



In Silico Study of Compounds Found in Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) Against HER-2H Receptor in Breast Cancer

**Maryam Zakiatun Nissa, Mayra Fauzia Rukmana, Muhammad Arya Hadiananto, Ridha Nurul Karina,
Nur Shelly Ester Claudiana, Michelle Natasha Colin, dan Rina Fajri Nuwarda✉**

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang, Km 21 Jatinangor 45363 Telp. 022 – 84288888

Info Artikel

Diterima: 06-07-2025

Disetujui: 04-11-2025

Dipublikasikan: 30-05-2026

Keywords:

HER-2H

In silico

Kanker Payudara

Temulawak (Curcuma

xanthorrhiza)

Abstrak

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang umum pada wanita dengan reseptor HER-2H sebagai salah satu target terapinya. Temulawak adalah tanaman obat yang sering digunakan untuk pengobatan antikanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi temulawak sebagai antikanker terhadap kanker payudara. Hasil dari metode *Lipinski's Rule of Five* diketahui seluruh senyawa memenuhi persyaratan untuk dijadikan sediaan oral. Pada pengujian Pre-ADMET beberapa senyawa kimia pada temulawak memiliki hasil prediksi yang kurang baik. Pada pengujian skrining farmakofor didapatkan senyawa curzerenon sebagai model terbaik dengan nilai AUC >0,5 dan nilai *pharmacophore fit* 34,35. Pada pengujian penambatan molekuler didapatkan hasil senyawa terbaik dengan nilai energi bebas gibbs terkecil yaitu kurkumin sebesar -9.56 kcal.mol. Maka dapat disimpulkan senyawa terbaik yang dapat digunakan sebagai antikanker terhadap reseptor HER-2H adalah kurkumin

Abstract

Breast cancer is prevalent and frequently occurring cancers in women, with the HER-2H receptor as one of its therapeutic targets. Temulawak is a medicinal plant frequently used for anticancer treatment. This study aimed to determine the potential of temulawak as an anticancer agent against breast cancer. The results of the Lipinski's Rule of Five method indicated that all compounds meet the requirements for oral administration. In the Pre-ADMET testing, some chemical compounds in temulawak showed poor predictive results. In the pharmacophore screening test, curzerenone was identified as the best model with an AUC value >0.5 and a pharmacophore fit score of 34.35. The molecular docking test revealed that the best compound with the lowest Gibbs free energy was curcumin, with a value of -9.56 kcal/mol. Therefore, it can be concluded that the best compound for use as an anticancer agent against the HER-2H receptor is curcumin.

Pendahuluan

Kanker Payudara menempati urutan pertama sebagai kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan dan memiliki angka mortalitas yang signifikan. Menurut Menurut GLOBOCAN (IARC), pada tahun 2018 tercatat 18,1 juta kasus baru kanker dengan 9,6 juta kematian di seluruh dunia. WHO bahkan memperkirakan pada 2030 jumlah kasus akan meningkat menjadi 26 juta dengan 17 juta kematian akibat kanker (Sofa, dkk., 2024).

Pada studi yang kami lakukan, reseptor HER-2H menjadi target penting untuk terapi kanker payudara karena protein HER-2H merupakan reseptor pada sel payudara. Dalam kondisi normal, reseptor HER-2H membantu mengendalikan pertumbuhan, proliferasi dan perbaikan sel payudara, namun pada sekitar 25% kanker payudara gen HER-2H tidak bekerja dengan benar dan membuat salinan gen yang berlebih. Banyaknya ekstra gen HER-2H menyebabkan sel-sel payudara menghasilkan *over expression* protein HER-2H, yang selanjutnya memicu pertumbuhan dan proliferasi sel payudara menjadi tak terkendali dan bertransformasi menjadi keganasan (Amtiria dan Berawi, 2018). Inhibisi ekspresi HER-2H akan menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Oleh karena itu, gen HER-2H merupakan target pada terapi kanker payudara.

