EKSPLORASI POTENSI SENYAWA FITOKIMIA TEMULAWAK TERHADAP STAT3 DAN IGF-1R PADA *ENVIRONMENTAL ENTERIC DYSFUNCTION* SECARA *IN SILICO*

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Oleh

Windi Septiani

23S1FAM0002

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS IBNU SINA AJIBARANG

2026

EKSPLORASI POTENSI SENYAWA FITOKIMIA TEMULAWAK TERHADAP STAT3 DAN IGF-1R PADA *ENVIRONMENTAL ENTERIC DYSFUNCTION* SECARA *IN SILICO*

PROPOSAL SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat

Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Disusun Oleh

Windi Septiani

23S1FAM0002

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS IBNU SINA AJIBARANG

2026

HALAMAN PERSETUJUAN

EKSPLORASI POTENSI SENYAWA FITOKIMIA TEMULAWAK TERHADAP STAT3 DAN IGF-1R PADA *ENVIRONMENTAL ENTERIC DYSFUNCTION* SECARA *IN SILICO*

WINDI SEPTIANI

23S1FAM0002

PROPOSAL SKRIPSI

Telah disetujui untuk seminar proposal

Pembimbing 1	**Pembimbing 2**
Febia Citraeni Rusdaita, M.Farm	Arinda Nur Cahyani, M.Farm
NIDN: 7700015902	NIDN: 0618089501

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, nikmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul "**Eksplorasi Potensi Senyawa Fitokimia Temulawak terhadap STAT3 dan IGF-1R pada Environmental Enteric Dysfunction secara In Silico**" dengan baik. Proposal penelitian ini disusun sebagai salah satu tahapan dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibnu Sina Ajibarang.

Penulis menyadari bahwa penyusunan proposal penelitian ini tidak terlepas dari doa, dukungan, bantuan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat, kesehatan, kekuatan, kesabaran, dan kemudahan kepada penulis dalam setiap proses penyusunan proposal penelitian ini.
2. apt. Adi Susanto, M.Farm selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ibnu Sina Ajibarang yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis selama menempuh pendidikan.
3. Feri Kanti Rahayu, M.Farm selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi yang telah memberikan arahan dan dukungan selama penulis menjalani proses pendidikan.
4. Febia Citraeni Rusdaita, M.Farm selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan, serta motivasi kepada penulis dalam proses penyusunan proposal penelitian ini.
5. Arinda Nur Cahyani, M.Farm selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, ilmu, dan saran yang sangat berarti sehingga penulis dapat menyusun proposal penelitian ini dengan lebih baik.
6. Kedua orang tua tercinta, yang selalu menjadi alasan dan sumber kekuatan bagi penulis untuk terus bertahan dan menyelesaikan setiap proses yang telah dimulai. Terima kasih atas segala doa yang tidak pernah putus, kasih sayang

yang tidak pernah berkurang, serta pengorbanan yang mungkin tidak akan pernah mampu penulis balas dengan apa pun. Terima kasih telah menjadi tempat pulang di setiap lelah, menjadi penguat di saat penulis merasa tidak mampu, dan selalu memberikan kepercayaan serta dukungan tanpa mengenal lelah. Setiap langkah dan pencapaian penulis tidak terlepas dari doa, perjuangan, dan cinta kedua orang tua. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kesehatan, kebahagiaan, umur yang berkah, serta membalas segala kebaikan dan pengorbanan dengan sebaik-baiknya balasan.

7. Diri sendiri, yang telah berusaha bertahan dan terus melangkah meskipun dalam prosesnya tidak selalu mudah. Terima kasih telah memilih untuk tidak menyerah di tengah rasa lelah, keraguan, dan berbagai tantangan yang dihadapi. Terima kasih telah berusaha melewati setiap proses, belajar dari kesalahan, dan tetap berusaha menyelesaikan apa yang telah dimulai. Semoga setiap perjuangan yang telah dilalui menjadi pelajaran berharga untuk terus tumbuh, menjadi lebih kuat, dan berani menghadapi perjalanan berikutnya.
8. Teman-teman seperjuangan yang telah menjadi bagian dari perjalanan perkuliahan ini. Terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dukungan, semangat, serta cerita yang telah dilalui bersama. Kehadiran kalian telah memberikan warna dan menjadi salah satu penyemangat bagi penulis dalam menyelesaikan proposal penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa proposal penelitian ini masih jauh dari sempurna dan masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan proposal penelitian ini. Penulis berharap proposal penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, pembaca, serta perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan doa, bantuan, dan dukungan. Semoga segala kebaikan yang telah diberikan mendapatkan balasan terbaik dari Allah SWT.

Ajibarang, 10 November 2026

Penulis

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



Nama Lengkap	: Windi Septiani
Tempat/Tanggal Lahir	: Banyumas, 6 September 2004
Jenis Kelamin	: Perempuan
Agama	: Islam
Alamat	: Desa Karangbawang RT 01 RW06, Ajibarang, Banyumas
Nomor Telepon	: 0882-2863-3576
Alamat E-mail	: windiseptiani@stikes-ibnusina.ac.id
Riwayat Pendidikan	:

Jenjang	Institusi	Tahun Lulus
TK	TK Aisyiyah Karangbawang	2011
SD	SD Negeri 1 Karangbawang	2017
SLTP	SMP Negeri 1 Ajibarang	2020
SLTA	SMK Maarif NU 2 Ajibarang	2023
Sarjana Farmasi	Universitas Ibnu Sina Ajibarang	2027

MOTO HIDUP

"Bisikanlah, terimakasih pada diri sendiri, hebat dia, terus menjagamu dan menyayangimu."

(Tulis-Diri)

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN iii
KATA PENGANTAR iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP vi
MOTO HIDUP vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL ix
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR SINGKATAN xi
BAB I 1
PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 4
C. Tujuan Penelitian 4
E. Keaslian Penelitian 5
TINJAUAN PUSTAKA 7
A. Landasan Teori 7
B. Kerangka Konsep 36
BAB III 37
METODE PENELITIAN 37
A. Jenis dan Rancangan Penelitian 37
B. Variabel Penelitian 37
C. Definisi Operasional Variabel 37
D. Waktu dan Tempat Penelitian 39
E. Sampel Penelitian 39
F. Instrumen Penelitian 39
G. Langkah Kerja 40
H. Analisis Data 42
DAFTAR PUSTAKA 1

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian 5

Tabel 2.1 Kandungan senyawa fitokimia temulawak berdasarkan analisis GC-MS dan HPLC 9

Table 3.1 Definisi Operasional 37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Temulawak..... 7
Gambar 2.2 Jalur STAT3 15
Gambar 2.3. Struktur STAT3 (ID: 6NJS)..... 17
Gambar 2.4. Jalur IGF-1R..... 18
Gambar 2.5 Struktur IGF-1R (ID : 2OJ9) 20

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*
AKT	*Protein Kinase B*
BBB	*Blood-Brain Barrier*
CADD	*Computer-Aided Drug Design*
CYP450	*Cytochrome P450*
DAMPs	*Damage-Associated Molecular Patterns*
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
EED	*Environmental Enteric Dysfunction*
ERK	*Extracellular Signal-Regulated Kinase*
GH	*Growth Hormone*
IGF-1	*Insulin-like Growth Factor 1*
IGF-1R	*Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*
IGFBPs	*Insulin-like Growth Factor-Binding Proteins*
IKK	*IκB Kinase*
IL-1β	*Interleukin-1 Beta*
IL-6	*Interleukin-6*
IL-18	*Interleukin-18*
IRS	*Insulin Receptor Substrate*
JAK	*Janus Kinase*
JNK	*c-Jun N-terminal Kinase*
MAPK	*Mitogen-Activated Protein Kinase*
MEK	*Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase*
MyD88	*Myeloid Differentiation Primary Response 88*
NF-κB	*Nuclear Factor kappa B*
NLRP3	*NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3*
PAMPs	*Pathogen-Associated Molecular Patterns*
PDB	*Protein Data Bank*
PI3K	*Phosphoinositide 3-Kinase*
RAF	*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*

RAS	*Rat Sarcoma Virus*
RMSD	*Root Mean Square Deviation*
STAT3	*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
TLRs	*Toll-Like Receptors*
TNF-α	*Tumor Necrosis Factor Alpha*
TPSA	*Topological Polar Surface Area*
WHO	*World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stunting merupakan salah satu masalah gizi kronis yang masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang. Stunting ditandai dengan tinggi badan menurut umur di bawah standar (<−2 SD) berdasarkan kurva pertumbuhan *World Health Organization* (WHO) akibat kekurangan gizi kronis, infeksi berulang, serta faktor lingkungan pada periode 1.000 Hari Pertama Kehidupan (HPK) (WHO, 2024). Kondisi ini berdampak pada pertumbuhan fisik, perkembangan kognitif, dan peningkatan risiko penyakit di masa dewasa. Oleh karena itu, stunting masih menjadi prioritas kesehatan global, termasuk di Indonesia, sehingga penting untuk mengetahui gambaran prevalensinya sebagai dasar dalam upaya pencegahan dan penanggulangannya (UNICEF, WHO, & World Bank, 2025).

Berdasarkan UNICEF, WHO, dan World Bank (2025), sekitar 148 juta balita di dunia atau 22,3% mengalami stunting. Di Indonesia, prevalensi stunting menurun dari 21,6% pada tahun 2022 menjadi 19,8% pada tahun 2024. Meskipun mengalami penurunan, angka tersebut masih menunjukkan bahwa stunting merupakan masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian serius. Pemerintah Indonesia menargetkan prevalensi stunting sebesar 18,8% pada tahun 2025, 14,2% pada tahun 2029, dan 5% pada tahun 2045 sebagai bagian dari upaya percepatan penurunan stunting. Pencapaian target tersebut memerlukan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme biologis yang berkontribusi terhadap terjadinya stunting, termasuk mekanisme yang melibatkan kesehatan dan fungsi intestinal. Salah satu mekanisme yang semakin banyak dikaji dalam hubungan tersebut adalah *Environmental Enteric Dysfunction* (EED) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025.)

Environmental Enteric Dysfunction (EED) merupakan gangguan kronis pada usus halus yang ditandai dengan kerusakan struktur vili usus, peningkatan permeabilitas usus, dan inflamasi kronis akibat paparan patogen enterik yang berulang. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan fungsi absorpsi zat gizi serta memicu translokasi bakteri dan endotoksin ke dalam sirkulasi darah,

sehingga mengaktifkan respons inflamasi sistemik yang berkontribusi terhadap terhambatnya pertumbuhan anak. Oleh karena itu, EED menjadi salah satu aspek penting untuk dikaji dalam memahami hubungan antara kondisi lingkungan, kesehatan intestinal, dan stunting (Htet *et al*., 2026).

Gangguan intestinal pada EED dapat terkait dengan perubahan dalam respons inflamasi dan jalur molekuler yang mengatur perkembangan. Salah satu jalur yang berkontribusi pada pertumbuhan linear adalah sumbu *growth hormone insulin-like growth factor*-1 (GH–IGF-1), yang melibatkan IGF-1 sebagai penghubung pertumbuhan jaringan. IGF-1R adalah reseptor tirosin kinase yang mentransmisikan sinyal IGF-1 ke dalam sel dan berperan dalam pengaturan pertumbuhan, proliferasi, dan metabolisme sel. Studi Htet *et al*. (2026) meneliti hubungan antara EED, IGF-1, peradangan sistemik, dan pertumbuhan linear anak di Indonesia. Penemuan tersebut memperkuat pentingnya jalur IGF-1R untuk diteliti sebagai target molekuler dalam konteks EED yang berkaitan dengan stunting.

Selain jalur pertumbuhan, reaksi inflamasi juga melibatkan protein *Signal Transducer and Activator of Transcription* 3 (STAT3), yang berfungsi sebagai faktor transkripsi untuk meneruskan sinyal sejumlah sitokin dan mengatur ekspresi gen yang berhubungan dengan respons imun. STAT3 berperan dalam jalur JAK/STAT yang terlibat dalam proses inflamasi dan berbagai fungsi seluler (Dura *et al*., 2025). Studi tentang jalur pensinyalan inflamasi juga menekankan signifikansi mekanisme molekuler dalam gangguan inflamasi usus (Chen & Liu, 2025). Oleh karena itu, STAT3 dan IGF-1R dipilih sebagai sasaran yang mencerminkan aspek berbeda, yaitu pengaturan inflamasi dan sinyal pertumbuhan. Pemilihan kedua sasaran ini menjadi landasan untuk menyelidiki interaksi senyawa bioaktif yang mungkin terikat pada protein tersebut.

