

Aktivitas Antikanker Sel Murine Leukemia P-388 dan Analisis ADMET Senyawa Bioaktif Ekstrak Metanol Kayu Lawang: Studi *In Silico*

Jonathan Cavin Ezra Sinaga^{1*)}, Hartanto Bisma²⁾, Dewa Gede Katja³⁾,
Lidya Irma Momuat⁴⁾, Max Revolta John Runtuwene⁵⁾

^{1,3,4,5)} Department of Chemistry, Sam Ratulangi University Manado, Indonesia

²⁾ Laboratory of Forensic Polda Sulut, Manado, Indonesia

*Corresponding author: jonathansinaga1569@gmail.com

ABSTRAK

Kayu lawang (*Cinnamomum culilaban* L. Presl.) sering dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional, telah diteliti memiliki aktivitas penghambatan pada salah satu jenis protein sel murine leukemia P-388 yaitu *cyclin-dependent kinase 2*, yang terlibat penting dalam proses keganasan sel darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam kayu lawang dalam menghambat kerja dari protein *cyclin-dependent kinase 2* (ID PDB: 5D1J) secara penambatan molekul serta mengevaluasi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa bioaktif kayu lawang. Senyawa bioaktif kayu lawang diekstraksi menggunakan pelarut metanol dan diidentifikasi menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometer* (GC-MS). Penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx dengan menambatkan pada sisi aktif reseptor protein *cyclin-dependent kinase 2* dilanjutkan dengan pengujian *Lipinski's rule of five*, dan *screening ADMET* menggunakan *SwissADME* dan *admetSAR*. Hasil GC-MS ekstrak metanol kayu lawang terdapat 9 komponen senyawa bioaktif. Hasil penambatan molekul dibandingkan dengan hasil penambatan molekul dari *native ligand* yang digunakan sebagai kontrol dalam penelitian ini. Berdasarkan hasil yang diperoleh senyawa *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione* memiliki nilai *binding affinity* yang paling rendah (-7,7 kkal/mol). Lima senyawa terbaik yakni *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione*, *2H-1-Benzopyran-2-one*, *5,7-dimethoxy-*, *2H-1-Benzopyran-2-one*, *4,7-dimethoxy-*, *Camphore*, dan *Safrole* memenuhi aturan *Lipinski's* serta menunjukkan hasil yang baik pada analisis ADMET.

Kata kunci: *Cinnamomum culilaban* L. Presl.; penambatan molekul; *cyclin-dependent kinase 2*; prediksi ADMET

Anticancer Activity of Murine Leukemia P-388 Cells and ADMET Analysis of Bioactive Compounds of Lawang Wood Methanol Extract: Study In Silico

ABSTRACT

Lawang wood (*Cinnamomum culilaban* L. Presl.) is often used by the public as a traditional medicine. It has been studied to have inhibitory activity on one type of murine leukemia cell protein P-388, namely cyclin-dependent kinase 2, this protein is important in the process of blood cell malignancy. This research aims to determine the potential of the bioactive compounds contained in lawang wood in inhibiting the action of the cyclin-dependent kinase 2 protein (PDB ID: 5D1J) by molecular docking as well as evaluating the physicochemical and pharmacokinetic properties of lawang wood bioactive compounds. lawang wood bioactive compounds were extracted using methanol solvent and identified using Gas Chromatography-Mass Spectrometer (GC-MS). Molecular docking was carried out using PyRx software by docking at the active site of the cyclin-dependent kinase 2 protein receptor followed by Lipinski's rule of five testing, and ADMET screening using SwissADME and

admetSAR. The GC-MS results of lawang wood methanol extract contained 9 bioactive compound components. The molecular docking results were compared with the molecular docking results of the native ligand which was used as a control in this study. Based on the results obtained, the compound 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione has the lowest binding affinity value (-7,7 kcal/mol). The five best compounds, namely 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione, 2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-, 2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-, Camphore, and Safrole fulfilled Lipinski's rules and showed good results in ADMET analysis.

Keywords: *Cinnamomum culilaban* L Presl.; molecular docking; cyclin-dependent kinase 2; ADMET predictions

(Article History: Received 08-01-2025; Accepted 30-04-2025; Published 30-04-2025)

PENDAHULUAN

Kanker termasuk salah satu penyakit tidak menular yang perlu diwaspadai karena menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia, setelah kardiovaskuler. *World Health Organization* (WHO) menempatkan kanker pada posisi kedua sebagai penyakit tidak menular penyebab kematian tertinggi yaitu mencapai sekitar 9,7 juta kasus kematian pada tahun 2022 (WHO, 2022). Salah satu jenis kanker yang umum dijumpai yaitu kanker darah. Menurut data dari laman situs Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes), penderita kanker darah pada tahun 2024 di seluruh dunia mencapai sekitar 400.000 kasus atau jika dipersentasekan sekitar 4% dari jumlah seluruh pengidap kanker dan sekitar 10.000 kasus kanker darah terjadi pada anak-anak. Di Indonesia, kasus kanker darah mencapai sekitar 14.979 kasus. *World Health Organization* menyatakan bahwa kanker darah diperkirakan akan terus bertambah hingga sekitar 60% pada tahun 2040 (WHO, 2018).

Kanker darah atau yang lebih dikenal dengan leukemia merupakan salah satu jenis kanker yang menyerang sistem sel darah putih. Sel murine leukemia P-388 adalah salah satu jenis sel kanker yang sering diteliti untuk mengetahui aktivitas antikanker leukemia (Hotang & Roza, 2021). Kanker darah disebabkan karena adanya keadaan abnormal pada sel darah putih yang terjadi akibat adanya mutasi gen pertumbuhan (Hakiki *et al.*, 2024). Protein *cyclin-dependent kinase 2* (CDK 2) terlibat sangat penting dalam proses pertumbuhan dan proliferasi sel pada banyak jenis kanker (Shan *et al.*, 2024). Menurut penelitian oleh Dharmesh *et al.* (2024) menyatakan bahwa CDK-2 menjadi target potensial untuk pengobatan kanker. Oleh karena itu, menghambat kerja dari protein CDK-2 merupakan salah satu cara dalam menghambat proses pertumbuhan dan perkembangan sel kanker darah.

