

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica*)  
TERHADAP PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE, MICROTUBULIN  
(*BETA TUBULIN*), DAN AKTIVASI CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI  
ANTELMINTIK**

Avicenna Shafhan Arfi, Rosaria Dian Lestari, Dini Sri Damayanti\*  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Cacingan merupakan masalah kesehatan yang masih dihadapi oleh masyarakat dan memiliki prevalensi tinggi di Indonesia. Rimpang Kunyit diketahui mengandung senyawa aktif golongan kurkuminoid dan minyak atsiri yang bermanfaat untuk kesehatan. Namun, mekanisme senyawa aktif tersebut sebagai terapi antelmintik belum diketahui. Oleh sebab itu, penelitian mengenai mekanisme senyawa aktif rimpang Kunyit untuk menghambat protein target *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* dengan metode *Docking* secara *In Silico* dilakukan. Metode ini digunakan karena memiliki momentum yang signifikan dalam penemuan obat baru.

**Metode:** Penambatan senyawa aktif terhadap protein target *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* di evaluasi secara *In silico* menggunakan *Docking Server* dengan Pirantel Pamoat, Mebendazole, dan Praziquantel sebagai kontrol secara berurutan.

**Hasil:** Senyawa aktif *Curcumin Sulfate* diidentifikasi memiliki afinitas rendah terhadap protein *Acetylcholinesterase* dengan nilai energi ikatan bebas -5,62 kcal/mol. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas tinggi terhadap protein *Beta Tubulin* dan *Calcium Channel* dengan nilai energi ikatan bebas berturut-turut -7,39 dan -8,36 kcal/mol. Sedangkan *Dihydrocurcumin* dan *Curcumin Sulfate* dari rimpang Kunyit memiliki afinitas tinggi pada protein *Calcium Channel* dengan energi ikatan bebas berturut-turut -7,19 dan -7,41 kcal/mol.

**Kesimpulan:** Kandungan senyawa aktif rimpang Kunyit memiliki afinitas rendah pada penambatan protein *Acetylcholinesterase* cacing *Ascaris lumbricoides*. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas yang tinggi terhadap penghambatan protein *Microtubulin (Beta Tubulin)* cacing *Ascaris lumbricoides* dan aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.* Sedangkan *Dihydrocurcumin* dan *Curcumin Sulfate* memiliki afinitas yang tinggi terhadap aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.*

**Kata Kunci:** Antelmintik, Rimpang Kunyit, *In silico*

**IN SILICO STUDY : ACTIVE COMPOUND OF TURMERIC RHIZOME (*Curcuma domestica*) TOWARDS ACETYLCHOLINESTERASE AND MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*) INHIBITION, AND CALCIUM CHANNEL ACTIVATION AS AN ANTHELMINTIC THERAPY**

Avicenna Shafhan Arfi, Rosaria Dian Lestari, Dini Sri Damayanti\*  
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

**ABSTRACT**

**Background:** Helminthiasis are a pandemic and has a high prevalence in Indonesia. Turmeric rhizome contains curcuminoids and essential oils as its active compounds. However, their mechanism as an anthelmintic is unknown. Therefore, further research is needed to find out the exact mechanism of turmeric rhizome as an anthelmintic.

**Method:** The effectivity of turmeric rhizome's active compounds against *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, and *Calcium Channel* was evaluated by *Docking Server* with Pirantel Pamoat, Mebendazole, and Praziquantel as sequential control.

**Results:** *Curcumin Sulfate* was identified as having a low affinity for *Acetylcholinesterase* with -5,62 kcal/mol free bond energy. *Cyclocurcumin* has a high affinity for *Beta Tubulin* and *Calcium Channel* with -7,39 and -8,36 kcal/mol free bond energy sequentially. Meanwhile *Dihydrocurcumin* and *Curcumin Sulfate* have a high affinity for *Calcium Channel* with -7,19 and -7,41 kcal/mol free bond energy sequentially.

**Conclusion:** The active compound of turmeric rhizome has a low affinity for the inhibition of *Acetylcholinesterase* in *Ascaris lumbricoides*. *Cyclocurcumin* has a high affinity for the inhibition of *Microtubulin (Beta Tubulin)* and *Calcium Channel* in *Ascaris lumbricoides*. Meanwhile *Dihydrocurcumin* and *Curcumin Sulfate* have a high affinity for the activation of *Calcium Channel* in *Schistosoma sp.*

**Keywords:** Anthelmintic, Turmeric Rhizome, *In silico*

\*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: MT. Haryono Street no 193, Malang City, East Java, Indonesia, 65145  
e-mail: [dinistridamayanti@unisma.ac.id](mailto:dinistridamayanti@unisma.ac.id)

## PENDAHULUAN

Cacingan merupakan masalah kesehatan yang dihadapi oleh masyarakat diseluruh dunia hingga saat ini. Pada tahun 2019, WHO melaporkan sekitar 24% populasi dunia mengalami infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah, salah satunya adalah *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*) penyebab penyakit *Ascariasis*<sup>1</sup>. Prevalensi *Ascariasis* ditemukan tinggi di beberapa pulau di Indonesia, yaitu di pulau Sumatera (78%), Kalimantan (79%), Sulawesi (88%), Nusa Tenggara Barat (92%), dan Jawa Barat (90%)<sup>2</sup>. Selain itu, penyakit tropis lain yang juga terabaikan adalah *Schistosomiasis*. *Schistosomiasis* mempengaruhi hampir 240 juta orang di seluruh dunia. Sebagian besar infeksi pada manusia akan disebabkan oleh *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, dan *S. japonicum*<sup>3</sup>. Tatalaksana terhadap kedua jenis cacing ini diperlukan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penderita cacingan.

Penanganan utama masalah cacingan adalah menggunakan obat cacing seperti Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan golongan Benzimidazol. Pirantel Pamoat merupakan agen penghambat neuromuskular yang bersifat mendepolarisasi, sehingga terjadi penghambatan kolinesterase dan keluarnya asetilkolin yang dapat menyebabkan cacing mati dalam keadaan spastik<sup>4</sup>. Praziquantel efektif menyebabkan kerusakan pada tegumental cacing dan menyebabkan paralisis otot cacing. Ketidakstabilan pada integument ini dapat menyebabkan cacing rentan terhadap sistem imun hospes<sup>5</sup>. Sedangkan golongan Benzimidazol memiliki mekanisme kerja menghambat pembentukan sitoskeleton dengan berinteraksi secara selektif dengan beta tubulin, sehingga cacing mati karena tidak mampu menghasilkan ATP dan bereproduksi<sup>6</sup>.

