

Potensi Senyawa Bioaktif *Caesalpinia sappan* L. sebagai Antiparasit Intestinal Pada Kejadian Stunting Anak: Studi *In Silico*
(A Bioactive Compound of *Caesalpinia sappan* L. as an Intestinal Antiparasitic Potency in the Incidence of Child Stunting: *In Silico* Study)

Asriningsih Suryandari*, Drestra Ardhana Alfarizqi & Muhammad Rafif Rafsya Al Izza

*Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga

Email: asriningsih.suryandari2@gmail.com

Memasukkan: Oktober 2023, Diterima: Maret 2024

ABSTRACT

Stunting is a chronic malnutrition condition in children under five years old. One of the factors causing stunting is the presence of the *Giardia intestinalis* parasite which can interfere with the absorption of fats and carbohydrates from food digested by the body or called malnutrition. *Giardia intestinalis* antiparasitic drugs circulating in the community today are generally synthetic chemical products. This certainly has an impact on long-term human health, especially children. Therefore, the selection of alternative traditional medicine is a solution to the use of synthetic drugs. In Indonesia, the secang plant is found abundantly and empirically has the potential to be used as an antiparasitic. The purpose of this study was to determine the potential of the active compound *C. sappan* L. as a drug candidate according to Lipinski, the effect of *C. sappan* L. compounds on fructose 1,6 biphosphate aldolase protein on stunting, and the effectiveness of brazilein and metronidazole against giardiasis infection. This research method is an *in silico* test with a molecular docking method on the active compounds of *C. sappan* L. and their interaction with fructose 1.6 biphosphat aldolase protein. Pharmacodynamic physicochemical data from the active compounds of brazilein obtained the value of proton donors and proton recipients fulfill Lipinski's rule, where according to Lipinski's rule a maximum of five proton donors and ten proton recipients. Thus, the molecular weight is less than 500 and the molar refraction is in the range of 30-120. Brazilein compound inhibit protein 1,6 biphosphates by binding to 8 amino acid residues (Ser 213, Ser 212, Val 254, Asn 253, Asp 255, Asp 83, Arg 259, His 178) so that the activity of fructose 1,6 biphosphates decreases and has potential as a preventive and curative agent against stunting.

Keywords: malnutrition, sappanchalcones, secang, drug, natural

ABSTRAK

Stunting merupakan kondisi malnutrisi kronis pada anak balita (bawah lima tahun). Faktor penyebab stunting salah satunya disebabkan oleh adanya parasit *Giardia intestinalis* yang dapat mengganggu penyerapan lemak dan karbohidrat dari makanan yang dicerna oleh tubuh atau disebut dengan malnutrisi. Obat antiparasit *Giardia intestinalis* yang beredar di masyarakat saat ini umumnya merupakan produk sintetis bahan kimia. Hal ini tentu berdampak pada jangka panjang kesehatan manusia, terutama anak-anak. Oleh karena itu pemilihan alternatif obat tradisional menjadi solusi penggunaan obat sintetis. Di Indonesia, tanaman secang ditemukan melimpah dan secara empiris berpotensi dapat digunakan sebagai antiparasit. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui potensi senyawa aktif *C. sappan* L. sebagai kandidat obat menurut Lipinski, pengaruh senyawa aktif *C. sappan* L. terhadap protein fruktosa 1,6 bifosfat aldolase pada stunting serta efektivitas interaksi senyawa brazilein dan metrodinazol terhadap infeksi giardiasis. Metode penelitian ini adalah uji *in silico* dengan metode molecular docking terhadap senyawa aktif *C. sappan* L. dan interaksinya terhadap protein fruktosa 1.6 bifosfat aldolase. Data fisikokimia farmakodinamik dari senyawa aktif brazilein diperoleh nilai donor proton dan penerima proton memenuhi aturan Lipinski, dimana menurut aturan Lipinski maksimal lima donor proton dan sepuluh penerima proton. Kemudian bobot molekul kurang 500 dan refraksi molar berada pada rentang 30- 120. Senyawa brazilein menghambat protein 1,6 biofosfat dengan berikatan pada 8 residu asam amino (Ser 213, Ser 212, Val 254, Asn 253, Asp 255, Asp 83, Arg 259, His 178) sehingga aktivitas fruktose 1,6 biofosfat menurun dan berpotensi sebagai agen preventif dan kuratif terhadap stunting.

