

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA *N-CAFFEOYL*
TRYPTOPHAN PADA CERI KOPI UTUH TERHADAP *TUMOR*
NECROSIS FACTOR-ALPA DAN INTERLEUKIN-6 PADA
PENYAKIT ALZHEIMER: STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI



Oleh:

TITIN TRIA UTAMI

2108260275

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA *N-CAFFELOYL*
TRYPTOPHAN PADA CERI KOPI UTUH TERHADAP *TUMOR*
NECROSIS FACTOR-ALPA DAN INTERLEUKIN-6 PADA
PENYAKIT ALZHEIMER: STUDI *IN SILICO***

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**Oleh:
TITIN TRIA UTAMI
2108260275**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya Saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Titin Tria Utami

NPM : 2108260275

Judul Skripsi : **ANALISIS INTERAKSI SENYAWA *N-CAFFEYOYL TRYPTOPHAN* PADA CERI KOPI UTUH TERHADAP *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPA* DAN INTERLEUKIN-6 PADA PENYAKIT ALZHEIMER: STUDI *IN SILICO***

Demikianlah pernyataan ini Saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 13 Agustus 2025



Titin Tria Utami



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350183 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Titin Tria Utami

NPM : 2108260275

Judul : Analisis Interaksi Senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* Pada

Ceri Kopi Utuh Terhadap *Tumor Necrosis Factor-Alpha* Dan Interleukin-6 Pada

Penyakit Alzheimer: Studi *In Silico*.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.kes)

Penguji 1

(dr. Rini Syahrani Harahap, M.Ked(PA), Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(dr. Siti Mashana Siregar, Sp. THT-KL (K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 13 Agustus 2025

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah rabbila'amin, segala puji bagi Allah Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segenap karunia dan rahmat-Nya hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Interaksi Senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* Pada Ceri Kopi Utuh Terhadap *Tumor Necrosis Factor-Alpha* Dan Interleukin-6 Pada Penyakit Alzheimer: Studi *In Silico*.”. Dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan yang ikhlas dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dengan segenap cinta dan hormat, penulis persembahkan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada Ibu dan Bapak tercinta. Terimakasih atas segala doa yang tak pernah putus, kasih sayang yang tulus, serta pengorbanan yang tak ternilai sepanjang hidup penulis. Setiap langkah dan pencapaian ini adalah buah dari kesabaran ibu dan bapak dalam membimbing, mendukung, dan mendoakan tanpa lelah. Keringat, air mata, serta perjuangan yang ibu dan bapak lalui demi pendidikan penulis akan selalu menjadi kekuatan terbesar dalam menapaki jalan kehidupan. Semoga Allah membalas setiap lelah dengan surga, dan melimpahkan kebahagiaana tanpa batas untuk ibu dan bapak.
2. Ibu dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT, KL(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran UMSU.
3. Ibu Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd.,M.kes, selaku dosen pembimbing saya. Terima kasih atas waktu, ilmu dan bimbingan yang sangat membantu dalam proses penulisan skripsi ini.
4. Ibu Dr.dr. Nurfadly, MKT, selaku dosen Pembimbing Akademik saya. Atas banyak nasihat serta dukungan yang diberikan kepada penulis serta banyak waktu, tenaga dan bimbingan yang selalu menjadi motivasi penulis.

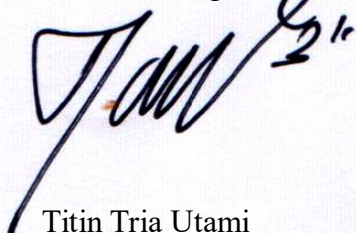
5. Ibu dr. Rini Syahrani Harahap, M.Ked(PA)., Sp.PA, selaku Penguji I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini, serta sosok teladan yang mengajarkan bahwa ilmu sejati selalu dibarengi dengan kerendahan hati dan segala kebaikan dan perhatian yang selalu ibu berikan akan selalu terpatir di hati penulis.
6. Ibu dr. Des Suryani, M.Biomed, selaku Penguji II yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini, serta banyaknya ketulusan dan kesabaran dalam memberikan kritik yang membangun, serta saran yang begitu berharga bagi penyempurnaan penelitian ini, ibu bukan hanya seorang penguji, namun juga menjadi teladan dalam bersikap bijaksana, rendah hati, dan penuh pengertian. Segala kebaikan hati ibu akan selalu penulis kenang sebagai bagian penting dalam perjalanan akademik ini.
7. Mas saya Dian Harisona dan Andi Dwi Purnomo terimakasih atas setiap waktu, doa, kasih sayang dan pengorbanan kalian. Setiap tetes keringat dalam mencari nafkah adalah bukti kasih sayang yang tak ternilai dalam berbagi kepadaku. Keberhasilanku hari ini juga merupakan berkat dari pengorbanan kalian.
8. Sahabat-sahabat saya Diayu Nabila, Nakita Restu Adelia, Tiara Dwi Nanda, Emilia Cindya Nazma, Salsabila Khalda, Sanindy Rahma Dania, dan Mahrusa Karnaini, Amanah Khariyah, Putri Agma, terimakasih telah menjadi bagian dari cerita indah perjalanan ini. Setiap perjuangan, air mata, dan tawa yang kita bagi akan selalu menjadi kenangan berharga, yang kelak akan kita ceritakan dengan senyuman bangga. Dukungan serta doa yang selalu kalian berikan kepada penulis merupakan semangat bagi penulis untuk menyelesaikan penelitian ini, termakasih untuk selalu percaya kepada penulis mampu menyelesaikan penelitian ini. Semoga persahabatan ini tak pernah lekang oleh waktu, dan langkah kita selalu diberkahi untuk menggapai mimpi masing-masing.
9. Kepada teman payung penelitian saya Adinda Nabila Salsabila Ritonga dan Akram Fadilah terimakasih telah menjadi teman seperjuangan yang setia

dalam setiap langkah penelitian ini. Semoga kerja sama, tawa dan perjuangan yang kita lalui menjadi kenangan indah yang akan selalu kita ingat, serta menjadi langkah awal menuju keberhasilan di masa depan.

10. Sahabat jauh saya Gebyolica Ajeng Auliah, Ikhwatun Nurrafiah, Dwi Hapsari, Ruth Permata Sari Simarmata, Lyana Nurul Asyiqin. Terima kasih telah menjadi penyemangat, tempat berbagi cerita, dan pengingat bahwa persahabatan sejati tak pernah luntur oleh jarak dan waktu. Semoga kita selalu dipertemukan dalam kebahagiaan dan keberkahan di masa depan.
11. Diri saya sendiri Titin Tria Utami juga ingin menyampaikan terima kasih kepada diri sendiri yang telah berjuang sejauh ini. Terima kasih telah bertahan melewati rasa lelah, keraguan, bahkan keputusasaan. Terima kasih sudah berani melangkah, terus mencoba, dan tidak menyerah hingga akhirnya tiba di titik ini. Perjalanan di Fakultas Kedokteran bukanlah hal mudah, namun penulis bangga karena diri ini mampu melewatinya dengan penuh kesabaran dan keteguhan hati. Tetap semangat terus berdoa dan berjuang untuk banyak hal-hal besar didepan sana.
12. Serta berbagai pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu. Akhir kata saya berharap Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian berikutnya.

Wassalamu'alaikum warahmatullahiwabarakatuh

Medan, 13 Agustus 2025



Titin Tria Utami

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Titin Tria Utami

NPM : 2108260275

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan Ilmu Pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi yang berjudul;

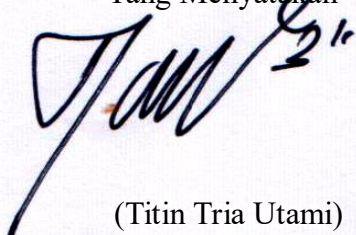
“ANALISIS INTERAKSI SENYAWA *N-CAFFEOYL TRYPTOPHAN* PADA CERI KOPI UTUH TERHADAP *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPA* DAN INTERLEUKIN-6 PADA PENYAKIT ALZHEIMER: STUDI *IN SILICO*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada Tanggal : 13 Agustus 2025

Yang Menyatakan

(Titin Tria Utami)

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif serta peningkatan inflamasi otak melalui sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Senyawa bioaktif dari ekstrak ceri kopi utuh, khususnya *N-Caffeoyltryptophan*, diduga memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi neuroprotektif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi *N-Caffeoyltryptophan* sebagai inhibitor jalur inflamasi pada Alzheimer melalui analisis *in silico* berupa ADMETox dan *docking* molekuler terhadap protein target TNF- α dan IL-6. **Metode:** Dilakukan analisis *docking* molekuler menggunakan *Autodock tools* dengan validasi *grid box* optimal berukuran 60 $\times$ 60 $\times$ 60. Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* diuji interaksinya dengan protein TNF- α dan IL-6, serta dibandingkan dengan *ligands* pembanding donepezil dan scopolamine. Profil farmakokinetik dan toksisitas dianalisis menggunakan ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III. **Hasil:** Scopolamine menunjukkan afinitas tertinggi terhadap TNF- α dan IL-6, diikuti donepezil dan *N-Caffeoyltryptophan*. Senyawa uji memiliki nilai energi pengikatan negatif (EP < 0), menandakan interaksi spontan dengan protein target, serta membentuk ikatan hidrogen pada residu aktif penting. Analisis ADMETox mengindikasikan profil farmakokinetik yang layak dan toksisitas rendah. **Kesimpulan:** *N-Caffeoyltryptophan* berpotensi sebagai agen antiinflamasi alternatif pada Alzheimer melalui interaksi dengan TNF- α dan IL-6. Penelitian lanjutan dengan uji dinamika molekuler dan *in vivo* direkomendasikan untuk validasi lebih lanjut.

Kata kunci: Alzheimer, *N-Caffeoyltryptophan*, TNF- α , IL-6, *Docking* molekuler, ADMETox, Anti-inflamasi.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline and increased brain inflammation through proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. Bioactive compounds from whole cherry coffee extract, particularly N-Caffeoyltryptophan, are thought to have potential as neuroprotective anti-inflammatory agents. **Objective:** This study aims to evaluate the potential of N-Caffeoyltryptophan as an inhibitor of inflammatory pathways in Alzheimer's disease through in silico analysis using ADMETox and molecular docking against the target proteins TNF- α and IL-6. **Methods:** Molecular docking analysis was performed using Autodock tools with optimal grid box validation of 60 $\times$ 60 $\times$ 60. The interaction of N-Caffeoyltryptophan with TNF- α and IL-6 proteins was tested and compared with the reference ligands donepezil and scopolamine. Pharmacokinetic and toxicity profiles were analyzed using ADMETlab 2.0, SwissADME, and ProTox-III. **Results:** Scopolamine showed the highest affinity for TNF- α and IL-6, followed by donepezil and N-Caffeoyltryptophan. The test compounds had negative binding energy values ($EP < 0$), indicating spontaneous interaction with the target proteins, and formed hydrogen bonds at key active residues. ADMETox analysis indicated a favorable pharmacokinetic profile and low toxicity. **Conclusion:** N-Caffeoyltryptophan has potential as an alternative anti-inflammatory agent in Alzheimer's disease through interactions with TNF- α and IL-6. Further research with in vitro and in vivo studies is warranted to validate the anti-inflammatory effects of N-Caffeoyltryptophan in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, N-Caffeoyltryptophan, TNF- α , IL-6, Molecular docking, ADMETox, Anti-inflammatory.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Alzheimer	9
2.1.1 Definisi Alzheimer	9
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Alzheimer	9
2.2 Neuro Inflamasi	10
2.3 Sitokin Proinflamasi pada Alzheimer	11
2.3.1 TNF- α	12
2.3.2 IL-6	12
2.4 Ceri Kopi.....	12
2.4.1 Taksonomi Ceri Kopi Arabika	12
2.4.2 Morfologi Kopi Arabika.....	13
2.4.3 Fitokimia Ekstrak Ceri Kopi Utuh.....	14
2.4.4 Manfaat Kandungan Ekstrak Ceri Kopi Utuh	15
2.5 Senyawa	15
2.5.1 Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i>	15
2.6 ADMETox.....	16
2.7 <i>Docking</i> Molekuler	16
2.8 Kerangka Teori	18
2.9 Kerangka Konsep	19
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	20

3.1	Definisi Operasional	20
3.2	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	22
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian.....	22
3.4.1	Populasi Penelitian.....	22
3.4.2	Sampel Penelitian	22
3.5	Teknik Pengumpulan Data	23
3.5.1	Bahan dan Alat.....	23
3.5.1.1	Analisis ADMETox dan <i>Docking</i> Molekuler	23
3.6	Analisis Data	23
3.6.1	Analisis ADMETox.....	23
3.6.2	Analisis <i>Docking</i> Molekuler.....	24
3.6.2.1	Pencarian Data Protein Target	24
3.6.2.2	Pencarian Senyawa Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh.....	24
3.6.2.3	Pemodelan Struktur 3D Protein.....	24
3.7	Pengolahan dan Analisis Data	24
3.7.1	Pengolahan Data	24
3.7.1.1	ADMETox.....	24
3.7.1.2	<i>Docking</i> Molekuler	25
3.7.2	Analisis Data	25
3.7.2.1	ADMETox.....	25
3.7.2.2	<i>Docking</i> Molekuler	25
3.8	Alur Penelitian.....	26
3.8.1	ADMETox	26
3.8.2	<i>Dockinging</i> Molekuler	27
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1	Hasil Penelitian.....	28
4.1.1	Hasil Analisis ADMETox Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i> Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine	28
4.1.2	Hasil Analisis <i>Docking</i> Molekuler.....	30
4.1.2.1	Hasil Pencarian Data Struktur Protein	30
4.1.2.2	Hasil Pencarian Data Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i>	32
4.1.2.3	Hasil Interaksi Antara Protein dan <i>Ligands</i>	34
4.1.2.4	Hasil Visualisasi <i>Ligands</i> Protein <i>Complex</i>	36
4.2	Pembahasan	38
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1	Kesimpulan.....	42
5.2	Saran	42
	DAFTAR PUSTAKA	44
	LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi Operasional	20
Tabel 4.1 Hasil Kode SMILES Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i> Ceri Kopi Utuh, Scopolamine, dan Donepezil	28
Tabel 4.2 Hasil Analisis <i>Druglikeness</i> Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i>	29
Tabel 4.3 Hasil Analisis Farmakokinetik Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh..	29
Tabel 4.4 Hasil Analisis Toksisitas Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh.....	30
Tabel 4.5 Validasi <i>Grid box</i> protein TNF- α dan IL-6.....	34
Tabel 4.6 Hasil Energi Pengikatan (EP (kcal/mol)), Konstata Penghambatan (KP(uM)), dan RSMD ($\text{\AA}$) antara Protein TNF- α Terhadap <i>Ligands</i> Sebagai Jalur Proinflamasi.....	35
Tabel 4.7 Nilai Energi Pengikatan, Konstata Penghambatan, dan RSMD antara Protein IL-6 Terhadap <i>Ligands</i> Sebagai Jalur Proinflamasi	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Jalur Neurodegenerasi pada Sel Mikroglia dan Pelepasan Sitokin Proinflamasi pada Penyakit Alzheimer.....	11
Gambar 2.2 Morfologi Ceri Kopi	13
Gambar 2.3 Buah Ceri Kopi Arabika.....	14
Gambar 2.4 Kerangka Teori	18
Gambar 2.5 Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	26
Gambar 3.2 Alur Penelitian Metode <i>Docking</i> Molekuler	27
Gambar 4.1 Struktur Protein TNF- α (7JRA).....	31
Gambar 4.2 Struktur Protein IL-6 (5FUC).....	31
Gambar 4.3 Struktur Senyawa <i>N-Caffeoyltryptophan</i> ; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.....	32
Gambar 4.4 Struktur Senyawa Scopolamine; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.	32
Gambar 4.5 Struktur Senyawa Donepezil; A 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.	33
Gambar 4.6 Struktur Senyawa VGY <i>Native Ligands</i> dari TNF- α ; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai <i>Native</i> <i>Ligands</i> dari TNF- α (kotak kuning).	33
Gambar 4.7 Struktur Senyawa NAG <i>Native Ligands</i> dari IL-6; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai <i>Native</i> <i>Ligands</i> dari IL-6 (kotak kuning)	34
Gambar 4.8 Visualisasi TNF- α Terhadap Senyawa Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan <i>Natif Ligands</i>	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Website</i> PubChem.....	52
Lampiran 2. <i>Website</i> ADMETLab 2.0	53
Lampiran 3. <i>Website</i> swissADME	55
Lampiran 4. <i>Website</i> Protox 3.0.....	56
Lampiran 5. Aplikasi <i>AutoDock Tools</i>	57
Lampiran 6. Aplikasi <i>Discovery Studio</i>	58
Lampiran 7. Daftar Riwayat Hidup	59
Lampiran 8. Artikel Ilmiah	60

DAFTAR SINGKATAN

A β	: <i>Amiloid-beta</i>
A β 42	: <i>Amiloid-beta 42</i>
A2A	: <i>Adenosine A2A Receptor</i>
ADMETox	: <i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity</i>
AChE	: <i>Acetylcholinesterase</i>
ADAM10	: <i>A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10</i>
BBB	: <i>Blood-Brain Barrier</i>
BACE1	: <i>Beta-site APP-Cleaving Enzyme Inhibitor</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BACE1	: <i>Beta-site APP Cleaving Enzyme 1 Inhibitor</i>
CCL2	: <i>C-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
CXCL1	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CGAS-STING	: <i>Cyclic GMP-AMP Synthase- Stimulator of Interferon Genes</i>
CGA	: <i>Chromogranin A</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
CYP1A2	: <i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2</i>
CYP2C9	: <i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9</i>
CYP2D6	: <i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6</i>
CYP3A4	: <i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EP	: <i>Energi Pengikat</i>
ETH	: <i>Eicosanoyl-5-hydroxytryamide</i>
<i>GI Reabsorbsi</i>	: <i>Gastrointestinal Reabsorption</i>
HO-I	: <i>Heme Oxygenase-1</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donor</i>

IL-1 β	: Interleukin-1beta
IL-6	: Interleukin-6
IL-18	: Interleukin-18
iNOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
JNK/c-Jun	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
KP	: Konstata Penghambatan
LPS	: Lipopolisakarida
LC50FM	: <i>Lethal Concentration 50% for Fathead Minnow</i>
LC50DM	: <i>Lethal Concentration 50% for Daphnia magna</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MCI	: <i>Mild Cognitive Impairment</i>
NF- α	: <i>Necrosis Factor-alpha</i>
NFT	: <i>Neurofibrillary Tangles</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NSAID	: Anti-inflamsi Non-steroid
Nrf2/ARE	: <i>Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2</i>
NO	: <i>Nitrit Oksida</i>
Nrf2	: <i>Faktor nuklir eritroid 2-related factor 2</i>
NAG	: <i>N-Acetylglucosamine</i>
PDB	: Protein Data Bank
PI3K/Akt	: Phosphoinositide 3-Kinase/ Protein Kinase B
P38	: <i>p38 Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
PSI/ γ -sekretase	: Perselin
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RMSF	: <i>Root Mean Square Fluctuation</i>
RSCB	: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>

RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
SH-SY5Y	: <i>Cell Line</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
Th1	: <i>T helper type 1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
2D	: 2 Dimensi
3D	: 3 Dimensi
6-OHDA	: <i>6-hidroksidopamin</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Alzheimer merupakan penyakit degeneratif otak yang ditandai dengan penurunan daya ingat atau berpikir.¹ Selain itu pada orang dengan Alzheimer mengalami kesulitan memori dalam jangka panjang dan juga gangguan ekspresi berbicara, pemrosesan visuospasial dan fungsi eksekutif (kelincahan mental).² Gangguan intelektual pada seseorang dengan demensia secara signifikan mempengaruhi aktivitas sehari-hari. Mereka juga kehilangan kemampuan untuk mengontrol emosi dan memecahkan masalah yang dapat menyebabkan perubahan kepribadian dan perilaku.³

Pada tahun 2023, prevalensi penyakit Alzheimer secara global masih tinggi. Menurut laporan dari *World Health Organization* (WHO), sekitar 55 juta orang di seluruh dunia menderita demensia, dengan Alzheimer sebagai bentuk yang paling umum. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 78 juta orang pada tahun 2030 dan mencapai 139 juta orang pada tahun 2050 karena pertambahan populasi yang menua.⁴ Prevalensi penyakit Alzheimer di Indonesia telah mengalami peningkatan yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Menurut data Kesehatan, jumlah penderita demensia dan Alzheimer meningkat sebesar 87 persen dari tahun 2019 hingga 2022. Pada tahun 2019, dengan diagnosis demensia dan Alzheimer adalah 5.583 orang, dan meningkat menjadi 10.414 orang pada tahun 2022.⁵ Pada tahun 2023 di Indonesia, prevalensi demensia Alzheimer cukup tinggi, terutama di Pulau Jawa dan Bali. Data menunjukkan bahwa lebih dari 4,2 juta penduduk Indonesia menderita demensia, dengan prevalensi sekitar 27,9%.⁶

Plak amiloid yang terdiri dari protein beta-amiloid yang teragregasi dan *neurofibrillary tangles* dari protein tau adalah ciri khas utama dari Alzheimer. Plak ini mengganggu komunikasi antar sel saraf dan menyebabkan kematian sel saraf.⁷ Aktivitas mikroglia yang berlebihan dapat menyebabkan peradangan kronis di otak. Peradangan ini merusak neuron dan jaringan sekitarnya, berkontribusi pada degenerasi neuron yang terlihat pada Alzheimer.⁸ Seiring perkembangan penyakit

Alzheimer, sel glial menjadi aktif dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi terkait stres oksidatif. Hal ini mengakibatkan peradangan saraf dan neurotoksisitas, yang memperburuk patologi *amiloid-beta* ($A\beta$) melalui berbagai mekanisme.² Peran inflamasi dalam patologi penyakit Alzheimer telah banyak diteliti dan dianggap penting dalam perkembangan penyakit ini.⁹ Pembentukan plak $A\beta$ secara terus-menerus dapat menyebabkan gangguan pada *Blood-Brain Barrier* (BBB), yang memungkinkan penumpukan plak amiloid di otak.¹⁰ Penumpukan plak ini kemudian mengakibatkan kerusakan jaringan saraf dan bertindak sebagai faktor proinflamasi, yang selanjutnya menstimulasi aktivasi mikroglia dan astrosit.¹¹ Mikroglia dan astrosit yang teraktivasi kemudian mensekresikan berbagai mediator imun, seperti sitokin proinflamasi yang memperburuk inflamasi dan kerusakan saraf lebih lanjut.¹²

Peran proinflamasi telah diidentifikasi sebagai faktor penting dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Selain akumulasi amyloid- β dan tau, respon inflamasi yang berlebihan di otak berkontribusi pada kerusakan neuron dan penurunan kognitif pada Alzheimer. Aktivitasi sel glia seperti mikroglia dan astrosit menjadi reaktif akibat akumulasi amyloid- β dan protein tau, melepaskan sitokin proinflamasi seperti interleukin 1β (IL- 1β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) yang memperparah kerusakan neuron. Dampak proinflamasi terhadap patologi Alzheimer yang pertama adalah Sinergi dengan Patologi Amyloid dan Tau mengakibatkan respons proinflamasi memperkuat akumulasi amyloid- β dan tau, menciptakan lingkaran setan yang mempercepat neurodegenerasi. Selanjutnya terjadi kerusakan Sinaps dan Neuron yang nantinya sitokin proinflamasi menyebabkan kerusakan sinaps, kehilangan neuron, dan penurunan fungsi kognitif dan yang terakhir profil sitokin pada pasien Alzheimer dimana pada pasien Alzheimer menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dalam cairan serebrospinal, yang menghambat perkembangan penyakit.¹³

Tumor necrosis factor-alpha merupakan sitokin pro-inflamasi yang semakin dikenal karena perannya dalam perkembangan dan progresi penyakit Alzheimer. Penelitian menyoroti keterlibatannya dalam akumulasi $A\beta$, disfungsi