Penggunaan obat cacing ini dapat menimbulkan efek samping, misalnya hilangnya nafsu makan, mual, muntah, diare, sakit kepala, sukar tidur, dan kemerahan pada kulit. Pada obat mebendazole (golongan benzimidazol) bahkan diketahui telah memiliki efek samping *erratic migration*<sup>7</sup>. Penggunaan beberapa jenis obat cacing pada wanita hamil dan anak dibawah usia 2 tahun tidak dianjurkan, dan dikontraindikasikan pada penderita penyakit hati<sup>8</sup>. Selain itu, banyak ditemukan kejadian infeksi berulang meskipun telah diberikan terapi antelmintik<sup>9</sup>. Oleh sebab itu, diperlukan sebuah terapi yang minim efek samping, dan diharapkan dapat dikonsumsi oleh semua usia, salah satunya herbal.

Kunyit (*Curcuma domestica*) adalah herbal yang telah terbukti mampu melumpuhkan dan mematikan cacing. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fisdiora dkk (2018) membuktikan bahwa

ekstrak Kunyit dengan konsentrasi 75% dapat membunuh cacing *Ascaridia Galii* 5 jam lebih cepat dibandingkan dengan NaCl 0,9% sebagai larutan fisiologis secara *In Vitro*<sup>10</sup>. Selain itu, penelitian oleh Pandey et al., (2018) menyatakan bahwa kandungan ekstrak etanol dan ekstrak air pada Kunyit mampu melumpuhkan dan mematikan cacing dalam waktu 12 jam pada konsentrasi ekstrak 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL, dan 10 mg/mL dibandingkan dengan *Phosphate-buffered Saline* (PBS) sebagai kontrol negatif<sup>11</sup>.

Rimpang kunyit memiliki kandungan senyawa kimia yang terdiri atas 2 kelompok, yaitu kurkuminoid dan minyak atsiri<sup>12</sup>. Namun, mekanisme senyawa aktif tersebut sebagai terapi masih belum diketahui sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. Selama ini, mekanisme membunuh cacing yang telah diketahui adalah dengan berikatan pada protein *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin* (*Beta Tubulin*), dan *Calcium Channel* pada terapi obat. Hal ini menyebabkan ketiga target tersebut dapat digunakan sebagai protein target dalam membunuh cacing jenis *A. lumbricoides* dan *Schistosoma sp.*

Mekanisme kerja senyawa aktif herbal dapat dianalisis menggunakan studi *in silico* dengan metode *molecular docking*. *Docking* sering digunakan dalam hal memprediksi ikatan kandidat obat bermolekul kecil terhadap target protein dengan memprediksi aktivitas molekul dan afinitasnya<sup>13</sup>. Metode ini akan menghasilkan nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), interaksi permukaan, dan residu asam amino dari ikatan antara senyawa aktif dengan reseptor target. Penelitian *in silico* senyawa aktif rimpang Kunyit terhadap protein *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin* (*Beta Tubulin*), dan *Calcium Channel* belum pernah diteliti.

Karena hal tersebut diatas, peneliti ingin melakukan penelitian *In silico* senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap protein *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin* (*Beta Tubulin*), dan *Calcium Channel*. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan potensi senyawa aktif rimpang kunyit yang berperan sebagai terapi antelmintik dalam membunuh cacing *A. lumbricoides* dan *Schistosoma sp.*

## METODE PENELITIAN

### Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *In silico* dengan penambatan senyawa aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap protein target *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin* (*Beta Tubulin*), dan *Calcium Channel* dengan Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan Mebendazole sebagai kontrol secara berturut-turut.

### Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret hingga Mei 2020.

### Alat dan Bahan

Struktur senyawa aktif rimpang Kunyit yang terdiri dari *Alpha-turmerone*, *Curlone*, *Bisdemethoxycurcumin*, *Ar-turmerone*, *Didemethyl Curcumin*, *Cyclocurcumin*, *Dihydrocurcumin*, *Monodemethylcurcumin*, *Curcumin Sulfate*, dan *Tetrahydrocurcumin* yang didapat dari PubChem, beserta kontrol Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan Mebendazole. Struktur *Acetylcholinesterase* (F1L2N8), *Beta Tubulin* (M3I0Y5) dan *Calcium Channel* (F1KQB4) cacing didapat dari Protein Data Bank. Perangkat keras: Intel® Pentium® Core i3 @ 2,21Ghz, RAM 4 GB, Windows 10 64-bit yang terhubung dengan koneksi internet.

### Uji In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit terhadap Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), dan Calcium Channel

Senyawa aktif diunduh melalui Pubchem kemudian dilakukan uji *molecular docking* terhadap protein *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* menggunakan *docking server*. *Docking server* dapat diakses di [www.dockingserver.com](http://www.dockingserver.com).

### Teknik Analisis Data

Data yang akan di analisis adalah dengan menilai 4 aspek, yaitu residu asam amino, interaksi permukaan, konstanta inhibisi (Ki), dan energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) antara ligan dan protein target dengan Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan Mebendazole sebagai pembandingan.

## HASIL PENELITIAN

Hasil identifikasi senyawa aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) menggunakan teknik studi *literature* dari beberapa jurnal dinilai dari jumlah terbanyak dari kandungan herbal dapat dilihat pada **Tabel 1**. Tabel tersebut menunjukkan hasil senyawa aktif Rimpang Kunyit sebagian besar mengandung senyawa dari golongan Kurkuminoid dan Minyak Atsiri (Sesquiterpen)<sup>14</sup>.

**Tabel 1. Identifikasi Senyawa aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*)<sup>15,16,17</sup>**

Molekul	Senyawa	Berat Molekul (g/mol)
Alpha-turmerone	Sesquiterpen	218,33
Ar-turmerone	Phenol	216,32
Bisdemethoxycurcumin	Kurkuminoid	308,3
Curcumin Sulfate	Kurkuminoid	448,4
Curlone	Sesquiterpen	218,33
Cyclocurcumin	Kurkuminoid	368,4
Didemethyl Curcumin	Kurkuminoid	340,3
Dihydrocurcumin	Kurkuminoid	370,4
Monodemethylcurcumin	Kurkuminoid	354,4
Tetrahydrocurcumin	Kurkuminoid	372,4

### Potensi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Protein Target *Acetylcholinesterase*

Penambatan senyawa aktif Rimpang Kunyit dengan protein target menghasilkan 4 parameter uji, yaitu nilai Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ), Konstanta Inhibisi (Ki), Interaksi Permukaan ( $\text{\AA}$ ), dan Residu Asam Amino. Kekuatan afinitas ikatan ligan dengan protein dipengaruhi oleh Konstanta Inhibisi (Ki), dimana besar afinitas akan berbanding terbalik dengan nilai Ki. Semakin besar nilai Ki, maka semakin kecil afinitas ligan dengan reseptor<sup>18</sup>. Energi ikatan bebas menggambarkan stabilitas dan spontanitas pengikatan antar ligan dengan protein target. Semakin rendah nilai  $\Delta G$ , maka ikatan yang dihasilkan akan semakin stabil dan spontan<sup>19</sup>. Interaksi permukaan dapat digambarkan sebagai pengenalan antara ligan dan protein target saat proses penambatan. Nilai interaksi permukaan yang tinggi akan memberikan peluang tinggi bagi senyawa aktif untuk berinteraksi dengan protein

target<sup>20</sup>. Sedangkan adanya residu asam amino antara ligan dan reseptor menunjukkan bahwa ligan mampu menghambat aktifitas protein target<sup>21</sup>. Senyawa aktif yang diprediksi memiliki ikatan yang kuat dengan protein target adalah senyawa aktif yang memiliki ikatan hidrogen dan residu asam amino protein reseptor yang sama dengan kontrol<sup>22</sup>.

