Indo. J. Chem. Sci. 15 (3) (2026)
Indonesian Journal of Chemical Science
http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs

Molecular Docking and ADMET Prediction of Several Compounds of White Turmeric (C.Zedoaria) Against InhA Enzyme as Antituberculosis Candidates

Verni Firani Fartesa, Rifqi Hanif Abyan, Ivana Sri Raihani, Anggita Anindya Susanto, Hafizhah Ulfa, Echa Wildhayani, Anjar Hermadi Saputro✉, dan Winni Nur Auli

Jurusan Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Jl. Terusan Ryacudu, Way Hui, Jati Agung, Telp. (0721) 8030188 Lampung Selatan 35365

Article Info

Diterima: 22-06-2026

Disetujui: 16-07-2026

Published: 13-11-2026

Keywords:
Tuberculosis
Curcuma zedoaria
Molecular docking
InhA
ADMET

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, with increasing challenges posed by drug resistance. This study aims to explore the potential of several active compounds from white turmeric (*Curcuma zedoaria*) as inhibitors of the InhA *(enoyl-acyl carrier protein reductase)* enzyme of *M. tuberculosis* through an *in silico* approach. Thirteen compounds from *C. zedoaria* extract were analyzed with AutoDock 4.2 against the InhA target protein (PDB: 2X23), followed by drug-likeness analysys (Lipinski's Rule of Five) and ADMET (Absorption Distribution Metabolism Excretion adn Toxicity) profiling using the pkCSM server. Docking results indicated that *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* exhibited the best binding free energy (−7.70 kkal/mol, Ki = 2.25 µM), while *Beta-sesquiphellandrene* (−7.49 kkal/mol) demonstrated the highest amino acid residue similarity to the native ligand (90,90%). All 13 compounds fulfilled Lipinski's criteria, suggesting favorable oral bioavailability. ADMET analysis revealed all tested compunds have high intestinal absorption (93–97%), no mutagenic potential, and no cardiotoxicity risk via hERG channel inhibition. These findings suggest that active compounds of *C. zedoaria*, particularly *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* and *Beta-sesquiphellandrene*, are promising antituberculosis drug candidates.

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* dengan permasalahan resistensi obat yang semakin mengkhawatirkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi beberapa senyawa aktif pada temu putih (*Curcuma zedoaria*) sebagai inhibitor enzim InhA (*enoyl-acyl carrier protein reductase*) dari *M. tuberculosis* melalui pendekatan *in silico*. Tiga belas senyawa dari ekstrak *C. zedoaria* dianalisis menggunakan *molecular docking* dengan perangkat lunak AutoDock 4.2 terhadap protein target InhA (PDB ID:2X23), dilanjutkan dengan analisis *drug-likeness* (aturan *Lipinski*) dari profil ADMET (Absorpsi Distribusi Metabolisme Eksresi dan Toksisitas) menggunakan server pkCSM. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* memiliki energi ikatan bebas terbaik (-7,70 kkal/mol, Ki= 2,25 µM), diikuti *Beta-sesquiphellandrene* (-7,49 kkal/mol) yang menunjukkan kemiripan residu asam amino tertinggi terhadap ligan alami (90,90%). Seluruh 13 senyawa memenuhi parameter Aturan Lima Lipinski, mengindikasikan potensi bioavaibilitas oral yang baik. Analisis ADMET menunjukkan seluruh senyawa uji memiliki absorpsi intestinal yang tinggi (93-97%), tidak ada potensi mutagenik, serta tidak ditemukan risiko kardiotoksisitas melalui inhibisi kanal hERG. Dengan demikian, senyawa-senyawa aktif *C. Zedoaria*, khususnya *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* dan *Beta-sesquiphellandrene,* memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antituberkulosis.

© 2026 Universitas Negeri Semarang

✉ Correspondence address:
Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia
E-mail: anjar.saputro@fa.itera.ac.id

p-ISSN 2252-6951
e-ISSN 2502-6844

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang dapat disebabkan oleh bakteri seperti *Mycobacterium tuberculosis* sampai saat ini, penyakit TB masih menjadi salah satu ancaman kesehatan global terbesar. Penularan penyakit infeksi TB dapat terjadi melalui droplet atau tetesan udara yang dihasilkan saat penderita TB mengalami batuk, bersin, atau berbicara, sehingga penyebarannya berlangsung sangat cepat. Penyebaran lebih cepat terutama di lingkungan padat penduduk dengan ventilasi buruk. Berdasarkan WHO Global Tuberculosis Report 2023, estimasi angka kejadian TB di Indonesia telah mencapai 1.060.000 kasus atau setara sengan 385 kasus per 100.00 penduduk, menempatkan Indonesia pada posisi kedua tertinggi di dunia setelah India (WHO, 2023). Tingginya angka insidensi ini menjadikan TB sebagai prioritas utama dalam agenda kesehatan nasional yang memerlukan perhatian dan penanganan serius dari berbagai sektor.

Permasalahan penanganan TB semakin kompleks dengan munculnya resistensi terhadap obat antituberkulosis lini pertama maupun lini kedua. Indonesia bahkan termasuk dalam lima negara penyumbang terbesar kasus MDR-TB (*Multidrug Resistant Tuberculosis*) dan RR-TB (*Rifampicin Resistent Tuberculosis*) global, dengan kontribusi sebesar 7,4 persen dari total kasus dunia (WHO, 2024). Resistensi ini muncul akibat penggunaan obat yang tidak rasional. Faktor penyebab resistensi meliputi ketidakpatuhan pasien dalam menyelesaikan terapi serta keterbatasan akses terhadap regimen pengobatan yang tepat. Kondisi ini mendorong kebutuhan mendesak untuk mengidentifikasi target terapi baru dan mengembangkan kandidat obat antituberkulosis yang lebih efektif serta mampu mengatasi mekanisme resistensi yang terus berkembang.