BBB, neuroinflamasi, dan gangguan sinaptik, yang semuanya berkontribusi terhadap patologi Alzheimer. Mekanisme TNF- α pada penyakit Alzheimer yaitu TNF- α meningkatkan akumulasi A β 42 di otak dengan meningkatkan permeabilitas BBB dan memodifikasi mesin endositosis (*cofilin*, aktin, dinamin) dalam sel endotel, yang menyebabkan masuknya dan retensi A β yang lebih besar di otak. TNF- α adalah mediator utama neuroinflamasi, mengaktifkan sel glia dan mendorong pelepasan faktor inflamasi tambahan, yang memperburuk kerusakan neuron. Sinyal TNF- α meningkatkan induksi *nitric oxide synthase* (iNOS) melalui jalur *c-Jun N-terminal Kinase* (JNK/c-Jun) dan *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), meningkatkan stres oksidatif dan berkontribusi terhadap defisit sinaptik dan kognitif. TNF- α bertindak sebagai gliotransmitter, mengganggu mekanisme memori sinaptik dan berkontribusi terhadap gangguan kognitif pada Alzheimer.¹⁴

Kadar TNF- α telah banyak diteliti dalam konteks penyakit Alzheimer. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proses peradangan otak dan diduga berkontribusi pada patogenesis serta perkembangan Alzheimer. Perubahan kadar TNF- α pada Alzheimer beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar TNF- α dalam serum atau plasma meningkat secara signifikan pada pasien Alzheimer dibandingkan dengan kontrol sehat dan pasien dengan gangguan kognitif ringan.¹⁴ Namun, ada juga penelitian yang melaporkan kadar TNF- α justru lebih rendah pada pasien Alzheimer dibandingkan kontrol, khususnya pada kasus Alzheimer ringan hingga sedang.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian Kitazawa bahwa terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi pada hewan model Alzheimer. Sitokin seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α ditemukan meningkat secara signifikan dalam otak hewan yang diinduksi dengan Alzheimer, yang berkontribusi pada peradangan saraf dan degenerasi neuron. Penelitian ini menunjukkan bahwa induksi peradangan dengan lipopolisakarida (LPS) pada tikus transgenik model Alzheimer meningkatkan ekspresi TNF- α . Peningkatan ini berkontribusi pada eksaserbasi patologi protein Tau dan mempercepat degenerasi neuron.¹⁶ Sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α merupakan penanda peradangan yang signifikan pada penyakit

Alzheimer.⁹ TNF- α khususnya, sangat penting dalam perkembangan Alzheimer karena memfasilitasi penyebaran peradangan dan berperan penting dalam patofisiologi penyakit.¹⁷ Peningkatan kadar sitokin ini berkontribusi terhadap peradangan saraf, yang memperburuk proses neurodegeneratif, menyebabkan penurunan kognitif dan gejala lain yang berhubungan dengan Alzheimer. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar TNF- α pada penderita Alzheimer secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat.¹⁸

Pada Alzheimer, proinflamasi terjadi akibat dari respons imun yang tidak terkendali dalam otak. Aktivasi mikroglia dan astrosit, yang merupakan sel imun utama di sistem saraf pusat, memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α dan IL-6.¹⁹ Proses ini dimulai sebagai respons terhadap penumpukan plak A β dan kusut neurofibrillary tau, yang merupakan ciri khas patologi Alzheimer.⁹ Proses proinflamasi pada Alzheimer dimulai dengan penumpukan plak A β di otak, yang mengaktifkan mikroglia sel imun di otak. Mikroglia yang aktif ini kemudian melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang menyebabkan peradangan. Peradangan ini jika berlanjut akan merusak neuron dan memperburuk kondisi neurodegeneratif, mempercepat progresi Alzheimer. Ini juga dapat merusak barier darah-otak, memperburuk inflamasi lebih lanjut dan menyebabkan kematian sel otak.²⁰

Pengobatan untuk mengatasi kondisi proinflamasi pada Alzheimer umumnya bertujuan untuk mengurangi peradangan di otak, yang dianggap sebagai salah satu penyebab utama progresi penyakit ini. Beberapa pendekatan pengobatan yang telah dikembangkan atau sedang diteliti. Inhibitor sitokin proinflamsi seperti Infliximab dan Etanercept adalah contoh obat yang menghambat TNF- α , sitokin yang berperan dalam proses inflamasi dan patofisiologi Alzheimer.²¹ Studi menunjukkan bahwa mengurangi TNF- α dapat membantu memperlambat progresi penyakit. Obat Anti-inflamsi Non-steroid (NSAID) seperti Ibuprofen dan Aspirin telah diuji untuk mengurangi peradangan otak pada pasien Alzheimer, meskipun hasil klinis masih bervariasi dan memerlukan lebih banyak penelitian.²² Terapi yang menargetkan mikroglia yang aktif secara berlebihan bertujuan untuk mengurangi peradangan otak. Pexidartinib

merupakan contoh obat yang sedang diteliti untuk menekan aktivitas mikroglia yang berlebihan.²³ Kendala yang dapat dijumpai secara umum yaitu sebagian besar terapi antiinflamasi sulit menembus BBB, sering diberikan terlambat saat penyakit sudah lanjut, dan tidak cukup efektif karena Alzheimer bersifat multifaktorial.²¹ Infliximab dan Etanercept memiliki keterbatasan karena tidak dapat menembus BBB secara efektif dan berisiko menyebabkan imunosupresi sistemik. Penggunaan NSAID menunjukkan hasil klinis yang tidak konsisten dan memiliki risiko efek samping gastrointestinal, ginjal, serta kardiovaskular terutama pada lansia. Pexidartinib masih bersifat eksperimental dengan potensi efek toksik pada hati dan dapat mengganggu fungsi protektif mikroglia secara fisiologis.²⁴

Senyawa bioaktif dan alami yang dapat menekan neuroinflamasi dibutuhkan, salah satu senyawa bioaktif yang dapat menekan neuroinflamasi menjadi neuroprotektif adalah asam klorogenat dan alkaloid.²⁵ Ceri kopi utuh memiliki potensi antioksidan alami. Kandungan fitokimia pada ekstrak biji kopi arabika, yang meliputi senyawa golongan flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid, menunjukkan potensi aktivitas sebagai antioksidan.²⁶ Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan dari hasil analisis kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol pada ceri kopi utuh arabika diperoleh adanya senyawa *N-caffeoyl Tryptophan*.

N-Caffeoyltryptophan diklasifikasikan sebagai konjugat asam hydroxycinnamic (caffeic acid) yang terikat melalui ikatan amida ke asam amino tryptophan. Ini disebut sebagai hydroxycinnamoyl-amino acid conjugate dan ditemukan terutama dalam biji Robusta, serta dalam jumlah lebih kecil pada biji Arabica.²⁷ Efek farmakologi nya sebagai neuroprotektif dengan mekanisme Aktivitas sebagai inhibitor enzim SIRT2, yang berperan dalam regulasi stres oksidatif, homeostasis neuron, dan penuaan sel saraf.²⁸

Kafein merupakan alkaloid utama yang ditemukan di kopi ceri utuh. Kafein memengaruhi kinerja sistem saraf pusat (SSP) dengan cara menghambat reseptor adenosin, yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas neurotransmisi dopaminergik. Selain itu, kafein turut berperan dalam menekan pembentukan β -

amiloid melalui penghambatan ekspresi enzim *Beta-site APP-Cleaving Enzyme 1* (BACE1) serta protein Presenilin (PS1/ γ -sekretase).²⁹ Kafein dapat mengurangi peningkatan stres oksidatif; menghambat aktivasi adenosin A2A, sehingga mengatur akumulasi A β ; mengurangi hiperfosforilasi tau; dan mengurangi akumulasi protein yang salah lipat, seperti α -sinuklein, pada penyakit Alzheimer dan Parkinson. Kafein telah menunjukkan efek antagonis yang kuat terhadap reseptor adenosin A2A, yang merupakan reseptor mikroglia, dan efek agonis yang kuat terhadap *faktor nuklir eritroid 2-related factor 2* (Nrf2) sehingga mengatur homeostasis seluler di otak dengan mengurangi stres oksidatif, neuroinflamasi, mengatur akumulasi α -sinuklein pada parkinson *diseases* dan hiperfosforilasi tau, amiloidogenesis, dan defisit sinaptik pada Alzheimer, yang merupakan ciri utama penyakit neurodegeneratif ini.³⁰ Kandungan kafein atau alkaloid yang terdapat pada kopi memiliki efek neuroprotektif melalui mekanisme pemblokiran reseptor adenosin, yang pada akhirnya dapat meningkatkan kadar neurotransmitter serotonin dan asetilkolin di sistem saraf pusat.³¹

Megumi Funakoshi melaporkan dari hasil penelitiannya bahwa aktifitas anti-inflamasi ekstrak kopi pada produksi NO (*Nitrit Oksida*) yang diinduksi LPS (*Lipopolysaccharide*) dalam lini sel makrofag murine, RAW264.7. Ekstrak kopi secara nyata menghambat sekresi CCL2, CXCL1, IL-6, dan TNF- α yang diinduksi LPS. Selain itu, ekstrak kopi secara signifikan menghambat ekspresi mRNA, CCL2, CXCL1, IL-6, dan TNF- α yang diinduksi LPS. Ekstrak kopi juga menghambat ekspresi IL-10 yang diinduksi LPS, yang merupakan sitokin antiinflamasi yang representatif³².

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kopi menurunkan aktivasi NF- κ B ketika sel distimulasi dengan LPS. Telah dilaporkan bahwa kafein dapat menurunkan sekresi TNF- α , IL-6, dan iNOS yang diinduksi LPS dengan memodulasi aktivasi NF- κ B. CGA, sebagai komponen utama ekstrak kopi, juga dapat menurunkan sinyal NF- κ B, sehingga menurunkan sekresi iNOS, IL-6, dan COX-2.³³

Senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* merupakan senyawa konjugat antara asam kafeat (*caffeic acid*) yang merupakan senyawa fenolik dengan sifat

antioksidan kuat dan asam amino L-tryptophan yang merupakan prekursor serotonin, penting dalam fungsi otak. Senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* juga dikenal sebagai Javamide-II, ditemukan dalam ceri kopi utuh. Dimana senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* memiliki fungsi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, neuroprotektif, dan epigenik. Senyawa *N-caffeoyl Tryptophan* berpotensi terhadap Alzheimer untuk menekan peradangan saraf dan mengurangi risiko akumulasi protein beta-amiloid atau tau yang menjadi ciri khas Alzheimer.³⁴

Dari data di atas menunjukkan bahwa ceri kopi utuh memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai neuroinflamasi, namun belum ada penelitian yang menganalisis interaksi senyawa *N-Caffeoyl Tryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh melalui jalur proinflamasi terutama pada IL-6 dan TNF- α secara *docking* molekular. Dengan demikian peneliti tertarik untuk melakukan analisis tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada proposal penelitian ini adalah bagaimana karakteristik ADMETox dan interaksi dari senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dalam ceri kopi utuh terhadap TNF- α dan IL-6 pada penyakit Alzheimer dengan *docking* molekuler?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan Umum dari penelitian ini adalah menganalisis ADMETox dan *docking* molekular dari senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dalam ceri kopi utuh sebagai inhibitor neuroinflamasi pada penyakit Alzheimer melalui jalur TNF- α dan IL-6.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis ADMETox senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dalam ceri kopi utuh menggunakan situs ADMETlab 2.0, SwissADME, dan Pro Tox-III.
2. Menganalisis energi pengikatan konstanta penghambatan antara senyawa aktif *N-Caffeoyl tryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh terhadap protein TNF- α dan IL-6 melalui studi *docking* molekuler.

3. Membandingkan energi pengikatan konstanta penghambatan antara senyawa aktif *N-Caffeoyl tryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh terhadap protein TNF- α dan IL-6 dengan donepezil dan scopolamine terhadap protein TNF- α dan IL-6 melalui studi *docking* molekuler.
4. Menganalisis visualisasi 2D antara senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dari ekstrak ceri kopi utuh terhadap protein TNF- α dan IL-6 melalui ikatan hidrogen.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat ditawarkan oleh penelitian ini adalah :

1. Memberikan ide-ide baru kepada peneliti untuk membantu memajukan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran berbahan dasar alam untuk pengobatan penyakit Alzheimer.
2. Pengobatan penyakit Alzheimer yang baru, lebih efektif dan aman untuk meningkatkan kualitas hidup masyarakat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alzheimer

2.1.1 Definisi Alzheimer

Alzheimer merupakan suatu penyakit neurodegeneratif yang disebabkan oleh penurunan sintesis asetikolin akibat pemecahan asetikolin menjadi kolin dan asetat oleh enzim asetikolinesterase (AChE).³⁵ Alzheimer biasanya muncul dengan gangguan kognitif amnestik yang menonjol namun juga lebih jarang bermanifestasi sebagai gangguan kognitif non-amnestik.³⁶ Penyakit Alzheimer merupakan salah satu jenis penyakit otak, sama halnya dengan penyakit arteri koroner yang merupakan salah satu jenis penyakit jantung. Penyakit ini juga merupakan suatu penyakit degeneratif, yang artinya penyakit ini akan semakin memburuk seiring berjalannya waktu.¹

Hilangnya ingatan yang mengganggu aktivitas atau kehidupan sehari-hari merupakan salah satu tanda paling umum dari penyakit Alzheimer. Gejala lainnya termasuk lupa suatu peristiwa penting atau tanggal, meminta informasi yang sama berulang kali, dan semakin bergantung pada alat bantu ingatan atau anggota keluarga untuk hal-hal yang biasanya ditangani sendiri.¹ Penderita Alzheimer mungkin menunjukkan perubahan kepribadian, seperti menjadi lebih mudah marah, curiga, atau depresi. Mereka juga bisa mengalami perubahan suasana hati yang cepat.³⁷ Penderita Alzheimer mungkin mengalami kesulitan dalam berbicara, menulis, atau menemukan kata yang tepat, yang mengakibatkan percakapan menjadi terputus-putus.³⁸

2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Alzheimer

Hingga kini, penyebab pasti penyakit Alzheimer belum sepenuhnya diketahui. Meski demikian, berbagai penelitian epidemiologis dan biologis mengidentifikasi sejumlah faktor yang diduga berperan, seperti proses penuaan, paparan zat toksik termasuk logam aluminium dan logam berat, diabetes, penyakit autoimun, serta proses inflamasi yang dipicu oleh akumulasi protein A β . Faktor lain yang juga dianggap berisiko mencakup paparan radikal bebas, riwayat cedera

kepala, stres berkepanjangan, dan depresi berat. Selain itu, kelainan genetik pada kromosom 14, 19, dan 21 sering dikaitkan dengan munculnya penyakit ini.³⁹ Usia adalah faktor risiko terbesar untuk Alzheimer. Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan di otak, termasuk akumulasi plak A β dan perubahan dalam struktur tau, yang semuanya berkontribusi terhadap degenerasi saraf. Lansia yang berumur diatas 65 tahun mempunyai risiko lebih tinggi terkena penyakit Alzheimer. faktor risiko yang berhubungan dengan Alzheimer meliputi usia, dominan pada perempuan dari pada laki-laki, status gizi, aktivitas fisik, tingkat pendidikan, dan riwayat kesehatan.⁴⁰

Berbagai faktor yang bertanggung jawab terhadap perkembangan penyakit Alzheimer. Plak amiloid dan tau hiperfosforilasi merupakan yang utama, tau yang mengalami hiperfosforilasi menyebabkan pembongkaran mikrotubulus dan merusak sitoskeleton serta proses transduksi sinyal dalam sel saraf. Faktor-faktor lain seperti peradangan saraf, stress oksidatif, insufisiensi kolinergik, disfungsi mitokondria dan disfungsi autophagy juga memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit.⁴¹ Sitokin inflamasi yang dilepaskan dari sel glial dan terdiri dari dua jenis, proinflamasi dan anti-inflamasi. Sepertinya namanya, sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α meningkat peradangan dengan memediasi terhadap perkembangan penyakit Alzheimer yang dimediasi peradangan.⁴²

2.2 Neuro Inflamasi

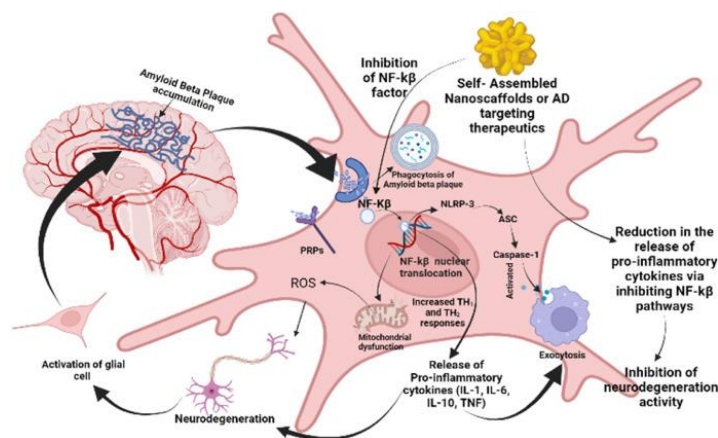
Terdapatnya suatu respon inflamasi yang berkelanjutan pada otak pasien Alzheimer, pada satu titik dianggap sebagai reaktif terhadap hilangnya neuron yang terjadi pada kelainan tersebut.⁴³ Akumulasi patologis dari A β dan *Neurofibrillary tangles* (NFT) di otak dianggap sebagai pemicu utama respon neuroinflamasi.⁴⁴ secara keseluruhan, neuroinflamasi adalah bentuk respon inflamasi dalam sistem saraf pusat (SSP), yang secara signifikan dipengaruhi oleh status aktivitas neuronal dan permeabilitas *Blood-Brain Barrier* (BBB).⁴⁵

Peradangan saraf menyebabkan aktivitas sel-sel inflamasi pada otak salah satunya termasuk mikroglia dan astrosit. Mikroglia dan astrosit merupakan dua komponen utama pada sistem kekebalan otak serta memiliki fungsi dalam proses

peradangan saraf.⁴¹ Mikroglia merupakan salah satu imun bawaan yang menetap di sistem saraf pusat yang berasal dari sel progenitor eritromieloid.¹⁵ Mikroglia memainkan peran penting dalam pengawasan kekebalan tubuh, dimana melalui pembersihan fagositosis patogen, sel-sel mati, sisa-sisa sel, dan agregat protein seperti A β , serta membantu mempertahankan homeostasis di sistem saraf pusat.⁴⁶ Diperkirakan bahwa pada peradangan saraf yang berlangsung menyebabkan penurunan fungsi homeostatis mikroglia, yang mengakibatkan hilangnya saraf dan penyakit neurodegeneratif.¹⁵

2.3 Sitokin Proinflamasi pada Alzheimer

Sitokin proinflamasi memainkan peran penting dalam pathogenesis Alzheimer. sitokin ini bertindak sebagai biomarker untuk mengevaluasi proses biologis normal, proses patologis, dan respon biologis setelah mengikuti intervensi terapeutik. Penyakit Alzheimer merupakan suatu kelainan neurodegenerative progresif, ditandai dengan peradangan kronis pada mikroglia, astrosit, dan sel darah tepi lainnya akibat penumpukan plak amiloid dan kerusakan neurofibrillary di otak.⁴³ Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α berperan meningkatkan peradangan dengan mediasi aktivitas mikroglia dan meningkatkan A β sehingga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit Alzheimer yang dimediasi peradangan.⁴¹ Sitokin proinflamasi ini dilepaskan segera setelah timbulnya penyakit Alzheimer, namun tidak diketahui apakah peradangan merupakan predisposisi terhadap kerusakan neurologis.⁴⁷



Gambar 2.1 Jalur Neurodegenerasi pada Sel Mikroglia dan Pelepasan Sitokin Proinflamasi pada Penyakit Alzheimer⁴⁷

2.3.1 TNF- α

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi kelas Th1 utama, yang diproduksi oleh berbagai sel imun. Di sistem saraf pusat, mikroglia yang teraktivasi adalah salah satu sumber utama TNF- α .⁴⁸ Diantara sitokin yang terlibat dalam neuroinflamasi, TNF- α sendiri paling banyak memainkan peran penting dalam kaskade sitokin selama respons inflamasi.⁴⁹ Meskipun kadar TNF- α di perifer dan sistem saraf pusat orang dewasa yang sehat dipertahankan pada tingkat yang sangat rendah, kadar sitokin ini meningkat secara signifikan dalam darah dan sistem saraf pusat. Di sistem saraf pusat, TNF- α dapat disintesis di otak oleh mikroglia, neuron, dan astrosit.⁵⁰

2.3.2 IL-6

Aktivasi jalur proinflamasi IL-6, khususnya melalui STAT3 dan cGAS-STING, mengaktifkan neuroinflamasi, meningkatkan deposisi amiloid, dan mempercepat kerusakan neuron. Studi pada model hewan dan jaringan manusia menunjukkan bahwa netralisasi IL-6 atau penghambatan jalur pensinyalannya dapat mengurangi gangguan memori, menurunkan inflamasi, dan memperbaiki gangguan metabolik.⁵¹ IL-6 dihasilkan terutama oleh mikroglia dan astrosit yang teraktivasi akibat akumulasi amiloid-beta, dan berkontribusi pada pelepasan sitokin proinflamasi lainnya serta penurunan kemampuan pembersihan amiloid.⁵² Meta-analisis juga menunjukkan bahwa kadar IL-6 secara konsisten lebih tinggi pada pasien Alzheimer dibandingkan kontrol sehat, memperkuat peran sentralnya dalam patogenesis penyakit. Selain itu, varian genetik tertentu pada IL-6 dapat meningkatkan kerentanan terhadap neuroinflamasi dan membantu biomarker Alzheimer. Secara keseluruhan, IL-6 adalah target potensial untuk terapi yang bertujuan menekan neuroinflamasi dan memperlambat perkembangan Alzheimer.⁵³

2.4 Ceri Kopi

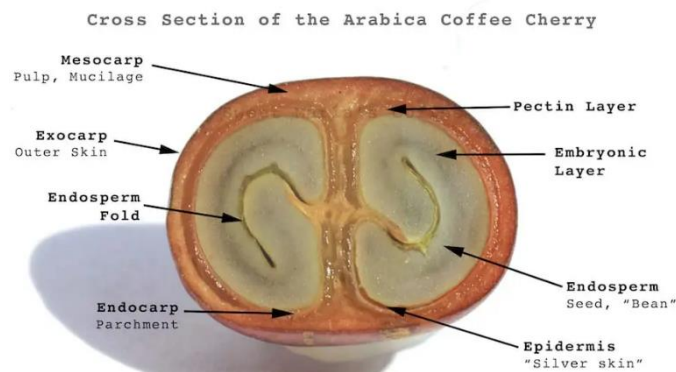
2.4.1 Taksonomi Ceri Kopi Arabika

Kopi arabika tergolong dalam Kingdom *Plantae*, Subkingdom *Tracheobionta*, Superdivisi *Spermatophyta*, Divisi *Magnoliophyta*, Kelas

Magnoliopsida/Dikotil, Subkelas *Asteridae*, Ordo *Rubiales*, Famili *Rubiaceae*, Genus *Coffea*, dan Spesies *Coffea arabica* L.⁵⁴

2.4.2 Morfologi Kopi Arabika

Akar kopi arabika memiliki sistem perakaran tunggang yang tegak, dengan kedalaman relatif dangkal, di mana lebih dari 90% massa akar berada pada lapisan tanah sedalam 0–30 cm.⁵⁵



Gambar 2.2 Morfologi Ceri Kopi⁵⁶

Batang tanaman kopi arabika termasuk jenis tumbuhan berkayu yang tumbuh tegak dengan warna putih keabu-abuan. Pada batang kopi terdapat dua tipe tunas, yaitu tunas seri (tunas reproduktif) yang tumbuh searah dengan titik asalnya, serta tunas legitim yang hanya berkembang sekali dengan arah pertumbuhan membentuk sudut jelas dari tempat asalnya.⁵⁷

Bunga pada tanaman kopi arabika berukuran cukup kecil, memiliki mahkota berwarna putih dengan aroma yang harum, serta kelopak berwarna hijau. Ketika bunga mencapai fase dewasa, kelopak dan mahkota akan mekar lalu segera mengalami proses penyerbukan, yang selanjutnya berkembang menjadi buah. Waktu yang dibutuhkan dari pembentukan bunga hingga buah matang berkisar antara 8 hingga 11 bulan, tergantung pada varietas tanaman dan kondisi lingkungannya.⁵⁸