Kemoterapi menjadi pengobatan yang paling sering digunakan sampai saat ini untuk mengatasi kanker darah. Kemoterapi adalah pengobatan kanker yang bertujuan untuk memperlambat kehidupan dari sel-sel abnormal dalam tubuh (Wulan & Yuliana, 2024). Mekanisme kerja dari kemoterapi yaitu dengan cara menghalangi sintesis dari DNA, RNA, dan protein, serta menghentikan proses pembelahan sel abnormal (Ruhyandudin *et al.*, 2022). Selain berdampak pada sel-sel abnormal, kemoterapi juga berdampak pada sel-sel normal, sehingga menimbulkan efek samping seperti kerontokan rambut, pusing, mual, kulit menghitam, dan rasa nyeri (Manalu, 2021). Kemoterapi bersifat sangat toksik terhadap sel di dalam tubuh (Ruhyandudin *et al.*, 2022). Oleh karena itu, sangat penting untuk dilakukan

pengembangan obat kanker baru yang lebih aman bagi tubuh, salah satunya dengan memanfaatkan bahan alam yang tersedia di Indonesia.

Indonesia menjadi salah satu negara yang mempunyai sumber daya alam yang sangat melimpah, menempati posisi kedua setelah negara Brazil. Dengan kekayaan alamnya, Indonesia memiliki peluang besar untuk pengembangan obat baru berbahan baku dari bahan alam, salah satu bahan alam yang memiliki potensi yaitu tanaman lawang (*Cinnanomum culilaban* L. Presl.). Tanaman lawang banyak ditemukan di bagian Indonesia Timur lebih tepatnya di Maluku dan Papua (Saeni & Maruapey, 2022). Masyarakat di Indonesia timur sering memanfaatkan bagian kayu dari tanaman lawang sebagai obat tradisional. Berdasarkan penelitian oleh Hapsari *et al.* (2010), ekstrak metanol kayu lawang memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan steroid yang menunjukkan adanya aktivitas toksisitas LC_{50} sebesar 114.50 ppm. Nilai LC_{50} yang kurang dari 1000 ppm dapat memiliki sifat toksik (Yuliet *et al.*, 2024), sehingga dapat dikembangkan sebagai bahan baku pembuatan obat kanker (Kawung *et al.*, 2023). Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan tahap pendahuluan secara komputasi sebagai langkah awal dalam pengembangan obat kanker baru berbahan baku dari bahan alam. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis senyawa bioaktif ekstrak metanol kayu lawang yang bertindak sebagai antikanker darah secara *in silico*.

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Universitas Sam Ratulangi dan Laboratorium Forensik Polda Sulawesi Utara pada bulan Desember 2024.

Bahan

Bahan-bahan yang dipakai terdiri dari kayu lawang (*Cinanomum culilaban* L. Presl.), metanol, struktur 3D reseptor CDK-2 diperoleh dari situs *Protein Data Bank* (PDB ID: 5D1J), dan struktur kimia ligan yang diperoleh dari situs PubChem. Peralatan yang digunakan terdiri dari alat-alat gelas, blender, *rotary vacum evaporator*, *aluminium foil*, instrumen *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS), laptop ASUS dengan spesifikasi RAM 4 GB, prosesor *Intel*® core™, system operasi *Microsoft Windows 11*, koneksi internet, serta perangkat lunak *Biovia Discovery Studio Visualizier*, PyRx, dan PyMol.

Cara Kerja

Preparasi Sampel

Kayu lawang dibersihkan dari pengotor menggunakan air mengalir, dipotong-potong kecil, kemudian dikeringkan selama 3 hari. Setelah kayu lawang kering, selanjutnya dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk. Serbuk kemudian diayak menggunakan ayakan 200 mesh untuk memperoleh serbuk kayu lawang yang lebih halus.

Ekstraksi Senyawa Bioaktif

Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi. Serbuk kayu lawang ditimbang sebanyak 250 g kemudian dimaserasi menggunakan pelarut metanol sebanyak 750 mL, selama 3×24 jam. Selanjutnya disaring dan filtratnya diuapkan menggunakan *rotary vacum evaporator* hingga menghasilkan ekstrak metanol yang kental.

Analisis GC-MS

Ekstrak kental metanol hasil maserasi selanjutnya dimasukkan ke dalam *vial* untuk dianalisis menggunakan instrumen GC-MS. GC-MS bekerja dengan prinsip ionisasi elektron. Helium menjadi *carrier gas* dengan laju alir 1 mL/menit. Sebanyak 1 mL ekstrak pekat dilarutkan dengan pelarut metanol kemudian diinjeksi dalam mode *splitless*, dengan rasio 50:1. Jalur perpindahan massa pada suhu 290°C.

Penentuan Sisi Aktif Reseptor (*Binding Site Protein*)

Penentuan sisi aktif pengikatan pada struktur 3 dimensi reseptor *cyclin-dependent kinase 2* (CDK-2) diidentifikasi menggunakan server web dari CASTp atau *Computed Atlas of Surface Topography of Proteins* (<http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2cpk>) (Tumilaar et al., 2021). CASTp mengidentifikasi sisi aktif pengikatan pada reseptor dengan menggunakan algoritma terbaru dan analisis geometris berbasis kimia komputasi.

Preparasi Reseptor

Proses penambatan molekul dalam penelitian ini menggunakan metodologi penelitian dari Sinaga et al. (2024). Struktur 3D dari reseptor target diperoleh dari *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB ID: 5D1J. Penambatan molekul diawali dengan dilakukan preparasi reseptor menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizier*. Reseptor yang telah diunduh dipisahkan air dan ligan yang terikat pada reseptor kemudian reseptor bersih disimpan dalam format pdb dengan nama “reseptor.pdb”. Penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak PyRx. Program perangkat lunak PyRx merupakan program *molecular docking* yang lebih sederhana karena program ini sudah terintegrasi dengan Autodock Vina dan Open Babel (Syaqila, 2024).

Penambatan Reseptor-Ligan

Penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx pada menu Vina Wizard. Proses penambatan molekul diawali dengan menambahkan molekul protein target yang sudah dipreparasi pada menu “*Add Makromolekul*”, sedangkan ligan standar untuk proses *redocking* dan senyawa uji (hasil GC-MS) ditambahkan pada menu “*Add Ligand*”. Proses penambatan molekul dimulai dengan memilih “*Run Vina*” setelah itu ligan akan berinteraksi dengan reseptor. Setelah proses penambatan molekul selesai akan diperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å maka penambatan molekul dapat diterima atau valid (Zubair et al., 2016).

Visualisasi Hasil Penambatan Molekul

Hasil penambatan molekul divisualisasi menggunakan perangkat lunak PyMol, sedangkan untuk mengetahui pengikatan residu asam amino menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery Studio Visualizier*.

