	A:509	Alkyl
2	VAL	*Valine*	A:335	*Carbon Hydrogen Bond*
3	LEU	*Leucine*	A:338	Alkyl
4	ALA	*Alanine*	A:513	Alkyl

Tabel 4.7 menunjukkan bahwa *germacrone* berinteraksi dengan residu VAL509, VAL335, LEU338, dan ALA513 pada reseptor COX-2. Interaksi yang teridentifikasi berupa alkyl dan *carbon hydrogen bond*.

e. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa *Curcumenol* Terhadap COX-2



Gambar 4. 7 Visualisasi senyawa *curcumenol*

Tabel 4. 8 Visualisasi senyawa *curcumenol* terhadap COX-2

No.	Asam Amino	Nama Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ALA	*Alanine*	A:513	Alkyl
2	LEU	*Leucine*	A:338	Alkyl
3	TYR	*Tyrosine*	A:341	Pi-Alkyl
4	VAL	*Valine*	A:509	*Conventional Hydrogen Bond*
5	VAL	*Valine*	A:335	Alkyl

Berdasarkan Tabel 4.8, senyawa *curcumenol* berinteraksi dengan residu ALA513, LEU338, TYR341, dan VAL509 pada COX-2. Jenis interaksi yang terbentuk meliputi Alkyl, Pi-alkyl, dan *conventional hydrogen bond***.**

5. Hasil Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif *Curcuma zedoaria* dan Celecoxib

a. Absorpsi

Tabel 4. 9 Hasil Prediksi Absorpsi senyawa bioaktif Temu Putih

Senyawa	***Intestinal absorption (human) (% Absorbed)***	***Caco2 permeability (log Papp in 10-6 cm/s)***
Furanodienone	96.599	1.224
Curdione	97.891	1.293
Germacrone	95.515	1.434
Curcumenol	95.613	1.525

Keterangan :

1. HIA rendah (0- 20%), sedang (20–70%), dan tinggi (70–100%)
2. Caco2 *Permeability* >0.90 log Papp in 10-6 cm/s

Berdasarkan Tabel 4.9, seluruh senyawa bioaktif temu putih menunjukkan nilai *intestinal absorption (human)* yang tinggi, yaitu berkisar antara 95,515–97,891%. Nilai *Caco-2 permeability* keempat senyawa berada di atas 1 (log Papp).

b. Distribusi

Tabel 4. 10 Hasil Prediksi distribusi senyawa bioaktif Temu Putih

Senyawa	*VDss (human) (log L/kg)*	*BBB Permeability (Log BB)*
Furanodienone	0.347	0.439
Curdione	0.094	0.341
Germacrone	0.292	0.526
Curcumenol	0.412	0.545

Keterangan :

1. VDss di bawah 0,71 L/kg (log VDss < -0,15) rendah, di atas 2,81 L/kg (log VDss > 0,45). Tinggi,
2. logBB > 0,3 mudah melintasi sawar darah ke otak; logBB < -1 didistribusikan buruk ke otak.

Tabel 4.10 menunjukkan nilai *volume of distribution* (VDss, log L/kg) untuk keempat senyawa bioaktif temu putih berada pada kisaran sekitar 0,094–0,545. Nilai BBB *permeability* (log BB) seluruh senyawa berada pada rentang positif (sekitar 0,341–0,545).

c. Metabolisme

Tabel 4. 11 Hasil Prediksi metabolisme senyawa bioaktif Temu Putih

Senyawa	CYP3A4 substrate	CYP2D6 substrate	CYP1A2 inhibitor
Furanodienone	*No.*	*No*	*Yes*
Curdione	*No.*	*No*	*No*
Germacrone	*No.*	*No*	*No*
Curcumenol	*No.*	*No*	*No*

Keterangan :

1. CYP3A4 *substrate*: *Yes*: substrat CYP3A4 (dapat dimetabolisme). *No*: Bukan *substrate* CYP3A4
2. CYP2D6 *substrate*: *Yes*: Substrat CYP2D6 (dapat dimetabolisme). *No*: Bukan *substrate* CYP2D6
3. CYP1A2 inhibitor: *Yes*: Menghambat CYP1A2. *No*: Tidak menghambat CYP1A2

Berdasarkan Tabel 4.11, keempat senyawa bioaktif temu putih tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun CYP2D6.

Selain itu, *furanodienone* diprediksi memiliki aktivitas sebagai inhibitor CYP1A2, sedangkan senyawa lainnya tidak menunjukkan potensi penghambatan terhadap enzim tersebut. Hal ini mengindikasikan bahwa *furanodienone* berpotensi memengaruhi aktivitas enzim CYP1A2.

d. Ekskresi

Tabel 4. 12 Hasil Prediksi Ekskresi senyawa bioaktif Temu Putih

Senyawa	**Total Clearance (log ml/min/kg)**
Furanodienone	0.289
Curdione	1.355
Germacrone	1.416
Curcumenol	1.016

Berdasarkan Tabel 4.12, nilai total clearance keempat senyawa bioaktif temu putih berada pada kisaran sekitar 0,289–1,416 (log ml/menit/kg). Selain itu, seluruh senyawa *furanodienone, curdione, germacrone*, dan *curcumenol* tidak diprediksi sebagai substrat renal OCT2.

e. Toksisitas

Tabel 4. 13 Hasil Prediksi Toksisitas senyawa bioaktif Temu Putih

Senyawa	***AMES toxicity***	***Skin Sensitisation***	***Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)***	***Hepatotoxicity***
Furanodienone	*No*	*Yes*	1.92	*No*
Curdione	*No*	*Yes*	1.76	*No*
Germacrone	*No*	*Yes*	1.768	*No*
Curcumenol	*No*	*Yes*	1.829	*No*

Berdasarkan Tabel 4.13, keempat senyawa bioaktif temu putih tidak diprediksi memiliki toksisitas Ames; selain itu, seluruh senyawa tidak menunjukkan potensi hepatotoksik. Di sisi lain, semua senyawa diprediksi berpotensi

menyebabkan *skin sensitisation.* Nilai *oral rat acute toxicity* (LD50) berada pada kisaran 1,76–1,92 mol/kg.