Kata Kunci: malnutrisi, sappanchalcones, secang, obat, alami

PENDAHULUAN

Stunting merupakan kondisi malnutrisi kronis pada anak balita (bawah lima tahun). Dalam patofisiologi stunting, inflamasi berperan penting dengan menginduksi resistensi *growth hormone* (GH), meningkatkan kebutuhan nutrisi tubuh dan anemia (Kurniawati 2021). Stunting mengakibatkan terganggunya pertumbuhan pada anak untuk mencapai potensi pertumbuhan linier. Hal tersebut bisa dipicu oleh adanya makanan yang sudah terkontaminasi oleh mikroba patogen dan masuk ke saluran pencernaan yang memicu ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus. Data stunting di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi stunting secara nasional terjadi peningkatan dari 35,6% (tahun 2010) menjadi 37,2% (tahun 2013) dan menjadi 30,8% (tahun 2018) (Kemenkes RI 2018). Hingga saat ini kasus stunting menjadi fokus perhatian pemerintah hingga tahun 2023 ini.

Faktor penyebab stunting salah satunya disebabkan oleh adanya parasit *Giardia intestinalis* yang dapat mengganggu penyerapan lemak dan karbohidrat dari makanan yang dicerna oleh tubuh atau disebut dengan malnutrisi. Malnutrisi yang berkepanjangan akan berujung pada kondisi stunting. Parasit *Giardia intestinalis* merupakan organisme protozoa berflagel penyebab penyakit diare akut atau kronis pada pencernaan manusia. *Giardia intestinalis* menjadi vektor penyebab malnutrisi yang berujung pada kejadian stunting. World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa 200 juta orang akan terinfeksi *Giardia intestinalis* setiap tahunnya dengan tingkat prevalensi giardiasis yang bervariasi sekitar 4-42%. Tingkat prevalensi pada negara berkembang prevalensinya 20-30% (Robertson 2008). Sehingga diperlukan senyawa aktif sebagai anti-parasit yang diperlukan untuk menekan inflamasi akut pada pencernaan anak.

Infeksi parasit gastrointestinal memicu berkurangnya nafsu makan dan mempengaruhi kontrol neuroendokrin. Sel enteroendokrin menginduksi perluasan sitokin kemudian mengubah ekspresi reseptor rasa dan pelepasan hormon rasa kenyang (Shea 2017). Dalam patofisiologi stunting, inflamasi yang berkepanjangan berperan menginduksi resistensi hormon pertumbuhan, peningkatan kebutuhan nutrisi tubuh dan anemia

(Putra dkk. 2021). Protein fructose 1.6 bifosfat aldolase *Giardia intestinalis* merupakan protein inhibitor penyebab stunting. Melalui penghambatan protein tersebut dapat menekan penyebab infeksi giardiasis pada manusia.

Obat antiparasit *Giardia intestinalis* yang beredar di masyarakat saat ini umumnya merupakan produk sintetis bahan kimia dan mengandung antibiotik. Hal ini tentu berdampak pada jangka panjang kesehatan manusia, terutama anak-anak. Penggunaan obat antiparasit mengandung antibiotik yang dapat memicu alergi dan resistensi terhadap mikroorganisme tertentu. Oleh karena itu pemilihan alternatif obat tradisional menjadi solusi penggunaan obat sintetis. Tren masyarakat saat ini perlahan beralih ke tanaman tradisional karena mereka mempercayai bahwa tanaman tradisional cenderung lebih aman. Tanaman herbal merupakan tanaman yang diketahui banyak mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder dan juga berupa minyak esensial yang kemudian dapat dijadikan sebagai obat herbal ataupun suatu produk yang berfungsi sebagai larvasida alami.

Penelitian mengenai obat dalam industri farmasi semakin berkembang, diantaranya menggunakan pemodelan molekuler untuk mempelajari hubungan struktur dan aktivitas suatu obat (Hughes 2011). Pemodelan tersebut menguji sifat farmakodinamik mencakup potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas suatu obat dan juga menguji sifat farmakokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADME)) (Lipinski 2012). Sifat-sifat yang tidak diinginkan pada senyawa akan menyebabkan kegagalan dalam pengembangan obat. Pada penelitian ini, senyawa aktif dari *Caesalpinia sappan* L. dianalisis sifat ADME berdasarkan bioavailabilitas secara oral, volume distribusi, penyerapan ke saluran pencernaan, dan evaluasi protein ikat plasma.

Di Indonesia, tanaman secang ditemukan melimpah dan secara empiris berpotensi dapat digunakan sebagai antiparasit. Secang merupakan salah satu jenis tanaman kayu yang termasuk dalam Famili Caesalpiniaceae dengan nama ilmiah *Caesalpinia sappan* L. Secang (*Caesalpinia sappan* L.) merupakan salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan terutama bagian kulit kayu ulin sebagai pewarna.