Analisis *Lipinski's Rule of Five*

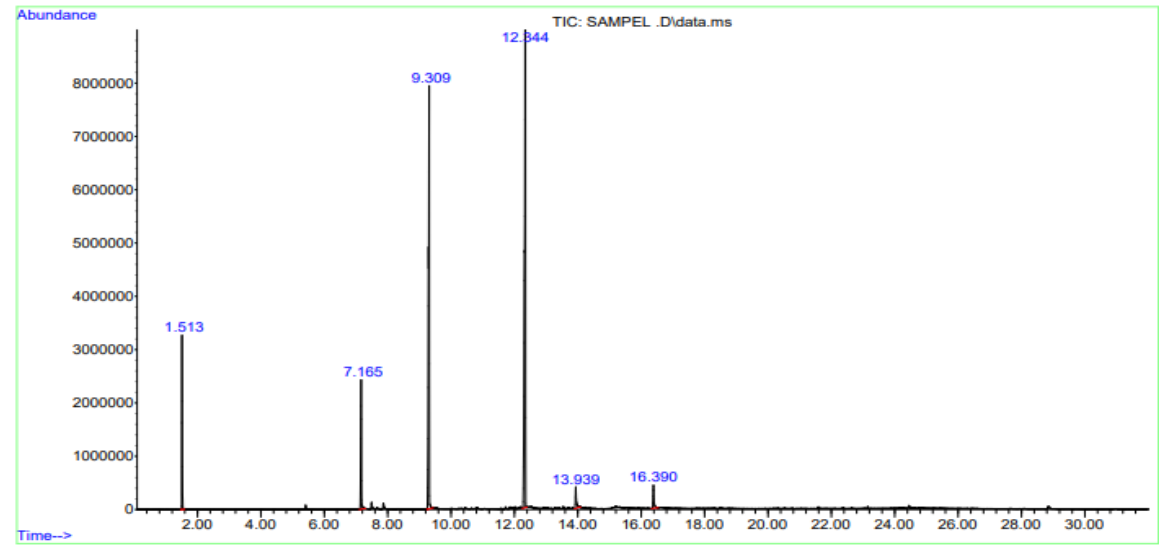
Analisis aturan *Lipinski's Rule of Five* terdiri dari berat molekul, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, dan koefisien partisi oktanol-air atau log P. Analisis aturan Lipinski menggunakan server web dari SCFBIO *prediction* (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>). Data hasil identifikasi GC-MS pada Tabel 1 digunakan sebagai ligan.

Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET)

Dalam pengembangan obat baru tidak hanya bergantung pada kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor target yang diperoleh dari hasil penambatan molekul, tetapi juga harus dianalisis dari aspek farmakokinetik (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi) dan potensi toksisitasnya (Hakiki *et al.*, 2024). Sifat farmakokinetik dan toksisitas diprediksi menggunakan web server Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan AdmetSAR (<https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis GC-MS



Gambar 1. Hasil identifikasi GC-MS komponen senyawa ekstrak metanol kayu lawang

Berdasarkan hasil identifikasi GCMS pada Gambar 1, terbentuk 6 peak yang dapat dibagi menjadi 9 komponen senyawa yang berhasil diidentifikasi dari ekstrak metanol kayu lawang. 9 komponen senyawa yang berhasil diidentifikasi disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Komponen senyawa GC-MS ekstrak metanol kayu lawang

Peak	RT	Compound Name #Hit1	Compound Name #Hit2	Compound Name #Hit3	Ret. Area (%)
1	1,513	Ethyl orthoformate	Carbonic chloride	Ethyl orthoformate	7,24
2	7,168	Camphor	Camphor	Camphor	8,37
3	9,309	Safrole	Safrole	Safrole	31,05
4	12,344	1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	49,33
5	13,939	3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde	3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde	4-Phenyl-3,5-pyrazolidinedione	1,84
6	16,390	2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy	2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-	1,3-Benzenediol, 2-chloro-	2,16

Berdasarkan hasil identifikasi pada Tabel 1, sebagian besar senyawa yang berhasil diidentifikasi menggunakan GC-MS memiliki cincin *dioxolane*, *pyran*, atau *pyrazole* pada struktur dasarnya. Senyawa yang memiliki cincin dasar *dioxolane*, *pyran*, atau *pyrazole* pada struktur kimianya memiliki sifat sebagai penarik elektron dan pada umumnya memiliki aktivitas antikanker (Kapelle et al., 2016).

Penentuan *Binding Site Protein*

Sisi aktif pada reseptor *cyclin-dependent kinase 2* (CDK-2) diidentifikasi menggunakan CASTp. Dihasilkan sebanyak 40 residu pada daerah *binding site* protein yang berhasil diidentifikasi menggunakan CASTp yaitu Ile-A:10; Gly-A:11; Glu-A:12; Val-A:18; Ala-A:31; Lys-A:33; Ile-A:35; Glu-A:51; Ile-A:52; Leu-A:54; Leu-A:55; Lys-A:56; Leu-A:58; Asn-A:59; His-A:60; Ile-A:63; Val-A:64; Lys-A:65; Leu-A:66; Leu-A:78; Phe-A:80; Glu-A:81; Phe-A:82; Leu-A:83; His-A:84; Gln-A:85; Asp-A:86; Lys-A:89; Val-A:123; Leu-A:124; His-A:125; Arg-A:125; Lys-A:129; Gln-A:131; Asn-A:132; Leu-A:134; Leu-A:143; Ala-A:144; Asp-A:145; Phe-A:146. Sisi aktif atau *binding site* merupakan daerah dimana tempat terjadinya pengikatan antara protein dan ligan melalui proses penambatan molekul (Nauli, 2014).