6. Hasil Evaluasi *Lipinski's Rule of Five* Senyawa Bioaktif *Curcuma zedoaria*

Tabel 4. 14 Hasil Prediksi Lipinski's senyawa bioaktif

Senyawa	Berat Molekul	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP	Keterangan
Furanodienone	230.307	0	2	3.99962	Memenuhi
Curdione	236.355	0	2	3.5532	Memenuhi
Germacrone	218.34	0	1	4.3585	Memenuhi
Curcumenol	234.339	1	2	3.1765	Memenuhi

Keterangan

1. BM < 500 dalton
2. Donor Hidrogen < 5
3. Akseptor Hidrogen < 10
4. LogP : < 5

Berdasarkan Tabel 4.14, seluruh senyawa bioaktif temu putih memiliki berat molekul pada kisaran 218,34–236,355 da, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang relatif rendah, yaitu 0–1 donor dan 1–2 akseptor. Nilai logP keempat senyawa berada pada rentang 3,17–4,36.

Secara keseluruhan, *furanodienone, curdione, germacrone*, dan *curcumenol* memenuhi kriteria aturan Lipinski.

B. Pembahasan

Nilai energi bebas ikatan (ΔG) pada proses *molecular docking* digunakan untuk menggambarkan tingkat afinitas interaksi antara ligan dan reseptor, di mana nilai yang lebih negatif menunjukkan interaksi yang lebih kuat serta terbentuknya kompleks ligan–protein yang lebih stabil (Hakiki et al., 2024). Berdasarkan Tabel 4.2, celecoxib sebagai ligan pembanding menunjukkan nilai ΔG sebesar −12,5 *kcal/mol*, yang mencerminkan afinitas pengikatan yang sangat kuat terhadap

COX-2 dan sesuai dengan perannya sebagai inhibitor selektif COX-2 dalam penggunaan klinis (Krasselt & Baerwald, 2019). Senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* menunjukkan nilai ΔG yang bervariasi, dengan *furanodienone* memiliki nilai paling negatif (−8,3 *kcal/mol*), diikuti *curdione* (−7,66 *kcal/mol*), *curcumenol* (−7,5 *kcal/mol*), dan *germacrone* (−6,9 kcal/mol). Berdasarkan nilai ΔG yang diperoleh, *furanodienone* menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi di antara senyawa uji terhadap COX-2, sedangkan *germacrone* menunjukkan afinitas pengikatan terendah. Meskipun seluruh senyawa memiliki nilai ΔG yang lebih rendah dibandingkan celecoxib, nilai yang diperoleh masih menunjukkan kemampuan pengikatan yang baik terhadap COX-2 sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antiinflamasi.

Nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) digunakan untuk mengevaluasi kesesuaian posisi ligan hasil docking dibandingkan dengan posisi ligan asli pada struktur kristal reseptor. Semakin kecil nilai RMSD, maka posisi ligan hasil docking semakin mendekati konformasi eksperimental, sehingga interaksi yang terbentuk dianggap semakin valid (Frimayanti et al., 2021). Secara umum, proses *redocking* dinyatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2,0 Å karena masih berada dalam batas toleransi kesesuaian struktur (Aldi & Fauzi, 2024).

Dalam penelitian ini, nilai RMSD ligan pembanding celecoxib terhadap reseptor *Cyclooxygenase*-2 (PDB ID: 3LN1) berada pada rentang 0,013–0,017 Å dari tiga kali *redocking*. Nilai ini jauh di bawah ambang batas 2,0 Å, yang menunjukkan bahwa parameter docking yang digunakan, termasuk penentuan *grid box* dan pusat situs aktif, telah mampu mereproduksi posisi ligan asli dengan

tingkat kesesuaian yang sangat baik. Hasil ini sejalan dengan penelitian Rizki et al. (2021) yang melaporkan nilai RMSD sebesar 0,857 Å pada reseptor COX-2, yang juga memenuhi kriteria validasi docking. Dengan demikian, metode docking yang digunakan dalam penelitian ini ddapat dianggap valid dan layak digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa uji dan reseptor COX-2 (Rizki et al., 2021).

Senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* memiliki nilai RMSD pada rentang 0,055–0,264 Å, yang masih berada di bawah batas toleransi yang ditetapkan (≤ 2,0 Å). Hal ini menunjukkan bahwa konformasi ligan relatif stabil dan konsisten pada setiap pengulangan docking.

Secara keseluruhan, nilai RMSD yang rendah menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan valid dan mampu menghasilkan prediksi interaksi ligan–reseptor yang dapat dipercaya untuk analisis lebih lanjut.

Visualisasi hasil docking dilakukan untuk mengetahui pola interaksi antara ligan dan residu asam amino pada situs aktif enzim COX-2 (Hidayah et al., 2024). Analisis interaksi ini penting untuk menilai stabilitas dan potensi aktivitas biologis suatu senyawa (Rizki et al., 2021).