Terapi konvensional seperti tamoksifen memang menjadi lini pertama untuk pengobatan kanker payudara (Sudewo, 2012). Namun beberapa tahun terakhir ini, bukti baru menunjukkan wanita yang mendapat pengobatan tamoksifen mengalami peningkatan adanya kanker endometrium setelah penggunaan tamoksifen jangka panjang (Shahab, 2017). Agen kemoterapi yang tersedia menunjukkan kesembuhan yang terbatas dan menimbulkan efek samping yang merugikan. Hal ini menandakan perlunya pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan efektif, seperti *Complementary and Alternative Medicines* (CAM), yaitu pengobatan tradisional karena dipercaya masyarakat aman dibandingkan obat-obatan kimia meskipun bukti ilmiah masih sedikit (Dewi dan Sabarani, 2023).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan diketahui memiliki berbagai bioaktivitas, termasuk antikanker (Sahoo et al., 2021). Beberapa senyawa aktif di dalamnya, seperti kurkumin, arturenone, dan xanthorrhizol, telah dilaporkan menunjukkan aktivitas antitumor. Namun, masih terdapat kesenjangan penelitian, yaitu belum adanya pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme molekuler spesifik senyawa-senyawa tersebut terhadap reseptor HER-2H.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa temulawak sebagai inhibitor HER-2H melalui pendekatan *in silico*. Fokus utama diberikan pada kurkumin dan curzerenone sebagai senyawa kunci yang dipilih karena aktivitas antikankernya paling menonjol. Signifikansi penelitian ini adalah memberikan landasan ilmiah yang lebih kuat mengenai mekanisme molekuler senyawa temulawak terhadap HER-2H, sehingga hasilnya diharapkan dapat berkontribusi pada pengembangan terapi kanker payudara yang lebih efektif dan memiliki efek samping lebih minimal dibandingkan terapi konvensional.

Metode

Alat

Perangkat keras yang digunakan untuk penelitian ini adalah laptop dengan spesifikasi 12th Gen Intel(R) Core(TM) i7-12650H 2.30 GHz dengan RAM 16.0 GB. Adapun perangkat lunak yang digunakan selama penelitian ini berupa: LigandScout 4.4.5, ChemDraw 20.1.1 dan Chem3D 20.1.1, program untuk membuat struktur ligan 2D dan 3D. AutoDock Tools 1.5.7 dan AutoDock Vina, program untuk menjalankan penambatan molekul. BIOVIA Discovery Studio V21.1.0.20298, program untuk memvisualisasikan struktur 3D dan interaksi reseptor ligan.

Bahan

Bahan yang digunakan selama proses penelitian ini adalah protein target atau reseptor yang didapatkan dari situs PDB Database dengan kode PDB ID 3PP0 dalam format PDB, ligan alami berupa (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol; PDB ID: 3PP0, dan senyawa uji yaitu kurkumin, sabinene, borneol, β -elemene, turmerol, curzerenon, trisiklena, kamfena, kamper, dan ar-Turmeron.

Metode Penelitian

Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi *Lipinski's Rule of Five* dilakukan dengan mencari senyawa bioaktif Temulawak kemudian dilakukan pemodelan molekul senyawa uji dua dimensi (2D) menggunakan software ChemDraw. Struktur senyawa uji dua dimensi dipindahkan ke dalam situs <http://www.swissadme.ch/index.php> lalu dilakukan proses pengolahan data berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*.

Prediksi ADMET

Prediksi ADMET (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksikologi) merupakan suatu metode yang dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan toksisitas dari senyawa uji dan ligan alami atau senyawa pembanding. Metode ini dapat dilakukan dengan mengakses situs PreADMET (<http://www.preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Hasil dari prediksi ini akan dianalisis beberapa parameternya yaitu %HIA (*Human Intestinal Absorption*), CaCO-2 (*Cell permeability*), PPB (*Plasma Protein Binding*), dan BBB (*Blood Barrier Penetration*). Hasil uji toksisitas dianalisis dengan *Ames test* dan *Rodent Carcinogenicity*.