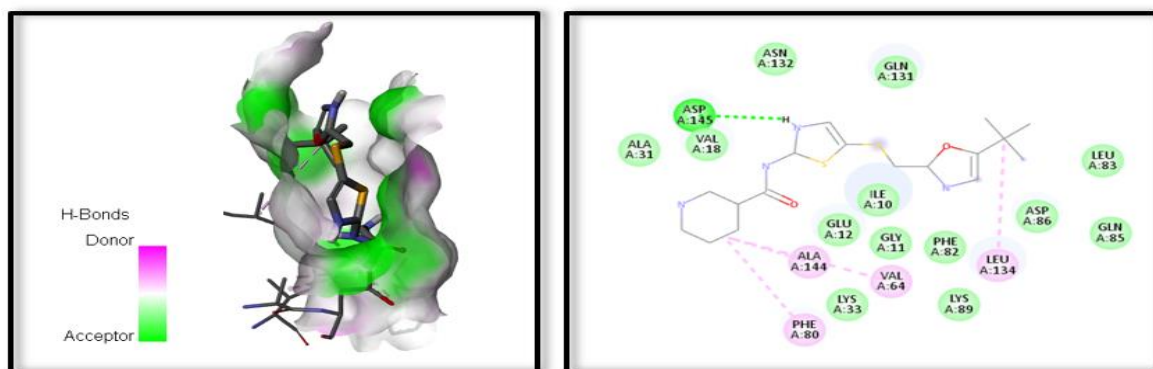
Penambatan Molekul

Langkah awal dalam pengembangan obat baru dapat dilakukan dengan memanfaatkan metode komputasi atau *in silico*. Penambatan molekul atau biasa dikenal dengan *molecular docking* merupakan salah satu metode komputasi yang umum digunakan untuk mengetahui potensi suatu senyawa dalam berinteraksi dengan protein target dalam penemuan kandidat obat baru (Prasetiawati et al., 2021). Hasil *molecular docking* divalidasi dengan menambatkan *native ligand* sebagai protokol *redocking* dengan protein *cyclin-dependent kinase 2* (CDK-2). Kemudian, dilihat hasil RMSD. Nilai RMSD digunakan dalam mengukur kemiripan koordinat dari ligan (Kufareva & Abagyan, 2012). Berdasarkan hasil *redocking*, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,870 Å. Hasil RMSD yang dihasilkan < 2 Å sehingga penelitian ini dapat dilanjutkan atau dinyatakan valid.

Tabel 2. Nilai *binding affinity* senyawa bioaktif ekstrak metanol kayu lawang dan *native ligand* terhadap reseptor *cyclin-dependent kinase 2* (CDK-2)

Ligan	<i>Binding affinity</i> (kkal/mol)
<i>Native ligand</i>	-8,6
<i>4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione</i>	-7,7
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-</i>	-7,5
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-</i>	-7,1
<i>Camphore</i>	-7,0
<i>Safrole</i>	-6,8
<i>1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-</i>	-6,5
<i>3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde</i>	-6,4
<i>1,3-Benzenediol, 2-chloro-</i>	-6,1
<i>Ethyl orthoformate</i>	-3,6

Berdasarkan hasil pada Tabel 2, diperoleh bahwa hampir semua senyawa dari ekstrak metanol kayu lawang menunjukkan adanya interaksi dengan protein *cyclin-dependent kinase 2* (CDK-2). Interaksi antara ligan dan reseptor dapat dilihat dari nilai *binding affinity*. Interaksi dengan reseptor umumnya akan menghasilkan energi yang rendah (negatif), keadaan tersebut menunjukkan bahwa pengikatan dengan reseptor berada pada keadaan yang stabil (Abdul *et al.*, 2023). 9 senyawa yang diperoleh dari ekstrak metanol kayu lawang memiliki nilai *binding affinity* lebih besar jika dibandingkan dengan *native ligand* (Tabel 2). Selain *native ligand*, ligan yang menghasilkan *binding affinity* terbaik yaitu senyawa 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione yaitu sebesar -7,7 kkal/mol. Dilihat dari struktur kimia senyawa 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione, senyawa tersebut memiliki struktur dasar *pyrazole*. Bahan alam yang mengandung cincin *pyrazole* memiliki sifat sebagai penarik elektron (substitusi elektrofilik) serta pada umumnya mempunyai aktivitas sebagai antikanker (Nitulescu *et al.*, 2023). Hal tersebut dibuktikan dari penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* (2019), senyawa turunan yang memiliki struktur dasar cincin *pyrazole* memiliki aktivitas antikanker pada kanker hati dan payudara. Penelitian oleh Cetin (2024), menunjukkan bahwa senyawa dengan struktur dasar *pyrazole* dapat bertindak sebagai inhibitor pada protein kinase. Protein kinase sering dijadikan target dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker (Singha *et al.*, 2023).



Gambar 2. Hasil *output* penambatan molekul terhadap protein CDK-2; (B) Residu asam amino antara *native ligand* dan reseptor

Parameter yang sering dipertimbangkan dari hasil penambatan molekul terdiri dari *binding affinity*, residu asam amino, dan ikatan hidrogen (Mohtar *et al.*, 2021). Ikatan antara ligan dan reseptor dapat dipengaruhi oleh adanya ikatan hidrogen yang terbentuk dari hasil interaksi. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka akan menghasilkan peningkatan stabilitas interaksi ikatan yang terjadi, yang ditandai dengan nilai *binding affinity* semakin kecil (Tumilaar *et al.*, 2021).

Hasil residu asam amino yang diperoleh menunjukkan sejauh mana ketepatan pengikatan antara ligan dan reseptor terjadi (Rakib *et al.*, 2020). Semua residu asam pada senyawa 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione menunjukkan tepat berikatan pada daerah *binding site* protein yang diidentifikasi menggunakan CASTp. Sementara itu, senyawa B, C, D, dan E (Gambar 3) juga berinteraksi pada daerah *binding site* protein seperti hasil dari server CASTp. Hasil visualisasi interaksi dengan reseptor dari lima ligan terbaik serta hasil residu asam amino disajikan pada Gambar 3.

