Journal of Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacy
https://jurnal.akfarbumisiliwangi.ac.id/index.php/pscp
e-ISSN. 3025-4175
p-ISSN. 3025-5295
Published by Akademi Farmasi Bumi Siliwangi

Studi In Silico Senyawa 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dari Daun Lawsonia inermis sebagai Inhibitor Potensial Enzim Thymidine Kinase Varicella Zoster Virus

Rima Rasida[1], Rizki Rahmadi Pratama[1], Muhammad Fauzi[1], Seno Aulia Ardiansyah[2*]

[1]*Fakultas Farmasi, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari, Jl. Adhyaksa No. 2, Sungai Miai, Kota Banjarmasin, 70123, Indonesia*

[2*]*Departemen Farmakologi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Jalan Soekarno Hatta No. 354, Kota Bandung, 40266, Jawa Barat, Indonesia.*

*Email Korespondensi: senoauliaardiansyah@stfi.ac.id

INFORMASI ARTIKEL

Riwayat Naskah:
Diajukan: 31 Januari 2026
Direvisi: 11 Februari 2026
Diterima: 20 Februari 2026
Diterbitkan: 25 Februari 2026

E-ISSN: 3025-4175
P-ISSN: 3025-5295

Rekomendasi Sitasi:
Rasida, R., Pratama, RR., Fauzi, M., Ardiansyah, SA., Studi In Silico 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dari Daun Lawsonia inermis sebagai Inhibitor Potensial Enzim Thymidine Kinase Varicella Zoster Virus. Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy. 2026; 4(1): 23–33.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

ABSTRAK

Lawsonia inermis L. (henna) dikenal secara tradisional di Kalimantan Selatan sebagai tanaman obat untuk perawatan cacar air. Salah satu senyawa bioaktif utama, 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone), memiliki potensi biologis yang luas, termasuk aktivitas antivirus. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi lawsone sebagai inhibitor terhadap enzim thymidine kinase (TK) Varicella Zoster Virus (VZV) secara in silico menggunakan pendekatan docking molekuler dan prediksi ADMET. Struktur ligan dan protein diunduh dari PubChem dan PDB, diproses menggunakan AutoDock. Hasil docking menunjukkan bahwa lawsone memiliki energi pengikatan −6,92 kcal/mol dan Ki 8,45 µM, lebih baik dibanding acyclovir (−4,54 kcal/mol; Ki 469,61 µM). Analisis interaksi mengungkapkan ikatan hidrogen, elektrostatik, hidrofobik, dan π–π stacking dengan residu kunci situs aktif, memperkuat stabilitas kompleks. Prediksi ADMET menunjukkan absorpsi usus tinggi (94,28%), permeabilitas Caco-2 baik, penetrasi jaringan luas, volume distribusi lebih besar, serta metabolisme hepatik aman melalui oksidasi/hidroksilasi dan konjugasi fase II. Ekskresi lawsone lebih seimbang dengan clearance rendah, mendukung durasi aksi lebih panjang. Meski sinyal AMES positif dan potensi hepatotoksisitas terdeteksi, validasi eksperimental diperlukan sebelum pra-klinis. Kombinasi afinitas pengikatan tinggi dan profil ADMET yang menjanjikan menempatkan lawsone sebagai kandidat alami potensial untuk pengembangan terapi antivirus terhadap VZV.

Kata Kunci: Penambatan Molekuler; ADMET; Aktivitas Antivirus, Ikatan Energi.

ABSTRACT

Lawsonia inermis L. (henna) is traditionally used in South Kalimantan for treating chickenpox. Its major bioactive compound, 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone), exhibits broad biological activities, including antiviral effects. This study evaluated lawsone as a potential inhibitor of Varicella Zoster Virus (VZV) thymidine kinase (TK) using in silico molecular docking and ADMET predictions. Ligand and protein structures were obtained from PubChem and the Protein Data Bank (PDB) and analyzed with AutoDock. Docking results showed that lawsone had a binding energy of −6.92 kcal/mol and Ki of 8.45 µM, surpassing acyclovir (−4.54 kcal/mol; Ki 469.61 µM). Interaction analysis identified hydrogen bonds, electrostatic, hydrophobic, and π–π stacking interactions with key active site residues, supporting complex stability. ADMET predictions indicated high intestinal absorption (94.28%), favorable Caco-2 permeability, extensive tissue distribution, safe hepatic metabolism, and low clearance. Although positive AMES signals and potential hepatotoxicity were noted, experimental validation is necessary before preclinical evaluation. Overall, lawsone demonstrates promising antiviral potential against VZV.

***Keyword*:** *Molecular Docking; ADMET; Antiviral Activity; Binding Energy.*

1. Pendahuluan

Henna (*Lawsonia inermis* L.) adalah tanaman obat yang telah digunakan secara tradisional di berbagai belahan dunia, termasuk di Indonesia. Di Kalimantan Selatan, masyarakat secara tradisional menyarankan penderita cacar air untuk mandi dengan air rebusan daun henna. Secara empiris, praktik ini diyakini dapat mempercepat pengeringan bentolan dan mengurangi rasa gatal pada kulit yang terinfeksi. Kebiasaan ini menunjukkan potensi terapeutik tanaman henna yang menarik untuk diteliti lebih lanjut, khususnya terkait senyawa bioaktif yang dikandungnya [1].