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) adalah tumbuhan obat yang memiliki sejumlah senyawa bioaktif dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen terapi. Temulawak juga menunjukkan potensi yang didukung oleh tinjauan pustaka farmakologi temulawak yang dipublikasikan di *Jurnal Syifa*

Sciences and Clinical, yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak temulawak dengan dosis 300 mg/kg berat badan pada tikus yang diinduksi karagenan dapat mengurangi volume edema atau pembengkakan sebesar 42%. Hasil penelitian ini menunjukkan kemampuan temulawak dalam mengurangi reaksi inflamasi pada model hewan uji. Menurut studi Batubara et al. (2015) yang menerapkan metode *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) pada braktea bunga temulawak, ditemukan tujuh senyawa, yaitu xanthorrhizol, D-curcumene, E-elemene, trans-caryophyllene, camphor, E-farnesene, dan isoborneol (Batubara et al., 2015). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yusnira dan Ediputra (2025), metode High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) diterapkan pada simplisia rimpang temulawak untuk mengidentifikasi tiga senyawa kurkuminoid: curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin (Ediputra, 2025). Dari kedua penelitian tersebut, diperoleh sepuluh senyawa yang diidentifikasi sebagai kandidat ligan untuk dianalisis potensi interaksinya dengan protein Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) dan Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R) menggunakan metode molecular docking, untuk mendapatkan gambaran awal mengenai potensi interaksi senyawa fitokimia temulawak terhadap target protein yang berkaitan dengan proses inflamasi dan regulasi pertumbuhan.

Untuk mengevaluasi interaksi senyawa dengan protein target, pendekatan *in silico* dapat digunakan sebagai tahap awal sebelum pengujian eksperimental. Salah satu metode yang digunakan adalah *molecular docking*, yaitu metode komputasi untuk memprediksi orientasi pengikatan ligan pada protein serta memperkirakan interaksi berdasarkan fungsi penilaian tertentu. Analisis ini dapat dilengkapi dengan evaluasi *drug-likeness* dan prediksi ADMET yang mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas. Validasi melalui redocking dan evaluasi nilai *root mean square deviation* (RMSD) diperlukan untuk menilai kemampuan metode dalam mereproduksi pose ligan referensi. Meskipun demikian, hasil komputasi merupakan prediksi awal dan tidak secara langsung membuktikan aktivitas biologis atau efektivitas klinis senyawa.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini penting dilakukan karena hingga saat ini belum banyak penelitian yang mengkaji secara komprehensif potensi senyawa bioaktif temulawak terhadap target STAT3 dan IGF-1R menggunakan pendekatan *molecular docking* dan prediksi ADMET. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah dalam mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas terbaik terhadap kedua target tersebut, sehingga dapat menjadi acuan bagi pengembangan kandidat obat berbasis bahan alam untuk pencegahan dan penanganan *Environmental Enteric Dysfunction* (EED) yang berhubungan dengan stunting.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi molekuler serta nilai afinitas ikatan antara senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dengan protein target STAT3 dan IGF-1R berdasarkan pendekatan *molecular docking*?
2. Manakah senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang memiliki potensi terbaik sebagai kandidat modulator STAT3 dan IGF-1R berdasarkan hasil *molecular docking* serta analisis sifat *drug-likeness* dan ADMET?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah:

1. Menganalisis interaksi molekuler serta nilai afinitas ikatan antara senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dengan protein target STAT3 dan IGF-1R menggunakan metode *molecular docking.*
2. Mengidentifikasi senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) yang memiliki potensi terbaik sebagai kandidat modulator STAT3 dan IGF-1R berdasarkan hasil *molecular docking* serta analisis sifat *drug-likeness* dan ADMET.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

   Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman dan kemampuan peneliti dalam penerapan *molecular docking* untuk menganalisis interaksi senyawa bioaktif dengan protein target.

2. Bagi Perguruan Tinggi

   Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmiah serta mendukung pengembangan penelitian di bidang farmasi komputasi dan biologi molekuler.

3. Bagi Masyarakat

   Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa bioaktif temulawak sebagai kandidat terapi berbasis bahan alam dalam mendukung penanggulangan stunting.

E. Keaslian Penelitian

Perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian yang akan datang disajikan pada tabel 1.1 :

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No.	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian	Perbedaan
1	Rahman *et al*., 2026	A Narrative Review: Bioactive Components and Antifungal Effects of *Curcuma xanthorrhiza*	Tinjauan naratif	Membahas komponen bioaktif temulawak dan potensi aktivitas antijamurnya.	Objek dan metode penelitian: aktivitas antijamur vs. *molecular docking* terhadap STAT3 dan IGF-1R.
2	Htet *et al*., 2026	Environmental Enteric Dysfunction Influences Linear Growth of Children Through Insulin-Like Growth Factor-1: Findings from the Indonesian Action Against Stunting Hub	Studi observasional	Mengkaji hubungan EED, IGF-1, dan pertumbuhan linear anak.	Observasional pada anak vs. In silico senyawa temulawak.
3	Senudin *et al*., 2026	The Role of IGF-1 and IL-10 in Childhood Stunting: Evidence From Indonesia	Studi biobioaktif	Mengkaji peran IGF-1 dan IL-10 pada stunting anak.	Molecular docking senyawa temulawak terhadap STAT3 dan IGF-1R.

4	Megawati, Lisa Rahmi , Abqariah, 2026	Efektivitas Temulawak dalam Meningkatkan Nafsu Makan dan Status Gizi Balita Berisiko Stunting di Desa Grong-grong, Kab. Pidie	Kuantitatif, quasi-experimental,	Temulawak mengandung senyawa bioaktif, seperti kurkuminoid dan minyak atsiri, yang dibahas terkait potensi dalam mendukung fungsi pencernaan dan meningkatkan nafsu makan.	Menganalisis interaksi senyawa fitokimia temulawak terhadap protein STAT3 dan IGF-1R secara *in silico*.
5	Syamsi, Ln & 2025	Analisis *In silico* Senyawa *Curcuma xanthorrhiza* dan Moringa oleifera sebagai Kandidat Antiinflamasi	*In silico*	Hasil tersebut menunjukkan potensi interaksi kurkumin dengan target inflamasi berdasarkan parameter docking.	Mengkaji STAT3 dan IGF-1R dalam konteks EED terkait stunting.
6	Oladapo, 2024	A Computational Modelling Study of Phytoconstituents of Curcuma longa Rhizome with IGF-1R Protein in Ovarian Cancer	Pemodelan komputasi dan molecular docking	Menganalisis interaksi fitokimia Curcuma longa dengan IGF-1R dalam konteks kanker ovarium.	Penelitian ini menggunakan senyawa bioaktif *Curcuma xanthorrhiza* serta target STAT3 dan IGF-1R dalam konteks EED terkait stunting.
7	Rasetyawan *et al*., 2023	Computational evaluation of bioactive compounds in Curcuma zanthorrhiza targeting SIRT1 and NFκB	Analisis *in silico*	Kurkumin berpotensi berinteraksi dengan SIRT1 dan NFκB, sedangkan xanthorrhizol menunjukkan afinitas lebih baik terhadap IκK berdasarkan docking.	Menargetkan STAT3 dan IGF-1R terkait EED dan stunting.
8	Septiani windi., 2026	Eksplorasi potensi senyawa fitokimia temulawak terhadap STAT3 DAN IGF-1R pada *environmental enteric dysfunction* terkait stunting secara *in silico*	*In silico*	-	-

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Temulawak (*Curcuma Xanttorrhiza*)



Gambar 2.1 Temulawak

Sumber: Dokumen Pribadi, 2026

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) merupakan tanaman dari keluarga *Zingiberaceae* yang banyak tumbuh di wilayah tropis. Tanaman ini memiliki batang semu dan bunga cantik berwarna putih kemerahan, serta rimpang yang cukup besar dengan ciri-ciri potongan berwarna kuning cerah. Salah satu komponen penting dalam temulawak adalah pati, yang merupakan metabolit paling dominan. Pati yang ada dalam temulawak mengandung kurkuminoid, yang berkontribusi signifikan dalam mendukung metabolisme dan fungsi fisiologis tubuh (Syamsudin *et al*., 2019).

a. Klasifikasi

Klasifikasi temulawak secara lengkap adalah sebagai berikut (Farida,SP., MP; Nani Rohaeni, SP. 2020):

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)
Kelas	: Liliopsida (berkeping satu, monokotil)

Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: *Curcuma xanthorrhiza* Roxb

b. Morfologi

1) Morfologi Akar

Sistem perakaran tanaman temulawak ditandai dengan akar fibrous yang bercabang dan memiliki warna hijau gelap. Akar ini mampu tumbuh secara horizontal hingga kedalaman kurang lebih 25 cm dan berasal dari rimpang utama. Rimpang utama biasanya menghasilkan 3 hingga 4 rimpang lateral yang berwarna coklat kemerahan atau kuning tua, sedangkan daging rimpang berwarna oranye tua atau kuning. Panjang rimpang dapat mencapai sekitar 15 cm dengan diameter sekitar 6 cm. Rimpang temulawak memiliki aroma yang kuat dan wangi, serta rasa yang pahit dan sedikit pedas.

2) Morfologi Batang

Batang rimpang temulawak digolongkan sebagai batang semu, terbentuk dari pelepah daun yang tumpang tindih dan berwarna hijau atau coklat tua. Batang semu ini mampu tumbuh hingga mencapai ketinggian sekitar 1 meter. Biasanya, setiap kelompok temulawak memiliki satu batang induk yang dikelilingi beberapa batang pendamping.

3) Morfologi Daun

Setiap batang dari tumbuhan temulawak biasanya memiliki antara 2 hingga 9 daun yang dapat menunjukkan berbagai bentuk, mulai dari memanjang hingga lanset menyerupai daun pisang. Warna daun bervariasi mulai dari hijau hingga coklat keunguan atau coklat keunguan gelap. Panjang daun berkisar antara 31 hingga 84 cm dengan lebar 10 hingga 18 cm,

sedangkan panjang tangkai daun termasuk helaian daun berkisar antara 43 hingga 80 cm.

4) Morfologi Bunga

Temulawak memiliki bunga yang tumbuh bergerombol dengan bentuk unik, pendek, dan lebar, berwarna putih kemerahan hingga kuning tua serta pangkal berwarna ungu. Bunga memiliki tangkai sepanjang 1,5 hingga 3 cm dan biasanya muncul dalam kelompok yang terdiri dari 3 hingga 4 kuntum. Perbungaan bersifat majemuk dan memanjang dengan ukuran 9 hingga 23 cm dan lebar 4 hingga 6 cm. Bunga mekar secara bertahap dan umumnya berkembang pada pagi hari.

c. Kandungan Kimia

Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) mengandung berbagai senyawa fitokimia yang berpotensi memiliki aktivitas biologis. Penentuan kandungan kimia temulawak dapat dilakukan dengan beberapa metode analisis, termasuk *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) dan *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Metode GC-MS diterapkan untuk mengenali komponen volatil, sedangkan HPLC digunakan untuk memisahkan dan menghitung kandungan senyawa kurkuminoid. Penelitian Batubara et al. (2015) menerapkan metode GC-MS dan menemukan tujuh senyawa fitokimia, sementara penelitian Yusnira dan Ediputra (2025) menggunakan metode HPLC dan mengidentifikasi tiga senyawa kurkuminoid. Temuan senyawa dari kedua penelitian tersebut ditampilkan dalam Tabel 2.2

Tabel 2.1 Kandungan senyawa fitokimia temulawak berdasarkan analisis GC-MS dan HPLC

No.	Nama senyawa	Metode analisis	Kadar
1	Xanthorrhizol	GC-MS	16,13%
2	D-curcumene	GC-MS	15,12%
3	E-elemene	GC-MS	4,60%
4	Trans-caryophyllene	GC-MS	3,48%
5	Camphor	GC-MS	0,21%
6	E-farnesene	GC-MS	0,29%

7	Isoborneol	GC-MS	0,04%
8	Curcumin	HPLC	1,8 ± 0,1 mg/g
9	Demethoxycurcumin	HPLC	0,7 ± 0,05 mg/g
10	Bisdemethoxycurcumin	HPLC	0,3 ± 0,02 mg/g