Skrining Farmakofor

Skrining farmakofor diawali dengan melakukan preparasi database senyawa aktif dan decoy yang diunduh dari website DUD-E lalu pada aplikasi LigandScout semua tipe aktif dan decoy diubah menjadi *training* dan disimpan dengan format .ldb selanjutnya dilakukan preparasi sepuluh senyawa uji dengan dimasukkan satu persatu lalu tipe senyawa diubah menjadi *test* dan disimpan dengan format .ldb.

Tahap selanjutnya dilakukan pemodelan farmakofor dengan cara dibuka *file* database senyawa aktif yang telah diminimisasi lalu tekan *cluster* dan diubah tipenya dari *training* menjadi *ignored* dan disisakan satu senyawa yang tipenya *training* lalu tekan *Create Pharmacophore* kemudian *file* disimpan dalam bentuk .pmz.

Validasi farmakofor dilakukan dengan dimasukkan sepuluh model farmakofor, database senyawa aktif, dan senyawa decoy ke *Screening Perspective* pada aplikasi LigandScout lalu tekan *Perform Screening*. Sepuluh model tersebut dipilih yang terbaik berdasarkan hasil kurva ROC.

Setelah didapatkan model terbaik dilakukan skrining farmakofor pada aplikasi LigandScout dengan ditekan *Screening perspective* lalu dimasukkan database senyawa uji dan dilakukan *perform screening* untuk mendapatkan senyawa uji yang hit.

Penambatan Molekuler

Penambatan molekul (*molecular docking*) merupakan suatu simulasi menggunakan komputasi yang dilakukan untuk dapat memprediksi ikatan antara obat (ligan) dengan reseptor (protein), dengan cara mengikat molekul kecil (ligan) pada sisi aktif reseptor. Hingga saat ini, metode tersebut masih banyak digunakan untuk penemuan serta pengembangan obat-obat baru dengan aktivitas dan efisiensi yang lebih baik.

Metode ini dilakukan menggunakan komputer dengan beberapa aplikasi yaitu Biovia dan Autodock. Biovia digunakan untuk melakukan preparasi awal dari model ligan uji dan reseptor dengan melakukan beberapa optimasi seperti menghilangkan molekul air dan menambahkan hidrogen pada senyawa (protonasi). Setelah itu, dilakukan preparasi lebih lanjut untuk menuju ke docking menggunakan aplikasi Autodock. Kemudian dilakukan penentuan parameter grid menggunakan model tersebut sehingga dapat dilakukan proses docking. Hasil dari proses penelitian ini bertujuan untuk dapat mengetahui afinitas dari senyawa ligan uji dengan reseptor. *Gridbox* yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 . Koordinat *Gridbox* pada Penambatan Molekuler

Koordinat	Nilai
X	16.622
Y	17.394

Z	26.218
Ukuran	Nilai
X	40
Y	40
Z	40

Hasil dan Pembahasan

Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi parameter fisikokimia dengan *Lipinski's Rule of Five* terhadap senyawa bioaktif yang terdapat dalam tumbuhan Temulawak dilakukan untuk melihat kelarutan dan permeabilitas senyawa tersebut untuk berdifusi pasif sehingga berpeluang tinggi untuk diserap secara oral (Lipinski, 2004).

Senyawa aktif diprediksi memiliki permeasi dan absorpsi yang baik apabila memiliki berat molekul ≤ 500 . Da karena kelarutannya tinggi dan mudah melewati membran sel, memiliki nilai $\log P \leq 5$ karena cenderung hidrofilik dan mudah mengenali enzim target, memiliki donor ikatan hidrogen ≤ 5 dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 sehingga energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi minimal (Lipinski, 2004).

