

# Molecular Docking Senyawa Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Sebagai Inhibitor IL-6 dalam Respon Inflamasi

Niky Murdaya<sup>1</sup>, Adnan Aly Al Shofwan<sup>1</sup>, Ratu Wifaira Azzahra<sup>1</sup>, Savira Dwi Utami<sup>1</sup>, Erlangga Ramadan<sup>1</sup>, Cecep Suhandi<sup>2</sup> dan Muchtaridi Muchtaridi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup> Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Reception date of the manuscript: 8 Februari 2020

Acceptance date of the manuscript: 14 Agustus 2021

Publication date: 31 Desember 2021

**Abstract**— Inflammation is the body's natural reaction to protect itself from pathogens that cause disease. Interleukin-6 (IL-6) acts as a pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine released by T cells and macrophages to stimulate an immune response when an infection occurs. In this study, an in silico study of the ethanolic extract of kenikir (*Cosmos caudatus*) leaves as an anti-inflammatory based on its affinity for Interleukin-6 (IL-6) was carried out using the in silico molecular docking method. This research includes simulations of molecular docking of the ethanol extract of kenikir leaves against the IL-6 receptor (PDB ID: 1ALU) and prediction of pharmacokinetic profiles and toxicity using the Pre-ADMET server. The results showed that four potential compounds were obtained, namely C1 (Kaempferol), C2 (1-Caffeoylquinic acid, C3 (Procyanidin B1), dan C5 (Quercetin-3-O-pentoside). The four compounds have better G and Ki values compared to natural ligands. G value; Ki test compounds, namely (-5.29 Kcal / mol; 133.31 uM), (-6.02 Kcal / mol; 38.44 uM), (-5.38 Kcal / mol; 114, 24 uM), and (-5.46 Kcal / mol; 99.50 uM). PreADMET results of the four compounds have good adsorption power so that they can be considered in the preparation of oral route preparations. The results of the Ames test showed that C1 and C2 were mutagenic, while C3 and C4 were non-mutagenic.

**Keywords**—IL-6, Inflammation, *Cosmos caudatus*, Molecular Docking, 1ALU

**Abstrak**— Inflamasi merupakan reaksi alami tubuh untuk melindungi diri dari patogen penyebab penyakit. Interleukin-6 (IL-6) berperan sebagai sitokin pro-inflamasi dan antiinflamasi yang dikeluarkan oleh sel T dan makrofag untuk merangsang respon imun saat terjadi infeksi. Pada penelitian ini, dilakukan studi in silico ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*) sebagai anti-inflamasi yang didasarkan pada afinitas terhadap Interleukin-6 (IL-6) dengan menggunakan metode *molecular docking* secara in silico. Penelitian ini meliputi simulasi penambatan molekuler kandungan senyawa ekstrak etanol daun kenikir terhadap reseptor IL-6 (PDB ID: 1ALU) dan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas menggunakan server Pre-ADMET. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diperoleh empat senyawa potensial, yaitu C1 (Kaempferol), C2 (1-Caffeoylquinic acid, C3 (Procyanidin B1), dan C5 (Quercetin-3-O-pentoside). Keempat senyawa tersebut memiliki nilai G dan Ki yang lebih baik dibandingkan dengan ligan alami. Nilai G; Ki senyawa uji tersebut, yaitu berturut-turut (-5,29 Kkal/mol; 133,31 uM), (-6,02 Kkal/mol; 38,44 uM), (-5,38 Kkal/mol; 114,24 uM), dan (-5,46 Kkal/mol; 99,50 uM). Hasil PreADMET keempat senyawa tersebut memiliki daya adsorpsi yang baik sehingga dapat dipertimbangkan dalam pembuatan sediaan rute oral. Hasil ames test menunjukkan bahwa C1 dan C2 bersifat mutagenik, sedangkan C3 dan C4 non mutagenik.

**Kata Kunci**—IL-6, Inflamasi, *Cosmos caudatus*, *molecular docking*, 1ALU

## 1. PENDAHULUAN

Secara umum, peradangan adalah respon sistem kekebalan tubuh terhadap adanya iritan. Iritan ini bisa berupa patogen seperti bakteri, virus, dan jamur. Iritan yang lain juga dapat disebabkan oleh cedera eksternal seperti goresan atau keru-

sakan akibat benda asing serta efek bahan kimia atau radiasi (Chen et al., 2017).