Sumber : Batubara et al., 2015 & Ediputra, 2025

2. Stunting

a. Pengertian

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021), stunting adalah situasi tidak berkembang pada tubuh dan otak disebabkan oleh defisiensi gizi dalam jangka waktu yang Panjang, sehingga anak lebih kecil dari anak seusianya yang normal dan memiliki keterlambatan berpikir pada anak balita memiliki nilai z skornya di bawah -2 SD. (Standar Deviasi) dan di bawah -3 SD atau dengan kata lain kondisi gizi yang berdasarkan pada parameter panjang tubuh menurut usia atau tinggi badan berdasarkan usia di mana hasil pengukuran antropometri mengikuti parameter dibandingkan dengan standar referensi WHO untuk mendefinisikan anak tergolong rendah (<-2 SD) atau sangat rendah (<-3 SD).

b. Faktor-faktor yang menyebabkan stunting

1) Asupan Makanan

Kecukupan gizi dapat memperbaiki kesehatan, memperkuat sistem kekebalan, dan mampu menurunkan kemungkinan penyakit tidak menular dengan baik kepada ibu dan anak. Konsumsi makanan yang kurang cukup dapat menyebabkan anak mengalami penyakit infeksi yang kemudian bisa mempengaruhi berkurangnya selera makan anak, hilangnya mineral, serta membuat terjadinya kegagalan pertumbuhan sampai dengan kegagalan perkembangan kepada anak. (Siswati *et al*., 2022). Kajian menunjukkan bahwa tempat tinggal tangga yang menerapkan pola makan yang bervariasi dan kaya nutrisi dapat mengurangi risiko stunting pada anak

2) Penyakit Infeksi

Dalam penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, disebutkan bahwa anak yang sering mengalami penyakit infeksi berisiko 4,2 kali

lebih tinggi terpapar stunting dibandingkan dengan anak yang jarang terpapar penyakit pencernaan. Saat terpapar infeksi, tubuh akan memproduksi sitokin-sitokin pro-inflamasi yang dapat menghambat pertumbuhan karena terjadinya penurunan jumlah sel kondrosit. (Sutia, 2022)

3) Pola Pengasuhan

Dalam penelitian lainnya, juga dinyatakan bahwa cara pengasuhan orang tua berpengaruh besar terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak yang berada pada umur di bawah lima tahun. Pemeliharaan akan berpengaruh pola perilaku anak, seperti pola konsumsi makanan anak yang selanjutnya akan sangat terkait dengan kemungkinan terjadinya stunting. (Ibrahim dan Santy Damayati, 2024)

4) Pelayanan Kesehatan

Pelayanan kesehatan adalah layanan yang mengacu pada komunitas yang lebih luas guna meraih tingkat kesehatan yang maksimal (Rohani *et al*., 2022). Dalam sebuah studi yang dilakukan di Puskesmas Baitussalam, Aceh (Kamilah, Ramadhaniah, dan Santi, 2022), terungkap bahwa banyaknya kasus stunting yang terjadi pada balita kebanyakan karena akses terhadap layanan kesehatan. Perbaikan yang dilakukan dalam pelayanan kesehatan dapat mengurangi angka gagal tumbuh pada anak kecil. Dalam penelitian yang berbeda juga disebutkan, pelayanan kesehatan, misalnya, Puskesmas mampu mendukung pengurangan angka kejadian stunting, salah satunya melalui usaha penanganan pertama pada bayi yang lahir prematur, pemenuhan nutrisi untuk ibu hamil, dan anak (Alfarizi dan Kurniasari, 2022).

5) Aspek Ekonomi

Dalam studi yang dilaksanakan di kota Kotamobagu, terungkap bahwa keluarga dengan pendapatan rendah memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan rumah tangga yang memiliki

pendapatan lebih tinggi. Sebagian responden bekerja sebagai petani yang beroperasi di lahan milik masyarakat atau tetangga responden. Pendapatan yang lebih besar memberikan kesempatan bagi masyarakat untuk memenuhi kebutuhan pangan yang lebih baik, sementara penghasilan rumah tangga yang minim akan lebih menyusahkan masyarakat untuk mendapatkan bahan makanan bergizi yang berpengaruh terhadap gizi anak kecil di keluarga itu. Pernyataan serupa juga disampaikan oleh Lusyana (2021), dalam penelitiannya, dinyatakan bahwa stunting memiliki tingkat prevalensi lebih tinggi pada keluarga yang memperoleh pendapatan di bawah UMR dan 98% memiliki pekerjaan sebagai petani. (Akbar *et al.*, 2022).

6) Aspek Sosial dan Budaya

Ada berbagai budaya daerah atau budaya lokal yang telah Secara turun-temurun diyakini oleh warga lokal. Berbagai budaya itu dapat memengaruhi cara makanan anak tersebut disajikan. (Siswati *et al.*, 2022). Pernyataan serupa diungkapkan oleh sebuah penelitian yang menyatakan bahwa ada keterkaitan antara sosial budaya yang berkaitan dengan stunting. Budaya berperan dalam membentuk pola makan anak. yang selanjutnya akan mempengaruhi keadaan gizi anak. (Delima, Firman and Ahmad, 2023).

7) Aspek Pendidikan

Latar belakang pendidikan orang tua, memengaruhi frekuensi kejadian stunting. Anak yang ibunya memiliki latar belakang Pendidikan rendah, memiliki risiko 2,2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak yang mempunyai ibu yang berpendidikan lebih tinggi. Karena alasan ini ibu berdampak pada variasi serta jumlah makanan, tidak hanya makanan bagi anak, serta makanan bagi seluruh keluarga. Apabila santapan yang disuplai kepada anak tidak dapat mencukupi kebutuhan gizi anak tersebut pada saat

pertumbuhan dapat mengakibatkan stunting (Husnaniyah *et al*., 2020).

3. *In silico*

In silico merupakan istilah yang merujuk pada percobaan atau uji simulasi yang dilakukan dengan bantuan komputer melalui penambahan molekul tertentu (Komalasari *et al*., n.d.). Tujuan dari *in silico* ini yaitu untuk meningkatkan efisiensi dan akurasi dalam proses perancangan obat (Shofi, 2021). Prinsip dasar *in silico* adalah prediksi aktivitas senyawa berdasarkan struktur molekulnya, karena sifat intrinsik dan interaksinya sudah terkode dalam struktur tersebut (Madden *et al*., 2020). Salah satu teknik yang sering digunakan dalam metode ini adalah molecular docking. Molecular docking merupakan proses penyesuaian antara ligan, yaitu molekul kecil, dengan target sel berupa molekul protein berukuran besar (Siagian *et al*., 2022). Dalam kimia komputasi, aplikasi seperti PyRx dengan bantuan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* sangat membantu dalam penemuan obat, khususnya pada tahap desain obat melalui simulasi docking. Proses docking bertujuan menyesuaikan posisi dan interaksi antara ligan dan reseptor agar dapat terbentuk ikatan yang optimal (Kinasih *et al*., 2023).

Tahapan *in silico* dimulai dengan persiapan struktur senyawa uji yang terdiri dari senyawa fitokimia temulawak serta senyawa kontrol, dan pengambilan struktur tiga dimensi protein target STAT3 dan IGF-1R dari Protein Data Bank (PDB). Selanjutnya, dilakukan persiapan ligan dan reseptor untuk menyesuaikan struktur molekul sebelum proses pengikatan molekuler. Persiapan ini meliputi penyesuaian format struktur dan penghapusan molekul yang tidak diperlukan sesuai dengan kebutuhan simulasi (Eberhardt *et al*., 2021)

Langkah selanjutnya adalah proses molecular docking antara ligan uji dan ligan kontrol terhadap protein target STAT3 dan IGF-1R menggunakan PyRx yang terhubung dengan AutoDock Vina. Molekul docking digunakan untuk meramalkan posisi ikatan ligan pada protein target dan

memperkirakan afinitas pengikatan. AutoDock Vina memanfaatkan fungsi penilaian untuk menilai pose ikatan yang diprediksi (Eberhardt *et al*., 2021). Hasil docking kemudian divisualisasikan dengan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk mempelajari interaksi antara ligan dan residu asam amino dari protein target.

Hasil analisis mencakup nilai afinitas pengikatan dalam satuan kcal/mol dan pola interaksi antara ligan dan protein. Nilai affinitas pengikatan yang lebih rendah menunjukkan pengikatan yang diprediksi lebih menguntungkan menurut fungsi evaluasi AutoDock Vina. Namun, angka tersebut tidak secara langsung menunjukkan aktivitas biologis atau efektivitas terapeutik dari suatu senyawa. Hasil docking digunakan untuk mengeksplorasi dan membandingkan potensi interaksi senyawa fitokimia temulawak dengan STAT3 dan IGF-1R melalui pendekatan komputasi.

4. Jalur Pensinyalan Inflamasi

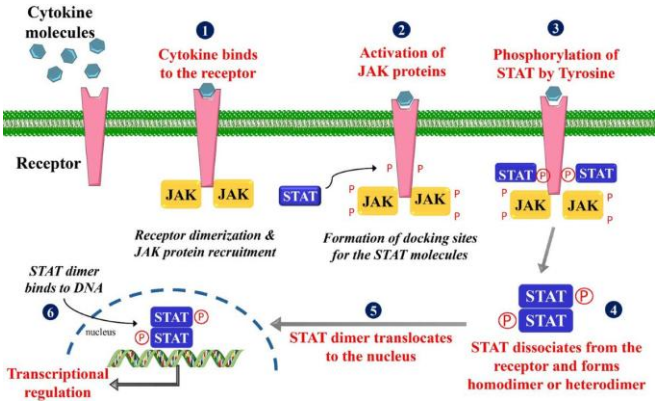
Jalur pensinyalan inflamasi adalah serangkaian proses komunikasi molekuler yang mengatur reaksi sel terhadap rangsangan inflamasi, seperti infeksi, kerusakan jaringan, dan paparan bahan asing. Proses ini meliputi pengaktifan reseptor, protein kinase, faktor transkripsi, serta sintesis mediator inflamasi seperti sitokin dan kemokin. Beberapa jalur utama yang terlibat dalam pengaturan inflamasi mencakup *Nuclear Factor kappa B* (NF-κB), *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT), serta *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Rute-rute tersebut saling terkait dan bisa memengaruhi kekuatan serta lama reaksi inflamasi (Du & Qiao, 2026)

a. Jalur NF-kB

NF-κB adalah faktor transkripsi yang berperan krusial dalam mengendalikan respons imun dan peradangan. Dalam keadaan normal, NF-κB berada di sitoplasma dalam form yang tidak aktif karena terikat dengan protein penghambat, yaitu Inhibitor of κB (IκB). Jalur ini bisa diaktifkan oleh berbagai rangsangan, termasuk sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-1β, serta pengaktifan *Toll-Like Receptors* (TLRs)

oleh elemen mikroorganisme. Aktivasi NF-κB melalui jalur kanonik meliputi kompleks IκB kinase (IKK), yang mengakibatkan fosforilasi IκB. Protein IκB yang telah terfosforilasi kemudian mengalami degradasi sehingga NF-κB, khususnya kompleks p65/p50, dapat berpindah dari sitoplasma ke dalam inti sel. Dalam inti, NF-κB berikatan dengan lokasi DNA spesifik dan mengatur ekspresi gen yang berkontribusi pada respon inflamasi, termasuk gen yang mengode TNF-α, IL-1β, IL-6, serta berbagai mediator inflamasi lainnya. Aktivasi NF-κB yang berlebihan atau berkepanjangan dapat meningkatkan produksi mediator proinflamasi serta mempertahankan keadaan inflamasi. Dalam konteks gangguan saluran pencernaan, jalur ini penting untuk diteliti karena reaksi imun terhadap paparan mikroba atau produk mikroba dapat melibatkan aktivasi TLR dan pensinyalan NF-κB. Oleh karena itu, NF-κB adalah salah satu jalur molekuler yang dapat dimanfaatkan untuk memahami mekanisme peradangan dalam gangguan kesehatan usus. (Du & Qiao, 2026)

b. *Signal Transducer and Activator of Transcription* 3 (STAT3)



Gambar 2.2 Jalur STAT3
Sumber: Nair *et al*., 2025

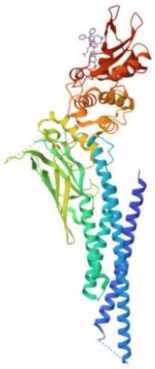
Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) adalah protein yang berfungsi sebagai faktor transkripsi dan merupakan komponen kunci dalam jalur pensinyalan Janus kinase/*Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT). Protein ini berperan dalam mengantarkan sinyal dari berbagai sitokin dan faktor

pertumbuhan ke dalam inti sel untuk mengendalikan ekspresi gen yang terkait dengan respons imun, peradangan, proliferasi, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Aktivasi STAT3 biasanya dimulai dengan pengikatan sitokin, seperti interleukin-6 (IL-6), pada reseptor-reseptornya, yang selanjutnya mengaktifkan Janus kinase (JAK) dan menyebabkan fosforilasi pada STAT3. STAT3 yang sudah terfosforilasi akan membentuk dimer, bergerak ke inti sel, dan mengikat DNA untuk mengendalikan transkripsi gen yang ditargetkan. Walaupun STAT3 memiliki peran krusial dalam reaksi imun dan inflamasi, pengaruhnya dapat bervariasi tergantung pada tipe sel, stimulus, serta kondisi fisiologis atau patologis yang terjadi (Godoi *et al*., 2023)

