

Studi *Molecular Docking* dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α

Ahmad Hakiki ^{a, 1}, Andika ^{a, 1*}, Rahmawati ^{a, 1}

^aFakultas farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia

¹ahmadhakiki999@gmail.com; ²andika@umbjm.ac.id*; ³rahmawati@umbjm.ac.id

*Korespondensi penulis

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:
Diterima:
19-03-2024
Revisi :
11-07-2024
Disetujui :
11-07-2024

Kata kunci:

Molecular Docking
Kasein Kinase 2- α
Kurkumin
Prediksi ADMET

ABSTRAK

Protein Kasein Kinase 2- α merupakan salah satu target terapi dalam pengobatan kanker leukemia yang merupakan molekul penting dalam mengatur pertumbuhan kanker leukemia. Senyawa kurkumin terbukti memiliki aktivitas sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α , namun masih belum ada penelitian yang menguji senyawa turunan kurkumin sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α . Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi dari senyawa kurkumin beserta turunannya sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α ID PDB: 3PE1 melalui penambatan molekul (*molecular docking*), berdasarkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah serta interaksinya, dan mengetahui prediksi ADMET. Metode yang digunakan adalah penambatan molekul dengan AutoDock Tools 1.5.7. yang dilanjutkan pengujian Lipinski's *rule of five* (RO5) dari senyawa kurkumin beserta turunannya disertai *screening* ADMET menggunakan Swiss ADME dan admetSAR. Hasil yang diperoleh terdapat tiga senyawa uji yang memiliki energi ikatan bebas (ΔG) terbaik yaitu Di-O-acetyldemethoxy curcumin = -10,13 kcal/mol, Dimethoxy curcumin = -9,93 kcal/mol dan Dimethyl curcumin = -9,88 kcal/mol. Residu asam amino yang paling banyak berkontribusi membentuk ikatan hidrogen adalah *Valine* (VAL 116) sebanyak 22 interaksi, diikuti dengan *Lysine* (LYS 68) sebanyak 18 interaksi, dan *Aspartate* (ASP 175) sebanyak 17 interaksi. Tiga senyawa uji terbaik juga memenuhi kriteria RO5 serta *screening* ADMET pada senyawa tersebut menunjukkan hasil prediksi aktivitas sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α dengan parameter Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas (ADMET) yang sudah baik. Berdasarkan data yang diperoleh dari penelitian ini tiga senyawa uji terbaik diprediksi memiliki potensi sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α .

Key word:

Molecular Docking
Casein Kinase 2- α
Curcumin
ADMET prediction

ABSTRACT

Casein Kinase 2- α protein is one of the therapeutic targets in the treatment of leukemia cancer which is an important molecule in regulating the growth of leukemia cancer. Curcumin compounds have been shown to have activity as casein Kinase 2- α inhibitors, but there are still no studies that test curcumin-derived compounds as Casein Kinase 2- α inhibitors. The purpose of this study was to determine the potential of curcumin compounds and their derivatives as inhibitors of Casein Kinase 2- α ID PDB: 3PE1 through molecular docking, based on the lowest free bond energy value (ΔG) and its interaction, and knowing the prediction of ADMET. The method used is molecular tethering with AutoDock Tools 1.5.7. followed by testing Lipinski's *rule of five* (RO5) of curcumin compounds and derivatives accompanied by ADMET screening using Swiss ADME and admetSAR. The results obtained were three test compounds that had the best free bond energy (ΔG), namely Di-O-acetyldemethoxy curcumin = -10.13 kcal /mol, Dimethoxy curcumin = -9.93 kcal / mol and Dimethyl curcumin = -9.88 kcal /mol. The amino acid residues that contribute the most to forming hydrogen bonds are Valine (VAL 116) with 22 interactions, followed by Lysine (LYS 68) with 18 interactions, and Aspartate (ASP 175) with 17 interactions. The three best test compounds also meet the RO5 criteria and ADMET screening on these compounds shows the predicted results of activity as a casein Kinase 2- α inhibitor with good parameters of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity (ADMET). Based on the data obtained from this study, the three best test compounds are predicted to have potential as casein Kinase 2- α inhibitors.



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Pendahuluan

Penyakit kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di dunia yang diperkirakan sekitar 14 juta orang per tahun terkena penyakit ini. Pada tahun 2012 ada sekitar 8,7 juta orang memiliki Riwayat penyakit kanker dan di Indonesia sendiri terdapat sekitar 11.000 kasus setiap tahunnya (WHO, 2016).

Kanker darah (leukemia) yaitu variasi penyakit kanker yang menyerang sel-sel darah putih yang diproduksi oleh sumsum tulang (*Bone Marrow*). Penyakit ini terjadi karena keganasan sel darah yang muncul sebab mutasi pada gen pertumbuhan. Karena kelainan ini, sel darah yang belum matang terbentuk di sumsum tulang, yang menyebabkan kegagalan sumsum tulang belakang dan pada akhirnya menyebabkan kematian (Busjan et al. 2018).

Protein kasein kinase 2 (CK2) merupakan target terapi dalam pengobatan berbagai kanker manusia. Pada leukemia CK2 terlibat dalam keganasan hematologis, termasuk leukemia limfositik kronis, leukemia myeloid kronis, leukemia limfoblastik akut, leukemia myeloid akut, dan multiple myeloma (Chon et al. 2015).

CK2 adalah protein kinase Serin/Treonin yang aktivitasnya bergantung pada (α dan/atau α') sebagai subunit katalitik dan (β) sebagai subunit pengatur. CK2 terlibat dalam banyak proses, namun peran utamanya adalah stimulasi pertumbuhan sel dan pencegahan apoptosis. Selama dekade terakhir, studi dasar dan translasi telah memberikan bukti CK2 sebagai molekul penting yang mendorong pertumbuhan berbagai keganasan darah. Ekspresi berlebih CK2 telah ditunjukkan di hampir semua jenis kanker hematologis, termasuk leukemia akut dan kronis, yang dimana CK2 adalah pengatur utama jaringan pensinyalan yang penting untuk proliferasi sel, kelangsungan hidup, dan resistensi obat (Buontempo et al. 2018)

Menurut penelitian yang dilakukan (Buontempo et al. 2018) membuktikan bahwa CK2 memiliki peran penting sebagai agen penekan kematian sel dan bisa meningkatkan *multi drugs resistance* (MDR) obat anti kanker. Dengan demikian menghambat protein kinase 2-alfa (CK2- α) salah satu mekanisme yang baik dalam

menghambat pertumbuhan dan pencegahan perkembangan kanker darah.

Kurkumin adalah agen antitumor yang menghambat berbagai jalur pensinyalan terutama mTOR. Efek penghambatan kurkumin, baik sendiri maupun dalam kombinasi dengan imatinib, pada sel ALL in vitro dan in vivo yang telah dipelajari. Kurkumin mengurangi aktivasi AKT/mTOR dan ABL/ STAT5. Selain itu, kurkumin menurunkan regulasi ekspresi BCR/ABL dan menurunkan rasio BCL-2 menjadi BAX. Dalam penelitian ini, kurkumin tidak hanya dipamerkan efek antitumor sinergis dengan imatinib dalam garis sel SUP-B15 tetapi juga menghambat pertumbuhan sel dalam sampel dari pasien yang baru didiagnosis dan resisten imatinib (Guo et al. 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Zhou et al. 2021) kurkumin memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker leukemia (OCI-AML 5) dengan nilai IC_{50} $38,45 \pm 0,38$. Kurkumin juga menghambat siklus sel pada tahap G1 dengan menginaktivasi AKT. Sarkar *et al* dan Zhang *et al* juga melakukan penelitian terhadap kurkumin yang menunjukkan bahwa kurkumin menyebabkan penghentian siklus sel fase G2/M terhadap HL-60 pada leukemia myeloid akut (AML) (Martínez-Castillo et al. 2018).

Docking molecular adalah metode berbasis struktur in silico yang banyak digunakan dalam membantu memprediksi interaksi yang terjadi antara molekul dan target biologis. Metode komputasi berbasis struktur ini mampu mengidentifikasi suatu senyawa memiliki potensi sebagai kandidat obat baru berdasarkan informasi dari struktur 3D target (protein) yang berikatan dengan suatu ligan (senyawa). Penelitian ini memakai metode penambatan molekul untuk menemukan senyawa obat baru dari bahan alam menggunakan kurkumin beserta turunannya untuk pengobatan kanker leukemia.

Metode komputasi ini bisa menjadi alternatif dalam pengembangan obat baru karena memiliki beberapa keunggulan seperti hanya memerlukan waktu yang singkat dan biaya yang murah dibandingkan dengan metode in vitro maupun in vivo yang memerlukan waktu yang relatif lama dan biaya yang cukup besar. Ada beberapa produk obat dari bahan alam hasil dari metode in silico yang digunakan dalam pengobatan klinis seperti

Vincristine dari tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus*) sebagai antikanker (Škubník et al. 2021). Kemudian obat Paclitaxel berasal dari tanaman Taxol (*Taxus sp*) sebagai obat kemoterapi pada kanker payudara. Paclitaxel dapat digunakan sebagai obat terapi tunggal atau dikombinasikan dengan agen kemoterapi lain. Obat ini biasanya digunakan sebagai kombinasi kemoterapi dengan cisplatin, doksorubisin, atau siklofosamid (Ashariati 2019).