Terdapat dua jenis peradangan atau inflamasi, yaitu akut dan kronis. Inflamasi yang umum dikenal masyarakat adalah inflamasi akut. Secara fisik, inflamasi akut ditandai dengan kemerahan, demam, bengkak, dan nyeri di sekitar jaringan dan persendian yang menjadi tempat terjadinya inflamasi berlangsung sebagai respons tubuh, seperti saat seseorang terjatuh. Ketika tubuh terluka, sistem kekebalan tubuh akan melepaskan sel darah putih untuk mengelilingi dan melin-

Penulis koresponden: Caesar Bagus Reyaldi, Email: caesar1600023082@webmail.uad.ac.id

dingi area tersebut. Sebaliknya, ketika peradangan menjadi terlalu parah dan bertahan untuk waktu yang lama, sistem kekebalan tubuh akan terus memompa sel darah putih dan pembawa pesan kimiawi yang memperpanjang proses tersebut, yang dikenal sebagai peradangan kronis. Ketika ini terjadi, sel darah putih mungkin akhirnya menyerang jaringan dan organ sehat di dekatnya. Misalnya, jika penderita memiliki kelebihan berat badan dan sel lemak visceral (jenis lemak dalam yang mengelilingi organ) yang berlebihan, sistem kekebalan mungkin melihat sel tersebut sebagai ancaman dan menyerangnya dengan sel darah putih. Semakin lama kelebihan berat badan berlangsung, semakin lama tubuh mengalami inflamasi. Penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan kronis dikaitkan dengan penyakit jantung, diabetes, kanker, radang sendi, dan penyakit usus seperti penyakit Crohn dan kolitis ulserativa (Harvard Health Publishing, 2020).

Selain itu, peradangan akut terjadi dalam beberapa menit atau jam, biasanya sembuh dalam beberapa hari, memiliki tanda dan gejala klasik, dan memiliki infiltrat seluler yang terutama terdiri dari neutrofil. Eritema yang terlihat pada peradangan akut terjadi akibat peningkatan aliran darah ke area yang terkena akibat adanya vasodilatasi. Peradangan kronis memiliki onset hari yang lambat, durasi bertahun-tahun, tanda dan gejala klasik yang kurang menonjol, dan infiltrat seluler terutama terdiri dari monosit/makrofag dan limfosit. Paparan kronis seperti bahan kimia beracun dan agen lingkungan seperti asap rokok dapat menyebabkan peradangan kronis yang sesuai dengan macam iritan yang telah disampaikan (Stone et al., 2020).

Interleukin-6 (IL-6) diproduksi pada bagian tubuh yang mengalami peradangan dan memiliki peran dalam respons fase akut dan kronis (Gabay, 2006). Mengingat tindakan IL-6 untuk mengembalikan host ke keadaan homeostatis, menunjukkan bahwa IL-6 bekerja untuk mengontrol tingkat respons inflamasi jaringan. Pada penyakit kronis, biasanya dicontohkan oleh stressor imun seperti infeksi intraseluler kronis dan tumor. IL-6 tidak hanya berfungsi sebagai pemicu reaksi fase akut tetapi juga berperan dalam memunculkan respons imun seluler ke sel yang mengalami inflamasi dan respons humoral mukosa yang ditujukan untuk melawan infeksi yang mungkin bisa terulang di lain waktu (Kopf et al., 2006). Daun kenikir (*Cosmos caudatus*) memiliki senyawa dari golongan fenolik dan flavonoid yang bersifat antiinflamasi. Antiinflamasi adalah senyawa yang dapat memperbaiki sel-sel dalam tubuh yang sedang mengalami peradangan atau inflamasi. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun kenikir tersebut antara lain adalah asam kuinat, katekin, kuersetin, dan kaempferol (Rahman dkk., 2016).