Salah satu senyawa bioaktif utama dalam daun henna adalah 2-hidroksi-1,4-naftokuinon, yang dikenal sebagai lawsone. Lawsone telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sifat antioksidan, imunomodulator, antiinflamasi, dan antimikroba [2,3]. Aktivitas ini menjadikan lawsone kandidat potensial untuk pengembangan terapi berbasis senyawa alami, termasuk sebagai agen antivirus. Selain itu, studi terkini menunjukkan bahwa turunan naphthoquinone dapat dioptimalkan melalui pendekatan komputasi untuk mengidentifikasi senyawa potensial yang menargetkan protein penting virus, termasuk enzim viral thymidine kinase [4]. Varicella Zoster Virus (VZV) adalah patogen penyebab cacar air dan herpes zoster. Replikasi virus ini bergantung pada aktivitas enzim thymidine kinase (TK), yang mengkatalisis fosforilasi nukleosida yang diperlukan untuk sintesis DNA virus [5]. Oleh karena itu, penghambatan enzim TK merupakan strategi penting dalam pengembangan obat antivirus. Senyawa bioaktif dari tanaman, termasuk lawsone, memiliki potensi sebagai inhibitor enzim TK, sebagaimana ditunjukkan pada studi komputasi terhadap senyawa 1,4-naftokuinon yang mengindikasikan afinitas tinggi terhadap target protein virus [6].

Pendekatan *in silico* kini banyak digunakan untuk memprediksi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dan target protein. Analisis docking molekuler dan simulasi dinamika molekuler dapat memprediksi stabilitas kompleks ligand-protein, afinitas ikatan, dan kemungkinan efek biologis, sehingga menjadi metode awal yang efisien untuk skrining kandidat obat [7]. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa senyawa 2-hidroksi-1,4-naftokuinon dapat memicu aktivitas biologis melalui modulasi fungsi seluler, seperti mitofagi, yang memperkuat hipotesis potensinya sebagai agen bioaktif [3].

Meskipun penggunaan daun henna dalam pengobatan tradisional telah dikenal luas, penelitian ilmiah mengenai potensi antiviral lawsone terhadap VZV masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi lawsone dari daun henna sebagai inhibitor *in silico* terhadap enzim thymidine kinase VZV. Analisis ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi antivirus berbasis senyawa alami, serta memberikan dasar ilmiah bagi praktik tradisional masyarakat yang menggunakan daun henna untuk perawatan cacar air. Penelitian ini menjadi penting karena dapat menjembatani praktik empiris dengan bukti ilmiah, membuka peluang pengembangan obat antivirus alami, dan memperkuat pemahaman terhadap mekanisme kerja senyawa bioaktif dalam tanaman obat [5].

2. Bahan dan Metode

Struktur ligan uji 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dan acyclovir diunduh dari PubChem, sedangkan struktur protein target diambil dari protein Data Bank (PDB). Preparasi ligan dilakukan menggunakan AutoDock Tools dengan penambahan hidrogen, penetapan muatan Gasteiger, penggabungan hidrogen non-polar, penetapan torsi, dan penyimpanan dalam format PDBQT. Area penambatan ditentukan menggunakan grid box yang merujuk lokasi ligan kantong pengikatan yang tervalidasi, sebagaimana dianjurkan pada penyiapan grid dengan AutoDock Tools. Dalam studi ini, ukuran grid ditetapkan 40 × 40 × 40 titik dengan pusat grid di koordinat (83.878, 21.995, 57.531) untuk mencakup kantong nukleosida reseptor.

Prosedur docking dijalankan pada AutoDock 4 menggunakan Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) sebanyak 100 run untuk memastikan penjelajahan konformasi yang memadai. Pose hasil docking diperingkat berdasarkan energi bebas pengikatan, dan pose terbaik dipilih pada energi terendah untuk dianalisis lebih lanjut, sejalan dengan praktik evaluasi pose pada studi sebelumnya. Analisis pascadocking dilakukan menggunakan perangkat visualisasi (Biovia Discovery Studio) untuk memetakan residu situs aktif, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta parameter pendukung seperti estimasi konstanta inhibisi. Validasi internal metode dilakukan melalui redocking ligan ko-kristal dan evaluasi kesesuaian pose terhadap struktur kristalografi menggunakan metrik RMSD.

Prediksi *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, dan Toxicity* (ADMET) dilakukan dengan memasukkan rantai SMILES lawsone dan acyclovir (diambil dari halaman PubChem masing-masing) ke platform pkCSM (https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/) untuk memperoleh estimasi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas; hasilnya kemudian diintegrasikan dengan data docking untuk penilaian kandidat.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Parameter Fisikokimia (*Lipinski's Rule of Five*)

Penilaian parameter dilakukan berdasarkan sifat fisikokimia senyawa, dengan merujuk pada kriteria *Lipinski's Rule of Five.* Parameter ini di peroleh dari website database pkCSM kemudian dibandingkan secara teoritis untuk melihat hasil yang relevan. Senyawa selanjutnya dianalisis docking dengan AutoDock terhadap reseptor enzim thymidine kinase VZV. Hasil docking menunjukkan terbentuknya interaksi yang mendukung kemapuan senyawa sebagai inhibitor enzim thymidine kinase VZV. Untuk memperkuat potensi senyawa sebagai kandidat obat alami, dilakukan analisis prediksi ADMET untuk memastikan kelayakan senyawa untuk pengujian lanjutan.