Secara struktural, STAT3 terdiri dari beberapa domain utama, yaitu domain N-terminal, coiled-coil, pengikat DNA, linker, Src homology 2 (SH2), dan domain transaktivasi. Setiap domain mempunyai peran berbeda dalam proses aktivasi dan regulasi ekspresi gen, mencakup interaksi antar molekul, pengikatan DNA, serta pembentukan dimer. Domain SH2 memiliki peran krusial dalam mendeteksi residu tirosin yang mengalami fosforilasi dan membantu proses pembentukan dimer STAT3, sehingga domain ini menjadi fokus penelitian dalam pengembangan molekul yang berpotensi menginhibisi aktivitas STAT3. Salah satu cara aktivasi STAT3 mencakup fosforilasi pada residu tirosin 705 (Tyr705), yang memicu pembentukan dimer dan perpindahan protein ke dalam inti sel. Oleh sebab itu, pemahaman tentang susunan dan cara aktivasi STAT3 menjadi landasan penting dalam studi yang mengeksplorasi interaksi senyawa bahan alami dengan protein itu melalui pendekatan komputasi, termasuk molecular docking (Kumar *et al*., 2025)

Dalam konteks EED, STAT3 penting untuk diteliti karena protein ini berperan dalam jalur pensinyalan sitokin yang mengontrol respons imun dan inflamasi. EED adalah keadaan gangguan usus yang terkait dengan paparan lingkungan yang tidak bersih, perubahan pada struktur

dan fungsi mukosa usus, gangguan integritas penghalang usus, serta peradangan yang berlangsung lama. Keadaan tersebut bisa menghambat penyerapan nutrisi dan berperan dalam masalah pertumbuhan anak, termasuk stunting. Mengingat STAT3 terlibat dalam berbagai jalur pensinyalan yang terkait dengan respons inflamasi, protein ini bisa dijadikan target penelitian untuk mengeksplorasi potensi interaksi senyawa bioaktif dengan jalur molekuler yang relevan pada inflamasi. Dalam penelitian ini, struktur tiga dimensi STAT3 yang digunakan sebagai reseptor dalam analisis molecular docking diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 6NJS.

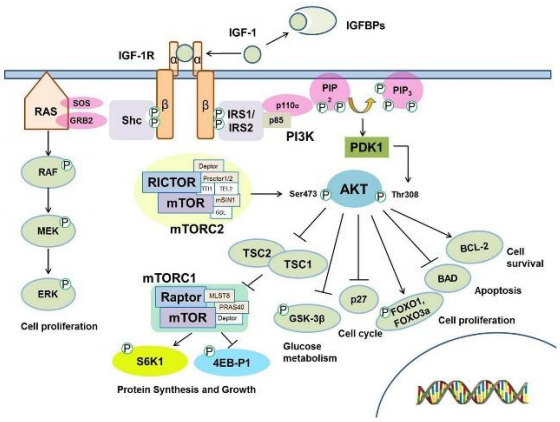


Gambar 2.3. Struktur STAT3 (ID: 6NJS)
Sumber: diunduh dari web Protein Data Bank (PDB)

Struktur tersebut digunakan untuk mengamati kemungkinan interaksi antara senyawa bioaktif temulawak dan protein STAT3 berdasarkan posisi ikatan serta interaksi molekuler yang terbentuk. Namun, peran STAT3 dalam respons inflamasi tidak menunjukkan bahwa protein ini secara langsung mengakibatkan EED atau stunting, sehingga hubungan tersebut harus dijelaskan dengan cermat berdasarkan bukti ilmiah yang ada.Studi mengenai STAT3 juga maju dalam area pencarian kandidat obat, termasuk dengan memanfaatkan senyawa alami dan metode *in silico*. Molecular docking dapat diterapkan untuk memprediksi orientasi senyawa dalam mengikat struktur tiga dimensi STAT3, memperkirakan afinitas ikatan, dan mengidentifikasi residu asam amino yang mungkin berinteraksi dengan

senyawa yang diuji. Data tersebut bisa digunakan untuk memilih senyawa fitokimia yang pantas diteliti lebih mendalam berdasarkan karakteristik interaksinya dengan protein target. Pada penelitian ini, senyawa fitokimia dari temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dieksplorasi untuk mengidentifikasi potensi interaksinya dengan STAT3 dalam kajian tentang jalur pensinyalan terkait inflamasi. Namun, hasil docking hanya menyajikan prediksi tentang interaksi molekuler dan belum bisa membuktikan bahwa senyawa itu dapat menghambat aktivitas STAT3 atau memberikan efek terapeutik pada EED dan stunting, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi hasil komputasi ini.

c. *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R)

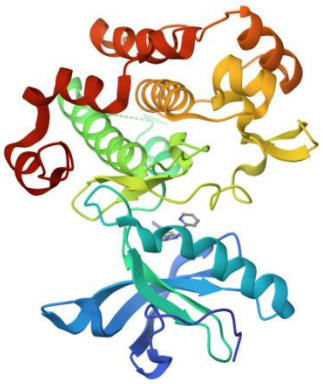


Gambar 2.4. Jalur IGF-1R
Sumber: Jung & Suh, 2015

Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R) merupakan protein reseptor yang berperan dalam mengatur pertumbuhan, perkembangan, proliferasi, metabolisme, dan kelangsungan hidup sel. IGF-1R termasuk keluarga reseptor tirosin kinase yang terletak pada membran sel dan berfungsi meneruskan sinyal dari *Insulin like Growth Factor* 1 (IGF-1) ke dalam sel. IGF-1 merupakan faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam sumbu hormon pertumbuhan (*Growth Hormone*/GH)–IGF-1, terutama dalam mengatur pertumbuhan jaringan dan pertumbuhan linear. Secara struktural, IGF-1R berbentuk heterotetramer yang terdiri atas dua subunit alfa (α) dan dua subunit beta (β). Subunit

alfa berada di bagian ekstraseluler dan berperan dalam pengikatan ligan, sedangkan subunit beta terdiri atas bagian transmembran dan domain tirosin kinase intraseluler yang berfungsi meneruskan sinyal ke dalam sel (Choi *et al*., 2025)

Mekanisme aktivasi IGF-1R diawali ketika IGF-1 sebagai ligan alami berikatan dengan situs pengikatan pada bagian ekstraseluler reseptor, terutama pada struktur yang melibatkan subunit alfa. Ikatan tersebut menyebabkan perubahan konformasi reseptor sehingga domain tirosin kinase pada subunit beta menjadi aktif. Selanjutnya, terjadi autofosforilasi pada residu tirosin di bagian intraseluler IGF-1R. Proses ini memungkinkan reseptor merekrut dan memfosforilasi protein perantara, seperti Insulin Receptor Substrate (IRS) dan protein adaptor lainnya. Protein-protein tersebut kemudian meneruskan sinyal melalui dua jalur utama, yaitu PI3K–AKT–mTOR dan RAS–RAF–MEK–ERK. Jalur PI3K–AKT–mTOR berperan dalam pengaturan metabolisme, sintesis protein, dan kelangsungan hidup sel, sedangkan jalur RAS–RAF–MEK–ERK berperan dalam proliferasi, diferensiasi, dan pengaturan ekspresi gen. Dengan demikian, pengikatan IGF-1 pada IGF-1R menjadi tahap awal yang memungkinkan terjadinya rangkaian pensinyalan untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan jaringan (Choi *et al*., 2025; Dilawar *et al*., 2026). Dalam studi ini, struktur tiga dimensi IGF-1R yang berfungsi sebagai reseptor dalam analisis pengikatan molekuler diambil dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 2OJ9.



Gambar 2.5 Struktur IGF-1R (ID : 2OJ9)
Sumber: diunduh dari web Protein Data Bank (PDB)

Dalam kondisi Environmental Enteric Dysfunction (EED), paparan patogen enterik secara berulang dapat memicu aktivasi sistem imun dan menyebabkan inflamasi kronis pada mukosa usus. Peradangan yang berlangsung dalam jangka panjang dapat mengganggu integritas barier usus, menurunkan kemampuan penyerapan zat gizi, serta memengaruhi regulasi pertumbuhan. Selain itu, inflamasi kronis dapat berhubungan dengan gangguan sumbu GH–IGF-1, antara lain melalui perubahan produksi IGF-1 maupun respons jaringan terhadap sinyal pertumbuhan. Kondisi tersebut dapat memengaruhi aktivitas pensinyalan IGF-1 melalui IGF-1R yang berperan dalam pertumbuhan jaringan. Penelitian Htet *et al*. (2026) pada anak-anak di Indonesia menunjukkan bahwa EED berkaitan dengan pertumbuhan linear melalui IGF-1. Temuan tersebut memperkuat relevansi jalur IGF-1 dalam memahami hubungan antara gangguan fungsi usus, kondisi inflamasi, dan hambatan pertumbuhan pada anak. Dengan demikian, IGF-1R menjadi target yang relevan untuk dieksplorasi karena berperan dalam meneruskan sinyal pertumbuhan yang dapat terganggu dalam kondisi EED.

Dalam penelitian ini, IGF-1R digunakan sebagai salah satu target protein untuk mengeksplorasi potensi interaksi senyawa fitokimia temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* roxb.) melalui metode molecular

docking. Senyawa fitokimia yang digunakan berperan sebagai ligan uji, sedangkan IGF-1 merupakan ligan alami reseptor yang menjadi acuan untuk memahami mekanisme pengikatan. Secara struktural, IGF-1 berikatan pada bagian ekstraseluler IGF-1R, sedangkan senyawa uji akan diprediksi orientasi dan interaksinya pada situs pengikatan protein berdasarkan struktur tiga dimensi yang digunakan. Analisis docking dilakukan untuk memperoleh nilai binding affinity serta mengidentifikasi interaksi antara senyawa uji dan residu asam amino pada protein target. Hasil tersebut dapat memberikan gambaran awal mengenai potensi interaksi senyawa temulawak terhadap IGF-1R dalam konteks jalur pensinyalan pertumbuhan yang berkaitan dengan EED. Namun, hasil docking tidak secara langsung membuktikan bahwa senyawa mampu mengaktifkan atau menghambat IGF-1R maupun memperbaiki gangguan pertumbuhan.

d. Jalur MAPK

MAPK adalah kelompok protein kinase yang berfungsi menyampaikan sinyal dari permukaan sel ke berbagai protein target di dalam sel. Jalur MAPK berperan dalam sejumlah proses biologis, termasuk proliferasi, diferensiasi, respons terhadap stres, serta inflamasi. Terdapat tiga kelompok utama MAPK pada sel-sel mamalia, yaitu Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK), c-Jun N-terminal Kinase (JNK), dan p38 MAPK. Ketiga kelompok itu dapat diaktifkan oleh beragam rangsangan ekstraseluler serta stres intraseluler (Du & Qiao, 2026)

Aktivasi jalur MAPK biasanya melibatkan urutan fosforilasi bertahap yang terdiri dari MAPKKK, MAPKK, dan MAPK. Setelah mendapatkan rangsangan, MAPKKK mengaktifkan MAPKK melalui proses fosforilasi. MAPKK selanjutnya menambahkan gugus fosfat pada MAPK sehingga MAPK menjadi aktif. Protein MAPK yang sudah aktif dapat memengaruhi fungsi protein lain di sitoplasma dan juga faktor transkripsi di dalam nukleus. Proses itu selanjutnya mengatur

ekspresi gen yang berperan dalam respons seluler, termasuk sintesis mediator inflamasi.

ERK terutama berhubungan dengan pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel, sedangkan JNK dan p38 MAPK sangat terlibat dalam respons terhadap stres seluler serta peradangan. Aktivasi JNK dan p38 dapat memengaruhi aktivitas faktor transkripsi, seperti AP-1, yang berkontribusi pada pengaturan ekspresi sitokin dan mediator inflamasi. Oleh karena itu, jalur MAPK berfungsi untuk mengaitkan stimulasi inflamasi dengan modifikasi aktivitas sel.