Hasil penelitian dari pengaruh ekstrak etanol daun kenikir terhadap kadar IL-6 pada tikus wistar jantan yang diberi pakan tinggi kolesterol menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kenikir mempengaruhi kadar IL-6 serum tikus dengan diet kolesterol tinggi yang hasilnya lebih rendah daripada tikus yang menerima perlakuan sama tanpa pemberian ekstrak etanol daun kenikir, dimana tikus wistar jantan yang hanya diberi pakan tinggi kolesterol memiliki kadar IL-6 pada serum tikus sebesar 2,17 ng/L. Sedangkan pada tikus yang diberi pakan tinggi kolesterol dan ekstrak etanol daun kenikir, kadar IL-6 pada serum tikus lebih rendah yaitu sebesar 1,31 ng/L (Sarihati dan Dhyana Putri, 2020). Maka

dari itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun kenikir sebagai antiinflamasi menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Dengan metode ini dapat diketahui afinitas ikatan ligan uji serta interaksi yang terjadi sehingga dapat diprediksi potensi senyawa dalam ekstrak etanol daun kenikir sebagai antiinflamasi pada tikus wistar jantan.

## 2. BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan antara lain reseptor *human interleukin-6* (PDB ID: 1ALU) dan struktur 3D dari senyawa ekstrak etanol pada daun kenikir (*kaempferol*, *1-caffeoylquinic acid*, *procyanidin B1*, *kaempferol-7-O-glucoside*, *quercetin-3-O-pentoside*, *katekin*, *quinic acid*, *mono-galloyl glucose*, *quercetin-rhamnosyl-galactoside*, *quercetin-3-glucoside*, *quercetin*), serta senyawa standar kurkumin.

### Alat

Peralatan yang digunakan dalam artikel ini adalah laptop dengan spesifikasi Windows 10 64 bit, *software* Chem3D 16.0, *software* Chemdraw Pro 12.0, *software* Biovia Discovery Studio 2021, *software* Autodocktool 1.5.6, *software* Autodock 4.2.6, dan situs [preadmet.bmdrc.kr](http://preadmet.bmdrc.kr).

### Metode

#### Proses re-docking

Proses validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan *re-docking* ligan alami dengan reseptornya yang bertujuan untuk memastikan parameter *docking* yang digunakan telah valid sehingga dapat digunakan selanjutnya untuk *docking* senyawa uji.

Reseptor yang digunakan merupakan struktur dari molekul reseptor *human interleukin-6*, sebagai target, pada situs database RCSB PDB dengan kode 1ALU dalam format PDB. Reseptor dipreparasi dengan menghapus molekul air, mengoreksi struktur senyawa dan menambahkan muatan Kollman terhadap struktur protein. Reseptor kemudian disimpan sebagai berkas dengan format *.pdbqt*.

Ligan alami yang akan ditambahkan ulang disiapkan dengan mengekstraksi senyawa dari kompleksnya pada reseptor menggunakan Biovia Discovery Studio. Ligan kemudian dipreparasi dengan mengoreksi struktur ligan dan menambahkan muatan Gasteiger. Ligan kemudian disimpan sebagai berkas dengan format *.pdbqt*.

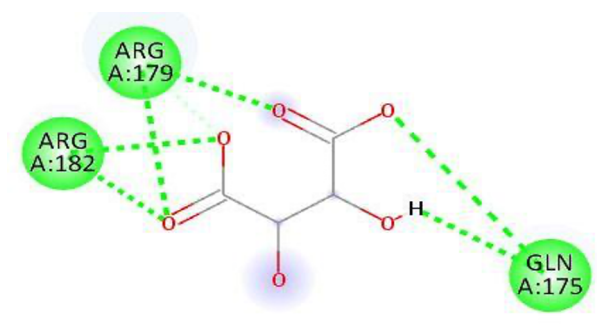
Proses *re-docking* dilakukan dengan menambahkan senyawa ligan terhadap reseptor menggunakan program AutoDock 4.2.6. Parameter grid sebagaimana pada Tabel 1 dan parameter *docking* diatur pada pengaturan default dan nilai genetic algorithm sebesar 50. Validasi metode *docking* dinilai dari nilai RMSD yang diperoleh.