Buah kopi arabika terdiri dari daging buah dan biji. Daging buahnya memiliki tiga lapisan, yakni kulit luar (eksokarp), lapisan daging (mesokarp), serta kulit tanduk (endokarp) yang tipis namun keras. Biasanya, satu buah kopi mengandung dua biji, meskipun ada yang tidak memiliki biji sama sekali atau

hanya menghasilkan satu biji. Biji kopi sendiri tersusun atas kulit biji dan lembaga, dengan bentuk morfologi menyerupai telur bulat serta tekstur yang sejenis.⁵⁴



Gambar 2.3 Buah Ceri Kopi Arabika⁵⁹

Menurut Iriondo-DeHond dkk.(2019)⁶⁰, buah kopi memiliki berbagai bagian anatomi yang ditandai dengan komposisi kimia dan bioaktif yang unik. ceri kopi utuh terdiri dari kulit luar, biasanya berwarna hijau pada buah mentah dan merah pada buah yang matang, yang menutupi daging buah yang lembut dan manis, mengikuti lapisan lendir yang sangat terhidrasi (lapisan pektin), endocarp tipis berwarna kekuningan, perkamen, dan terakhir kulit perak yang menutupi biji kopi hijau.⁶¹

2.4.3 Fitokimia Ekstrak Ceri Kopi Utuh

Kopi mengandung lebih dari seribu senyawa, banyak di antaranya yang belum ditemukan.⁵⁸ Komponen bioaktifnya termasuk kafein yang paling banyak dikenal dan lainnya, seperti asam klorogenat (CGA), diterpen, trigonelin, alkaloid triptofan, dan metabolit sekunder yang merupakan produk reaksi *Maillard* yang disebut melanoidin yang memiliki anti-inflamasi dan antioksidan,²⁵ Sebagian besar peneliti berfokus pada kafein, yang diyakini memiliki efek neuroprotektif melalui pemblokiran reseptor adenosin, sehingga dapat meningkatkan kadar neurotransmitter serotonin dan asetilkolin di sistem saraf pusat.³¹

Nemzer et al.(2021) mengidentifikasi 219 senyawa dari *C.arabika*, Salah satunya isomer asam klorogenat, flavonoid, alkaloid, *eicosanoyl-5-hydroxytryptamide* (EHT), *atractyligenin*, dan turunan *carboxyatractyligenin*.⁶³ Ekstrak buah kopi yang kaya asam klorogenat, yaitu neurofaktor, yang mana diketahui memiliki kapasitas antioksidan yang kuat dan meningkatkan kadar

faktor neurotropik yang diturunkan dari otak dalam darah dan eksosom, sebuah protein penting untuk kesehatan saraf dan otak.⁶²

Efek neuroprotektif kafein terhadap patologi neurodegeneratif telah dibuktikan melalui berbagai model penelitian pada tikus dengan Alzheimer. Peningkatan konsentrasi kafein dalam plasma terbukti disertai penurunan kadar A β plasma. Apabila hasil serupa dapat dibuktikan pada manusia, kadar A β plasma berpotensi digunakan sebagai biomarker yang berguna dalam penelitian klinis mendatang terkait kopi, kafein, dan penyakit Alzheimer.⁶⁴

2.4.4 Manfaat Kandungan Ekstrak Ceri Kopi Utuh

Ceri kopi utuh arabika memiliki beberapa manfaat potensial dalam konteks penyakit Alzheimer, terutama berkat kandungan nutrisinya yang beragam. Ekstrak ceri kopi utuh arabika dapat membantu mengurangi akumulasi A β , protein yang berlebihan dalam otak penderita Alzheimer. Asam klorogenat, salah satu senyawa aktif dalam ceri kopi utuh, menunjukkan potensi dalam mengurangi pembentukan plak amiloid.⁵⁸ Ceri kopi utuh arabika mengandung antioksidan yang dapat melindungi sel-sel saraf dari kerusakan oksidatif. Stres oksidatif merupakan salah satu penyebab kerusakan neuron pada Alzheimer, sehingga efek neuroprotektif ini penting untuk melawan penyakit.²⁵ Kafein dan polifenol dalam ceri kopi utuh arabika dapat meningkatkan fungsi kognitif dan memori. Kafein dapat merangsang sistem saraf pusat dan memperbaiki mood serta fungsi kognitif, yang bermanfaat bagi pasien Alzheimer. Senyawa anti-inflamasi dalam ceri kopi utuh arabika dapat membantu mengurangi peradangan otak yang sering terjadi pada Alzheimer.⁶⁴

2.5 Senyawa

2.5.1 Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*

N-Caffeoyltryptophan adalah senyawa alami yang ditemukan dalam kopi, khususnya pada varietas *Coffea canephora* (Robusta) dan juga *Coffea arabica*, meskipun dengan kadar lebih tinggi pada Robusta. Senyawa ini merupakan hasil konjugasi antara asam kafeat dan asam amino triptofan, dan termasuk dalam kelompok hidroksinamoid amida yang dapat digunakan sebagai penanda botani

dan geografis kopi hijau.²⁷ Metabolisme triptofan terkait erat dengan penyakit Alzheimer melalui pengaruhnya terhadap neurodegenerasi, neuroinflamasi, dan patologi amiloid-beta. Triptofan terutama dimetabolisme melalui jalur kynurenine, menghasilkan metabolit neuroprotektif (seperti *3-hydroxyanthranilate* dan *asam kynurenic*) dan yang bersifat neurotoksik (seperti *asam quinolinic*), yang dapat menghambat atau meningkatkan agregasi amiloid-beta dan kerusakan.⁶⁵ Perubahan metabolisme ini dikaitkan dengan gangguan neurotransmisi, peningkatan stres oksidatif, dan perubahan respons imun, karena metabolit triptofan memodulasi aktivitas mikroglia dan astrosit, yang berdampak pada neuroinflamasi dan pembersihan amyloid.⁶⁶

2.6 ADMETox

ADMETox merupakan metode analisis yang digunakan untuk menilai karakteristik senyawa berdasarkan aspek farmakokinetik dan farmakodinamikanya. Dalam kaitannya dengan proses *docking* molekuler, senyawa yang dijadikan kandidat terapi harus melalui serangkaian evaluasi, termasuk kesesuaian sebagai obat (*drug-likeness*), potensi menghambat enzim *Cytochrome P450* (CYP), serta tingkat toksisitasnya. Penilaian ini biasanya mengacu pada aturan *Lipinski's Rule of Five*, yang menetapkan bahwa suatu senyawa sebaiknya memenuhi setidaknya dua dari empat kriteria berikut: berat molekul kurang dari 500 g/mol, jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan nilai log P kurang dari 5.⁶⁷ Jika senyawa tidak memenuhi kriteria tersebut, maka senyawa tersebut dianggap memiliki profil ADMETox yang kurang baik dan sebaiknya tidak dipilih sebagai kandidat obat.⁶⁸

2.7 Docking Molekuler

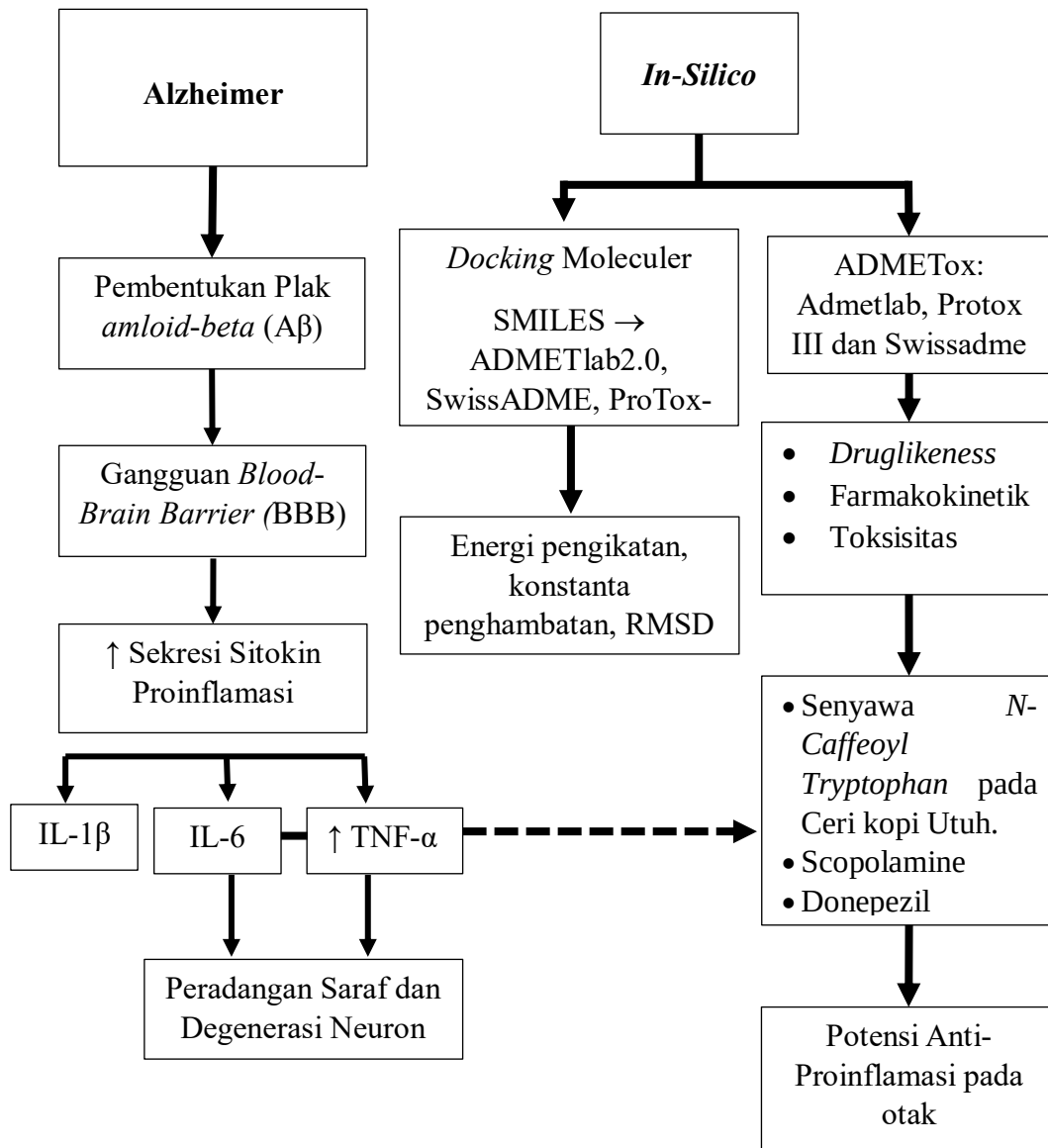
Docking molekuler merupakan metode komputasi berbasis *in silico* yang banyak dimanfaatkan dalam pencarian kandidat senyawa aktif untuk pengembangan terapi baru.⁶⁹ Teknik ini memungkinkan peneliti untuk mengamati langsung interaksi antara protein target dan senyawa aktif, sehingga meningkatkan peluang keberhasilan dalam uji eksperimental. Selain efisien dari segi biaya,

metode ini juga dinilai lebih aman dan praktis, sehingga kerap digunakan dalam penelitian biomedis dan pengembangan obat.⁷⁰

Dalam praktiknya, *docking* molekuler memerlukan informasi struktur tiga dimensi dari target biologis seperti protein, DNA, atau RNA. Basis data seperti Protein Data Bank (PDB) sering menjadi sumber utama untuk memperoleh struktur 3D makromolekul.⁷¹ Sementara itu, struktur senyawa aktif (*ligands*) dapat diperoleh dari situs seperti ZINC atau PubChem.⁷² Ketika *ligands* dan makromolekul berada dalam jarak yang cukup dekat, keduanya dapat membentuk kompleks stabil melalui interaksi di area yang disebut situs aktif. Hasil dari proses *docking* biasanya disertai dengan skor afinitas, yang menunjukkan kekuatan ikatan antara *ligands* dan target. Semakin rendah nilai skor tersebut, maka semakin kuat ikatan yang terbentuk.⁷³

Metode ini telah sukses digunakan dalam identifikasi target terapi untuk berbagai penyakit seperti diabetes, hipertensi, dan infeksi *SARS-CoV-2*. Dengan berkembangnya teknologi komputasi dan bioinformatika, teknik *docking* molekuler terus mengalami penyempurnaan dan diharapkan menjadi fondasi penting dalam penemuan terapi yang lebih efektif dan aman di masa mendatang.⁷⁴

2.8 Kerangka Teori

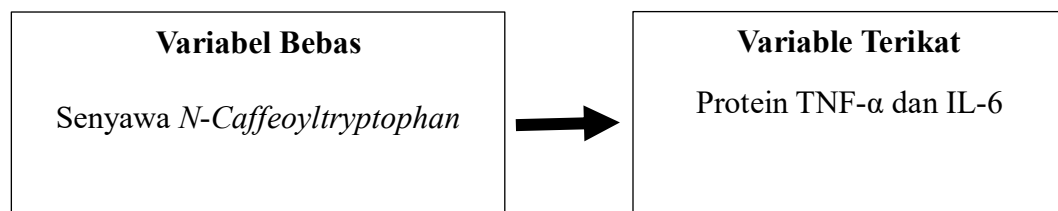


Gambar 2.4 Kerangka Teori

Keterangan: Kerangka Teori ini menunjukkan diagram alur hubungan antara proses patofisiologi penyakit Alzheimer dan analisis *in-silico* senyawa *N-Caffeoyltryptophan* dari ceri kopi utuh. Pada bagian kiri diagram, ditunjukkan bahwa pembentukan plak *amiloid-beta* ($A\beta$) memicu gangguan *Blood-Brain Barrier* (BBB), yang selanjutnya mempengaruhi peningkatan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Peningkatan sitokin ini akhirnya menyebabkan peradangan saraf dan degenerasi neuron. Hubungan antar proses ini

ditunjukkan dengan panah hitam yang menggambarkan mekanisme yang saling memicu atau mempengaruhi. Sementara itu, pada bagian kanan diagram dijelaskan proses analisis *in-silico* yang dilakukan dengan menggunakan metode *docking molecular* dan evaluasi ADMETox menggunakan ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III. Analisis ini dilakukan dengan mengukur parameter energi pengikatan, konstanta penghambatan, dan RMSD, serta menilai aspek *druglikeness*, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa. Senyawa yang diuji adalah *N-Caffeoyltryptophan*, dan dibandingkan dengan scopolamine serta donepezil. Hasil dari analisis ini menunjukkan potensi efek anti-proinflamasi pada otak. Garis putus-putus pada diagram menandakan adanya interaksi potensial antara hasil aktivitas senyawa uji dan jalur peradangan pada Alzheimer.

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Definisi operasional yang dipaparkan pada tabel 3.1 memiliki tujuan untuk menjelaskan pengertian terkait operasional dan variabel dari penelitian.

Tabel 3.1 Definisi Operasional

	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<i>Binding Afinity</i>	Nilai energi ikatan antara <i>N-Caffeoyl Tryptophan</i> , scopolamine, Donepezil dengan protein target (TNF- α dan IL-6) yang menunjukkan potensi afinitas interaksi molekul.	Diukur menggunakan autodock berdasarkan hasil <i>docking</i> molekuler.	Rasio	kcal/mol
Stabilitas Komplek	Stabilitas interaksi <i>ligands</i> -protein dan simulasi dinamik molekuler dilihat dari perubahan struktur kompleks terhadap waktu berdasarkan parameter RMSD, dan jumlah ikatan hidrogen.	Mengukur energi pengikatan dan konstanta penghambatan	Rasio	Amstrong Jumlah ikatan hidrogen,
ADMETox	Parameter yang digunakan untuk menilai kelayakan farmakokinetik dan toksikologi suatu senyawa sebagai kandidat obat secara menyeluruh, mencakup kemampuan diserap, didistribusi, dimetabolisme,	Analisis <i>in silico</i> menggunakan perangkat lunak prediktif seperti ADMETlab 2.0, SwissADME, ProTox-III, dengan input struktur senyawa dengan format	Ordinal	Dikategorikan baik jika menunjukkan absorpsi tinggi, distribusi efektif, tidak menghambat enzim CYP450 penting, dapat diekskresikan dengan baik, dan memiliki toksisitas rendah.

	diekskresi, serta tingkat toksisitasnya.	SMILES.			
<i>DrugLikeness</i>	Ukuran mana sejauh sifat fisikokimia suatu senyawa menyerupai obat-obatan yang telah disetujui, berdasarkan aturan-aturan farmakologi seperti <i>Lipinski's Rule of Five</i> dan parameter pendukung lainnya. Senyawa yang memiliki <i>drug-likeness</i> tinggi cenderung memiliki potensi lebih besar untuk dikembangkan menjadi obat oral yang efektif.	Menggunakan perangkat lunak SwissADME dengan menilai apakah senyawa memenuhi kriteria aturan <i>Lipinski rule of Five</i> .	Kategorik	Senyawa dikatakan baik jika memenuhi ≥ 4 kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> dan memiliki skor <i>drug-likeness</i> positif (misalnya >0), menandakan potensi tinggi sebagai obat oral.	
TNF-α	Struktur protein yang diperoleh melalui situs Uniprot dengan nomor ID: 7JRA	3D yang melalui Uniprot dengan nomor ID: 7JRA	Mengukur energi pengikatan dan konstanta penghambatan	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan (< 0 kcal/mol) dan konstanta penghambatan (< 1 mM) maka semakin kuat interaksi ligan dan protein.
IL-6	Struktur protein yang diperoleh melalui situs Uniprot dengan nomor ID: 5FUC	3D yang melalui Uniprot dengan nomor ID: 5FUC	Mengukur energi pengikatan dan konstanta penghambatan	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan (< 0 kcal/mol) dan konstanta penghambatan (< 1 mM) maka semakin kuat interaksi ligan dan protein.

3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah analisis ADMETox dan *docking* molekuler. Analisis ADMETox menggunakan situs ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III untuk mencari *druglikeness*, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, scopolamine dan donepezil. Analisis *docking* molekuler antara senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, scopolamine, dan donepezil dengan protein target TNF- α dan IL 6.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian dilakukan selama 1 bulan dari Juni sampai Juli 2025. Analisis ADMETox dan *docking* molekuler dilakukan di Laboratorium Biokimia FK UMSU.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi yang ditargetkan dalam penelitian ini adalah protein TNF- α dan IL-6 terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, scopolamine, dan donepezil yang diperoleh melalui analisis *In silico*.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah protein target TNF- α dan IL-6 pada metode *docking* molekuler. Adapun kriteria inklusi adalah:

1. Tahun terbit protein, lebih baik apabila ditemukan tahun terbit paling terbaru dari protein target.
2. Resolusi protein $< 3 \text{ Armstrong } (\text{\AA})$.
3. Tidak terdapat mutasi pada protein target (pengecualian, apabila sekuens mutasi tidak sama dengan hasil sekuens visualisasi).

Kriteria eksklusi pada metode *docking* molekuler:

1. Resolusi protein $> 3 \text{ \AA}$
2. Terdapat mutasi pada protein target (dengan sekuens yang sama saat visualisasi)

3.5 Teknik Pengumpulan Data

3.5.1 Bahan dan Alat

3.5.1.1 Analisis ADMETox dan *Docking* Molekuler

Bahan yang digunakan pada analisis ADMETox adalah *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) pada senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* yang dapat ditemukan pada situs *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), analisis *druglikeness*, farmakokinetik senyawa, dan toksisitasnya melalui situs ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), dan ProTox-III (https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_input). Dan analisis *docking* molekuler adalah struktur *ligands*/senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* yang diperoleh dari situs web *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan protein target yang diperoleh dari *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>). Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah aplikasi *Autodock tools*, *Marvin Sketch*, *Pymol*, *Notepad*, *Ligand Scout*, dan *Discovery Studio*. Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop ASUS TUF Gaming F15 dengan spesifikasi RAM DDR4 8GB, *processor* Intel Core i7-10870H *processor* 2.2 GHz, memory 16GB dengan kapasitas maksimal 32GB.

3.6 Analisis Data

3.6.1 Analisis ADMETox

Analisis ADMETox dilakukan dengan mencari data senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* pada situs (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan meng-*copy* *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) pada senyawa. Selanjutnya, SMILES yang didapat dimasukkan ke dalam situs ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), dan ProTox-III (https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_input). Data yang didapatkan kemudian dianalisis berdasarkan *druglikeness* dengan melihat pemenuhan dari aturan lima *lipinski*, farmakokinetik senyawa, dan toksisitasnya.

3.6.2 Analisis *Docking* Molekuler

Pada penelitian ini dilakukan analisis komputasi berupa *docking* molekuler untuk melihat interaksi antara *ligands* dengan protein target. Prosedur ini dilakukan dalam beberapa tahapan:

3.6.2.1 Pencarian Data Protein Target

Pencarian data dari protein target didapatkan dari *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk *.Pdb yang kemudian dilakukan penghilangan molekul air, penambahan muatan, buang pelarut menggunakan aplikasi *Autodock tools*.

3.6.2.2 Pencarian Senyawa Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh

Struktur 2D dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh diambil dari *website PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Selanjutnya, struktur 2D dengan format *.sdf dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* diubah menjadi bentuk 3D dan dikonversi menjadi bentuk *.pdb menggunakan aplikasi *Marvin Sketch*.

3.6.2.3 Pemodelan Struktur 3D Protein

Pemodelan struktur 3D dari protein target diperkirakan menggunakan aplikasi *Autodock tools* menggunakan *X-ray Method*. Setelahnya, struktur 3D protein divalidasi juga menggunakan aplikasi *Autodock tools*.

3.7 Pengolahan dan Analisis Data

3.7.1 Pengolahan Data

3.7.1.1 ADMETox

Pengolahan data dari analisis ADMETox dengan menginterpretasikan hasil data yang didapatkan melalui situs ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III. Data yang didapatkan adalah:

1. *Druglikeness*

Didapatkan data berupa *molecular weight* (MW), *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), dan Log P.

2. Farmakokinetik

Didapatkan data berupa *Gastrointestinal (GI) absorption*, *Blood Brain Barrier (BBB) permeant*, dan inhibitor terhadap enzim *cytochrome P450 (CYP)*.

3. Toksisitas

Didapatkan data berupa *oral acute toxicity*, *skin sensitization*, *carcinogenicity*, *respiratory toxicity*, *Lethal Concentration 50% for Fish Models (LC50FM)*, *Lethal Concentration 50% for Fish Models (LC50FM)*, *Lethal Concentration 50% for Daphania Models (LC50DM)*, pemenuhan kaidah *lipinski*, dan kelas.

3.7.1.2 Docking Molekuler

Pengolahan data dari metode *docking* molekuler dengan menganalisis energi pengikatan, konstanta penghambatan, dan asam amino residu antara ikatan *ligands* dan protein.

a. Energi pengikatan dan konstanta penghambatan

Analisis dari energi pengikatan dan konstanta penghambatan dilakukan dengan melihat hasil dari *docking* menggunakan aplikasi *Notepad* yang memiliki satuan kcal/mol dan mM/uM/nM.

b. Asam amino residu

Analisis dari asam amino dilakukan menggunakan aplikasi *Discovery Studio* dengan menganalisis visualisasi 2D dari ikatan antara *ligands* dan protein.

3.7.2 Analisis Data

3.7.2.1 ADMETox

Hasil yang didapatkan kemudian dianalisis berdasarkan pemenuhan aturan lima *lipinski*, interpretasi mengenai penyerapan GI dan BBB, bagaimana penghambatannya terhadap enzim CYP, dan bagaimana toksisitasnya apabila diadministrasikan ke dalam tubuh.