Salah satu target terapi yang paling tervalidasi dalam pengembangan obat antituberkulosis adalah *enzim enoyl-acyl carrier protein reductase* (InhA). Enzim InhA berperan krusial dalam biosintesis asam mikolat yang merupakan komponen utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga penghambatan terhadap enzim ini secara langsung mengganggu integritas dinding sel bakteri dan menyebabkan kematian sel (Helder & Elma, 2021). Isoniazid sebagai obat lini pertama TB bekerja dengan menghambat InhA, namun memerlukan aktivasi terlebih dahulu oleh enzim KatG, sehingga mutasi pada gen katG menjadi mekanisme utama resistensi terhadap isoniazid. Hal ini mendorong perlunya pengembangan inhibitor InhA langsung yang tidak bergantung pada aktivasi KatG untuk mengatasi resistensi tersebut (Encinas *et al.*, 2020).

Tanaman obat telah lama menjadi sumber inspirasi yang tak ternilai dalam pengembangan obat-obatan baru. Kekayaan senyawa fitokimia yang terkandung dalam berbagai tanaman herbal terbukti memiliki keunggulan dalam hal keberagaman struktur kimia, biokompatibilitas, dan profil toksisitas yang relatif lebih aman dibandingkan senyawa sintetis. Temu putih *(Curcuma zedoaria (Berg.) Roscoe)* merupakan tanaman rimpang dari famili zingiberaceae yang secara luas dimanfaatkkan dalam pengobatan tradisional di berbagai negara asida dan kini menjadi salah satu objek penelitian yan potensional dalam pengembangan obat berbasis lahan alam. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa C. zedoaria ini memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan yang signifikan, dengan senyawa-senyawa bioaktif utama seperti *kurkumin*, *bisdesmetoksikurkumin*, *desmetoksikurkumin*, *kurzerenon*, dan *kurdion* sebagai kontributor utama aktivitas farmakologinya (Budiansyah *et al.*, 2023). Profil fitokimia yang kaya ini menjadikan *C. zedoaria* sebagai kandidat yang sangat potensial untuk dieksplorasi lebih lanjut dalam konteks penemuan obat antituberkulosis.

Sampai saat ini, informasi mengenai interaksi senyawa ini belum di kaji terstruktur dan secara sistematis mengeksplorasi interaksi molekuler senyawa-senyawa aktif *C. zedoaria* terhadap enzim *InhA Mycobacterium tuberculosis*. Kesenjangan ilmiah ini perlu segera dijembatani mengingat potensi besar yang dimiliki tanaman ini. Pendekatan penambatan molekuler (*molecular docking*) dan analisis ADMET merupakan strategi komputasional yang telah terbukti efektif dalam mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa terhadap protein target serta memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitasnya sebelum uji eksperimental dilakukan (Halder & Elma, 2021). Kombinasi kedua pendekatan ini memungkinkan seleksi kandidat obat yang efisien, hemat waktu, dan hemat biaya pada tahap awal penemuan obat, sehingga penelitian yang dilakukan mendapatlan kontribusi ilmiah dalam upaya untuk mengembangkan obat antituberkulosis baru yang efektif dan aman.

Metode

Penelitian dilakukan secara komputasi *(in silico)* dengan pendekatan *molecular docking* untuk menyelidiki kemungkinan senyawa aktif temu putih *(Curcuma zedoaria)* sebagai calon kandidat antituberkulosis. Struktur makromolekul target yang digunakan dalam penelitian ini adalah Enzim InhA

(*enoyl-acyl protein reductase carrier*) dari *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* dengan kode PDB 2X23, yang diakses melalui situs RCSB Protein Data Bank (rscb.org), yang berperan sebagai ligan uji dan dapat diakses melalui situs PubChem. Perangkat lunak yang digunakan termasuk AutoDock Tools (MGLTools 1.5.6) untuk proses *docking* dan preparasi protein dan ligan, Avogadro untuk mengoptimalkan geometri ligan (menurunkan energi) dan Biovia Discovery Studio Visualizer 2017 R2 64-bit Clint untuk menampilkan interaksi hasil *docking*.

1. Preparasi Protein dan Ligan

Struktur kompleks 2X23 yang selesai diunduh selanjutnya diinput kedalam autodock tools untuk memisahkan molekul air dan ligan alaminya *(5-Hexyl 2-(2-Methylphenoxy)Phenol*). Proses ini dipisahkan karena molekul air dan ligan alami memiliki potensi untuk menghambat atau mempengaruhi proses *molecular docking.* Kehadiran molekul air dapat memperlambat proses *molecular docking* akibat bertambahnya *variable* lain yang harus diperhitungkan, sementara ligan alami berpotensi menghalangi ligan lain untuk berikatan. Setelah proses pemisahan telah terjadi, dilakukan preparasi protein dengan penambahan hidrogen polar (*polar hydrogen*) dan pemberian muatan Kollman (*Kollman charges*). Preparasi ligan uji dilakukan dengan mengunduh struktur 13 senyawa aktif *C. zedoaria* dari PubChem, kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan perangkat Avogadro untuk menghasilkan konformasi tiga dimensi yang stabil dengan energi minimum. Selanjutnya, ditentukan *grid box* yang mempresentasikan area situs aktif enzim InhA sebagai tempat berlangsungnya interaksi antar protein dan ligan.

2. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi dilakukan dengan cara melakukan redocking ligan alami (*5-Hexyl-2-(2 Methylphenoxy)Phenol*) kembali ke dalam situs aktif protein 2X23. Tujuan dari proses validasi yaitu untuk memastikan bahwa konformasi ligan hasil prediksi memiliki kesamaan yang tinggi dengan struktur aslinya. Parameter yang dilihat adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dengan ambang batas dibawah 2A, dimana semakin kecil nilai tersebut menunjukan pose ligan yang dihasilkan semakin mendekati dengan kristalografinya. Proses ini dilakukan dengan bantuan perangkat lunak AutoDock Tools.