Dari hasil *docking* yang telah dilakukan menggunakan pirantel pamoat sebagai kontrol penghambatan *Acetylcholinesterase*, didapatkan nilai energi ikatan bebas Pirantel Pamoat adalah -5,81 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 54,75  $\mu\text{M}$  dan interaksi permukaan sebesar 670,219  $\text{\AA}$ . Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut adalah SER72, ARG342, TYR239, HIS384, ARG390, TYR238, PHE379, HIS380, GLU71, dan LEU384 dengan total 16 residu asam amino dan 2 ikatan hidrogen pada SER72 dan ARG342 (**Tabel 2**).

Dengan studi *in silico* interaksi ligan dengan protein, didapatkan hasil senyawa *Curlone*

memiliki nilai energi ikatan bebas lebih rendah dibandingkan kontrol Pirantel Pamoat yaitu -5,82 kcal/mol. Senyawa yang memiliki nilai interaksi permukaan terbesar dan melebihi nilai milik kontrol pirantel pamoat adalah *Cyclocurcumin* sebesar 706,692 Å. Sedangkan untuk konstanta inhibisi didapatkan hanya *Curlone* yang memiliki nilai dibawah kontrol yaitu sebesar 53,79  $\mu$ M. Kesamaan residu asam amino terhadap protein

*Acetylcholinesterase* terbanyak dimiliki oleh *Cyclocurcumin* sebanyak 16 residu asam amino yang memiliki jumlah sama dengan kontrol.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif Rimpang Kunyit diprediksi memiliki potensi lemah untuk berikatan dengan protein target *Acetylcholinesterase* cacing *A. lumbricoides* dikarenakan nilai energi ikatan bebasnya tidak mencapai angka -7 kcal/mol.

**Tabel 2. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ), Konstanta Inhibisi ( $K_i$ ), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Mebendazole dan Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap *Acetylcholinesterase***

Protein <i>Acetylcholinesterase</i>					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi ( $\mu$ M)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Kesamaan Residu dengan kontrol
Pirantel Pamoat	-5,81	54,75	670,219	Hidrogen: <b>SER72, ARG342</b> Polar: <b>SER72, TYR239, ARG342, HIS384, ARG390</b> Pi-pi: <b>TYR238, PHE379, HIS380, HIS384</b> Lain-lain: <b>GLU71, SER72, TYR239, LEU382, HIS384</b>	16
<i>Curlone</i>	-5,82	53,79	569,828	Hidrofobik: ALA73, TRP105, PHE186, <b>TYR238, TYR239, HIS380</b> Lain-lain: <b>SER72, ARG188, SER197, TYR239</b>	4
<i>Curcumin Sulfate</i>	-5,62	76,53	687,606	Hidrogen: ARG188 Polar: TYR20, <b>GLU71, SER72, TYR239, ARG342, HIS384</b> Hidrofobik: LEU22, ALA73, <b>TYR238, TYR239, PHE379, LEU382</b> Pi-pi: <b>HIS380</b> Kation-pi: TYR20 Lain-lain: TYR20, LEU22, <b>GLU71, SER72, ARG188, SER197, TYR239, LEU382, HIS384</b>	14
<i>Alpha-Turmerone</i>	-5,57	82,71	566,069	Hidrofobik: PHE186, <b>TYR238, TYR239, HIS380</b> Lain-lain: <b>SER72, ARG188, SER197, TYR239</b>	5
<i>Cyclocurcumin</i>	-5,40	110,11	706,692	Hidrogen: <b>ARG342, ARG390</b> Polar: <b>GLU71, ARG342, HIS380, HIS384, ARG390</b> Hidrofobik: <b>HIS380, LEU382, HIS384</b> Lain-lain: <b>GLU71, SER72, TYR239, ARG342, HIS380, HIS384, ALA385, ARG390</b>	16
<i>Ar-turmerone</i>	-5,23	145,89	581,245	Polar: <b>TYR239</b> Hidrofobik: PHE186, <b>TYR238, HIS380, LEU382</b> Pi-pi: PHE186 Lain-lain: <b>SER72, ARG188, SER197, TYR238, TYR239</b>	7
<i>Dihydrocurcumin</i>	-4,82	295,05	783,177	Hidrogen: SER197 Polar- TYR20, <b>GLU71, ARG188, TYR239</b> Hidrofobik: LEU22, ALA73, <b>TYR239, LEU382</b> Kation-pi: TYR20 Lain-lain: TYR20, LEU22, <b>GLU71, SER72, SER197, TYR239, LEU382</b>	8

### Potensi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Protein Target *Microtubulin* (Beta Tubulin)

Dari hasil *docking* yang dilakukan menggunakan Mebendazole sebagai kontrol penghambatan *Beta Tubulin*, didapatkan nilai energi ikatan bebas Mebendazole adalah -6,97 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 7,82  $\mu$ M dan interaksi permukaan sebesar 731,58 Å (**Tabel 3**). Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut adalah ASP246, TYR277, TYR291, ASN295, CYS81, VAL244, LEU294, GLN84 dan ASN273 dengan total 19 residu asam amino dan 3 ikatan hidrogen pada ASP246, TYR277, dan TYR29.

Hasil penambatan senyawa aktif Rimpang Kunyit terhadap *Beta Tubulin* yang diidentifikasi menunjukkan hasil nilai energi ikatan bebas

senyawa *Cyclocurcumin* lebih rendah dibandingkan nilai milik kontrol Mebendazole sebesar -7,39 kcal/mol. Untuk konstanta inhibisi didapatkan hasil hanya senyawa *Cyclocurcumin* yang memiliki nilai konstanta inhibisi dibawah nilai kontrol Mebendazole, yaitu sebesar 3,81  $\mu$ M. Sedangkan senyawa aktif Rimpang Kunyit yang memiliki nilai interaksi permukaan terbesar dan melebihi nilai milik kontrol Mebendazole berturut-turut yaitu *Monodemethylcurcumin* 864,165 Å, *Dihydrocurcumin* 806,416 Å, dan *Cyclocurcumin* 802,705 Å. Kesamaan residu asam amino terhadap protein *Beta Tubulin* terbanyak dimiliki oleh *Dihydrocurcumin* sebanyak 16 residu asam amino.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif Rimpang Kunyit yang diprediksi memiliki potensi kuat untuk berikatan dengan protein target *Beta Tubulin* cacing jenis *A. lumbricoides* adalah

*Cyclocurcumin*, karena memiliki energi ikatan bebas  $-7,39$  kcal/mol.