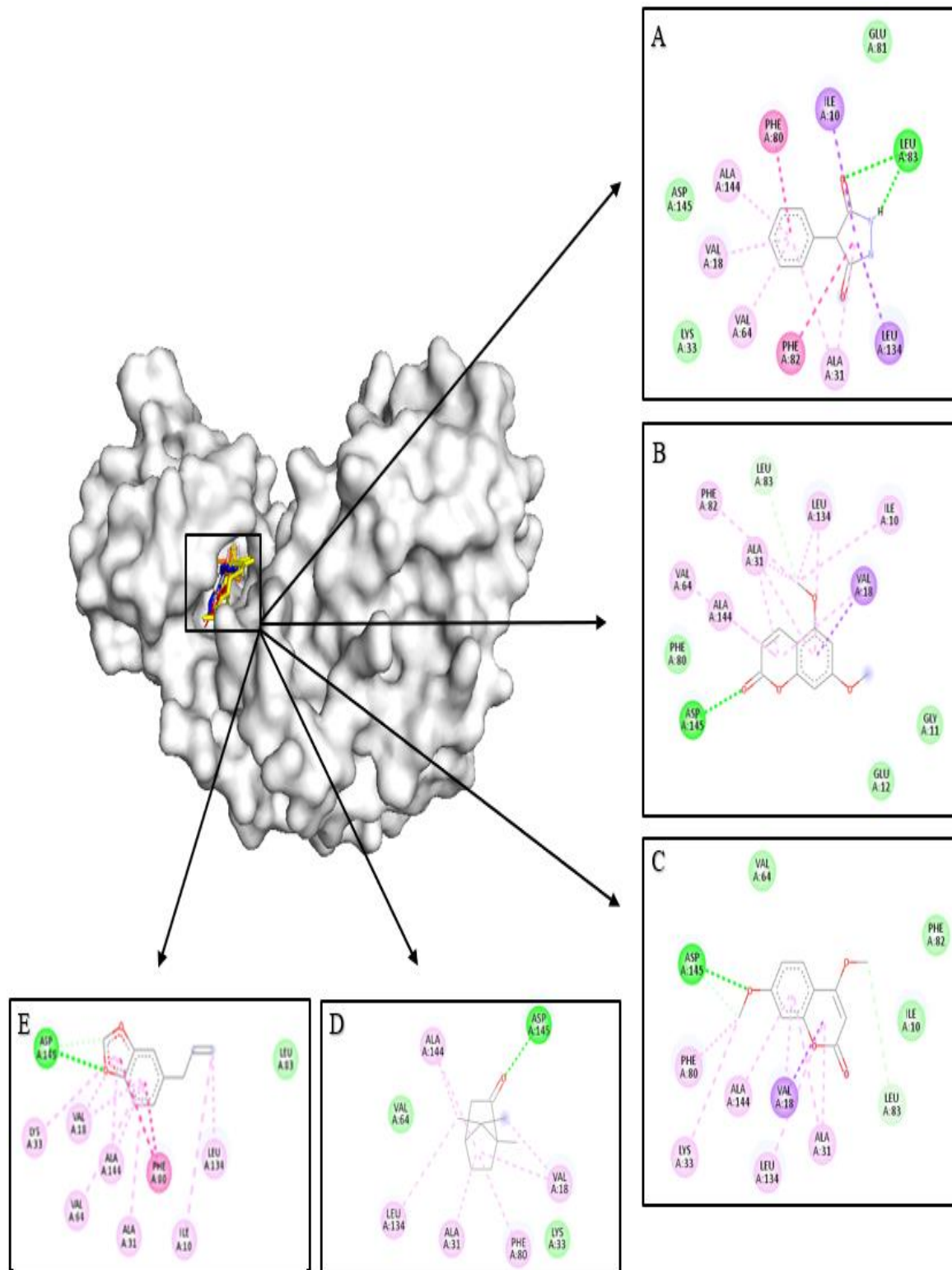
Adanya ikatan hidrogen membuat pengikatan ligan dan reseptor semakin kuat dan stabil (Tumilaar *et al.*, 2021). Ikatan hidrogen merupakan jenis ikatan kovalen yang terbentuk antara atom hidrogen (H) dengan atom yang mempunyai sifat elektronegativitas tinggi seperti nitrogen (N), oksigen (F), flour (F), dan lain-lain (Głowacki *et al.*, 2013). Berdasarkan hasil visualisasi residu asam amino pada 5 ligan terbaik, diperoleh bahwa semua ligan memiliki ikatan hidrogen dengan reseptor. Senyawa *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione* membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Leu-A:83. Sedangkan untuk senyawa *2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy, 2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy, camphore, safrole* membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino yang sama yaitu Asp-A:145.

Screening Ligan Based Drugs Likeness

Pada penelitian ini untuk mengetahui sifat fisikokimia suatu senyawa yang akan dikembangkan sebagai obat baru yang diberikan secara oral, yaitu menggunakan pengujian *Lipinski's Rule of Five* (Lipinski, 2004). Ada 4 parameter dalam aturan Lipinski yaitu (1) massa molekul senyawa harus berada di bawah 500 dalton, (2) donor ikatan hidrogen di bawah 5, (3) koefisien partisi oktanol-air atau log P di bawah 5, dan (4) akseptor ikatan hidrogen di bawah 10 (Lipinski, 2004). Mengetahui sifat fisikokimia suatu senyawa menjadi langkah awal pengembangan obat baru, khususnya obat yang diberikan secara oral pada manusia (Hartati *et al.*, 2021). Oleh karena itu, dilakukan analisis dari segi fisikokimia yang bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa yang berhasil diidentifikasi dari ekstrak metanol kayu lawang dapat berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat atau tidak. Hasil pada Tabel 3, menunjukkan bahwa semua senyawa menunjukkan sifat bioavailabilitas tinggi karena memenuhi semua aturan Lipinski's. Artinya, semua senyawa yang berhasil diidentifikasi menunjukkan kompatibilitas yang sangat baik sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat obat oral.

Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET)

Analisis dari segi farmokokinetik juga diperlukan dalam penentuan kandidat obat baru. Hal tersebut bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keberhasilan suatu senyawa untuk mencapai reseptor target dan sampai senyawa tersebut dikeluarkan dari tubuh. Obat di dalam tubuh melewati proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas. Dalam penelitian ini, untuk melihat sifat fisikokimia yaitu Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) digunakan situs resmi dengan akurasi tinggi yaitu SwissADME dan admetSAR.



Gambar 3. Posisi pengikatan molekul dan jenis residu asam amino; (A) 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione; (B) 2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-; (C) 2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-; (D) Camphore; (E) Safrole terhadap reseptor CDK-2

Tabel 3. Hasil analisis *Lipinski's rule of five* dari senyawa ekstrak metanol kayu lawang

Ligan	Berat molekul <500	Log P <5	H-Donor <5	H-Aksept <10	Penyimpanan
<i>4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione</i>	176	-0,07	2	4	0
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-</i>	206	1,64	0	4	0
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-</i>	206	1,60	0	4	0
<i>Camphore</i>	152	2,40	0	1	0
<i>Safrole</i>	162	2,14	0	2	0
<i>1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-</i>	192	2,15	0	3	0
<i>3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde</i>	176	1,63	0	3	0
<i>1,3-Benzenediol, 2-chloro-</i>	144	0,98	2	2	0
<i>Ethyl orthoformate</i>	90	-1,15	0	3	0

Tabel 4. Hasil prediksi absorpsi SwissADME

Ligan	Absorpsi gastrointestinal	Log Kp (Permeabilitas kulit)
<i>4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione</i>	<i>High</i>	-7,41
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-</i>	<i>High</i>	-6,22
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-</i>	<i>High</i>	-6,44
<i>Camphore</i>	<i>High</i>	-5,57
<i>Safrole</i>	<i>High</i>	-5,19
<i>1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-</i>	<i>High</i>	-5,39
<i>3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde</i>	<i>High</i>	-5,58
<i>1,3-Benzenediol, 2-chloro-</i>	<i>High</i>	-5,86
<i>Ethyl orthoformate</i>	<i>High</i>	-7,32