Tanaman secang diketahui dapat mengurangi proliferasi sel kanker usus dengan kandungan

senyawa Protosappanin B yang terkandung di dalamnya. Kandungan fraksi protein dalam secang diketahui mampu menunjukkan aktivitas imunostimulan (stimulasi sistem kekebalan tubuh) dengan meningkatkan sel peritoneal (Shrishailappa *et al.* 2004). Tanaman secang (*C. sappan* L.) juga bermanfaat menekan penyakit metabolik kronis diantaranya adalah sebagai antiparasit pada organ gastrointestinal (Xihua Yang *et al.* 2015). Terkait dengan aktivitas antiparasit, tanaman secang berpotensi dapat menjadi imunostimulan dan terapi pengobatan antiparasit sehingga akan mengurangi peluang serangan patogen khususnya parasit *Giardia intestinalis*.

Untuk memprediksi aktivitas antiparasit dilakukan uji *in silico* dengan metode *molecular docking*. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya ditemukan bahwa Metode *Molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi interaksi terbaik antara senyawa obat dengan protein. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas suatu senyawa (Hardjono 2013). Berdasarkan solusi penelitian terdahulu, bahwa uji *in silico* memiliki potensi yang besar dalam memprediksi potensi suatu senyawa obat sebelum dilakukan uji *in vivo* maupun *in vitro*.

Berdasarkan deskripsi tersebut, dapat disimpulkan bahwa potensi senyawa aktif dapat diuji menggunakan *in silico* untuk mengetahui interaksi ligan dan reseptor obat. Metode tersebut dapat digunakan untuk mengetahui karakteristik kandidat obat dan aktivitasnya terhadap prediksi penyakit stunting. Maka dari itu, penulis ingin menyajikan informasi terkait Potensi Senyawa Bioaktif *C. sappan* Sebagai Antiparasit Intestinal Pada Kejadian Stunting Anak Secara *In Silico*.

BAHAN DAN CARA KERJA

Protein Fructose-1,6-bisphosphate Aldolase (ID: 2ISV) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) database <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. Struktur brazilein (CID 6453902), brazilin (CID 73384), protosappanin A (CID 128001), protosappanin B (CID 13846689) dan sapphanchalcone (CID: 5319493) diperoleh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Untuk meminimalisir energi menggunakan

perangkat lunak PyRx virtual screening program Open Babel tool. Dengan perangkat lunak PyRx digunakan untuk mengubah file SDF ligan kedalam bentuk file pdb. Dengan menggunakan Discovery Studio Client 4.1. Protein model yang diperoleh dari database yang diperoleh dibersihkan dari molekul air maupun ligan yang berikatan menggunakan perangkat lunak PyRX 0.8.

Protein fructose 1,6 bifosfat aldolase dan masing-masing senyawa bioaktif *C. sappan* L dipasangkan menggunakan AutoDock Vina di PyRx 0.8 untuk menentukan energi pengikatan dan interaksinya. Pusat kisi protein 1,6 bifosfat aldolase terletak pada X=21,25, Y=35,42, Z=29,27, dan dimensi kisi adalah X=71,01, Y=66,86, dan Z=67,46. Kelima senyawa bioaktif *C. sappan* L. dipasangkan sebagai ligan dengan protein fructose 1,6 bifosfat aldolase. Selain itu, metronidasol juga dipasangkan dengan protein tersebut untuk memverifikasi interaksi fructose 1,6 bifosfat aldolase dan senyawa bioaktif *C. sappan* L. Visualisasi 3D dan 2D dari interaksi protein-ligan dilakukan dengan menggunakan Biova Discovery Studio Client 3.5.

Canonical SMILE dari brazilein, brazilin, protosappanin A, protosappanin B dan sapphanchalcones diambil dari PubChem. Sifat fisikokimia dan fungsi biologis dari senyawa tersebut diprediksi menggunakan SWISS ADME (Syahputra 2014). Pemodelan tersebut menguji sifat farmakodinamik mencakup potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas suatu obat dan juga menguji sifat farmakokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADME)) (Lipinski 2012).

HASIL

Sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan karakteristik biologis.

Prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif dari *C. sappan* L ditunjukkan pada Tabel 1. Keempat senyawa aktif *C sappan* L. yaitu brazilein, brazilin, protosappanin A dan sapphanchalcones telah memenuhi aturan Lipinski, yang dilakukan dengan ketentuan berat molekul kurang dari 500, akseptor hidrogen kurang dari 5, donor hidrogen kurang dari 10, refraksi molar rentang 30-120 dan koefisien partisi oktanol-air (log-P) yang tidak melebihi 5. Data tersebut meng-indikasikan bahwa protosappanin B tidak sesuai sebagai kandidat obat

berdasarkan aturan Lipinski dengan penerima proton lebih dari 5 (Lipinski *et al.* 2001). Parameter fisikokimia mempengaruhi interaksi antara molekul obat dengan membrane sel lipofilik reseptor (Huile Gao & Xiaoling Gao 2019).

