



## Analisa Prediksi Farmakokinetik Dan Toksisitas Efek Antikanker Payudara Pada Temulawak (*Curcuma Zanthorrhiza*) Secara *In Silico*

Errol Rakhmad Noordam<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta 12640,

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Ibnu Chaldun, Jakarta Timur

\*E-mail: [errol.farmasi@uic.ac.id](mailto:errol.farmasi@uic.ac.id)

### Article Info:

Received: 29 Juni 2023

in revised form: 18 Agustus 2023

Accepted: 29 Agustus 2023

Available Online: 15 September 2023

### Keywords:

Cancer;  
Temulawak;  
*Curcuma zanthorrhiza*;  
Docking

### Corresponding Author:

Errol Rakhmad Noordam  
Program Doktor Ilmu Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas  
Pancasila, Jakarta 12640,  
Fakultas Farmasi Dan Ilmu  
Kesehatan, Universitas Ibnu  
Chaldun, Jakarta Timur  
E-mail: [errol.farmasi@uic.ac.id](mailto:errol.farmasi@uic.ac.id)

### ABSTRACT

Cancer is the main cause of death in developing countries. In Indonesia, breast cancer patients rank the most and are the first cause of death from cancer. Cancer treatment is carried out by surgery or by capturing cancer tissue which is then followed by chemotherapy but this can kill normal cells. Curcumin is the largest content in Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*). The results of docking using molegro virtual docker show that there is a protein bond with the Curcumin ligand, using a form of validation using various functional evaluations available in Sybil2, so it can be said that the docking value of Curcumin can show its anti-breast cancer effect activity.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

### How to cite (APA 6<sup>th</sup> Style):

Noordam,E.R. (2023) *Analisa Prediksi Farmakokinetik Dan Toksisitas Efek Antikanker Payudara Pada Temulawak (Curcuma Zanthorrhiza) Secara In Silico*. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal), 3(3), 421-428.

## ABSTRAK

Kanker merupakan penyebab kematian utama di Negara berkembang. Di Indonesia penderita kanker payudara menempati jumlah terbanyak dan menjadi penyebab kematian pertama akibat kanker. pengobatan kanker dilakukan dengan operasi atau pembedahan pengangkatan jaringan kanker yang kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi namun hal ini dapat mematikan sel normal. Curcumin merupakan kandungan terbesar pada Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*). Pada Hasil doking menggunakan molegro virtual docker menunjukkan bahwa adanya ikatan protein dengan ligan Kurkumin, dengan menggunakan bentuk validasi menggunakan berbagai evaluasi fungsional yang tersedia di Sybil2, sehingga dapat dikatakan bahwa nilai doking Kurkumin dapat terlihat aktivitas efek antikanker payudara.

**Kata Kunci:** kanker, temulawak, *curcuma zanthorrhiza*, docking

### 1. Pendahuluan

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal diluar batas normal yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh atau menyebar ke organ lain merupakan penyebab kematian utama di Negara berkembang, Di Indonesia penderita kanker payudara semakin meningkat setiap tahunnya, pada tahun 2012 ada sekitar 1,7 juta orang menderita kanker payudara dan jumlah ini diperkirakan semakin meningkat empat kali lipat pada tahun 2020 [1]. Pada umumnya pengobatan kanker dilakukan dengan operasi atau pembedahan pengangkatan jaringan kanker yang kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi atau penyinaran sinar X untuk mencegah kemungkinan sel kanker mengalami metastatis dan menghambat poliferasi sel kanker yang masih ada tertinggal, namun hal ini dapat mematikan sel normal [2]. Secara empiris, Manfaat Temulawak berkhasiat untuk pengobatan, diantaranya yaitu: Penggunaan temulawak dalam pengobatan tradisional banyak digunakan dalam pengobatan gangguan pencernaan, sakit kuning, keputihan, meningkatkan daya tahan tubuh serta menjaga kesehatan [3]. Pada rimpang temulawak terdapat tiga turunan senyawa kurkuminoid, diantaranya demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin dan kurkumin [4]. Molegro Virtual Docker adalah aplikasi docking senyawa untuk memprediksi aktivitas dari struktur biologi molekuler terhadap ligan sehingga tercipta model ikatan ligan dengan protein pada struktur dua dan tiga dimensi [5].

### 2. Metode

#### Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

Alat yang digunakan adalah Laptop ACER Nitro 5 dengan spesifikasi windows 10 Home 64-bit operating system, AMD Ryzen 7 4800H with Radeon Graphisc (16 CPUs)~2.9GHz, NVIDIA GeForce GTX 1640 Ti, 8192MB RAM. Program Docking yang digunakan adalah Molegro Virtual Docker.