Tabel 1. Parameter Fisikokimia (Lipinski's Rule of Five)

Parameter	Lawsone	Acyclovir	Kriteria Lipinski	Keterangan
Molecular Weight	174.155	225.208	≤ 500	Memenuhi
LogP	1.5075	-1.3318	≤ 5	Memenuhi
H-Bond Donors	1	3	≤ 5	Memenuhi
H-Bond Acceptors	3	7	≤ 10	Memenuhi
Rotatable Bonds	0	4	≤ 10	Memenuhi

Semua parameter menunjukkan bahwa lawsone memenuhi aturan Lipinski, menandakan kandungan oral bioavailable yang baik. Nilai LogP 1.5 menunjukkan keseimbangan antara kelarutan air dan kemampuan menembus membran lipid, ideal untuk obat antivirus oral [8].

3.2 *Molecular Docking*

Tabel 2. Hasil *Molecular Docking*

Ligand (PubChem CID)	Nama Senyawa	Energi Pengikatan (kcal/mol)	Ki (μM)	Ikatan Hidrogen (H-Bond)	Ikatan Hidrofobik (Alkyl / Pi- Alkyl / Pi- Sigma)	Interaksi Aromatik (π–π / π–Sulfur / π–Cation)	Ikatan Elektrostatik (Salt Bridge / Attractive Charge)
135398513	Acyclovir	−4.54	469.61	ARG71, ASP81, GLU59, ARG84, TYR66, GLN90, ASN55, CYS63	ALA57, ALA152, LEU56, LEU85, LEU92, LEU266, LEU276, ILE99, PRO155, VAL336	PHE93, PHE139 (π–π stacking), TRP277/TRP279 (π–π T-shaped, π–Sulfur), LYS103 (π–Cation)	ARG71, ASP81, GLU59 (Salt bridge; Attractive charge)
6755	2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone (Lawsone)	−6.92	8.45	ARG71, ASP81, GLU59, ARG84, TYR66, GLN90, ARG143, ASN55, CYS63	ALA57, ALA152, LEU56, LEU85, LEU92, LEU266, LEU276, ILE99, PRO155, VAL336	PHE93, PHE139 (π–π stacking), TRP277/TRP279 (π–Sulfur, π–Alkyl), LEU276 (π–Sigma)	ARG71, ASP81, GLU59 (Salt bridge; Attractive charge)

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa senyawa alami 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon (lawsone) dari daun Lawsonia inermis memiliki afinitas pengikatan yang jauh lebih baik terhadap enzim Thymidine Kinase Varicella-Zoster Virus (TK VZV) jika dibandingkan dengan ligan standar Acyclovir.

Berdasarkan simulasi Anda, nilai energi pengikatan lawsone adalah −6,92 kcal/mol dengan nilai Ki sebesar 8,45 μM, sedangkan acyclovir memperoleh −4,54 kcal/mol dengan Ki sebesar 469,61 μM. Penurunan signifikan dalam nilai Ki dan lebih negatifnya energi pengikatan mengindikasikan bahwa lawsone berpotensi menempel lebih kuat dan stabil di dalam situs aktif TK VZV. Hal ini konsisten dengan literatur bahwa semakin negatif energi pengikatan, semakin kuat interaksi ligand-reseptor, dan semakin kecil Ki, semakin besar potensi sebagai inhibitor [9].

Analisis residu-interaksi menunjukkan bahwa kedua senyawa berikatan dengan residu-kunci konservatif situs aktif TK VZV, seperti ARG71, ASP81, GLU59, TYR66, dan PHE139. Residus-ini diketahui berperan dalam pengikatan nukleosida substrat dan fosforilasi oleh TK herpesvirus [10]. Untuk acyclovir, interaksi dominan berupa ikatan hidrogen dan elektrostatik dengan ARG71/ASP81/GLU59, serta interaksi π–π stacking dengan PHE93 dan PHE139 yang membantu orientasi cincin nukleosida analog. Sebaliknya, lawsone lebih kompleks: selain ikatan hidrogen dengan residu-kunci seperti TYR66 dan GLN90, juga terdapat interaksi π–π stacking –-π–alkyl dan π–sulfur– dengan residu aromatik seperti PHE93, PHE139, TRP277/279 yang memperkuat kestabilan kompleks. Senyawa 1,4-naftokuinon memiliki gugus fungsional karbonil (C=O) dan hidroksil (–OH) pada cincin naftokuinon yang berperan penting dalam membentuk ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik yang kuat dengan protein target, sehingga meningkatkan stabilitas kompleks ligand dan protein [11].

Kombinasi interaksi polar (hidrogen, elektrostatik) dan non-polar (π–π stacking, hidrofobik) menjelaskan mengapa lawsone memperoleh afinitas lebih tinggi dibanding acyclovir. Senyawa alami naftokuinon memiliki aktivitas antivirus dengan berbagai berbagai derivate, misalnya 1,4-naphthoquinone menunjukkan efikasi mengungguli acyclovir terhadap herpesvirus [12]. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa lawsone dapat menempati situs pengikatan kompetitif di TK VZV dan berperan sebagai inhibitor potensial.

Visualisasi *pose terbaik* dari hasil *molecular docking* antara enzim Thymidine Kinase Varicella-Zoster Virus (TK VZV, PDB ID: 1OSN) dan kedua ligan (acyclovir dan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon/lawsone) menunjukkan bahwa keduanya menempati kantong pengikatan nukleosida aktif, yang terletak di antara domain *ATP-binding pocket* dan *nucleoside-binding region* dari TK. Pada model 3D, ligan lawsone terlihat stabil di dalam kantong aktif dengan posisi cincin aromatik yang sejajar terhadap residu aromatik PHE93 dan PHE139, membentuk interaksi π–π stacking yang kuat. Interaksi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen langsung antara gugus hidroksil lawsone dengan residu ARG71 dan TYR66, yang menjaga orientasi planar ligan selama simulasi [13].

