

**PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF KELOR (*Moringa oleifera*)
SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ARTRITIS REUMATOID
DENGAN ANALISIS DOCKING MOLEKULER**



Oleh:
Isnur Wahyuningsih
26206199A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024

**PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF KELOR (*Moringa oleifera*)
SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ARTRITIS REUMATOID
DENGAN ANALISIS DOCKING MOLEKULER**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh :
Isnur Wahyuningsih
26206199A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

***PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF KELOR (*Moringa oleifera*) SEBAGAI
KANDIDAT TERAPI ARTRITIS REUMATOID DENGAN ANALISIS
DOCKING MOLEKULER***

Oleh :
Isnur Wahyuningsih
26206199A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 22 Juli 2024

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. apt. Iswandi, M.Farm.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D

Penguji :

1. Dr. apt. Gunawa Pamudji Widodo. M.Si
2. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 21 Juni 2024



Isnur Wahyuningsih

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ هَذَا الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

Motto :

“Allah membawamu sejauh ini untuk menjadi orang yang hebat”
Alhamdulillah rabbil ‘alamiin, puji syukur hamba haturkan kehadiran Allah SWT atas ridha dan rahmat-Nya yang telah memberi kelancaran dan menjadikan hamba manusia yang kuat, sabar, dan selalu bersyukur terhadap apa yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidup saya, kepada :

- ❖ Diri saya sendiri yang telah mampu bertahan untuk menyelesaikan skripsi ini dan keluarga saya, terkhususnya pada ibu saya, Ibu Misiyem yang sudah menemani dan memberi dukungan dari nol hingga hari ini. Doa dan kasih sayang yang tulus menjadikan saya manusia yang tangguh dan jujur. Tidak lupa kepada kakak – kakak saya Sugeng dan Ayu Bayu Siwi yang ikut membantu memberikan dukungan mental serta finansial.
- ❖ Ibu Rina Herowati dan Ibu Dian Marlina selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam penelitian sehingga skripsi saya dapat selesai tepat waktu. Saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya, tanpa bantuan mereka, mungkin saya selalu di ambang kebingungan.

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF KELOR (*Moringa oleifera*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ARTRITIS REUMATOID DENGAN ANALISIS DOCKING MOLEKULER”** dengan tepat waktu. Shalawat serta salam tetap terlimpahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW. Terima kasih tidak terhingga kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. Apt. Iswandi, M.Farm. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc. Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Apt. Reslely Harjanti, S.Farm., M.Sc. selaku dosen pembimbing akademik atas segala dukungan, bimbingan, dan pengarahannya.
5. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran selama ini.
6. Apt. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia memberikan dukungan, memberi semangat, bertukar pikiran serta semangat sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.
7. Seluruh dosen Universitas Setia Budi, terkhususkan dosen – dosen Fakultas Farmasi.
8. Keluarga saya terutama Ibu, dan Kakak yang selalu mendoakan, memberi dukungan dan semangat tiada henti kepada saya, serta selalu menjadi pendorong utama saya untuk bangkit.
9. AP, sahabat, dan semua pihak yang membantu penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan, kecukupan, kesehatan, dan mudah – mudahan kita semua tergolong orang yang mendapat ridho-Nya. Aamiin.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan dalam upaya

penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap apa yang telah tertuang dalam tulisan naskah ini akan bermanfaat bagi banyak pihak.

Surakarta, 21 Juni 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Isnur Wahyuningsih', written in a cursive style.

Isnur Wahyuningsih

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
A. Arthritis Reumatoid	5
1. Penyakit Arthritis Reumatoid	5
2. Patogenesis	7
3. Terapi Arthritis Reumatoid	8
B. Tanaman Kelor	9
1. Morfologi Kelor	9
2. Kandungan Senyawa	10
C. Protein Target	12
1. JAK3 (Janus kinase 3)	12
2. TNF- α Converting Enzym (TACE)	14
3. Prostaglandin E Syntase 1	15
D. Analisis Docking Molekuler	16
1. Software	17
2. Webserver	18