#### Struktur Molekul Ligan Dan Optimasi

Kurcumin merupakan kandungan terbesar pada Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*), langkah awal adalah menggambar struktur pada aplikasi Chemdraw 20.0 yang selanjutnya dibentuk dalam tiga dimensi (3D) menggunakan aplikasi Chem 3D. Curcumin mempunyai IUPAC Name (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy

phenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione yang dapat dicari di PubChem [6]. Kemudian melakukan optimasi menggunakan Tools MMFF94 Pada Chem 3D. Struktur Protein yang digunakan adalah protein Estrogen Receptor Alpha Lbd In Complex With A Tamoxifen-Specific Peptide Antagonist (2JF9), kode dicari pada Bank Data Protein.

### Molekular Docking

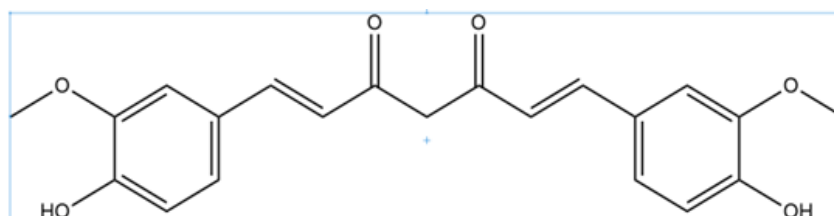
Docking Molekuler dua senyawa curcumin yang ada pada Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*) dengan protein Estrogen Receptor Alpha Lbd In Complex With A Tamoxifen-Specific Peptide Antagonist [7] (2JF9) menggunakan Molegro Virtual Docker dan di save dalam bentuk Sysbil2. Pada Tahapan ini, mencari sebuah rongga (*cavity*) dengan pendeteksian algoritma untuk memperkirakan tempat adanya ikatan protein dengan daerah aktif pada ligan. Pemilihan ligan yang terbentuk yang kemudian dikombinasikan dengan MMFF94, menghasilkan ligan dengan pose yang baik. Calon Pose yang diminimalkan energi dalam sisi aktif menggunakan metode grid untuk mengevaluasi interaksi protein dengan ligan yang disimpan dalam bentuk Mol2 [8].

### Fungsi Penilaian (Skor)

Bentuk validasi menggunakan berbagai evaluasi fungsional yang tersedia di Sybil2. Algoritme Docker virtual Molegro menggunakan fungsi penilaian internal yang menggunakan Dockscore untuk memilih dan membedakan posisi untuk setiap koneksi. Dockscore adalah evaluasi fungsional medan gaya yang menghitung energi interaksi ligan dan energi internal ligan [9]. Skor docking merupakan perhitungan dari energi interaksi antara ligan dengan reseptor yang berupa protein, skor yang lebih negatif dapat menunjukkan pengikatan yang lebih baik [10].

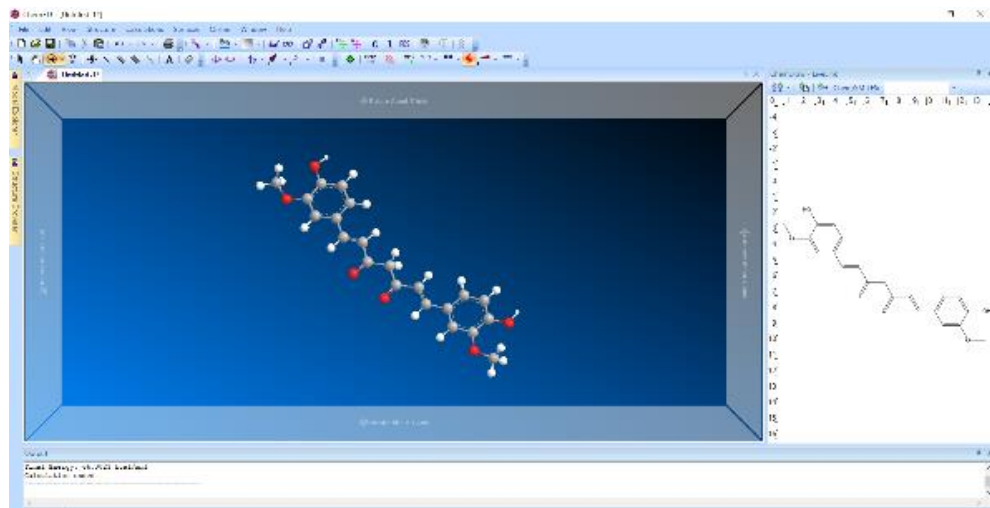
## 3. Hasil dan Pembahasan

Pembuatan struktur Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*) dengan Aplikasi ChemDraw, Setelah dibuat struktur dalam format 2D dilanjutkan dan di salin dalam bentuk 3D ChemDraw disimpan dengan format SYBTL2 [11] dan dilanjutkan untuk proses Doking dengan nama IUPAC (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione.