#### *docking* Senyawa Ekstrak Etanol Daun Kenikir dan Senyawa Standar Kurkumin dengan Reseptor Human Interleukin-6

Struktur 3D dari senyawa ekstrak etanol daun kenikir dan struktur kurkumin sebagai senyawa standar disiapkan menggunakan *software* ChemDraw Pro 12.0 serta dioptimasi dengan melakukan proses minimize energy menggunakan *software* Chem3D 16.0.

**TABEL 1:** HASIL VALIDASI METODE *molecular docking*

Ligan Alami	Energi Ikatan Bebas (Kkal/mol)	RMSD (Å)	Konstanta Inhibisi (uM)	Ikatan Hidrogen	Ukuran Grid Box	Koordinat Grid Box
L-Tartaric acid	-4,33	1,410	667,68	ARG179, ARG182, GLN175	40x40x40	x = -7,667 y = -12,743 z = 0,007



**Gambar. 1:** Struktur 2D hasil validasi metode *molecular docking* antara reseptor *human interleukin-6* dengan ligan alami L-Tartaric acid. Ikatan Hidrogen ditandai dengan lingkaran berwarna hijau yang berada disekitar struktur ligan alami

Struktur dari Senyawa Ekstrak Etanol Daun Kenikir dan Senyawa Standar Kurkumin yang sebelumnya telah dioptimasi, Selanjutnya masing masing akan di-*docking* dengan Reseptor Human Interleukin-6. Prosedur untuk *docking* senyawa uji hampir serupa dengan prosedur validasi metode, namun pada proses preparasi grid pengaturan koordinat interaksinya disesuaikan dengan koordinat interaksi reseptor dengan ligan alami, yaitu koordinat yang digunakan ketika dilakukan validasi metode.

Sehingga dari proses *docking* didapat hasil dalam bentuk visualisasi 2D dan beberapa informasi seperti nilai energi ikatan, konstanta inhibitor, dan juga ikatan hidrogen yang terjadi antara senyawa dengan reseptor.

#### Pengujian Pre-ADMET

Pengujian pre-ADMET dilakukan menggunakan situs preadmet.bmdrc.kr. Untuk pengujian ADME pertama membuka situs tersebut dan pilih bagian ADME, lalu menggambar struktur dari senyawa yang ingin diketahui ADME nya. Selanjutnya untuk pengujian toksisitas masih menggunakan situs preadmet.bmdrc.kr dan pilih bagian toxicity kemudian menggambar kembali struktur senyawa yang ingin diketahui toksisitasnya.

### 3. HASIL

#### Validasi Metode *molecular docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan *docking* ligan alami dengan reseptornya menggunakan *software* AutoDock Tools 1.5.6. Ikatan antara ligan dengan reseptornya dapat dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh sebesar  $\leq 2 \text{ \AA}$ , yang artinya parameter *docking* yang digunakan telah valid sehingga dapat digunakan selanjutnya untuk *docking* senyawa uji (Muttaqin, dkk., 2019). Proses validasi ini akan menghasilkan beberapa informasi seperti nilai RMSD, konstanta inhibitor, dan ikatan hidrogen seperti yang ditampilkan pada Gambar 3. dan Tabel 1.

#### *docking* Senyawa Ekstrak Etanol Daun Kenikir dan Senyawa Standar Kurkumin dengan Reseptor Human Interleukin-6

*docking* dilakukan antara senyawa ekstrak etanol daun kenikir dan senyawa standar kurkumin dengan menggunakan AutodockTools 4.2.6. Pengaturan koordinat interaksi diatur sama dengan koordinat interaksi reseptor dengan ligan alami. Dari hasil *docking* didapatkan beberapa data seperti energi ikatan dan konstanta inhibisi. Selain itu, dapat diketahui juga ikatan hidrogen yang terjadi antara senyawa dengan reseptor dengan menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2021. Hasil tersebut ditunjukkan dalam Tabel 2. Setelah itu didapatkan 4 senyawa terbaik dari senyawa ekstrak etanol daun kenikir seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

#### Hasil Pengujian Pre-Admet

Setelah dilakukan proses *docking*, selanjutnya dilakukan pengujian dengan Pre-admet (Tabel. 3).