Berdasarkan hasil visualisasi, ligan pembanding celecoxib paling banyak berinteraksi melalui interaksi hidrofobik Pi-Alkyl dan Alkyl yang ditandai dengan garis putus-putus berwarna ungu muda dengan berbagai residu asam amino pada situs aktif COX-2, yaitu TYR341, VAL509, ALA513, VAL335, TYR371, TRP373, LEU345, dan LEU370. Interaksi hidrofobik ini berperan dalam meningkatkan kestabilan kompleks ligan–reseptor dan membantu

mempertahankan posisi ligan pada situs aktif protein sehingga mendukung terbentuknya ikatan yang stabil (Trisnaputri et al., 2023). Selain itu, terdapat interaksi *conventional hydrogen bond* yang ditandai dengan garis putus-putus berwarna hijau tua dengan residu PHE504, GLN178, LEU338, HIS75, dan ARG499. Ikatan hidrogen merupakan salah satu interaksi yang berperan penting dalam proses pengikatan ligan dengan reseptor. Interaksi ini membantu menjaga kestabilan kompleks ligan-reseptor serta meningkatkan afinitas pengikatan melalui interaksi antara atom donor dan akseptor. Sehingga dapat menudukung aktivitas biologis suatu senyawa (Trisnaputri et al., 2023). Interaksi lain yang terbentuk yaitu π-sigma ditandai dengan garis putus-putus berwarna ungu dengan residu SER339 yang turut berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan-reseptor (Keniten et al., 2025). Secara keseluruhan, keberadaan interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen menunjukkan bahwa celecoxib memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap situs aktif COX-2 sehingga mendukung aktivitasnya sebagai inhibitor selektif pada proses inflamasi.

Sejalan dengan ligan pembanding celecoxib, *furanodienone* juga berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada situs aktif COX-2**.** *Furanodienone* berinteraksi dengan residu SER516 melalui ikatan *conventional hydrogen bond*, serta dengan residu ALA513, VAL335, PHE504, dan VAL508 melalui interaksi hidrofobik berupa π-alkyl dan alkyl, selain itu terdapat beberapa interaksi *van der Waals* dengan residu asam amino di sekitar situs aktif COX-2. Kombinasi interaksi tersebut mendukung kestabilan kompleks ligan–reseptor dan menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar −8,3 *kcal*/mol. Nilai tersebut

menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap COX-2. Hasil penelitian ini menunjukkan kemiripan dengan penelitian Pratama et al. (2025), yang melaporkan bahwa interaksi celecoxib dengan COX-2 melibatkan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi *van der Waals*. Selain itu, beberapa residu asam amino yang terlibat dalam interaksi *furanodienone* dengan COX-2, seperti VAL335, PHE504, dan ALA513, juga ditemukan pada interaksi celecoxib dengan COX-2. Kesamaan jenis interaksi dan residu yang terlibat mengindikasikan bahwa *furanodienone* berpotensi menempati daerah pengikatan yang serupa pada situs aktif COX-2 (Pratama et al., 2025).

Pada senyawa *curdione*, interaksi dengan situs aktif COX-2 melibatkan beberapa residu asam amino, yaitu ALA513, SER516, SER339, VAL509, LEU338, dan PHE504. Interaksi yang terbentuk meliputi *carbon hydrogen bond* dengan residu ALA513, SER516, dan SER339 serta interaksi hidrofobik berupa alkyl dan π-alkyl dengan residu VAL509, LEU338, dan PHE504. Kombinasi interaksi tersebut menunjukkan kemampuan curdione untuk berikatan dengan situs aktif COX-2. Nilai *binding affinity* sebesar −7,7 kcal/mol menunjukkan bahwa curdione memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap COX-2.

Interaksi *curcumenol* dengan COX-2 melibatkan residu ALA513, LEU338, TYR341, VAL335, dan VAL509. Interaksi yang terbentuk meliputi interaksi hidrofobik berupa Alkyl dan π-alkyl serta satu ikatan *conventional hydrogen bond* dengan residu VAL509. Kombinasi interaksi tersebut menunjukkan kemampuan *curcumenol* untuk berikatan dengan situs aktif COX-

2. Selain itu, nilai *binding affinity* sebesar -7,5 *kcal*/mol menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap COX-2.

Pada senyawa *Germacrone*, interaksi dengan COX-2 melibatkan residu VAL335, ALA513, LEU338, dan VAL509. Interaksi yang terbentuk meliputi satu *carbon hydrogen bond* dengan residu VAL335 serta interaksi hidrofobik berupa alkyl dengan residu ALA513, LEU338, dan VAL509. Kombinasi interaksi tersebut menunjukkan kemampuan *germacrone* untuk berikatan dengan situs aktif COX-2. Nilai *binding affinity* sebesar −6,9 *kcal*/mol menunjukkan bahwa *germacrone* masih memiliki afinitas pengikatan terhadap COX-2, meskipun lebih rendah dibandingkan senyawa uji lainnya.

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi ligan–reseptor, seluruh senyawa uji mampu berinteraksi dengan residu asam amino pada situs aktif COX-2 melalui berbagai jenis interaksi, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, *carbon hydrogen bond*, dan *van der Waals*. *Furanodienone* menunjukkan pola interaksi dan nilai *binding affinity* terbaik dibandingkan senyawa uji lainnya, sehingga berpotensi memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap COX-2. Namun, potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat tidak hanya ditentukan oleh kemampuan pengikatannya terhadap protein target, tetapi juga oleh sifat farmakokinetik dan profil toksisitasnya. Oleh karena itu, dilakukan analisis ADMET dan evaluasi *Lipinski's Rule of Five* untuk menilai kelayakan masing-masing senyawa sebagai kandidat obat antiinflamasi.

Prediksi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) merupakan salah satu tahap penting dalam evaluasi awal senyawa

kandidat obat secara *in silico*. Parameter ini digunakan untuk menggambarkan perilaku suatu senyawa di dalam tubuh mulai dari proses penyerapan, distribusi, metabolisme, hingga ekskresi dan potensi toksisitasnya. ADMET berperan dalam menentukan keberhasilan suatu senyawa untuk mencapai target biologis serta memberikan efek terapeutik yang diharapkan. Oleh karena itu, analisis ADMET menjadi langkah penting dalam menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat (Hakiki et al., 2024).