3. *Redocking*

Pada tahap ini dilakukan proses *redocking* antara 2X23 dengan 13 senyawa uji, yaitu *Curcumene, Isoborneol, Epicurzerenone, Curzerene, Curzerenone, 1,8 Cineol ; Beta Sesquiphellandrene, Dehydricurdione, P-Cymene, Alpha-terpinyl-acetate, Selina-4(15),7(11)-dien-8-one,* dan *Alpha-phellandrene.* Setiap ligan uji yang telah melalui tahap preparasi dilakukan *molecular docking* secara individual ke dalam situs aktif protein menggunakan AutoDock Tools dengan algortima *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) sebanyak 100 run per senyawa. Output dari proses ini meliputi nilai energi ikatan bebas (*binding free energy*, ΔG dalam kkal/mol), konstanta inhibisi (Ki dalam nM/uM), serta informasi residu asam amino yang terlibat dalam interaksi. Hasil *molecular docking* kemudian divisualisasikan menggunakan Biova Discovery Studio Visualizer untuk menganalisis tipe interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein target.

4. Analisis *Drug-likeness* (Aturan Lipinski / RO5)

Berdasarkan Aturan Lima Lipinski (*Lipinski's Rule of Five, RO5*), analisis kemiripan obat dilakukan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetika oral seluruh senyawa uji. Parameter yang dievaluasi meliputi: Berat molekul (BM ≤ 500 Da), nilai log P tidak melebihi 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, dan jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5. Senyawa yang memenuhi semua parameter RO5 diatas diprediksi memiliki tingkat absorbsi oral yang baik.

5. Analisis ADMET

Analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity*) dilakukan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa uji. Parameter *absorbsi* yang dianalisis meliputi kelarutan dalam air (*water solubility*), permeabilitas Caco-2, absorpsi intestinal (HIA), permeabilitas kulit, dan status substrat/inhibitor P-glikoprotein. Parameter *distribusi* meliputi *Volume of Distribution at Steady State* (VDss), Nilai *Fraction Unbound* (Fu), BBB (*Blood-Brain Barrier*) dan nilai permeabilitas CNS (Sistem Saraf Pusat). Parameter *metabolisme* meliputi potensi inhibisi enzim sitokrom P450 seperti CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 CYP2C9, dan CYP3A4. Parameter *ekskresi* meliputi nilai Total *Clearance* (log mL/min/Kg) dan status senyawa sebagai substrat Renal OCT2. Parameter *toksisitas* meliputi potensi mutagenisitas (AMES *toxicity*), dosis toleransi maksimum manusia, inhibisi hERG, toksisitas akut dan kronis pada tikus, hepatotoksisitas, sensitisasi kulit, serta toksisitas terhadap organisme akuatik. Perangkat komputasi berbasis web yang telah tervalidasi digunakan untuk melakukan analisis ADMET

Hasil dan Pembahasan

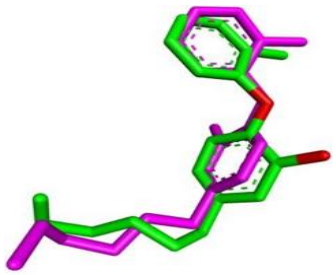
Uji *in silico* didefinisikan sebagai uji menggunakan simulasi komputer. Uji *in silico* yang digunakan adalah penambatan molekul (*molecular docking)* kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. Pengujian ini memrediksi interaksi dan afinitas antar senyawa atau ligan dengan suatu protein target, seperti enzim dan reseptor (Tahir & Maryam, 2024). *Molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi AutoDock 4.2 terhadap protein *et al* target enzim InhA pada bakteri *M. tuberculosis* dengan kode PDB 2X23 dengan resolusi 1.81 Å (Luckner., 2010). Resolusi protein target yang diinginkan, yaitu pada rentang 1.5 – 3 Å. Pada rentang ini, protein akan cenderung stabil saat dilakukan penambatan molekul (Putri *et al*., 2024). File protein disimpan dengan format PDB.

Preparasi Protein Target

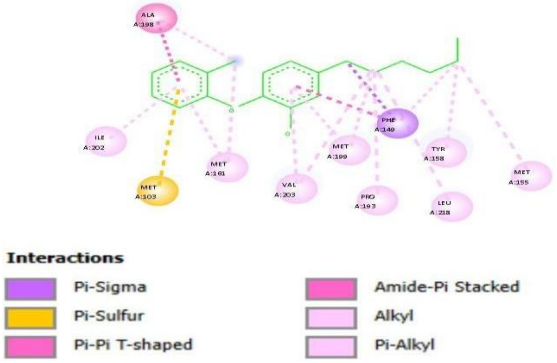
Sebelum *docking* senyawa uji dilaksanakan, dilakukan preparasi dengan validasi metode. Validasi dilakukan dengan menambatkan ulang ligan alami (*native ligand*) ke dalam situs aktif enzim dan mengevaluasi nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation)*. Ligan alami yang digunakan adalah 5-hexyl-2-(2-methylphenoxy) phenol. Hasil validasi menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,109 Å, yang berada dalam batas yang disyaratkan, yaitu ≤ 2,0 Å (Tabel 1). Hasil ini menunjukkan bahwa metode dinyatakan valid diaplikasikan pada senyawa uji (Sari *et al*., 2023) Gambar 1 menunjukkan visualisasi dari *docking* ligan alami dengan protein target pada valdiasi metode. Dapat dilihat nilai energi ikatan bebas menunjukkan nilai sebesar −8,44 kkal/mol dengan nilai konstanta inhibisi (Ki) sebesar 650,46 nM. Residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan alami meliputi ALA 198, MET 103, ILE 202, VAL 203, MET 161, MET 199, PHE 149, PRO 193, TYR 158, LEU 218, dan MET 155 (Gambar 2). Nilai energi ikatan bebas dan residu-residu ini kemudian dijadikan acuan dalam penilaian kemiripan interaksi senyawa uji terhadap ligan alami.