Berdasarkan hasil skrining yang tertera pada Tabel 2 seluruh senyawa uji, yaitu kurkumin, sabinene, borneol, β -elemene, turmerol, curzerenon, trisiklena, kamfena, kamper, dan ar-Turmeron memenuhi aturan Lipinski hal ini menunjukkan senyawa bioaktif dalam tumbuhan Temulawak tersebut memiliki bioavailabilitas oral yang baik karena lebih mudah larut dalam cairan tubuh, mampu melewati membran sel usus, dan energi kinetik yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan hidrogen dalam proses absorpsi relatif rendah sehingga dapat diformulasikan dari bahan alam menjadi sediaan oral. (Lipinski et al., 1997)

Namun, pemenuhan aturan Lipinski belum menjamin keamanan dalam pembuatan sediaan oral karena ada faktor lain yang memengaruhi bioavailabilitas seperti stabilitas kimia dalam pH lambung dan usus, ikatan dengan plasma protein dan metabolisme pertama. Sebuah studi juga menegaskan bahwa parameter seperti ukuran molekul, lipofilisitas, serta donor/akseptor ikatan hidrogen memang kritis bagi ADMET tetapi inovasi dalam formulasi dan optimasi struktur kimia memungkinkan sejumlah obat yang tidak seluruhnya memenuhi aturan Lipinski tetap memiliki bioavailabilitas oral yang memadai. (Pirie et al, 2024).

Tabel 2. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Nama Senyawa	Berat Molekul (≤ 500 Da)	Log P (≤ 5)	Ikatan Hidrogen		Pelanggaran RO5	Druglikeness
			Donor	Akseptor		
			(≤ 5)	(≤ 10)		
Kurkumin	368.38 g/mol	3.03	2	6	0	Sesuai
Sabinene	136.23 g/mol	3.25	0	0	0	Sesuai
Borneol	154.25 g/mol	2.38	1	1	0	Sesuai
β -elemene	204.35 g/mol	4.65	0	0	0	Sesuai
Turmerol	220.35 g/mol	3.58	1	1	0	Sesuai
Curzerenon	230.30 g/mol	3.46	0	2	0	Sesuai
Trisiklena	136.23 g/mol	3.14	0	0	0	Sesuai

Kamfena	136.23 g/mol	3.43	0	0	0	Sesuai
Kamper	152.23 g/mol	2.37	0	1	0	Sesuai
ar-Turmerone	216.32 g/mol	3.84	0	1	0	Sesuai

Prediksi ADMET

Hasil analisis pada Tabel 3 menunjukkan bahwa meskipun beberapa senyawa bioaktif dari temulawak tidak memenuhi syarat parameter tetapi senyawa kurkumin paling ideal karena termasuk non-mutagen yang mengindikasikan risiko mutasi genetik yang minimal. Parameter *HIA* (*Human Intestinal Absorption*) menunjukkan seberapa baik senyawa diserap melalui usus setelah pemberian oral (Yuxuan et al, 2024). Nilai HIA pada kurkumin yang cukup tinggi berarti bahwa jumlah senyawa yang dapat masuk ke dalam sirkulasi dari usus lebih besar. Namun, dalam literatur menunjukkan bahwa salah satu kendala kurkumin adalah bioavailabilitas yang rendah meskipun penyerapan di usus relatif baik karena degradasi di usus, metabolisme dan kelarutannya. Parameter *BBB Permeability* (*Blood Brain Barrier*) pada kurkumin yang rendah menunjukkan bahwa kurkumin tidak ideal untuk target obat di sistem saraf pusat tetapi menjadi suatu kelebihan jika target obat di luar sistem saraf pusat (Yuxuan et al, 2024). Parameter mutagenitas adalah potensi suatu senyawa menyebabkan perubahan genetik, kurkumin yang non mutagenik berarti efek senyawa terhadap mutasi rendah sehingga risiko genetik minimal hal ini merupakan kelebihan besar dalam suatu pengembangan obat oral. Secara keseluruhan hasil PreADMET menunjukkan potensi kurkumin sebagai obat oral dengan diperlukan formulasi yang optimal dan studi in vivo untuk verifikasi lebih lanjut.