Hasil topological PSA menunjukkan seluruh senyawa bioaktif *C sappan* L memiliki nilai TPSA < 140Å yang berarti peran penetrasi otak berjalan baik dibandingkan absorbs intestinal. Hasil karakteristik farmakokinetik, sifat *drug-likeness* dari kelima senyawa aktif *C sappan* L. memiliki keterangan *yes, 0 violation for Lipinski*. Hal ini menunjukkan kelima senyawa tersebut tidak memiliki persyaratan khusus sebagai kandidat obat. Hasil kelarutan air (*water solubility*) senyawa bioaktif *C sappan* L menunjukkan rentang -1,86 log mol/L hingga -3,35 log mol/L. Sementara Log Kp senyawa bioaktif *C sappan* L menunjukkan rentang -6,20 cm/s hingga -7,98 cm/s (tabel 2).

Molekular docking. Dilakukan preparasi dan pemisahan protein dengan ligand yang bertujuan untuk menyediakan ruang untuk ter-jadinya ikatan atau interaksi (Rahmania 2016). Dilakukan penambahan hidrogen agar interaksi antar ligan dan protein terjadi secara optimal dan docking memiliki suasana yang mirip dengan pH dalam tubuh manusia (pH=7) (Frimayanti 2021). Selain penambahan hidrogen, dilakukan pengaturan grid box agar terbentuk konformasi antara ligand dengan protein target (Suherman 2020).

Hasil docking diperoleh kemudian divisualisasikan secara 2D maupun 3D residu asam amino yang terbentuk antara reseptor (protein target) dengan ligand menggunakan Biova Discovery Studio. Nilai RMSD diukur untuk mengevaluasi penyimpangan, dimana nilai RMSD yang besar menunjukkan adanya penyimpangan yang besar dan sebaliknya (Suherman, 2020). Nilai RMSD yang valid yaitu <2Å. Berdasarkan hasil yang diperoleh didapatkan nilai RMSD sebesar 1,33 Å, dengan demikian molecular docking telah tervalidasi.

Senyawa aktif brazilein merupakan salah satu senyawa yang terdapat dalam *C sappan* L. Jika dibandingkan dengan senyawa lainnya, senyawa brazilein memiliki energi ikatan yang rendah yaitu -8,0 kcal/mol dibandingkan brazilin -7,2 kcal/mol, protosappanin A -7,6 kcal/mol, protosappanin B sebesar -7,0 kcal/mol dan sappanchalcones -7,8 kcal/mol. Selain itu, senyawa brazilein memiliki 8 ikatan asam amino. Ikatan asam amino tersebut adalah Ser 213, Ser 212, Val 254, Asn 253, Asp 255, Asp 83, Arg 259, His 178 (tabel 3). Energi ikatan terendah dan adanya ikatan hidrogen dalam hasil docking, menyatakan ikatan tersebut adalah ikatan yang kuat dan berpotensi menghambat fructose 1.6 bifosfat aldolase (Gabiella 2021). Oleh karena itu senyawa brazilein dipilih sebagai senyawa aktif yang dipakai untuk interaksi senyawa ligand dengan protein fructose 1,6 bifosfat aldolase. Hal ini mengindikasikan bahwa

Tabel 1: Karakteristik Fisik dan Kimia Sappanchalcones

No	Karakteristik	Keterangan				
		brazilein	brazilin	protosappanin A	protosappanin B	sappanchalcones
1	Berat molekul	284,26 g/mol	286,28 g/mol	272,25 g/mol	304,29 g/mol	286,28 g/mol
2	Donor proton	3	4	3	5	3
3	Penerima proton	5	5	5	6	5
4	Refraksi molar	74,39	75,20	72,30	79,27	78,81
5	Log p	1,50	1,53	1,37	1,58	2,17
6	TPSA	86,99 Å	90,15 Å	86,99 Å	110,38 Å	86,99 Å

Tabel 2: Karakteristik Farmakokinetik Sappanchalcones

No	Karakteristik	Keterangan				
		brazilein	brazilin	protosappanin A	protosappanin B	sappanchalcones
1	<i>drug-likeness</i>	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation
2	Log Kp	-7,98 cm/s	-6,20 cm/s	-6,56 cm/s	-7,45 cm/s	-6,20 cm/s
3	Water solubility (Log S)	-1,86 log mol/L	-3,35 log mol/L	-3,21 log mol/L	-2,69 log mol/L	-3,35 log mol/L

senyawa tersebut berfungsi sebagai inhibitor protein fructose 1.6 bifosfat aldolase *Giardia intestinalis* penyebab stunting

PEMBAHASAN

Uji Farmakokinetik, farmakodinamik dan drug-likeness Sebagai Kandidat Obat

Efek obat dapat ditentukan oleh konsentrasi obat pada reseptor targetnya dan efek

farmakodinamik dari interaksi reseptor dengan obat (Negus & Banks 2018). Uji Farmakodinamik dilakukan untuk melihat data fisikokimia dan druglikeness dari suatu kandidat obat. Uji farmakodinamik yang baik harus mengikuti aturan dari lipinski (Lipinski 2004).