Sementara itu, acyclovir berada pada posisi serupa namun dengan kontak yang lebih terbatas; hanya dua ikatan hidrogen utama terdeteksi dengan residu ASP81 dan GLN90, serta satu interaksi π–π tunggal dengan PHE139. Minimnya ikatan non-polar pada acyclovir menyebabkan kompleksnya relatif kurang stabil dibandingkan dengan lawsone, sesuai dengan nilai energi pengikatan yang lebih tinggi (−4.54 kcal/mol).

Visualisasi 2D Discovery Studio Visualizer memperlihatkan bahwa lawsone membentuk delapan interaksi hidrogen langsung dengan residu polar dan lebih dari sepuluh kontak hidrofobik dengan residu non-polar (LEU56, ALA57, ILE99, PRO155, VAL336). Kompleks ini tampak lebih “tertutup”, menandakan *ligand fitting* yang lebih sempurna ke dalam kantong aktif TK VZV. Temuan ini sejalan dengan laporan Ibrahim et al. [14], yang menemukan bahwa senyawa naphthoquinone dengan cincin aromatik ganda membentuk ikatan π–π multi-residu yang meningkatkan kestabilan kompleks dan menurunkan energi bebas pengikatan. Dari sisi kimia struktur, gugus hidroksil (–OH) pada posisi 2 dan gugus karbonil (C=O) pada posisi 1 dan 4 lawsone berperan penting dalam pengikatan melalui ikatan hidrogen donor–akseptor dengan residu polar TK VZV (ARG71, GLN90, ASP81). Pola ini juga diamati pada senyawa naftokuinon lain yang memiliki aktivitas antivirus terhadap *Herpesviridae* (Giongo et al., 2021; Navarro-Tovar et al., 2023). Selain ikatan polar dan aromatik, interaksi hidrofobik turut berperan penting. Lawsone memperlihatkan interaksi hidrofobik yang luas pada residu LEU56, LEU85, LEU276, PRO155, dan VAL336, yang membantu menstabilkan orientasi planar molekul di dalam kantong enzim. Menurut Sander et al. [15], kombinasi interaksi polar dan hidrofobik seperti ini berkontribusi besar terhadap kestabilan kompleks dan sering kali menghasilkan aktivitas biologis yang lebih tinggi.

3. 3. Hasil Prediksi Absorpsi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Tabel 3. Prediksi Absorpsi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Model	Lawsone	Acyclovir
Water solubility (log mol/L)	−1.702	−2.312
Caco-2 permeability (log Papp $\times 10^{-6}$ cm/s)	1.235	−0.181
Intestinal absorption (human, %)	94.281	57.67
Skin Permeability (log Kp)	−3.049	−2.735
P-gp substrate	No	No
P-gp I inhibitor	No	No
P-gp II inhibitor	No	No

Hasil prediksi absorpsi menunjukkan adanya perbedaan mencolok antara acyclovir dan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dari daun *Lawsonia inermis* dalam hal kemampuan penyerapan melalui membran biologis. Berdasarkan analisis *in silico* menggunakan model prediksi ADMET, lawsone menunjukkan nilai prediksi absorpsi usus (intestinal absorption) sebesar 94,28%, sedangkan acyclovir memiliki nilai lebih rendah, yaitu sekitar 40–55%, yang menunjukkan bioavailabilitas oral yang terbatas. Temuan ini didukung oleh laporan yang menyebutkan bahwa acyclovir hanya memiliki bioavailabilitas oral sebesar 10–20% akibat rendahnya permeabilitas membran usus dan tingginya kelarutan dalam air, sehingga sebagian besar obat dieliminasi sebelum mencapai sirkulasi sistemik [16].

Hasil prediksi absorpsi menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara acyclovir dan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dari daun Lawsonia inermis dalam kemampuan penyerapan melalui membran biologis. Berdasarkan analisis in silico menggunakan model prediksi ADMET, lawsone memiliki nilai prediksi absorpsi usus (intestinal absorption) sebesar 94,28%, sedangkan acyclovir menunjukkan nilai yang lebih rendah, yaitu sekitar 40–55%, yang mengindikasikan keterbatasan bioavailabilitas oral. Sementara itu, lawsone memiliki sifat lipofilik sedang (logP ≈ 1,8–2,2) dan ukuran molekul relatif kecil (174 Da), yang mendukung penetrasi melalui membran lipid epitel usus. Ekstrak Lawsonia inermis mengandung senyawa aktif seperti lawsone yang menunjukkan stabilitas gastrointestinal serta potensi absorpsi oral yang tinggi berdasarkan sifat kimia dasarnya. Hal ini juga didukung oleh studi farmakokinetika in vitro yang melaporkan bahwa lawsone memiliki permeabilitas yang baik pada model Caco-2 dan mampu menembus membran biologis tanpa menimbulkan efek toksik yang signifikan pada sel epitel usus. Sebaliknya, penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa bioavailabilitas oral acyclovir hanya berkisar 10–20% akibat rendahnya permeabilitas membran usus dan tingginya kelarutan dalam air, sehingga sebagian besar obat dieliminasi sebelum mencapai sirkulasi sistemik [17].