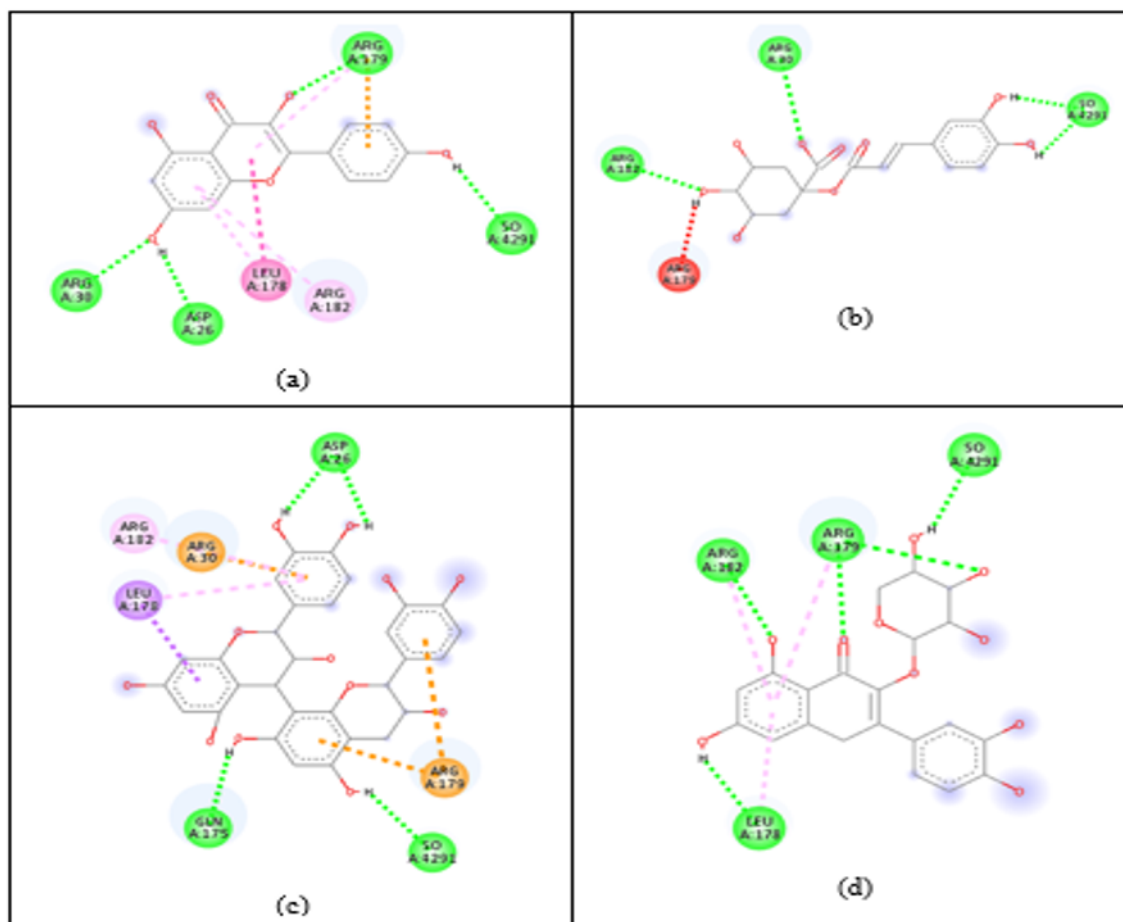
### 4. PEMBAHASAN

Senyawa obat baru dikatakan berpotensi apabila memiliki afinitas yang tinggi. Afinitas yaitu kemampuan ligan (senyawa obat) untuk berikatan dengan reseptor. Afinitas ligan-reseptor sendiri dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu jumlah ikatan hidrogen, residu asam amino, energi bebas ikatan (G), dan konstanta inhibisi (Ki) (Arwansyah dkk, 2014).