Berdasarkan data pada Tabel 4.9, seluruh senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* menunjukkan nilai *intestinal absorption* yang tinggi, yaitu berkisar antara 95,515–97,891%. Nilai tersebut termasuk dalam kategori absorpsi tinggi (>70%) (Rakhmawati et al., 2025), yang mengindikasikan bahwa seluruh senyawa berpotensi diserap dengan baik melalui saluran pencernaan setelah pemberian secara oral. Di antara senyawa yang diuji, *curdione* menunjukkan nilai intestinal absorption tertinggi sebesar 97,891%, sedangkan *germacrone* memiliki nilai terendah sebesar 95,515%, namun keduanya tetap berada dalam kategori absorpsi tinggi.

Selain itu, seluruh senyawa menunjukkan nilai permeabilitas Caco-2 di atas 0,90 log Papp, yaitu berkisar antara 1,224–1,525 log Papp. Nilai ini menunjukkan kemampuan yang baik dalam menembus membran epitel usus sehingga mendukung proses absorpsi oral (Nursanti, 2023). *Curcumenol* memiliki nilai permeabilitas Caco-2 tertinggi sebesar 1,525 log Papp, diikuti *germacrone* (1,434), curdione (1,293), dan *furanodienone* (1,224). Hasil ini sejalan dengan

penelitian (Devi et al., 2025) yang melaporkan bahwa *curdione* dan *curcumenol* memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi (*high GI absorption*).

Parameter lain yang turut memengaruhi absorpsi adalah kelarutan dalam air (*water solubility)*. Seluruh senyawa memiliki nilai *water solubility* pada kisaran −3,396 hingga −4, log mol/L. Nilai tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa masih memiliki kelarutan yang memadai karena berada di atas batas kelarutan rendah (< −6 log mol/L) (Pires et al., 2015). Kelarutan yang baik berperan penting dalam proses absorpsi karena senyawa harus berada dalam bentuk terlarut sebelum dapat diserap oleh saluran pencernaan (Rakhmawati et al., 2025).

Secara keseluruhan, tingginya nilai *intestinal absorption,* permeabilitas Caco-2 yanng baik, serta kelarutan air yang masih memadai menunjukkan bahwa seluruh senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* memiliki karakteristik absorbsi yang baik dan berpotensi memiliki bioavailabilitas orang yang menguntungkan.

Berdasarkan data pada Tabel 4.10, seluruh senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* menunjukkan nilai *Volume of Distribution at steady* state (VDss) pada kisaran 0,094–0,412 log L/kg. Nilai tersebut berada pada rentang distribusi sedang, yang menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan untuk terdistribusi ke jaringan tubuh dan tidak hanya berada di dalam plasma darah. Di antara senyawa yang diuji, *curcumenol* memiliki nilai Vdss tertinggi sebesar 0,412 logL/kg, sedangkan *curdione* memiliki nilai terendah sebesar 0,094log L/kg. Nilai VDss yang lebih besar dari -0,15 menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan untuk terdistribusi ke jaringan tubuh (Yeni & Rachmania, 2022).

Selain itu seluruh senyawa menunjukkan permeabilitas sawar darah otak (*Blood Brain Barier*/BBB) pada kisaran 0,341–0,545 log BB. Nilai log BB yang lebih besar dari 0,3 menunjukkan bahwa senyawa dapat menembus sawar darah otak dengan dengan baik (Yeni & Rachmania, 2022). *Curcuemnol* menunjukkan nilai BB permeability tertinggi sebesar 0.545 log BB, diikuti *germacrone* (0,526), *furanodienone* (0,439), dan *curdione* (0,341). Kemampuan menembus BBB menunjukkan bahwa senyawa berpotensi terdistribusi ke sistem saraf pusat setelah mencapai sirkulasi sistemik.

Metabolisme adalah proses perubahan obat di dalam tubuh yang umumnya melibatkan enzim sitokrom P450 (CYP450). Enzim ini berperan dalam mengubah senyawa menjadi bentuk yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh. Beberapa isoenzim CYP450 yang berperan dalam metabolisme obat antara lain CYP1A2, CYP2D6, dan CYP3A4, dengan CYP3A4 merupakan salah satu enzim yang paling dominan dalam metabolisme obat di hati (Cavin et al., 2025). Oleh karena itu, prediksi interaksi senyawa terhadap enzim CYP450 penting dilakukan untuk mengevaluasi profil metabolisme dan potensi interaksi obat dari suatu kandidat senyawa (Hakiki et al., 2024).

Berdasarkan data pada Tabel 4.11, seluruh senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* menunjukkan hasil negatif (*No*) pada parameter CYP3A4 *substarte* dan CYP2D6 *substarte*. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut tidak menggunakan CYP3A4 maupun CYP2D6 sebagai jalur metabolisme utamanya. Meskipun demikian, isoenzim CYP lainnya maupun jalur metabolisme yang berbeda (Cavin et al., 2025).

Selain itu, *furanodienone* menunjukkan hasil positif (*yes*) pada parameter CYP1A2 *inhibitor*, sedangkan *curdione, germacrone,* dan *curcumenol* menunjukkan hasil negatif (*No*).Hasil ini mengindikasikan bahwa *furanodienone* berpotensi menghambat aktivitas enzim CYP1A2, sementara senyawa lainnya tidak menunjukkan potensi penghambatan terhadap enzim tersebut. Inhibisi CYP1A2 dapat memengaruhi metabolisme senyawa atau obat lain yang menggunakan enzim tersebut sebagai jalur metabolisme, sehingga berpotensi menimbulkan interaksi obat dan memengaruhi efektivitas maupun keamanan terapi (Sari et al., 2023).

Secara keseluruhan, hasil prediksi metabolisme bahwa seluruh senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 maupun CYP2D6. Selain itu, hanya *furanodienone* yang menunjukkan potensi sebagai inhibitor CYP1A2, sedangkan senyawa lainnya tidak. Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki profil metabolisme yang relatif baik, meskipunn potensi interaksi enzimatik oleh *furanodienone* tetap perlu diperhatikan.