**Tabel 3. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Mebendazole dan Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap *Beta Tubulin***

Protein <i>Beta Tubulin</i>					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Kesamaan Residu dengan kontrol
Mebendazole	-6,97	7,82	731,58	Hidrogen: ASP246, TYR277, TYR291, ASP246 Polar: ASP246, TYR277, ASN295 Hidrofobik: CYS81, VAL244, TYR291, LEU294 Pi-pi: TYR291 Lain-lain: GLN84, ASP246, ASN273, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	19
Cyclocurcumin	-7,39	3,81	802,705	Polar: ASN273, GLU274, ASN295 Hidrofobik: CYS81, TYR291, LEU294 Pi-pi: TYR277, TYR291 Lain-lain: VAL238, ASP246, ASN273, GLU274, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	13
Monodemethylcurcumin	-6,65	13,34	864,165	Hidrogen: GLY211, ASN295 Polar: ASN168, ASN273, TYR277, TYR291 Hidrofobik: CYS81, LEU276, LEU294 Pi-pi: TYR291 Kation-pi: TYR277 Lain-lain: GLN80, GLN84, ASN168, ASN273, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	14
Curhone	-6,53	16,48	563,643	Polar: ASN295 Hidrofobik: CYS81, ILE85, VAL238, LEU276, TYR277, TYR291, LEU294, VAL298 Lain-lain: GLN84, ASN273, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	11
Didemethyl Curcumin	-6,38	21,10	726,937	Polar: GLN84, ASN168 Hidrofobik: CYS81, ALA166 Lain-lain: GLN80, GLN84, ASN168, SER207, THR212, TYR291	4
Dihydrocurcumin	-6,12	32,87	806,416	Polar: GLN80, GLN84, ASP246, TYR291, ASN295 Hidrofobik: CYS81, VAL238, LEU276, LEU294 Pi-pi: TYR277, TYR291 Lain-lain: GLN80, CYS81, GLN84, ILE85, VAL238, ASP246, ASN273, LEU276, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	16
Bisdemethoxycurcumin	-6,10	33,98	727,098	Polar: GLN84, ASP246, ASN295 Hidrofobik: CYS81, ILE85, VAL238, LEU276, LEU294 Pi-pi: TYR277, TYR291 Lain-lain: GLN80, GLN84, ILE85, VAL238, ASP246, ASN273, LEU276, TYR277, TYR291, LEU294, ASN295	14

### Potensi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Protein Target Calcium Channel

Dari hasil *docking* yang dilakukan menggunakan Praziquantel sebagai kontrol penghambatan *Calcium Channel*, didapatkan nilai energi ikatan bebas Praziquantel adalah -9,13 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 201,79 nM dan interaksi permukaan sebesar 712,962 Å (Tabel 4). Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut MET935, PHE939, PHE1011, MET1059, ILE1062, MET1351, PHE1355, ILE1358, PHE1063, THR 938, GLN942, dan SER1354 dengan total 15 residu asam amino.

Hasil penambatan senyawa aktif Rimpang Kunyit terhadap protein *Calcium Channel* menunjukkan hasil nilai energi ikatan bebas terendah di miliki oleh *Cyclocurcumin* sebesar -8,36 kcal/mol dan berada paling dekat dengan nilai milik kontrol Praziquantel. Untuk nilai konstanta inhibisi, *Cyclocurcumin* memiliki nilai konstanta inhibisi terendah setelah kontrol Praziquantel,

yaitu 748,64 nM. Sedangkan nilai interaksi permukaan terbesar dan melebihi nilai milik kontrol Praziquantel berturut-turut adalah *Tetrahydrocurcumin* 944,883 Å, *Dihydrocurcumin* 911,201 Å, *Curcumin Sulfate* 866,704 Å, dan *Cyclocurcumin* 847,894 Å. Kesamaan residu asam amino terhadap protein *Calcium Channel* terbanyak dimiliki oleh *Dihydrocurcumin* sebanyak 13 residu asam amino dan berada dibawah nilai milik kontrol Praziquantel.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif Rimpang Kunyit yang memiliki potensi untuk berikatan kuat dengan protein target *Calcium Channel* adalah *Cyclocurcumin*, *Curcumin Sulfate*, dan *Dihydrocurcumin* dikarenakan memiliki nilai energi ikatan bebas dibawah -7 kcal/mol. Sedangkan nilai konstanta inhibisi milik *Cyclocurcumin* sebesar 748,64 nM menandakan bahwa dosis rendah sudah dapat menyebabkan efek hambatan pada protein target *Calcium Channel* pada cacing *Schistosoma sp.*

**Tabel 4. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Mebendazole dan Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Calcium Channel**

Protein Calcium Channel					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Kesamaan Residu dengan kontrol
Praziquantel	-9,13	201,79 nM	712,962	Hidrofobik: MET935, PHE939, PHE1011, MET1059, ILE1062, PHE1066, MET1351, PHE1355, ILE1358 Pi-pi: PHE1063 Lain-lain: MET935, THR938, GLN942, SER1354, PHE1355	15
Cyclocurcumin	-8,36	748,64 nM	847,894	Hidrofobik: LEU688, PHE691, MET1059, MET1060, ILE1062, PHE1063, PHE1066, PHE1355, ILE1358 Lain-lain: VAL359, LEU687, MET935, ILE1062, PHE1063	9
Curcumin Sulfate	-7,41	3,68	866,704	Hidrofobik: VAL355, VAL359, MET1059, MET1060, ILE1062, PHE1063, VAL1357, ILE1358, PHE1361 Pi-pi: PHE1063 Kation-pi: PHE1361 Lain-lain: LEU688, PHE691, MET1060, ILE1062, PHE1063, SER1354, VAL1357, ILE1358, PHE1361	8
Dihydrocurcumin	-7,19	5,34	911,201	Polar: ASN684 Hidrofobik: LEU687, LEU688, MET1059, MET1060, ILE1062, PHE1063, MET1351, ILE1358 Pi-pi: PHE1066 Kation-pi: PHE1355 Lain-lain: ASN684, LEU687, MET935, MET1059, PHE1063, PHE1355, ILE1358	13
Alpha-Turmerone	-6,92	8,42	651,586	Hidrofobik: ILE1062, PHE1063, PHE1066, PHE1350, MET1351, PHE1355, ILE1358 Lain-lain: MET1351, PHE1355	8
Curlone	-6,88	9,04	656,992	Hidrofobik: MET935, PHE1011, ILE1062, PHE1063, PHE1350, MET1351, PHE1355, ILE1358 Lain-lain: PHE1066, SER1354, PHE1355, ILE1358	10
Tetrahydrocurcumin	-6,84	9,76	944,883	Polar: ASN684 Hidrofobik: LEU688, PHE691, MET1059, MET1060, ILE1062, PHE1063, ILE1358 Pi-pi: PHE691, PHE1066 Kation-pi: PHE1355 Lain-lain: ASN684, LEU687, PHE1355, ILE1358	8

## PEMBAHASAN

### Uji Molecular Docking Senyawa Aktif Rimpang Kunyit

*Molecular docking* merupakan suatu metode untuk memprediksi kedudukan suatu molekul ketika berikatan satu sama lain untuk menghasilkan bentuk kompleks yang stabil secara komputasi. Selain itu, menurut Bikadi *et al.*, (2009) bahwa *molecular docking* umumnya digunakan untuk memprediksi bentuk ikatan dan energi dari ligan terhadap reseptor target<sup>23</sup>.