Semakin banyak ikatan hidrogen menandakan ikatan yang terbentuk semakin kuat. Selain jumlah ikatan hidrogen, adanya kesamaan ikatan hidrogen menjadi faktor penting. Apabila ikatan hidrogen yang dihasilkan oleh senyawa uji sama dengan ikatan yang terbentuk antara ligan alami-reseptor, hal tersebut menandakan senyawa uji mampu menghambat aktivitas protein target dengan menggantikan posisi ligan alami (Forlemu, 2016). Berdasarkan hasil *docking*, ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan alami-reseptor, yaitu ARG179, ARG182, dan GLN175. Senyawa uji yang memiliki kesamaan ikatan hidrogen yaitu C1 (Kaempferol), C2 (1-

**TABEL 2:** HASIL *docking* SENYAWA UJI DAN SENYAWA STANDAR DENGAN RESEPTOR

Senyawa	Energi Ikatan Bebas (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Ikatan Hidrogen
Standar (Kurkumin)	-5,16	166,39	GLN 175, ARG 182, ARG 179
C1 (Kaempferol)	-5,29	133,31	ARG 30, ASP 26, ARG 179
C2 (1-Caffeoylquinic acid)	-6,02	ARG 182, ARG 30	
C3 (Procyanidin B1)	-5,38	114,24	ASP 26, GLN 175
C4 (Kaempferol-7-O-glucoside)	-4,29	716,67	GLN 175, ARG 182
C5 (Quercetin-3-O-pentoside)	-5,46	99,50	LEU 178, ARG 182, ARG 179
C6 (Katekin)	-4,59	431,97	ARG 30, GLU 23, LEU 19, LYS 27
C7 (Monogalloyl glucose)	-3,70	1,93	ASP 26, GLU 23
C8 (Quercetin)	-4,46	538,73	SER 22, ARG 30, LYS 27, GLU 23
C9 (Quercetin-3-glucoside)	-4,36	639,93	GLU 23, ASP 26, ARG 30, LYS 27
C10 (Quercetin-rhamnosyl- galactoside)	-2,29	21,11	ASP 26, LYS 27
C11 (Quinic acid)	-2,57	13,14	ARG 30, LYS 27



**Gambar. 2:** Struktur 2D hasil *molecular docking* antara reseptor *human interleukin-6* dengan 4 senyawa terbaik dari senyawa ekstrak etanol daun kenikir. (a) kaempferol, (b) 1-caffeoylquinic acid, (c) procyanidin B1, (d) quercetin-3-O-pentoside

**TABEL 3: HASIL PRE-ADMET**

Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme				Toksistas
	HIA (%)	CaCo-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB	Inhibisi CYP2C19	Inhibisi CYP2C9	Inhibisi CYP2D6	Inhibisi CYP3A4	Ames test
Ligan alami	18.451472	0.814036	27.9	0.246	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Non Inhibitor	Mutagen
Senyawa Standar	91.960459	20.9191	61.09	0.0728	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Mutagen
C1	79.439289	9.57744	89.6	0.286	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C2	20.429530	18.2965	42.09	0.035	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C3	19.510403	13.6793	100	0.064	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Mutagen
C4	22.808860	14.1435	65.43	0.033	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C5	22.624249	6.60347	61.95	0.0348	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Mutagen
C6	66.707957	0.656902	100	0.428	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C7	12.180835	7.06491	35.06	0.037	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C8	69.174008	13.2434	97.48	0.3736	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Mutagen
C9	12.255885	9.43679	44.41	0.0309	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Mutagen
C10	2.861574	10.867	45.88	0.0285	Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Mutagen
C11	20.286936	8.27242	6.59	0.037	Non Inhibitor	Inhibitor	Non Inhibitor	Non Inhibitor	Mutagen

Caffeoylquinic acid, C3 (Procyanidin B1), C4 (Kaempferol-7-O-glucoside), dan C5 (Quercetin-3-O-pentoside).