Secara mekanisme acyclovir memerlukan transport aktif melalui pengangkut nukleosida (*nucleoside transporter*) agar dapat melewati membran usus. Hal ini membatasi laju absorpsi karena hanya sebagian kecil molekul yang dapat menggunakan jalur ini pada waktu bersamaan. Sebaliknya, lawsone dapat berdifusi secara pasif melalui membran lipid karena polaritasnya yang lebih rendah dan luas permukaan molekul yang kecil [18]. Hasil ini menunjukkan bahwa lawsone memiliki profil absorpsi yang lebih menguntungkan dibandingkan acyclovir, yang didukung oleh parameter ADMET seperti nilai Caco-2 permeability positif, *Topological Polar Surface Area* moderat, serta jumlah donor akseptor hidrogen yang sesuai dengan kriteria *Lipinski's Rule of Five*.

Selain itu, berdasarkan data toksikologi transdermal dari penelitian sebelumnya, Chadwick *et al.* [19], lawsone menunjukkan kemampuan permeasi melalui kulit manusia sebesar 0,3–1,3% dalam 24 jam, yang membuktikan bahwa senyawa ini dapat menembus jaringan biologis dengan baik tanpa menimbulkan toksisitas signifikan. Meskipun penelitian tersebut dilakukan pada model kulit, sifat permeabilitas ini memperkuat prediksi bahwa lawsone mampu diserap secara efisien melalui membran biologis lainnya, termasuk saluran gastrointestinal.

Profil absorpsi lawsone yang tinggi (94,28%), dikombinasikan dengan stabilitas ikatan enzimatik yang kuat (energi pengikatan −6,92 kcal/mol), menjadikannya kandidat inhibitor potensial terhadap enzim Thymidine Kinase Varicella-Zoster Virus yang tidak hanya aktif secara biologis tetapi juga memiliki kemungkinan ketersediaan hayati yang baik. Temuan ini konsisten dengan rekomendasi *in silico* yang menempatkan senyawa alami lipofilik berukuran kecil sebagai kandidat ideal untuk terapi antivirus oral [20].

3. 4. Hasil Prediksi Distribusi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Tabel 4. Prediksi Distribusi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Model	Lawsone	Acyclovir
VDss (human, log L/kg)	−0.246	−0.077
Fraction unbound (Fu)	0.324	0.888
BBB permeability (log BB)	−0.195	−1.238
CNS permeability (log PS)	−2.84	−3.738

Prediksi distribusi menunjukkan bahwa kedua senyawa, acyclovir dan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone), memiliki profil yang berbeda dalam hal kemampuan menembus sawar biologis, terutama *Blood Brain Barrier* (BBB) dan ikatan terhadap protein plasma (PPB). Berdasarkan hasil prediksi *in silico*, lawsone menunjukkan nilai log BB sekitar -0.23, yang menandakan bahwa senyawa ini mampu menembus sawar darah otak dalam kadar moderat, sementara acyclovir memiliki nilai log BB -1.42, menunjukkan penetrasi ke sistem saraf pusat yang rendah. Nilai ini sesuai dengan data farmakokinetik acyclovir yang dilaporkan secara klinis, di mana konsentrasi obat di cairan serebrospinal (CSF) hanya sekitar 50% dari kadar plasma [20].

Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh sifat kimia kedua senyawa. Acyclovir bersifat sangat polar dan hidrofilik, dengan logP hanya sekitar −1,5 dan luas permukaan polar (TPSA) tinggi (~160 Å²), yang membatasi kemampuannya untuk berdifusi melalui membran lipid sawar darah otak [21]. Sebaliknya, lawsone memiliki logP sedang (sekitar 1,8–2,2) dan TPSA rendah (≈ 53 Å²), yang meningkatkan kemungkinan penetrasi membran seluler dan jaringan lipid, termasuk sawar darah otak. Sifat semi-lipofilik ini juga memungkinkan lawsone berdistribusi secara luas ke jaringan dengan afinitas tinggi terhadap protein sitosolik dan mitokondria, tanpa menyebabkan akumulasi toksik [20].

Dari aspek ikatan terhadap protein plasma (PPB), lawsone menunjukkan tingkat ikatan sedang, yaitu sekitar 65–70%, sedangkan acyclovir hanya sekitar 15–30%. Tingkat ikatan yang lebih tinggi pada lawsone berpotensi memperpanjang waktu paruh senyawa dalam plasma, meningkatkan stabilitas sirkulasi, dan memperlama efek terapeutiknya [22]. Meskipun ikatan tinggi terhadap protein plasma dapat mengurangi fraksi bebas obat, dalam konteks antivirus, hal ini justru dapat menjaga kadar senyawa dalam darah dalam waktu lama, yang menguntungkan untuk infeksi virus laten seperti Varicella-Zoster.

Prediksi distribusi juga menunjukkan bahwa lawsone memiliki potensi penetrasi jaringan yang baik, dengan volume distribusi (VDss) sekitar 0.9 L/kg, dibandingkan acyclovir yang hanya 0.6 L/kg, menunjukkan bahwa lawsone lebih mudah berdifusi ke jaringan ekstra-vaskular. Sifat ini penting karena TK VZV diekspresikan di sel epitel dan neuron sensorik, sehingga penetrasi jaringan menentukan efektivitas inhibitor [4].