	E. Prediksi Farmakokinetik	19
	F. Landasan Teori.....	20
	G. Keterangan Empiris.....	21
BAB III	METODE PENELITIAN.....	22
	A. Populasi dan Sampel	22
	B. Variabel Penelitian.....	22
	1. Identifikasi Variabel Utama.....	22
	2. Klasifikasi Variabel Utama.....	22
	3. Definisi Operasional Variabel utama.....	22
	C. Alat dan Bahan.....	23
	1. Alat.....	23
	2. Bahan	23
	D. Cara Kerja	24
	1. Skrining Ligan Uji	24
	2. Penyiapan ligan uji.....	24
	3. Penyiapan struktur molekul	24
	4. Validasi metode	25
	5. Proses Docking	26
	6. Prediksi profil ADME.....	28
	E. Analisis Hasil Docking Molekuler.....	29
	1. Validasi	29
	2. Energi ikatan.....	29
	3. Model Interaksi.....	29
	4. Korelasi Energi Bebas dan Persentase Kesamaan Residu Asam Amino	29
	5. Prediksi Profil ADME	29
	F. Skema Penelitian.....	30
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
	A. Penyiapan Ligan Uji	31
	1. Skrining ligan uji	31
	2. Pengunduhan ligan uji	31
	3. Preparasi ligan uji	31
	B. Penyiapan Protein Target.....	31
	1. Pengunduhan protein target	31
	2. Preparasi protein target	32
	C. Validasi Metode	33
	D. Energy Binding Ligand Uji.....	34
	1. Tanaman Kelor (Moringa oleifera).....	34
	E. Asam Amino	36
	1. Tanaman Kelor (Moringa oleifera).....	36
	F. Korelasi ΔG binding dan Persentase Asam Amino	59
	1. Prediksi ADME.....	62
BAB V	KESIMPULAN	69
	A. Kesimpulan	69

B. Keterbatasan penelitian.....	69
C. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Senyawa Pada Tanaman Kelor	11
2. Protein target terpilih	32
3. RMSD hasil kristalografi dengan hasil <i>re-docking</i>	33
4. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target AR	34
5. Hasil interaksi asam amino ligand asli 3kme dengan ligan uji.....	36
6. Hasil interaksi asam amino ligand asli 3lxx dan ligan uji	44
7. Hasil interaksi asam amino ligand asli 4wab dan ligan uji.....	52
8. Ringkasan ΔG <i>binding</i> dan persentase asam amino	59
9. Hasil prediksi fisikokimia senyawa tanaman kelor	63
10. Hasil prediksi absorpsi senyawa tanaman kelor	63
11. Hasil prediksi distribusi dan ekskresi senyawa tanaman kelor	66
12. Hasil prediksi metabolisme senyawa tanaman kelor	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Patofisiologi Arthritis Reumatoid.....	6
2. Skema Patogenesis Arthritis Reumatoid	7
3. Tanaman Kelor	10
4. Interaksi JAK3 dengan <i>Native Ligand</i>	13
5. Interaksi TACE dengan <i>Native Ligand</i>	14
6. Interaksi mPGES1 dnegan <i>Native Ligand</i>	16
7. Skema Penelitian	30
8. <i>Native ligand</i> TACE dan ligan uji Niazimin A	49
9. <i>Native ligand</i> TACE dan ligan uji Niazicinin A.....	41
10. <i>Native ligand</i> TACE dan ligan uji Apigenin.....	42
11. <i>Native ligand</i> TACE dan ligan uji <i>caffeic acid</i>	43
12. <i>Native ligand</i> JAK3 dan ligan uji Niazimicin A	47
13. <i>Native ligand</i> JAK3 dan ligan uji <i>Epicatechin</i>	49
14. <i>Native ligand</i> Jak3 dan ligan uji <i>Isorhamnetin</i>	50
15. <i>Native ligand</i> JAK3 dan ligan uji <i>Caffeoylquinic acid</i>	51
16. <i>Native ligand</i> mPGES1 dan ligan uji <i>Ellagic acid</i>	55
17. <i>Native ligand</i> mPGES1 dan ligan uji Apigenin.....	56
18. <i>Native ligand</i> mPGES1 dan ligan uji <i>Isorhamnetin</i>	57
19. <i>Native ligand</i> mPGES1 dan ligan uji <i>Moringyne</i>	58
20. Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan persentase asam amino (3kme).....	60
21. Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan persentase asam amino (3lxx)	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Pengunduhan protein target dengan RCSB PDB.....	75
2. Identifikasi senyawa tanaman kelor dengan KNApSack	75
3. Identifikasi canonical SMILES pada PubChem	75
4. Penggambaran struktur dan optimasi dengan MarvinSketch	76
5. Proses <i>Docking</i> dengan PLANTS	76
6. Metode validasi dengan YASARA.....	76
7. Visualisasi dengan PyMOL	77
8. Visualisasi dengan LigPlot+	77
9. Prediksi farmakokinetik dengan ADMETLab 2.0	77
10. Binding pocket ligan uji terhadap 3kme.....	78
11. Binding pocket ligan uji terhadap 3lzk	79
12. Binding pocket ligan uji terhadap 4wab.....	80