Metode

Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan berupa laptop ASUS M415 DA dengan Prosesor AMD Ryzen 3 3250U, Radeon Graphics 2.60 GHz, RAM 8,00 GB (5,95 GB usable), sistem operasi Windows 11. Laptop terhubung dengan jaringan (Wifi). Perangkat lunak yang digunakan berupa Windows 11 Home Single Language Version 22H2, AutoDock Tools 1.5.7, MarvinSketch, Discovery Studio 2021 Client, Avogadro, PyMol, Notepad, Open babel, serta situs Protein Data Bank (PDB), situs PubChem, situs AdmetSAR, dan situs SwissADME.

Struktur tiga dimensi Kasein Kinase 2- α diunduh dari Protein Data Bank (PDB) melalui situs <https://www.rcsb.org/>. Makromolekul yang dipilih adalah *Crystal structure of human protein kinase CK2 alpha subunit in complex with the inhibitor CX-4945*, didapat dari metode difraksi X-ray dengan resolusi 1.60 Å. PDB ID dari makromolekul tersebut adalah 3PEI berformat (.pdb).

Struktur ligan yang digunakan adalah *Ligan Native* dari 3PEI yaitu 3NG, senyawa pembanding imatinib dan 30 senyawa kurkumin beserta turunannya yang didapat dari studi literatur penelitian yang dilakukan oleh Noor et al., 2022 kemudian diunduh dari situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format (.sdf).

Jalannya Penelitian

Preparasi Protein-Ligan

Preparasi protein ligan Kasein Kinase 2- α dengan kode ID PDB: 3PEI yang diunduh dari situs Protein Data Bank, akan dilakukan preparasi awal dengan penghapusan molekul air menggunakan software AutodockTools, karena pada umumnya struktur protein pada PDB masih mengandung molekul air serta residu lainnya. Penghilangan molekul air agar tidak mengganggu pada saat simulasi docking dilakukan dan untuk memastikan bahwa yang benar-benar berinteraksi

adalah ligan dan reseptor. Setelah dilakukan penghapusan air selain itu juga perlu ditambahkan hidrogen polar, penambahan atom hidrogen ini dilakukan untuk menyesuaikan suasana docking agar mendekati pada pH 7 (Sari et al. 2020). Kemudian dilakukan pemisahan rantai protein yaitu rantai A dengan *ligand native* 3NG menggunakan software Discovery Studio Visualizer. Kemudian dilakukan juga preparasi ligan pada senyawa uji kurkumin beserta turunannya dan senyawa pembanding Imatinib yang di download dari situs PubChem dengan format .sdf kemudian senyawa tersebut dimasukkan ke dalam software MarvinSketch untuk mengubah format file menjadi .pdb. Setelah itu dilakukan pengujian Lipinski dari 30 senyawa uji, *ligand native* 3NG dan senyawa pembanding Imatinib menggunakan Swiss ADME. Setelah preparasi selesai selanjutnya dilakukan minimisasi energi menggunakan software Avogadro untuk senyawa uji, *ligand native*, dan senyawa pembanding dengan parameter medan gaya MMFF94 (*molecular mechanics force field*). Sedangkan untuk minimisasi energi pada protein menggunakan software Swiss PDB viewer dengan parameter GROMOS 43BI.

Penambatan Protein-Ligan

Proses penambatan dilakukan menggunakan software Autodock Tools dengan tambahan program bantuan Autodock4 dan Autogrid4, penambatan dilakukan dengan cara validasi metode terlebih dahulu yaitu dengan melakukan penambatan kembali atau *re-docking ligand native* pada protein target. Proses *re-docking* antara protein dan *native ligand* dilakukan dengan metode semirigid. Metode ini digunakan untuk mengatur agar makromolekul bersifat rigid sehingga tidak terjadi perubahan bentuk binding site selama proses *re-docking* sedangkan ligan yang akan dilakukan penambatan bersifat fleksibel. Proses validasi ini dimulai dengan pengaturan grid box berupa ukuran dan koordinat titik pada sisi aktif protein dengan ukuran 40 x 40 x 40 Å kemudian space 0,375 Å dan koordinat sebagai berikut x = 22,752, y = -31,133, z = 14,461. Dalam penelitian ini proses docking menggunakan AutoDock Tools dengan prinsip Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). Prinsip ini merupakan gabungan dari Genetic Algorithm (GA), simulasi Monte Carlo, dan hybrid local search Genetic Algorithm (Forli et al. 2016). Kemudian search run diatur 100 kali sehingga terjadinya 100 kali pengulangan dalam sekali proses docking dan menghasilkan konformasi ligan yang sesuai

dengan sisi aktif protein untuk mendapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) terbaik. Setelah parameter docking diatur kemudian disimpan dalam bentuk file .dpf yang dimana hasil validasi metode ini akan menjadi acuan ketika melakukan penambatan pada senyawa uji.

Prediksi ADMET

Pada proses penemuan obat baru tidak hanya dilihat dari kekuatan ikatan ligand pada protein target saja, tetapi juga dievaluasi dari segi farmakokinetik dan toksisitas dalam menentukan tingkat efektivitas dan keberhasilan terapeutiknya. Dalam proses farmakokinetik atau perjalanan obat dalam tubuh yang dimulai dari Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas. Situs yang dapat digunakan dalam memprediksi sifat farmakokinetik yaitu dengan menggunakan Swiss ADME <http://www.swissadme.ch/> dan admetSAR <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>.

Hasil dan Pembahasan

Docking molekuler adalah studi tentang bagaimana dua atau lebih struktur molekul (misalnya, obat dan enzim atau protein) cocok bersama. Dalam definisi sederhana, ini merupakan teknik penambatan molekul yang digunakan untuk memprediksi bagaimana suatu protein (enzim) berinteraksi dengan molekul kecil (ligan).

Lipinski's Rule Of Five

Salah satu langkah dalam melakukan penelitian *in silico* adalah menentukan sifat fisikokimia suatu senyawa sebagai kandidat dalam penemuan obat baru yang nantinya obat tersebut akan diberikan secara oral kepada manusia, yaitu dengan melakukan pengujian Lipinski's Rule of five. Analisis fisikokimia ini merupakan langkah awal dalam penentuan kandidat obat oral yang dimana metode ini digunakan sebelum melakukan sintesis senyawa menjadi kandidat obat baru (Hartati and Kharisma 2021).

Parameter yang digunakan dalam Lipinski yaitu, bobot molekul tidak lebih dari 500 dalton, donor hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor hidrogen tidak lebih dari 10, LogP tidak lebih dari 5, dan refraksi molar 40-130. Lipinski menyatakan obat aktif secara oral tidak lebih dari satu pelanggaran dari kriteria Lipinski's Rule of Five (Kelutur et al. 2020).

Berat molekul mempengaruhi kemampuan senyawa untuk berdifusi melalui membran sel secara difusi pasif, jika berat molekul senyawa

melebihi 500 g/mol, kemampuan senyawa untuk menembus membran sel menjadi semakin sulit. Kemudian donor dan akseptor hidrogen untuk menggambarkan kapasitas ikatan hidrogen suatu senyawa yang diperlukan pada proses absorpsi, jika jumlah ikatan hidrogen donor lebih dari 10 dan akseptor hidrogen lebih 5, maka energi yang diperlukan pada proses absorpsi semakin tinggi (Shofi et al. 2021).

Kemudian logP menggambarkan kemampuan senyawa larut dalam pelarut non polar, lipid, lemak, dan minyak. Suatu senyawa akan bersifat hidrofobik jika semakin tinggi nilai logP. Senyawa yang terlalu hidrofobik menghabiskan lebih banyak waktu di lapisan ganda lipid dan tersebar luas di seluruh tubuh, yang menurunkan selektivitas pengikatan ke target dan menyebabkan nilai toksisitas atau efek samping yang lebih besar. Namun, suatu senyawa juga akan sulit melewati lapisan lipid jika nilai logP semakin negatif. Ukuran molar molekul kimia kemudian ditentukan melalui Molar Refraksi (MR). Perhitungan pembiasan molar diwakili oleh nilai Calculated Molar Refraction (CMR). Molar refraksi merupakan sifat sterik molekul yang dapat mempengaruhi bagaimana obat berinteraksi dengan reseptor.

Berdasarkan hasil pengujian seluruh aturan Lipinski's Rule of Five dapat dilihat pada Tabel 1, *native ligand*, senyawa pembanding Imatinib dan 23 senyawa kurkumin beserta turunannya dilihat dari parameter yang diukur (berat molekul, nilai logP, ikatan hidrogen donor, ikatan hidrogen akseptor, dan refraksi molar) telah memenuhi persyaratan untuk dilanjutkan ke proses penambatan molekul. Meskipun pada satu senyawa uji yaitu Terpecurcumin B tidak memenuhi kriteria bobot molekul dan senyawa pembanding imatinib tidak memenuhi kriteria refraksi molar, namun masih memenuhi kriteria RO5 karena hanya terdapat satu pelanggaran dan akan tetap dilanjutkan ke penambatan molekul.

Pada tujuh senyawa uji lainnya yaitu Curcumin glucuronide, Curcumin monoglucoside, Curcumin dimer 1, Curcumin dimer 2, Curcumin dimer 3, Glucosyl curcumin, dan Curcumin-beta-D-glucuronide terdapat lebih dari satu pelanggaran yaitu tidak memenuhi kriteria bobot molekul, akseptor hidrogen, dan refraksi molar sehingga senyawa uji ini tidak bisa dilanjutkan ke penambatan molekul karena nantinya akan berpengaruh pada sifat fisikokimia senyawa tersebut.