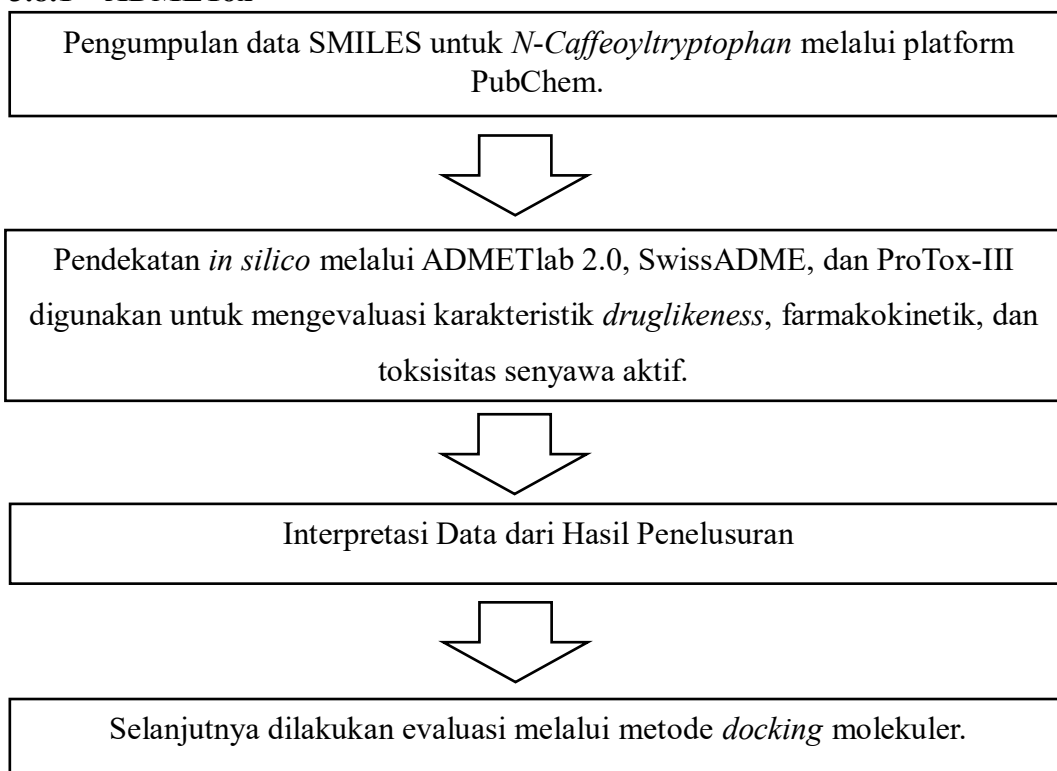
3.7.2.2 Docking Molekuler

Hasil dari analisis docking molekuler yang didapatkan menggunakan aplikasi *autodock tools* dilihat energi pengikatan dan konstanta penghambatannya. Selanjutnya, dilakukan visualisasi menggunakan aplikasi *Discovery Studio*, *PyMol*, dan *Ligand Scout* untuk mengetahui jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk

berupa ikatan hidrogen dan asam amino residu untuk mengetahui *active site* pada ikatan *Ligands-Prote*.

3.8 Alur Penelitian

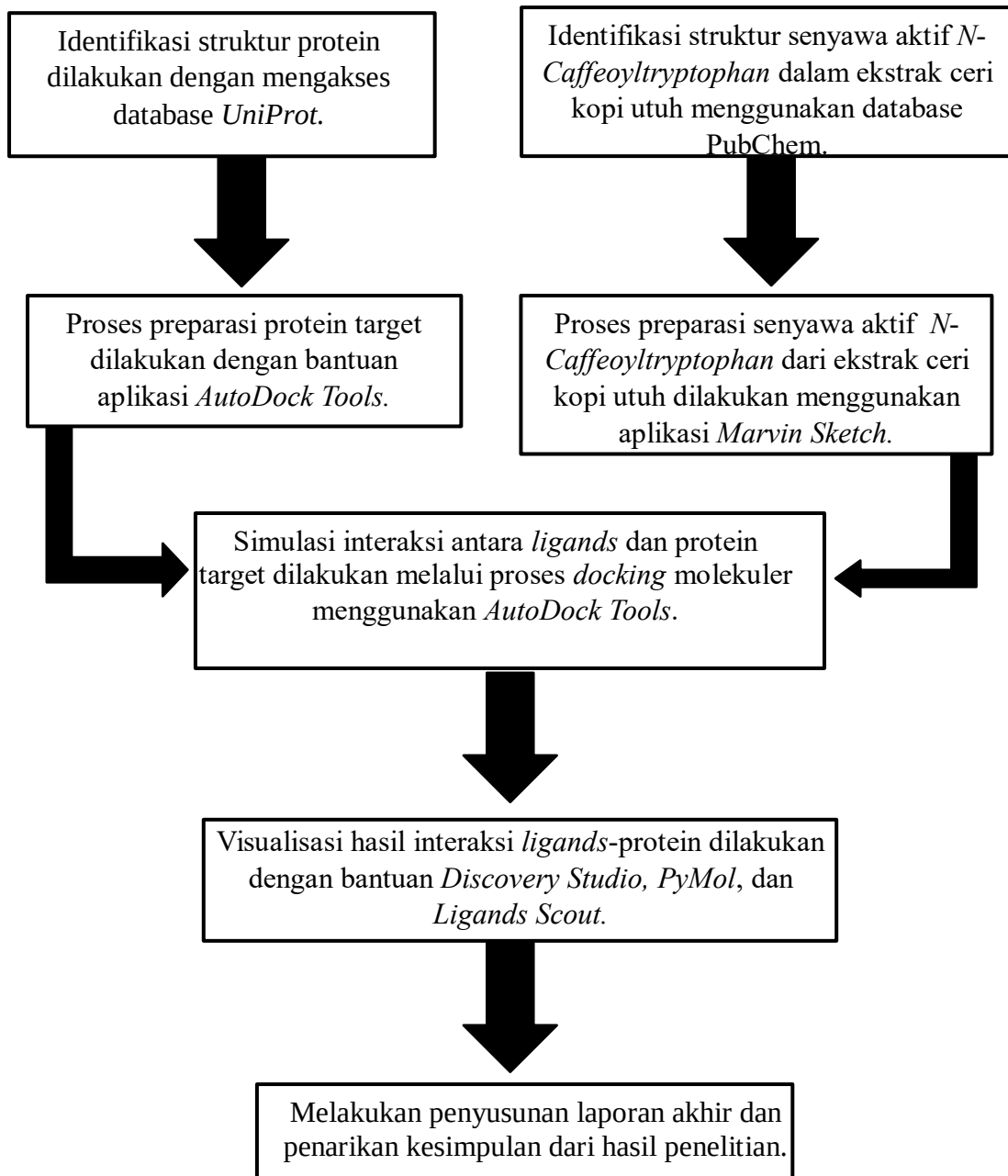
3.8.1 ADMETox



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8.2 Docking Molekuler

Alur penelitian metode *docking* molekuler dapat dilihat pada diagram alir berikut



Gambar 3.2 Alur Penelitian Metode *ligands* Molekuler

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Analisis ADMETox pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ceri kopi utuh, scopolamine, dan donepezil sebagai pembanding, dilakukan dengan menilai *druglikeness*, farmakokinetik dan toksisitas. Pada analisis ADMETox menggunakan kode SMILES yang dimasukkan kedalam *website* ADMETlab 2.0, SwissADME dan ProTox-III. Kode SMILES diperoleh *website* PubChem. Adapun hasil kode SMILES dari setiap senyawa dapat dilihat dari tabel berikut ini.

Tabel 4.1 Hasil Kode SMILES Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* Ceri Kopi Utuh, Scopolamine, dan Donepezil

No	Senyawa	SMILES	Link Website
1	<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C[C@@H](C(=O)O)NC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=n-caffeoyltryptophan
2	Scopolamine	<chem>CN1[C@@H]2CC(C[C@H]1[C@@H]3[C@@H]2O3)OC(=O)[C@H](CO)C4=CC=CC=C4</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=scopolamine
3	Donepezil	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CC(C2=O)CC3CCN(CC3)CC4=CC=CC=C4)OC</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=donepezil

4.1.1 Hasil Analisis ADMETox Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine

Analisis ADMETox dilakukan untuk menilai karakteristik *druglikeness*, farmakokinetik dan toksisitas senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine dengan bantuan *website* ADMETlab 2.0, SwissADME dan ProTox-III. Pada analisis *druglikeness*, menggunakan *website* ADMETlab 2.0 dengan link <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>, dengan hasil yang ditunjukkan Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Analisis *Druglikeness* Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*

No	Senyawa	<i>Druglikeness</i>				<i>Link Website</i>
		MW g/mol	HBA	HBD	Log P	
1	<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	366,12	7	5	2,194	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
2	SCOPOLAMINE	303.15	5	1	1.199	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=scopolamine
3	DONEPEZIL	379.21	4	0	4.191	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=donepezil

Keterangan MW = *Molecular Weight*; HBA = *Hydrogen Bond Acceptor*; HBD = *Hydrogen Bond Donor*.

Dari tabel 4.2 menunjukkan data *druglikeness* yang menunjukkan tentang berat molekul, HBA, HBD, dan Log P. Pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak kopi ceri utuh memiliki berat molekul yang lebih besar dari scopolamine tetapi masih lebih kecil dari donepezil. Nilai HBD pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* lebih tinggi dari senyawa donepezil dan scopolamine. dan untuk Log P memiliki nilai yang lebih rendah dari donepezil.

Pada analisis farmakokinetik yang menggunakan *website* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), dengan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 4.3. Pada analisis farmakokinetik diperoleh hasil pada komponen penyerapan di saluran pencernaan Gastro intestinal (*GI absorpstion*), Penembusan pada sawar darah otak *Blood brain barrier* (BBB), dan penghambatan CYP. Nilai dari masing-masing komponen tersebut dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Analisis Farmakokinetik Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh

Senyawa	<i>Pharmakokinetics</i>						
	<i>GI</i>	<i>BBB</i>	<i>Inhibitor CYP</i>				
	<i>absorptiopermeant</i>		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	High	No	-	--	-	--	-
SCOPOLAMINE	High	No	---	---	---	---	---
DONEPEZIL	High	Yes	--	-	---	+++	-

Keterangan: GI = Gastrointestinal; BBB = *Blood Brain Barrier*; CYP = *Cytochrome P450*; (-) = 0,3-0,5 (Kemungkinan Menghambat ada, namun kecil); (--) = 0,1-0,3 (Kemungkinan Menghambat Rendah); (---) = 0- 0,1 (Tidak Menghambat); (+) = 0,5-0,7 (Menghambat namun kecil); (++) = 0,7-0,9 (Menghambat Sedang); (+++) = 0,9-1 (Sangat Menghambat).

Pada tabel 4.3. semua senyawa ekstrak kopi ceri utuh kecuali *N-Caffeoyltryptophan* diserap pada saluran cerna dengan tinggi, namun masih belum dapat menembus BBB. Dapat dilihat pada tabel, mayoritas dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh memiliki kemampuan rendah atau

tidak sama sekali menghambat enzim CYP. Dilakukan juga analisa terhadap donepezil dan scopolamine sebagai pembanding dengan scopolamine memiliki daya serap saluran pencernaan tinggi, belum mampu menembus BBB, dan tidak menghambat enzim CYP. Donepezil dengan daya serap saluran cerna tinggi dan memiliki kemampuan untuk menembus BBB dan sangat menghambat kerja dari enzim CYP di CYP2D6.

Tabel 4.4 Hasil Analisis Toksisitas Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh.

Senyawa	Toxicity				LC50 FM	LC50 DM	Lipinski	Kelas
	Oral Acute Toxicity	Skin sensitization	Carcinogenicity	Respiratory Toxicity				
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	--	++	--	--	4,579	4.964	Yes	4
SCOPOLAMIN	--	-	--	++	4.062	4.531	Yes	4
DONEPEZIL	--	--	---	+++	5.338	6.367	Yes	4

Keterangan: LC50FM = *Lethal Concentration 50% for Fish Models*; LC50DM = *Lethal Concentration 50% for Daphania Models*; (-) = 0,3-0,5 (Kemungkinan Toksik ada, namun kecil); (--) = 0,1-0,3 (Kemungkinan Toksik Rendah); (---) = 0-0,1 (Tidak Toksik); (+) = 0,5-0,7 (Kemungkinan Toksik Sedang); (++) = 0,7-0,9 (Kemungkinan Toksik Tinggi); (+++) = 0,9-1 (Sangat Toksik).

Pada tabel 4.4 senyawa *N-Caffeoyltryptophan* memiliki kemungkinan toksisitas oral yang rendah dan tidak bersifat karsinogenik, namun menunjukkan potensi toksik tinggi pada kulit sedang. Toksisitas terhadap sistem pernapasan tergolong rendah, lebih baik dibandingkan scopolamine dan donepezil. Nilai LC50FM dan LC50DM pada *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan bahwa toksisitas lingkungan berada pada tingkat sedang dibandingkan dengan donepezil. Ketiga senyawa memenuhi aturan *Lipinski* dan termasuk dalam kelas toksisitas 4, yang menunjukkan tingkat toksisitas akut yang rendah secara umum.

4.1.2 Hasil Analisis *Docking* Molekuler

4.1.2.1 Hasil Pencarian Data Struktur Protein

Struktur dari protein TNF- α berasal dari website Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) dan dipilih melalui database protein RSCB-PDB (<https://www.rcsb.org/>) ditentukan berdasarkan tahun penerbitan, resolusi, adanya mutasi dan *native ligands*.

Berdasarkan penentuan pemilihan dari protein target, maka didapatkan protein TNF- α dengan kode 7JRA (<https://www.rcsb.org/structure/7JRA>) yang

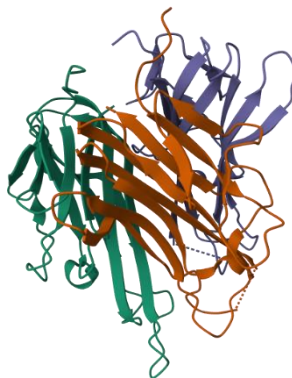
diterbitkan pada tahun 2020 dengan resolusi 2.10 Å, tidak terdapat mutasi dan memiliki *native ligands* berupa 2-[5-(3-chloro-4-[(1R)-1-(2-fluorophenyl)ethyl]amino}quinolin-6-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol(VGY) (<https://www.rcsb.org/structure/7JRA>).⁷⁵



Gambar 4.1 Struktur Protein TNF- α (7JRA)⁷⁵

Struktur dari protein IL-6 berasal dari *website Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan dipilih melalui database protein RSCB-PDB (<https://www.rcsb.org/>) ditentukan berdasarkan tahun penerbitan, resolusi, adanya mutasi dan *native ligands*.

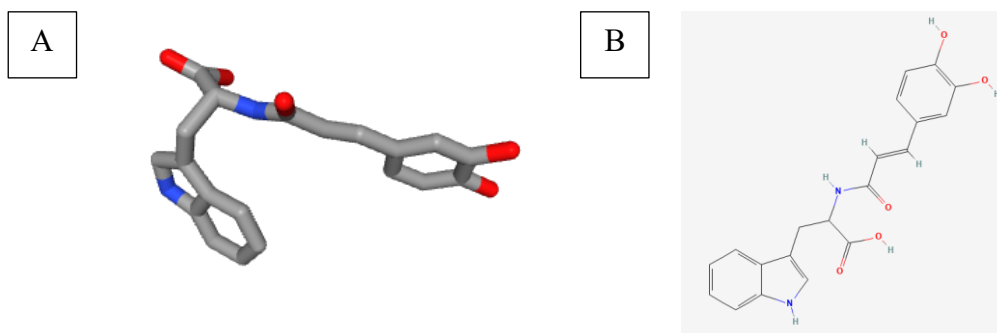
Berdasarkan penentuan pemilihan dari protein target, maka didapatkan protein IL-6 dengan kode 5FUC (<https://www.rcsb.org/structure/5FUC>) yang diterbitkan pada tahun 2017 dengan resolusi 2.70 Å, tidak terdapat mutasi dan memiliki *native ligands* berupa 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (NAG) (<https://www.rcsb.org/structure/5FUC>).⁷⁵



Gambar 4.2 Struktur Protein IL-6 (5FUC)⁷⁵

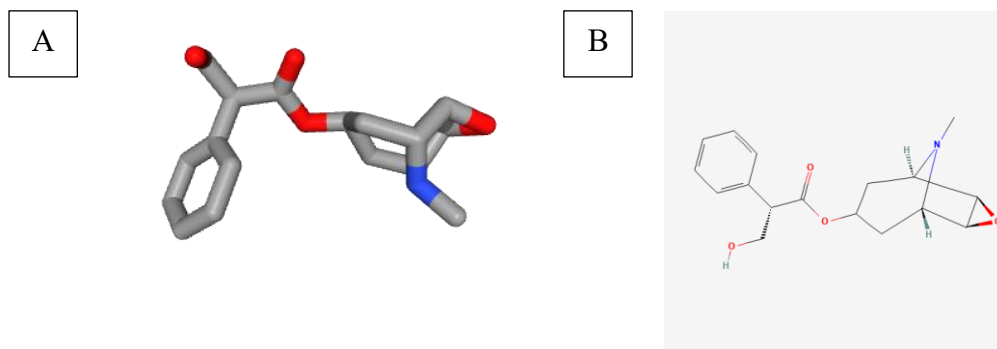
4.1.2.2 Hasil Pencarian Data Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*

Pencarian data struktur senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 10428959 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10428959>) yang diterbitkan pada tahun 2006 dengan formula molekul $C_{20}H_{18}N_2O_5$ dan berat molekul 366.4 g/mol.⁷⁵



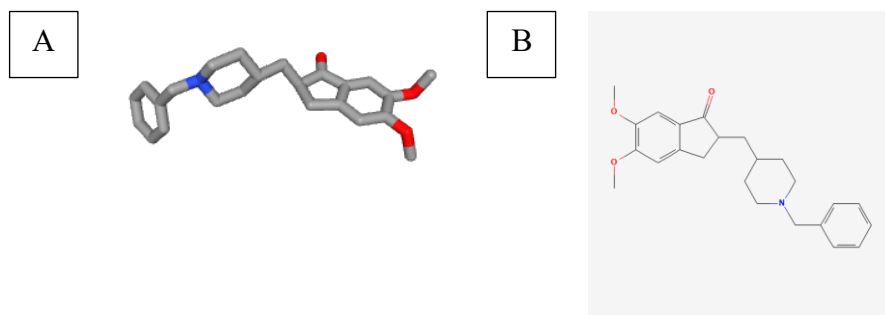
Gambar 4.3 Struktur Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.⁷⁵

Pencarian dari data struktur senyawa aktif scopolamine dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 3000322 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3000322>) yang diterbitkan pada tahun 2005 dengan formula $C_{17}H_{21}NO_4$ dan berat molekul 303.35 g/mol.



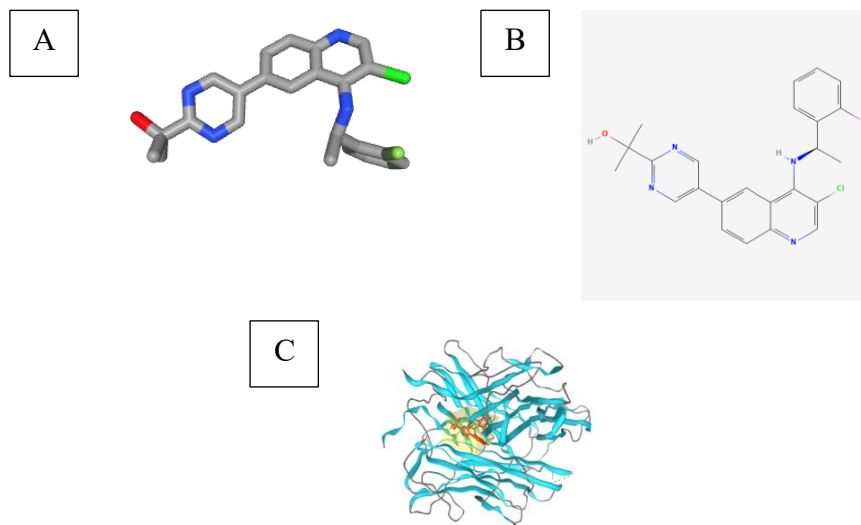
Gambar 4.4 Struktur Senyawa Scopolamine; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.

Pencarian dari data struktur senyawa aktif donepezil dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 3152 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152>) yang diterbitkan pada tahun 2005 dengan formula $C_{24}H_{29}NO_3$ dan berat molekul 379.5 g/mol.



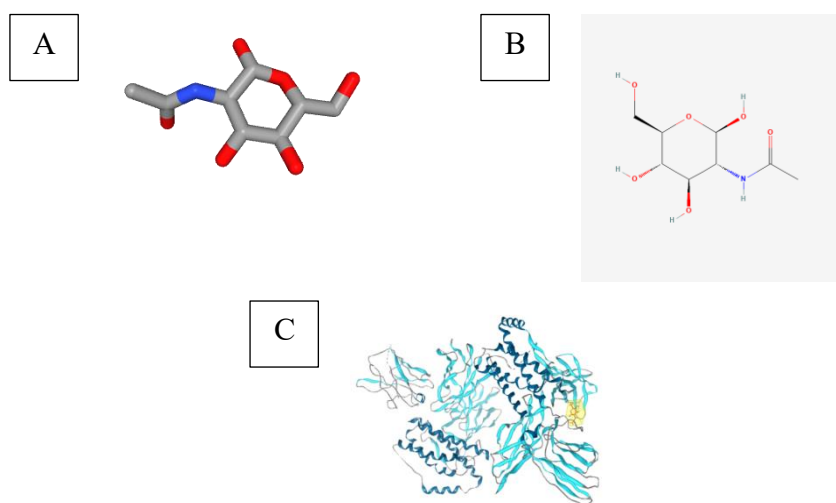
Gambar 4.5 Struktur Senyawa Donepezil; A 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.

Native ligands pada protein target TNF- α yang merupakan senyawa aktif bernama 2-[5-(3-chloro-4-{[(1*R*)-1-(2-fluorophenyl)ethyl]amino}quinolin-6-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (VGY) dengan nomor *PubChem* CID: 126531356 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126531356>) yang terbit pada tahun 2017 dengan formula $C_{24}H_{22}ClFN_4O$ dan berat molekul 436.9 g/mol.



Gambar 4.6 Struktur Senyawa VGY *Native Ligands* dari TNF- α ; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai *Native Ligands* dari TNF- α (kotak kuning).

Native ligands pada protein target IL-6 yang merupakan senyawa aktif bernama 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (NAG) dengan nomor *PubChem* CID: 24139 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24139>) yang terbit pada tahun 2005 dengan formula $C_8H_{15}NO_6$ dan berat molekul 221.21 g/mol.



Gambar 4.7 Struktur Senyawa NAG *Native Ligands* dari IL-6; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai *Native Ligands* dari IL-6 (kotak kuning)

4.1.2.3 Hasil Interaksi Antara Protein dan *Ligands*

Dari hasil *docking* molekuler, didapatkan hasil energi pengikatan (EP), konstanta penghambatan (KP), dan *Root Mean Standard Deviation* (RMSD). Pada proses *docking* molekuler dari protein TNF- α dan IL-6 dilakukan *docking* ulang dengan menggunakan *native ligands* itu sendiri menggunakan validasi *grid box* 40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60.⁷⁶

Tabel 4.5 Validasi *Grid box* protein TNF- α dan IL-6

Protein	<i>Grid Box</i>	EP (kcal/mol)	RMSD (Å)
TNF- α	40x40x40	+390.76	37.154
	50x50x50	-2.60	38.914
	60x60x60	-7.59	41.635
IL-6	40x40x40	+20.26	49.672
	50x50x50	-2.92	44.423
	60x60x60	-4.30	44.327

Keterangan : *Grid Box* yang dipilih

Berdasarkan hasil *docking* ulang protein TNF- α dan IL-6 terhadap *native ligands* masing masing protein, digunakan *grid box* 60x60x60 karena memiliki energi pengikatan terendah. Namun, RMSD < 2 Å dapat diabaikan pada hasil validasi karena hasil ketiga validasi memiliki nilai RMSD > 2 Å. Prosedur ini dilakukan untuk memastikan bahwa senyawa aktif berada pada situs aktif dari protein target.⁷⁶

Setelahnya, dilakukan *docking* molekuler dari senyawa aktif terhadap protein TNF- α dan IL-6 menggunakan validasi *grid box* yang telah dilakukan. Didapatkan hasil *docking* molekuler sebagai berikut:

Tabel 4.6 Hasil Energi Pengikatan (EP (kcal/mol)), Konstata Penghambatan (KP (uM)), dan RMSD (Å) antara Protein TNF- α Terhadap *Ligands* Sebagai Jalur Proinflamasi

Komponen Bioaktif	TNF- α		
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	RMSD (Å)
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	-5.90	47.01	37.212
Donepezil	-7.34	4.16	40.790
Scopolamin	-8.87	0.31638	47.366

Keterangan: TNF- α (*Tumornecrosis Factor alpa*), EP (Energi Pengikat), KP (Energi Konstanta), RMSD (Å).