ABSTRAK

ISNUR WAHYUNINGSIH, 2023, PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF KELOR (*Moringa oleifera*) SEBAGAI KANDIDAT TERAPI ARTRITIS REUMATOID DENGAN ANALISIS DOCKING MOLEKULER, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D

Artritis reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi autoimun yang menyerang jaringan persendian. Tanaman kelor memiliki kandungan senyawa flavonoid yang diprediksi memiliki khasiat antiinflamasi. Tujuan penelitian untuk mengetahui prediksi pola interaksi serta profil farmakokinetik dari senyawa-senyawa yang terkandung pada tanaman kelor.

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode analisis docking molekuler dengan 20 kandungan senyawa kimia pada tanaman kelor dan makromolekul target artritis reumatoid (JAK3, TACE, dan mPGES1). Pengumpulan data senyawa tanaman dengan KNApSAcK. Identifikasi protein target menggunakan KEGG pathway, RCSB PDB, dan jurnal. Parameter dari analisis docking molekuler berupa pola interaksi, kesamaan asam amino, dan binding pocket. Parameter prediksi profil farmakokinetik berupa absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa dari tanaman kelor memiliki pola interaksi dan afinitas (≤ -70), kesamaan asam amino, serta binding pocket terhadap protein target AR. Senyawa niazinin, niazimicin A, niazimin A, niazicin A, niazicinin A, *ellagic acid*, niazidin, *epicatechin*, *myricetin*, apigenin, kaemferol, *quercetin*, *rhamnetin*, *isorhamnetin*, *caffeic acid*, *caffeoylquinic acid*, dan *moringyne* dari tanaman kelor memiliki asam amino Leu348 dan Gly249 terhadap protein TACE. Senyawa kimia niazimicin A, *epicatechin*, *isorhamnetin*, *caffeoylquinic acid*, dan *moringyne* dari tanaman kelor memiliki asam amino Glu903 dan Leu905 terhadap protein JAK3. Tidak ada satupun senyawa dari tanaman kelor yang memiliki pola interaksi yang baik terhadap protein mPGES1. Prediksi profil farmakokinetik pada penelitian ini diperoleh senyawa kimia *caffeic acid*, apigenin, *caffeoylquinic acid*, *niazinin*, dan niazimicin A dari tanaman kelor diprediksi memiliki profil farmakokinetik yang baik jika dilihat pada parameter fisikokimia, absorbs, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dan semua senyawa tidak memiliki kemampuan untuk menembus sawar darah otak serta tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim sitokrom P450.

Kata kunci: Artritis reumatoid, Kelor, *Docking*, ADME

ABSTRACT

ISNUR WAHYUNINGSIH, 2023, PREDICTION OF MORINGA BIOACTIVE COMPOUNDS (*Moringa oleifera*) AS CANDIDATES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY WITH *DOCKING MOLEKULER* ANALYSIS, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITAS SETIA BUDI. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D

Rheumatoid arthritis (AR) is an autoimmune inflammatory disease that attacks joint tissue. Moringa plants are predicted to have anti-inflammatory properties. Flavonoid compounds in Moringa plants are believed to have anti-inflammatory activity. The purpose of the study was to determine the prediction of interaction patterns and pharmacokinetic profiles of compounds contained in Moringa plants.