Tabel I Hasil pengujian Lipinski;s Rule Of Five

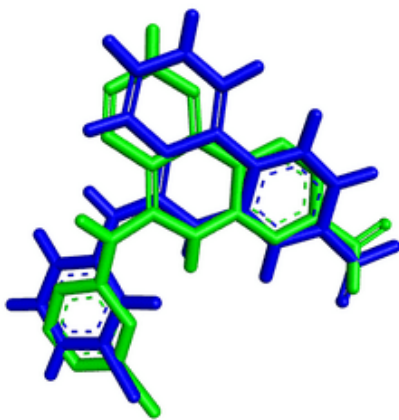
No	Senyawa	Bobot molekul	Donor hidrogen	Akseptor hidrogen	Log p	Refraksi molar	Ket
1	3NG	349,77	2	4	2,75	98,56	Memenuhi
2	Imatinib	439,60	2	6	2,15	154,50	Memenuhi
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	422,43	0	7	2,53	115,26	Memenuhi
4	Dimethoxy curcumin	396,43	0	6	1,91	111,74	Memenuhi
5	Dimethyl curcumin	396,43	1	6	1,91	112,64	Memenuhi
6	Demethoxy curcumin	338,35	2	5	1,80	96,31	Memenuhi
7	Curcumin	368,38	2	6	1,47	102,80	Memenuhi
8	Bisdemethoxy curcumin	308,33	2	4	2,13	89,82	Memenuhi
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	402,44	2	7	0,52	108,62	Memenuhi
10	Demethyl curcumin	354,35	3	6	1,25	98,33	Memenuhi
11	Keto curcumin	382,36	2	7	1,41	103,39	Memenuhi
12	Curcumin-D6	374,42	2	6	1,47	102,80	Memenuhi
13	Cyclocurcumin	368,38	2	6	1,16	100,78	Memenuhi
14	Curcumin sulfate	448,44	2	9	0,99	113,00	Memenuhi
15	Mono-O-allyl curcumin	408,44	1	6	2,05	116,41	Memenuhi
16	Diacetylcurcumin	452,45	0	8	2,22	121,75	Memenuhi
17	O-Demethyl demethoxy curcumin	324,33	3	5	1,57	91,84	Memenuhi
18	Demethyl demethoxy curcumin	370,50	4	6	1,55	104,66	Memenuhi
19	Mono-propargyl curcumin	406,43	2	9	2,05	115,39	Memenuhi
20	Hydroxy curcumin	384,38	3	7	1,08	103,96	Memenuhi
21	Didemethyl curcumin	340,33	4	6	1,02	93,86	Memenuhi
22	Cis curcumin	368,38	2	6	1,47	102,80	Memenuhi
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	312,36	2	4	2,28	89,18	Memenuhi
24	Terpecurcumin B	588,73	3	7	3,09	173,57	Memenuhi
25	Hydrazinocurcumin	364,39	3	5	1,86	106,36	Memenuhi
26	Curcumin glucuronide	544,50	5	12	-1,17	135,54	Tidak memenuhi
27	Curcumin monoglucoside	530,52	6	11	-1,15	135,82	Tidak memenuhi
28	Curcumin dimer 1	734,74	5	12	0,87	202,37	Tidak memenuhi
29	Curcumin dimer 2	734,74	5	12	0,87	202,68	Tidak memenuhi
30	Curcumin dimer 3	734,74	5	12	0,87	202,37	Tidak memenuhi
31	Glucosyl curcumin	530,52	6	11	-1,56	135,26	Tidak memenuhi
32	Curcumin-beta-D-glucuronide	544,50	5	12	-1,17	135,54	Tidak memenuhi

Validasi Metode

Validasi Metode *docking* dilakukan dengan cara melakukan penambatan kembali atau *re-docking* ligand native pada protein target menggunakan software AutoDock Tools, proses

ini merupakan hal yang penting dilakukan untuk pengaturan grid box yang nantinya akan menjadi ukuran atau acuan untuk penambatan pada senyawa uji dan senyawa pembanding. Grid box dibuat untuk menunjukkan ruangan dimana akan

terjadi interaksi antara ligand dengan asam amino pada protein target sehingga menghasilkan efek farmakologis (Susanti et al. 2019). Validasi metode docking memiliki parameter berupa nilai RMSD (Root Mean Square Deviation). Nilai RMSD menunjukkan perbandingan konformasi antara ligan alami (*native ligand*) hasil docking dengan konformasi *native ligand* hasil pengukuran kristalografi, hasil validasi dikatakan valid dan baik jika nilai RMSD yang diperoleh $\leq 2 \text{ \AA}$ (Muttaqin 2019). Berdasarkan hasil pada validasi metode docking protein 3PEI didapatkan nilai RMSD sebesar $0,76 \text{ \AA}$ yang dimana nilai tersebut kurang dari 2 \AA , semakin kecil nilai RMSD yang didapat dari hasil re-docking maka akan menyerupai posisi ligand native aslinya.



Gambar I Overlapping antara *native ligand* (hijau) dan ligand *re-docking* (biru)

Hal ini menunjukkan bahwa posisi *native ligand* pada PDB ID: 3PEI dengan hasil *re-docking* kemudian di overlapping memiliki konformasi yang mirip. Berdasarkan hasil ini, metode penambatan molekul telah tervalidasi sehingga bisa digunakan untuk proses penambatan pada senyawa uji kurkumin beserta turunannya dan senyawa pembanding Imatinib.

Energi Ikatan Bebas dan Konstanta Inhibisi

Data energi ikatan bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) dapat digunakan untuk menganalisa hasil docking. Kekuatan ikatan ligan-reseptor (afinitas) dapat dilihat dari energi ikatan bebas (ΔG). Pengikatan ligan-reseptor cukup stabil untuk menciptakan ikatan yang lebih kuat dengan aktivitas penghambatan terbesar ketika nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah (nilainya semakin negatif). Nilai konstanta inhibisi berkaitan dengan nilai energi ikatan bebas, semakin kecil energi ikatan bebas menunjukkan semakin rendah energi yang dibutuhkan kompleks ligan-protein untuk

berinteraksi. Nilai yang rendah menunjukkan kekuatan interaksi dan semakin stabilnya kompleks ligan reseptor (Abdillah et al. 2018). Jumlah afinitas antara senyawa uji dan reseptor ditunjukkan oleh energi ikatan. Semakin stabil ikatan antara protein dan ligan yang dihasilkan, semakin rendah nilai energi ikatan yang ditunjukkan (Manna et al. 2017). Kekuatan kemampuan suatu senyawa untuk menghambat reseptor ditunjukkan oleh konstanta inhibisinya. Berdasarkan hasil nilai konstanta inhibisi (K_i), semakin kecil nilai inhibisi pada reseptor maka semakin besar kekuatan hambatannya (Umamaheswari et al. 2013).

Dapat dilihat pada Tabel 2, hasil energi ikatan bebas (ΔG) dari *native ligand* sebesar $-10,13 \text{ kcal/mol}$ dan Imatinib sebesar $-10,48 \text{ kcal/mol}$. Sedangkan pada senyawa uji kurkumin beserta turunannya hampir semua senyawa memiliki hasil energi ikatan bebas yang bagus. Nilai terbaik terdapat pada senyawa Di-O-acetyldemethoxy curcumin = $-10,13 \text{ kcal/mol}$. Kemudian diikuti dengan dua senyawa terbaik lainnya yaitu Dimethoxy curcumin = $-9,93 \text{ kcal/mol}$ dan Dimethyl curcumin = $-9,88 \text{ kcal/mol}$. Nilai yang didapat sama dengan hasil penambatan pada ligand native 3NG yang berarti senyawa ini memiliki potensi dalam menghambat reseptor protein Kasein Kinase 2- α . Sedangkan hasil konstanta inhibisi dari *native ligand* adalah $37,49 \text{ nM}$ (nanomolar) dan senyawa pembanding Imatinib $20,74 \text{ nM}$ (nanomolar), untuk tiga senyawa uji terbaik yaitu, Di-O-acetyldemethoxy curcumin $37,56 \text{ nM}$ (nanomolar), Dimethoxy curcumin $52,61 \text{ nM}$ (nanomolar), dan Dimethyl curcumin $57,35 \text{ nM}$ (nanomolar).

Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji kurkumin beserta turunannya memiliki kekuatan hambatan yang baik terhadap reseptor Kasein Kinase 2- α karena memiliki nilai yang rata-rata hampir mendekati nilai ΔG dari ligand native 3NG bahkan ada satu senyawa yang memiliki nilai ΔG sama dengan ligand native 3NG yaitu senyawa Di-O-acetyldemethoxy curcumin, meskipun jika dilihat dari Tabel 2, senyawa pembanding Imatinib memiliki kekuatan hambatan yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa uji lainnya, hal itu wajar karena Imatinib itu sendiri merupakan obat yang sudah atau sering digunakan dalam pengobatan klinis.