Ekskresi merupakan proses pengeluaran obat dari dalam tubuh yang berperan dalam menentukan lama keberadaan senyawa serta mencegah terjadinya akumulasi dalam tubuh (Nursanti, 2023).

Berdasarkan data pada Tabel 4.12, senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* menunjukkan nilai total *clearance* yang bervariasi, yaitu berkisar antara 0,289 hingga 1,416 log mL/min/kg. *Germacrone* memiliki ilai *total clearance* tertinggi sebesar 1,416 log mL/min/kg, diikuti *curdione* (1,355 log mL/min/kg), *curcumenol* (1,016 log mL/min/kg), dan *furanodienone* (0,289 log mL/min/kg). Nilai *clearance* yang lebih tinggi menunjukkan kemampuan eliminasi senyawa yang lebih cepat

dibandingkan senyawa dengan nilai *clearance* yang lebih rendah. Sebaliknya, *furanodienone* memiliki nilai *clearance* terendah sehingga diprediksi memiliki laju eliminasi yang lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya. Hal ini sesuai dengan konsep farmakokinetika bahwa nilai *clearance* mencerminkan kemampuan tubuh dalam mengeliminasi senyawa, di mana semakin tinggi nilai *clearance*, maka semakin cepat senyawa dikeluarkan dari tubuh (Nursanti, 2023).

Toksisitas merupakan parameter penting dalam evaluasi awal kandidat obat untuk menilai potensi efek merugikan yang dapat ditimbulkan dalam tubuh, seperti mutagenisitas, kardiotoksisitas, dan hepatotoksisitas. Evaluasi toksisitas secara in silico menjadi langkah awal yang penting dalam proses penemuan obat untuk meminimalkan risiko kegagalan pada tahap pengembangan selanjutnya (Pires et al., 2015).

Berdasarkan data pada Tabel 4.13, seluruh senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* menunjukkan profil toksisitas yang relatif aman secara *in silico*. Pada parameter AMES *toxicity,* seluruh senyawa menunjukkan hasil negatif (*No*), yang mengindikasikan bahwa senyawa tidak bersifat mutagenik dan tidak berpotensi menyebabkan kerusakan genetik.

Namun demikian, seluruh senyawa menunjukkan hasil positif (*Yes*) pada parameter *skin sensitisation*, yang mengindikasikan adanya potensi menyebabkan reaksi sensitivitas pada kulit. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun senyawa memiliki profil keamanan yang baik secara umum, potensi iritasi atau reaksi alergi pada penggunaan topikal tetap perlu diperhatikan.

Selain itu, seluruh senyawa menunjukkan hasil negatif (*No*) pada parameter hepatotoksisitas, yang mengindikasikan bahwa senyawa tidak diprediksi menyebabkan kerusakan pada hati. Parameter oral *rat acute toxicity* (LD_{50}) menunjukkan nilai yang relatif seragam, yaitu berkisar antara 1,76 hingga 1,92 mol/kg.

Secara keseluruhan, hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* memiliki profil keamanan yang cukup baik berdasarkan prediksi *in silico*, meskipun potensi skin sensitisation tetap perlu diperhatikan dalam pengembangan lebih lanjut.

Selain parameter ADMET, kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral juga dapat dievaluasi melalui aturan Lipinski sebagai pendekatan awal *drug-likeness.*

Aturan Lipinski digunakan sebagai pendekatan awal untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat oral berdasarkan parameter fisikokimia, yaitu berat molekul, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta nilai logP (Lipinski et al., 2001).

Berdasarkan data pada Tabel 4.14, seluruh senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria* memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* tanpa adanya pelanggaran. Berat molekul seluruh senyawa berada pada kisaran 218,34 - 236,355 da, sehingga masih berada di bawah batas 500 da. Jumlah donor ikatan hidrogen berkisar antara 0 -1, sedangkan jumlah akseptor ikatan hidrogen berkisar antara 1-2, yang masih memenuhi kriteria Lipinski. Selain itu, nilai logP seluruh senyawa berada pada

kisaran 3,17 - 4,36, sehingga menunjukkan keseimbangan yang baik antara sifat lipofilik dan hidrofilik.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa *furanodienone, curdione, germacrone,* dan *curcumenol* memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung absorpsi dan permeasi membran secara oral. Dengan demikian, seluruh senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* memiliki karakteristik *drug-likeness* yang baik dan berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral.

Selain itu, hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki profil farmakokinetik yang cukup baik, ditandai dengan kemampuan absorpsi yang tinggi, distribusi yang memadai, serta tidak diprediksi sebagai substrat CYP3A4 dan CYP2D6. Profil ekskresi menunjukkan adanya variasi kemampuan eliminasi antar senyawa relatif aman secara *in silico* meskipun memiliki potensi *skin sensitisation.*

Hasil evaluasi Lipinski juga menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi kriteria *drug-likeness* tanpa adanya pelanggaran, sehingga mendukung potensi pengembangan sebagai kandidat obat oral. Dengan demikian, senyawa bioaktif dari *Curcuma zedoaria,* khususnya *furanodienone,* berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor COX-2, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas biologis dan profil keamanannya.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah, dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa bioaktif temu putih terdiri atas; *furanodienone, curdione, germacrone*, dan *curcumenol* yang berpotensi sebagai inhibitor COX-2 berdasarkan hasil analisis *molecular docking*.
2. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa bioaktif dapat berinteraksi dengan situs aktif enzim COX-2 melalui ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik serta nilai *binding affinity* yang cukup baik.
3. Berdasarkan nilai *binding affinity* dan analisis interaksi molekular, *furanodienone* merupakan senyawa dengan potensi terbaik sebagai inhibitor COX-2 karena memiliki nilai energi ikatan paling rendah dan interaksi yang baik dengan situs aktif enzim.
4. Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik, serta memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five,* sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi potensi aktivitas antiinflamasi senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria* sebagai inhibitor COX-2. Pengujian *in vitro* dapat dilakukan melalui uji inhibisi enzim COX-2, sedangkan pengujian *in vivo* dapat dilakukan menggunakan model inflamasi pada hewan, seperti metode edema kaki tikus (*paw edema*)