Tabel 4.7 Nilai Energi Pengikatan, Konstata Penghambatan, dan RMSD antara Protein IL-6 Terhadap *Ligands* Sebagai Jalur Proinflamasi

Komponen Bioaktif	IL-6		
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	RMSD (Å)
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	-5.82	54.64	45.518
Donepezil	-6.44	19.06	41.047
Scopolamine	-6.50	17.29	52.325

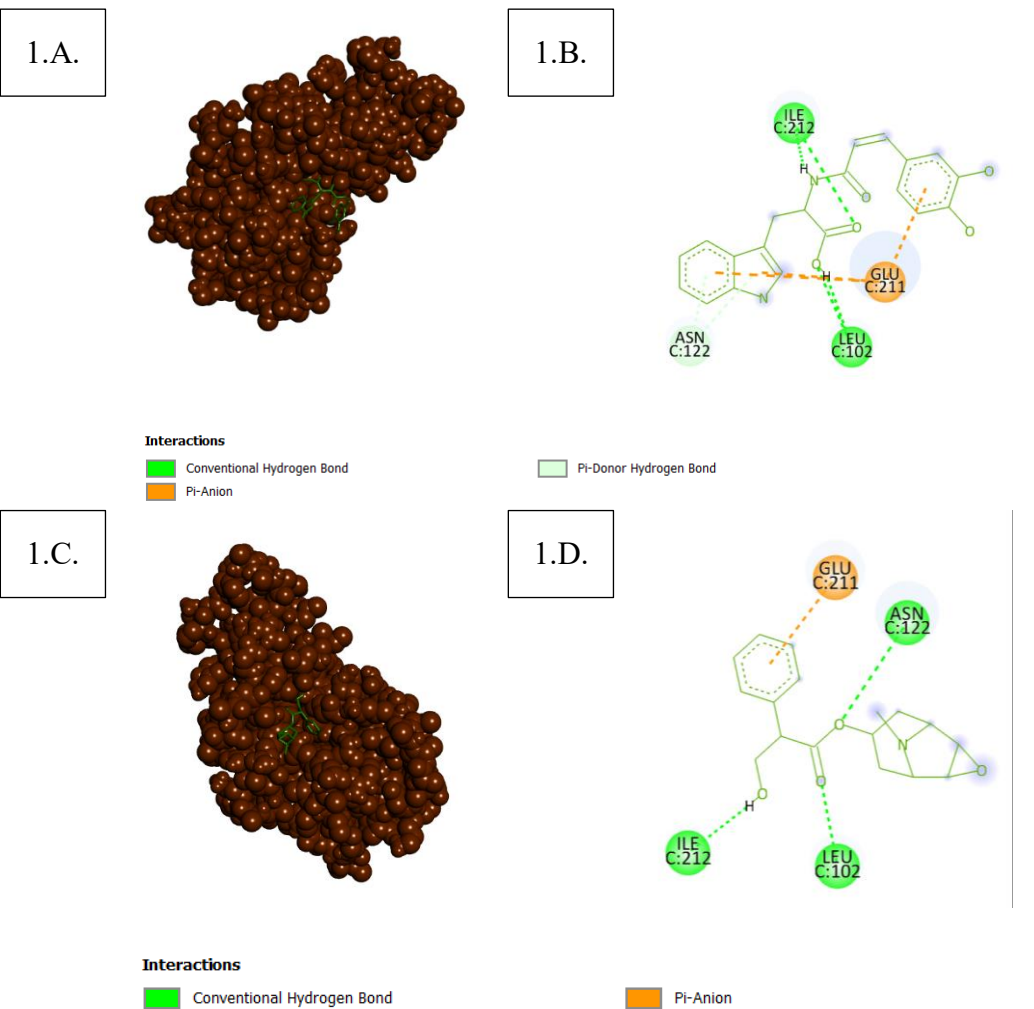
Keterangan: IL-6 (Interleukin-6), EP (Energi Pengikat), KP (Konstanta Pengikat) dan RMSD (Å)

Berdasarkan data *docking* molekuler yang dilakukan pada protein jalur proinflamasi, didapatkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan tertinggi adalah *N-Caffeoyltryptophan* terhadap TNF- α dengan nilai -5.90 kcal/mol, sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan terendah adalah donepezil terhadap TNF- α dengan nilai -7.34 kcal/mol dan 4.16 uM. Hasil *docking* molekuler yang dilakukan terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine terhadap TNF- α memiliki nilai < 0 kcal/mol kecuali *N-Caffeoyltryptophan* terhadap TNF- α dan scopolamine-TNF- α -5.90 kcal/mol dan -8.87 kcal/mol. Sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan tertinggi adalah *N-Caffeoyltryptophan* terhadap IL-6 dengan nilai -5.82 kcal/mol, sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan terendah adalah donepezil terhadap IL-6 dengan nilai -6.44 kcal/mol dan 19.06 uM. Hasil *docking* molekuler yang dilakukan terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan

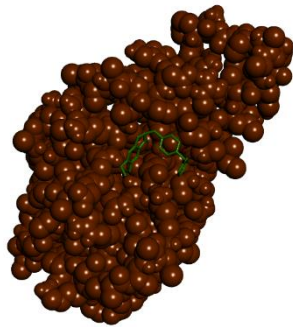
scopolamine terhadap IL-6 memiliki nilai < 0 kcal/mol kecuali *N-Caffeoyltryptophan* terhadap IL-6 dan scopolamine-IL-6 -5.82 kcal/mol dan -6.50 kcal/mol.

4.1.2.4 Hasil Visualisasi *Ligands Protein Complex*

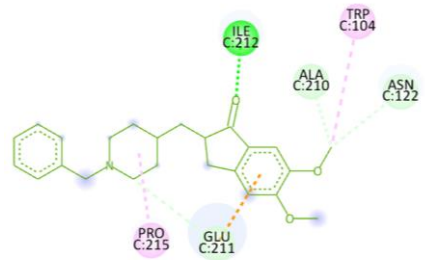
1. Visualisasi TNF- α Terhadap Senyawa Aktif *N-Caffeoyltryptophan* Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Native Ligands*



1.E.



1.F.

**Interactions**

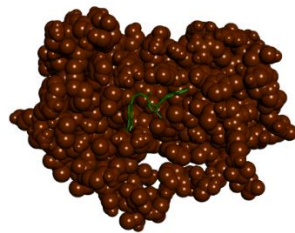
■ Conventional Hydrogen Bond
■ Carbon Hydrogen Bond
■ Pi-Anion

■ Alkyl
■ Pi-Alkyl

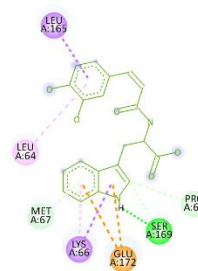
Keterangan: 1.A. 3 Dimensi TNF- α - N-Caffeoyltryptophan; 1.B. 2 Dimensi TNF- α - N-Caffeoyltryptophan; 1.C. 3 Dimensi TNF- α - Scopolamine; 1.D. 2 Dimensi TNF- α - Scopolamine; 1.E. 3 Dimensi TNF- α - Donepezil; 1.F. 2 Dimensi TNF- α - Donepezil.

2. Visualisasi IL-6 Terhadap Senyawa Aktif *N-Caffeoyltryptophan* Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Native Ligands*

2.A.



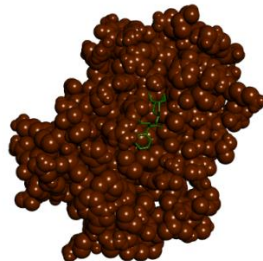
2.B.

**Interactions**

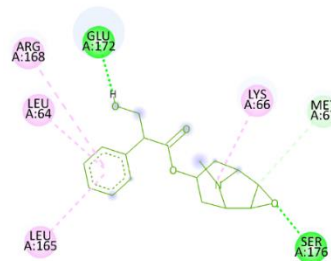
■ Conventional Hydrogen Bond
■ Carbon Hydrogen Bond
■ Pi-Anion

■ Pi-Donor Hydrogen Bond
■ Pi-Sigma
■ Pi-Alkyl

2.C.

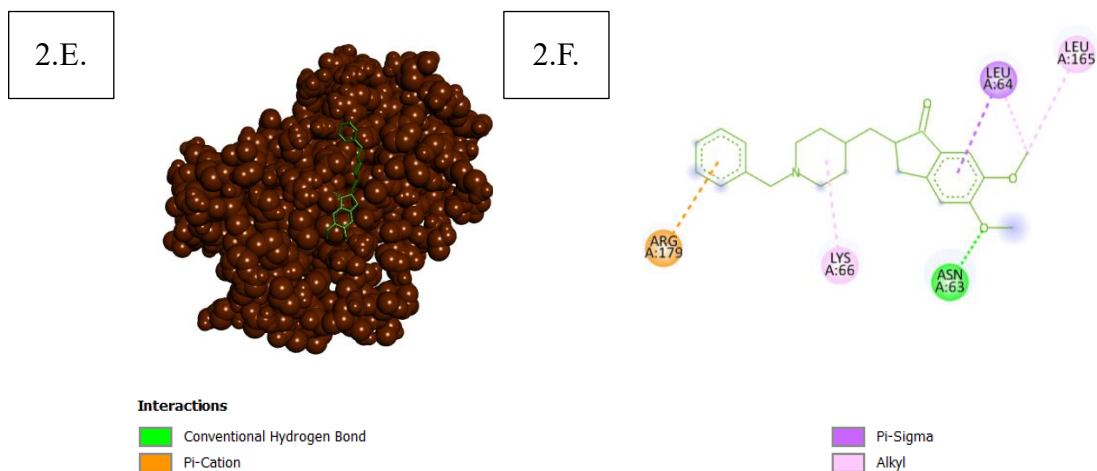


2.D.

**Interactions**

■ Conventional Hydrogen Bond
■ Carbon Hydrogen Bond

■ Alkyl
■ Pi-Alkyl



Keterangan: 2.A. 3 Dimensi IL6 - N-Caffeoyltryptophan; 2.B. 2 Dimensi IL6 - N-Caffeoyltryptophan; 2.C. 3 Dimensi IL6 - Scopolamine; 2.D. 2 Dimensi IL6 - Scopolamine; 2.E. 3 Dimensi IL6 - Donepezil; 2.F. 2 Dimensi IL6 – Donepezil.

Gambar 4.8 Visualisasi TNF- α dan IL-6 Terhadap Senyawa Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Natif Ligands*

Dari hasil visualisasi TNF- α terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine didapatkan bahwa ikatan antara TNF- α -*N-Caffeoyltryptophan* memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212 dan LEU102; TNF- α -Donepezil memiliki 4 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212, ALA210, GLU211 dan ASN122; dan TNF- α -Scopolamine memiliki 3 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212, LEU102 dan ASN122. IL-6-*N-caffeoyltryptophan* memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER169 dan PRO65; IL-6-Scopolamine memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER176 dan GLU172; IL-6-Donepezil memiliki 3 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER176, GLU172 dan MET67.

4.2 Pembahasan

Analisis ADMETox merupakan metode *in silico* yang penting dalam mengevaluasi kelayakan farmakologis suatu senyawa sebelum dilakukan uji eksperimental. Melalui penilaian aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas, ADMETox dapat memberikan gambaran awal mengenai efektivitas dan keamanan senyawa aktif di dalam tubuh manusia. Dalam

penelitian ini, dilakukan analisis terhadap senyawa *N-Caffeoyltryptophan* yang berasal dari ekstrak ceri kopi utuh, dan dibandingkan dengan dua senyawa pembanding yang telah digunakan secara klinis, yaitu donepezil dan scopolamine. Analisis ADMETox dilakukan menggunakan situs ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III dengan input kode SMILES dari database PubChem.⁷⁷

Hasil analisis *druglikeness* (Tabel 4.2) menunjukkan bahwa ketiga senyawa memenuhi kriteria Lipinski, yang menetapkan parameter berat molekul <500 g/mol, logP <5, HBA <10, dan HBD <5. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki berat molekul 366,12 g/mol, lebih besar dari scopolamine (303,15 g/mol), namun masih lebih kecil dibandingkan donepezil (379,21 g/mol). Nilai logP *N-Caffeoyltryptophan* (2,194) menunjukkan sifat hidrofilik yang sedang, lebih rendah dibandingkan donepezil (4,191) namun sedikit lebih tinggi dari scopolamine (1,199). Menariknya, *N-Caffeoyltryptophan* memiliki jumlah donor ikatan hidrogen (HBD = 5) lebih tinggi dibandingkan dengan donepezil (HBD = 0) dan scopolamine (HBD = 1). Jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) juga lebih besar, yang menunjukkan potensi senyawa ini untuk membentuk interaksi kuat dengan target protein.⁷⁸

Hasil analisis farmakokinetik (Tabel 4.3) menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki kemampuan absorpsi gastrointestinal (*GI absorption*) yang tinggi. Namun, hanya donepezil yang menunjukkan kemampuan menembus sawar darah otak (BBB), sedangkan *N-Caffeoyltryptophan* dan scopolamine tidak mampu menembus BBB. Dalam aspek metabolisme, *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan profil yang baik karena tidak menghambat enzim CYP pada semua subtype yang diuji (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). Hal ini menjadi keunggulan tersendiri karena risiko interaksi obat yang diinduksi oleh metabolisme menjadi sangat rendah. Sebaliknya, donepezil menunjukkan potensi sangat menghambat CYP2D6 (+++), yang berisiko menimbulkan efek samping akibat interaksi metabolik.⁷⁹

Analisis toksisitas (Tabel 4.4) menunjukkan bahwa *N-Caffeoyltryptophan* memiliki nilai LC50 untuk model ikan dan *Daphnia* masing-masing sebesar 4,579 dan 4,964, yang tergolong dalam tingkat toksisitas sedang. Meskipun nilai LC50

donepezil lebih tinggi (5,338 dan 6,367), *N-Caffeoyltryptophan* tetap berada dalam batas aman dan memenuhi aturan Lipinski. Dari aspek toksisitas lainnya, *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan kemungkinan karsinogenik yang rendah (--), tidak bersifat iritasi respiratori (--), namun memiliki potensi sensitisasi kulit yang lebih tinggi (++). Ketiga senyawa tergolong dalam kelas toksisitas IV, yang menunjukkan tingkat toksisitas akut rendah secara umum.⁸⁰

Protein target yang dipilih dalam penelitian ini adalah TNF- α (7JRA) dan IL-6 (5FUC), yang berperan dalam jalur proinflamasi terkait proses neurodegeneratif seperti Alzheimer. Pemilihan protein target didasarkan pada resolusi kristalografi yang baik, tidak adanya mutasi, serta keberadaan *native ligands*.⁵³

Hasil validasi *grid box* terhadap *native ligands* menunjukkan bahwa *grid box* 60x60x60 dipilih karena menghasilkan energi pengikatan terendah baik pada TNF- α (-7,59 kcal/mol) maupun IL-6 (-4,30 kcal/mol). Meskipun nilai RMSD > 2 Å, hal ini masih dapat diterima karena proses *docking* lebih menitikberatkan pada prediksi posisi *ligands* di situs aktif.⁸¹

Hasil *docking* molekuler (Tabel 4.6 dan 4.7) menunjukkan bahwa scopolamine memiliki afinitas tertinggi terhadap TNF- α dengan energi pengikatan sebesar -8,87 kcal/mol dan konstanta penghambatan 0,316 μ M. Donepezil juga menunjukkan afinitas yang kuat dengan nilai EP -7,34 kcal/mol dan KP 4,16 μ M. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki energi pengikatan -5,90 kcal/mol dan KP 47,01 μ M, menunjukkan bahwa afinitasnya terhadap TNF- α lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding, namun tetap menunjukkan potensi interaksi biologis yang signifikan.⁸¹

Pada protein IL-6, scopolamine dan donepezil kembali menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dengan EP masing-masing sebesar -6,50 dan -6,44 kcal/mol. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki EP sebesar -5,82 kcal/mol dan KP sebesar 54,64 μ M, yang menunjukkan afinitas lebih rendah, namun interaksi hidrogen yang terbentuk tetap menunjukkan potensi aktivitas biologis.⁸¹

Hasil visualisasi 2D menunjukkan bahwa *N-Caffeoyltryptophan* membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu ILE212 dan LEU102 pada TNF- α ,

sedangkan donepezil membentuk empat ikatan hidrogen dengan residu ILE212, ALA210, GLU211, dan ASN122. Scopolamine membentuk tiga ikatan hidrogen pada residu ILE212, LEU102, dan ASN122.⁷⁸

Pada protein IL-6, *N-Caffeoyltryptophan* membentuk dua ikatan hidrogen pada residu SER169 dan PRO65, sementara donepezil membentuk tiga ikatan hidrogen dengan residu SER176, GLU172, dan MET67. Scopolamine membentuk dua ikatan hidrogen pada residu SER176 dan GLU172.⁸²

Jumlah dan lokasi ikatan hidrogen ini menunjukkan bahwa meskipun afinitas *N-Caffeoyltryptophan* lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding, stabilitas interaksinya terhadap situs aktif protein tetap signifikan. Hal ini membuka kemungkinan aktivitas biologis *N-Caffeoyltryptophan* sebagai modulator jalur proinflamasi TNF- α dan IL-6.⁸³

Kelemahan utama *N-Caffeoyltryptophan* terletak pada kemampuannya menembus sawar darah otak (BBB) dan afinitas ikatannya yang lebih rendah dibandingkan donepezil dan scopolamine. Namun, senyawa ini memiliki profil toksisitas yang lebih ringan dan risiko interaksi obat yang rendah karena tidak menghambat enzim CYP. Strategi penghantaran obat berbasis nanopartikel atau sistem lipid carrier dapat menjadi solusi untuk meningkatkan penetrasi senyawa ini ke sistem saraf pusat.⁸⁴

Penelitian lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamics Simulation*) sangat diperlukan untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ligand-protein secara waktu nyata. Selain itu, uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memvalidasi potensi farmakologis *N-Caffeoyltryptophan* sebagai kandidat terapeutik antiinflamasi dan neuroprotektif.⁸⁴

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan mengenai bagaimana analisis interaksi senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh pada Alzheimer melalui jalur neuroinflamasi melalui percobaan ADMETox dan *docking* molekuler, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil analisis ADMETox menggunakan ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III, senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dari ekstrak ceri kopi utuh menunjukkan karakteristik farmakokinetik yang baik, memiliki potensi sebagai kandidat obat yang aman berdasarkan prediksi toksisitas yang rendah serta memenuhi kriteria terhadap aturan *lipinski*.
2. Hasil studi *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* memiliki afinitas pengikatan yang cukup kuat terhadap protein TNF- α dan IL-6, ditunjukkan oleh nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan yang menunjukkan potensi aktivitas sebagai inhibitor jalur inflamasi.
3. Visualisasi interaksi 2D mengungkapkan bahwa senyawa aktif *N-Caffeoyl tryptophan* membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan residu asam amino pada protein jalur neuroinflamasi, mendukung kemungkinan mekanisme kerja biologis senyawa ini dalam menghambat proses peradangan di sistem saraf pusat.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat diberikan dalam penelitian ini untuk menjadi sebuah penelitian acuan adalah:

1. Disarankan untuk menambahkan lebih banyak target protein yang berperan dalam patogenesis Alzheimer guna memperoleh data yang lebih komprehensif mengenai efektivitas interaksi senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* dari ekstrak ceri kopi utuh.

2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan menggunakan analisis dinamika molekuler (*molecular dynamics simulation*) untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ikatan serta memahami lebih lanjut mekanisme interaksi senyawa aktif terhadap fungsi fisiologis tubuh.
3. Dianjurkan untuk melakukan uji lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo*, seperti metode ELISA atau RT-PCR, guna mengamati pengaruh pemberian ekstrak ceri kopi utuh terhadap kadar protein proinflamasi yang terkait dengan Alzheimer, seperti TNF- α dan IL-6.
4. *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan tingkat penyerapan yang tinggi pada saluran cerna namun belum mampu menembus sawar darah otak (BBB). Oleh karena itu, disarankan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pendekatan formulasi berbasis nanoteknologi untuk meningkatkan kemampuan senyawa tersebut dalam menembus BBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. 2020 Alzheimer's Disease Facts And Figures. Alzheimer's Dement. 2020;16(3):391-460.
2. Al-ghraiyyah NF, Wang J, Alkhalifa AE, et al. Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. Published online 2022:1-29.
3. Paskalis G. Otak Normal dan Alzheimer. E-Journal Uajy. Published online 2016:14-32.
4. Long S, Benoist C, Weidner W. World Alzheimer Report 2023. Published online 2023:94.
5. Republika Online. Prevalensi Alzheimer di Indonesia. Published online 2023.
6. Kemenkes. Mengenal Demensia Alzheimer. Published online 2023.
7. Samanta S, Ramesh M, Govindaraju T. Chapter 1. Alzheimer's Is a Multifactorial Disease.; 2022. doi:10.1039/9781839162732-00001
8. Yarns BC, Holiday KA, Carlson DM, Cosgrove CK, Melrose RJ. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. 2022;45:90073.
9. Holmes C. Inflammation in Alzheimer's Disease. Dementia, Fifth Ed. 2017;14(4):508-518.
10. Galmozzi A, Dominguez E, Cravatt BF, Saez E. Neurovascular Pathways to Neurodegeneration in Alzheimer's Disease And Other Disorders. Methods Enzym. 2014;538(12):151-169.
11. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: The Link Between Comorbidities, Genetics, and Alzheimer's Disease. J Neuroinflammation. 2018;15(1):1-26.
12. Xu S, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J. Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. Front Immunol. 2020;11(February):1-16.
13. Hampel H, Caraci F, Cuello AC, et al. A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. Front Immunol. 2020;11(March).
14. Banerjee A, Khemka VK, Roy D, et al. Role Of Pro-Inflammatory Cytokines And Vitamin D In Probable Alzheimer's Disease With

- Depression. *Aging Dis.* 2017;8(3):267-276.
15. Sobue A, Komine O, Yamanaka K. Neuroinflammation In Alzheimer's Disease: Microglial Signature and Their Relevance to Disease. *Inflamm Regen.* 2023;43(1):4-9.
 16. Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, Green KN, LaFerla FM. Lipopolysaccharide-induced inflammation Exacerbates Tau Pathology By A Cyclin-Dependent Kinase 5-Mediated Pathway In A Transgenic Model Of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25(39):8843-8853.
 17. Van Eldik LJ, Carrillo MC, Cole PE, et al. The Roles Of Inflammation And Immune Mechanisms In Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2016;2(2):99-109.
 18. Novoa C, Salazar P, Cisternas P, et al. Inflammation Context In Alzheimer's Disease, A Relationship Intricate To Define. *Biol Res.* 2022;55(1):1-18.
 19. Chauhan P, Wadhwa K, Singh G. Inflammation and Alzheimer's Disease. Vol 21.; 2023. doi:10.1111/j.1742-1241.2003.tb11394.x
 20. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 Leads to Early Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Human Cognitive Decline. Vol 581.; 2020.
 21. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe EL, Isaacson R, Small G. The rapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(2):619-626.
 22. Rivers-Auty J, Mather AE, Peters R, Lawrence CB, Brough D. Anti-Inflammatories In Alzheimer's Disease-Potential Therapy Or Spurious Correlate? *Brain Commun.* 2020;2(2):1-14.
 23. Han J, Chitu V, Stanley ER, Wszolek ZK, Karrenbauer VD, Harris RA. Inhibition Of Colony Stimulating Factor-1 Receptor (CSF-1R) As A Potential Therapeutic Strategy For Neurodegenerative Diseases: Opportunities And Challenges. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(4):1-15.
 24. Bree D levy. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139-148.
 25. Wasim S, Kukkar V, Awad VM, Sakhamuru S, Malik BH. Neuroprotective

- and Neurodegenerative Aspects of Coffee and Its Active Ingredients in View of Scientific Literature. *Cureus*. 2020;12(8).
26. Ajhar NM, Meilani D. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Kopi Arabika (*Coffea arabica*). *Pharma Xplore*. 2020;5(1):34-40.
 27. Berti F, Navarini L, Colomban S, Forzato C. Hydroxycinnamoyl Amino Acids Conjugates: A Chiral Pool To Distinguish Commercially Exploited *Coffea* Spp. *Molecules*. 2020;25(7).
 28. Singh P, Hanson PS, Morris CM. Sirtuin-2 Protects Neural Cells from Oxidative Stress and Is Elevated in Neurodegeneration. *Parkinsons Dis*. 2017;2017.
 29. Zulkifly S, Darmawan I, Tambunan V. Manfaat Kopi untuk Mencegah Penyakit Alzheimer. *Cermin Dunia Kedokt*. 2017;44(10):742-744.
 30. Ikram M, Park TJ, Ali T, Kim MO. Antioxidant And Neuroprotective Effects Of Caffeine Against Alzheimer's And Parkinson's Disease: Insight Into The Role of Nrf-2 and A2AR Signaling. *Antioxidants*. 2020;9(9):1-21.
 31. Husodo B. Konsumsi Kopi untuk Mencegah Penyakit Alzheimer. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;12(2):996-1002. doi:10.35816/jiskh.v12i2.439
 32. Funakoshi-Tago M, Nonaka Y, Tago K, et al. Pyrocatechol, A Component Of Coffee, Suppresses LPS-induced Inflammatory Responses By Inhibiting NF- κ B And Activating Nrf2. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-17.
 33. Choi S, Jung S, Ko KS. Effects Of Coffee Extracts With Different Roasting Degrees On Antioxidant And Anti-Inflammatory Systems In Mice. *Nutrients*. 2018;10(3).
 34. Shal B, Ding W, Ali H, Kim YS, Khan S. Anti-Neuroinflammatory Potential Of Natural Products In Attenuation Of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2018;9(MAY).
 35. Az-Zahra F, Afidika J, Diamantha SDA, et al. Studi In Silico Senyawa dalam Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Inhibitor Enzim Asetilkolinesterase (AChE) pada Penyakit Alzheimer. *Indones J Biol Pharm*. 2022;2(2):44.