Tabel 2 Nilai Energi Ikatan Bebas dan Konstanta Inhibisi

No	Senyawa	Energi Binding (ΔG)	Konstanta Inhibisi
1	3NG	-10,13 kcal/mol	37,49 nM
2	Imatinib	-10,48 kcal/mol	20,74 nM
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	-10,13 kcal/mol	37,56 nM
4	Dimethoxy curcumin	-9,93 kcal/mol	52,61 nM
5	Dimethyl curcumin	-9,88 kcal/mol	57,35 nM
6	Demethoxy curcumin	-9,80 kcal/mol	65,77 nM
7	Curcumin	-9,75 kcal/mol	71,23 nM
8	Bisdemethoxy curcumin	-9,74 kcal/mol	72,04 nM
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	-9,72 kcal/mol	75,12 nM
10	Demethyl curcumin	-9,63 kcal/mol	87,73 nM
11	Keto curcumin	-9,63 kcal/mol	87,35 nM
12	Curcumin-D6	-9,60 kcal/mol	92,22 nM
13	Cyclocurcumin	-9,55 kcal/mol	99,17 nM
14	Curcumin sulfate	-9,53 kcal/mol	104,06 nM
15	Mono-O-allylcurcumin	-9,52 kcal/mol	105,63 nM
16	Diacetylcurcumin	-9,50 kcal/mol	109,26 nM
17	O-Demethyldemethoxy curcumin	-9,47 kcal/mol	113,56 nM
18	Demethyldemethoxy curcumin	-9,36 kcal/mol	137,76 nM
19	Mono-propargyl curcumin	-9,19 kcal/mol	182,61 nM
20	Hydroxy curcumin	-9,16 kcal/mol	194,57 nM
21	Didemethyl curcumin	-9,14 kcal/mol	201,30 nM
22	Cis curcumin	-9,03 kcal/mol	239,76 nM
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	-8,69 kcal/mol	425,69 nM
24	Terpecurcumin B	-7,77 kcal/mol	2,02 μ M
25	Hydrazinocurcumin	-6,97 kcal/mol	7,72 μ M

Interaksi Residu Asam Amino

Untuk menentukan interaksi yang cenderung berkontribusi pada timbulnya efek farmakologis pada inhibitor 3PEI oleh senyawa uji, analisis interaksi asam amino dari senyawa uji dengan protein target perlu dilakukan. Pada umumnya interaksi yang mungkin terjadi meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi van der Waals dan interaksi elektrostatik. Area pengikatan, yang mempengaruhi konformasi dan fungsi protein, adalah tempat protein berinteraksi dengan ligan mereka. Area pengikatan mengungkapkan residu asam amino yang sangat penting dalam pengembangan interaksi antara ligan dan makromolekul. Akibatnya, penting untuk memeriksa asam amino yang berkontribusi pada pengembangan interaksi yang menghasilkan efek farmakologis (Jannah 2020; Sari et al. 2020).

Ikatan hidrogen merupakan salah satu ikatan non-kovalen yang terdapat pada sistem biologis manusia, seperti protein dan asam nukleat. Oleh

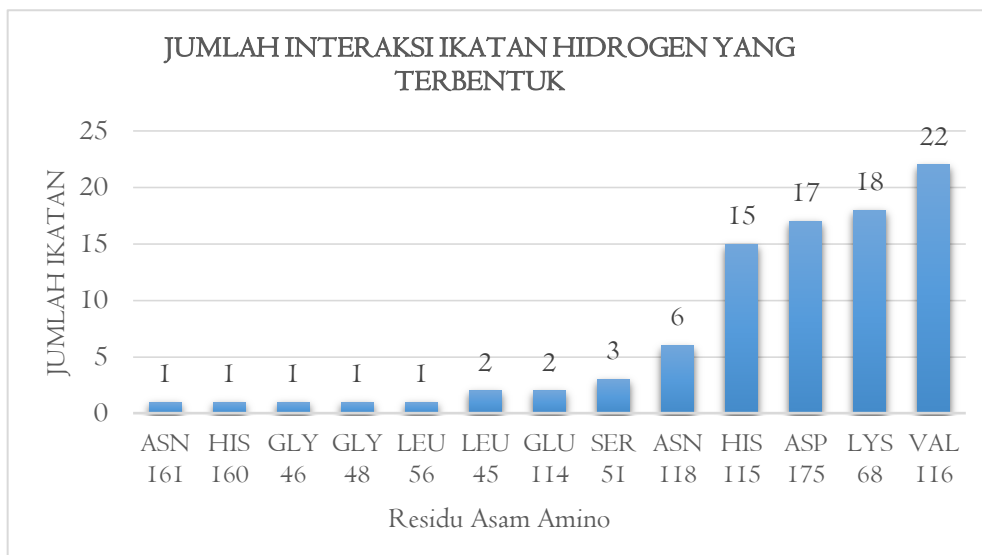
karena itu ikatan hidrogen dijadikan sebagai parameter yang menjadi ciri adanya interaksi farmakologis dalam mekanisme antara obat dengan reseptor (Akbar et al. 2022).

Ikatan hidrogen menandakan terjadinya gaya dipol-dipol yang paling kuat antara atom hidrogen pada suatu molekul yang satu dengan salah satu unsur (Nitrogen, Oksigen, Fluorine) pada molekul lainnya (Frimayanti 2021). Sementara itu keberadaan ikatan hidrofobik dapat meningkatkan stabilitas protein dengan merubah sifat asam amino yang mempunyai sifat hidrofilik dalam lingkungan hidrofobik, dan juga dapat menentukan residu asam amino yang memiliki kontribusi secara signifikan dengan tujuan menjaga kestabilan protein (Sukmawaty et al. 2021). Menurut penelitian (Battistutta et al. 2011) menunjukkan hasil bahwa reseptor Kasein Kinase 2- α dengan PDB ID: 3PEI memiliki sisi aktif pada residu asam amino berupa VAL 116 dan LYS 68, sedangkan menurut penelitian (Muttaqin

et al. 2019) menunjukkan bahwa reseptor 3PEI memiliki sisi aktif pada residu asam amino yaitu VAL 116, LYS 68, dan ASP 175, yang dimana sisi aktif tersebut memiliki potensi sebagai tempat berikatan.

Tabel 3. hasil interaksi residu asam amino

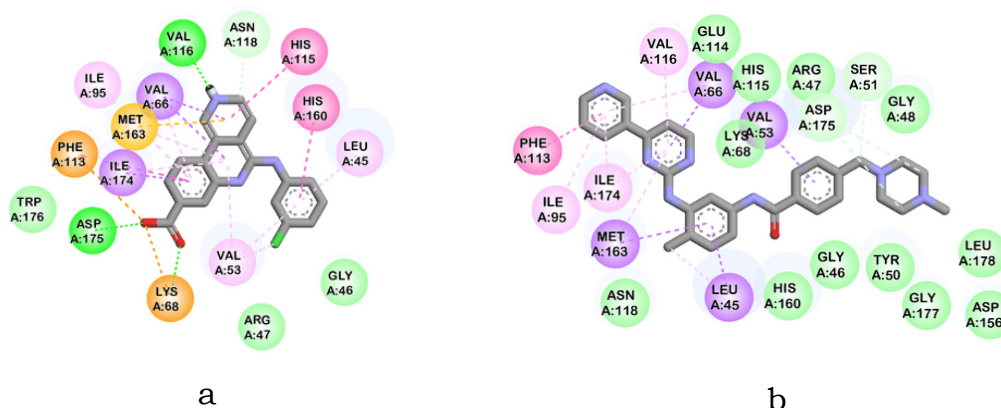
No	Senyawa	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ikatan Hidrogen Karbon	Jumlah
1	3NG	VAL A:116, ASP A:175	ASN A:118,	3
2	Imatinib	-	ASP A:175, SER A:51	2
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:160	4
4	Dimethoxy curcumin	VAL A:116, LYS A:68	HIS A: 115	3
5	Dimethyl curcumin	VAL A:116, ASN A:118, GLU A:114, LYS A:68	HIS A:115	5
6	Demethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
7	Curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
8	Bisdemethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
9	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
10	Demethyl curcumin	VAL A:116, ASP A:175, GLU A:114, LYS A:68	-	4
11	Keto curcumin	VAL A:116, ASP A: 175, LYS A:68	HIS A:115, ASN A:118	5
12	Curcumin-D6	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
13	Cyclocurcumin	VAL A:116, LYS A:68	-	2
14	Curcumin sulfate	GLY A:48, SER A:51	ASN A:161	3
15	Mono-O-allylcurcumin	VAL A:116, LYS A:175	HIS A:115, ASN A:118	4
16	Diacetylcurcumin	VAL A:116	LEU A:45	2
17	O-Demethyl demethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68	HIS A:115	4
18	Demethyl demethoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LEU A:56, LYS A:68	HIS A:115	5
19	Mono-propargyl curcumin	VAL A:116, LYS A:68	-	2
20	Cis curcumin	VAL A:116, ASP A:175	HIS A:115	3
21	Hydroxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, LYS A:68, LEU A:45	HIS A:115, ASN A:118	6
22	Didemethyl curcumin	VAL A:116, ASP A:175, ASN A:118, LYS A:68	HIS A:115	5
23	Tetrahydro-methoxy curcumin	VAL A:116, ASP A:175, SER A:51	HIS A:115	4
24	Terpecurcumin B	-	ASP A:175, GLY A:46, HIS A:115	3
25	Hydrazinocurcumin	VAL A:116, LYS A:68	-	2