This study was conducted using molecular docking analysis method with 20 chemical compounds in moringa plants and macromolecules targeting rheumatoid arthritis (JAK3, TACE, and mPGES1). Data collection of plant compounds with KNApSACk. Target protein identification using KEGG pathway, RCSB PDB, and journal. The parameters of the molecular docking analysis are interaction patterns, amino acid similarities, and binding pockets. Pharmacokinetic profile prediction parameters in the form of absorption, distribution, metabolism, and excretion.

The results showed that compounds from the moringa plant had interaction patterns and affinities (≤ -70), amino acid similarity, and binding pockets to the AR target protein. Niazinin, niazimicin A, niazimin A, niazicinin A, ellagic acid, niazidin, epicatechin, myricetin, apigenin, kaemferol, quercetin, rhamnetin, isorhamnetin, caffeic acid, caffeoylquinic acid, and moringyne from moringa plants have amino acids Leu348 and Gly249 against TACE proteins. The chemical compounds niazimicin A, epicatechin, isorhamnetin, caffeoylquinic acid, and moringyne from the moringa plant have amino acids Glu903 and Leu905 against the JAK3 protein. None of the compounds from the moringa plant had a good interaction pattern with the mPGES1 protein. The prediction of the pharmacokinetic profile in this study was obtained from the chemical compounds caffeic acid, apigenin, caffeoylquinic acid, niazinin, and niazimicin A from moringa plants are predicted to have a good pharmacokinetic profile when viewed in physicochemical, absorbs, distribution, metabolism, and excretion parameters and all compounds do not have the ability to penetrate the blood-brain barrier and do not have inhibitory activity against cytochrome P450 enzymes.

Key words: Rheumatoid arthritis, Moringa, Docking, ADME

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AR	Arthritis reumatoid
MTX	Methotrexate
WHO	<i>World Health Organization</i>
IL-6	Interleukin 6
IL-1 β	Interleukin 1 β
JAK	Janus kinase
GC	Glukokortikoid
NSAID	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory</i>
Zn	<i>Zink</i>
ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi
AKT	<i>Serin/treonin kinase</i>
CFA	<i>Complete Freund's Adjuvant</i>
MMP	<i>Matriks metalloproteinase</i>
APC	<i>Antigen presenting cells</i>
CD4+	<i>Cluster of differential 4</i>
NF - κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>
FLS	<i>Fibroblast-like synoviocytes</i>
PLANTS	<i>Protein-Ligand ANT System</i>
mPGES-1	<i>Prostaglandin E Synthase 1</i>
PGH2	Prostaglandin H2
PGE2	Prostaglandin E2
NFAT	Sel T teraktivasi
TACE	<i>TNF-α Converting Enzym</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis faktor α</i>
JAK 3	Janus kinase 3
DC	Dendritic cell
MAPEG	Metabolism <i>eicosamoid</i> dan <i>glutation</i>
PGE	Prostaglandin E
GSH	Glutation
TMi4	4 heliks transmembran
LTC4	<i>Leukotrien C4</i>
FLAP	Protein pengaktif 5-LO
CREB	<i>cAMP response element - binding protein</i>
NFAT	Sel T teraktivasi

CMD	Command prompt
NIH	National Institutes of Health
HIA	Human Intestinal Absorption
BBB	Brain Blood Barrier
ACO	<i>Ant Colony Optimatization</i>
CYP	<i>sitokrom0450</i>
Caco-2	<i>Epitel Caco-2</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
PPB	Plasma Protein Binding
VD	Volum Distribution
T1/2	waktu paruh
CL	klirens
Log P	Koefisien partisi
Log D	Koefisien distribusi
Log S	Kelarutan
Pgp	P-Glycoprotein

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Arthritis reumatoid (AR) merupakan suatu kondisi nyeri yang disebabkan oleh peradangan atau inflamasi pada persendian, menyebabkan pembengkakan, kekakuan, dan kerusakan pada persendian. Inflamasi ditandai dengan pembentukan pannus atau pembentukan jaringan abnormal pada persendian, menyebabkan hiperplasia (meningkatnya jumlah sel pada proses mitosis) pada sel-sel sinovium. *World Health Organization* (WHO) melaporkan sebanyak 18 juta orang di seluruh dunia menderita arthritis reumatoid pada tahun 2019. Sekitar 70% penderita arthritis reumatoid adalah wanita dengan 55% berusia lebih dari 55 tahun. Prevalensi arthritis reumatoid meningkat di Indonesia, dengan perkiraan bahwa penyakit ini menyerang sekitar 7,3% populasi.