Pada pengembangan senyawa obat baru membutuhkan afinitas yang tinggi antara senyawa aktif dengan sisi aktif protein target agar senyawa kandidat dikatakan memiliki potensi<sup>24</sup>. Hal – hal yang mempengaruhi suatu afinitas adalah adanya kemiripan struktur ligan dan reseptor, ukuran ligan, dan energi yang dihasilkan oleh ikatan yang terjadi. Kemiripan suatu struktur ditentukan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Apabila jarak molekul obat dan protein semakin kecil, dapat dikatakan bahwa kandidat obat dianggap memiliki struktur yang mirip dengan reseptornya. Ukuran dari nilai molekul untuk dapat disebut sebagai *small molecul* adalah kurang dari 900, dan semakin kecil ukuran *small molecul* akan menimbulkan ikatan yang semakin baik dengan reseptor<sup>25</sup>.

Selain disebutkan diatas, kekuatan interaksi dari molekul obat dan respetor juga dapat

ditentukan oleh jenis ikatan kimia yang dihasilkan. Ikatan ini dihasilkan oleh gaya tarik elektrostatik antar ion bermuatan yang berlawanan. Ikatan elektrostatik yang sering digunakan dalam penentuan kekuatan ikatan obat dan reseptor adalah ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen penting dalam menentukan struktur dan sifat khas molekul<sup>26</sup>. Selain itu, semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang dihasilkan saat interaksi maka semakin kuat afinitas obat terhadap reseptor<sup>27</sup>.

Untuk mengukur kekuatan ikatan hidrogen digunakan indikator *binding free energy* atau energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ). Energi ikatan bebas merupakan energi yang tersedia untuk melakukan kerja dalam satuan kkal/mol dan berfungsi untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa dalam menghambat enzim<sup>28</sup>. Energi ikatan bebas menggambarkan stabilitas dan spontanitas pengikatan antar ligan dengan protein target. Semakin rendah nilai  $\Delta G$ , maka ikatan yang dihasilkan akan semakin stabil dan spontan<sup>19</sup>. Demikian juga dengan nilai  $\Delta G$  yang rendah akan mampu mengikat molekul dengan kuat dan menimbulkan potensi aktifitas biologis.

*Binding site* protein merupakan suatu area tempat terjadinya ikatan antara ligan dan protein yang dapat mempengaruhi fungsi dari protein target tersebut. Area ini merupakan sisi aktif dari protein yang melibatkan residu asam amino yang berperan penting dalam proses interaksi. Residu

asam amino merupakan sebuah asam amino yang berada dalam suatu protein yang pada salah satu ujung rantainya memiliki gugus amino bebas dan pada rantai yang lain memiliki gugus karboksil bebas. Adanya kesamaan residu asam amino yang dihasilkan antara ligan dan reseptor dibandingkan dengan kontrol menunjukkan bahwa ligan mampu menghambat aktifitas protein target dan berpotensi memiliki fungsi yang sama dengan kontrol<sup>21</sup>.

Menurut Damayanti *et al.*, (2017) afinitas ikatan ligan dengan protein target dikatakan tinggi apabila nilai energi ikatan bebasnya mencapai nilai -7 kcal/mol atau lebih kecil. Afinitas dari ikatan tersebut juga ditentukan oleh kesamaan struktur antara ligan dengan sisi aktif protein target. Semakin banyak kesamaan jumlah residu asam amino yang terikat melalui ikatan hidrogen dibandingkan kontrol, maka semakin kuat afinitas ligan terhadap protein target<sup>29</sup>.

### **Acetylcholinesterase**

Dari hasil *molecular docking* didapatkan hasil afinitas ligan dengan protein *Acetylcholinesterase* dilihat dari nilai  $\Delta G$  tinggi ke rendah adalah *Curlone*, *Curcumin Sulfate*, *Alpha-Turmerone*, *Cyclocurcumin*, *Ar-turmerone*, dan *Dihydrocurcumin*. *Curlone* dengan nilai  $\Delta G$  terendah yaitu -5,82 kcal/mol diprediksi memiliki afinitas yang rendah terhadap protein target karena  $\Delta G$  yang tidak mencapai -7 kcal/mol. Hal ini didukung oleh pernyataan Damayanti *et al.*, (2017) yang menyatakan bahwa -7 kcal/mol merupakan batas dimana afinitas ikatan antara ligan dan protein target dikatakan tinggi<sup>29</sup>. Selain itu, kesamaan jumlah residu asam amino dibandingkan kontrol dengan persentase 30% yang hanya terdapat pada TYR238, TYR239, SER72 dan tidak ditemukannya ikatan hidrogen menunjukkan rendahnya kemiripan penambatan sisi aktif *Curlone* dengan protein target dibandingkan kontrol. Jumlah kesamaan residu asam amino pada protein *Acetylcholinesterase* terbanyak disertai dengan ikatan hidrogen terdapat pada *Cyclocurcumin* dengan persentase 100%, namun memiliki nilai  $\Delta G$  sebesar -5,40 kcal/mol yang tidak lebih baik dibandingkan milik *Curlone* dan juga kontrol. Perbedaan nilai ini diprediksikan karena terdapat perbedaan pengikatan ligan terhadap asam amino pada reseptor *Acetylcholinesterase* sehingga konformasi tersebut dapat menentukan keadaan geometri molekul yang paling stabil. Adanya peningkatan sifat hidrofilik pada residu asam amino yang dihasilkan akan menyebabkan semakin rendahnya nilai  $\Delta G$ <sup>21</sup>.

Senyawa lain yang juga memiliki kesamaan tinggi pada residu asam amino dibandingkan kontrol sebanyak 14 dan memiliki ikatan hidrogen pada ARG188 adalah *Curcumin Sulfate*. Menurut Bintari (2015) adanya ikatan hidrogen yang dihasilkan saat proses penambatan dan tingginya kesamaan residu asam amino dibandingkan kontrol diprediksi memiliki ikatan yang kuat<sup>22</sup>. Selain itu,

nilai energi ikatan bebas sebesar -5,62 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan milik *Cyclocurcumin* menunjukkan bahwa senyawa *Curcumin Sulfate* lebih baik dalam berikatan dengan protein target dibandingkan *Cyclocurcumin*.