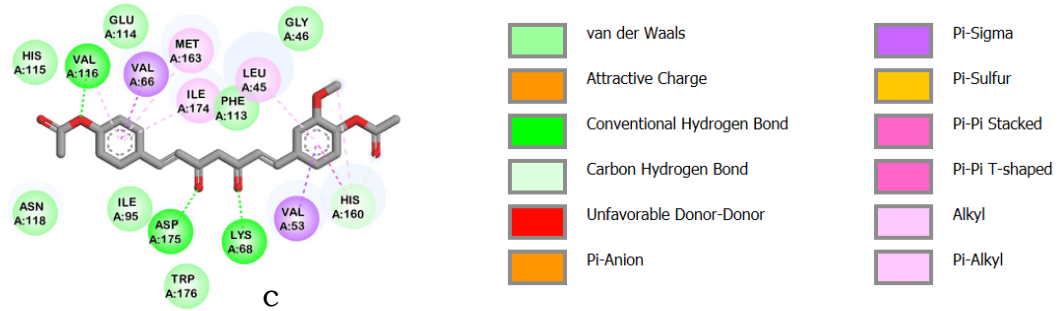


Gambar 2 Diagram perbandingan ikatan hdirogen yang tebentuk

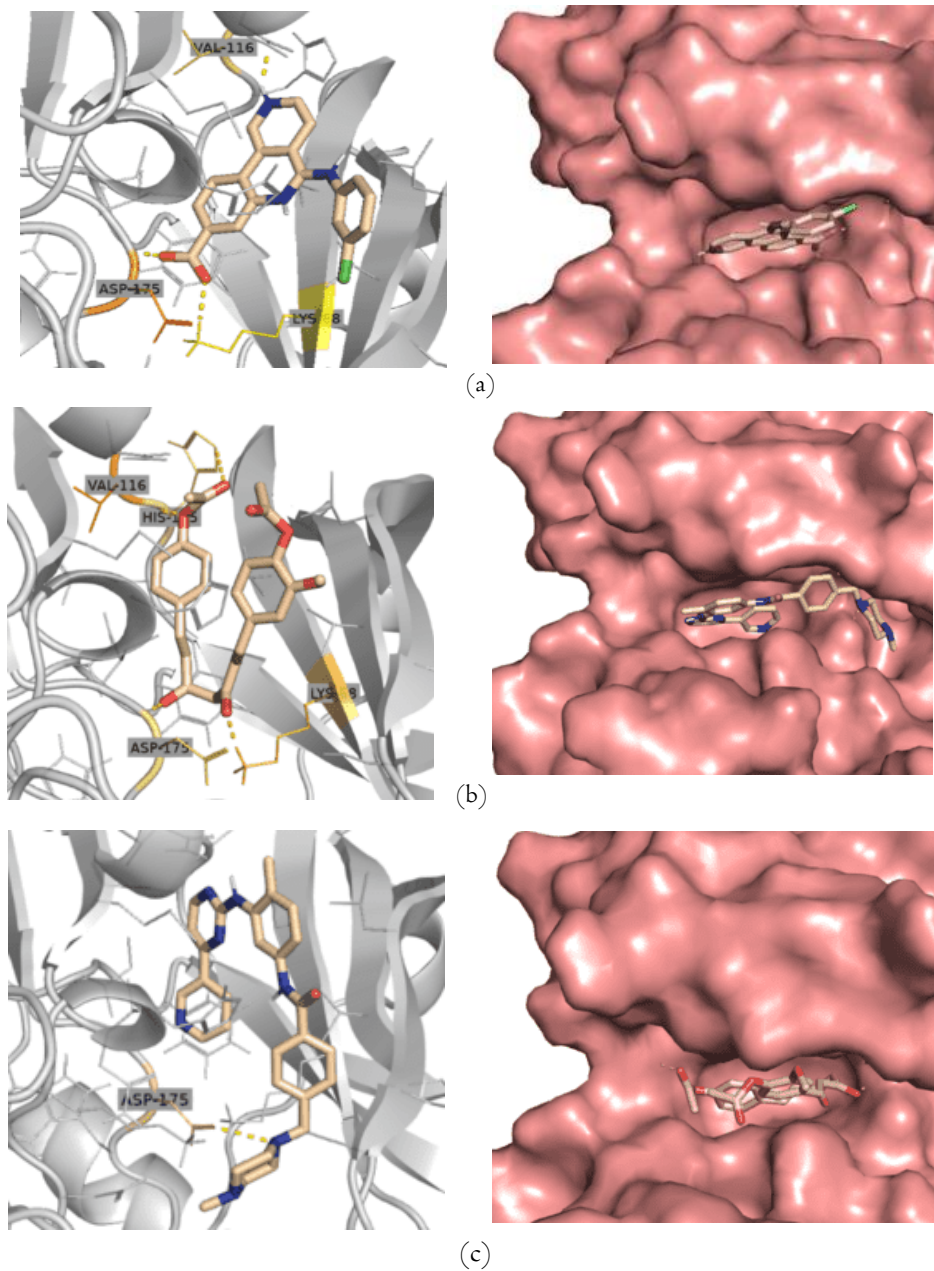
Dapat dilihat pada Tabel 3 hasil interaksi residu asam amino yang menstabilkan dan berada pada sisi aktif protein ID: 3PE1, terdapat 13 asam amino pembentuk ikatan hidrogen yaitu VAL 116, LYS 68, ASP 175, ASN 118, HIS 115, GLU 114, LEU 45, LEU 56, HIS 160, GLY 46, SER 51, GLY 48, dan ASN 161. Berdasarkan hasil penelitian ini interaksi asam amino dengan ikatan hidrogen terbanyak berasal dari residu asam amino *Valine* (VAL 116) sebanyak 22 interaksi, diikuti dengan *Lysine* (LYS 68) sebanyak 18 interaksi, dan *Aspartate* (ASP 175) sebanyak 17 interaksi. Menurut (Basuki and Melinda 2017) Ikatan obat-reseptor seringkali bersifat reversibel, artinya jika jumlah obat dalam cairan ekstraseluler turun, obat langsung keluar dari reseptor. Interaksi obat-reseptor membutuhkan ikatan yang relatif bersifat lemah tetapi masih mampu bersaing dengan ikatan lain, seperti ikatan hidrogen.

Interaksi ikatan ligan-protein pada senyawa uji kurkumin beserta turunannya hampir semua senyawa uji membentuk ikatan asam amino berupa ikatan hidrogen yaitu VAL 116, ASP 175, LYS 68, kemudian pada ligan native 3NG membentuk ikatan asam amino berupa VAL 116 dan ASP 175, sedangkan pada senyawa perbandingan Imatinib membentuk ikatan asam amino berupa ASP 175. Dari hasil ini dapat dilihat terdapat kesamaan interaksi asam amino antara *native ligand* 3NG, kemudian senyawa perbandingan Imatinib, dan beberapa senyawa uji kurkumin beserta turunannya berikatan dengan ASP 175. Hal ini memperkuat bahwa senyawa uji kurkumin beserta turunannya memiliki interaksi terhadap protein kinase 2- α sebagaimana juga dengan *native ligand* 3NG, dan senyawa perbandingan Imatinib. Hasil perbandingan jumlah interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk disajikan dalam bentuk diagram yang dapat dilihat pada gambar 2. Kemudian dilakukan proses visualisasi yang memiliki peran penting dalam mengetahui interaksi asam amino apa saja yang terlibat antara ligan dan protein target (reseptor). Visualisasi dilakukan pada struktur *native ligand*, senyawa perbandingan, dan senyawa uji terbaik secara 2D menggunakan Discovery Studio Visualizer dan 3D menggunakan PyMol untuk menggambarkan interaksi yang terjadi dengan protein.





Gambar 3 Visualisasi 2D interaksi ikatan menggunakan Discovery Studio (a) *native ligand*, (b) Imatinib, (c) Di-O-acetyldemethoxy curcumin



Gambar 4 Visualisasi 3D interaksi senyawa pada sisi aktif protein ID: 3PE1 menggunakan PyMol (a) *native ligand*, (b) Imatinib, (c) Di-O-acetyldemethoxy curcumin

Prediksi ADMET

Pada proses penemuan obat baru tidak hanya dilihat dari kekuatan ikatan ligand pada protein target saja, tetapi juga dievaluasi dari segi farmakokinetik dan toksisitas dalam menentukan tingkat efektivitas dan keberhasilan teraputiknya. Dalam proses farmakokinetik atau perjalanan obat dalam tubuh yang dimulai dari Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas. Situs yang dapat digunakan dalam memprediksi sifat farmakokinetik senyawa kimia baru dengan akurasi tinggi yaitu dengan menggunakan Swiss ADME dan admetSAR. Absorpsi gastrointestinal

atau *Human Intestinal Absorption* (HIA) adalah persentase atau jumlah obat dari obat yang dapat terabsorpsi pada usus manusia yang merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio ekskresi melalui urin, empedu, dan feses (Nursamsiar et al. 2016). Nilai HIA menunjukkan derajat penyerapan zat aktif didalam usus manusia, dalam prediksi HIA menggunakan Swiss ADME suatu senyawa dikategorikan *high* jika memiliki absorpsi yang tinggi, sedangkan suatu senyawa dikategorikan *low* jika memiliki absorpsi yang rendah.

Tabel 3 Hasil prediksi absorpsi menggunakan Swiss ADME

No	Senyawa	Absorpsi gastrointestinal	Log Kp (permeabilitas kulit)
1	3NG	High	-5,26
2	Imatinib	High	-6,81
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	High	-6,43
4	Dimethoxy curcumin	High	-5,98
5	Dimethyl curcumin	High	-5,43
6	Demethoxy curcumin	High	-6,01
7	Curcumin	High	-6,28
8	Bisdemethoxy curcumin	High	-5,87
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	High	-7,15
10	Demethyl curcumin	High	-6,42
11	Keto curcumin	High	-6,50
12	Curcumin-D6	High	-6,28
13	Cyclocurcumin	High	-6,42
14	Curcumin sulfate	Low	-7,18
15	Mono-O-allylcurcumin	High	-5,83
16	Diacetylcurcumin	High	-6,63
17	O-Demethyldemethoxy curcumin	High	-5,89
18	Demethyldemethoxy curcumin	High	-6,61
19	Mono-propargyl curcumin	High	-6,07
20	Hydroxy curcumin	High	-6,79
21	Didemethyl curcumin	High	-6,57
22	Cis curcumin	High	-6,28
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	High	-6,17
24	Terpecurcumin B	Low	-4,39
25	Hydrazinocurcumin	High	-5,64