Human Intestinal Absorption (HIA) atau biasa dikenal absorpsi gastrointestinal merupakan paramater dalam mengetahui berapa jumlah obat yang dapat diserap di usus manusia (Nursamsiar *et al.*, 2016). Untuk dapat mengetahui penyerapan senyawa di usus dapat dilihat dari hasil prediksi absorpsi gastrointestinal, dimana suatu senyawa dikatakan memiliki penyerapan tinggi apabila termasuk dalam kategori *high*, sedangkan dikatakan memiliki penyerapan rendah apabila termasuk dalam kategori *low* (Hakiki *et al.*, 2024). Hasil pada Tabel 4, menunjukkan bahwa semua senyawa yang berhasil diidentifikasi memiliki tingkat penyerapan yang tinggi (*High*), yang berarti senyawa-senyawa tersebut mampu diserap dengan baik di saluran pencernaan, khususnya di bagian usus manusia. Permeabilitas kulit atau kemampuan suatu senyawa untuk melewati membran kulit (Log Kp)

adalah hal yang penting yang harus dimiliki sebuah obat yang proses masuknya melewati kulit. Suatu senyawa dikatakan mempunyai permeabilitas kulit yang rendah apabila nilai Log Kp yang diperoleh yaitu kurang dari -2,5 (Abdullah *et al.*, 2021). Senyawa yang mempunyai sifat permeabilitas kulit baik dapat berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat baru yang proses masuknya melalui kulit (Pires *et al.*, 2015). Hasil pada Tabel 4, menunjukkan nilai Log Kp dari semua senyawa yaitu kurang dari -2,5, artinya semua senyawa yang berhasil diidentifikasi dari ekstrak metanol kayu lawang memiliki kemampuan melewati membran kulit yang tinggi.

Permeabilitas darah otak atau *Blood Brain Barrier* (BBB) dan P-glikoprotein substrat penting untuk diketahui dalam pendistribusian senyawa di dalam tubuh. Permeabilitas darah otak merupakan suatu sistem pelindung otak yang memiliki fungsi sebagai penyaring zat-zat berbahaya yang masuk ke dalam otak melalui darah (Zhao *et al.*, 2022). Menganalisis parameter permeabilitas darah bertujuan untuk mengetahui apakah suatu senyawa dapat melewati daerah sawar otak atau tidak. Apabila suatu senyawa dirancang memiliki aktivitas di otak, senyawa tersebut harus dapat menembus daerah sawar otak. Namun, jika senyawa tidak ditargetkan memiliki aktivitas di otak, maka senyawa tersebut tidak boleh menembus daerah sawar otak (BBB) karena dapat menyebabkan efek samping di otak (Sagitasa *et al.*, 2021). Parameter P-glikoprotein penting, karena parameter ini menentukan bioavailabilitas suatu senyawa. P-glikoprotein menjadi penghalang biologis untuk melindungi otak dari racun atau xenobiotik (Hakiki *et al.*, 2024).

Tabel 5. Hasil prediksi distribusi SwissADME

Ligan	BBB	P-glikoprotein substrat
<i>4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>Camphore</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>Safrole</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>1,3-Benzenediol, 2-chloro-</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
<i>Ethyl orthoformate</i>	<i>No</i>	<i>No</i>

Berdasarkan hasil pada Tabel 5, terdapat tujuh senyawa yang dapat melewati daerah sawar otak (*Yes*), jika senyawa-senyawa tersebut tidak ditargetkan memiliki aktivitas di otak maka kemungkinan akan terjadi efek samping di otak. Sedangkan terdapat dua senyawa yang tidak dapat menembus daerah sawar darah otak (*No*) artinya dua senyawa tersebut tidak memiliki aktivitas di otak saat ditargetkan pada bagian lain dan tidak menimbulkan efek samping di otak. Sifat kelarutan suatu senyawa dapat mempengaruhi senyawa untuk dapat menembus daerah sawar darah otak, senyawa yang larut dalam lipid dapat dengan mudah menembus daerah sawar darah otak. Namun, pada senyawa yang memiliki sifat hidrofilik akan sulit untuk menembus daerah sawar darah otak dan diperlukan media transportasi khusus untuk dapat menembus lapisan lipid bilayer (Chlebek *et al.*, 2019).

Tabel 6. Hasil prediksi metabolisme SwissADME

Ligan	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione	No	No	No	No	No
2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-	Yes	No	No	No	No
2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-	Yes	No	No	No	No
Camphore	No	No	No	No	No
Safrole	Yes	No	No	No	No
1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	Yes	No	No	No	No
3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde	Yes	No	No	No	No
1,3-Benzenediol, 2-chloro-	No	No	No	No	Yes
Ethyl orthoformate	No	No	No	No	No

Enzim sitokrom P450 merupakan enzim yang berperan penting dalam proses metabolisme sebagian besar obat di tubuh. Obat dioksidasi di dalam tubuh oleh sitokrom P450, yang dapat membuat suatu obat menjadi tidak berfungsi atau hilang aktivitasnya. Oleh karena itu, prediksi kemampuan suatu senyawa sebagai inhibitor sitokrom P450 menjadi sangat penting dalam pengembangan kandidat obat baru. Model isoform sitokrom tersusun atas molekul substrat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 (Abdullah *et al.*, 2021). Obat dimetabolisme di dalam tubuh untuk meningkatkan polaritas sehingga dapat dengan cepat diekskresikan dari tubuh melalui berbagai macam reaksi (Dari *et al.*, 2022). Sitokrom CYP3A4 paling banyak dihasilkan di dalam tubuh yang berfungsi untuk biotransformasi. Sekitar 30,2% sitokrom CYP3A4 terdapat dihati yang berfungsi untuk mengeluarkan zat-zat yang tidak lagi dibutuhkan dalam tubuh (Mustapic *et al.*, 2018). Pada Tabel 6, dapat dilihat bahwa senyawa 1,3-Benzenedion, 2-chloro dapat menghambat aktivitas dari CYP3A4, hal tersebut dapat mempengaruhi kerja metabolisme untuk senyawa-senyawa lain yang bergantung pada CYP3A4, sehingga senyawa yang metabolismenya bergantung CYP3A4 akan lebih lama tinggal di dalam tubuh. Sedangkan terdapat 8 senyawa selain 1,3-Benzenediol, 2-chloro tidak termasuk inhibitor CYP3A4. Selain CYP3A4, ada juga sitokrom CYP2C9 yang paling banyak dihasilkan di hati yang berada pada urutan kedua tertinggi di antara isoform CYP yang lain (Hakiki *et al.*, 2024). Berdasarkan hasil pada Tabel 6, semua senyawa tidak termasuk inhibitor dari CYP2C9 yang artinya senyawa-senyawa tersebut ketika berada di dalam tubuh tidak mempengaruhi kerja dari CYP2C9.