Tabel 1. Hasil Validasi Metode

Ligan Alami	Binding Energy (kkal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino
5-hexyl-2-(2-methylphenoxy) phenol	-8.44	1.109	**ALA 198, ILE 202, MET 103, MET 161, VAL 203, MET 199, PHE 149, PRO 193, TYR 158, LEU 218, MET 155**



Gambar 1. Visualisasi Validasi Metode



Gambar 2. Diagram 2D Residu Asam Amino Ligan Alami

Tabel 2. Hasil *Molecular Docking* Senyawa Uji

No	Senyawa Uji	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Ki (µM)	Residu Asam Amino
1	Curcumene	-7,00	7,42	ALA 157, MET 155, LEU 218, PHE 149, ILE 202, ALA 198, MET 161, MET 199, VAL 203, TYR 158
2	Isoborneol	-5,1	181,49	TYR 158, MET 161, PHE 149, ALA 198, VAL 203, MET 199
3	Epicurzerenone	-6,43	19,20	ALA 198, ILE 202, MET 161, VAL 203, TYR 158, MET 199, MET 103, PHE 149
4	Curzerene	-6,98	7,62	ILE 202, MET 161, VAL 203, ALA 198, PHE 149, PRO 193, MET 199, TYR 158, MET 155, LEU 218
5	Curzerenone	-6,43	19,22	PRO 193, PHE 149, TYR 158, MET 199, VAL 203, ALA 198, MET 161, ILE 202
6	1,8-cineol	-5,81	55,23	TYR 158, PHE 149, VAL 203, PRO 193, LEU 218, MET 199, ILE 215
7	Beta-sesquiphellandrene	-7,49	3,23	LEU 218, PHE 149, VAL 203, PRO 193, MET 199, TYR 158, ALA 198, ILE 202, MET 98, MET 103, MET 161
8	Dehydrocurdione	-6,77	10,99	PHE 149, TYR 158, MET 199, VAL 203, ALA 198, MET 103, ILE 202, MET 161
9	P-cymene	-5,41	108,39	PHE 149, TYR 158, MET 199, MET 155, LEU 218, ALA 157, VAL 203, PRO 193
10	Alpha-terpinyl-acetate	-6,35	22,05	PHE 149, PRO 193, LEU 218, ILE 215, VAL 203, MET 199, ALA 198
11	Curdione	-6,41	20,12	MET 199, VAL 203, ALA 198, ILE 202, MET 161
12	Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	-7,70	2,25	MET 199, PHE 149, MET 155, LEU 218, ALA 157, VAL 203, TYR 158
13	Alpha-phellandrene	-5,82	53,75	PHE 149, ALA 157, MET 155, TYR 158, LEU 218, VAL 203, PRO 193, MET 199

Proses Molecular Docking Senyawa Uji

Tiga belas senyawa dari ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria*) selanjutnya diuji ke dalam situs aktif yang sama. Pemilihan 13 senyawa dari temu putih dilakukan berdasarkan persentase jumlah senyawa terbanyak di temu putih (Dosoky & Setzer, 2018). Ukuran *gridbox* yang digunakan, yaitu A=18 X B=28 X C=24 dengan *grid center* X = -20.088, Y = -4.456, Z = -31.407. Energi ikatan bebas (ΔG) dan nilai Ki masing-masing senyawa disajikan pada Tabel 2. Nilai energi ikatan bebas yang lebih negatif mengindikasikan afinitas yang lebih kuat antara ligan dan protein (Thahara *et al.*, 2022). Berdasarkan pengujian, seluruh senyawa uji menunjukkan energi ikatan bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan ligan alami, sehingga seluruh senyawa uji memiliki afinitas yang baik dengan protein target, namun tidak sebaik afinitas ligan alami. Jenis interaksi yang teridentifikasi dari hasil visualisasi dua dimensi menggunakan *Discovery Studio* mencakup interaksi Pi-Sulfur (dengan MET 103), Pi-Pi T-shaped, Amide-Pi Stacked (dengan ALA 198), serta interaksi hidrofobik tipe Pi- Alkyl dan juga Alkyl dengan berbagai residu, seperti metionin, leusin,

valin, dan fenilalanin. Pola interaksi hidrofobik yang dominan ini konsisten dengan karakter kimia senyawa terpenoid dan sesquiterpenoid yang umumnya bersifat lipofil (Fatmawati & Inacahya, 2025).

Senyawa *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* menunjukkan energi ikatan bebas tertinggi, yaitu sebesar −7,70 kkal/mol dan Ki sebesar 2,25 μM. Senyawa ini berinteraksi dengan persentase kemiripan residu terhadap ligan alami sebesar 54,54%. Senyawa *Beta-Sesquiphellandrene* memiliki energi ikatan bebas terendah ke dua dengan nilai −7,49 kkal/mol (Ki = 3,23 μM). Namun, senyawa ini menunjukkan tingkat kemiripan residu 90,90%. Tingginya kemiripan residu ini menunjukkan bahwa *Beta-Sesquiphellandrene* mampu menempati situs aktif dengan pola interaksi yang hampir mirip dengan ligan alami (Sinaga, 2024).