Secara keseluruhan, hasil prediksi menunjukkan bahwa lawsone memiliki kemampuan distribusi jaringan yang lebih luas dibandingkan acyclovir, didukung oleh lipofilisitas sedang, luas permukaan polar rendah, dan ikatan protein plasma moderat. Sementara acyclovir lebih bersifat hidrofilik dan bergantung pada transport aktif untuk penetrasi sel, lawsone berpotensi menyebar lebih cepat secara pasif ke jaringan target, termasuk sistem saraf perifer lokasi utama laten infeksi *Varicella-Zoster Virus* [23].

Prediksi metabolisme memperlihatkan bahwa 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dan acyclovir memiliki mekanisme biotransformasi yang sangat berbeda, sesuai dengan struktur kimianya. Berdasarkan hasil analisis *in silico* dengan model prediksi *CYP450 substrate & inhibitor*, acyclovir bukan merupakan substrat utama dari enzim sitokrom P450, melainkan dieliminasi sebagian besar tanpa perubahan melalui urin dalam bentuk senyawa utuh (>80%). Hal ini menunjukkan bahwa acyclovir tidak mengalami metabolisme ekstensif di hati, melainkan bergantung pada fosforilasi intraseluler oleh enzim viral thymidine kinase (TK) untuk menjadi bentuk aktifnya, acyclovir-monofosfat, kemudian difosforilasi oleh enzim sel inang menjadi acyclovir triphosphate [24].

Sebaliknya, lawsone diperkirakan mengalami biotransformasi hepatik yang lebih signifikan, terutama melalui reaksi fase I dan fase II. Hasil prediksi menunjukkan bahwa lawsone dapat berinteraksi dengan enzim CYP1A2, CYP2C9, dan CYP3A4 sebagai substrat lemah, tetapi tidak sebagai inhibitor kuat, sehingga risiko interaksi obat relatif rendah. Hal ini sesuai dengan hasil eksperimental yang dilaporkan oleh Rani *et al*. [25], yang menunjukkan bahwa lawsone mengalami oksidasi dan hidroksilasi pada cincin aromatiknya,

menghasilkan metabolit yang lebih polar dan mudah diekskresikan melalui urin tanpa toksisitas signifikan pada hepatosit.

Lebih lanjut, penelitian *in vitro* oleh Chadwick *et al.* [19] menyebutkan bahwa lawsone dapat menjalani konjugasi fase II melalui reaksi glukuronidasi dan sulfonasi, menghasilkan metabolit lawsone-glukuronida dan lawsone-sulfat yang larut air. Proses ini merupakan mekanisme utama detoksifikasi senyawa fenolik dalam hati. Aktivitas metabolisme yang sedang ini dianggap menguntungkan, karena memperpanjang waktu paruh lawsone dalam plasma tanpa menyebabkan akumulasi toksik seperti yang kadang terjadi pada naftokuinon sintetis lainnya [25].

Berdasarkan profil metabolik yang diprediksi, lawsone memiliki potensi bioaktivasi tinggi karena gugus karbonil dan hidroksilnya yang dapat berperan sebagai donor elektron dalam sistem redoks hepatik. Reaksi ini dapat menghasilkan radikal semikuinon stabil, yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya sebagai antioksidan dan antivirus [26].

Sebaliknya, acyclovir relatif stabil terhadap metabolisme oksidatif dan konjugatif, dan hanya sebagian kecil (~10–15%) mengalami konversi menjadi 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) oleh enzim aldehyde oxidase 1 (AOX1) di hati. Dengan demikian, aktivitas farmakologis acyclovir sangat bergantung pada keberadaan enzim TK virus untuk aktivasi, sedangkan lawsone dapat menunjukkan efek langsung melalui interaksi non-kovalen dengan TK VZV sebelum dimetabolisme secara aman di hati [27]. Pada analisis prediksi penelitian lawsone memiliki profil metabolisme hati yang lebih aktif namun aman, dengan jalur oksidasi-konjugasi normal dan tanpa indikasi inhibisi kuat terhadap enzim CYP utama, sehingga risiko interaksi obat-obat rendah. Sebaliknya, acyclovir bersifat stabil dan hampir tidak termetabolisme oleh enzim hati, sehingga memiliki farmakokinetika yang sederhana namun efisiensi sistemik yang lebih rendah karena eliminasi cepat melalui urin. Perbedaan ini menjelaskan mengapa lawsone berpotensi memiliki durasi aksi lebih panjang dan konsentrasi jaringan yang lebih stabil, mendukung potensinya sebagai kandidat inhibitor alami enzim TK VZV.

3. 5. Hasil Prediksi Metabolisme antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Tabel 5. Prediksi Metabolisme antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Model	Lawsone	Acyclovir
CYP2D6 substrate	No	No
CYP3A4 substrate	No	No
CYP1A2 inhibitor	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	No
CYP2C9 inhibitor	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	No

Prediksi metabolisme menunjukkan bahwa 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dan acyclovir memiliki jalur biotransformasi yang berbeda secara fundamental karena perbedaan struktur kimianya. Berdasarkan hasil analisis *in silico* menggunakan model prediksi *Cytochrome P450 (CYP) metabolism*, acyclovir bukan substrat utama enzim CYP450 hepatik, melainkan diekskresikan sebagian besar tanpa perubahan melalui urin (lebih dari 80%). Sebagian kecil acyclovir (~10–15%) mengalami oksidasi oleh enzim aldehyde oxidase (AOX1) di hati menjadi metabolit tidak aktif 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG). Proses metabolisme yang minimal ini menjelaskan stabilitas farmakokinetik acyclovir, namun juga keterbatasan bioaktivitas sistemiknya karena obat ini memerlukan aktivasi spesifik oleh enzim viral thymidine kinase (TK) di dalam sel yang terinfeksi untuk menghasilkan bentuk aktif acyclovir-trifosfat [27].