Uji Farmakokinetik, farmakodinamik dan drug-likeness Sebagai Kandidat Obat

Efek obat dapat ditentukan oleh konsentrasi obat pada reseptor targetnya dan efek farmakodinamik dari interaksi reseptor dengan obat (Negus & Banks 2018). Uji Farma-kodinamik dilakukan untuk melihat data fisikokimia dan druglikeness dari suatu kandidat obat. Uji farmakodinamik yang baik mengikuti aturan dari lipinski (Lipinski 2004).

Data fisikokimia farmakodinamik dari senyawa aktif dan obat diperoleh senyawa brazilein, brazilin, protosappanin A dan sappanchalcones memiliki nilai donor proton dan penerima proton memenuhi aturan Lipinski, dimana menurut aturan Lipinski maksimal lima donor proton dan sepuluh penerima proton. Kemudian bobot molekul kurang 500, Log p kurang dari 5 dan refraksi molar berada pada rentang 30- 120 (Lipinski 2004). Berdasarkan hasil analisis farmakokinetik dari senyawa bioaktif *C. sappan* L berkontribusi pada kemampuan senyawa dalam melakukan absorbs, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Prediksi

ADMET penting dalam mendesain kandidat obat terutama obat dari senyawa bioaktif kaitannya dengan memprediksi dan melakukan skrining efek fisiologis senyawa (Pires *et al.* 2015).

Metode Molekular Docking Visualisasi hasil Docking Ligand-Reseptor Obat

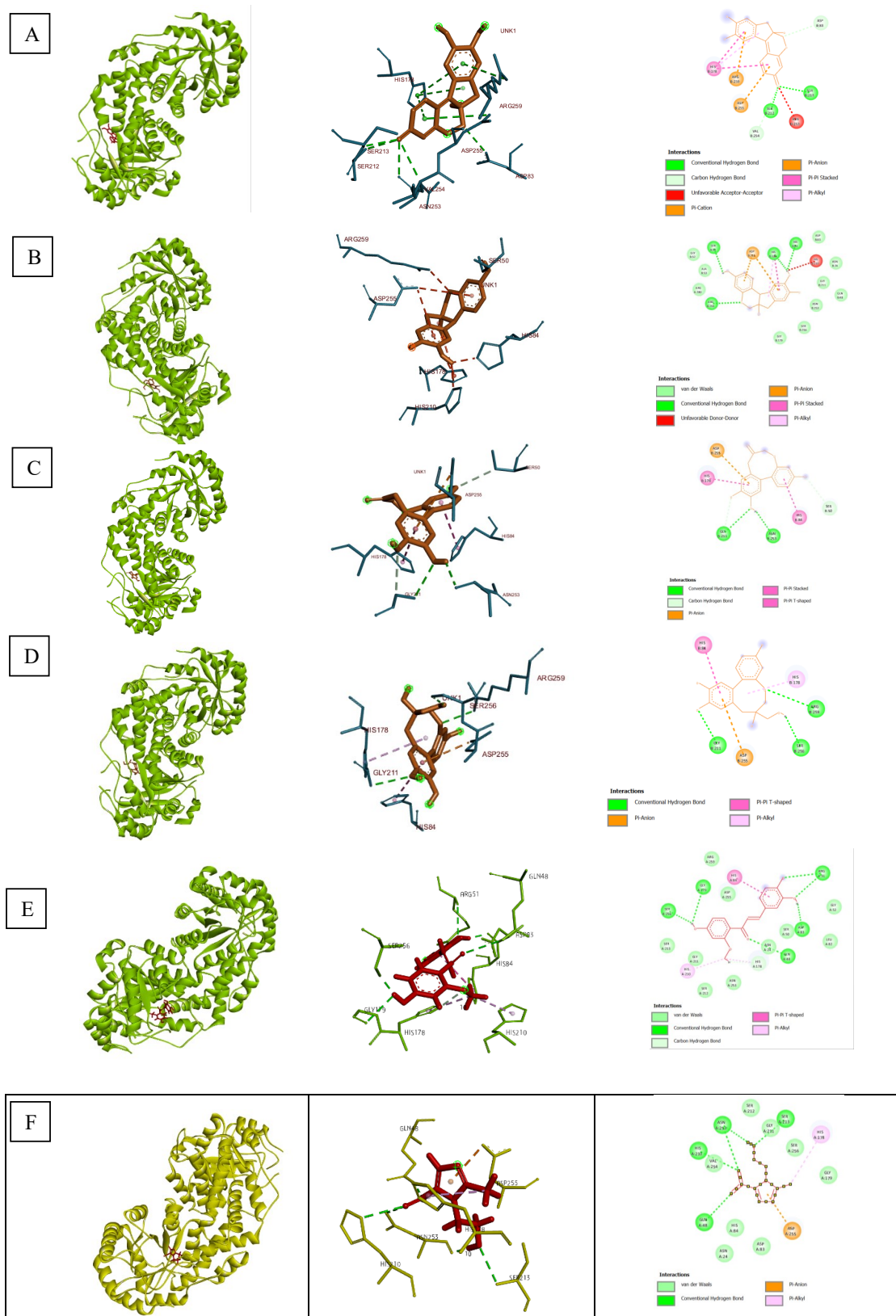
Dalam menentukan interaksi senyawa aktif sechang, menggunakan analisa molecular docking untuk menentukan interaksi spesifik antar ligan, dalam hal ini senyawa aktif sechang dengan protein target fruktosa 1,6 bifosfat aldolase. Protein fructose 1.6 bifosfat aldolase dan senyawa bioaktif brazilein, brazilin, protosappanin A, protosappanin B dan sappanchalcones masing-masing dipasangkan menggunakan AutoDock Vina di PyRx 0.8 untuk menentukan energi pengikatan dan interaksinya. Sementara sebagai pembanding interaksi, dilakukan pemasangan protein fructose 1.6 bifosfat aldolase dengan metrodinazol.