Berdasarkan Tabel 4, *native ligand* dan senyawa pembandingan imatinib memiliki persentase absorpsi yang tinggi (*high*), sedangkan untuk senyawa uji juga memiliki persentase absorpsi tinggi (*high*) artinya dapat diserap dengan baik oleh usus manusia, kecuali untuk dua senyawa uji yaitu Terpecurcumin B dan Curcumin sulfat memiliki absorpsi yang rendah (*low*). Permeabilitas kulit atau kemampuan suatu senyawa menembus membran kulit merupakan pertimbangan penting dalam pengembangan obat melalui rute transdermal. Senyawa dianggap memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah jika memiliki logKp > -2,5 (Abdullah et al. 2021). Bahan obat yang mempunyai permeabilitas kulit

baik dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk pengembangan obat baru dengan pemberian transdermal (Pires et al. 2015). Berdasarkan Tabel 4 diatas, *native ligand* dan senyawa pembandingan imatinib serta semua senyawa uji memiliki permeabilitas atau kemampuan suatu senyawa menembus membran kulit yang tinggi karena memiliki nilai logKp < -2,5 sehingga cocok untuk dibuat sediaan topikal dengan sistem penghantaran transdermal. Dalam analisis prediksi distribusi obat dilakukan untuk mengetahui peredaran obat di dalam tubuh menuju targetnya, parameter yang digunakan dan disediakan oleh situs Swiss ADME berupa permeabilitas darah otak atau Blood Brain Barrier (BBB) dan P-glikoprotein substrat yang

berpengaruh terhadap pendistribusian obat dalam tubuh. *Blood Brain Barrier* (BBB) adalah sistem pelindung yang terdiri dari sel-sel endotel rapat yang berfungsi dalam menyaring zat yang masuk dari darah ke otak (Chlebek et al. 2019). *Blood Brain Barrier* (BBB) digunakan untuk menentukan apakah suatu obat dapat melewati daerah sawar darah otak. Daerah sawar darah otak (BBB) harus

dapat ditembus oleh obat yang memiliki aktivitas di sistem saraf pusat, menjadikannya salah satu karakteristik yang paling penting. Sebaliknya, obat tidak boleh melewati daerah sawar otak jika target yang dimaksudkan tidak berkaitan dengan aktivitas sistem saraf pusat karena dapat memiliki efek samping pada daerah tersebut (Sagitasa et al. 2021).

Tabel 4 Hasil prediksi distribusi menggunakan Swiss

No	Senyawa	BBB	<i>P-glikoprotein</i> subsrat
1	3NG	<i>No</i>	<i>No</i>
2	Imatinib	<i>No</i>	<i>Yes</i>
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
4	Dimethoxy curcumin	<i>Yes</i>	<i>No</i>
5	Dimethyl curcumin	<i>Yes</i>	<i>No</i>
6	Demethoxy curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
7	Curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
8	Bisdemethoxy curcumin	<i>Yes</i>	<i>No</i>
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	<i>No</i>	<i>Yes</i>
10	Demethyl curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
11	Keto curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
12	Curcumin-D6	<i>No</i>	<i>No</i>
13	Cyclocurcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
14	Curcumin sulfat	<i>No</i>	<i>No</i>
15	Mono-O-allylcurcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
16	Diacetylcurcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
17	O-Demethyldemethoxy curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
18	Demethyldemethoxy curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
19	Mono-propargyl curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
20	Hydroxy curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
21	Didemethyl curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
22	Cis curcumin	<i>No</i>	<i>No</i>
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	<i>Yes</i>	<i>No</i>
24	Terpecurcumin B	<i>No</i>	<i>Yes</i>
25	Hydrazinocurcumin	<i>No</i>	<i>No</i>

Dapat dilihat pada Tabel 5, ada empat senyawa yang dapat menembus daerah sawar otak yaitu Bisdemethoxy curcumin, Dimethoxy curcumin, Dimethyl curcumin, dan Tertahydrobisdemethoxy curcumin, jika senyawa ini ditargetkan tidak berhubungan dengan aktivitas pada daerah sistem saraf pusat maka kemungkinan akan menyebabkan efek samping pada saraf pusat. Sedangkan untuk *native ligand*, senyawa pembanding imatinib, dan 19 senyawa uji lainnya tidak dapat menembus daerah sawar darah otak yang artinya senyawa

tersebut tidak berpenetrasi ke daerah sawar otak ketika ditargetkan ke bagian yang tidak berhubungan dengan sistem saraf pusat dan tidak menimbulkan efek samping ke daerah tersebut. Ada beberapa hal yang mempengaruhi senyawa bisa melewati BBB, pada umumnya molekul yang dapat larut dalam lipid mampu menembus BBB dengan mudah melalui membran sel lipid bilayer. Sedangkan untuk molekul yang memiliki sifat hidrofilik akan mengalami kesulitan melintasi BBB dan perlu transportasi media khusus untuk bisa

melewati barrier (Chlebek et al. 2019). Prediksi distribusi dengan parameter substrat P-glikoprotein (Pgp) menjadi penting karena P-glikoprotein adalah salah satu pendistribusi obat yang menentukan bioavailabilitas berbagai obat. Salah satu peran utama P-gp adalah sebagai penghalang biologis dan melindungi sistem saraf pusat (SSP) dari xenobiotik atau racun seperti penghalang toksin pada darah-otak. Berdasarkan Tabel 5, *native ligand* dan 21 senyawa uji tidak termasuk sebagai P-glikoprotein substrat sehingga diprediksi senyawa tersebut tidak mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat. Sedangkan untuk imatinib serta dua senyawa uji yaitu Terpecurcumin B dan Tetrahydro-methoxy curcumin termasuk sebagai P-glikoprotein substrat

yang artinya dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat dan menurunkan efek terapi.

Enzim penting dalam tubuh yaitu sitokrom P450 terutama terletak di hati. Xenobiotik dioksidasi oleh sitokrom P450, yang juga membuat molekul obat menjadi tidak aktif. Sangat penting untuk memprediksi apakah suatu molekul akan menjadi penghambat atau substrat sitokrom P450 bila digunakan sebagai kandidat obat baru. Molekul substrat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 menyusun berbagai model isoform sitokrom (Abdullah et al. 2021). Obat dimetabolisme untuk meningkatkan polaritasnya sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui proses reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan lain-lain (Dari et al. 2022).

Tabel 5 Tabel hasil prediksi metabolisme menggunakan Swiss

No	Senyawa	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	3NG	Yes	Yes	No	Yes	Yes
2	Imatinib	No	Yes	Yes	Yes	Yes
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	No	Yes	Yes	Yes	Yes
4	Dimethoxy curcumin	No	No	Yes	Yes	Yes
5	Dimethyl curcumin	No	No	Yes	No	Yes
6	Demethoxy curcumin	Yes	No	Yes	No	Yes
7	Curcumin	No	No	Yes	No	Yes
8	Bisdemethoxy curcumin	Yes	No	Yes	No	Yes
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	Yes	No	No	No	No
10	Demethyl curcumin	No	No	Yes	No	Yes
11	Keto curcumin	No	No	Yes	No	Yes
12	Curcumin-D6	No	No	Yes	No	Yes
13	Cyclocurcumin	No	No	Yes	No	Yes
14	Curcumin sulfate	No	No	Yes	Yes	No
15	Mono-O-allylcurcumin	No	No	Yes	No	Yes
16	Diacetylcurcumin	No	Yes	Yes	Yes	Yes
17	O-Demethyldemethoxy curcumin	Yes	No	Yes	No	Yes
18	Demethyldemethoxy curcumin	Yes	No	Yes	No	Yes
19	Mono-propargyl curcumin	No	No	Yes	No	Yes
20	Hydroxy curcumin	No	No	Yes	No	Yes
21	Didemethyl curcumin	Yes	No	Yes	No	Yes
22	Cis curcumin	No	No	Yes	No	Yes
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	Yes	No	No	Yes	Yes
24	Terpecurcumin B	No	No	No	No	Yes
25	Hydrazinocurcumin	No	No	Yes	No	No

CYP3A4 adalah sitokrom yang paling banyak diekspresikan dan signifikan secara klinis yang berperan dalam biotransformasi sekitar 30,2%

yang terdapat di hati untuk membersihkan zat yang tidak diperlukan dalam tubuh. CYP3A4 mampu mengoksidasi beragam substrat besar

dengan banyak fitur struktural yang berbeda. Fungsi serbaguna dari CYP3A4 adalah karena rongga pengikat substratnya yang besar (Šarić Mustapić et al. 2018). Kemudian ada CYP2C9 juga yang paling banyak diekspresikan di hati dengan tingkat ekspresi kedua tertinggi diantara isoform CYP lainnya. Penghambatan isoenzim ini akan menjadi salah satu penyebab interaksi obat terkait farmakokinetik sehingga menyebabkan efek toksik karena pembersihan obat yang rendah dan masih tersisa di dalam tubuh. Berdasarkan Tabel 6 diatas, *native ligand* dan tiga senyawa uji yaitu, Terpecurcumin B, Tertahydrobisdemethoxy curcumin, dan Tetrahydro-methoxy curcumin termasuk inhibitor CYP2C9 yang dimana senyawa tersebut dapat mempengaruhi proses metabolisme dari CYP2C9 sehingga senyawa yang bergantung proses metabolisme pada CYP2C9

akan lebih lama berada di dalam tubuh. Sedangkan untuk senyawa pembanding Imatinib beserta 20 senyawa uji tidak termasuk sebagai inhibitor dari CYP2C9 yang berarti senyawa tersebut tidak mempengaruhi proses metabolisme dari CYP2C9. Kemudian dapat dilihat juga pada Tabel 6 tersebut, ada tiga senyawa uji yaitu, Hydrazinocurcumin, Tetrahydro-methoxy curcumin, dan Curcumin sulfate tidak termasuk sebagai inhibitor CYP3A4 artinya senyawa tersebut tidak mempengaruhi proses metabolisme CYP3A4. Sedangkan untuk *native ligand*, senyawa pembanding Imatinib beserta 20 senyawa uji termasuk ke dalam inhibitor CYP3A4 yang berarti senyawa tersebut dapat mempengaruhi proses metabolisme senyawa yang bergantung pada CYP3A4 sehingga senyawa obat akan lebih lama berada di dalam tubuh