36. Area-Gomez E, Schon EA. Alzheimer Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;997(1):149-156.
37. Van Dam D, Vermeiren Y, D. Dekker A, J.W. Naudé P, P. De Deyn P. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(10):1145-1164.
38. Klimova B, Maresova P, Valis M, Hort J, Kuca K. Alzheimer's Disease And Language Impairments: Social Intervention And Medical Treatment. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1401-1408.
39. Purba JS. Inflamasi dalam Patologi Penyakit Alzheimer. *Medicinus*. 2020;33(3):65-71.
40. Alzheimer's Indonesia. Alzheimer dan Demensia. Yayasan Alzheimer Indones. 2024;5:5736-5743. <https://alzi.or.id/alzheimer-demensia/>
41. Dhapola R, Hota SS, Sarma P, Bhattacharyya A, Medhi B, Reddy DHK. Recent Advances In Molecular Pathways And Therapeutic Implications Targeting Neuroinflammation For Alzheimer's Disease. *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1669-1681.
42. Marttinen M, Takalo M, Natunen T, et al. Molecular Mechanisms of Synaptotoxicity and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018;12(December):1-9.
43. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation As A Central Mechanism In Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2018;4:575-590.
44. Angiulli F, Conti E, Zoia CP, et al. Blood-Based Biomarkers Of Neuroinflammation In Alzheimer's Disease: A Central Role For Periphery? *Diagnostics*. 2021;11(9):1-20.
45. Tohidpour A, Morgun A V., Boitsova EB, et al. Neuroinflammation And Infection: Molecular Mechanisms Associated With Dysfunction Of Neurovascular Unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(JUN).
46. Spittau B. Aging Microglia-Phenotypes, Functions And Implications For Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*.

- 2017;9(JUN):1-9.
47. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role Of Pro-Inflammatory Cytokines In Alzheimer's Disease And Neuroprotective Effects Of Pegylated Self-Assembled Nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2023;4(December 2022):100149.
 48. Brás JP, Bravo J, Freitas J, et al. TNF-Alpha-Induced Microglia Activation Requires miR-342: Impact On NF-kB Signaling And Neurotoxicity. *Cell Death Dis.* 2020;11(6).
 49. Chang R, Yee KL, Sumbria RK. Tumor Necrosis Factor α Inhibition for Alzheimer's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017;9:117957351770927.
 50. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From Mediators Of Cell Death And Inflammation To Therapeutic Giants - Past, Present And Future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453-472.
 51. Lyra e Silva NM, Gonçalves RA, Pascoal TA, et al. Pro-Inflammatory Interleukin-6 Signaling Links Cognitive Impairments And Peripheral Metabolic Alterations In Alzheimer's Disease. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1).
 52. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The Role Of Interleukin-6 Signaling In Nervous Tissue. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(6):1218-1227.
 53. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, A Major Cytokine In The Central Nervous System. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254-1266.
 54. Anshori FM. Analisis Keragaman Morfologi Koleksi Tanaman Kopi Arabika dan Robusta Balai Penelitian Tanaman Industri dan Penyegar Sukabumi. Skripsi. 2014;(December):1-54.
 55. Segovia C. Morfologi Tanaman Kopi Arabika. Tesis Dr. 2014;2014(June):1-2.
 56. thompson owen. Arabica Coffee Cherry Cross Section. Published 2020. <https://library.sweetmarias.com/arabica-coffee-cherry-cross-section/>
 57. Belakang L, Barat KL, Tanggamus K, et al. Botani Tanaman Kopi. Published online 2019:1-12.

58. Mendoza SD, Nieweglowska ES, Govindarajan S, et al. Morfologi Tanaman Kopi. *Nat Microbiol*. 2020;3(1):641.
59. Pustaka T, Berpikir K, Hipotesis DAN. Tanaman Kopi Arabika. Published online 2014:5-12.
60. Sachchan TK, Sabharwal PK. Smart Food Packaging Materials. *Biodegrad Edible Food Packag*. Published online 2024:363-413.
61. Bobkova A, Polakova K, Demianova A, et al. Comparative Analysis of Selected Chemical Parameters of Foods. 2022;11:1082. <https://www.mdpi.com/journal/foods>
62. Nemzer B, Kalita D, Nebiyu A. Cherries (*Coffea arabica*) and Their Extracts. Published online 2021.
63. Nemzer B, Edwards J, Kalita D. Matrix-Specific Effects on Caffeine and Chlorogenic Acid Complexation in a Novel Extract of Whole *Coffea arabica* Coffee Cherry by NMR Spectroscopy. *Molecules*. 2022;27(22).
64. Londzin P, Zamora M, Kąkol B, Taborek A, Folwarczna J. Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease—a Review of Experimental Studies. Vol 13.; 2021.
65. Savonije K, Weaver DF. The Role of Tryptophan Metabolism in Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2023;13(2):1-12.
66. Van Der Velpen V, Teav T, Gallart-Ayala H, et al. Systemic And Central Nervous System Metabolic Alterations In Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11(1):1-12.
67. Shannalee R. Martinez, Maresha S. Gay and LZ. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139-148.
68. McKerrow JH, Lipinski CA. The Rule Of Five Should Not Impede Anti-Parasitic Drug Development. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017;7(2):248-249.
69. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):1-23.
70. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software For Molecular Docking: A Review. *Biophys Rev*. 2017;9(2):91-102.

71. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics In Molecular Docking For Drug Design. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):1-29.
72. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, et al. A Practical Guide To Large-Scale Docking. 2022;16(10):4799-4832.
73. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role Of Pro-Inflammatory Cytokines In Alzheimer's Disease And Neuroprotective Effects Of Pegylated Self-Assembled Nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2023;4(June 2022):100149.
74. Chen G, Seukep AJ, Guo M. Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Mar Drugs.* 2020;18(11).
75. Izzaty RE, Astuti B, Cholimah N. Full wwPDB X-ray Structure Validation Report. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 1967;7(2018):5-24.
76. Erlina L, Paramita RI, Kusuma WA, et al. Virtual Screening Of Indonesian Herbal Compounds As COVID-19 Supportive Therapy: Machine Learning And Pharmacophore Modeling Approaches. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):1-19.
77. Ekins S, Lane TR, Urbina F, Puhl AC. In Silico ADME/tox Comes Of Age: Twenty Years Later. *Xenobiotica.* 2024;54(7):352-358.
78. Bissantz C, Kuhn B, Stahl M. A Medicinal Chemist's Guide To Molecular Interactions. *J Med Chem.* 2010;53(14):5061-5084. doi:10.1021/jm100112j
79. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness And Medicinal Chemistry Friendliness Of Small Molecules. *Sci Rep.* 2017;7(January):1-13.
80. OECD. Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2. 2025;(203). <http://www.oecd.org/termsandconditions/>
81. Allouche A rahman. Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *J Comput Chem.* 2012;32:174-182.
82. Magalhães MLB, Czekster CM, Guan R, Malashkevich VN, Almo SC,

- Levy M. Evolved Streptavidin Mutants Reveal Key Role Of Loop Residue In High-Affinity Binding. *Protein Sci.* 2011;20(7):1145-1154.
83. Lippert T, Rarey M. Fast Automated Placement Of Polar Hydrogen Atoms In Protein-Ligand Complexes. *J Cheminform.* 2009;1(1):1-12. doi:10.1186/1758-2946-1-13
84. Kulkarni M, Patel K, Patel A, et al. Nanomaterials As Drug Delivery Agents For Overcoming The Blood-Brain Barrier: A Comprehensive Review. *ADMET DMPK.* 2024;12(1):63-105.

LAMPIRAN

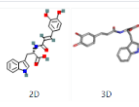
Lampiran 1. Website PubChem

PubChem Kafeiltriptofan (Menggabungkan)

Kafeiltriptofan

PubChem CID 15228042

Struktur



Rumus Molekul C₂₀H₁₈N₂O₅

Sinonim kafein triptofan
N-Kafeiltriptofan
Nomor telepon 109163-69-1
D9G5AEW898
NVCVEFEDN131E820 ...

Berat Molekul 366,4 gram/mol
Dihitung oleh PubChem 2.2 (PubChem rilis 2025.04.14)

Tanggal Membuat : Tanggal 09 Februari 2007 Modifikasi : Tanggal 21 Juli 2025

Keterangan Caffeoyltryptophan telah dilaporkan di *Athyrium filix-femina* dan *Coffea canephora* dengan data yang tersedia.
▶ LOTUS - basis data kejadian produk alami

ISI

- Judul dan Ringkasan
- 1 Struktur
- 2 Deskripsi Biologis
- 3 Nama dan Pengenal
- 4 Sifat Kimia dan Fisika
- 5 Catatan Terkait
- 6 Vendor Kimia
- 7 Sastra
- 8 Paten
- 9 Hasil Uji Biologi
- 10 Taksonomi

5 Catatan Terkait

6 Vendor Kimia

7 Sastra

8 Paten

9 Hasil Uji Biologi

10 Taksonomi

11 Klasifikasi

12 Sumber Informasi

3.1.4 SMILES

C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(C@@H)(C(=O)O)NC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O

Computed by OEChem 2.3.0 (PubChem release 2025.04.14)

▶ PubChem

3.2 Molecular Formula

C₂₀H₁₈N₂O₅

Computed by PubChem 2.2 (PubChem release 2025.04.14)

▶ PubChem

3.3 Other Identifiers

3.3.1 CAS

109163-69-1

▶ CAS Common Chemistry; EPA DSSTox; FDA Global Substance Registration System (GSRs)

Cite Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Biologic Description
- 3 Names and Identifiers
- 4 Chemical and Physical Properties
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Literature
- 8 Patents
- 9 Biological Test Results
- 10 Taxonomy
- 11 Classification
- 12 Information Sources

Lampiran 2. Website ADMETLab 2.0

Screenshot of the ADMETLab 2.0 website interface showing the evaluation process and results for a specific molecule.

Top Navigation: Rumah, Layanan, Sumber daya, Penjelasan, Publikasi, Kontak

Breadcrumb: Rumah / Layanan / Evaluasi ADMET

Input Section:

Tempelkan satu string SMILES Menggambar molekul menggunakan editor JMSE

SENYUM Contoh

Mengatur ulang Kirim

Tip:

- Sebelum mengirimkan, pengguna harus menyiapkan SMILES yang valid untuk berjaga-jaga apabila terjadi kesalahan.
- Molekul yang terdiri dari lebih dari 128 atom tidak direkomendasikan untuk evaluasi.

Results Section:

Chemical Structure: CC(C)OC(=O)CC(=O)CSC1=C(C=C2CCCC2=N)C#N

Sifat Fisikokimia

Parameter	Value	Unit
Berat Molekul (BM)	318.100	
Volume	316.597	
Kepadatan	1.005	
nHA	5	
nHD	0	
nRot	7	
nRing	2	
MaxRing	9	
nHet	6	
fChar	0	
nRig	13	
Fleksibilitas	0.538	
Pusat Stereo	0	
TPSA	80.050	
logS	-3.958	
logP	2.385	
logD	2.247	

Kimia Medis

Parameter	Value	Unit
QED	0.455	
Skor SA	2.715	
Fsp ³	0.500	
MCE-1B	29.250	
Skor NP	-1.447	
Aturan Lipinski	Diterima	
Aturan Pfizer	Diterima	
Aturan GSK	Diterima	
Segitiga Emas	Diterima	
RASA SAKIT	0	
Aturan NMR ALARM	2 peringatan	
Aturan BMS	0	
Aturan Chelator	0	

Penyerapan

Parameter	Value	Unit
Permeabilitas Caco-2	-4.694	
Permeabilitas MDCK	2.8e-05	
Penghambat Pgp	++	
Substrat Pgp	---	
HIA	---	

Toksistasitas

Parameter	Value	Unit
Penghambat hERG	---	
H-HT	+	
DIU	+++	
Toksistasitas AMES	-	
Toksistasitas Akut Oral Tikus	---	
FDAMOD	++	
Sensitivitas Kulit	+++	
Karsinogenisitas	+	
Korosi Mata	---	
Iritasi Mata	+	
Toksistasitas Pernapasan	+++	
Toksistasitas Lingkungan		
Faktor Biokonsentrasi	0.687	
IGC ₅₀	4.642	
LC ₅₀ FM	4.570	
LC ₅₀ DM	5.211	
Jalur Tox21		
NR-AR	---	
NR-AR-LBD	+	
NR-AhR	+	
NR-Aromatase	-	
NR-ER	-	
NR-ER-LBD	-	

Penyerapan			
Permeabilitas Caco-2	-4.694	●	1
Permeabilitas MDCK	2.8e-05	●	1
Penghambat Pgp	++	●	1
Substrat Pgp	---	●	1
HIA	---	●	1
F 20%	---	●	1
F 30%	---	●	1
Distribusi			
PPB	88,424%	●	1
VD	0.459	●	1
Penetrasi BBB	+	●	1
Fu	2,918%	●	1
Metabolisme			
penghambat CYP1A2	+++	●	1
substrat CYP1A2	--	●	1
penghambat CYP2C19	+++	●	1
substrat CYP2C19	---	●	1
penghambat CYP2C9	++	●	1
substrat CYP2C9	+	●	1
penghambat CYP2D6	---	●	1
substrat CYP2D6	---	●	1
penghambat CYP3A4	-	●	1
substrat CYP3A4	--	●	1
Pengeluaran			
CL	7.764	●	1
T _{1/2}	0,884	●	1

Jalur Tox21			
NR-AR	---	●	1
NR-AR-LBD	+	●	1
NR-AhR	+	●	1
NR-Aromatase	-	●	1
NR-ER	-	●	1
NR-ER-LBD	-	●	1
NR-PPAR-gamma	+++	●	1
SR-ARE	++	●	1
SR-ATAD5	--	●	1
SR-HSE	--	●	1
SR-MMP	++	●	1
SR-p53	++	●	1
Aturan Toksikofor			
Aturan Toksisitas Akut	0 peringatan	●	1
Aturan Karsinogenisitas Genotoksis	0 peringatan	●	1
Aturan Karsinogenisitas Non-Genotoksis	0 peringatan	●	1
Aturan Sensitivitas Kulit	1 peringatan	●	1
Aturan Toksisitas Perairan	0 peringatan	●	1
Aturan Non-Biodegradable	2 peringatan	●	1
Aturan SureChEMBL	0 peringatan	●	1
Aturan FAF-Drugs4	2 peringatan	●	1

Tip : Untuk titik akhir klasifikasi, nilai probabilitas prediksi diubah menjadi enam simbol: 0-0,1(---), 0,1-0,3(--), 0,3-0,5(-), 0,5-0,7(+), 0,7-0,9(++), dan 0,9-1,0(+++).

Lampiran 3. Website swissADME

SwissDock SwissParam Swiss Sidechain SwissBioisostere SwissTargetPrediction **SwissADME** Swiss Similarity

SwissADME
SwissDrugDesign

Home About FAQ Help Citing Contact Terms of Use

For information: We have changed the look and feel of our tool. However, we have **NOT** changed the underlying technologies and parameters. Consequently, this updated Web tool provides exactly the same results as the previous version.

Enter a list of SMILES here:
C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C[C@@H](C(=O)O)NC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O

Marvin JS
by ChemAxon

Fill with an example Clear Run!

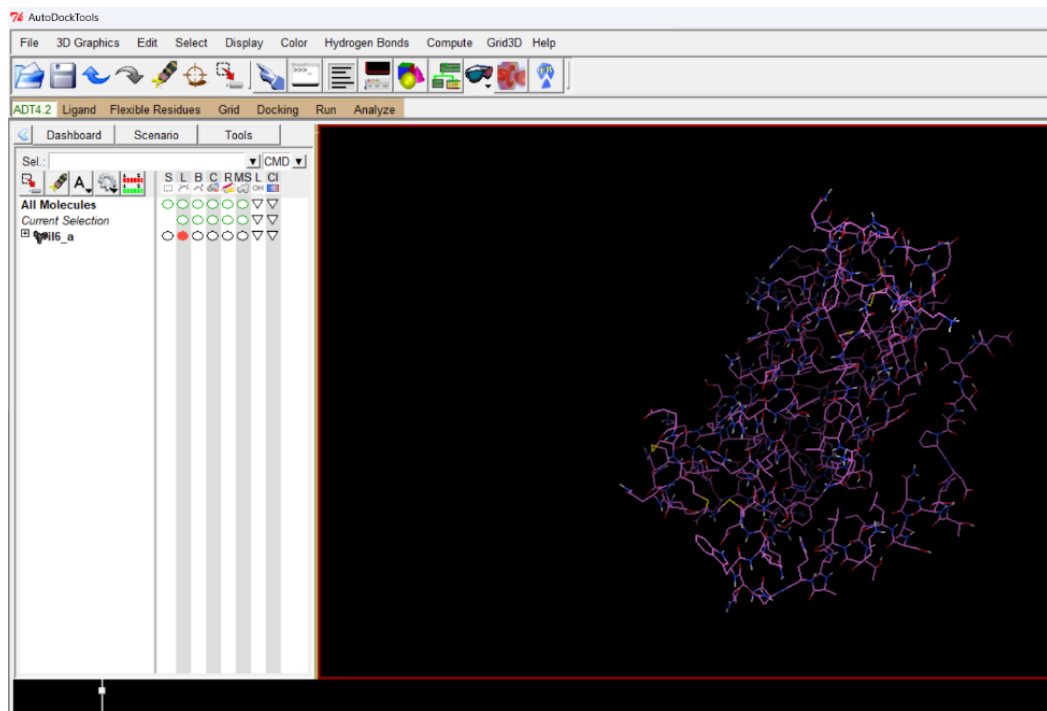
Powered by Chemaxon

SIB This Web tool is operated by the Molecular Modelling Group of the University of Lausanne and the SIB Swiss Institute of Bioinformatics | Terms of use | SIB privacy policy

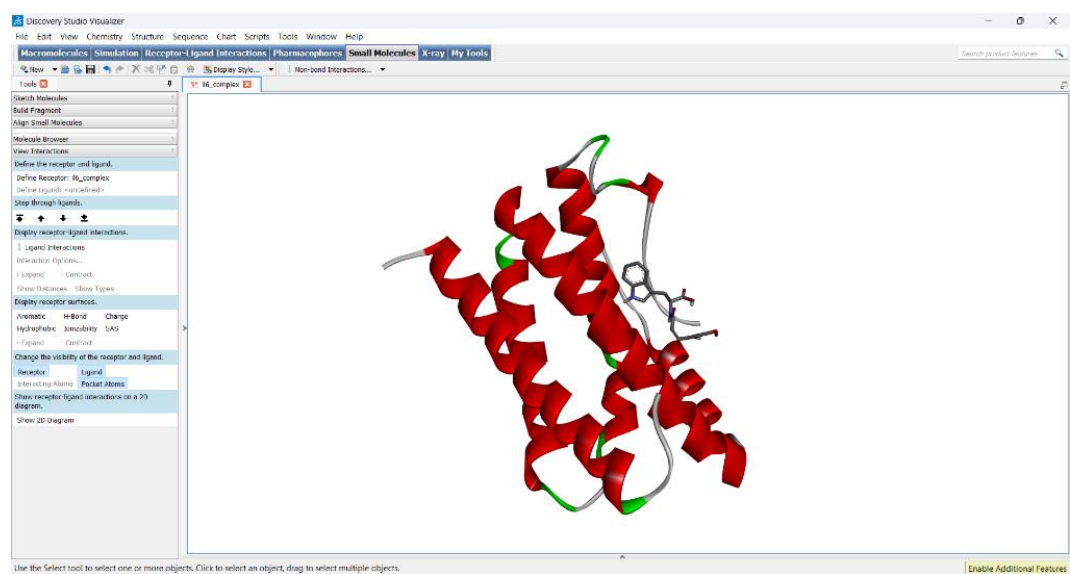
Lampiran 4. Website Protox 3.0

The screenshot displays the Protox 3.0 website interface. At the top, there is a navigation bar with seven tabs: PROTON HOME, TOX PREDICTION, F A Q, MODEL INFO, STATISTICS, IMPRESSUM, and LINKS/DOWNLOAD. Below the navigation bar is a prominent orange banner labeled "Tox-Prediction". Underneath the banner, a text box states: "Here you can input a compound via pubchem search, smiles string or drawing:". Below this text box are two input fields. The first field is labeled "Pubchem-Name:" and contains a "search" button, with an example text "e.g. Tamoxifen Tolcapone Vorinostat Troglitazone Aspirin". The second field is labeled "Canonical Smiles:" and contains a "smiles" button, with an example text "e.g. CCC(=C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C(=C2)OCCN(C)C)C3=CC=CC=C3". Below the input fields, it says "Selected molecule : User defined". The main area of the interface features a chemical structure drawing tool. The tool has a toolbar at the top with various icons for drawing, erasing, and saving. The drawing area shows a complex polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) structure, specifically a phenanthrene derivative with a fused heterocyclic ring system. The structure is drawn with black lines and includes hydrogen atoms. The drawing tool is branded "ChemDoodle®" in the bottom right corner.

Lampiran 5. Aplikasi *AutoDock Tools*



Lampiran 6. Aplikasi *Discovery Studio*



Lampiran 8. Artikel Ilmiah

ANALISIS INTERAKSI SENYAWA *N-CAFFEOYL TRYPTOPHAN* PADA CERI KOPI UTUH TERHADAP *TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA* DAN INTERLEUKIN-6 PADA PENYAKIT ALZHEIMER: STUDI *IN SILICO*

Titin Tria Utami¹, Emni Purwoningsi², Rini Syahrani Harahap³,
Des Suryani⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email : titintriautami00@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif serta peningkatan inflamasi otak melalui sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Senyawa bioaktif dari ekstrak ceri kopi utuh, khususnya *N-Caffeoyltryptophan*, diduga memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi neuroprotektif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi *N-Caffeoyltryptophan* sebagai inhibitor jalur inflamasi pada Alzheimer melalui analisis *in silico* berupa ADMETox dan *docking* molekuler terhadap protein target TNF- α dan IL-6. **Metode:** Dilakukan analisis *docking* molekuler menggunakan *Autodock tools* dengan validasi *grid box* optimal berukuran 60×60×60. Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* diuji interaksinya dengan protein TNF- α dan IL-6, serta dibandingkan dengan *ligands* pembanding donepezil dan scopolamine. Profil farmakokinetik dan toksisitas dianalisis menggunakan ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III. **Hasil:** Scopolamine menunjukkan afinitas tertinggi terhadap TNF- α dan IL-6, diikuti donepezil dan *N-Caffeoyltryptophan*. Senyawa uji memiliki nilai energi pengikatan negatif (EP < 0), menandakan interaksi spontan dengan protein target, serta membentuk ikatan hidrogen pada residu aktif penting. Analisis ADMETox mengindikasikan profil farmakokinetik yang layak dan toksisitas rendah. **Kesimpulan:** *N-Caffeoyltryptophan* berpotensi sebagai agen antiinflamasi alternatif pada Alzheimer melalui interaksi dengan TNF- α dan IL-6. Penelitian lanjutan dengan uji dinamika molekuler dan *in vivo* direkomendasikan untuk validasi lebih lanjut.