Jalur MAPK juga terhubung dengan jalur pensinyalan inflamasi lainnya, seperti NF-κB. Pengaktifan beberapa komponen MAPK dapat terjadi bersamaan dengan pengaktifan NF-κB sehingga respons inflamasi melibatkan komunikasi antar beragam jalur molekuler. Dengan demikian, MAPK merupakan salah satu jalur krusial dalam memahami mekanisme peradangan dan reaksi sel terhadap rangsangan dari lingkungan.

e. *Toll-Like Receptors* (TLRs)

Toll-Like Receptors (TLRs) adalah reseptor pengenal pola yang berfungsi dalam sistem imun yang bersifat bawaan. Reseptor ini mengidentifikasi elemen mikroorganisme atau Pola Molecular Terkait Patogen (PAMPs), dan juga sinyal kerusakan jaringan atau Pola Molecular Terkait Kerusakan (DAMPs). Aktivasi TLR dapat mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler melalui protein adaptor, seperti MyD88, yang kemudian mengaktifkan jalur NF-κB dan MAPK. Aktivasi itu berperan dalam produksi sitokin dan mediator inflamasi (Du & Qiao, 2026).

Selain TLR, peradangan juga melibatkan inflammasom *NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing* 3 (NLRP3). NLRP3 adalah kompleks protein yang berfungsi mengatur respons inflamasi dengan cara mengaktifkan enzim caspase-1. NLRP3 dapat diaktifkan oleh berbagai sinyal bahaya dari sel. Setelah terbentuk dan aktif, kompleks

inflammasome berperan dalam mengaktifkan caspase-1 yang selanjutnya memproses pro-IL-1β dan pro-IL-18 menjadi bentuk sitokin yang aktif, yaitu IL-1β dan IL-18.

Rute TLR dan NLRP3 saling berhubungan dalam mekanisme peradangan. Aktivasi NF-κB melalui TLR dapat meningkatkan ekspresi NLRP3 dan pro-IL-1β sebagai langkah persiapan untuk inflammasome. Selanjutnya, sinyal pemicu kedua diperlukan untuk mengaktifkan kompleks NLRP3 dan caspase-1. Mekanisme ini mengindikasikan bahwa respons inflamasi tidak hanya meliputi sintesis sitokin, tetapi juga pengaturan pematangan sitokin yang bersifat proinflamasi (Du & Qiao, 2026)

5. *Environmental Enteric Dysfunction* (EED)

Environmental Enteric Dysfunction (EED) adalah gangguan usus subklinika yang dicirikan oleh perubahan pada struktur dan fungsi usus sebagai akibat dari paparan patogen enterik yang berulang. Keadaan ini sering dihubungkan dengan situasi yang memiliki akses terbatas terhadap air bersih dan sanitasi yang memadai. EED dapat mengakibatkan gangguan integritas penghalang usus, peradangan pada mukosa usus, serta modifikasi kemampuan usus dalam menyerap nutrisi. Gangguan ini bisa muncul tanpa gejala pencernaan yang jelas, menjadikannya sulit teridentifikasi secara klinis. Sebagai akibatnya, EED menjadi salah satu faktor yang diteliti terkait dengan isu pertumbuhan anak (Rachmadi *et al*., 2024)

Faktor yang berkaitan dengan EED mencakup paparan mikroorganisme dari sekitar, sanitasi yang tidakmemadai, serta pencemaran makanan dan air. Paparan berulang terhadap patogen enterik dapat mempengaruhi keseimbangan mikrobiota usus dan memicu reaksi imun pada sistem pencernaan. Respon ini dapat mengakibatkan peradangan yang berkepanjangan dan perubahan pada fungsi epitel usus. Kondisi ini bisa mengganggu sistem pencernaan dan penyerapan nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan. Namun, tingkat keparahan EED dapat bervariasi pada

setiap anak, tergantung pada kondisi lingkungan, status gizi, dan faktor kesehatan lainnya (Rachmadi *et al*., 2024).

EED diperkirakan berkontribusi pada stunting melalui gangguan penyerapan nutrisi dan peradangan kronis. Gangguan fungsi pencernaan dapat menghambat penyerapan nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan anak. Di sisi lain, peradangan yang berkepanjangan dapat memengaruhi proses metabolisme serta pengaturan fisiologis tubuh. Studi pada anak-anak di Lusaka, Zambia, mencatat adanya keterkaitan antara berbagai penanda EED dengan hasil pertumbuhan dan perkembangan anak. Walaupun demikian, hubungan itu tidak mengindikasikan bahwa EED adalah satu-satunya pemicu stunting, karena pertumbuhan anak juga dipengaruhi oleh faktor gizi, infeksi, dan lingkungan (Lauer, J. M., Pyykkö, J., Chembe, M., n.d.)

Penilaian EED dapat dilakukan melalui biobioaktif yang menunjukkan inflamasi usus, kerusakan epitel, permeabilitas usus, dan reaksi imun. Biobioaktif itu membantu peneliti menganalisis berbagai aspek gangguan fungsi usus yang tidak selalu terlihat melalui gejala klinis. Akan tetapi, setiap biobioaktif menunjukkan proses biologis yang berbeda sehingga hasilnya harus diinterpretasikan sesuai dengan tujuan pemeriksaan. Hingga kini, penilaian EED masih mengalami kendala karena belum ada satu biobioaktif yang bisa mencerminkan semua aspek gangguan itu secara komprehensif. Sehingga, penerapan beberapa indikator dapat membantu memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang situasi EED (Rachmadi *et al*., 2024)

Reseptor faktor pertumbuhan mirip insulin 1 (IGF-1R) adalah reseptor yang berperan dalam jalur sinyal IGF-1 dan berkontribusi pada pengaturan pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi jalur IGF-1 terkait dengan pertumbuhan jaringan dan perkembangan fisik. Pada anak yang menderita gangguan gizi atau inflamasi kronis, pengaturan sumbu hormonal pertumbuhan–IGF-1 dapat berubah sehingga berisiko memengaruhi pertumbuhan linear. Oleh karena itu, jalur IGF-1 dan

reseptornya penting untuk diteliti dalam studi mengenai mekanisme molekuler yang berkaitan dengan EED dan stunting. Namun, keterlibatan IGF-1R secara khusus harus dibahas berdasarkan bukti ilmiah yang secara langsung menguji fungsi perannya dalam mekanisme tersebut (Htet *et al*., 2026)

Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) adalah protein yang bertugas menyalurkan sinyal dari berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan ke inti sel untuk mengendalikan ekspresi gen. Protein ini berperan dalam berbagai proses biologis, seperti respons peradangan, pengaturan sistem imun, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Peran STAT3 dalam respons inflamasi menjadikannya salah satu protein penting untuk diteliti dalam studi tentang gangguan yang melibatkan sistem imun. Dalam konteks EED, STAT3 bisa diteliti sebagai target molekuler untuk menganalisis interaksi senyawa fitokimia dengan protein yang terkait dengan pensinyalan sel. Akan tetapi, interaksi yang dilakukan secara *in silico* tidak dapat secara langsung membuktikan bahwa senyawa tersebut mampu menginhibisi atau mengaktifkan STAT3 dalam keadaan biologis (Htet *et al*., 2026)

6. Interaksi Protein-Ligan

Interaksi antara protein dan ligan adalah hubungan antara protein sebagai reseptor dan ligan yang berupa molekul yang dapat mengikat pada bagian spesifik dari protein. Interaksi ini memiliki peranan krusial dalam berbagai proses biologis, seperti identifikasi molekul, pengendalian aktivitas protein, serta pengikatan senyawa yang berpotensi mempengaruhi fungsi biologis suatu sasaran. Dalam domain penemuan obat, pemahaman tentang interaksi antara protein dan ligan digunakan untuk menganalisis bagaimana sebuah senyawa berinteraksi dengan molekul targetnya serta bagaimana ciri-ciri interaksi tersebut berhubungan dengan potensi aktivitas biologisnya (Wang *et al*., 2025)

Pemasangan ligan pada protein dipengaruhi oleh kecocokan bentuk dan karakteristik kimia ligan dengan situs pengikatan protein. Sisi

pengikatan adalah segmen protein yang bisa berinteraksi dengan ligan melalui urutan spesifik residu asam amino. Kesesuaian tersebut ditentukan tidak hanya oleh bentuk tiga dimensi molekul, tetapi juga oleh distribusi muatan, tingkat polaritas, dan ada tidaknya gugus fungsional yang dapat berinteraksi antar molekul. Oleh karena itu, analisis interaksi protein-ligan harus mempertimbangkan berbagai tipe interaksi secara bersamaan, bukan hanya satu macam ikatan (Wang *et al*., 2025)

Dalam penelitian berbasis komputasi, interaksi antara protein dan ligan dapat dianalisis dengan metode molecular docking. Cara ini dipakai untuk meramalkan orientasi atau posisi ligan saat berada di sisi ikatan protein serta untuk menilai kecenderungan pengikatan berdasarkan fungsi skor (scoring function). Hasil docking dapat menyajikan data tentang posisi ligan, asam amino yang berinteraksi, dan skor docking untuk membandingkan calon ligan. Walaupun demikian, hasil itu adalah prediksi komputasi sehingga tidak bisa langsung dianggap sebagai bukti adanya aktivitas biologis atau keberhasilan senyawa sebagai obat (Ma *et al*., 2024)

A. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah interaksi antara molekul yang melibatkan atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif, seperti oksigen atau nitrogen, dan atom penerima yang memiliki pasangan elektron yang tidak terikat. Dalam kompleks protein-ligan, ikatan hidrogen dapat terbentuk antara grup fungsional ligan dan grup tertentu pada residu asam amino dari protein. Interaksi ini mampu mempertahankan orientasi ligan di sisi ikatan dan berperan dalam mengenali molekul oleh protein (Wang *et al*., 2025)

Pembentukan ikatan hidrogen dipengaruhi oleh jarak serta geometri antara atom yang menyumbang dan atom yang menerima. Oleh karena itu, analisis keberadaan ikatan hidrogen dalam hasil docking perlu dilakukan berdasarkan posisi ligan dan residu protein yang terlibat. Jumlah ikatan hidrogen yang lebih tinggi tidak selalu mencerminkan afinitas pengikatan yang lebih besar karena pengaruhnya juga

tergantung pada lingkungan molekul, orientasi ikatan, serta interaksi lain dalam kompleks protein–ligan (Wang *et al*., 2025)

Dalam analisis docking senyawa bioaktif temulawak pada STAT3 dan IGF-1R, ikatan hidrogen diobservasi untuk menentukan apakah kelompok fungsional ligan diperkirakan berinteraksi dengan residu asam amino di area pengikatan protein. Data ini dapat dimanfaatkan untuk menganalisis pola interaksi antara senyawa uji dan ligan referensi. Akan tetapi, analisis tetap harus memperhitungkan skor docking dan tipe interaksi lain yang ada pada kompleks (Wang *et al*., 2025).

B. Ikatan Hidrofobik

Interaksi hidrofobik terkait dengan kecenderungan bagian molekul nonpolar untuk berada di lingkungan nonpolar dan mengurangi interaksi dengan air. Dalam sistem protein–ligan, bagian nonpolar dari ligan dapat mengisi kantong pengikatan protein yang bersifat hidrofobik. Kontak itu bisa mendukung ligan mengisi sisi pengikatan dan berperan dalam stabilitas interaksi secara keseluruhan (Wang *et al*., 2025)

Residu asam amino dengan rantai samping nonpolar, seperti valin, leusin, isoleusin, dan fenilalanin, dapat memberikan kontribusi pada lingkungan hidrofobik di sekitar sisi ikatan. Saat bagian nonpolar ligan berada dalam posisi yang tepat, interaksi hidrofobik dapat memperkuat kesesuaian ligan dengan kantong pengikatan protein. Namun, eksistensi kontak hidrofobik harus dievaluasi bersamaan dengan karakteristik sisi pengikatan serta jenis interaksi lainnya, karena kontak itu tidak secara independen menentukan kekuatan pengikatan (Wang *et al*., 2025)

Dalam penelitian senyawa bioaktif temulawak, analisis interaksi hidrofobik dapat memberikan penjelasan mengenai bagaimana bagian nonpolar dari struktur ligan berinteraksi dengan lingkungan di sisi pengikatan STAT3 atau IGF-1R. Visualisasi yang kompleks dapat dimanfaatkan untuk mengenali residu di sekitar ligan dan

memperkirakan jenis interaksi yang terjadi. Temuan itu selanjutnya dapat dianalisis dengan skor docking serta pola interaksi ligan referensi (Ma *et al*., 2024)

C. Interaksi Aromatik

Interaksi aromatik dapat terjadi ketika terdapat ligan atau residu asam amino pada protein yang mengandung cincin aromatik. Salah satu jenisnya adalah interaksi π–π, yaitu interaksi di antara sistem elektron π pada dua cincin aromatik. Bentuk lainnya adalah interaksi kation–π, yaitu interaksi antara sistem elektron π pada cincin aromatik dan kelompok yang memiliki muatan positif. Interaksi ini dapat berperan dalam identifikasi ligan dan penempatan ligan pada area pengikatan protein (Wang *et al*., 2025).