Tabel 7. Hasil Prediksi ekspresi Menggunakan admetSAR

No	Senyawa	OCT2 inhibitor
1	3NG	No
2	Imatinib	No
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	No
4	Dimethoxy curcumin	No
5	Dimethyl curcumin	No
6	Demethoxy curcumin	No
7	Curcumin	No
8	Bisdemethoxy curcumin	No
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	No
10	Demethyl curcumin	No
11	Keto curcumin	No
12	Curcumin-D6	No
13	Cyclocurcumin	No
14	Curcumin sulfate	No
15	Mono-O-allylcurcumin	No
16	Diacetylcurcumin	No
17	O-Demethyldemethoxy curcumin	No
18	Demethyldemethoxy curcumin	No
19	Mono-propargyl curcumin	No
20	Hydroxy curcumin	No
21	Didemethyl curcumin	No
22	Cis curcumin	No
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	No
24	Terpecurcumin B	No
25	Hydrazinocurcumin	No

Ekskresi memiliki peran penting dalam mengetahui banyaknya obat yang dapat dikeluarkan oleh tubuh agar mengurangi efek toksik suatu obat di dalam tubuh. Parameter ekskresi suatu senyawa dapat dilihat dari renal OCT2. Organic Cation Transporter 2 (OCT2)

yang merupakan bagian dari transporter pada ginjal yang memiliki peran penting dalam disposisi dan clearance obat-obatan serta senyawa endogen. Selain itu, OCT2 inhibitor memiliki potensi dalam interaksi efek samping jika senyawa tersebut

diberikan bersama dengan substrat OCT2 (Krihariyani et al. 2020).

Berdasarkan Tabel 7, semua senyawa uji termasuk *native ligand* dan senyawa pembanding Imatinib tidak termasuk inhibitor renal OCT2, sehingga ketika dikonsumsi tidak menimbulkan efek toksik jika dibuat dalam sediaan oral. Menurut (Krihariyani et al. 2020) suatu senyawa dikatakan memiliki ekskresi yang baik bila berat molekulnya kecil dan bersifat hidrofilik. Tetapi bila berat molekulnya besar dan memiliki sifat hidrofobik maka senyawa tersebut akan sulit untuk diekskresikan.

Dalam prediksi toksisitas senyawa yang akan menjadi kandidat obat baru ada beberapa parameter yang digunakan yaitu, uji sensitisasi pada kulit, uji penghambatan hERG, uji hepatoksitas. Uji sensitisasi pada kulit dilakukan

untuk mengetahui potensi efek samping pada kulit manusia. Uji sensitisasi pada kulit atau skin sensitisation merupakan kepekaan kulit terhadap bahan kimia yang dapat menimbulkan respon alergi (Astuty and Komari 2022). Berdasarkan Tabel 8, *native ligand* dan senyawa pembanding Imatinib beserta 19 senyawa uji tidak berpotensi menyebabkan efek samping atau respon alergi pada kulit. Sedangkan untuk empat senyawa uji yaitu, Didemethyl curcumin, Dimethyl curcumin, O-Demethyl demethoxy curcumin, dan Demethyl demethoxy curcumin memiliki potensi menyebabkan efek samping pada kulit.

Salah satu faktor penting kunci dalam pencarian obat baru adalah Human ether-a-go-go related gene. Jika terjadi penghambatan pada gen ini, aritmia pada jantung akan terjadi yang dapat berakibat fatal (Li and Edward 2015).

Tabel 6. Hasil prediksi toksisitas menggunakan admetSAR

No	Senyawa	<i>Skin sensititation</i>	<i>hERG inhibitor</i>	<i>Hepatotoxicity</i>
1	3NG	No	No	Yes
2	Imatinib	No	Yes	Yes
3	Di-O-acetyldemethoxy curcumin	No	Yes	No
4	Dimethoxy curcumin	No	Yes	No
5	Dimethyl curcumin	Yes	No	No
6	Demethoxy curcumin	No	Yes	No
7	Curcumin	No	No	No
8	Bisdemethoxy curcumin	No	No	No
9	Tetrahydro-methoxy curcumin	No	Yes	No
10	Demethyl curcumin	No	No	No
11	Keto curcumin	No	No	No
12	Curcumin-D6	No	No	No
13	Cyclocurcumin	No	Yes	No
14	Curcumin sulfate	No	No	No
15	Mono-O-allylcurcumin	No	Yes	No
16	Diacetylcurcumin	No	Yes	No
17	O-Demethyl demethoxy curcumin	Yes	No	No
18	Demethyl demethoxy curcumin	Yes	No	No
19	Mono-propargyl curcumin	No	Yes	No
20	Hydroxy curcumin	No	No	No
21	Didemethyl curcumin	Yes	No	No
22	Cis curcumin	No	No	No
23	Tertahydrobisdemethoxy curcumin	No	No	No
24	Terpecurcumin B	No	Yes	No
25	Hydrazinocurcumin	No	Yes	No

Protein dari kanal ion K merupakan gen yang dikodekan oleh Human ether-a-go-go related (hERG). Kanal hERG mengatur pengendalian detak jantung. Jika kerja kanal tersebut terhambat oleh senyawa obat maka dapat menyebabkan kehilangan kesadaran dan meningkatkan risiko

kematian mendadak (Lamothe et al. 2016). Berdasarkan Tabel 8, ada 13 senyawa uji dan *native ligand* tidak termasuk sebagai inhibitor dari hERG sedangkan untuk senyawa imatinib dan 10 senyawa uji yaitu, Cyclocurcumin, Demethoxy curcumin, Diacetylcurcumin, Dimethoxy

curcumin, Di-O-acetyldemethoxy curcumin, Terpecurcumin B, Mono-O-allylcurcumin, Hydrazinocurcumin, Tetrahydro-methoxy curcumin, dan Mono-propargyl curcumin diprediksi termasuk sebagai inhibitor dari hERG.

Uji hepatotoksitas merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui reaksi yang disebabkan oleh akumulasi sifat obat yang berbahaya di dalam hati (Astuty and Komari 2022). Berdasarkan Tabel 8, dari hasil prediksi hepatotoksitas *native ligand* dan senyawa pembanding Imatinib memiliki sifat toksik terhadap hati. Sedangkan semua senyawa uji tidak memiliki sifat toksik terhadap hati yang berarti senyawa uji kurkumin beserta turunannya tidak mengganggu fungsi fisiologis dari hati tersebut seperti proses metabolisme obat.

Simpulan dan Saran

Hasil energi ikatan bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) pada *native ligand* 3NG sebesar -10,13 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 37,49 nM, kemudian senyawa pembanding Imatinib sebesar -10,48 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 20,74 nM, serta tiga senyawa uji terbaik yaitu dari senyawa Di-O-acetyldemethoxy curcumin, Dimethoxy curcumin, dan Dimethyl curcumin dengan nilai ΔG secara berturut-turut sebesar (-10,13; -9,93; -9,88 kcal/mol) dan nilai konstanta inhibisi sebesar (37,56; 52,61; 57,35 nM), sehingga senyawa tersebut diprediksi memiliki potensi dalam menghambat Kasein Kinase 2- α . Residu asam amino yang paling banyak berinteraksi adalah Valine (VAL 116) sebanyak 22 interaksi, diikuti dengan Lysine (LYS 68) sebanyak 18 interaksi, dan Aspartate (ASP 175) sebanyak 17 interaksi.

Perlu dilakukan penelitian lainnya seperti senyawa hasil sintesis kurkumin beserta turunan yang lain sebagai inhibitor Kasein Kinase 2- α . Kemudian juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan analisis dinamika molekuler (molecular dynamic) untuk mengetahui stabilitas biomolekuler dan interaksi antara ligand dan asam amino serta penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui aktivitas penghambatan senyawa kurkumin beserta turunannya pada Kasein Kinase 2- α .

Daftar Pustaka

Abdillah, Muhammad Nur, Nefi Rofani Ilmah, and Andhika Bintang Mahardhika. 2018. "Penambatan Molekuler Senyawa Polifenolat Terhadap Enzim Reverse Transcriptase Sebagai Senyawa

Antiretroviral (Hiv-1)." *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia* 6(1):1-13. doi: 10.58327/jstfi.v6i1.59.

Abdullah, Surya Sumantri, Purnawan Pontana Putra, Irma Antasionasti, Gerald Rundengan, Elly Juliana Suoth, Rezky Putri Indarwati Abdullah, and Fatamorgana Abdullah. 2021. "Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence." *Chemistry Progress* 14(2):81. doi: 10.35799/cp.14.2.2021.37112.

Ashariati, Ami. 2019. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Airlangga University Press.

Astuty, Puji, and Noer Komari. 2022. "Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B Dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr) Sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase." *Jurnal Natural Scientiae* 2(1):1-9. doi: 10.20527/jns.v2i1.5412.

Basuki, Sovia Aprina, and Neva Melinda. 2017. "Prediksi Mekanisme Kerja Obat Terhadap Reseptornya Secara *in Silico* (Studi Pada Antibiotika Sefotaksim)." 89-94.