Kata kunci: Alzheimer, *N-Caffeoyltryptophan*, TNF- α , IL-6, *Docking* molekuler, ADMETox, Anti-inflamasi.

**INTERACTION ANALYSIS OF N-CAFFEOYLTRYPTOPHAN FROM WHOLE
COFFE CHERRY AGAINST TNF- α AND IL-6 ALZHEIMER'S DISEASE : AN IN
SILICO STUDY**

**Titin Tria Utami¹, Emni Purwoningsi², Rini Syahrani Harahap³,
Des Suryani⁴**

¹Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of North Sumatra

Email : titintriautami00@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline and increased brain inflammation through proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. Bioactive compounds from whole cherry coffee extract, particularly N-Caffeoyltryptophan, are thought to have potential as neuroprotective anti-inflammatory agents. **Objective:** This study aims to evaluate the potential of N-Caffeoyltryptophan as an inhibitor of inflammatory pathways in Alzheimer's disease through in silico analysis using ADMETox and molecular docking against the target proteins TNF- α and IL-6. **Methods:** Molecular docking analysis was performed using Autodock tools with optimal grid box validation of 60 $\times$ 60 $\times$ 60. The interaction of N-Caffeoyltryptophan with TNF- α and IL-6 proteins was tested and compared with the reference ligands donepezil and scopolamine. Pharmacokinetic and toxicity profiles were analyzed using ADMETlab 2.0, SwissADME, and ProTox-III. **Results:** Scopolamine showed the highest affinity for TNF- α and IL-6, followed by donepezil and N-Caffeoyltryptophan. The test compounds had negative binding energy values ($EP < 0$), indicating spontaneous interaction with the target proteins, and formed hydrogen bonds at key active residues. ADMETox analysis indicated a favorable pharmacokinetic profile and low toxicity. **Conclusion:** N-Caffeoyltryptophan has potential as an alternative anti-inflammatory agent in Alzheimer's disease through interactions with TNF- α and IL-6. Further research with in vitro and in vivo studies is warranted to validate the anti-inflammatory effects of N-Caffeoyltryptophan in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, N-Caffeoyltryptophan, TNF- α , IL-6, Molecular docking, ADMETox, Anti-inflammatory.

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan penyebab utama demensia yang ditandai dengan plak amiloid, neurofibrillary tangles, dan inflamasi kronis di otak. Aktivasi mikroglia dan astrosit memicu pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α dan IL-6, yang memperburuk degenerasi neuron. TNF- α berperan dalam disfungsi sawar darah otak (BBB) dan gangguan sinaptik, sedangkan IL-6 berkontribusi terhadap deposisi amiloid dan aktivasi jalur inflamasi STAT3.

Ceri kopi utuh (*Coffea arabica*) mengandung senyawa bioaktif seperti kafein, asam klorogenat, dan *N-Caffeoyltryptophan*. *N-Caffeoyltryptophan* (Javamide-II) adalah konjugat asam kafeat dengan triptofan, memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Studi *in silico* menjadi pendekatan awal yang efektif untuk mengevaluasi interaksi molekul ini dengan target protein proinflamasi pada Alzheimer.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah analisis ADMETox dan *docking* molekuler. Analisis ADMETox menggunakan situs ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III untuk mencari *druglikeness*, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, scopolamine dan donepezil. Analisis *docking* molekuler antara senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, scopolamine, dan donepezil dengan protein target TNF- α dan IL 6.

Penelitian ini menggunakan desain analisis *in silico* meliputi:

1. Analisis ADMETox: Struktur *N-Caffeoyltryptophan* diperoleh dari PubChem (format SMILES), dianalisis dengan ADMETlab 2.0, SwissADME,

dan ProTox-III untuk *drug-likeness*, farmakokinetik, dan toksisitas.

2. Docking Molekuler: Struktur protein TNF- α (PDB ID: 7JRA) dan IL-6 (PDB ID: 5FUC) diperoleh dari UniProt/PDB. Ligan pembanding adalah donepezil dan scopolamine. Docking dilakukan dengan AutoDock Tools, analisis visualisasi menggunakan Discovery Studio dan PyMol.
3. Parameter Evaluasi: Energi pengikatan (kcal/mol), konstanta penghambatan (Ki), RMSD, dan interaksi ikatan hidrogen pada situs aktif protein.

HASIL

Analisis ADMETox pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ceri kopi utuh, scopolamine, dan donepezil sebagai pembanding, dilakukan dengan menilai *druglikeness*, farmakokinetik dan toksisitas. Pada analisis ADMETox menggunakan kode SMILES yang dimasukkan kedalam *website* ADMETlab 2.0, SwissADME dan ProTox-III. Kode SMILES diperoleh *website* PubChem.

Tabel 8. Hasil Kode SMILES Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* Ceri Kopi Utuh, Scopolamine, dan Donepezil

No	Senyawa	SMILES	Link Website
1	<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C[C@@H](C(=O)O)NC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C(=C3)O)O</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Caffeoyltryptophan
2	Scopolamine	<chem>CN1[C@@H]2CC(C[C@H]1[C@H]3[C@@H]2O3)OC(=O)[C@H](CO)C4=CC=CC=C4</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Scopolamine
3	Donepezil	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)CC(C2=O)CC3CCN(CC3)CC4=C(C=CC=C4)OC</chem>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Donepezil

Hasil Analisis ADMETox Senyawa *N-Caffeoyltryptophan* Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine

Analisis ADMETox dilakukan untuk menilai karakteristik *druglikeness*, farmakokinetik dan toksisitas senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine dengan bantuan *website* ADMETlab 2.0, SwissADME dan ProTox-III. Pada analisis *druglikeness*, menggunakan *website* ADMETlab 2.0 dengan link <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluati on/index>, dengan hasil yang ditunjukkan Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Analisis *Druglikeness* Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*

No	Senyawa	<i>Druglikeness</i>				Link Website
		MW g/mol	HBA	HBD	Log P	
1	<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	366,12	7	5	2,194	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
2	SCOPOLAMINE	303,15	5	1	1,199	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=scopolamine
3	DONEPEZIL	379,21	4	0	4,191	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=donepezil

Keterangan MW = *Molecular Weight*; HBA = *Hydrogen Bond Acceptor*; HBD = *Hydrogen Bond Donor*.

Dari tabel 2 menunjukkan data *druglikeness* yang menunjukkan tentang berat molekul, HBA, HBD, dan Log P. Pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak kopi ceri utuh memiliki berat molekul yang lebih besar dari scopolamine tetapi masih lebih kecil dari donepezil. Nilai HBD pada senyawa *N-Caffeoyltryptophan* lebih tinggi dari senyawa donepezil dan scopolamine. dan untuk Log P memiliki nilai yang lebih rendah dari donepezil.

Pada analisis farmakokinetik yang menggunakan *website* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), dengan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 3. Pada analisis farmakokinetik diperoleh hasil pada komponen penyerapan di saluran pencernaan Gastro intestinal (*GI*

absorption), Penembusan pada sawar darah otak *Blood brain barrier* (BBB), dan penghambatan CYP. Nilai dari masing-masing komponen tersebut dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 3. Hasil Analisis Farmakokinetik Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh

Senyawa	<i>Pharmakokinetics</i>					
	<i>GI absorpt ion</i>	<i>BBB perme ant</i>	<i>Inhibitor CYP</i>			
			CYP1 A2	CYP2 C9	CYP2 C9	CYP3 D6
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	High	No	-	--	-	--
SCOPOLAMINE	High	No	---	---	---	--
DONEPEZIL	High	Yes	--	-	---	+++

Keterangan: GI = *Gastrointestinal*; BBB = *Blood Brain Barrier*; CYP = *Cytochrome P450*; (-) = 0,3-0,5 (Kemungkinan Menghambat ada, namun kecil); (--) = 0,1-0,3 (Kemungkinan Menghambat Rendah); (---) = 0- 0,1 (Tidak Menghambat); (+) = 0,5-0,7 (Menghambat namun kecil); (++) = 0,7-0,9 (Menghambat Sedang); (+++) = 0,9-1 (Sangat Menghambat).

Pada tabel 3 semua senyawa ekstrak kopi ceri utuh kecuali *N-Caffeoyltryptophan* diserap pada saluran cerna dengan tinggi, namun masih belum dapat menembus BBB. Dapat dilihat pada tabel, mayoritas dari senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* pada ekstrak ceri kopi utuh memiliki kemampuan rendah atau tidak sama sekali menghambat enzim CYP. Dilakukan juga analisa terhadap donepezil dan scopolamine sebagai pembanding dengan scopolamine memiliki daya serap saluran pencernaan tinggi, belum mampu menembus BBB, dan tidak menghambat enzim CYP. Donepezil dengan daya serap saluran cerna tinggi dan memiliki kemampuan untuk menembus BBB dan sangat menghambat kerja dari enzim CYP di CYP2D6.

Tabel 4. Hasil Analisis Toksisitas Senyawa Aktif Ceri Kopi Utuh.

Senyawa	Toxicity				LC50 FM	LC50 DM	Lipinski	Kelas
	Oral Acute Toxicity	Skin sensitization	Carcinogenicity	Respiratory Toxicity				
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	--	++	--	--	4,579	4.964	Yes	4
SCOPOLAMINE	--	-	--	++	4.062	4.531	Yes	4
DONEPEZIL	--	--	---	+++	5.338	6.367	Yes	4

Keterangan: LC50FM = *Lethal Concentration 50% for Fish Models*; LC50DM = *Lethal Concentration 50% for Daphania Models*; (-) = 0,3-0,5 (Kemungkinan Toksik ada, namun kecil); (--) = 0,1-0,3 (Kemungkinan Toksik Rendah); (---) = 0-0,1 (Tidak Toksik); (+) = 0,5-0,7 (Kemungkinan Toksik Sedang); (++) = 0,7-0,9 (Kemungkinan Toksik Tinggi); (+++) = 0,9-1 (Sangat Toksik).

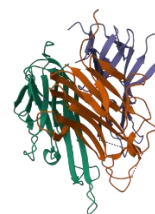
Pada tabel 4 senyawa *N-Caffeoyltryptophan* memiliki kemungkinan toksisitas oral yang rendah dan tidak bersifat karsinogenik, namun menunjukkan potensi toksik tinggi pada kulit sedang. Toksisitas terhadap sistem pernapasan tergolong rendah, lebih baik dibandingkan scopolamine dan donepezil. Nilai LC50FM dan LC50DM pada *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan bahwa toksisitas lingkungan berada pada tingkat sedang dibandingkan dengan donepezil. Ketiga senyawa memenuhi aturan *Lipinski* dan termasuk dalam kelas toksisitas 4, yang menunjukkan tingkat toksisitas akut yang rendah secara umum.

Hasil Pencarian Data Struktur Protein

Struktur dari protein TNF- α berasal dari *website Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan dipilih melalui database protein RSCB-PDB (<https://www.rcsb.org/>) ditentukan berdasarkan tahun penerbitan, resolusi, adanya mutasi dan *native ligands*.

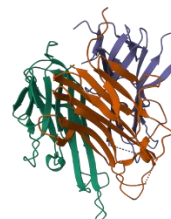
Berdasarkan penentuan pemilihan dari protein target, maka didapatkan protein TNF- α dengan kode 7JRA (<https://www.rcsb.org/structure/7JRA>) yang diterbitkan pada tahun 2020 dengan resolusi 2.10 Å, tidak terdapat mutasi dan memiliki *native ligands* berupa 2-[5-(3-chloro-4-[(1R)-1-(2-fluorophenyl)ethyl]amino)quinolin-6-

yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol(VGY) (<https://www.rcsb.org/structure/7JRA>).⁷⁵

Gambar 1. Struktur Protein TNF- α (7JRA)⁷⁵

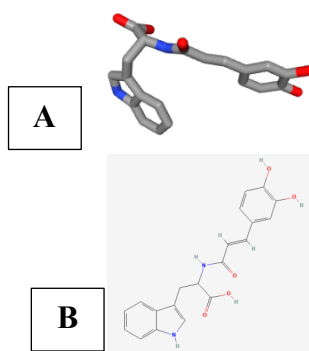
Struktur dari protein IL-6 berasal dari *website Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan dipilih melalui database protein RSCB-PDB (<https://www.rcsb.org/>) ditentukan berdasarkan tahun penerbitan, resolusi, adanya mutasi dan *native ligands*.

Berdasarkan penentuan pemilihan dari protein target, maka didapatkan protein IL-6 dengan kode 5FUC (<https://www.rcsb.org/structure/5FUC>) yang diterbitkan pada tahun 2017 dengan resolusi 2.70 Å, tidak terdapat mutasi dan memiliki *native ligands* berupa 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (NAG) (<https://www.rcsb.org/structure/5FUC>).⁷⁵

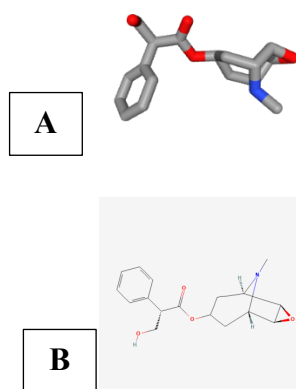


Gambar 2. Struktur Protein IL-6 (5FUC)⁷⁵**Hasil Pencarian Data Senyawa *N-Caffeoyltryptophan***

Pencarian data struktur senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 10428959 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10428959>) yang diterbitkan pada tahun 2006 dengan formula molekul $C_{20}H_{18}N_2O_5$ dan berat molekul 366.4 g/mol.⁷⁵

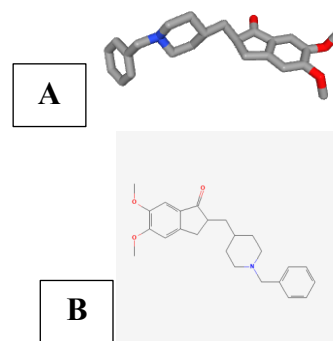
Gambar 3. Struktur Senyawa *N-Caffeoyltryptophan*; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.⁷⁵

Pencarian dari data struktur senyawa aktif scopolamine dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 3000322 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3000322>) yang diterbitkan pada tahun 2005 dengan formula $C_{17}H_{21}NO_4$ dan berat molekul 303.35 g/mol.



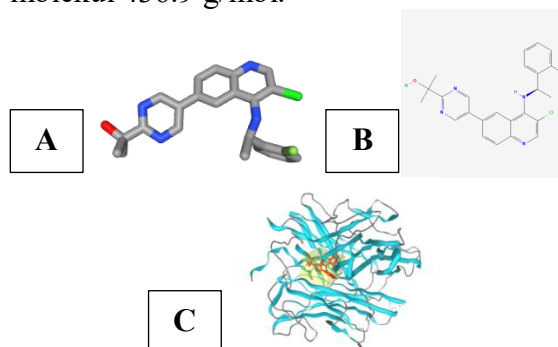
Gambar 4. Struktur Senyawa Scopolamine; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.

Pencarian dari data struktur senyawa aktif donepezil dilakukan menggunakan database *PubChem* dengan *PubChem* CID: 3152 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152>) yang diterbitkan pada tahun 2005 dengan formula $C_{24}H_{29}NO_3$ dan berat molekul 379.5 g/mol.

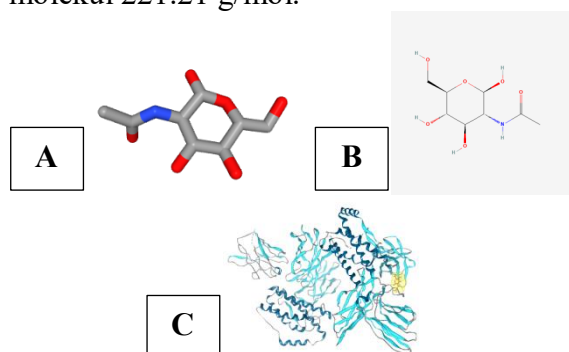


Gambar 5. Struktur Senyawa Donepezil; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi.

Native ligands pada protein target $TNF-\alpha$ yang merupakan senyawa aktif bernama 2-[5-(3-chloro-4-[(1*R*)-1-(2-fluorophenyl)ethyl]amino}quinolin-6-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (VGY) dengan nomor *PubChem* CID: 126531356 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126531356>) yang terbit pada tahun 2017 dengan formula $C_{24}H_{22}ClFN_4O$ dan berat molekul 436.9 g/mol.

Gambar 6. Struktur Senyawa VGY *Native Ligands* dari $TNF-\alpha$; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai *Native Ligands* dari $TNF-\alpha$ (kotak kuning).

Native ligands pada protein target IL-6 yang merupakan senyawa aktif bernama 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (NAG) dengan nomor *PubChem* CID: 24139 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24139>) yang terbit pada tahun 2005 dengan formula $C_8H_{15}NO_6$ dan berat molekul 221.21 g/mol.



Gambar 7. Struktur Senyawa NAG *Native Ligands* dari IL-6; A. 3 Dimensi; B. 2 Dimensi; C. Keberadaan VGY sebagai *Native Ligands* dari IL-6 (kotak kuning)

Hasil Interaksi Antara Protein dan *Ligands*

Dari hasil *docking* molekuler, didapatkan hasil energi pengikatan (EP), konstanta penghambatan (KP), dan *Root Mean Standard Deviation* (RMSD). Pada proses *docking* molekuler dari protein TNF- α dan IL-6 dilakukan *docking* ulang dengan menggunakan *native ligands* itu sendiri menggunakan validasi *grid box* 40x40x40, 50x50x50, dan 60x60x60.⁷⁶

Tabel 5. Validasi Grid box protein TNF- α dan IL-6

Protein	Grid Box	EP (kcal/mol)	RMSD (Å)
TNF- α	40x40x40	+390.76	37.154
	50x50x50	-2.60	38.914
	60x60x60	-7.59	41.635
IL-6	40x40x40	+20.26	49.672
	50x50x50	-2.92	44.423
	60x60x60	-4.30	44.327

Keterangan : 60x60x60 Grid Box yang dipilih

Berdasarkan hasil *docking* ulang protein TNF- α dan IL-6 terhadap *native ligands* masing masing protein, digunakan *grid box* 60x60x60 karena memiliki energi pengikatan terendah. Namun, RMSD < 2 Å dapat diabaikan pada hasil validasi karena hasil ketiga validasi memiliki nilai RMSD > 2 Å. Prosedur ini dilakukan untuk memastikan bahwa senyawa aktif berada pada situs aktif dari protein target.⁷⁶

Setelahnya, dilakukan *docking* molekuler dari senyawa aktif terhadap protein TNF- α dan IL-6 menggunakan validasi *grid box* yang telah dilakukan. Didapatkan hasil *docking* molekuler sebagai berikut:

Tabel 6. Hasil Energi Pengikatan (EP (kcal/mol)), Konstanta Penghambatan (KP (uM)), dan RMSD (Å) antara Protein TNF- α Terhadap *Ligands* Sebagai Jalur Proinflamasi

Komponen Bioaktif	TNF- α		
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	RMSD (Å)
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	-5.90	47.01	37.212
Donepezil	-7.34	4.16	40.790
Scopolamin	-8.87	0.31638	47.366

Keterangan TNF- α (*Tumornecrosis Factor alpha*), EP (Energi Pengikat), KP (Energi Konstanta), RMSD (Å).

Tabel 7. Nilai Energi Pengikatan, Konstanta Penghambatan, dan RMSD antara Protein IL-6 Terhadap *Ligands* Sebagai Jalur Proinflamasi

Komponen Bioaktif	IL-6		
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	RMSD (Å)
<i>N-Caffeoyltryptophan</i>	-5.82	4.64	45.518
Donepezil	-6.44	19.06	41.047
Scopolamine	-6.50	17.29	52.325

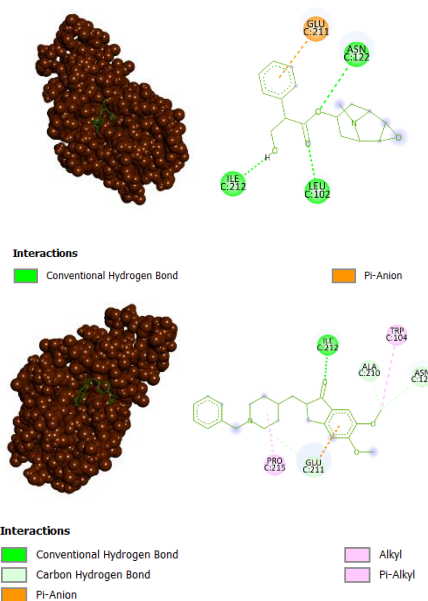
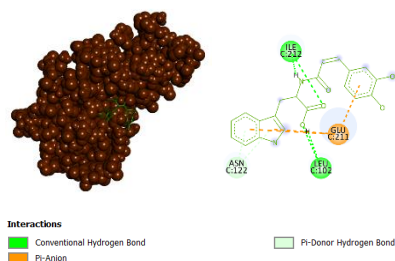
Keterangan: IL-6 (Interleukin-6), EP (Energi Pengikat), KP (Konstanta Pengikat) dan RMSD (Å)

Berdasarkan data *docking* molekuler yang dilakukan pada protein jalur proinflamasi, didapatkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan tertinggi

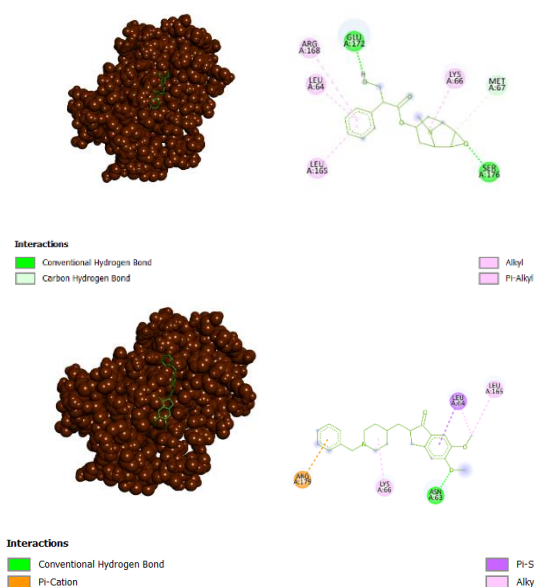
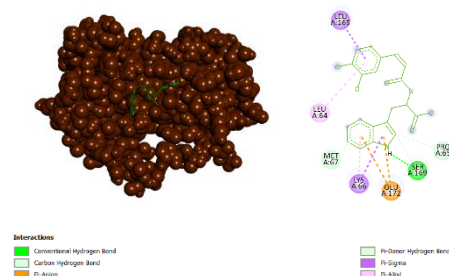
adalah *N-Caffeoyltryptophan* terhadap TNF- α dengan nilai -5.90 kcal/mol, sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan terendah adalah donepezil terhadap TNF- α dengan nilai -7.34 kcal/mol dan 4.16 uM. Hasil *docking* molekuler yang dilakukan terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine terhadap TNF- α memiliki nilai < 0 kcal/mol kecuali *N-Caffeoyltryptophan* terhadap TNF- α dan scopolamine-TNF- α -5.90 kcal/mol dan -8.87 kcal/mol. Sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan tertinggi adalah *N-Caffeoyltryptophan* terhadap IL-6 dengan nilai -5.82 kcal/mol, sedangkan energi pengikatan dan konstanta penghambatan terendah adalah donepezil terhadap IL-6 dengan nilai -6.44 kcal/mol dan 19.06 uM. Hasil *docking* molekuler yang dilakukan terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine terhadap IL-6 memiliki nilai < 0 kcal/mol kecuali *N-Caffeoyltryptophan* terhadap IL-6 dan scopolamine-IL-6 -5.82 kcal/mol dan -6.50 kcal/mol.