Senyawa *Curcumene* menghasilkan energi ikatan bebas sebesar −7,00 kkal/mol (Ki = 7,42 μM) dengan kemiripan residu 81,81%, sementara *Curzerene* menunjukkan energi ikatan bebas −6,98 kkal/mol (Ki = 7,62 μM) serta persentase kemiripan residu sebesar 90,90%. Tingginya persentase ini mengindikasikan bahwa pola interaksi *curcumene* sangat serupa dengan ligan alami meskipun energi ikatannya lebih rendah. Senyawa-senyawa lain seperti *Dehydrocurdione, Epicurzerenone, Curzerenone, Curdione, Alpha-terpinyl-acetate* menunjukkan energi ikatan yang berada dalam rentang moderat. Senyawa-senyawa dengan energi ikatan di bawah −6,00 kkal/mol seperti *1,8-Cineol, Alpha-phellandrene, P-Cymene,* dan *Isoborneol* menunjukkan potensi inhibisi yang relatif lebih rendah.

Analisis* Drug-likenes*i: Lipinski' Rules Of Five

Seluruh tiga belas senyawa uji dari temu putih selanjutnya dianalisis profil *drug-likeness*-nya dengan merujuk pada Aturan Lima Lipinski (Ro5) atau *Rule of Five*. Aturan ini memrediksi potensi bioavailabilitas oral suatu senyawa berdasarkan kriteria: nilai log P ≤ 5, berat molekul ≤ 500 Da, jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10, dan jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5. Senyawa yang memenuhi aturan diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang baik (Lipinski *et al*., 2001). Analisis Lipinski dilakukan menggunakan *website* PKCsm. Pada Tabel 3, dapat dilihat bahwa berat molekul seluruh senyawa berkisar antara 124,22–236,35 Da, jauh di bawah ambang batas 500 Da. Nilai log P seluruh senyawa berkisar antara 2,38–4,86, masih dalam batas ≤ 5. Jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen pada seluruh senyawa juga memenuhi syarat, dengan nilai akseptor maksimum 2 dan donor maksimum 1. Hasil analisis menunjukkan bahwa seluruh 13 senyawa uji memenuhi semua parameter Ro5, sehingga ketigabelas senyawa berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral (Akifah *et al*., 2025).

Tabel 3. Analisis *Drug-Likeness* Senyawa Uji

NO	Senyawa Uji	BM (≤500 Da)	Log P (≤5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Akseptor (≤ 10)	Donor (≤ 5)	
1	Curcumene	202,34	4,86	0	0	Memenuhi
2	Isoborneol	154,25	2,38	1	1	Memenuhi
3	Epicurzerenone	230,307	3,711	2	0	Memenuhi
4	Curzerene	216,324	4,071	1	0	Memenuhi
5	Curzerenone	230,307	3,711	2	0	Memenuhi
6	1,8-cineol	154,253	2,744	1	0	Memenuhi
7	Beta-sesquiphellandrene	204,35	4,57	0	0	Memenuhi
8	Dehydrocurdione	234,33	3,02	2	0	Memenuhi
9	P-cymene	124,22	3,5	0	0	Memenuhi
10	Alpha-terpinyl-acetate	196,29	3,67	2	0	Memenuhi
11	Curdione	236,35	3,01	2	0	Memenuhi
12	Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	218,33	2,89	1	0	Memenuhi
13	Alpha-phellandrene	136,23	2,64	0	0	Memenuhi

Analisis ADMET

Profil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion,* dan *Toxicity*) seluruh senyawa uji diprediksi menggunakan server pkCSM. Analisis ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik dan prediksi keamanan senyawa secara *in silico* sebelum diuji lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo.*

Absorpsi

Parameter absorpsi yang dievaluasi meliputi kelarutan dalam air (water solubility), permeabilitas Caco-2, absorpsi intestinal (HIA), permeabilitas kulit, dan status substrat/inhibitor P-glikoprotein (Tabel 4). Kelarutan dalam air *(water solubility)* sebagian besar senyawa tergolong rendah hingga sangat rendah (−6,11 hingga −2,46 log mol/L), yang merupakan karakteristik umum senyawa terpenoid dengan sifat lipofil tinggi. Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai absorpsi intestinal yang sangat tinggi, berkisar antara 93,44% –96,69%, yang mengindikasikan potensi absorpsi oral yang baik. Nilai absorpsi intestinal < 30% dianggap buruk, sehingga seluruh senyawa uji memiliki absorpsi yang baik pada usus (Flores-Holguín *et al*., 2021). Nilai permeabilitas Caco-2 seluruh senyawa berada di atas 0,90 log Papp, yang mengindikasikan kemampuan menembus epitel intestinal yang baik. P-glikoprotein (*P-glycoprotein* atau Pgp) berfungsi sebagai sawar biologis (penghalang alami) dengan cara mengeluarkan racun dan senyawa asing (*xenobiotik*) keluar dari sel.

Tabel 4. Analisis Prediksi Absorpsi Senyawa Uji

Senyawa Uji	*Water Solubility*	CaCo2 *Permeability*	HIA	*Skin Permeability*	Pgp Substrat	Pgp I Inhibitor	Pgp II Inhibitor
Curcumene	-6,113	1,362	95,301	-1,201	No	No	No
Isoborneol	-2,462	1,484	93,439	-2,174	No	No	No
Epicurzerenone	-3,803	1,384	95,953	-1,977	No	No	No
Curzerene	-3,803	1,384	95,953	-1,977	No	No	No
Curzerenone	-5,247	1,472	95,344	-1,347	No	No	No
1,8-cineol	-2,630	1,485	96,505	-2,437	Yes	No	No
Beta-sesquiphellandrene	-6,055	1,408	94,668	-1,223	No	No	No
Dehydrocurdione	-3,413	1,615	96,114	-2,456	No	No	No
P-cymene	-4,081	1,527	93,544	-1,192	No	No	No
Alpha-terpinyl-acetate	-2,646	1,626	96,295	-2,509	No	No	No
Curdione	-3,568	1,415	96,689	-2,254	No	No	No
Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	-4,919	1,537	96,223	-1,800	No	No	No
Alpha-phellandrene	-3,849	1,414	96,548	-1,508	No	No	No

Di antara 13 senyawa, hanya senyawa *1,8-Cineol* yang merupakan substrat dari Pgp, sehingga bioavailbilitas oral cenderung rendah. Sedangkan senyawa lainnya bukan merupakan inhibitor ataupun substrat dari Pgp sehingga bioavailabilitas oral cenderung tinggi (Ahmed Juvale *et al*., 2022).