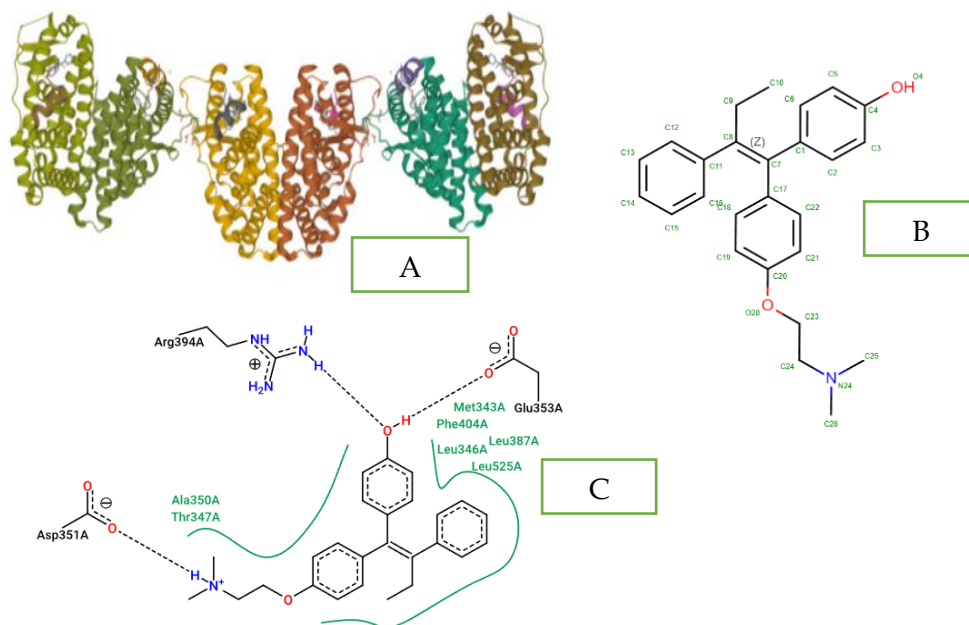
**Gambar 1.** struktur dalam format 2D Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*)

Persiapan struktur ligan sangat penting untuk menghasilkan struktur ligan unik yang stabil secara energi dengan orientasi spasial dan stereokimia yang tepat. Hal ini meningkatkan kemungkinan memperoleh molekul yang dapat diserang pada akhir proses penemuan obat [12]. Kemudian melakukan optimasi menggunakan Tools MMFF94 [13] Pada Chem 3D, dan didapati final energy 64.0023 kcal/mol.



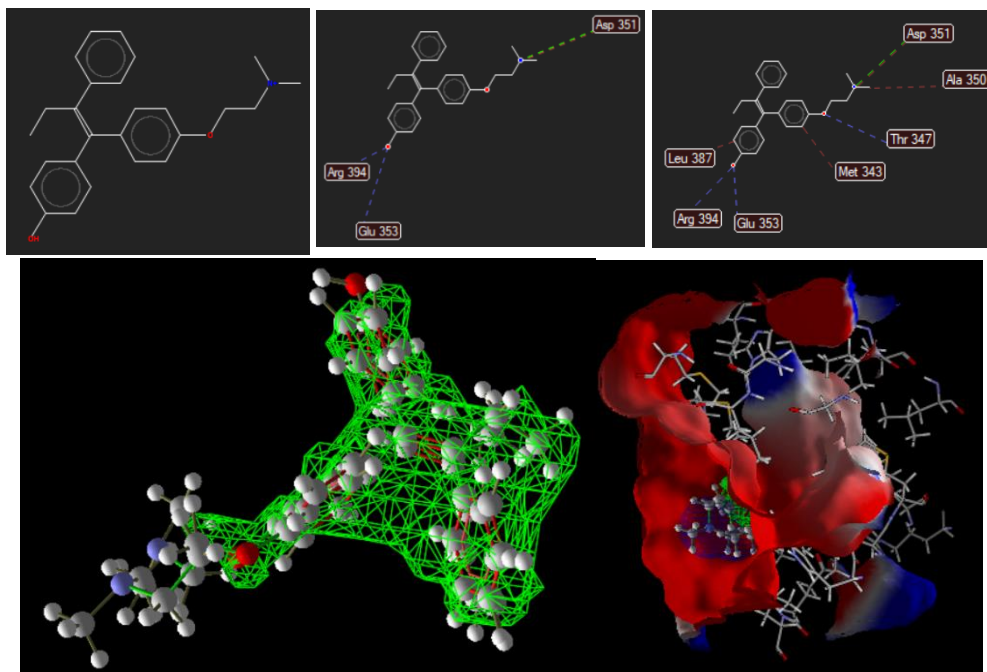
**Gambar 2.** Struktur dalam format 3D Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*)