Selain itu, energi ikatan bebas (G) dan konstanta inhibisi (Ki) juga menjadi parameter kualitas ikatan yang terbentuk. Energi ikatan bebas (G) merupakan energi yang dibutuhkan untuk terbentuknya ikatan tersebut. Semakin rendah nilai G, maka ikatan yang terbentuk semakin spontan. Konstanta inhibisi (Ki) sendiri berbanding terbalik dengan energi torsional. Semakin kecil Ki, maka energi torsional semakin meningkat dan ikatan yang terbentuk pun semakin stabil. Oleh karena itu, G dan Ki menggambarkan spontanitas dan stabilitas ikatan yang terbentuk (Noviardi dan Fachrurrazie, 2015). Senyawa uji yang memiliki nilai G dan Ki lebih kecil dari ligan alami dan senyawa standar (kurkumin), yaitu C1, C2, C3, dan C5. Nilai G; Ki senyawa uji tersebut, yaitu berturut-turut (-5,29 Kkal/mol; 133,31 uM), (-6,02 Kkal/mol; 38,44 uM), (-5,38 Kkal/mol; 114,24 uM), dan (-5,46 Kkal/mol; 99,50 uM). Dimana, nilai G; Ki ligan alami dan senyawa standar yaitu (-4,33 Kkal/mol; 667,68 uM) dan (-5,16 Kkal/mol; 166,39 uM).

Prediksi PreADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Analisis toksistas) penting dalam menilai farmakokinetik molekul kandidat obat. Prediksi absorpsi terdiri dari parameter HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan Caco-2. Parameter (HIA) dapat mengidentifikasi calon obat yang potensial, serta memprediksi rute pemberian dan efektivitasnya (Nunes et al., 2020). Analisis PreADMET mengidentifikasi bahwa dari keempat senyawa uji terbaik (C1, C2, C3, dan C5) C1 memiliki nilai HIA paling tinggi, yaitu 79,45% yang berarti dapat dijadikan calon obat oral karena

na mampu diserap dengan baik oleh usus. Parameter Caco-2 menunjukkan kemampuan permeabilitas suatu senyawa terhadap epitel usus yang digunakan sebagai model untuk pemilihan calon obat jalur administrasi oral (Nunes et al., 2020). Senyawa yang memiliki nilai Caco-2 tertinggi yaitu senyawa uji 2 dengan nilai 18,30 nm/sec. Hal tersebut menunjukkan permeabilitas yang baik, dimana, rentang permeabilitas baik yaitu 4-70 nm/sec (Cheng et al., 2013).

Prediksi absorpsi terdiri dari parameter BBB (*Blood Brain Barrier*) dan PBB (*Plasma Protein Binding*). BBB adalah penghalang fisiologis yang membatasi perjalanan sebagian besar senyawa dari darah ke otak. Permeabilitas BBB merupakan pertimbangan penting untuk senyawa dengan penargetan SSP (Sistem Saraf Pusat). Distribusi obat tergantung terutama pada pengikatannya dalam darah dengan albumin yang bertanggung jawab untuk menentukan paruh obat. Pengikatan ini menunjukkan nilai PBB. Afinitas suatu senyawa dengan protein plasma menentukan ketersediaan hayati dan membantu menentukan dosisnya. Dengan demikian, lebih kuat obat berikatan dengan protein plasma, maka semakin rendah aksi obat (Nisha et al., 2016). Nilai BBB keempat senyawa terbaik (C1, C2, C3, dan C5) berturut-turut yaitu 0,286; 0,035; 0,064; dan 0,0348. Hal ini menunjukkan bahwa hanya C1 yang memiliki nilai BBB yang baik, sedangkan ketiga senyawa lainnya termasuk rendah. Dimana, rentang kategorinya yaitu 0,1-2,0 (baik) dan <0,1 (rendah).

Metabolisme xenobiotik dilakukan oleh keluarga enzim mikrosomal dikenal sebagai sitokrom P450 (CYP450). CYP450 terdiri dari angka anggota yang terlibat dalam metabolisme obat yang berbeda tetapi dua anggota terpenting



adalah CYP3A4 dan CYP2D6. Terlepas dari substrat CYP yang ditindaklanjuti oleh enzim ini, Penghambat CYP meningkatkan konsentrasi obat karena hilangnya fungsi enzim. Dengan demikian, memprediksi interaksi ligan dengan enzim CYP450 dapat memberikan gambaran tentang menjadi substrat atau inhibitor atau keduanya (Nisha et al., 2016). Berdasarkan hasil analisis preadmet, keempat senyawa terbaik menjadi inhibitor untuk CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 dan non inhibitor untuk CYP2D6.