DAFTAR PUSTAKA

Aldi, N. W., & Fauzi, A. (2024). Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Acetoxychavicol Acetat (ACA) Pada Protein Target ER- A , ER - B , Dan HER -2 Sebagai Agen Sitotiksik. *Jurnal Farmasetis*, *13*(3), 111–122. https://doi.org/10.32583/far.v13i3.2318

Anastasya, G., Wensa, L., Permata, S., Amatulloh, A., Tavira, Z., & Zuhrotun, A. (2023). Studi In Silico Senyawa Biji Klabet (Trigonella Foenum-Graecum L.) Sebagai Inhibitor Estrogen Alfa Pada Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, *3*(3), 183. https://doi.org/10.24198/ijbp.v3i3.45685

Aziz, A., Andrianto, D., & Safithri, M. (2022). Molecular Docking of Bioactive Compounds from Wungu Leaves (Graptophyllum pictum (L) Griff) as Tyrosinase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal*, *9*(2), 96–107. https://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/article/viewFile/36219/17778

Blobaum, A. L., & Marnett, L. J. (2007). Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, *50*(7), 1425–1441. https://doi.org/10.1021/jm0613166

Cavin, J., Sinaga, E., Bisma, H., & Katja, D. G. (2025). Aktivitas Antikanker Sel Murine Leukemia P-388 dan Analisis ADMET Senyawa Bioaktif Ekstrak Metanol Kayu Lawang : Studi In Silico. *Jurnal Ilmiah Sains*, *25*(April), 82–98. https://doi.org/10.35799/jis.v25i1.59759

Chahal, S., Rani, P., Kiran, Sindhu, J., Joshi, G., Ganesan, A., Kalyaanamoorthy, S., Mayank, Kumar, P., Singh, R., & Negi, A. (2023). Design and Development of COX-II Inhibitors: Current Scenario and Future Perspective. *ACS Omega*, *8*(20), 17446–17498. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00692

Damayanti, F. D., Setiawan, R. A., Maretha, T. L., Andhani, T. V., Awwaluddin, F., Prihantono, R. P., & Jamil, A. S. (2022). In-silico Analysis Potential Of Curcuma zedoaria As A Candidate For Degenerative Disease Therapy. *EKSAKTA: Journal of Sciences and Data Analysis*, *3*(2), 78–82. https://doi.org/10.20885/eksakta.vol3.iss2.art3

Devi, T. P., Chowdhury, B., Islam, A., & Borah, S. (2025). Exploring The Anticancer Potential Of Curcuma Caesia Roxb . Indigenous To Manipur , India : An In-Silico Study Of GC-MS Identified Bioactives. *International Journal of Environmental Sciences*, *11*(11), 373–382. https://theaspd.com/index.php

Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, *6*(1), 54–62. https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980

Goodsell, D. S., Zardecki, C., Di Costanzo, L., Duarte, J. M., Hudson, B. P., Persikova, I., Segura, J., Shao, C., Voigt, M., Westbrook, J. D., Young, J. Y., & Burley, S. K. (2020). RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery. *Protein Science*, *29*(1), 52–65. https://doi.org/10.1002/pro.3730

Hakiki, A., Andika, A., & Rahmawati, R. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-α. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *5*(2), 195. https://doi.org/10.31764/lf.v5i2.22563

Hidayah, N., Permatasari, L., Hidayati, A. R., & Muliasari, H. (2024). In Silico Analgesic and Toxicity Analysis of Modified Paracetamol on COX- 2 Receptor (PDB ID : 3LN1). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, *11*(3), 312–324. https://doi.org/10.20473/jfiki.v11i32024.312-324

Hidayatullah, M. A. S. (2020). Buah Nanas (Ananas comosus L.) sebagai Faktor Penurunan Resiko Inflamasi Kronis pada Penyakit Infeksi. *Medula (Medical Profession Journal Of Lampung)*, *10*, 365–369. https://doi.org/10.53089/medula.v10i2.80

Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2019). Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, *6*(2), 56–61. https://doi.org/10.20473/jfiki.v6i22019.56-61

Inayah, I., Hadisoebroto, G., & Aini, F. N. (2024). Studi In Silico Senyawa dari Herba Sambiloto (Andrographis paniculata) terhadap Protein Dihydrofolate Reductase (4KM2) pada Mycobacterium tuberculosis. *Jurnal Sabdariffarma*, *12*(1), 32–50. https://doi.org/10.53675/jsfar.v12i1.1317

Indrasari, T., Herowati, R., & Harmaistuti, N. (2022). Studi Biokemoinformatika Metabolit Daun Kersen (Muntingia calabura L.) sebagai Agen Kanker Kolorektal. *Jurnal Farmasi Indonesia*, *19*(2), 251–262. https://doi.org/10.30595/pharmacy.v19i2.13289

Ingawale, D. K., & Mandlik, S. K. (2020). New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *42*(2), 59–73. https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1728765

Keniten, I. B. S. P. S., Arjita, I. P. D., Agus, P. B. I. S., & Resna, H. (2025). Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L.) Terhadap Aktivitas Enzim Glukosidase Secara In Silico Sebagai Anti Hiperglikemia. *MAHESA: MALAHAYATI HEALTH STUDENT JOURNAL*, *5*, 3780–3798. https://doi.org/org/10.33024/mahesa.v5i8.19263