Distribusi

Nilai *Volume of Distribution at Steady State* (VDss) seluruh senyawa berkisar antara 0,098–0,920 log L/kg (Tabel 5). Beberapa senyawa seperti *Curcumene* (0,859) dan *Curzerenone* (0,920) menunjukkan VDss yang tinggi, mengindikasikan distribusi yang luas ke jaringan perifer (Klimoszek *et al*., 2024). Nilai *Fraction Unbound* (Fu) bervariasi antara 0,077–0,553, di mana nilai fraksi ClFu tertinggi adalah *18-cienol* (0.553), disusul dengan A*lpha-terpinyl-acetate* dan *Isoborneol* (0.512, 0.486). Sedangkan C*urcumene* memiliki Fu terendah (0.77) (Mulpuru & Mishra, 2021).

Tabel 5. Analisis Prediksi Distribusi Senyawa Uji

No	Senyawa Uji	VDSS (Manusia)	Fraksi Tak Terikat	Permeabilitas BBB	Permeabilitas CNS
1	Curcumene	0,859	0,077	0,665	-1,482
2	Isoborneol	0,337	0,486	0,646	-2,331
3	Epicurzerenone	0,486	0,301	0,065	-2,456
4	Curzerene	0,486	0,301	0,065	-2,456
5	Curzerenone	0,920	0,122	0,517	-1,889
6	1,8-cineol	0,491	0,553	0,368	-2,972
7	Beta-sesquiphellandrene	0,633	0,236	0,787	-2,107
8	Dehydrocurdione	0,098	0,406	0,463	-2,572
9	P-cymene	0,697	0,159	0,478	-1,397
10	Alpha-trpinyl-acetate	0,131	0,512	0,429	-2,847
11	Curdione	0,104	0,344	0,398	-2,306
12	Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	0,448	0,224	0,613	-1,959
13	Alpha-phellandrene	0,408	0,427	0,761	-2,049

Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai BBB (*Blood-Brain Barrier*) permeability yang positif (0,065–0,787 log BB), yang mengindikasikan potensi untuk menembus sawar darah otak sehingga perlu evaluasi efek samping sistem saraf pusat. Nilai permeabilitas CNS juga menunjukkan hasil yang beragam, dengan beberapa senyawa memiliki nilai di atas −2,0 log PS (I*soborneol, Epicurzerenone, Curzerene, 1.8-cineol, Alpha-terpinyl-acetate, Curdione, dan Alpha-phellandrene*) yang menjadi ambang batas permeabilitas CNS (Klimoszek *et al*., 2024).

Metabolisme

Analisis metabolisme difokuskan pada potensi senyawa sebagai substrat atau inhibitor *Isoenzim Sitokrom P450* (CYP) (Tabel 6). Hasil prediksi menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji bukan merupakan substrat maupun inhibitor dari CYP3A4 dan CYP2D6, yang mengindikasikan rendahnya risiko interaksi metabolisme lintas obat melalui jalur enzim tersebut. Beberapa senyawa teridentifikasi sebagai inhibitor CYP1A2, yaitu C*urcumene, Epicurzerenone, Curzerene, Curzerenone, dan p-cymene.* senyawa *Epicurzerenone, Curzerene, dan Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* teridentifikasi sebagai inhibitor CYP2C19, sedangkan *Selina-4(15),7(11)-dien-8-one* juga menjadi satu-satunya inhibitor CYP2C9. Potensi inhibisi terhadap CYP1A2 dan CYP2C19 perlu dipertimbangkan dalam pengembangan lebih lanjut karena dapat menyebabkan interaksi obat yang tidak diinginkan apabila dikombinasikan dengan obat lain yang dimetabolisme melalui jalur yang sama (Purwaningsih *et al*., 2025).

Tabel 6. Analisis Prediksi Metabolisme Senyawa Uji

Senyawa Uji	**Substrat**		**Inhibitor**				
	CYP3A4	**CYP2D6**	**CYP1A 2**	**CYP2C1 9**	**CYP2C 9**	**CYP2D 6**	**CYP3A 4**
Curcumene	No	No	Yes	No	No	No	No
Isoborneol	No	No	No	No	No	No	No
Epicurzerenone	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Curzerene	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Curzerenone	No	No	Yes	No	No	No	No
1,8-cineol	No	No	No	No	No	No	No
Beta- sesquiphellandrene	No	No	No	No	No	No	No
Dehydrocurdione	No	No	No	No	No	No	No
P-cymene	No	No	Yes	No	No	No	No
Alpha-terpinyl-acetate	No	No	No	No	No	No	No
Curdione	No	No	No	No	No	No	No
Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Alpha-phellandrene	No	No	No	No	No	No	No

Eksresi

Nilai total *cle*arance seluruh senyawa berkisar antara 0,200–1,511 log mL/min/kg, yang menggambarkan kecepatan eliminasi senyawa dari tubuh. Nilai *clearance* yang moderat umumnya dikaitkan dengan waktu paruh yang memadai untuk efek terapeutik yang berkelanjutan. Tidak ada senyawa yang teridentifikasi sebagai substrat Renal OCT2, mengindikasikan bahwa ekskresi renal melalui transporter OCT2 bukan merupakan jalur utama eliminasi (Purwaningsih *et al.*, 2025). *Curcumene* merupakan senyawa dengan nilai *clearance* paling tinggi (1.511 log L/min/Kg) sedangkan *Alpha-phellandrene* memiliki *clearance* terendah (0.2 log L/min/Kg) (Tabel 7).