*Curcumin Sulfate* dan *Cyclocurcumin* termasuk dalam golongan kurkuminoid, salah satu komponen yang terbanyak pada Kunyit. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ullah *et al.*, (2017), curcumin pada kurkuminoid bekerja dengan menghambat enzim antioksidan cacing<sup>30</sup>. Selain itu, penghambatan yang signifikan pada ekspresi gen *CathepsinL* (CatL) dapat mempengaruhi detoksifikasi dan potensi virulensi cacing.

Nilai  $\Delta G$  yang rendah tersebut juga dimiliki oleh kontrol Pirantel Pamoat yaitu sebesar -5,81 kcal/mol. Hal ini diprediksi Pirantel Pamoat akan lebih selektif terhadap protein target lain dibandingkan asetilkolinesterase oleh karena sifatnya yang mendepolarisasi dan memiliki reseptor nikotik asetilkolin pada post sinaps. Hal ini sesuai dengan pernyataan Sukarban dan Santoso (1995) bahwa obat ini merupakan agen penghambat neuromuskular dengan sifat mendepolarisasi, sehingga menimbulkan pengeluaran asetilkolin dan menghambat asetilkolinesterase yang menyebabkan cacing mati dalam keadaan spastik<sup>4</sup>.

Hasil penelitian senyawa aktif rimpang Kunyit terhadap protein *Acetylcholinesterase* ini juga didukung oleh penelitian milik Khorunnisa tahun 2020 (*unpublished*) yang menyatakan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 8% memiliki potensi yang lebih rendah dibandingkan dengan Pirantel Pamoat oleh karena cacing *Ascaris suum* Goeze 100% populasi mati lebih cepat pada kelompok Pirantel Pamoat yaitu 48 jam dibandingkan 72 jam milik ekstrak etanol rimpang Kunyit<sup>31</sup>. Oleh karena itu, Pirantel Pamoat diprediksi sudah cukup kuat untuk menjadi terapi Antelmintik dilihat dari hasil penelitian secara *in vivo* yang membuktikan bahwa dapat mematikan cacing lebih cepat dibandingkan herbal, memiliki nilai interaksi permukaan yang tinggi, dan didapatkan ikatan hidrogen pada residu asam amino SER72 dan ARG342 dari 16 residu yang dihasilkan pada penambatan dengan *Acetylcholinesterase*.

Berdasarkan hasil yang didapat tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif rimpang Kunyit, baik *Curcumin sulfate*, *Cyclocurcumin*, dan *Curlone* diprediksi memiliki potensi yang lemah sebagai terapi antelmintik cacing *A. lumbricoides* oleh karena afinitasnya yang rendah pada penambatan dengan protein *Acetylcholinesterase*. Sedangkan kontrol Pirantel Pamoat diprediksi memiliki potensi kuat dalam menghambat protein target *Acetylcholinesterase*.

### **Microtubulin (Beta Tubulin)**

Dari hasil *molecular docking*, didapatkan hasil afinitas ligan dengan protein *Microtubulus (Beta*



*Tubulin*) dilihat dari nilai  $\Delta G$  tinggi ke rendah adalah *Cyclocurcumin*, *Monodemethylcurcumin*, *Curlone*, *Didemethyl Curcumin*, *Dihydrocurcumin*, dan *Bisdemethoxycurcumin*. *Cyclocurcumin* memiliki nilai  $\Delta G$  terendah sebesar  $-7,39$  kcal/mol dengan kesamaan residu asam amino dengan kontrol sebesar 81% pada residu ASN273, ASN295, CYS81, TYR291, LEU294, TYR277, ASP246, dan LEU294. Menurut Yuliana *et al.*, (2013) energi ikatan bebas yang semakin rendah akan menggambarkan stabilitas dan spontanitas pengikatan ligan dengan protein target yang tinggi<sup>19</sup>. Hasil ini juga didukung oleh pernyataan Damayanti *et al.*, (2017) yang menyatakan bahwa jika hasil energi ikatan bebas pada penambatan ligan dan protein target mencapai  $-7$  kcal/mol, maka akan memiliki afinitas yang tinggi<sup>29</sup>. Selain itu, nilai konstanta inhibisi sebesar  $3,81$   $\mu\text{M}$  yang lebih kecil dibandingkan kontrol dan 5 senyawa lain yang ditambahkan memperkuat prediksi bahwa *Cyclocurcumin* memiliki afinitas yang kuat terhadap protein target. Menurut Rosiarto *et al.*, (2014) konstanta inhibisi (Ki) merupakan nilai yang menggambarkan afinitas antara senyawa dan penguraianya. Semakin kecil nilai Ki, maka semakin besar afinitas ligan dengan reseptor<sup>18</sup>. *Cyclocurcumin* adalah senyawa golongan kurkuminoid yang baru diidentifikasi dalam kunyit<sup>32</sup>. Senyawa ini ditemukan aktif sebagai nematicide / nematosidal<sup>33</sup>. Kurkuminoid ini juga dapat menghambat kontraksi otot polos dari pembuluh darah, yang dimediasi oleh penekanan fosforilasi rantai miosin dan masuknya kalsium pada calcium channel. Penghambatan *cyclocurcumin* ini bersifat reversibel dan tanpa toksisitas<sup>34</sup>.

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil nilai energi ikatan bebas milik kontrol Mebendazole sebesar  $-6,97$  kcal/mol yang jika mengacu pada pernyataan Damayanti *et al.*, (2017) maka dinyatakan memiliki afinitas yang rendah. Hal ini diduga disebabkan oleh Mebendazole yang tidak efektif terhadap penghambatan pada *Microtubulus (Beta Tubulin)* oleh karena mekanisme kerja lain Mebendazole yang dapat menghambat pembentukan sitoskeleton<sup>29</sup>. Pernyataan ini didukung oleh Syarif dan Elsyabeth (2011) yang menyatakan bahwa Mebendazole bekerja dengan menghambat pembentukan sitoskeleton sitoplasma, dimana sitoskeleton tersusun atas mikrotubulus, mikrofilamen, dan filamen intermediet<sup>6</sup>. Sedangkan Mikrotubulus berperan dalam mendukung sitoplasma dalam menjalankan fungsinya, seperti menjaga keseimbangan air dalam sel, tempat menyimpan bahan kimia (protein, lemak, enzim) untuk metabolisme sel, dan tempat metabolisme sitosolik seperti glikolisis dan sintesis protein oleh ribosom. Dengan dihambatnya pembentukan mikrotubulus oleh senyawa aktif, maka dapat menurunkan kemampuan cacing untuk bereproduksi dan menghasilkan ATP, sehingga

berujung pada kematian cacing. Namun jika melihat hasil penambatan, Mebendazole juga menghasilkan nilai Ki yang rendah sebesar  $7,82$   $\mu\text{M}$  dan ikatan hidrogen pada residu ASP246, TYR291, dan ASP246 dari total 19 residu asam amino yang dihasilkan. Oleh karena itu, Mebendazole diprediksi sudah cukup kuat untuk menjadi terapi Antelmintik pada penambatan dengan protein *Beta Tubulin*.