Molecular docking secara efektif menggambarkan interaksi antara enzim dan molekul kecil (Zhu *et al.* 2019). Kemudian, interaksi enzim fructose 1.6 bifosfat aldolase (2ISV) dengan kandungan senyawa aktif dari *C. sappan* L. Dalam penelitian ini dideskripsikan dengan menggunakan studi molecular docking. Struktur 3D protein dari reseptor fructose 1.6 bifosfat aldolase dengan kode Pdb 2ISV serta digunakan senyawa aktif senyawa aktif *C. sappan* L. sebagai pasangan ligan.

Hasil molecular docking yang dilakukan memperoleh docking dengan besaran energi ikatan yang berbeda. Adapun energi ikatan yang diambil adalah nilai energi yang paling negatif karena memiliki interaksi yang kuat. Hal ini karena adanya gugus-gugus fungsi polar pada ligan seperti metil (-CH₃), hidroksil (-OH) dan amina (-NH₃) pada masing-masing ligan *C. sappan* L. yang diuji (Syahputra 2014). Jenis asam amino

Tabel 3. Interaksi protein-ligand glucose 1.6 bifosfat aldolase (2ISV) dengan senyawa senyawa bioaktif *C. sappan* L

Senyawa aktif <i>C. sappan</i>	Pubchem ID	Binding affinity	Ikatan Asam Amino
Brazilein	CID 6453902	-8,0 ± 0.0	Ser 213, Ser 212, Val 254, Asn 253, Asp 255, Asp 83, Arg 259, His
Brazilin	CID 73384	-7,2 ± 0.0	Ser 50, Arg 259, Asp 255, His 178, His 84, His 210
Protosappanin A	CID 128001	-7,6 ± 0.0	Asp 255, His 178, Gly 211, Asn 253, His 84, Ser 50
Protosappanin B	CID 13846689	-7,0 ± 0.0	His 84, Gly 211, Arg 256, Asp 255, Ser 256, His 178
Sappanchalcones	CID 5319493	-7,8 ± 0.0	Arg 51, Asp 53, Gln 48, His 178, His 210, Ser 256, Gly 179, His 84



Gambar 1: Visualisasi interaksi molekul 3D, interaksi ligan dan 2D senyawa aktif *C sappan L.* (A) Brazilein (B) Brazilin (C) Protosappanin A (D) Protosappanin B (E) Sappanchalcones

memiliki peran dapat bervariasi tergantung pada substrat (Sakulkeo *et al.* 2022). Dalam penelitian ini, peningkatan afinitas ikatan enzim-substrat sebagian besar bergantung pada jumlah interaksi daripada asam amino spesifik yang terlibat dalam interaksi ini. Brazilein mengikat 8 residu asam amino lebih banyak dari metronidasol yang hanya mengikat 6 residu asam amino sehingga senyawa brazilein lebih efektif dibandingkan metronidasol (Gambar 1).