Khan, A. K., & Mahmood, N. R. (2025). Design , In Silico , and Experimental Evaluation of Novel Naproxen – Azetidinone Hybrids as Selective COX-2 Inhibitors. *Molecules*, *30*. https://doi.org/10.3390/molecules30224358

Krasselt, M., & Baerwald, C. (2019). Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *20*(14), 1689–1702. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1645123

Lee, C. Y., Wu, S. W., Jou, J., Wen, Y., Chen, Y., Jung, C., Hsin, C., & Chen, H. (2024). Vascular endothelial dysfunction induced by 3- bromofluoranthene via MAPK-mediated-NFκB pro- inflammatory pathway and intracellular ROS generation. *Archives of Toxicology*, *98*(7), 2247–2259. https://doi.org/10.1007/s00204-024-03751-0

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *46*(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0

Listyani, T. A., Addawiyyah, M., & Raharjo, D. (2024). UJI IN SILICO TOKSISITAS SENYAWA DERIVAT FLAVONOID. *MEDFARM: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, *3*(2), 197–210. https://doi.org/10.48191/medfarm.v13i2.336

Maharibe, C. C. (2024). Effectiveness of the Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) for Postoperative Pain Management in Patients Undergoing Major Surgical Operations at Manokwari Hospital. *Asian Journal of Engineering, Social and Health*, *3*(5), 991–1000. https://ajesh.ph/index.php/gp

Muchtadiri, Yanuar, A., Megantara, S., & Purnomo, H. (2018). *Kimia Medisinal Dasar-Dasar dalam Perancangan Obat* (1st ed.). Prenada Media Group. https://prenadamedia.com/produk/kimia-medisinal-dasar-dasar-dalam-perancangan-obat/

Nursanti, O. (2023). Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, *3*(2), 1–9. https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs

Nyoman, N., Pangi, W., & Kurniawati, D. (2023). Studi Kejadian Efek Samping Pengobatan Rheumatoid Arthitis Pasien Rawat Jalan Di Rumah Sakit Ulin. *Jurnal Farmasi SYIFA*, *1*, 91–97.

Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, *58*(9), 4066–4072. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104

Pratama, A. A. S., Ayunda Myela Shabrina, A. F. N., Pramesti, A., Pratama, R. R., Amirah, S. R., & Aulifa, D. L. (2025). UJI IN SILICO TANAMAN SELEDRI (APIUM GRAVEOLENS) TERHADAP RESEPTOR COX 2 DENGAN KODE 3LN1 SEBAGAI ANTIINFLAMASI. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, *15*(4). https://doi.org/10.5455/mnj.v1i2.644

Qorib, M. F., Khairul, A., Purba, R., & Arqom, A. (2022). Dinamika Ekspresi Cox1 dan Cox2 Sebagai Landasan Tatalaksana Nyeri dan Inflamasi. *Jurnal Kedokteran Unram*, *11*(4), 1233–1239.

Rahmawati, Y., Ningsih, A. W., Rahmawati, Y., Agustin, F., Rohadatul, A., Ariyani, E., D, R. A. R., & Charles, I. (2023). Review Artikel: Studi dan Farmakologi Temu Putih (Curcuma zedoaria). *Journal of Pharmacy Science and Technology*, *4*(1), 9–16. https://doi.org/10.30649/pst.v4i1.54

Rakhmawati, E., Prasetyawan, F., Saristiana, Y., & Juwita, S. T. (2025). Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Obat Piracetam Menggunakan pkCSM. *Pharmaceutical Novelty*, *1*, 50–59. https://doi.org/10.70310/293dx070

Rizki, M., Pratama, F., Poerwono, H., & Siswodihardjo, S. (2021). Introducing a two - dimensional graph of docking score difference vs . similarity of ligand - receptor interactions. *Indonesian Journal of Biotechnology*, *26*(1), 54–60. https://doi.org/10.22146/ijbiotech.62194

Rosyiidah, N. A., Zahro, N., Sanjaya, I. G. M., Surabaya, U. N., & Ketintang, J. (2023). Analisis Potensi Senyawa Quercetin Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Virus Hendra (HeV). *Indonesian Chemistry And Application Journal*, *6*(1), 35–40. https://doi.org/10.26740/icaj.v6i1.27009

Sahu, A., Raza, K., Pradhan, D., Jain, A. K., & Verma, S. (2023). Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target against human breast cancer: A comprehensive review. *WIREs Mechanisms of Disease*, *15*(3), 1–17. https://doi.org/10.1002/wsbm.1596

Sari, N. E., Yusuf, E., Sabila, A., Nugrohol, D., Farmasita, R., & Nopratilova, N. (2023). View of Potensi Interaksi Obat-Obat yang Dimediasi Sitokrom P450 pada Pasien Geriatri di Rawat Inap Rumah Sakit X. *Health Information : Jurnal Penelitian*. https://myjurnal.poltekes-kdi.ac.id/index.php/hijp/indeks

Trisnaputri, D. R., Rizky Dwi Handayani, C., & Dewi, D. S. F. R. (2023). Studi In Silico Senyawa α-Mangostin Sebagai Inhibitor Terhadap Reseptor Glikogen Sintase Kinase 3β (Gsk 3β) Sebagai Alternatif Terapi Kanker Payudara. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, *2*(2). https://doi.org//10.54883/28296850.v2i2.63

USDA, N. R. C. S. (atau U. S. D. of A. (n.d.). *Curcuma Zedoaria (Christm). Roscoe.* PLANTS Database. https://plants.sc.egov.usda.gov/plant-profile/CUZE/sources

Wang, Z., Zhuo, F., Chu, P., Yang, X., & Zhao, G. (2019). Germacrone alleviates collagen-induced arthritis via regulating Th1/Th2 balance and NF-κB activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *518*(3), 560–564. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.084