Protein yang digunakan adalah estrogen Receptor Alpha Lbd In Complex With A Tamoxifen-Specific Peptide Antagonist (2JF9) merupakan reseptor yang digunakan sebagai penanda utama untuk mengidentifikasi adanya tumor dibagian payudara [14].



**Gambar 3.** Protein 2JF9 (A) Ligand OHT\_A\_600 (B) Ikatan antara protein dan ligand (C)

Interaksi antara tamoxifen dengan sisi bermuatan positif Arg394A (gambar 3) dan sisi bermuatan negatif Glu353A menyebabkan interaksi tamoxifen dengan alpha estrogen memiliki nilai energi bebas pengikatan ( $\Delta G$ ) yang rendah [15]. Dilakukan doking pada reseptor protein dan ligand dengan mengimport struktur pada Program Molegro Virtual Docker, dengan radius 7 dan setelah itu mendapatkan rerank score dengan -110.993 dan moldock score -149.813. pada ligan map, ada interaksi elektronik dan sterik. Kemudian digabungkan dengan molekul curcumin yang terdapat juga pada rongga.



**Gambar 4.** Doking pada reseptor protein dan ligand dengan mengimport struktur pada Program Molegro Virtual Docker

Hasil prediksi doking dan interaksi dengan protein terdapat adanya interaksi ligan dengan protein ada reseptor (Tabel 1) . Prediksi Sifat Fisikokimia, Framakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Menggunakan pkCMS, berikut hasil sifat farmakokinetik dari Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*).

**Tabel 1.** Hasil prediksi doking dan interaksi dengan protein

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Descriptor</b>	Molecular Weight	368.385	-
<b>Descriptor</b>	LogP	33.699	-
<b>Absorption</b>	Water solubility	-5.018	Numeric (log mol/L)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.051	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	Max. tolerated dose (human)	0.339	Numeric (log mg/kg/day)
<b>Toxicity</b>	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.834	Numeric (mol/kg)
<b>Toxicity</b>	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.62	Numeric (log mg/kg_bw/day)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

Dari tabel diatas diketahui bahwa Temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*) memiliki berat molekul 368.385, nilai kelarutan dalam air -5.018 yang memiliki sifat kurang larut dalam air. Memiliki toksis akut pemberian oral pada tikus dengan dosis 1.834 mol/Kg, toksis kronis pemberian oral pada tikus dengan dosis 2.62 log mg/Kg berat badan per hari dan tidak memiliki efek hepatotoksitas [16]. Kandungan bahan aktif Curcumin pada kunyit sudah terbukti memiliki efek anti-kanker yang kuat dalam uji klinis kanker seperti kanker hati, usus besar, dan payudara [17].

#### 4. Kesimpulan

Pada Hasil doking menggunakan molegro virtual docker menunjukkan bahwa adanya ikatan protein dengan ligan Kurkumin sehingga dapat dikatakan bahwa nilai doking Kurkumin dapat terlihat aktivitas efek antikanker payudara. Pada uji toksistas didapatkan bahwa tidak menyebabkan hepatotoksitas dan toksisitas pada tikus mencapai nilai LD50 1.834 mol / Kg. Oleh sebab itu Temulawak dapat direkomendasikan sebagai bahan untuk antikanker.