Tabel 3. Hasil Prediksi ADMET

No	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksitas		
		HIA (%)	Caco-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen	
							Mencit	Tikus
1.	Kurkumin	94.403394	20.0731	88.030378	0.0913545	Non-Mutagen	-	+
2.	Sabinene	100	23.4924	60.971697	5.75623	Mutagen	-	+
3.	Borneol	100	24.2343	100	3.80575	Mutagen	-	+
4.	β -elemene	100	23.4917	100	13.4359	Mutagen	-	+
5.	Turmerol	100	53.1982	100	10.2319	Mutagen	+	-
6.	Curzerenon	100	55.4857	100	0.993801	Mutagen	+	+
7.	Trisiklena	100	22.3043	100	3.44162	Mutagen	-	+
8.	Kamfena	100	23.4938	100	5.75623	Mutagen	-	+
9.	Kamper	100	26.1858	100	0.867174	Mutagen	-	+
10	ar-Turmerone	100	55.5043	100	2.29193	Mutagen	-	-

Skrining Farmakofor

Farmakofor merupakan suatu bagian dari struktur senyawa obat yang membuat senyawa tersebut aktif terhadap suatu reseptor. Tahapan sebelum skrining farmakofor adalah dilakukan pemodelan farmakofor agar diperoleh senyawa bahan alam yang mempunyai gugus farmakofor penting dalam aktivitas farmakologi (Sangande, 2020). Untuk dipastikan jika model tersebut dapat membedakan senyawa aktif dan senyawa tidak aktif maka dilakukan validasi terlebih dahulu. Skrining farmakofor merupakan proses membandingkan model farmakofor dari senyawa yang sudah diketahui aktif atau tidak aktifnya terhadap suatu reseptor dengan senyawa yang aktif terhadap suatu reseptor dari beberapa senyawa sampel dengan dilihat model farmakofornya.

Tabel 4. Hasil Validasi Skrining Farmakofor Menggunakan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

Model farmakofor	Area Under the Curve (AUC)	Hits
1	0.84	231
2	0.85	292
3	0.84	231
4	0.85	302
5	0.75	368
6	0.87	311
7	0.86	320
8	0.86	328
9	0.85	229
10	0.87	332

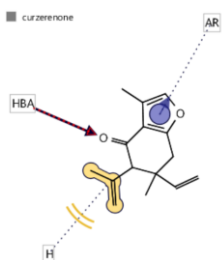
Model farmakofor dikatakan baik ketika memiliki nilai Area Under the Curve (AUC) lebih besar dari 0,5 dan semakin mendekati nilai 1 maka semakin tinggi akurasi. Saat nilai AUC = 0,5 maka penyeleksian tidak bekerja sama sekali (Luo et al., 2021). AUC merupakan parameter yang menunjukkan seberapa baik suatu model dapat membedakan senyawa aktif dan decoy. Semakin besar nilai AUC maka semakin baik suatu model untuk membedakan senyawa aktif dan decoy (Arba et al., 2020).

Dari sepuluh model yang didapatkan tertera data pada Tabel 4 yang dapat diketahui bahwa model terbaik adalah model 6 (senyawa curzerenon) dan model 10 (senyawa ar-Turmerone) karena keduanya mempunyai nilai AUC tertinggi, yaitu 0.87 menunjukkan kemampuan yang baik dalam membedakan senyawa aktif dan tidak aktif.

Dengan kedua model yang lolos berdasarkan hasil pemodelan dan validasi farmakofor selanjutnya dilakukan skrining farmakofor untuk menunjukkan seberapa tinggi peranan struktur dalam aktivitas senyawa uji terhadap reseptor yang diinterpretasikan dalam bentuk *pharmacophore fit score*. Semakin tinggi nilai *pharmacophore fit score* menunjukkan semakin tinggi peran struktur terhadap aktivitas farmakologis (Ruswanto, 2015). Berdasarkan hasil skrining farmakofor pada Tabel 4 diperoleh dua senyawa uji yang hit, yaitu curzerenon sebesar 34,35 diikuti kurkumin 34,18 hal ini menunjukkan senyawa-senyawa ini memiliki kesesuaian dengan target reseptor HER-2H pada penyakit kanker payudara dan nilai AUC >0,5 menunjukkan bahwa model farmakofore dapat memprediksi senyawa aktif secara akurat (Tang et al, 2019). Hasil yang baik perlu diperkuat dengan uji biologis dan optimasi struktur sebelum klaim aktivitas HER-2 secara klinis.