Tabel 7. Analisis Prediksi Ekskresi Senyawa Uji

No	Senyawa Uji	Total *Clearance* (log mL/min/Kg)	Renal OCT2 Substrat
1	Curcumene	1,511	No
2	Isoborneol	1,035	No
3	Epicurzerenone	0,341	No
4	Curzerene	0,341	No
5	Curzerenone	0,340	No
6	1,8-cineol	1,009	No
7	Beta-sesquiphellandrene	1,458	No
8	Dehydrocurdione	1,400	No
9	P-cymene	0,239	No
10	Alpha-terpinyl-acetate	1,247	No
11	Curdione	1,355	No
12	Selina-4(15),7(11)-dien-8- one	1,137	No
13	Alpha-phellandrene	0,200	No

Toksisitas

Parameter toksisitas yang dievaluasi mencakup potensi mutagenisitas (AMES *toxicity*), dosis toleransi maksimum manusia, inhibisi hERG, toksisitas akut dan kronis pada tikus, hepatotoksisitas, sensitisasi kulit, serta toksisitas terhadap organisme akuatik (Tabel 8). Seluruh tiga belas senyawa uji menunjukkan hasil negatif untuk uji AMES *toxicity*, yang mengindikasikan bahwa tidak ada potensi mutagenik yang diprediksi. Nilai dosis toleransi maksimum manusia (MTD) berkisar antara 0,171–0,963 log mg/kg/day, dengan *Curcumene* menunjukkan nilai tertinggi (0.967 log mg/Kg/hari). Tidak ada senyawa yang teridentifikasi sebagai inhibitor hERG I maupun hERG II. Hal ini sangat penting karena inhibisi kanal hERG merupakan salah satu penyebab utama kardiotoksisitas yang sering menyebabkan kegagalan pengembangan obat.

Dari segi toksisitas pada hewan, nilai LD50 oral tikus akut berkisar antara 1,546–2,010 mol/kg dengan LD50 terendah, yaitu 1.546 mol/kg (selina-4(15),7(11)-dien-8-one). Sementara itu, nilai LOAEL kronis berkisar antara 1,035–2,328 log mg/Kg/hari dengan *p-cymene* dan A*lpha-phellanderene* memiliki nilai LOAEL tertinggi (masing-masing 2.328 log mg/Kg/hari). Tidak ditemukan senyawa yang bersifat hepatotoksik berdasarkan prediksi pkCSM. Akan tetapi, senyawa *Alpha-phellandrene* diprediksi dapat menyebabkan sensitifitas kulit. Hal ini mengindikasikan potensi reaksi alergi pada paparan dermal apabila obat dihantarkan secara topikal. Nilai toksisitas terhadap Tetrahymena pyriformis dan ikan minnow menunjukkan variasi yang cukup lebar antar senyawa. Beberapa senyawa seperti *Curcumene* (2,442 log µg/L) dan *Curzerenone* (2,565 log µg/L) menunjukkan nilai toksisitas *T. pyriformis* yang relatif tinggi, sementara *1,8-Cineol* (0,171) dan *Isoborneol* (0,175) menunjukkan nilai yang lebih rendah. Data ini penting untuk evaluasi dampak lingkungan apabila senyawa tersebut dikembangkan (Purwaningsih *et al.*, 2025).

Tabel 8. Analisis Prediksi Toksisitas Senyawa

Senyawa Uji	AMES	Mtd(Log Mg/Kg/Day)	Herg I Inhibitor	Herg II Inhibitor	Ld50 (Mol/Kg)	Loael (Log Mg/Kg/Day)	*Skin Sensisisation*	*T.Pyriformis (Log µg/L)*	Minn Ow (Log Mm)
Curcumene	No	0,963	No	No	1,637	1,432	No	Yes	2,442
Isoborneol	No	0,577	No	No	1,707	1,877	No	Yes	0,175
Epicurzerenone	No	0,508	No	No	1,936	1,035	No	Yes	1,966
Curzerene	No	0,508	No	No	1,936	1,035	No	Yes	1,966
Curzerenone	No	0,611	No	No	1,824	1,189	No	Yes	2,565
1,8-cineol	No	0,553	No	No	2,010	2,029	No	Yes	0,171
Beta-sesquiphellandrene	No	0,273	No	No	1,584	1,314	No	Yes	1,943
Dehydrocurdione	No	0,609	No	No	1,788	1,947	No	Yes	1,210
P-cymene	No	0,903	No	No	1,827	2,328	No	Yes	0,462
Alpha-terpinyl-acetate	No	0,663	No	No	1,897	2,012	No	Yes	0,646
Curdione	No	0,444	No	No	1,670	2,014	No	Yes	1,272
Selina-4(15),7(11)-dien-8-one	No	0,171	No	No	1,546	1,343	No	Yes	1,510
Alpha-phellandrene	No	0,754	No	No	1,741	2,328	No	No	0,638

Secara keseluruhan, analisis ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa dari temu putih memiliki profil farmakokinetik yang menguntungkan, terutama dari segi absorpsi intestinal yang tinggi, tidak adanya potensi mutagenik, dan tidak adanya risiko kardiotoksisitas melalui jalur hERG