#### Referensi

- [1] P. Lestari and Wulansari, "Pentingnya Pemeriksaan Payudara Sendiri ( SADARI ) Sebagai Upaya Deteksi Dini Kanker Payudara," *Indones. J. Community Empower.*, vol. 1161, pp. 55-58, 2018, [Online]. Available: <http://jurnal.unw.ac.id:1254/index.php/IJCE/article/view/327>
- [2] N. H. Apriantoro, Y. Kartika, R. Kurniawan, K. Kunci, and K. Payudara, "Teknik Radioterapi Kanker Payudara Post Mastektomi Dengan Teknik Intensity Modulated Radiation Therapy," *Indones. J. Heal. Sci.*, vol. 7, no. 1, pp. 22-28, 2023.
- [3] A. Wilapangga, "Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin



- ( *Curcuma xanthorrhiza* ) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara in Silico,” vol. 3, no. 2, pp. 203–211, 2023, doi: 10.37311/ijpe.v3i2.18878.
- [4] R. Rahmadansah, D. S. Rahayu, and F. Raisyadikara, “Meta-analysis on extraction methods , pharmacological activities , and cultivation techniques of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb .,” vol. 51, no. August, pp. 163–172, 2023.
- [5] B. Jaydip and S. Vraj, “Identification of potent COVID-19 Main Protease (Mpro) inhibitors from Curcumin analogues by Molecular Docking Analysis,” *Int. J. Adv. Res. Ideas Innov. Technol.*, vol. 6, no. 2, pp. 664–672, 2020.
- [6] S. Servida *et al.*, “Overview of Curcumin and Piperine Effects on Glucose Metabolism: The Case of an Insulinoma Patient’s Loss of Consciousness,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 7, 2023, doi: 10.3390/ijms24076621.
- [7] M. Dahlgren *et al.*, “CITED1 as a marker of favourable outcome in anti-endocrine treated, estrogen-receptor positive, lymph-node negative breast cancer,” *BMC Res. Notes*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2023, doi: 10.1186/s13104-023-06376-1.
- [8] H. Widya, P. Sabandar, H. Purnomo, and I. Arifin, “MOLECULAR DOCKING SENYAWA JAMBU BIJI ( *Psidium guajava* L . ) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA,” no. 1, pp. 19–27, 2023.
- [9] A. Mukherjee, K. M. Pandey, K. K. Ojha, and S. K. Sahu, “Identification of possible SARS-CoV-2 main protease inhibitors: in silico molecular docking and dynamic simulation studies,” *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 12, no. 1, 2023, doi: 10.1186/s43088-023-00406-4.
- [10] M. A. Manavi, “In silico Study to Identification of Potential SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors: Virtual Drug Screening and Molecular Docking with AutoDock Vina and Molegro Virtual Docker,” *J. Cell Mol. Res.*, vol. 13, no. 2, pp. 108–112, 2022, doi: 10.22067/jcmr.2021.71517.1013.
- [11] L. Kagami, A. Wilter, A. Diaz, and W. Vranken, “The ACPYPE web server for small-molecule MD topology generation,” *Bioinformatics*, vol. 39, no. 6, pp. 4–6, 2023, doi: 10.1093/bioinformatics/btad350.
- [12] V. Perumalsamy, D. R. Harish Kumar, and S. Suresh, “Conjugation of Curcumin and Metformin for Improved Pharmacological Profile in Cancer Therapy: An In Silico Approach,” *Biointerface Res. Appl. Chem.*, vol. 13, no. 2, pp. 1–15, 2023, doi: 10.33263/BRIAC132.101.
- [13] E. F. F. Anjas Wilapangga 1, Suci Wulan Sari 2, “Jurnal Bina Cipta Husada Vol . XIX , No . 1 Januari 2023 ANALISIS POTENSI FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS KANDIDAT OBAT DARI EKSTRAK DAUN SALAM ( *Syzygium polyanthum* ) SEBAGAI ANTIOKSIDAN SECARA IN SILICO PENDAHULUAN Banyaknya permasalahan yang dirasakan ol,” vol. XIX, no. 1, pp. 47–54, 2023.
- [14] E. B. Aksono, A. C. Latifah, L. T. Suwanti, K. U. Haq, and H. Pertiwi, “Clove Flower Extract (*Syzygium aromaticum*) Has Anticancer Potential Effect Analyzed by Molecular Docking and Brine Shrimp Lethality Test (BSLT),” *Vet. Med. Int.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/5113742.
- [15] D. Dermawan, R. Sumirtanurdin, and D. Dewantisari, “Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer,” *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. 6, no. 2, p. 65, 2019, doi: 10.24198/ijpst.v6i2.18168.

- [16] J. W. Song, Y. S. Liu, Y. R. Guo, W. X. Zhong, Y. P. Guo, and ..., "Nano-liposomes double loaded with curcumin and tetrandrine: Preparation, characterization, hepatotoxicity and anti-tumor effects," *Int. J. ...*, 2022, [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6858>
- [17] Q. He *et al.*, "Exploring the mechanism of curcumin in the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking," *Front. Pharmacol.*, vol. 14, no. February, pp. 1-16, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1102581.