Ekskresi obat merupakan hal yang penting dalam farmakokinetik yang berperan dalam menentukan seberapa banyak obat yang dapat diekskresikan dari dalam tubuh agar mengurangi dampak toksik dari obat (Hakiki *et al.*, 2024). *Organic Cation Transporter 2* (OCTA 2) adalah transporter yang terdapat di ginjal dan berperan dalam disposisi serta pembersihan obat dan senyawa-senyawa endogen. Dari Tabel 7, dapat dilihat bahwa semua senyawa tidak menjadi penghambat renal OCTA2 dalam bekerja, artinya ketika senyawa-

senyawa tersebut dikonsumsi sebagai obat tidak akan menimbulkan efek toksik. Suatu senyawa yang dapat dikeluarkan dengan baik dari dalam tubuh jika memiliki massa molekul yang kecil dan hidrofilik. Tetapi, jika suatu senyawa memiliki massa molekul yang besar dan hidrofobik, maka senyawa tersebut akan lebih sulit untuk diekskresikan (Krihariyani *et al.*, 2020).

Tabel 7. Hasil prediksi ekskresi admetSAR

Ligan	OCT2 inhibitor
4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione	No
2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-	No
2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-	No
Camphore	No
Safrole	No
1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	No
3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde	No
1,3-Benzenediol, 2-chloro-	No
Ethyl orthoformate	No

Tabel 8. Hasil prediksi toksisitas admetSAR

Ligan	LD ₅₀ (mg/kg)	hERG inhibitor	Hepatotoxicity
4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione	212	No	Yes
2H-1-Benzopyran-2-one, 5,7-dimethoxy-	3200	No.	No
2H-1-Benzopyran-2-one, 4,7-dimethoxy-	3800	No	No
Camphore	775	No	No
Safrole	1950	No	No
1,3-Benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl)-	4260	No	No
3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde	1340	No	No
1,3-Benzenediol, 2-chloro-	369	No	No
Ethyl orthoformate	6500	No	No.

Dalam prediksi toksisitas ada beberapa parameter yang umum digunakan seperti LD₅₀, inhibitor hERG, uji hepatoksisitas. LD₅₀ adalah parameter yang digunakan untuk mengukur seberapa banyak senyawa yang dibutuhkan dalam menyebabkan kematian 50% terhadap hewan uji. Menurut *Lu's Handbook of Toxicology* LD₅₀ dibagi menjadi 6 kelas bagian, yaitu kelas I supertoksik (LD₅₀ < 5 mg/kg), kelas II sangat toksik (LD₅₀ 5-50 mg/kg), kelas III toksik (LD₅₀ 50-300 mg/kg), kelas IV toksisitas sedang (LD₅₀ 300-2000 mg/kg), dan kelas V toksisitas ringan (LD₅₀ 2000-5000 mg/kg), kelas VI tidak toksik (LD₅₀ > 5000 mg/kg). Pada Tabel 8, senyawa 4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione memiliki LD₅₀ paling kecil yaitu 212 mg/kg dan termasuk dalam kelas III bersifat toksik. Senyawa 1,3-Benzenediol, 2-chloro-, camphore, 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acrylaldehyde, dan safrole termasuk dalam

kelas 4 yang memiliki toksisitas sedang. Senyawa *2H-1-Benzopyran-2-one*, *5,7-dimethoxy-2H-1-Benzopyran-2-one*, *4,7-dimethoxy-*, dan *1,3-Benzodioxole*, *4-methoxy-6-(2-propenyl)-* termasuk dalam kelas V yang memiliki toksisitas ringan. Sedangkan senyawa *Ethyl orthoformate* termasuk kelas VI yang tidak bersifat toksik.

Human ether-a-go-go related gene atau hERG merupakan parameter penting dalam penentuan toksisitas suatu senyawa. Apabila kerja dari hERG terganggu maka akan berdampak pada aritma jantung (Kerns & Di, 2008). Kanal hERG berperan dalam mengatur detak jantung. Apabila hERG terhambat kerjanya, hal ini dapat menyebabkan kehilangan kesadaran dan kematian secara tiba-tiba (Lamothe *et al.*, 2016). Hasil pada Tabel 8 menunjukkan bahwa semua senyawa tidak mengganggu kerja dari hERG atau dengan kata lain tidak sebagai inhibitor pada hERG. Selanjutnya parameter yang digunakan untuk melihat apakah suatu senyawa berbahaya di dalam hati yaitu dapat dilihat dari hasil *hepatotoxicity*. Senyawa *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione* memiliki sifat toksik terhadap hati yang dapat mengganggu fungsi kerja dari hati. Sedangkan 8 senyawa selain *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione* tidak bersifat toksik terhadap hati yang artinya senyawa-senyawa tersebut tidak mengganggu fungsi kerja dari hati.

KESIMPULAN

Ekstrak metanol kayu lawang memiliki beberapa senyawa yang dapat menghambat kerja dari reseptor *cyclin-dependent kinase 2* (CDK 2). Lima senyawa terbaik yakni *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione*, *2H-1-Benzopyran-2-one*, *5,7-dimethoxy-2H-1-Benzopyran-2-one*, *4,7-dimethoxy-*, *Camphore*, dan *Safrole* memiliki nilai *binding affinity* yang rendah. Sehingga lima senyawa tersebut dapat menghambat kerja dari *cyclin-dependent kinase 2*. Hasil sifat fisikokimia dan farmakokinetik dari 5 senyawa tersebut menunjukkan hasil yang baik dari parameter yang digunakan. Namun, harus diperhatikan lagi senyawa *4-Phenylpyrazolidine-3,5-dione* bersifat toksik pada hati, sehingga harus perlu dilakukan rekayasa sintesis pada struktur senyawa tersebut untuk mengurangi efek toksik. Penelitian ini tidak hanya sampai di sini saja, diperlukan penelitian lebih lanjut seperti analisis dinamika molekuler (*molecular dynamic*) untuk mengetahui stabilitas pengikatan antara ligan dan reseptor, serta pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui kemampuan penghambatan terhadap *cyclin-dependent kinase 2*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, A., Winih Kinasih, A.A., & Qonitah, F. (2023). Analisis In Silico Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease 6LU7 dari SARS-Cov-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.47701/djp.v3i1.2904>
- Abdullah, S.S., Putra, P.P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E.J., Abdullah, R.P.I. & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksikologi pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Ahmed, M.H., El-Hashash, M. A., Marzouk, M.I., & El-Naggar, A.M. (2019). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Pyrazole, Oxazole, and Pyridine Derivatives as Potential Anticancer Agents Using Mixed Chalcone. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(1), 114–123. <https://doi.org/10.1002/jhet.3380>