Winardi, D. O., Alliyah, S. A., Fadilah, S. N., & Sirait, J. (2023). In Silico and In Vitro Studies on Compounds in Turmeric (Curcuma domestica) as Anti-inflammatory for Cyclooxygenase-2 (COX-2). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. https://doi.org/10.24198/ijpst.v0i0.47171

Yang, K., Wu, B., Wei, W., Li, C., Li, L., Cong, Z., & Xiang, Q. (2023). Curdione ameliorates sepsis-induced lung injury by inhibiting platelet-mediated neutrophil extracellular trap formation. *International Immunopharmacology*, *118*, 110082. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110082

Yang, X., Li, B., Tian, H., Cheng, X., Zhou, T., & Zhao, J. (2022). Curcumenol mitigates the inflammation and ameliorates the catabolism status of the intervertebral discs in vivo and in vitro via inhibiting the TNFα/NFκB pathway. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1–14. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.905966

Yeni, Y., & Rachmania, R. A. (2022). The Prediction of Pharmacokinetic Properties of Compounds in Hemigraphis alternata (Burm.F.) T. Ander Leaves Using pkCSM. *Indonesian Journal Of Chemistry*, *22*(4), 1081–1089. https://doi.org/10.22146/ijc.73117

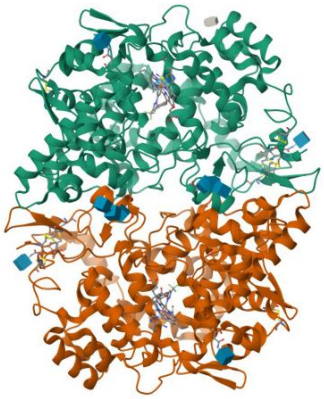
Yuandani, Jantan, I., Rohani, A. S., & Sumantri, I. B. (2021). Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, *12*(April), 1–26. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643119

Zhu, X., Zhang, W., Jin, L., Zhang, G., Yang, H., & Yu, B. (2020). Inhibitory activities of curzerenone, curdione, furanodienone, curcumol and germacrone on Ca2+-activated chloride channels. *Fitoterapia*, *147*. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104736

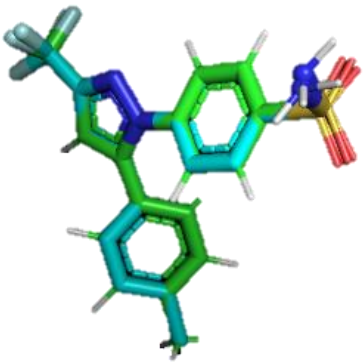
Zhuang, S., Liu, B., Guo, S., Xue, Y., Wu, L., Liu, S., Zhang, C., & Ni, X. (2021). Germacrone alleviates neurological deficits following traumatic brain injury by modulating neuroinflammation and oxidative stress. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, *21*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12906-020-03175-0

LAMPIRAN

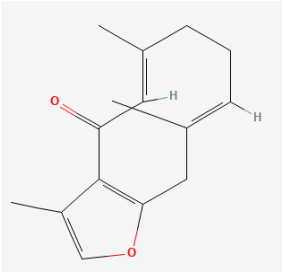
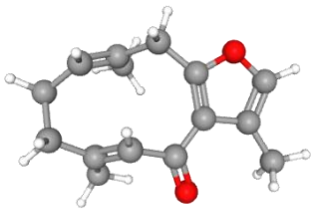
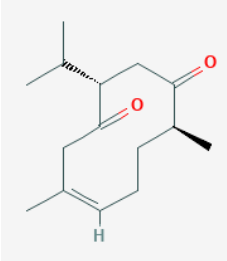
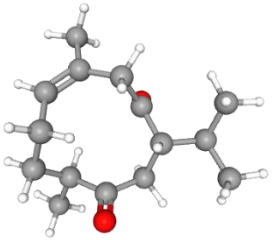
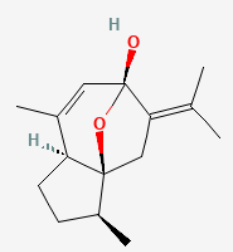
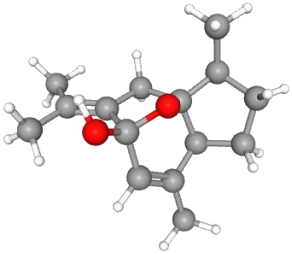
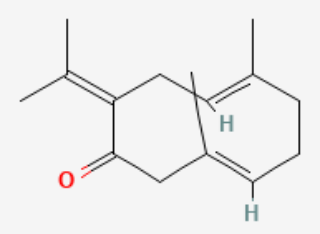
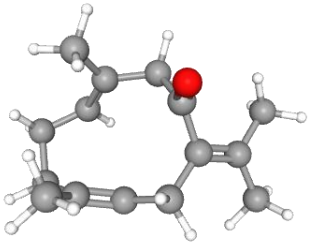
Lampiran 1. Gambar struktur reseptor Cycloooxygenase-2 (PDB ID: 3LN1)

Reseptor	Struktur 36
Cyclooxygenase-2 (COX-2) (PDB ID: 3LN1)	

Lampiran 2. Native ligand dan ligand redocking



Lampiran 3. Gambar senyawa bioaktif *Curcuma zedoaria*

Senyawa	**2D**	**3D**
Furanodienone		
Curdione		
Curcumenol		
Germacrone		

Lampiran 4. Daftar perangkat lunak yang digunakan

Nama Perangkat Lunak	**Fungsi**	**Visual**
RCSB PDB	Mengunduh struktur protein target	
PubChem	Mengunduh struktur 3D senyawa	
UCSF Chimera	Preparasi protein dan ligan	
Autodock Vina	Simulasi moplecular docking	-
PyMOL	Validasi RMSD	
BIOVIA Discovery Studio	Visualisasi struktur molekuler	
pkCSM	Prediksi parameter ADMER dan *Lipinski' Rule of Five*	