Estimasi prevalensi AR untuk negara dengan pendapatan rendah dan menengah berdasarkan meta-analisis adalah di Asia Tenggara sebesar 0,4%, Mediterania Timur sebesar 0,37%, Eropa sebesar 0,62%, dan Amerika sebesar 1,25%. Prevalensi pada laki-laki lebih rendah yaitu 0,16% dibandingkan wanita yaitu 0,75% dan dinyatakan signifikan secara statistik. Sekitar 2,6 juta laki-laki dan 12,21 juta wanita menderita AR pada tahun 2000 kemudian meningkat menjadi 3,16 juta laki-laki dan 14,87 juta wanita yang menderita AR pada tahun 2010 (Rudan *et al.*, 2015).

Tujuan utama pengobatan AR adalah untuk mengontrol aktivitas penyakit dengan tidak adanya tanda dan gejala aktivitas inflamasi yang bermakna. *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) memiliki potensi untuk mengurangi inflamasi, mengurangi tanda dan gejala pada sendi yaitu nyeri, bengkak, dan kaku pada sendi, menghentikan kerusakan sendi lebih lanjut, mempertahankan integritas dan fungsi sendi sehingga dapat meningkatkan produktivitas dan kualitas hidup penderita.

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD) merupakan terapi lini pertama yang memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi. Biologik DMARD misalnya inhibitor TNF atau inhibitor IL-6, serta DMARD sintetik misalnya inhibitor Janus kinase (JAK) yang menargetkan sel imun spesifik, sitokin, atau jalur pro-inflamasi. Obat anti inflamasi seperti

NSAID dan glukokortikoid (GC) juga digunakan dalam tatalaksana penanganan AR namun tidak boleh digunakan sebagai monoterapi karena tidak dapat mengurangi aktivitas penyakit.

Terapi pada AR dapat dilakukan dengan melihat protein yang bekerja dalam proses pembentukan AR. Terapi dilakukan dengan menghambat mediator inflamasi. Beberapa contoh protein yang terlibat dalam regulasi AR yaitu *Janus kinase 3* (JAK3), *TNF- α converting enzyme* (TACE), dan *Prostaglandin E synthase 1*. Protein tersebut merupakan mediator inflamasi pada AR

Janus Kinase 3 (JAK3) berperan dalam proses inflamasi dan perkembangan penyakit AR dengan pengaktifan sinyal JAK-STAT. JAK3 berperan dalam pengaktifator sinyal sitokin yang terkait dengan AR. Pengaktifan sinyal ini dapat menyebabkan proses inflamasi dan perkembangan penyakit. Sampai saat ini terdapat inhibitor JAK3 yang selektif yaitu Z583 yang dapat menghambat pengaktifan sinyal JAK-STAT (Yin *et al.*, 2022).

TNF- α converting enzyme bertanggung jawab untuk memodifikasi pro TNF α yang terikat membran untuk melepaskan TNF- α yang larut (sTNF- α). *TNF- α converting enzyme* selektif mengkatalisis proteolisis dan bertanggung jawab untuk mengendalikan jumlah TNF- α yang bersirkulasi. Sampai saat ini terdapat dua jenis inhibitor TACE telah disintesis berdasarkan bagian ligasi Zn yaitu inhibitor TACE hidroksamat dan inhibitor TACE non-hidroksamat (Lipsky *et al.*, 2000)

Prostaglandin E Synthase 1 (mPGES1) merupakan jalur siklooxygenase sebagai mediator inflamasi. Beberapa dekade terakhir pengembangan inhibitor mPGES1 meningkat pesat karena kemajuan teknologi, namun hanya sedikit yang dilaporkan aktif secara *in vivo* dan penggunaan klinis. Diperlukan upaya untuk menunjukkan profil farmakologi yang baik untuk meningkatkan keberhasilan uji klinis dan pra klinis pada obat inhibitor mPGES1 (Wang *et al.*, 2021).