Prediksi toksisitas dilakukan dengan melihat parameter ames test. Tes Ames adalah metode sederhana yang memeriksa potensi mutagenik suatu senyawa terhadap strain *Salmonella typhimurium* (Ames et al., 1972). Dari keempat senyawa terbaik, C1 dan C2 menunjukkan sifat mutagenik, sedangkan C3 dan C5 non mutagenik.

## 5. KESIMPULAN

Senyawa dalam ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus*) memiliki potensi inhibitor terhadap IL-6. Berdasarkan hasil docking, didapatkan empat senyawa terbaik, yaitu C1, C2, C3, dan C5. Keempat senyawa tersebut memiliki nilai  $\Delta G$  dan Ki yang lebih baik dibandingkan ligan alami. Hasil Pre-ADMET keempat senyawa tersebut memiliki daya adsorpsi yang baik sehingga dapat dipertimbangkan dalam pembuatan sediaan rute oral. Hasil ames test menunjukkan bahwa C1 dan C2 bersifat mutagenik, sedangkan C3 dan C4 non mutagenik.

## 6. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Program Studi Farmasi UNPAD dan seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penelitian dan penulisan karya tulis ilmiah ini.

## 7. DAFTAR PUSTAKA

Ames, B. N., Gurney, E. G., Miller, J. A., Bartsch, H. 1972. Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69(11), 3128-3132.

Arwansyah, A., Ambarsari, L., Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11-19.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L. 2017. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. Vol. 9(6): 7204–7218.

Cheng, J., Palva, A.M., de Vos, W.M., dan Satokari, R. 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 358: 323-46.

Forlemu, N., Watkins, P., Sloop, J. 2016. Molecular docking of selective binding affinity of sulfonamide derivatives as potential antimalarial agents targeting the glycolytic enzymes: GAPDH, Aldolase and TPI. *Open Journal of Biophysics*, 7(1), 41-57.

Gabay, C. 2006. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. Vol. 8(2): 1-6. Harvard Health Publishing, 2020. Understanding acute and chronic inflammation. Tersedia online di [https://www.health.harvard.edu/staying-](https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-acute-and-chronic-inflammation)

[healthy/understanding-acute-and-chronic-inflammation](https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-acute-and-chronic-inflammation) [Diakses pada tanggal 10 April 2021].

Kopf, M., Baumann, H., Freer, G., Freudenberg, M., Lamers, M., Kishimoto, T., Zinkernagel, R., Bluethmann, H., dan Köhler, G. 2006. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*. Vol. 368(6469): 339-342.

Mulé, J. J., Custer, M. C., Travis, W. D., dan Rosenberg, S. A. 1992. Cellular mechanisms of the antitumor activity of recombinant IL-6 in mice. *J Immunol*. Vol. 148(8):2622-2629.

Muttaqin, F.Z., Ismail, H., Muhammad, H.N., 2019. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2- pada Kanker Leukimia. *Pharmacoscript*. Vol 2(2) : 131-151

Nisha, C. M., Kumar, A., Vimal, A., Bai, B. M., Pal, D., Kumar, A. 2016. Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 65, 100-107.

Noviardi, H., Fachrurrazie, F. 2015. Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 65-73.

Nunes, A. M. V., de Andrade, F. D. C. P., Filgueiras, L. A., de Carvalho Maia, O. A., Cunha, R. L., Rodezno, S. V., Maia, F., Martins, L. N. A., Carvalho, A., Mendes, A. N. 2020. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis?. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 80, 103470.

Rahman, H. A., Saari, N., Abas, F., Ismail, A., Mumtaz, W. M., dan Hamid, A. A. 2017. Anti-obesity and antioxidant activities of selected medicinal plants and phytochemical profiling of bioactive compounds. *International Journal of Food Properties*. Vol. 20(11): 2616-2629.

Sarihati, I. G. A. D., dan Dhyana Putri, I. G. A. S. 2020. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap Kadar Glutathion Dan Interleukin 6 Serum Tikus Wistar Jantan yang Diberi Pakan Tinggi Kolesterol. *Jurnal Kesehatan*. Vol. 11(1): 77-85.

Stone, W. L., Basit, H., dan Burns, B. 2020. Pathology, Inflammation. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/> [Diakses pada tanggal 29 Mei 2021]