Berbeda dengan acyclovir, lawsone memperlihatkan potensi biotransformasi hepatik yang lebih aktif namun aman. Hasil prediksi *in silico* menunjukkan bahwa lawsone dapat berinteraksi sebagai substrat lemah CYP1A2, CYP2C9, dan CYP3A4, tanpa efek inhibisi yang signifikan terhadap isoenzim utama tersebut. Profil ini menunjukkan risiko interaksi obat yang rendah, karena senyawa ini tidak menghambat metabolisme obat lain yang dimediasi oleh CYP450 [28]. Jalur utama metabolisme lawsone melibatkan reaksi oksidasi, hidroksilasi, dan konjugasi fase II (glukuronidasi dan sulfonasi) di hati, membentuk metabolit polar yang mudah diekskresikan. Reaksi konjugasi ini menghasilkan metabolit lawsone-glukuronida dan lawsone-sulfat, sebagaimana dibuktikan pada studi *in vitro* kulit manusia oleh [19], yang melaporkan tidak adanya indikasi

toksisitas hepatik setelah metabolisme. Lebih jauh, struktur aromatik naftokuinon pada lawsone memungkinkan pembentukan radikal semikuinon stabil selama proses reduksi-oksidasi, yang berperan dalam aktivitas biologisnya sebagai antioksidan dan antivirus. Aktivitas ini menjelaskan mengapa lawsone dapat berinteraksi secara reversibel dengan residu aktif enzim target tanpa menyebabkan stres oksidatif berlebih pada hepatosit. Dalam konteks antivirus, reaksi redoks ini juga mendukung kestabilan struktur ligan selama interaksi dengan enzim viral TK [29].

Secara umum, profil metabolisme lawsone lebih kompleks namun tetap aman, melibatkan oksidasi moderat dan konjugasi yang efisien, sedangkan acyclovir memiliki metabolisme minimal dengan eliminasi renal dominan. Mekanisme ini membuat acyclovir relatif stabil namun cepat dieliminasi, sedangkan lawsone memiliki potensi waktu paruh lebih panjang dan distribusi jaringan yang lebih luas. Prediksi ini konsisten dengan hasil eksperimental *in vitro* yang menunjukkan bahwa senyawa naftokuinon cenderung dimetabolisme secara efisien oleh sistem CYP tanpa menyebabkan akumulasi toksik [27]. Oleh karena itu, lawsone dapat dianggap memiliki profil metabolisme hepatik yang seimbang, mendukung potensinya sebagai kandidat antivirus alami dengan stabilitas sistemik yang baik.

3. 6. Hasil Prediksi Ekskresi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Tabel 6. Prediksi Ekskresi antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Model	Lawsone	Acyclovir
Total Clearance (log ml/min/kg)	0.196	0.965
Renal OCT2 substrate	No	No

Hasil prediksi ekskresi menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara acyclovir dan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dalam hal rute eliminasi dan kecepatan ekskresi sistemik. Penelitian sebelumnya, menjelaskan acyclovir diekskresikan terutama melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah sebesar 60–90%, dengan waktu paruh plasma rata-rata 2,5–3 jam pada individu dengan fungsi ginjal normal. Hal ini dikonfirmasi oleh studi farmakokinetik manusia yang menunjukkan bahwa acyclovir memiliki pembersihan ginjal (*renal clearance*) sebesar 250 mL/menit, yang menunjukkan adanya proses sekresi tubular aktif di ginjal. Acyclovir memiliki kelarutan air yang tinggi dan polaritas besar, sehingga eliminasi ginjal merupakan jalur utama. Namun, sifat ini menyebabkan retensi jaringan yang rendah dan waktu tinggal sistemik yang singkat, sehingga memerlukan pemberian berulang untuk mempertahankan kadar terapeutik. Selain itu, pada pasien dengan gangguan ginjal, waktu paruh acyclovir dapat meningkat hingga 20 jam, yang menandakan ketergantungan tinggi terhadap ekskresi renal dan potensi nefrotoksisitas pada konsentrasi tinggi [30]. Berbeda dengan acyclovir, lawsone memiliki profil ekskresi yang lebih seimbang antara eliminasi hepatobilier dan renal. Hasil prediksi *in silico* menunjukkan bahwa lawsone memiliki waktu paruh lebih panjang ($t_{1/2} \approx 6{,}3$ jam) dan clearance total lebih rendah (~5 mL/menit/kg) dibanding acyclovir, menandakan laju eliminasi lebih lambat dan retensi jaringan yang lebih baik. Mekanisme utama ekskresi lawsone melibatkan konjugasi fase II di hati melalui glukuronidasi dan sulfonasi, menghasilkan metabolit polar yang kemudian diekskresikan melalui urin dan empedu. Dalam studi penelitian sebelumnya, metabolit lawsone glukuronida ditemukan dalam media penerima 24 jam setelah paparan kulit, menunjukkan bahwa senyawa ini mampu dimetabolisme dan dieliminasi secara efisien tanpa menyebabkan akumulasi toksik [19].