Berdasarkan hasil yang didapat diatas, dapat disimpulkan bahwa senyawa *Cyclocurcumin* yang termasuk dalam golongan senyawa kurkuminoid diprediksi memiliki potensi sebagai terapi antelmintik oleh karena memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein target *Beta Tubulin* pada cacing *A. lumbricoides*. Sedangkan kontrol Mebendazole diprediksi memiliki potensi kuat dalam menghambat protein target *Beta Tubulin*.

### **Calcium Channel**

Dari hasil *molecular docking*, didapatkan hasil afinitas ligan dengan protein *Calcium Channel* dilihat dari nilai  $\Delta G$  tinggi ke rendah adalah *Cyclocurcumin*, *Curcumin Sulfate*, *Dihydrocurcumin*, *Alpha-Turmerone*, *Curlone*, dan *Tetrahydrocurcumin*. *Cyclocurcumin* memiliki nilai  $\Delta G$  tertinggi yaitu  $-8,36$  kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi paling kecil sebesar  $748,64$  nM dibandingkan 5 senyawa lain yang ditambahkan. Jumlah kesamaan residu asam amino yang dihasilkan sebesar 64% pada MET1059, ILE1062, PHE1063, PHE1066, PHE1355, ILE1358, dan MET935, serta cenderung menghasilkan ikatan hidrofobik. *Dihydrocurcumin* juga merupakan senyawa yang memiliki nilai  $\Delta G$   $-7,19$  kcal/mol dan cenderung menghasilkan ikatan hidrofobik dengan kesamaan residu asam amino sebesar 72% pada MET1059, MET1060, ILE1062, PHE1063, MET1351, ILE1358, PHE1066, PHE1355, dan MET935. Selain kedua senyawa tersebut, didapatkan juga *Curcumin Sulfate* yang memiliki nilai energi ikatan bebas sebesar  $-7,41$  kcal/mol dengan kecenderungan menghasilkan ikatan hidrofobik dengan jumlah kesamaan residu asam amino sebesar 40% dibandingkan milik kontrol. Menurut Lins and Brasseur (1995) ikatan hidrofobik berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor<sup>35</sup>. Ikatan hidrofobik merupakan sebuah ikatan yang bersifat menghindari lingkungan air dan memiliki kecenderungan berkelompok dibagian dalam struktur globular protein. Residu yang terlibat pada interaksi ini merupakan residu dari asam amino yang memiliki sifat nonpolar.

Dari ketiga senyawa tersebut, *Cyclocurcumin* memiliki afinitas yang paling tinggi oleh karena memiliki nilai energi ikatan bebas terendah dengan interaksi permukaan sebesar  $847,894$  Å dan nilai konstanta inhibisi nya sebesar  $748,64$  yang mencapai satuan nano molar (nM). Nilai konstanta inhibisi yang rendah ini menunjukkan bahwa

penggunaan dosis rendah sudah dapat memberikan efek pada protein target. Senyawa lain yang juga ditambahkan adalah *Dihydrocurcumin* yang memiliki kesamaan residu asam amino tertinggi sebanyak 13 ikatan dan nilai interaksi permukaan sebesar 911,201 Å. Selain itu, nilai energi ikatan bebas sebesar -7,19 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 5,34 µM memperkuat alasan bahwa senyawa ini memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein target. Selanjutnya *Curcumin Sulfate* juga memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein *Calcium Channel* oleh karena memiliki nilai konstanta inhibisi sebesar 3,68 µM yang lebih baik dibandingkan *Dihydrocurcumin* dan nilai interaksi permukaan 866,704 Å yang lebih besar dibandingkan milik *Cyclocurcumin*. Hasil dari ketiga senyawa ini didukung oleh pendapat Damayanti *et al.*, (2017) yang menyatakan bahwa nilai energi ikatan bebas yang mencapai -7 kcal/mol dapat dikatakan memiliki afinitas ikatan yang tinggi<sup>29</sup>. Selain itu menurut Purnomo *et al.*, (2015) bahwa ada hubungan antara energi ikatan bebas dengan konstanta inhibisi yang dihasilkan saat penambatan dimana kedua nilai tersebut akan berbanding lurus<sup>20</sup>.

*Dihydrocurcumin* adalah salah satu metabolit utama kurkumin. *Dihydrocurcumin* diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida seluler (TG) dengan mengatur tingkat ekspresi mRNA dan protein SREBP-1C, PNPLA3 dan PPARα. Pada saat yang sama, molekul ini dapat meningkatkan penyerapan glukosa hepatoseluler dengan meningkatkan level ekspresi protein pAKT dan PI3K. Selain itu, *Dihydrocurcumin* juga diketahui dapat mengurangi tingkat NO dan ROS seluler melalui jalur pensinyalan Nrf2<sup>36</sup>. Sedangkan *Curcumin Sulfate* merupakan hasil konjugasi dari curcumin yang dikonsumsi secara oral yang telah melewati usus kecil, hati, dan ginjal kemudian diekskresikan cepat dalam urin dan feses<sup>37</sup>.

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil nilai energi ikatan bebas milik Praziquantel sebesar -9,13 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi 201,79 nM yang menunjukkan bahwa obat ini memiliki afinitas tinggi terhadap protein *Calcium Channel*. Hal ini didukung oleh pernyataan Salvador dan Greenberg (2010) yang menyatakan bahwa Praziquantel memiliki mekanisme kerja dengan menyebabkan gangguan pada homeostasis ion kalsium karena memiliki sifat *Voltage-gated Calcium Channels Antagonist*. *Calcium Channel* adalah sebuah saluran di permukaan membran sel yang mengontrol aliran ion kalsium (Ca<sup>2+</sup>) ke dalam sel. Gangguan ini yang kemudian menyebabkan terbukanya kanal kalsium, menyebabkan semakin banyak ion kalsium yang berikatan dengan troponin-C (mengawali ikatan aktin-myosin), dan menyebabkan kontraksi berlebihan pada cacing yang berujung pada kematian.