Tabel 5. Hasil Skrining Farmakofor Terhadap 10 Senyawa Uji (Senyawa yang Hit)

Nama senyawa	Model Farmakofor	Pharmacophore Fit Score
--------------	------------------	-------------------------

Kurkumin	-	34.18
Curzerenon		34.35

Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. (Ferreira et al, 2015)

Penambatan molekuler dilakukan pada senyawa Kurkumin, Sabinene, Borneol, β -elemene, Turmerol, Curzerenon, Trisiklena, Kamfena, Kamper, dan ar-Turmeron yang diduga memiliki afinitas terhadap reseptor HER-2H. Tujuan dari proses *docking* adalah untuk menentukan besarnya energi bebas dan interaksi yang terjadi antara kompleks ligand-protein. Gugus – gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu – residu asam amino protein reseptor sehingga membentuk ikatan intermolekuler (Bare dan Sari, 2021). Kekuatan ikatan inilah yang dihitung dan diperkuat untuk menghitung afinitas kompleks ligan protein reseptor yang terbentuk.

Validasi metode yang dilakukan pada proses *docking* kali ini adalah melakukan *redocking* dengan pose selection pada sisi aktif reseptor yang berikatan dengan ligan alami (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol; PDB ID: 3PP0. Validasi dilakukan dengan memisahkan protein dari ligan natif yang berikatan dengan reseptor, kemudian melakukan *redocking* untuk menentukan nilai *root mean square deviation* (RMSD) dan memastikan konformasi inhibitor serta energi ikat yang diprediksi.

Root Mean Square Deviation (RMSD) merupakan fitur yang pada umumnya digunakan untuk membandingkan perbedaan konformasi dari sistem molekuler dimana dalam dinamika molekuler dan *protein-ligan docking* (PLD) *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan metode yang digunakan untuk validasi hasil program *docking* dan sering digunakan. RMSD digunakan untuk mengukur kualitas dari hasil suatu ikatan yang diketahui dengan membandingkan bentuk ligan yang diperoleh dengan bentuk ligan uji pada eksperimen (Coutsias, 2019). Metode penambatan dapat dikatakan valid jika RMSD berada pada nilai dibawah 2Å yang menunjukkan kesesuaian posisi ligan hasil simulasi dan posisi ligan kristalografik (Nursanti et al., 2022). Selain mengindikasikan potensi kurkumin sebagai inhibitor HER-2H hasil digunakan untuk memastikan reliabilitas prediksi *in silico* sebelum dilanjutkan ke tahap *in vitro* maupun *in vivo*.

Tabel 6. Luaran Simulasi Penambatan Molekuler

No	Nama Senyawa	Cluster	Binding Energy (kcal/mol)	Ki (uM)	Interaksi dengan asam amino		
					Ikatan Hidrogen	Ikatan Van Der Waals	Lain-lain
1	Kurkumin	0	-9.56 kcal/mol	98.46 uM	ASP A: 863	-	ALA A: 751
					ARG A: 849		LYS A: 753

				ASN A:		VAL A:	
				850		734	
				LEU A:		LEU A:	
				800		726	
				MET A:			
				801			
				GLY A:			
				804			
				SER A:			
				728			
2	Sabinene	0	-5.92 kcal/mol	45.57 uM	-	-	LEU A: 796
							PHE A: 864
							MET A: 774
							LEU A: 785
3	Borneol	0	-6.12 kcal/mol	32.71 uM	THR A: 862	-	LEU A: 785
							LYS A: 753
							LEU A: 796
							PHE A: 864
4	β -elemene	0	-7.55 kcal/mol	2.94 uM	-	-	ALA A: 751
							LYS A: 753
							VAL A: 734