- Chlebek, J., Korábecný, J., Dole al, R., Stepánková, S., Pérez, D. I., Ho tálková, A., Opletal, L., Cahlíková, L., MacÁková, K., Kucera, T., Hrabínová, M. & Jun, D. (2019). In Vitro and In Silico Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Thalicttricavine and Canadine and Their Predicted Penetration across the Blood-brain Barrier. *Molecules*, 24(7), 1–11. <https://doi.org/10.3390/molecules24071340>
- Cetin, A. (2024). Recent Advances in Pyrazole-Based Protein Kinase Inhibitor as Emerging Therapeutic Targets. *Combinatorial Chemistry & High Throuhput Screening*, 27(19).
- Dari, W.D., Andika & 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), 171–183.
- Głowacki, E.D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S. & Sariciftci, N.S. (2013). Hydrogen-Bonds in Molecular Solids from Biological Systems to Organic Electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(31), 3742–3753. <https://doi.org/10.1039/c3tb20193g>
- Hapsari, Y. (2010). Studi Kimia Dan Farmakologi: Tumbuhan Obat Indonesia, Kayu Lawang (*Cinnamomum Culilaban* L.). [Thesis]. Program Studi Ilmu Kimia, Universitas Indonesia, Depok.
- Hakiki, A., Andika, A. & Rahmawati, R. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2), 195. <https://doi.org/10.31764/lf.v5i2.22563>
- Hartati, F.K., Djauhari, A.B. & Viol Dhea, K. (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*, 11(4), 12301–12311.
- Hotang, N.G.B. & Roza, D. (2021). Doking Molekular Potensi Antikanker Leukemia Protein P388 Dengan Senyawa Turunan Chalcone. *Jurnal FMIPA Unimed*, 73(4), 357–361.
- Kawung, N.J., Sumangando, A., Rumampuk, N.D. & Wagey, T.B. (2023). Uji Toksisitas Anti Kanker Ekstrak Alga Coklat Padina Sp. Terhadap Larva Udang *Artemia Salina* Leach dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test. *Jurnal Pesisir Dan Laut Tropis*, 11(2), 213–218.
- Kerns, E.H. & Di, L. (2008). Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization. Academic Press.
- Kufareva, I. & Abagyan, R. (2012). Methods of Protein Structure Comparison. *Methods in Molecular Biology*, 857, 231–257. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6_10
- Lamothe, S.M., Guo, J., Li, W., Yang, T. & Zhang, S. (2016). The Human Ether-A-Go-Go-Related Gene (hERG) Potassium Channel Represents an Unusual Target for Protease-Mediated Damage. *Journal of Biological Chemistry*, 291(39), 20387–20401. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.743138>
- Lipinski, C.A. (2004). Lead and Drug-Like Compounds: the Role-Of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Manalu, A.B. (2021). Study Literature Riview : Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Pengetahuan Perawat Tentang Efek Sitotoksik dalam Pengelolaan Pemberian Obat Kemoterapi Terhadap Lingkungan Tahun 2020. *Jurnal Kesehatan*, 10(2), 19–30. <https://doi.org/10.37048/kesehatan.v10i2.357>

- Mohtar, K., Fatimawali, Rumondor, E.M., Datu, O.S. & Tallei, T. (2021). Studi In Silico Senyawa Eugenol Cengkeh (*Syzygium Aromaticum* L.) Terhadap Reseptor Er- α , Er- β dan Her-2 pada Kanker Payudara. *Pharmacon*, 10(3), 1001–1008.
- Mustapić, D.Š., Debeljak, Ž., Maleš, Ž. & Bojic, M. (2018). The Inhibitory Effect of Flavonoid Aglycones on the Metabolic Activity of CYP3A4 Enzyme. *Molecules*, 23(10), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules23102553>
- Nitulescu, G.M., Stancov, G., Seremet, O.C., Nitulescu, G., Mihai, D.P., Duta-Bratu, C.G., Barbuceanu, S.F. & Olaru, O.T. (2023). The Importance of the Pyrazole Scaffold in the Design of Protein Kinases Inhibitors as Targeted Anticancer Therapies. *Molecules*, 28(14). <https://doi.org/10.3390/molecules28145359>
- Nursamsiar, N., Toding, A. T. & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, Dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(2), 92-100. <https://doi.org/10.30595/pji.v13i1.891>
- 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>
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B. & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>
- Rakib, A., Ahmed, S., Jahan, N., Chowdhury, M., Akter, T., Nainu, F., Paul, A., Shahriar, A. & Montakim, A. (2020). Immunoinformatics-guided design of an epitope-based vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike glycoprotein. *Computers in Biology and Medicine*, 124.
- Ruhyandudin, F., Theresia, M.W. & Azalia, N.R. (2022). Analisis Terapi Pilihan Untuk Mengurangi Keluhan Subyektif pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi Faqih. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*, 7(3), 3–6. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/14522>
- Saeni, F. & Maruapey, A. (2022). Penyulingan Minyak Lawang Tradisional oleh Masyarakat di Kampung Pasir Putih Distrik Fkour Kabupaten Sorong Selatan. *Median*, 14(1), 26–35.
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L.I., Rafasafly, A., Syafr, D.W., Kristande, A. & Muchtaridi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (*Petiveria alliacea*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Untuk Pengobatan Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2. *Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58–66. <https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Shan, K.S., Dalal, S., Thaw Dar, N.N., McLish, O., Salzberg, M. & Pico, B.A. (2024). Molecular Targeting of the Fibroblast Growth Factor Receptor Pathway across Various Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2). <https://doi.org/10.3390/ijms25020849>
- Singha, M., Pu, L., Srivastava, G., Ni, X., Stanfield, B.A., Uche, I.K., Rider, P.J.F., Kousoulas, K.G., Ramanujam, J. & Brylinski, M. (2023). Unlocking the Potential of Kinase Targets in Cancer: Insights from CancerOmicsNet, an AI-Driven Approach to Drug Response Prediction in Cancer. *Cancers*, 15(16). <https://doi.org/10.3390/cancers15164050>

- Tumilaar, S.G., Siampa, J.P., & Tallei, T.E. (2021). Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif dari Ekstrak Etanol Daun Pangi (*Pangium edule*) Terhadap Reseptor Protease HIV-1. *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(1), 6-16. <https://doi.org/10.35799/jis.21.1.2021.30282>
- Yuliet, Lestari, L., Putri, D.M., Khaerati, K. & Ihwan. (2024). Analisis Toksisitas dan Antikanker Ekstrak Daun *Hibiscus surattensis* L. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11(3), 401-407.
- Zhao, Y., Gan, L., Ren, L., Lin, Y., Ma, C., & Lin, X. (2022). Factors Influencing The Blood-Brain Barrier Permeability. *Brain Research*, 1788, 147937. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147937>