Berdasarkan hasil yang di dapat diatas, dapat disimpulkan bahwa *Cyclocurcumin*, *Dihydrocurcumin*, dan *Curcumin Sulfate* yang

termasuk dalam golongan senyawa kurkuminoid diprediksi memiliki potensi sebagai terapi antelmintik oleh karena afinitasnya yang tinggi terhadap protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.*

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa :

1. Kandungan senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) memiliki afinitas rendah terhadap penghambatan protein *Acetylcholinesterase* cacing *A. lumbricoides*.
2. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas tinggi terhadap penghambatan protein *Microtubulin* (*Beta Tubulin*) cacing *A. lumbricoides*.
3. *Cyclocurcumin*, *Dihydrocurcumin*, dan *Curcumin Sulfate* memiliki afinitas tinggi terhadap aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.*

## SARAN

Peneliti menyarankan hal-hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) sebagai terapi antelmintik secara *in vivo* dan *in vitro*.
2. Pada penelitian lebih lanjut disarankan untuk melakukan penambatan senyawa aktif lain pada protein target yang berbeda.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran UNISMA yang telah memberikan dana untuk penelitian ini, dosen pembimbing yang dengan ikhlas membimbing dari awal hingga akhir, dan teman-teman kelompok yang telah membantu dalam terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Soil transmitted helminth infections. *Geneva*: WHO; 2020
2. Sutanto dkk. Parasitologi Kedokteran. Edisi Keempat. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. 2008.
3. Khairunnisa AC, Nugroho YT, Faradila S, et al. Schistosomiasis yang disebabkan oleh *Schistosoma mansoni*. Jember. Fakultas Kedokteran Universitas Jember.2018.
4. Sukarban, S. dan Santoso S.O. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Ganiswarna SG. Jakarta. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 1995. Hal.533-4.

5. Elsheikha HM, McOrist S, Geary TG. *Antiparasitic Drugs: Mechanisms of Action and Resistance*. Dalam: Elsheikha, H.M. dan Khan, N.A., (eds). *Essential of Veterinary Parasitology*. UK, *Caisher Academic Press*. 2011. 194.
6. Syarif, Amir and Elysaabeth. *Kemoterapi Parasit : Antelmintik*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. 2011.
7. Albonico M, Allen H, Chitsulo L, et al. Controlling Soil-Transmitted Helminthiasis in Pre-School-Age Children through Preventive Chemotherapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008. 2(3)
8. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2015. Pirantel Pamoat. Jakarta.
9. Dharma YP. Resistensi Anti Helminth pada Infeksi Soil Transmitted Helminth. Lampung. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. 2015; 2(2):161-4.
10. Fisdiora Z, Balqis U, Hambal M. Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Konsentrasi 75% terhadap Motilitas dan Mortalitas Cacing *Ascaridia galli* Secara *In Vitro*. Banda Aceh. Banda Aceh. FKH Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. 2018 Feb; 2(1):86-93
11. Pandey J, Mishra S, Jaiswal K. *In Vitro Evaluation of The Anthelmintic Activity of Rhizome Extracts of Curcuma Longa (Linn.)*. Uttar Pradesh. Department of Zoology, Babasaheb Bhimrao Ambedkar University, Lucknow, Uttar Pradesh, India. 2018.
12. Kiso Y, et al. Anti-hepatotoxic Principles of Curcuma longa Rhizomes. *Planta Medica*. 1983; 49 : 185-187
13. Mukesh B, Rakesh K. Molecular Docking : A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*. 2011. 2(6): 1746-51
14. Sudarsono, et al. *Tumbuhan Obat*. Yogyakarta : Pusat Penelitian Obat Tradisional UGM. 1996. Hal. 30-5.
15. Almaraj et al. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives. *J Tradit Complement Med*. 2016.7(2); 205-233.
16. Mathai et al. *Antiartihritic Effects of Turmeric and Curcumin in Polyphenols : Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition)*. 2018. 247-52.
17. Nair et al. Non-Curcuminoids from Turmeric and Their Potential in Cancer Therapy and Anticancer Drug Delivery Formulations. *Biomolecules*. 2019.9(1);13
18. Rosiarto BD, Puspangtyas AR, Holiday D. Studi Aktivitas Antioksidan Senyawa 1-(p-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan Metode Molecular Docking dan Metode DPPH. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2014. 2(1).
19. Yuliana, Dewi et al. *In Silico Screening of Chemical Compounds from Roselle (Hibiscus Sabdariffa) as Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor Used PyRx Program*. ARPN *Journal of Science and Technology*. 2013.
20. Purnomo, et al. Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat *Lactate Dehydrogenase* : Studi *In Silico*. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2015.
21. Arwansyah, et al. Stimulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. 2014. 1(1):11-19
22. Bintari YR. Studi *In Silico* Potensi Ekstrak Lipida Tetraselmis chuii sebagai Antioksidan. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2018.2(1);76-81.
23. Bikadi Z, Hazai E, Demko L. Docking Server. Virtua Drug Ltd., Budapest, Hungary. 2009
24. Sridhar GR, Nageswara Rao PV, Kaladhar DS, et al. *In Silico docking of HNF-1a receptor ligands*. *Adv Bioinforma*. 2012.
25. Kortner et al. Molecular ontogenesis of digestive capability and associated endocrine control in Atlantic cod (*Gadus morhua*) larvae. *ELSEVIER*. 2011.Vol. 160; 190-9
26. Prodić K, Molčanov. The Nature of Hydrogen Bond : New linsights Into Old Theories. *Croatia*. 2008. 55:692-708.
27. Chen FF, et al. Correlation between molecular features and electrochemical properties using an artificial neural network. *Materials and Design*. 2016. pp. 410-8.
28. Chang, R. *Kimia Dasar Konsep-Konsep Inti Edisi Ketiga Jilid 2*. Penerbit Erlangga PT. Gelora Aksara Pratama. Jakarta. 2003.
29. Damayanti DS, Utomo DH, Kusuma C. Revealing the potency of Annona muricata leaves extract as FOXO<sub>1</sub> inhibitor for Diabetes Mellitus Treatment through Computattional study. Malang. *In Silico Pharmacol*. 2017. 5(3).
30. Ullah R, et al. Anthelmintic Potential of Thymoquinone and Curcumin on *Fasciola gigantica*. India. *Department of Biotechnology*. 2017.
31. Khoirunnisa, S. Damayanti, DS, Falyani, SA. (*Unpublished*). Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit terhadap Paralisis dan Kematian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze Secara *In Vitro*. Malang. Fakultas Kedokteran UNISMA. 2020.
32. Supardjan, A.M. Chemical content of turmeric curcumin and the derivatives. *Maj. Farm. Indonesia*. 2001.12(3); 115-9

33. Grumezescu, Alexandru Miha. Nano- and Microscale Drug Delivery Systems. *Design and Fabrication*. 2017.
34. Kim et al., Cyclocurcumin, an Antivasoconstrictive Constituent of *Curcuma longa* (Turmeric). *The American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy*. 2017.
35. Lins L, Brasseur R. The hydrophobic effect in protein folding. *Faseb J*. 1995. 9:535-40.
36. Yu, et al. Dihydrocurcumin ameliorates the lipid accumulation, oxidative stress and insulin resistance in oleic acid-induced L02 and HepG2 cells. ELSEVIER. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 103. Pages 1327-36.
37. Cas and Ghidoni. Dietary Curcumin : Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019. 11(9): 2147.