Residu asam amino seperti fenilalanin, tirosin, dan triptofan memiliki struktur aromatik yang memungkinkan terjadinya interaksi dengan ligan yang juga memiliki cincin aromatik. Namun, kehadiran dua cincin aromatik dalam satu kompleks tidak selalu menunjukkan adanya interaksi π–π. Posisi relatif, orientasi cincin, dan jarak antar gugus masih perlu dianalisis dalam visualisasi struktur tiga dimensi kompleks protein-ligan(Wang *et al*., 2025).

Dalam studi senyawa bioaktif temulawak, interaksi aromatik dapat terlihat ketika struktur ligan dan residu protein memungkinkan terjadinya kontak tersebut. Hasil dari visualisasi bisa membantu dalam mengenali residu yang terlibat dan menguraikan sifat pose ligan di area pengikatan STAT3 atau IGF-1R. Data tersebut kemudian dapat dimanfaatkan untuk menambah pemahaman tentang skor docking dan interaksi lainnya yang terdeteksi (Ma *et al*., 2024).

7. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, dan Toxicity (*ADMET)

ADMET merupakan singkatan dari *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, dan Toxicity* yang digunakan untuk memprediksi profil farmakokinetik serta keamanan suatu senyawa kandidat obat. Analisis ADMET menjadi tahap penting dalam proses penemuan obat (*drug*

discovery) karena banyak kandidat senyawa gagal pada tahap praklinik maupun klinik akibat memiliki bioavailabilitas rendah atau toksisitas tinggi. Oleh karena itu, pendekatan *in silico* digunakan untuk membantu menyeleksi senyawa aktif yang berpotensi dikembangkan sebagai obat secara lebih efisien sebelum dilakukan pengujian *in vitro* dan *in vivo* (Lin *et al*., 2020).

Absorpsi (*absorption*) menggambarkan kemampuan suatu senyawa untuk diserap oleh saluran pencernaan dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Senyawa dengan absorpsi gastrointestinal yang baik umumnya memiliki bioavailabilitas oral tinggi sehingga lebih efektif digunakan sebagai obat oral. Faktor yang mempengaruhi absorpsi meliputi ukuran molekul, lipofilisitas, kelarutan, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen (Amin *et al*., 2021). Prediksi absorpsi dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak seperti SwissADME dan ADMETlab untuk memperkirakan kemampuan penyerapan senyawa di dalam tubuh.

Distribusi (*distribution*) merupakan proses penyebaran senyawa dari aliran darah menuju jaringan target. Distribusi dipengaruhi oleh sifat fisikokimia senyawa seperti nilai *logP*, ukuran molekul, dan kemampuan berikatan dengan protein plasma. Senyawa dengan lipofilisitas yang baik cenderung lebih mudah melewati membran biologis sehingga dapat mencapai target protein secara optimal (Yang *et al*., 2022). Selain itu, distribusi juga berkaitan dengan kemampuan senyawa menembus *blood brain barrier* (BBB) yang dapat mempengaruhi aktivitas farmakologis dan efek samping suatu obat.

Metabolisme (*metabolism*) merupakan proses biotransformasi senyawa oleh enzim tubuh, terutama enzim sitokrom P450 (CYP450) di hati. Metabolisme berfungsi mengubah senyawa menjadi bentuk yang lebih mudah dieliminasi dari tubuh. Namun, proses ini juga dapat menghasilkan metabolit toksik yang mempengaruhi keamanan obat (Wang *et al*., 2023). Oleh karena itu, evaluasi interaksi senyawa terhadap enzim CYP450

penting dilakukan untuk memprediksi potensi interaksi obat dan risiko toksisitas akibat akumulasi senyawa dalam tubuh.

Ekskresi (*excretion*) merupakan proses pengeluaran senyawa atau metabolit dari tubuh melalui urin, feses, maupun empedu. Parameter ekskresi berkaitan dengan *clearance* dan waktu paruh (*half-life*) suatu senyawa di dalam tubuh. Senyawa dengan ekskresi yang buruk dapat mengalami akumulasi sehingga meningkatkan risiko toksisitas (Lin *et al*., 2020). Keseimbangan antara metabolisme dan ekskresi diperlukan agar senyawa mampu memberikan efek terapi optimal tanpa menyebabkan efek samping berlebihan.

Toksisitas (*toxicity*) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat keamanan suatu kandidat obat. Analisis toksisitas bertujuan memprediksi kemungkinan efek berbahaya seperti mutagenisitas, karsinogenisitas, hepatotoksisitas, dan sitotoksisitas. Prediksi toksisitas secara *in silico* banyak digunakan karena dapat memberikan gambaran awal mengenai keamanan senyawa secara cepat dan efisien (Banerjee *et al*., 2022). Pada penelitian ini, prediksi toksisitas dilakukan menggunakan perangkat lunak Toxtree dan ADMETlab untuk mengevaluasi keamanan senyawa bioaktif temulawak.

Selain profil ADMET, evaluasi *drug-likeness* juga penting dalam proses penemuan obat. *Drug-likeness* digunakan untuk menilai apakah suatu senyawa memiliki karakteristik fisikokimia yang sesuai sebagai kandidat obat oral. Salah satu metode evaluasi yang paling banyak digunakan yaitu *Lipinski Rule of Five*. Menurut aturan tersebut, kandidat obat oral umumnya memiliki berat molekul ≤500 g/mol, nilai *logP* ≤5, donor ikatan hidrogen ≤5, dan akseptor ikatan hidrogen ≤10 (Daina *et al*., 2021). Senyawa yang memenuhi aturan tersebut diperkirakan memiliki absorpsi dan permeabilitas yang baik di dalam tubuh.

Selain aturan Lipinski, parameter lain seperti *Topological Polar Surface Area* (TPSA), jumlah ikatan rotasi, kelarutan air, dan *bioavailability score* juga digunakan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa menembus

membran biologis dan mencapai target protein. Prediksi profil ADMET dan *drug-likeness* pada penelitian ini dilakukan menggunakan SwissADME dan ADMETlab untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif temulawak sebagai kandidat terapi antiinflamasi berbasis bahan alam. Senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* baik terhadap protein target STAT3 dan IGF-1R serta memenuhi parameter ADMET dan *drug-likeness* diperkirakan memiliki potensi lebih besar untuk dikembangkan sebagai kandidat terapi *Environmental Enteric Dysfunction* (EED) yang berhubungan dengan stunting.

8. Database

Penelitian *in silico* memerlukan penggunaan berbagai database dan perangkat lunak pendukung untuk memperoleh struktur protein, struktur senyawa, serta melakukan analisis interaksi molekuler dan prediksi farmakokinetik. Database dan software yang digunakan antara lain:

a. Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank (PDB) merupakan database biologis internasional yang menyediakan data struktur tiga dimensi biomolekul seperti protein, DNA, RNA, dan kompleks biomolekul lainnya. Database ini dikelola oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) dan menjadi salah satu sumber utama dalam penelitian biologi molekuler, bioinformatika, serta *computer-aided drug design* (CADD). Struktur biomolekul dalam PDB diperoleh melalui metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X, *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), dan *cryo-electron microscopy* (cryo-EM) sehingga memiliki tingkat akurasi tinggi untuk analisis struktur dan interaksi molekuler (Burley *et al*., 2021).

Dalam penelitian *molecular docking*, PDB berperan penting sebagai sumber struktur protein target yang akan digunakan sebagai makromolekul pada simulasi docking. Struktur protein yang dipilih harus memiliki resolusi yang baik, keberadaan ligan asli, serta sesuai dengan target biologis penelitian. Pada penelitian ini, struktur protein

target STAT3 dan IGF-1R diperoleh dari situs resmi RCSB Protein Data Bank dalam format .pdb. Struktur tersebut kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan asli menggunakan *Discovery Studio Visualizer* sebelum dilakukan proses docking. Preparasi protein diperlukan untuk memastikan bahwa interaksi antara ligan uji dan protein target dapat dianalisis secara optimal. Selain itu, informasi mengenai residu asam amino aktif pada protein juga diperoleh melalui database PDB sehingga membantu dalam penentuan area binding site pada proses docking.

b. PubChem

PubChem merupakan database kimia terbuka yang dikembangkan oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan digunakan secara luas dalam penelitian kimia, farmasi, serta bioinformatika. Database ini menyediakan informasi lengkap mengenai struktur kimia, nama senyawa, sifat fisikokimia, aktivitas biologis, toksisitas, hingga data farmakologi berbagai senyawa sintetis maupun senyawa alami (Kim *et al*., 2023). PubChem menjadi salah satu sumber utama dalam penelitian *in silico* karena menyediakan struktur molekul dalam berbagai format seperti .sdf, .mol, dan .smiles yang kompatibel dengan perangkat lunak *molecular docking*.

Pada penelitian ini, PubChem digunakan untuk memperoleh struktur tiga dimensi senyawa bioaktif temulawak seperti xanthorrhizol, kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin dalam format .sdf. Struktur tersebut kemudian digunakan sebagai ligan pada proses docking terhadap protein target STAT3 dan IGF-1R. Selain menyediakan struktur senyawa, PubChem juga memberikan informasi mengenai berat molekul, rumus molekul, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta nilai logP yang mendukung analisis drug-likeness dan ADMET. Penggunaan PubChem dalam penelitian *in silico* sangat membantu karena database ini dapat diakses secara gratis dan memiliki koleksi jutaan senyawa kimia yang terus diperbarui.

c. BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*

BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* merupakan perangkat lunak bioinformatika yang digunakan untuk visualisasi struktur molekul, preparasi protein, dan analisis interaksi ligan-protein. Software ini banyak digunakan dalam penelitian *molecular docking* karena mampu menampilkan interaksi molekuler secara detail dalam bentuk dua dimensi maupun tiga dimensi. Discovery Studio dapat digunakan untuk mengidentifikasi jenis interaksi seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, ikatan van der Waals, serta residu asam amino yang terlibat dalam pembentukan kompleks ligan-protein (Sahoo *et al*., 2022)

Pada penelitian ini, Discovery Studio digunakan untuk preparasi protein target STAT3 dan IGF-1R dengan memisahkan molekul air serta ligan asli dari struktur protein yang diperoleh dari PDB. Tahapan preparasi ini penting dilakukan agar area aktif protein dapat digunakan secara optimal pada proses docking. Selain itu, software ini juga digunakan untuk visualisasi hasil docking guna mengetahui pola interaksi antara senyawa bioaktif temulawak dengan protein target. Melalui visualisasi tersebut dapat dianalisis residu asam amino yang berinteraksi serta jenis ikatan yang terbentuk sehingga membantu dalam interpretasi potensi aktivitas biologis senyawa uji.

d. PyRx dan AutoDock Vina

PyRx merupakan perangkat lunak *virtual screening* yang terintegrasi dengan AutoDock Vina untuk melakukan proses *molecular docking*. Software ini dirancang untuk mempermudah proses docking melalui antarmuka yang sederhana dan mampu melakukan optimasi energi ligan secara otomatis menggunakan Open Babel. AutoDock Vina sendiri merupakan algoritma docking yang digunakan untuk memprediksi posisi ikatan (binding pose) dan energi afinitas antara ligan dan protein target berdasarkan fungsi skor (scoring function) tertentu (Eberhardt *et al*., 2021).