								LEU A: 726
								LEU A: 852
								ARG A: 849
								CYS A: 805
5	Turmerol	0	-7.62 kcal/mol	2.61 uM	-	-	ALA A: 751	
								LYS A: 753
								VAL A: 734
								THR A: 798
								PHE A: 864
								MET A: 774
								LEU A: 785
								LEU A: 796
								ALA A: 771
6	Curzerenon	0	-7.60 kcal/mol	2.67 uM	GLU A: 770	THR A: 798	LYS A: 753	
							ASP A: 863	LEU A: 785
								LEU A: 796

							MET A: 774
							PHE A: 864
7	Trisiklena	0	-4.41 kcal/mol	587.86 uM	-	ASP A: 769	TYR A: 772
							LEU A: 768
							MET B: 953
							LYS B: 957
							LEU A: 869
							ASP B: 950
							ILE B: 954
							GLU B: 975
							ARG B: 978
							MET B: 979
8	Kamfena	0	-4.67 kcal/mol	379.19 uM	-	-	MET B: 953
							TYR A: 772
9	Kamper	0	-5.33 kcal/mol	124.88 uM	LYS B: 957	-	TYR A: 772
10	ar-Turmeron	0	-6.54 kcal/mol	16.18 uM	LYS B: 957	-	TYR A: 772
							LYS A: 765
							MET B: 953
							ILE B: 954
							PRO B: 967

Dari hasil penambatan molekuler pada Tabel 6, dapat disimpulkan bahwa senyawa yang memiliki nilai afinitas terbaik terhadap reseptor HER-2H adalah senyawa kurkumin dengan nilai energi Gibbs terendah sebesar -9,56 kcal/mol. Nilai energi bebas Gibbs yang kecil menunjukkan bahwa kompleks kurkumin dan HER-2H memiliki ikatan yang lebih stabil sehingga kurkumin berpotensi dikembangkan sebagai inhibitor HER-2H, sedangkan nilai energi bebas Gibbs yang besar menunjukkan kurang stabilnya kompleks yang terbentuk. Semakin negatif nilai yang dihasilkan, maka semakin baik afinitas kompleks ligan-protein, sehingga diharapkan aktivitasnya pun semakin baik. (Balle dan Liljefors, 2016) Temuan ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menyebutkan bahwa kurkumin dapat menekan proliferasi sel kanker melalui modulasi berbagai reseptor dan jalur sinyal (Kunnumakkara et al, 2017). Selain itu ada studi lain yang mengisolasi senyawa aktif xanthorrhizol yang dikombinasikan dengan kurkumin dari temulawak diuji terhadap proliferasi sel kanker dalam MDA MB-231 (sel kanker payudara manusia). Hasil menunjukkan terlihat adanya penghambatan pertumbuhan sinergis pada sel MDA MB-231 melalui aktivasi apoptosis (Mukti dan Hermady, 2020). Meskipun demikian, hasil penelitian ini masih terbatas pendekatan *in silico* yang tidak sepenuhnya menggambarkan kondisi biologis pada manusia. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan seperti uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi aktivitas biologis kurkumin terhadap HER-2H serta mengkaji ulang aspek farmakokinetik dan toksisitas

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin, senyawa aktif utama dalam temulawak, memiliki potensi sebagai antikanker terhadap reseptor HER-2H pada penyakit kanker payudara. Senyawa kurkumin pada tanaman temulawak dapat dijadikan sediaan oral berdasarkan hasil analisis Lipinski's Rule of Five dan bersifat non-mutagen berdasarkan analisis PreADMET. Hasil penambatan molekuler memperlihatkan bahwa kurkumin merupakan senyawa terbaik dengan nilai energi bebas gibbs terkecil sebesar -9.56 kcal.mol yang mengindikasikan interaksi kompleks ligan—reseptor yang stabil dibandingkan senyawa lain yang diuji dalam penelitian ini. Namun, temuan ini masih terbatas pada simulasi *in silico* yang belum dapat menggambarkan kondisi biologis nyata pada tubuh manusia. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lanjutan berupa uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi efektivitas serta keamanan kurkumin seperti uji bioavailabilitas, metabolisme, dan toksisitas pada model hewan uji maupun manusia agar potensi kurkumin sebagai inhibitor HER-2H dapat terkonfirmasi secara menyeluruh.