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam tanaman yang diuji memiliki potensi farmakokinetik yang baik berdasarkan analisis ADME. Sebagian besar senyawa menunjukkan bioavailabilitas oral yang tinggi karena bukan merupakan substrat maupun inhibitor *P-glycoprotein* (Pgp), kecuali senyawa *1,8-cineol* yang diprediksi memiliki bioavailabilitas oral lebih rendah karena termasuk substrat Pgp. Selain itu, hasil prediksi distribusi menunjukkan beberapa senyawa seperti C*urcumene* dan *Curzerenone* memiliki nilai volume distribusi (VDss) tinggi sehingga mampu terdistribusi luas ke jaringan perifer. Nilai fraksi tak terikat (Fraction Unbound/Fu) juga menunjukkan bahwa beberapa senyawa, terutama *1,8-cineol*, *Alpha-terpinyl-acetate*, dan *Isoborneol*, memiliki fraksi bebas yang lebih tinggi sehingga berpotensi memberikan aktivitas farmakologis yang lebih baik. Senyawa Selina-4(15),7(11)-dien-8-one dan Beta-sesquiphellandrene menunjukkan potensi terbaik sebagai inhibitor InhA berdasarkan energi ikatan bebas dan kemiripan residu asam amino.Dengan demikian, senyawa-senyawa tersebut berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat bahan aktif obat dan perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk memastikan efektivitas serta keamanannya.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera atas dukungan akademik serta fasilitas yang telah diberikan selama pelaksanaan penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam proses penelusuran dan pengumpulan data senyawa protein target, persiapan struktur molekul, validasi metode, analisis hasil *molecular docking*, dan penyusunan artikel sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan selesai dengan baik

Daftar Referensi

Ahmed Juvale, I. I., Abdul Hamid, A. A., Abd Halim, K. B., & Che Has, A. T. (2022). P-glycoprotein: New insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon*, 8(6), Article e09777. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777

Budiansyah, A., Haroen, U., Syafwan, S., & Kurniawan, K. (2023). Antioxidant and antibacterial activities of the rhizome extract of Curcuma zedoaria extracted using some organic solvents. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 10(3). https://doi.org/10.5455/javar.2023.j687

Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2018). Chemical composition and biological activities of essential oils of Curcuma species. *Nutrients*, 10(9), Article 1196. https://doi.org/10.3390/nu10091196

Encinas, L., O'Keefe, H., Neu, M., et al. (2020). Fragment-based design of Mycobacterium tuberculosis InhA inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(8).

Fatmawati, D. R., & Inacahya, Y. S. P. (2025). Analisis drug likeness, toksisitas GUSAR, dan docking senyawa Antidesma bunius sebagai obat hipokolesterolemik. Biocaster: *Jurnal Kajian Biologi*, 5(3), 442–460. https://doi.org/10.36312/biocaster.v5i3.575

Flores-Holguín, N., Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2021). Computational pharmacokinetics report, ADMET study and conceptual DFT-based estimation of the chemical reactivity properties of marine cyclopeptides. *ChemistryOpen*, 10(11), 1142–1149. https://doi.org/10.1002/open.202100178

Halder, S. K., & Elma, F. (2021). In silico identification of novel chemical compounds with antituberculosis activity for the inhibition of InhA and EthR proteins from Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 1(24). https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100246

Klimoszek, D., Jeleń, M., Dołowy, M., & Morak-Młodawska, B. (2024). Study of the lipophilicity and ADMET parameters of new anticancer diquinothiazines with pharmacophore substituents. *Pharmaceuticals*, 17(6), Article 725. https://doi.org/10.3390/ph17060725

Lipinski, C. A. (2005). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Elsevier*. https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007

Mulpuru, V., & Mishra, N. (2021). In silico prediction of fraction unbound in human plasma from chemical fingerprint using automated machine learning. *ACS Omega*, 6(10), 6791–6797. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05846

Purwaningsih, I., Maksum, I. P., Sumiarsa, D., & Sriwidodo, S. (2025). Pharmacokinetics and toxicity overview of active compounds berberine, palmatine, and jatrorrhizine from Fibraurea tinctoria Lour: Drug-likeness, ADMET prediction, and in vivo extract toxicity assessment. *Journal of Toxicology*, 2025, Article 7251602. https://doi.org/10.1155/jt/7251602

RCSB Protein Data Bank. (2010). *Structure of human microsomal cytochrome P450 2C9 bound to an inhibitor (PDB ID: 2X23)*. https://doi.org/10.2210/pdb2X23/pdb

Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis molecular docking senyawa Garcinia mangostana L. sebagai kandidat anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022

Sari, B. L., Suhendar, U., & Hamdani, R. (2023). Penambatan dan simulasi dinamika molekular senyawa bioaktif tanaman bawang dayak (Eleutherine sp.) sebagai inhibitor kapsid virus hepatitis B. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(2), 103–110. https://doi.org/10.47219/ath.v8i2.201

Sinaga, J. C. E. (2024). Molecular docking senyawa eskueltin sebagai kandidat obat antiangiogenesis hemangioma. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Terapan (Semnas-Sinta) VIII Tahun 2024*, 2, 19–25.

Tahir, M., & Maryam, S. (2024). Studi in silico senyawa aktif dari jahe (Zingiber officinale) dan kersen (Muntingia calabura L.) sebagai inhibitor main protease (MPro) dari SARS-CoV-2. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 16(1), 35–44. https://doi.org/10.56711/jifa.v16i1.1070

Thahara, C. A., Rizarullah, Atika, R. A., & Wahab, A. (2022). Potensi pendekatan in silico sebagai penghambat aktivitas protein protease utama SARS-CoV-2 dari tiga senyawa tanaman obat jahe

merah. *JIPI (Jurnal IPA dan Pembelajaran IPA)*, 6(3), 207–218. https://doi.org/10.24815/jipi.v6i3.24914

World Health Organization. (2023). *Global tuberculosis report 2023*. World Health Organization. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240083851

World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024: Drug-resistant TB*. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531