Hasil Visualisasi Ligands Protein Complex

1. Visualisasi TNF- α Terhadap Senyawa Aktif *N-Caffeoyltryptophan* Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Native Ligands*



2. Visualisasi IL-6 Terhadap Senyawa Aktif *N-Caffeoyltryptophan* Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Native Ligands*



Gambar 8. Visualisasi TNF- α dan IL-6 Terhadap Senyawa Aktif Ekstrak Ceri Kopi Utuh, Donepezil, Scopolamine, dan *Natif Ligands*

Dari hasil visualisasi TNF- α terhadap senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh, donepezil, dan scopolamine didapatkan bahwa ikatan antara TNF- α -*N-Caffeoyltryptophan* memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212 dan LEU102; TNF- α -Donepezil memiliki 4 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212, ALA210, GLU211 dan ASN122; dan TNF- α -Scopolamine memiliki 3 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino ILE212, LEU102 dan ASN122. IL-6-*N-caffeoyltryptophan* memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER169 dan PRO65; IL-6-Scopolamine memiliki 2 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER176 dan GLU172; IL-6-Donepezil memiliki 3 ikatan hidrogen pada sekuens asam amino SER176, GLU172 dan MET67.

PEMBAHASAN

Analisis ADMETox merupakan metode *in silico* yang penting dalam mengevaluasi kelayakan farmakologis suatu senyawa sebelum dilakukan uji eksperimental. Melalui penilaian aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas, ADMETox dapat memberikan gambaran awal mengenai efektivitas dan keamanan senyawa aktif di dalam tubuh manusia. Dalam penelitian ini, dilakukan analisis terhadap senyawa *N-Caffeoyltryptophan* yang berasal dari ekstrak ceri kopi utuh, dan dibandingkan dengan dua senyawa pembanding yang telah digunakan secara klinis, yaitu donepezil dan scopolamine. Analisis ADMETox dilakukan menggunakan situs ADMETlab 2.0,

SwissADME, dan ProTox-III dengan input kode SMILES dari database PubChem.⁷⁷

Hasil analisis *druglikeness* (Tabel 2) menunjukkan bahwa ketiga senyawa memenuhi kriteria Lipinski, yang menetapkan parameter berat molekul <500 g/mol, logP <5, HBA <10, dan HBD <5. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki berat molekul 366,12 g/mol, lebih besar dari scopolamine (303,15 g/mol), namun masih lebih kecil dibandingkan donepezil (379,21 g/mol). Nilai logP *N-Caffeoyltryptophan* (2,194) menunjukkan sifat hidrofilik yang sedang, lebih rendah dibandingkan donepezil (4,191) namun sedikit lebih tinggi dari scopolamine (1,199). Menariknya, *N-Caffeoyltryptophan* memiliki jumlah donor ikatan hidrogen (HBD = 5) lebih tinggi dibandingkan dengan donepezil (HBD = 0) dan scopolamine (HBD = 1). Jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) juga lebih besar, yang menunjukkan potensi senyawa ini untuk membentuk interaksi kuat dengan target protein.⁷⁸

Hasil analisis farmakokinetik (Tabel 3) menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki kemampuan absorpsi gastrointestinal (*GI absorption*) yang tinggi. Namun, hanya donepezil yang menunjukkan kemampuan menembus sawar darah otak (BBB), sedangkan *N-Caffeoyltryptophan* dan scopolamine tidak mampu menembus BBB. Dalam aspek metabolisme, *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan profil yang baik karena tidak menghambat enzim CYP pada semua sub tipe yang diuji (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4). Hal ini menjadi keunggulan tersendiri karena risiko interaksi obat yang diinduksi oleh metabolisme menjadi sangat rendah. Sebaliknya, donepezil menunjukkan potensi sangat menghambat CYP2D6 (+++), yang berisiko menimbulkan efek samping akibat interaksi metabolik.⁷⁹

Analisis toksisitas (Tabel 4) menunjukkan bahwa *N-Caffeoyltryptophan* memiliki nilai LC50 untuk model ikan dan *Daphnia* masing-masing sebesar 4,579 dan 4,964, yang tergolong dalam tingkat toksisitas sedang. Meskipun nilai LC50 donepezil lebih tinggi (5,338 dan 6,367), *N-Caffeoyltryptophan* tetap berada dalam batas aman dan memenuhi aturan Lipinski. Dari aspek toksisitas lainnya, *N-Caffeoyltryptophan* menunjukkan kemungkinan karsinogenik yang rendah (--), tidak bersifat iritasi respiratori (--), namun memiliki potensi sensitisasi kulit yang lebih tinggi (++). Ketiga senyawa tergolong dalam kelas toksisitas IV, yang menunjukkan tingkat toksisitas akut rendah secara umum.⁸⁰

Protein target yang dipilih dalam penelitian ini adalah TNF- α (7JRA) dan IL-6 (5FUC), yang berperan dalam jalur proinflamasi terkait proses neurodegeneratif seperti Alzheimer. Pemilihan protein target didasarkan pada resolusi kristalografi yang baik, tidak adanya mutasi, serta keberadaan *native ligands*.⁵³

Hasil validasi *grid box* terhadap *native ligands* menunjukkan bahwa *grid box* 60x60x60 dipilih karena menghasilkan energi pengikatan terendah baik pada TNF- α (-7,59 kcal/mol) maupun IL-6 (-4,30 kcal/mol). Meskipun nilai RMSD > 2 Å, hal ini masih dapat diterima karena proses *docking* lebih menitikberatkan pada prediksi posisi *ligands* di situs aktif.⁸¹

Hasil *docking* molekuler (Tabel 6 dan 7) menunjukkan bahwa scopolamine memiliki afinitas tertinggi terhadap TNF- α dengan energi pengikatan sebesar -8,87 kcal/mol dan konstanta penghambatan 0,316 μ M. Donepezil juga menunjukkan afinitas yang kuat dengan nilai EP -7,34 kcal/mol dan KP 4,16 μ M. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki energi pengikatan -5,90 kcal/mol dan KP 47,01 μ M, menunjukkan bahwa afinitasnya

terhadap TNF- α lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding, namun tetap menunjukkan potensi interaksi biologis yang signifikan.⁸¹

Pada protein IL-6, scopolamine dan donepezil kembali menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dengan EP masing-masing sebesar -6,50 dan -6,44 kcal/mol. *N-Caffeoyltryptophan* memiliki EP sebesar -5,82 kcal/mol dan KP sebesar 54,64 μ M, yang menunjukkan afinitas lebih rendah, namun interaksi hidrogen yang terbentuk tetap menunjukkan potensi aktivitas biologis.⁸¹

Hasil visualisasi 2D menunjukkan bahwa *N-Caffeoyltryptophan* membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu ILE212 dan LEU102 pada TNF- α , sedangkan donepezil membentuk empat ikatan hidrogen dengan residu ILE212, ALA210, GLU211, dan ASN122. Scopolamine membentuk tiga ikatan hidrogen pada residu ILE212, LEU102, dan ASN122.⁷⁸

Pada protein IL-6, *N-Caffeoyltryptophan* membentuk dua ikatan hidrogen pada residu SER169 dan PRO65, sementara donepezil membentuk tiga ikatan hidrogen dengan residu SER176, GLU172, dan MET67. Scopolamine membentuk dua ikatan hidrogen pada residu SER176 dan GLU172.⁸²

Jumlah dan lokasi ikatan hidrogen ini menunjukkan bahwa meskipun afinitas *N-Caffeoyltryptophan* lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding, stabilitas interaksinya terhadap situs aktif protein tetap signifikan. Hal ini membuka kemungkinan aktivitas biologis *N-Caffeoyltryptophan* sebagai modulator jalur proinflamasi TNF- α dan IL-6.⁸³

Kelemahan utama *N-Caffeoyltryptophan* terletak pada kemampuannya menembus sawar darah otak (BBB) dan afinitas ikatannya yang lebih rendah dibandingkan donepezil dan scopolamine. Namun, senyawa ini memiliki

profil toksisitas yang lebih ringan dan risiko interaksi obat yang rendah karena tidak menghambat enzim CYP. Strategi penghantaran obat berbasis nanopartikel atau sistem lipid carrier dapat menjadi solusi untuk meningkatkan penetrasi senyawa ini ke sistem saraf pusat.⁸⁴

Penelitian lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamics Simulation*) sangat diperlukan untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ligand-protein secara waktu nyata. Selain itu, uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memvalidasi potensi farmakologis *N-Caffeoyltryptophan* sebagai kandidat terapeutik antiinflamasi dan neuroprotektif.⁸⁴

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan mengenai bagaimana analisis interaksi senyawa aktif *N-Caffeoyltryptophan* ekstrak ceri kopi utuh pada Alzheimer melalui jalur neuroinflamasi melalui percobaan ADMETox dan *docking* molekuler, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil analisis ADMETox menggunakan ADMETlab 2.0, SwissADME, dan ProTox-III, senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* dari ekstrak ceri kopi utuh menunjukkan karakteristik farmakokinetik yang baik, memiliki potensi sebagai kandidat obat yang aman berdasarkan prediksi toksisitas yang rendah serta memenuhi kriteria terhadap aturan *lipinski*.
2. Hasil studi *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa *N-Caffeoyl tryptophan* memiliki afinitas pengikatan yang cukup kuat terhadap protein **TNF- α** dan **IL-6**, ditunjukkan oleh nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan yang menunjukkan potensi aktivitas sebagai inhibitor jalur inflamasi.

3. Visualisasi interaksi 2D mengungkapkan bahwa senyawa aktif *N-Caffeoyl tryptophan* membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan residu asam amino pada protein jalur neuroinflamasi, mendukung kemungkinan mekanisme kerja biologis senyawa ini dalam menghambat proses peradangan di sistem saraf pusat.

DAFTAR PUSTAKA

1. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(3):391-460. doi:10.1002/alz.12068
2. Al-ghraiybah NF, Wang J, Alkhalifa AE, et al. Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer ' s Disease. Published online 2022:1-29.
3. Paskalis G. Otak Normal dan Alzheimer. *E-Journal Uajy.* Published online 2016:14-32.
4. Long S, Benoist C, Weidner W. World Alzheimer Report 2023. Published online 2023:94.
5. Republika Online. prevalensi alzheimer di Indonesia. Published online 2023.
6. Kemenkes. mengenal demensia alzheimer. Published online 2023. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/2819/mengenal-demensia-alzheimer
7. Samanta S, Ramesh M, Govindaraju T. *Chapter 1. Alzheimer's Is a Multifactorial Disease.*; 2022. doi:10.1039/9781839162732-00001
8. Yarns BC, Holiday KA, Carlson DM, Cosgrove CK, Melrose RJ. Pathophysiology of Alzheimer ' s D i s e a s e. 2022;45:90073.
9. Holmes C. Inflammation in Alzheimer's disease. *Dementia, Fifth Ed.* 2017;14(4):508-518. doi:10.1201/9781315381572
10. Galmozzi A, Dominguez E, Cravatt

- BF, Saez E. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Methods Enzym.* 2014;538(12):151-169. doi:10.1038/nrn3114.
11. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: The link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1-26. doi:10.1186/s12974-018-1313-3
 12. Xu S, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J. Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Front Immunol.* 2020;11(February):1-16. doi:10.3389/fimmu.2020.00294
 13. Hampel H, Caraci F, Cuello AC, et al. A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020;11(March). doi:10.3389/fimmu.2020.00456
 14. Banerjee A, Khemka VK, Roy D, et al. Role of pro-inflammatory cytokines and vitamin D in probable Alzheimer's disease with depression. *Aging Dis.* 2017;8(3):267-276. doi:10.14336/AD.2016.1017
 15. Sobue A, Komine O, Yamanaka K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: microglial signature and their relevance to disease. *Inflamm Regen.* 2023;43(1):4-9. doi:10.1186/s41232-023-00277-3
 16. Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, Green KN, LaFerla FM. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25(39):8843-8853. doi:10.1523/JNEUROSCI.2868-05.2005
 17. Van Eldik LJ, Carrillo MC, Cole PE, et al. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2016;2(2):99-109. doi:10.1016/j.trci.2016.05.001
 18. Novoa C, Salazar P, Cisternas P, et al. Inflammation context in Alzheimer's disease, a relationship intricate to define. *Biol Res.* 2022;55(1):1-18. doi:10.1186/s40659-022-00404-3
 19. Chauhan P, Wadhwa K, Singh G. *Inflammation and Alzheimer's Disease.* Vol 21.; 2023. doi:10.1111/j.1742-1241.2003.tb11394.x
 20. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. *APOE4 Leads to Early Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Human Cognitive Decline.* Vol 581.; 2020. doi:10.1038/s41586-020-2247-3.
 21. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe EL, Isaacson R, Small G. The therapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(2):619-626. doi:10.3233/JAD-200711
 22. Rivers-Auty J, Mather AE, Peters R, Lawrence CB, Brough D. Anti-inflammatories in Alzheimer's disease-potential therapy or spurious correlate? *Brain Commun.* 2020;2(2):1-14. doi:10.1093/braincomms/fcaa109
 23. Han J, Chitu V, Stanley ER, Wszolek ZK, Karrenbauer VD, Harris RA. Inhibition of colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) as a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases: opportunities and challenges. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(4):1-15.

- doi:10.1007/s00018-022-04225-1
24. dan Bree D levy. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139-148. doi:10.1016/j.bbi.2016.07.003.Inflammation
 25. Wasim S, Kukkar V, Awad VM, Sakhamuru S, Malik BH. Neuroprotective and Neurodegenerative Aspects of Coffee and Its Active Ingredients in View of Scientific Literature. *Cureus.* 2020;12(8). doi:10.7759/cureus.9578
 26. Ajhar NM, Meilani D. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Kopi Arabika (*Coffea arabica*). *Pharma Xplore.* 2020;5(1):34-40.
 27. Berti F, Navarini L, Colomban S, Forzato C. Hydroxycinnamoyl amino acids conjugates: A chiral pool to distinguish commercially exploited *Coffea* spp. *Molecules.* 2020;25(7). doi:10.3390/molecules25071704
 28. Singh P, Hanson PS, Morris CM. Sirtuin-2 Protects Neural Cells from Oxidative Stress and Is Elevated in Neurodegeneration. *Parkinsons Dis.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/2643587
 29. Zulkifly S, Darmawan I, Tambunan V. Manfaat Kopi untuk Mencegah Penyakit Alzheimer. *Cermin Dunia Kedokt.* 2017;44(10):742-744. <http://103.13.36.125/index.php/CDK/article/view/721>
 30. Ikram M, Park TJ, Ali T, Kim MO. Antioxidant and neuroprotective effects of caffeine against Alzheimer's and parkinson's disease: Insight into the role of Nrf-2 and A2AR signaling. *Antioxidants.* 2020;9(9):1-21. doi:10.3390/antiox9090902
 31. Husodo B. Konsumsi Kopi untuk Mencegah Penyakit Alzheimer. *J Ilm Kesehatan Sandi Husada.* 2020;12(2):996-1002. doi:10.35816/jiskh.v12i2.439
 32. Funakoshi-Tago M, Nonaka Y, Tago K, et al. Pyrocatechol, a component of coffee, suppresses LPS-induced inflammatory responses by inhibiting NF- κ B and activating Nrf2. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-17. doi:10.1038/s41598-020-59380-x
 33. Choi S, Jung S, Ko KS. Effects of coffee extracts with different roasting degrees on antioxidant and anti-inflammatory systems in mice. *Nutrients.* 2018;10(3). doi:10.3390/nu10030363
 34. Shal B, Ding W, Ali H, Kim YS, Khan S. Anti-neuroinflammatory potential of natural products in attenuation of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2018;9(MAY). doi:10.3389/fphar.2018.00548
 35. Az-Zahra F, Afidika J, Diamantha SDA, et al. Studi In Silico Senyawa dalam Daun Sirih (*Piper betle* L.) sebagai Inhibitor Enzim Asetilkolinesterase (AChE) pada Penyakit Alzheimer. *Indones J Biol Pharm.* 2022;2(2):44. doi:10.24198/ijbp.v2i2.40462
 36. Area-Gomez E, Schon EA. Alzheimer disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;997(1):149-156. doi:10.1007/978-981-10-4567-7_11
 37. Van Dam D, Vermeiren Y, D. Dekker A, J.W. Naudé P, P. De Deyn P. Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(10):1145-1164. doi:10.2174/1567205013666160502123607
 38. Klimova B, Maresova P, Valis M, Hort J, Kuca K. Alzheimer's disease and language impairments: Social

- intervention and medical treatment. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1401-1408. doi:10.2147/CIA.S89714
39. Purba JS. Inflamasi dalam Patologi Penyakit Alzheimer. *Medicinus*. 2020;33(3):65-71.
 40. Alzheimer's Indonesia. Alzheimer dan Demensia. *Yayasan Alzheimer Indones*. 2024;5:5736-5743. <https://alzi.or.id/alzheimer-demensia/>
 41. Dhapola R, Hota SS, Sarma P, Bhattacharyya A, Medhi B, Reddy DHK. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1669-1681. doi:10.1007/s10787-021-00889-6
 42. Marttinen M, Takalo M, Natunen T, et al. Molecular Mechanisms of Synaptotoxicity and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018;12(December):1-9. doi:10.3389/fnins.2018.00963
 43. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2018;4:575-590. doi:10.1016/j.trci.2018.06.014
 44. Angiulli F, Conti E, Zoia CP, et al. Blood-based biomarkers of neuroinflammation in alzheimer's disease: A central role for periphery? *Diagnostics*. 2021;11(9):1-20. doi:10.3390/diagnostics11091525
 45. Tohidpour A, Morgun A V., Boitsova EB, et al. Neuroinflammation and infection: Molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(JUN). doi:10.3389/fcimb.2017.00276
 46. Spittau B. Aging microglia-phenotypes, functions and implications for age-related neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(JUN):1-9. doi:10.3389/fnagi.2017.00194
 47. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role of pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2023;4(December 2022):100149. doi:10.1016/j.crphar.2022.100149
 48. Brás JP, Bravo J, Freitas J, et al. TNF-alpha-induced microglia activation requires miR-342: impact on NF-kB signaling and neurotoxicity. *Cell Death Dis*. 2020;11(6). doi:10.1038/s41419-020-2626-6
 49. Chang R, Yee KL, Sumbria RK. Tumor necrosis factor α Inhibition for Alzheimer's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2017;9:117957351770927. doi:10.1177/1179573517709278
 50. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):453-472. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.07.016
 51. Lyra e Silva NM, Gonçalves RA, Pascoal TA, et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41398-021-01349-z
 52. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*.

- 2016;1863(6):1218-1227.
doi:10.1016/j.bbamcr.2016.03.018
53. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254-1266. doi:10.7150/ijbs.4679
 54. Anshori FM. Analisis Keragaman Morfologi Koleksi Tanaman Kopi Arabika dan Robusta Balai Penelitian Tanaman Industri dan Penyegar Sukabumi. *Skripsi.* 2014;(December):1-54. doi:10.13140/RG.2.2.24208.66567
 55. Segovia C. Morfologi Tanaman Kopi Arabika. *Tesis Dr.* 2014;2014(June):1-2. <https://repositories.lib.utexas.edu/handle/2152/39127> %0Ahttps://cris.brighton.ac.uk/ws/portalfiles/portal/4755978/Julius+Ojebode%27s+Thesis.pdf %0Ausir.salford.ac.uk/29369/1/Angela_Darvill_thesis_esubmission.pdf %0Ahttps://dspace.lboro.ac.uk/dspace-jspui/ha
 56. thompson owen. Arabica Coffee Cherry Cross Section. Published 2020. <https://library.sweetmarias.com/arabica-coffee-cherry-cross-section/>
 57. Belakang L, Barat KL, Tanggamus K, et al. Botani Tanaman Kopi. Published online 2019:1-12.
 58. Mendoza SD, Nieweglowska ES, Govindarajan S, et al. morfologi tanaman kopi. *Nat Microbiol.* 2020;3(1):641. <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0164-0> %0Ahttps://doi.org/10.1016/j.solene.2019.02.027 %0Ahttps://www.goldr.com/insights/block-caving-a-viable-alternative/%0A??? %0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15507-2 %0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-05
 59. Pustaka T, Berpikir K, Hipotesis DAN. Tanaman Kopi Arabika. Published online 2014:5-12.
 60. Sachchan TK, Sabharwal PK. Smart food packaging materials. *Biodegrad Edible Food Packag.* Published online 2024:363-413. doi:10.1016/b978-0-323-95624-6.00012-6
 61. Bobkova A, Polakova K, Demianova A, et al. Comparative Analysis of Selected Chemical Parameters of. *Foods.* 2022;11:1082. <https://www.mdpi.com/journal/foods>
 62. Nemzer B, Kalita D, Nebiyu A. Cherries (Coffea arabica) and Their Extracts. Published online 2021.
 63. Nemzer B, Edwards J, Kalita D. Matrix-Specific Effects on Caffeine and Chlorogenic Acid Complexation in a Novel Extract of Whole Coffea arabica Coffee Cherry by NMR Spectroscopy. *Molecules.* 2022;27(22). doi:10.3390/molecules27227803
 64. Londzin P, Zamora M, Kąkol B, Taborek A, Folwarczna J. *Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease—a Review of Experimental Studies.* Vol 13.; 2021. doi:10.3390/nu13020537
 65. Savonije K, Weaver DF. The Role of Tryptophan Metabolism in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2023;13(2):1-12. doi:10.3390/brainsci13020292
 66. Van Der Velpen V, Teav T, Gallart-Ayala H, et al. Systemic and central nervous system metabolic alterations in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2019;11(1):1-12. doi:10.1186/s13195-019-0551-7
 67. Shannalee R. Martinez, Maresha S. Gay and LZ. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2016;176(1):139-148.

- doi:10.1016/j.addr.2016.05.007.BDD CS
68. McKerrow JH, Lipinski CA. The rule of five should not impede anti-parasitic drug development. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2017;7(2):248-249. doi:10.1016/j.ijpddr.2017.05.003
 69. Pinzi L, Rastelli G. Metode berbasis struktur bergantung pada informasi yang diperoleh dari pengetahuan tentang struktur 3D target yang menarik, dan mereka memungkinkan database peringkat molekul sesuai dengan struktur dan komplementaritas elektronik ligan ke target tertentu. *igms drug Discov InternatInPinzi, L, Rastelli, G (2019) Mol docking Shifting Parad J Mol Sci* 20(18) <https://doi.org/10.3390/ijms20184331t> *ernational J Mol Sci.* 2019;20(18):1-23.
 70. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev.* 2017;9(2):91-102. doi:10.1007/s12551-016-0247-1
 71. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key topics in molecular docking for drug design. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):1-29. doi:10.3390/ijms20184574
 72. Bender BJ, Gahbauer S, Lutten A, et al. A practical guide to large-scale docking. 2022;16(10):4799-4832. doi:10.1038/s41596-021-00597-z.A
 73. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role of pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2023;4(June 2022):100149. doi:10.1016/j.crphar.2022.100149
 74. Chen G, Seukey AJ, Guo M. Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Mar Drugs.* 2020;18(11). doi:10.3390/md18110545
 75. Izzaty RE, Astuti B, Cholimah N. Full wwPDB X-ray Structure Validation Report. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 1967;7(2018):5-24.
 76. Erlina L, Paramita RI, Kusuma WA, et al. Virtual screening of Indonesian herbal compounds as COVID-19 supportive therapy: machine learning and pharmacophore modeling approaches. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):1-19. doi:10.1186/s12906-022-03686-y
 77. Wahyuni DK, Wacharasindhu S, Bankeeree W, et al. Molecular simulation of compounds from n-hexane fraction of *Sonchus arvensis* L. leaves as SARS-CoV-2 antiviral through inhibitor activity targeting strategic viral protein. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2022;10(6):1126-1138. doi:10.56499/jppres22.1489_10.6.1126
 78. Savall ASP, de Mello JD, Fidelis EM, et al. Nanoencapsulated Curcumin: Enhanced Efficacy in Reversing Memory Loss in An Alzheimer Disease Model. *Brain Sci.* 2024;14(2). doi:10.3390/brainsci14020130
 79. Ojo OA, Adegboyega AE, Johnson GI, et al. Deciphering the interactions of compounds from *Allium sativum* targeted towards identification of novel PTP 1B inhibitors in diabetes treatment: A computational approach. *Informatics Med Unlocked.* 2021;26(February 2023):100719. doi:10.1016/j.imu.2021.100719