Senyawa bioaktif brazilein menghambat protein fructose 1,6 bifosfat aldolase dengan berikatan pada 8 residu asam amino (Ser 213, Ser 212, Val 254, Asn 253, Asp 255, Asp 83, Arg 259, His 178) sehingga aktivitas fructose 1,6 bifosfat menurun dan berpotensi sebagai agen preventif dan kuratif terhadap stunting. Keterlibatan residu asam amino dalam interaksi ligan-reseptor akan mempengaruhi kestabilan konformasi dari reseptor androgen. Selain itu, sifat residu yang terlibat juga dapat mempengaruhi stabilitas relasi antara ligan dengan reseptor (Devani 2023).

KESIMPULAN/ CONCLUSION

Senyawa bioaktif *C. sappan* L seperti brazilein, brazilin, protosappanin A, protosappanin B dan sappanchalcones menunjukkan interaksi pengikatan yang identik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa brazilein *C. sappan* L memiliki potensi menghambat protein fructose 1.6 bifosfat aldolase *Giardia intestinalis* penyebab stunting. Studi ini menunjukkan metode identifikasi senyawa yang berpotensi sebagai kandidat obat. Penelitian berikutnya diharapkan dapat melakukan simulasi dinamika molecular untuk menginvestigasi proses biologis dan mekanisme yang relevan.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis naskah ini memiliki kontribusi penulisan yang sama. Naskah ini diharapkan dapat berkontribusi terhadap bidang pengembangan tanaman tradisional di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Alfiah. I. 2016. Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Pepaya

Gunung (*Carica pubescens* Lenne & K. Koch) terhadap Bakteri *Salmonella typhi* secara In Silico dan In Vitro. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

- Artanti, N., ID. Dewijanti, D. Muzdalifah, A. Windarsih, Suratno, & S. Handayani. 2023. Alpha glucosidase inhibitory activity of combination of *Caesalpinia sappan* L. and *Garcinia mangostana* extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* vol. 0(00), pp 001-010 DOI: 10.7324/JAPS.2023.117478
- Asmirin, H. Hasyim, Novrikasari, & F Faisya. Analisis Determinan Kejadian Stunting Pada Balita (Usia 24-59 Bulan). *Jurnal 'Aisyiyah Medika* 6, (2).
- Badami, S. S. Moorkoth & B. Suresh. 2004. *Caesalpinia sappan*: A medicinal and dye yielding plant. *Natural Product Radiance*.
- Berman HM, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, TN. Bhat, H. Weissig, & IN. Shindyalov, & PE. Bourne. 2000. *The protein data bank*. *Nucleic Acids Res.* 28: 235-242.
- Devani, O. Winardi, A. Syahla, A. Shafa N. Fadilah, J. Sirait, HBA. Putra, N. Neli, N. Puspitadewi, M. Muchtaridi, & A. Zuhrotun. 2023. In Silico and In Vitro Studies on Compounds in Turmeric (*Curcuma domestica*) as Anti-inflammatory for Cyclooxygenase-2 (COX-2). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1(1), 2023; 100-111
- Ferreira, LG, RN. dos Santos, G. Oliva, & Andricopulo AD. 2015. Molecular docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*. 20: 13384-13421.
- Frimayanti, N, A. Lukman, & L. Nathania. 2021. Studi molecular docking senyawa 1, 5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*.6(1):54-62.
- Krisnamurti, GC., DRT. & Y. Bare. 2021. Capsaicinoids from *Capsicum annum* as an Alternative FabH Inhibitor of *Mycobacterium Tuberculosis*: In Silico Study. *Makara Journal of Science* vol 25 issue 4 DOI: 10.7454/mss.v25i4.1248
- Gao, H. & X. Gao. 2019. Brain Targeted Drug