Battistutta, Roberto, Giorgio Cozza, Fabrice Pierre, Elena Papinutto, Graziano Lolli, Stefania Sarno, Sean E. O'Brien, Adam Siddiqui-Jain, Mustapha Haddach, Kenna Anderes, David M. Ryckman, Flavio Meggio, and Lorenzo A. Pinna. 2011. "Unprecedented Selectivity and Structural Determinants of a New Class of Protein Kinase CK2 Inhibitors in Clinical Trials for the Treatment of Cancer." *Biochemistry* 50(39):8478-88. doi: 10.1021/bi2008382.

Buontempo, F., J. A. McCubrey, E. Orsini, M. Ruzzene, A. Cappellini, A. Lonetti, C. Evangelisti, F. Chiarini, C. Evangelisti, J. T. Barata, and A. M. Martelli. 2018. "Therapeutic Targeting of CK2 in Acute and Chronic Leukemias." *Leukemia* 32(1):1-10. doi: 10.1038/leu.2017.301.

Busjan, Rilana, Justin Hasenkamp, Gerhard Schmalz, Rainer Haak, Lorenz Trümper, and Dirk Ziebolz. 2018. "Oral Health Status in Adult Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia." *Clinical Oral Investigations* 22(1):411-18. doi: 10.1007/s00784-017-2127-x.

Chlebek, Jakub, Jan Korábečný, Rafael Doležal, Šárka Štěpánková, Daniel I. Pérez, Anna Hošťálková, Lubomír Opletal, Lucie Cahlíková, Kateřina Macáková, Tomáš

- Kučera, Martina Hrabínová, and Daniel Jun. 2019. "In Vitro and In Silico Acetylcholinesterase IAbdillah, M. N., IImah, N. R., & Mahardhika, A. B. (2018). Penambatan Molekuler Senyawa Polifenolat Terhadap Enzim Reverse Transcriptase Sebagai Senyawa Antiretroviral (Hiv-1). *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmas.*" *Molecules (Basel, Switzerland)* 24(7). doi: 10.3390/molecules24071340.
- Chon, Hae J., Kyoung J. Bae, Yura Lee, and Jiyeon Kim. 2015. "The Casein Kinase 2 Inhibitor, CX-4945, as an Anti-Cancer Drug in Treatment of Human Hematological Malignancies." *Frontiers in Pharmacology* 6:70. doi: 10.3389/fphar.2015.00070.
- Dari, Dian, Andika, and Mirajunnisa. 2022. "Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica* L.) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara In Silico." *Jurnal Ilmu Kefarmasian* 3(2):171–83.
- Forli, Stefano, Ruth Huey, Michael E. Pique, Michel F. Sanner, David S. Goodsell, and Arthur J. Olson. 2016. "Computational Protein-Ligand Docking and Virtual Drug Screening with the AutoDock Suite." *Nature Protocols* 11(5):905–19. doi: 10.1038/nprot.2016.051.
- Frimayanti, Neni. 2021. "Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549." *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia* 9(2):56–60. doi: 10.51887/jpfi.v9i2.852.
- Guo, Yong, Yi Li, Qingqing Shan, Guangcui He, Juan Lin, and Yuping Gong. 2015. "Curcumin Potentiates the Anti-Leukemia Effects of Imatinib by Downregulation of the AKT/MTOR Pathway and BCR/ABL Gene Expression in Ph⁺ Acute Lymphoblastic Leukemia." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 65:1–11. doi: 10.1016/j.biocel.2015.05.003.
- Hartati, Fadjar, and Viol Kharisma. 2021. "Evaluation of Pharmacokinetic Properties, Toxicity, and Bioactive Cytotoxic Activity of Black Rice (*Oryza Sativa* L.) as Candidates for Diabetes Mellitus Drugs by in Silico." *Biointerface Research in Applied Chemistry* 14:12301–11. doi: 10.33263/BRIAC14.1230112311.
- Jannah, Nurul. 2020. "Studi In Silico Analog Heksagamavunon-6 Sebagai Anti-Helicobacter Pylori." *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product* 3(2). doi: 10.35473/ijpnp.v3i2.554.
- Kelutur, Faruk, Resmi Mustarichie, and Abdul Umar. 2020. "Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (*Gorgonia Mariae*) Sebagai Anti-Asma." *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 16:48. doi: 10.20961/alchemy.16.2.39965.48-59.
- Krihariyani, Krihariyani Dwi, Retno Sasongkowati, and Edy Haryanto. 2020. "Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus." *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)* 1(1):76–85. doi: 10.53699/joimedlabs.v1i1.14.
- Lamothe, Shawn M., Jun Guo, Wentao Li, Tonghua Yang, and Shetuan Zhang. 2016. "The Human Ether-a-Go-Go-Related Gene (HERG) Potassium Channel Represents an Unusual Target for Protease-Mediated Damage." *The Journal of Biological Chemistry* 291(39):20387–401. doi: 10.1074/jbc.M116.743138.
- Li, Di, and Ken Edward. 2015. *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*. 2nd ed. Elsevier.
- Manna, Atiatul, Marlyn Dian Laksitorini, Dwi Hudyanti, and Parsaoran Siahaan. 2017. "Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 Ns." *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi* 20(1):30–36. doi: 10.14710/jksa.20.1.30-36.
- Martínez-Castillo, Macario, Nicolas Villegas-Sepúlveda, Marco A. Meraz-Rios, Araceli Hernández-Zavala, Jaime Berumen, Mathew A. Coleman, Lorena Orozco, and Emilio J. Cordova. 2018. "Curcumin Differentially Affects Cell Cycle and Cell Death in Acute and Chronic Myeloid Leukemia Cells." *Oncology Letters* 15(5):6777–83. doi: 10.3892/ol.2018.8112.
- Muttaqin, Fauzan Zein. 2019. "Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction." *Journal of Pharmacopolium* 2(2):112–21. doi: 10.36465/jop.v2i2.489.
- Muttaqin, Fauzan Zein, Ismail Halim, and Muhammad Nasrullah Hubbi. 2019. "Studi

- Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2- α Pada Kanker Leukemia." *Pharmacoscript* 2(1):49–64. doi: 10.36423/pharmacoscript.v2i1.241.
- N. A. Akbar, S. Amin, W. T. Wulandari. 2022. "Studi In Silico Senyawa Yang Tekandung Dalam Tanaman Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* RUITZ & PAV) Sebagai Kandidat Anti SARS CoV-2." 2:378–91.
- Noor, Hasnat, Ayesha Ikram, Thirumalaisamy Rathinavel, Suresh Kumarasamy, Muhammad Nasir Iqbal, and Zohaib Bashir. 2022. "Immunomodulatory and Anti-Cytokine Therapeutic Potential of Curcumin and Its Derivatives for Treating COVID-19—a Computational Modeling." *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 40(13):5769–84. doi: 10.1080/07391102.2021.1873190.
- Nursamsiar, A. T. Toding, and A. Awaluddin. 2016. "Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon Dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi Dan Toksisitas." *Pharmacy* 13(01):92–100.
- Pires, Douglas E. V, Tom L. Blundell, and David B. Ascher. 2015. "PkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures." *Journal of Medicinal Chemistry* 58(9):4066–72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Sagitasa, Salsa, Karyn Elizabeth, Luthfi Ihsan Sulaeman, Annisa Rafasafly, Desra Widdy Syafra, Abednego Kristande, and M. Muchtaridi. 2021. "Chimica et Natura Acta Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (*Petiveria Alliacea*)." 9(2):58–66.
- Sari, Indah Wulan, Junaidin Junaidin, and Dina Pratiwi. 2020. "Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2." *Jurnal Farmagazine* 7(2):54. doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- Šarić Mustapić, Darija, Željko Debeljak, Željko Maleš, and Mirza Bojić. 2018. "The Inhibitory Effect of Flavonoid Aglycones on the Metabolic Activity of CYP3A4 Enzyme." *Molecules* 23(10):2553. doi: 10.3390/molecules23102553.
- Shofi, Muh, Biologi Fakultas, Teknologi Dan, Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu, Kesehatan Bhakti, and Wiyata Kediri. 2021. "Analisis Senyawa α -Spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico Analysis of α -Spinasterol Compounds in Trembesi Seeds (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr) Against Inhibition Of." *Agustus* 2(2):74–88.
- Škubník, Jan, Vladimíra S. Pavlíčková, Tomáš Ruml, and Silvie Rimpelová. 2021. "Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics." *Biology* 10(9).
- Sukmawaty, Eka, Susi Susanti, and Masriany Masriany. 2021. "Penambatan Molekuler Senyawa Cendawan Endofit *Trichoderma* Sp. Sebagai Inhibitor Protein Low Density Lipoprotein, Enzim Lanasterol 14 Demetilasi Dan Lipase Yang Bertanggung Jawab Dalam Dermatis Seboroik." *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina* 6(1 SE-):98–107. doi: 10.36387/jiis.v6i1.636.
- Susanti, N. M. P., N. P. L. Laksmani, N. K. M. Noviyanti, K. M. Arianti, and I. K. Duantara. 2019. "Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico." *Jurnal Kimia* 221. doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16.
- Umamaheswari, Muthuswamy, Arumugam Madeswaran, and Kuppasamy Asokkumar. 2013. "Virtual Screening Analysis and In-Vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR* 12(3):317–23.
- World Health Organisation. 2016. "Cancer Control: A Global Snapshot in 2015: Summary of Results From the 2015 Who Ncd Country Capacity Survey Introduction." 1–6.
- Zhou, Hao, Yichong Ning, Guirong Zeng, Chang Zhou, and Xiaofeng Ding. 2021. "Curcumin Promotes Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Acute Myeloid Leukemia Cells by Inactivating AKT." *Oncology Reports* 45(4):1–9. doi: 10.3892/or.2021.7962.