Pada penelitian ini, PyRx digunakan untuk melakukan optimasi energi ligan, validasi docking, pengaturan grid box, dan proses docking senyawa bioaktif temulawak terhadap protein target STAT3 dan IGF-1R. Hasil docking berupa nilai binding affinity digunakan untuk memprediksi kekuatan dan kestabilan interaksi antara ligan dan protein target. Semakin rendah nilai energi ikatan yang diperoleh maka semakin kuat dan stabil interaksi kompleks ligan-protein yang terbentuk. Selain itu, PyRx juga mendukung proses konversi file ligan dan protein ke format .pdbqt yang diperlukan dalam proses docking menggunakan AutoDock Vina.

e. SwissADME

SwissADME merupakan platform berbasis web yang digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik, drug-likeness, dan karakteristik fisikokimia suatu senyawa kandidat obat. Platform ini dikembangkan oleh Swiss Institute of Bioinformatics dan banyak digunakan dalam penelitian computer-aided drug design karena mampu memberikan prediksi parameter ADMET secara cepat dan akurat (Osman *et al*., 2021)

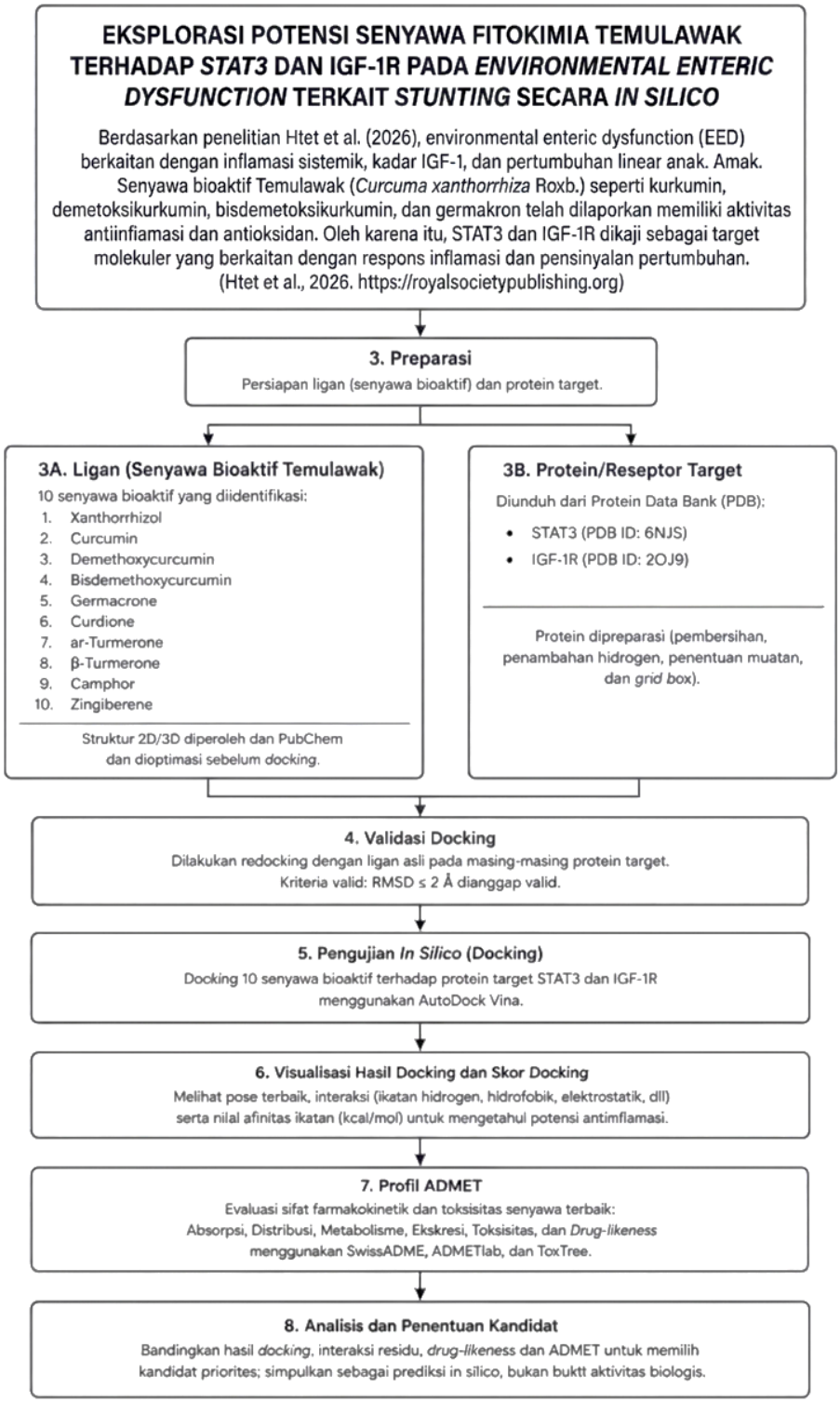
Pada penelitian ini, SwissADME digunakan untuk mengevaluasi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi senyawa bioaktif temulawak. Selain itu, SwissADME juga digunakan untuk menganalisis aturan Lipinski (Lipinski Rule of Five) guna menentukan kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral. Parameter lain seperti kelarutan air, lipofilisitas, bioavailabilitas, dan *Topological Polar Surface Area* (TPSA) juga dianalisis untuk mengetahui kemampuan senyawa menembus membran biologis dan mencapai target protein. Prediksi menggunakan SwissADME sangat penting karena senyawa dengan afinitas docking yang baik belum tentu memiliki profil farmakokinetik yang optimal sebagai kandidat obat.

f. Admetlab 3.0

ADMETlab 3.0 merupakan platform berbasis web yang digunakan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas suatu senyawa kandidat obat secara *in silico*. Platform ini mampu menganalisis parameter *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, dan Toxicity* (ADMET) menggunakan pendekatan kecerdasan buatan (*artificial intelligence*) dan machine learning sehingga banyak digunakan dalam penelitian drug discovery dan computer-aided drug design (Dong *et al*., 2024). ADMETlab 3.0 dapat membantu proses seleksi senyawa kandidat obat secara lebih cepat dan efisien sebelum dilakukan pengujian in vitro maupun in vivo.

Pada penelitian ini, ADMETlab 3.0 digunakan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif temulawak terhadap target STAT3 dan IGF-1R. Parameter yang dianalisis meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme oleh enzim CYP450, ekskresi, serta toksisitas seperti hepatotoksisitas dan mutagenisitas. Selain itu, platform ini juga digunakan untuk mengevaluasi drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski guna mengetahui kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral. Hasil prediksi ADMET digunakan untuk mendukung analisis *molecular docking* dalam menentukan senyawa yang berpotensi sebagai kandidat terapi *Environmental Enteric Dysfunction* (EED) terkait stunting.

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dipakai adalah kuantitatif deskriptif secara *in silico* terhadap senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada reseptor STAT3 dan IGF-1R dengan memanfaatkan aplikasi Protein Data Bank (PDB), PyRx, BIOVIA Discovery Studio, ChemDraw, SwissADME, ADMETlab 3.0, serta PubChem. Studi dimulai dengan identifikasi dan persiapan protein serta ligan, analisis drug-likeness dan profil ADMET, validasi docking, pelaksanaan *molecular docking*, serta visualisasi dan analisis hasil interaksi antara ligan dan protein.

B. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas: Senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) berfungsi sebagai ligan, yaitu *xanthorrhizol, D-curcumene, E-elemene, trans-caryophyllene, camphor, E-farnesene, isoborneol, curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin*
2. Variabel Terikat: Kemampuan aktivitas antiinflamasi senyawa bioaktif temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) yang dievaluasi melalui nilai afinitas pengikatan (energi ikat), pola interaksi molekuler, residu asam amino yang terlibat, serta profil drug-likeness dan ADMET terhadap reseptor STAT3 dan IGF-1R.

C. Definisi Operasional Variabel

Definisi Operasional Variabel dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 3.1

Table 1.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Parameter yang Diamati	Hasil Ukur
1.	Senyawa bioaktif temulawak	Senyawa yang dipilih dari rimpang *Curcuma xanthorrhiza* untuk dianalisis interaksinya dengan protein target.	Identitas senyawa dan struktur 2D/3D.	Sepuluh senyawa yang dianalisis sesuai kriteria pemilihan dan ketersediaan struktur senyawa.
2.	Drug-likeness	Prediksi kesesuaian sifat fisikokimia senyawa	Berat molekul, lipofilisitas (LogP),	Memenuhi atau tidak memenuhi

		terhadap karakteristik umum senyawa calon obat.	donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta parameter lain sesuai metode yang digunakan, misalnya aturan Lipinski.	kriteria drug-likeness yang ditetapkan.
3.	ADMET	Prediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa menggunakan perangkat prediksi komputasional.	Parameter ADMET yang tersedia pada platform, seperti absorpsi usus, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan prediksi toksisitas.	Nilai atau kategori prediksi untuk setiap parameter ADMET.
4.	Protein STAT3	Struktur tiga dimensi protein STAT3 yang digunakan sebagai target molekuler untuk analisis molecular docking.	Struktur protein, lokasi kantong pengikatan, dan interaksi dengan ligan.	Nilai energi ikatan dan profil interaksi senyawa dengan STAT3.
5.	Protein IGF-1R	Struktur tiga dimensi reseptor insulin-like growth factor-1 yang digunakan sebagai target molekuler untuk analisis molecular docking.	Struktur protein, lokasi kantong pengikatan, dan interaksi dengan ligan.	Nilai energi ikatan dan profil interaksi senyawa dengan IGF-1R.
6.	*Molecular docking*	Metode komputasional untuk memprediksi orientasi dan interaksi senyawa pada kantong pengikatan protein target.	Energi ikatan (binding affinity), pose pengikatan, dan jenis interaksi molekuler.	Nilai energi ikatan dalam kcal/mol serta jenis dan residu asam amino yang berinteraksi.
7.	Validasi metode docking	Penilaian kemampuan protokol docking mereproduksi pose ligan ko-kristal pada struktur protein melalui metode redocking.	Nilai *root mean square deviation* (RMSD) antara pose hasil redocking dan pose ligan ko-kristal.	Protokol dinilai memenuhi kriteria validasi apabila RMSD $\leq$ 2 Å.
8.	Interaksi molekuler	Jenis interaksi antara senyawa uji dan residu asam amino pada protein target berdasarkan hasil visualisasi kompleks.	Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, dan interaksi lain yang dapat diidentifikasi oleh perangkat analisis.	Jenis interaksi, residu asam amino, dan jarak interaksi jika tersedia.
9.	EED terkait stunting	Konteks biologis penelitian yang menghubungkan gangguan fungsi usus dan inflamasi dengan gangguan pertumbuhan anak, termasuk keterlibatan sinyal IGF-1.	Interpretasi hasil interaksi senyawa terhadap STAT3 sebagai target terkait inflamasi dan IGF-1R sebagai target terkait sinyal pertumbuhan.	Interpretasi potensi interaksi molekuler berdasarkan hasil komputasi dan literatur, bukan pengukuran langsung EED atau stunting.

D. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Kimia Universitas Ibnu Sina Ajibarang. Waktu penelitian dilakukan mulai bulan Oktober - Januari 2026.

E. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa bioaktif yang terkandung dalam *Curcuma xanthorrhiza Roxb.* yang diperoleh melalui studi literatur dan database PubChem, yaitu *xanthorrhizol, D-curcumene, E-elemene, trans-caryophyllene, camphor, E-farnesene, isoborneol, curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin*

F. Instrumen Penelitian

1. Alat Penelitian

   Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah laptop Lenovo Thinkpad T490 dengan spesifikasi Intel(R) Core(TM) i5-8365U CPU @ 1.60GHz, RAM 8,00 GB, sistem operasi 64-bit, dan prosesor berbasis x64. Perangkat lunak yang digunakan meliputi PyRx, AutoDock Vina, ChemDraw Professional 16.0, BIOVIA Discovery Studio 2025, Microsoft Excel 2021, Protein Data Bank (PDB), PubChem, SwissADME, dan ADMETlab 3.0.

2. Bahan Penelitian

   a. Ligan dari Senyawa Bioaktif Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*.)

      Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini yaitu senyawa bioaktif dari temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) meliputi *xanthorrhizol, D-curcumene, E-elemene, trans-caryophyllene, camphor, E-farnesene, isoborneol, curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin.* Struktur senyawa diperoleh dari database PubChem, kemudian dilakukan preparasi menggunakan ChemDraw dan optimasi energi menggunakan PyRx.

b. Kontrol Positif

Kontrol positif yang digunakan yaitu native ligand pada protein target STAT3 dan IGF-1R. Struktur ligan dipreparasi menggunakan ChemDraw dan dilakukan optimasi energi menggunakan PyRx.

c. Reseptor

Dalam penelitian ini, struktur tiga dimensi protein target yang digunakan yaitu *Signal Transducer and Activator of Transcription* 3 (STAT3) dan *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R). Struktur protein diperoleh dalam format (.pdb) melalui situs https://www.rcsb.org/ . Pemilihan struktur didasarkan pada kode PDB STAT3 ID: 6NJS dan IGF-1R ID: 2OJ9 yang digunakan sebagai reseptor target dalam analisis molecular docking untuk memprediksi interaksi senyawa fitokimia temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dengan protein yang berkaitan dengan jalur inflamasi dan sinyal pertumbuhan. Hasil analisis ini digunakan untuk mengevaluasi potensi interaksi molekuler senyawa uji terhadap kedua protein tersebut.