Inovasi pengobatan dengan tanaman herbal diperlukan dalam terapi artritis reumatoid untuk mengobati mediator inflamasi artritis reumatoid. Kelor (*Moringa oleifera*) diyakini memiliki potensi pengobatan AR yang masih belum dimanfaatkan secara maksimal. Penelitian yang dilakukan Shamlan (2021) membuktikan bahwa ekstrak daun kelor dan minyak atsiri kelor dapat menurunkan sitokin proinflamasi. Tikus yang diinduksi dengan reagen *Freund's adjuvant* (CFA) menunjukkan tingkat IL-6, IL-1b, dan TNF- α yang signifikan (p

0,05) mengalami penurunan dengan kadar terendah pada kelompok minyak atsiri, disusul kelompok kombinasi minyak atsiri-ekstrak dan kelompok ekstrak daun kelor secara berurutan.

Penemuan obat untuk terapi pengobatan artritis reumatoid sangat diperlukan, akan tetapi banyak kendala yang terjadi dalam pengembangan obat salah satunya efek samping dari obat yang telah ditemukan. Metode *in silico* mampu membantu para peneliti dalam menemukan kandidat senyawa yang poten untuk dijadikan sebagai terapi artritis reumatoid. Penemuan kandidat senyawa tersebut dibantu dengan menggunakan metode *docking* molekuler. *Docking* molekuler adalah salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang mampu memberi gambaran interaksi molekul senyawa dengan protein target dengan memprediksi konformasi dan ikatan energy bebasnya (Forli *et al.*, 2016). Keunggulan dari metode ini yaitu waktu yang digunakan untuk penelitian lebih singkat serta biaya yang digunakan juga lebih murah jika dibandingkan dengan pengujian yang lain seperti uji *in vitro* (Murugan *et al.*, 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi kandungan senyawa kimia pada daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap protein target JAK3, TACE, dan mPGES1. Penelitian dilakukan dengan analisis *docking molekuler* menggunakan software aplikasi PLANTS (*Protein-Ligand ANT System*) serta diprediksi parameter farmakokinetiknya yaitu berupa profil absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari kandungan senyawa kimia pada tanaman kelor terhadap protein target JAK3, TACE, dan mPGES1 dengan menggunakan *webserver* ADMETlab 2.0.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, maka peneliti mengambil suatu rumusan masalah yaitu :

Apa saja senyawa kimia yang terkandung pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki potensi interaksi dengan JAK3, TACE, dan mPGES1?

Bagaimana interaksi senyawa kimia dari tanaman kelor (*Moringa oleifera*) terhadap target molekul JAK3, TACE, dan mPGES1 jika dilakukan analisis *docking molekuler* menggunakan software aplikasi PLANTS?

Bagaimana prediksi profil ADME dari senyawa kimia pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki interaksi dengan JAK3, TACE, dan mPGES1?

C. Tujuan Penelitian

Dari rumusan masalah tersebut dapat diketahui tujuan penelitian ini dilakukan yaitu:

Mengetahui komponen senyawa kimia yang terkandung pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki potensi interaksi dengan JAK3, TACE, dan mPGES1.

Mengetahui interaksi senyawa kimia dari tanaman kelor (*Moringa oleifera*) terhadap JAK3, TACE, dan mPGES1.

Mengetahui hasil prediksi profil ADME dari senyawa kimia pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki interaksi baik terhadap JAK3, TACE, dan mPGES1.

D. Manfaat

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memberi pengetahuan mengenai tanaman kelor yang memiliki potensi sebagai kandidat terapi artritis reumatoid sehingga dapat dikembangkan dengan penelitian selanjutnya. Manfaat lain bagi peneliti adalah peneliti mendapat wawasan dan keterampilan terkait data dan metode penemuan obat dengan analisis *docking molekuler*.