- Delivery System A Focus on Nanotechnology and Nanoparticulates. *Elsevier* 978-0-12-814001-7.
- Gahutu, IR. JB. Klotz, C. Steininger, C., Shyirambere, M. Lyng, A. Musemakweri, T. Aebischer, P. Martus, G. Harms, & FP. Mockenhaupt. 2012. High prevalence of *Giardia duodenalis* Assemblage B infection and association with underweight in Rwandan children. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1677.
- Galkin, A. L. Kulakova, E. Melamud, L. Li, C. Wu, P. Mariano, D. Dunaway-Mariano, TE. Nash, & O. Herzberg. 2007. Characterization, Kinetics, and Crystal Structures of Fructose-1,6-bisphosphate Aldolase from the Human Parasite, *Giardia lamblia*. *The Journal of Biological Chemistry.* 282 (7): DOI 10.1074/jbc.M609534200.
- Gautret, P., JP. Cramer, V. Field, E. Caumes, M. Jensenius, E. Gkrania-Klotsas, PJ. de Vries, MP. Grobusch, R. Lopez-Velez, F. Castelli,, P. Schlagenhauf, H. Askling, H., von Sonnenburg, F., Lalloo, DG., Loutan, L., Rapp, C., Basto, F., Santos O'Connor, F., L. Weld, & P. Parola, P., EuroTravNet Network, 2012. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010. *Euro Surveill.*, vol. 17., pp. 20205.
- Halliez, MC. 2013. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World Journal of Gastroenterology*, 19(47), 8974. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8974.
- Hartono, H. 2021. Studi In Silico: Potensi Antibakteri Senyawa Aktif *Gracilaria verucossa* terhadap *Staphylococcus aureus*. *Skripsi*. Universitas Islam Malang.
- Hughes JP, S. Rees, SB. Kalindjian, KL. Philpott. 2011. *Principles of early drug discovery*. Br. J. Pharmacol. 162:1239–1249.
- Kemenkes RI. 2015. *Kesehatan dalam kerangka Sustainable Development Golas (SDGs)*.
- Kemenkes RI. 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*, Kemenkes RI: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kurniawati. 2021. Identifikasi Senyawa Bioaktif *Moringa Oleifera* Sebagai Antiinflamasi Melalui Ligan Pada *Toll-Like Receptor Signaling Pathway* Untuk Prediksi Pencegahan Stunting Secara In Silico. *Prosiding Semnas Biologi ke-9*. Universitas Negeri Semarang.
- Kusuma. MT. 2017. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana Mill.*) secara In Silico dan pengaruhnya terhadap jumlah sel fibroblas jaringan kulit mencit (*Mus musculus*) yang diinfeksi *Staphylococcus aureus*. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Lipinski, CA, F. Lombardo, BW. Dominy, & PJ. Feeney. 2012. Experimental and computational ap-proaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Review.* 64: 4–17.
- Loewenson, R., PR. Mason, & BA. Patterson. 1986. Giardiasis and the nutritional status of Zimbabwean schoolchildren. *Annals. Tropical. Paediatr.* 6, 73–78.
- Lyawati, DEP. 2019. Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit Sekunder Rimpang *Homalomena Occulta* Sebagai DNA *Gyrase Inhibitor* Secara In Silico. *Skripsi*. Universitas Brawijaya.
- Nalla, MK., MM. Elsani & KM.Chinnala. 2015. Effect Of *Caesalpinia Sappan* Linn Chloroform Extract On Alloxan Induced Diabetes Mellitus In Rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- Onis, M. & F. Branca. 2016. Childhood stunting: a global perspective. *Maternal and Child Nutrition Article*. DOI: 10.1111/mcn.12231
- Prendergast & Humphrey. 2014. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatrics and International Health Child* vol 34 no 4. doi.org/10.1179/2046905514 Y.0000000158.
- Rachmania, RA, Supandi, & FAD. Cristina. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Reseptor α -Glukosidase sebagai Antidiabetes. *Pharmacy.* 13(2):239-251.
- Robertson LJ. 2008. *Giardia* cysts in sewage influent in Bergen, Norway 15-23 months after an extensive waterborne outbreak of

- giardiasis. *Journal Applied Microbiology*.
- Sakulkeo O, C. Wattanapiromsakul, T. Pitakbut, & S. Dej-Adisai. 2022. Alpha-glucosidase inhibition and molecular docking of isolated compounds from traditional Thai medicinal plant, *Neuropeltis racemosa* wall. *Mol Basel Switz*, 2022; 27:639; doi:10.3390/molecules27030639.
- Safitri, A. DRTS. Fatchiyah, & A. Roosdiana. 2021. Modeling of Aqueous Root Extract Compounds of *Ruellia tuberosa* L. for Alpha-Glucosidase Inhibition Through *in Silico* Study. *Makara Journal of Science* vol 25 issue 1 DOI: 10.7454/mss.v25i1. 1223.
- Sastrohamidjojo, H. 2013. Dasar-Dasar Spektroskopi. Yogyakarta: UGM Press.
- Siswandono & Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Shea-Donohue, T. 2017. Parasites, nutrition, immune responses and biology of metabolic tissues. *Parasite Immunol.* 39. <https://doi.org/10.1111/pim.12422>.
- Suherman M, R. Prasetiawati, & D. Ramdan. 2020. Virtual Screening Of Tamarind Active Compounds (*Tamarindus indica* L.) on Selective Inhibitor Siklooksigenase-2. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*.11(2):125-136.
- Syahputra. 2014. Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Biotrends* 6 (1).
- Yang, X. DE, Liansheng Ren, BS, Shengwan Zhang, BS, Lili Zhao, MM & Jing Wang, Magr. 2015. Antitumor Effects of Purified Protosappanin B Extracted From *Lignum Sappan*. *Integrative Cancer Therapies*.