G. Langkah Kerja

1. Preparasi Protein Target

Preparasi makromolekul protein target STAT3 dengan kode PDB ID: 6NJS dan IGF-1R dengan kode PDB ID: 2OJ9 dilakukan dengan mengunduh struktur protein dari Protein Data Bank (PDB). Struktur protein diunduh dan disimpan dalam format PDB. Selanjutnya dilakukan pemisahan ligan asli dan molekul air menggunakan BIOVIA *Discovery Studio*, kemudian protein disimpan kembali dalam format PDB untuk digunakan pada proses docking (Burley *et al*., 2021)

2. Preparasi Ligan dan Kontrol Positif

Struktur senyawa bioaktif temulawak dan kontrol positif yang diperoleh dari PubChem diunduh dalam format SDF (3D conformer), kemudian dilakukan optimasi energi menggunakan PyRx dengan OpenBabel untuk meminimalkan energi ligan. Setelah proses minimisasi

energi selesai, file diubah dari format SDF menjadi format pdbqt. Minimisasi energi dilakukan untuk memperoleh struktur ligan yang stabil pada tingkat energi terendah (Kim *et al*., 2023).

3. Validasi Docking

   Protein yang telah dipreparasi diimpor ke dalam PyRx dan dikonversi menjadi makromolekul. Selanjutnya dilakukan pengaturan grid box pada sisi aktif protein untuk menentukan lokasi interaksi antara ligan dan reseptor. Ukuran dan koordinat grid box disesuaikan hingga seluruh kantung aktif protein berada di dalam kotak docking. Proses validasi dilakukan dengan metode re-docking native ligand dan dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio untuk memperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil docking dinyatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2 Å (Khan *et al*., 2026)

4. Proses *Molecular docking*

   Penambatan molekul dilakukan menggunakan PyRx dengan AutoDock Vina melalui menu Vina Wizard. Ligan, protein target, dan kontrol positif yang telah dipreparasi dimasukkan ke dalam sistem docking. Parameter utama yang diamati meliputi nilai energi afinitas (*binding affinity*), residu asam amino yang berinteraksi, dan jenis ikatan yang terbentuk. Semakin rendah nilai energi afinitas, maka kompleks ligan-reseptor dianggap semakin stabil. Senyawa yang memiliki kemiripan interaksi dengan ligan asli menunjukkan potensi aktivitas biologis yang serupa (Karthick *et al*., 2026).

5. Visualisasi Hasil Docking

   Hasil docking dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio untuk melihat interaksi antara ligan dan protein target. Analisis dilakukan dengan mengamati residu asam amino yang berinteraksi, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta posisi ligan pada sisi aktif protein (Karthick *et al*., 2026)

6. Prediksi Drug-Likeness dan ADMET

Prediksi profil drug-likeness dilakukan menggunakan SwissADME dengan memasukkan SMILES masing-masing senyawa. Parameter yang diamati meliputi sifat fisikokimia, bioavailabilitas, lipofilisitas, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan kepatuhan terhadap aturan Lipinski. Selain itu, prediksi toksisitas dan profil ADMET dilakukan menggunakan ADMETlab 3.0 dengan parameter Human Intestinal Absorption (HIA), Caco-2 permeability, Ames mutagenicity, Drug Induced Liver Injury (DILI), dan hERG blocker (Fu *et al*., 2024)

H. Analisis Data

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dengan BIOVIA Discovery Studio untuk menganalisis interaksi antara ligan dan makromolekul, mencakup nilai energi ikatan (*binding affinity*), residu asam amino yang berperan, serta tipe ikatan yang terbentuk. Sebelum proses docking dilakukan, terlebih dahulu dilakukan validasi metode dengan melakukan re-docking pada ligan native untuk mendapatkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Re-docking dianggap valid jika nilai RMSD ≤ 2 Å. Analisis docking dilaksanakan dengan merujuk pada nilai energi ikatan untuk menemukan senyawa bioaktif temulawak yang paling potensial sebagai modulator jalur STAT3/IGF-1R. Semakin kecil nilai energi ikatan, maka semakin kuat dan stabil kompleks ligan-protein yang dihasilkan.

Profil drug-likeness dan ADMET diprediksi dengan menggunakan SwissADME dan ADMETlab 3.0 untuk mengevaluasi parameter penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dari kandidat senyawa. Evaluasi drug-likeness dilakukan mengikuti aturan Lipinski (Aturan Lima Lipinski), yang mencakup massa molekul < 500 g/mol, logP < 5, jumlah donor ikatan hidrogen < 5, serta jumlah akseptor ikatan hidrogen < 10. Di samping itu, parameter toksisitas yang diamati termasuk Human Intestinal Absorption (HIA), permeabilitas Caco-2, mutagenisitas Ames, Kerusakan Hati yang

Diinduksi Obat (DILI), dan pemblokir hERG untuk menilai keamanan senyawa sebagai calon obat.

DAFTAR PUSTAKA

Batubara, I., Julita, I., Darusman, L. K., & Mahmoud, A. (2015). Flower Bracts of Temulawak (Curcuma xanthorrhiza) for Skin Care : Anti-Acne and Whitening Agents. *Procedia Chemistry*, *14*, 216–224. https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.03.031

Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V, Christie, C. H., Dalenberg, K., Di Costanzo, L., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ganesan, S., Goodsell, D. S., Ghosh, S., Green, R. K., Guranović, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., … Zhuravleva, M. (2021). RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D437–D451. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038

Chen, Z., & Liu, M. (2025). Natural Compounds in Cancer Therapy: Revealing the Role of Flavonoids in Renal Cell Carcinoma Treatment. *Biomolecules*, *15*(5). https://doi.org/10.3390/biom15050620

Choi, E., Duan, C., & Bai, X. (2025). Regulation and function of insulin and insulin-like growth factor receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *26*(7), 558–580. https://doi.org/10.1038/s41580-025-00826-3

Du, X., & Qiao, H. (2026). Crosstalk between innate immune signaling pathways and integrated TLR, NLRP3 inflammasome, cGAS-STING, and NF-κB networks in sepsis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *14*, 1935200. https://doi.org/10.3389/fcell.2026.1935200

Dura, M., Calviño-sua, C., Brocos-mosquera, I., Loza, I., & Mart, L. (2025). *Exploration of JAK / STAT pathway activation in ulcerative colitis reveals sex-dependent activation of JAK2 / STAT3 in the in fl ammatory response*. (July), 1–12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1609740

Eberhardt, J., Santos-martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). *Supporting Information expanded force field , and Python bindings*. 1–7.

Ediputra, K. (2025). *Optimization of Extraction of Curcuminoids from Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb .) Using Response Surface Methodology*. *11*(8), 183–192. https://doi.org/10.29303/jppipa.v11i8.12108

Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., Peng, J., Deng, Y., Wang, W., Wu, C., Lyu, A., Zeng, X., Zhao, W., Hou, T., & Cao, D. (2024). ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Research*, *52*(W1), W422–W431.

https://doi.org/10.1093/nar/gkae236

Godoi, M. A., Camilli, A. C., Gonzales, K. G. A., Costa, V. B., Papathanasiou, E., Leite, F. R. M., & Guimarães-Stabili, M. R. (2023). JAK/STAT as a Potential Therapeutic Target for Osteolytic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(12). https://doi.org/10.3390/ijms241210290

Htet, M. K., Nurfadilah, M., Angelin, T. C., Momo, B., Gabain, I. L., Ramsteijn, A. S., Davies-kershaw, H., Calvo-urbano, B., Webster, J. P., Walker, A. W., Elaine, L., Allen, S., & Fahmida, U. (2026). *Environmental enteric dysfunction influences linear growth of children through insulin-like growth factor-1 : findings from the Indonesian Action Against Stunting Hub birth cohort*. (October).

Jung, H. J., & Suh, Y. (2015). Regulation of IGF -1 signaling by microRNAs. *Frontiers in Genetics*, *Volume 5-2014*. https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2014.00472

Karthick, V., Amalraj, S., Thamarai, R., & Paventhan, S. (2026). Molecular docking in histological biomarker discovery and disease modeling: techniques, validation, and translational perspectives. *Journal of Molecular Histology*, *57*(1), 28. https://doi.org/10.1007/s10735-025-10704-z

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025. (n.d.). *Hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) Tahun 2024.*

Khan, Y., Naz, A., Ullah, A., Mujib, G., Khan, L., Shoukat, M., Abdelmohsen, S. A. M., Alenzai, M. A., Naseem, M. T., & Kamal, A. (2026). Identification of PI3K alpha inhibitors through large-scale virtual screening and integrated molecular modeling, biophysical characterization, and ADMET profiling. *Scientific Reports*, *16*(1), 20802. https://doi.org/10.1038/s41598-026-57722-9

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, *51*(D1), D1373–D1380. https://doi.org/10.1093/nar/gkac956

Komalasari et al., 2024. (n.d.).

Kumar, S., Kumar, B. H., Nayak, R., Pandey, S., Kumar, N., & Pai, K. S. R. (2025). Computational screening and molecular dynamics of natural compounds targeting the SH2 domain of STAT3: a multitarget approach using network pharmacology. *Molecular Diversity*, *29*(6), 5607–5633. https://doi.org/10.1007/s11030-024-11075-5

Lauer, J. M., Pyykkö, J., Chembe, M., et al. (2025). (n.d.). Markers of environmental enteric dysfunction are associated with poor growth and developmental outcomes among young children in Lusaka, Zambia. *The Journal of Pediatrics*.

Ma, Z., Ajibade, A., & Zou, X. (2024). Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design. *Communications in Information and Systems*, *24*(3), 199–230. https://doi.org/10.4310/cis.241021221101

Megawati, Lisa Rahmi , Abqariah, I. L. (2026). *Dan Status Gizi Balita Berisiko Stunting Di Desa Grong*. *10*, 8424–8432.

Nair, B., Menon, A., Rithwik Kalidas, M., Nath, L. R., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2025). Modulating the JAK/STAT pathway with natural products: potential and challenges in cancer therapy. *Discover Oncology*, *16*(1), 595. https://doi.org/10.1007/s12672-025-02369-7

Oladapo, O. B. (2024). *A Computational Modelling Study of Phytoconstituents of Curcuma longa Rhizome with IGF-1R Protein in Ovarian Cancer*.

Osman, M. A., Neoh, H., Ab Mutalib, N.-S., Chin, S.-F., Mazlan, L., Raja Ali, R. A., Zakaria, A. D., Ngiu, C. S., Ang, M. Y., & Jamal, R. (2021). Parvimonas micra, Peptostreptococcus stomatis, Fusobacterium nucleatum and Akkermansia muciniphila as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer. *Scientific Reports*, *11*(1), 2925. https://doi.org/10.1038/s41598-021-82465-0

Rachmadi, R. A., Ariani, Y., & Alatas, F. S. (2024). *Impact of nutritional supplementation on environmental enteric dysfunction (EED) in children living in rural areas : a systematic review*. 1–10.

Rahman, C. A., Santosa, D., Noviana, E., Mada, U. G., Mada, U. G., & Mada, U. G. (2026). *A Narrative Review : Bioactive Components and Antifungal Effects of Curcuma xanthorrhiza*. *31*(August). https://doi.org/10.22146/mot.105031

Rasetyawan, S. A. P., Af, A. N. N. A. S., Itri, M. O. F., Illah, A. T. H. O., & Ahayu, S. R. R. (2023). *Computational evaluation of bioactive compounds in Curcuma zanthorrhiza targeting SIRT1 and NF κ B*.

Senudin, P. K., Nur, I., & Widjaja, A. (2026). *The Role of IGF-1 and IL-10 in Childhood Stunting : Evidence From Indonesia*. 1–8. https://doi.org/10.1155/tswj/1029295

Syamsi, Ln, et al, & 2025. (2025). *Analisis In Silico Senyawa Curcuma xanthorrhiza dan Moringa oleifera sebagai Kandidat Antiinflamasi*. *7*, 57–66.

Wang, Y., Li, Y., Chen, J., & Lai, L. (2025). Modeling protein–ligand interactions for drug discovery in the era of deep learning. *Chemical Society Reviews*, *54*(23), 11141–11183. https://doi.org/10.1039/d5cs00415b

Yuandani, Jantan, I., Rohani, A. S., & Sumantri, I. B. (2021). Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, *Volume 12-2021*. https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.643119