Daftar Referensi

- Amtiria, R. dan Berawi, K. N. 2018. Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada Kanker Payudara. *Jurnal Agromedicine Unila*, Vol. 5 (2) : 644-647.
- Arba, M., Arfan, A., Trisnawati, A., dan Kurniawati, D. 2020. Pemodelan Farmakofor untuk Identifikasi Inhibitor Heat Shock Proteins 90 (HSP-90). *Jurnal Farmasi Galenika*. Vol 6 (2). Hal 229-236
- Balle, T. dan Liljefors T. 2016. *Molecular Recognition, Textbook of Drug Design and Discovery (5th ed.)*. CRC Press
- Bare, Y., dan Sari, D. R. T. 2021. Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *Jurnal BioEdUIN*, 11 (1): 19-25
- Coutsias, E.A. dan Wester, M.J. 2019. RMSD and Symmetry. *Journal of Computational Chemistry*, Vol 40 (15) : 1496-1508
- Dewi, R. A. E. P. 2023. Gambaran Pengetahuan Ibu-Ibu PKK Tentang Jamu Temulawak Sebagai Anti Kanker Payudara. *Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, Vol. 1 (3) : 86-96.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. 2015. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421.
- Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Harsha, C., Banik, K., Gupta, S. C., & Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clinical Science*, 131(15), 1781–1799.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25.
- Lipinski, C.A. 2004. Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-Of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, Vol. 1 (4) : 337-341.

- Luo, C, et al. 2018. Robust single-cell DNA methylome profiling with snmC-seq2. *Nature Communications*. Vol 9.
- Mukti, L.S. dan Hermady, U. 2020. Pharmacological Activities of *Curcuma xanthorrhiza*. *Jurnal Info Kesehatan*, Vol. 10 (1): 270-278.
- Nursanti, O., Wardani, I., dan Hadisoebroto, G. 2022. Validasi Penambatan Molekuler (*Zingiber Officinale*) dan (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ . *Jurnal Farmasi Higea*. Vol. 14 (1). Hal 79-94.
- Pirie, R., Gordon, H. A. S., Stewart, H. L., Wilson, K. L., Patton, S. 2024. An analysis of the physicochemical properties of oral drugs from 2000 to 2022. *RSC Med. Chem.* 3125-3132
- Ruswanto. 2015. Molekular docking empat turunan isonicotinohydrazide pada *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-acyl carrier reduktase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 13: 213–227
- Sahoo, A., Jena, S., Ray, A., Dash, K.T., Nayak, S., dan Panda, P.C. 2021. Chemical Constituent Analysis and Antioxidant Activity of Leaf Essential Oil of *Curcuma xanthorrhiza*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 24 (4): 736–744
- Sangande, F., Julianti, E., dan Tjahjono, D. H. 2020. Ligand-Based Pharmacophore Modeling, Molecular Docking, and Molecular Dynamic Studies of Dual Tyrosine Kinase Inhibitor of EGFR and VEGFR2. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(20): 7779.
- Shahab, H.A. 2017. *Dasar-Dasar Endokrinologi*. Jakarta: Rayyana Komunikasindo.
- Sofa, T., Wardiyah, A., Rilyani. 2024. Faktor Risiko Kanker Payudara pada Wanita. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, Vol. 6 (2): 493-502.
- Sudewo, B. 2012. *Basmi Kanker dengan Herbal*. Jakarta: Visimedia.
- Tang, J., Ho, Y., Chang, C., & Liu, H. 2019. Discovery of novel irreversible HER2 inhibitors for breast cancer treatment using structure-based pharmacophore modeling. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 12, 225-244.
- Yuxuan Jing, Laichun Luo, Zhaoxiang Zeng, Xueyan Zhao, Rongzeng Huang, Chengwu Song, Guiying Chen, Sha Wei, Haijun Yang, Yinping Tang, and Shuna Jin. 2024. Targeted Screening of Curcumin Derivatives as Pancreatic Lipase Inhibitors Using Computer-Aided Drug Design. *ACS Omega*. 9 (25), 27669-27679