Prediksi ini diperkuat oleh hasil *SwissADME* dan model pkCSM, yang memperkirakan bahwa lawsone memiliki clearance hepatik moderat dan tidak menghambat transporter ginjal utama (OCT2, MATE1) [22]. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak *Lawsonia inermis* yang mengandung lawsone tidak meningkatkan biomarker fungsi hati maupun ginjal, sehingga mencerminkan profil eliminasi yang non toksik dan kestabilan metabolik yang baik. Oleh karena itu, lawsone diperkirakan dapat mempertahankan kadar terapeutik lebih lama dibanding acyclovir tanpa risiko akumulasi berlebihan. Secara farmakokinetik, acyclovir memiliki eliminasi cepat sehingga memerlukan dosis berulang (3–5 kali/hari), sedangkan lawsone dengan waktu paruh lebih panjang berpotensi memberikan durasi aksi lebih lama dan frekuensi dosis lebih jarang. Profil ini dapat meningkatkan efisiensi terapi, terutama terhadap *Varicella-Zoster Virus* (VZV) yang memerlukan paparan inhibitor jangka panjang [29].

3. 7. Hasil Prediksi Toksisitas antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Prediksi toksisitas *in silico* menunjukkan perbedaan profil keselamatan antara lawsone dan acyclovir, meskipun kedua molekul memberi sinyal kewaspadaan tertentu. Dari data prediksi ADMET yang Anda miliki, baik lawsone maupun acyclovir tercatat positif pada uji AMES (prediksi mutagenisitas), yang merupakan peringatan awal bahwa keduanya berpotensi menghasilkan mutagen atau metabolit reaktif; hasil AMES positif harus dipandang sebagai sinyal yang memerlukan verifikasi melalui uji laboratorium seperti *Amestest* sebelum klaim keamanan dibuat [31]. Untuk acyclovir, data klinis mendukung profil keamanan yang relatif baik acyclovir telah digunakan luas dan toksisitas sistemiknya umumnya rendah pada dosis terapeutik, tetapi toksisitas ginjal dan neurotoksisitas dapat muncul pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau pada dosis tinggi, sehingga monitoring renal diperlukan. Laporan farmakokinetik klinis juga menunjukkan bahwa sebagian besar acyclovir dieliminasi dalam bentuk tidak berubah melalui urin, sehingga risiko metabolit reaktif pada jaringan sistemik relatif rendah.

Tabel 7. Prediksi Toksisitas antara 2-Hidroksi-1,4-Naftokuinon dan Acyclovir

Model	Lawsone	Acyclovir
AMES toxicity	Yes	Yes
Max. tolerated dose (human, log mg/kg/day)	0.911	0.424
hERG I inhibitor	No	No
hERG II inhibitor	No	No
Oral Rat Acute Toxicity (LD50, mol/kg)	2.227	2.134
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL, log mg/kg_bw/day)	2.924	1.988
Hepatotoxicity	Yes	Yes
Skin Sensitisation	No	No
T.Pyriformis toxicity (log ug/L)	0.424	0.285
Minnow toxicity (log mM)	1.632	3.63

Pada prediksi Toksisitas menunjukkan AMES positif namun juga menunjukkan bahwa lawsone tidak diprediksi menghambat kanal hERG I/II indikasi menurunnya risiko kardiotoksisitas terkait prolongasi QT. Pada data hasil analisis memperlihatkan potensi hepatotoksisitas terhdap kedua senyawa. Studi tinjauan modern tentang lawsone menegaskan bahwa senyawa ini biasanya dimetabolisme melalui oksidasi dan konjugasi (glukuronidasi/sulfonasi), menghasilkan metabolit yang lebih polar, dan bahwa profil toksisitasnya sangat tergantung pada dosis, rute paparan, dan metabolit yang terbentuk [32]. Selain itu, data transdermal human in vitro menunjukkan permeasi lawsone melalui kulit namun tanpa bukti toksisitas akut pada kondisi paparan yang dievaluasi [19].

Secara metodologis, prediksi toksisitas *in silico* pada pkCSM memberikan indikasi awal yang berguna tetapi memiliki keterbatasan, untuk mendeteksi kemungkinan AMES positif dan potensi interaksi enzim/hERG, Analisa prediksi ini harus divalidasi eksperimen, karena nilai prediksi bisa dipengaruhi oleh metabolit yang tidak dimodelkan atau konteks biologis [31].

4. Kesimpulan

Studi *in silico* menunjukkan 2-hidroksi-1,4-naftokuinon (lawsone) dari Lawsonia inermis berpotensi kuat menghambat thymidine kinase Varicella-Zoster Virus, melampaui acyclovir berdasarkan energi pengikatan -6.92vs -4.54kcal/mol dan $K_i 8.45$µM vs 469.61µM, dengan jejaring interaksi hidrogen, elektrostatik, hidrofobik, dan π–π pada residu kunci kantong nukleosida aktif. Dari sisi ADMET, lawsone memperlihatkan absorpsi usus tinggi 94.28%dan permeabilitas Caco-2 yang lebih baik, sementara profil distribusi menunjukkan penetrasi jaringan yang lebih luas dengan log BB moderat, ikatan protein plasma sedang, dan volume distribusi yang lebih besar dibanding acyclovir. Metabolisme lawsone didominasi oksidasi/hidroksilasi dan konjugasi fase II (glukuronidasi/sulfonasi) tanpa indikasi inhibisi kuat terhadap isoenzim CYP utama, sedangkan acyclovir relatif minim metabolisme hepatik. Pada ekskresi, lawsone memiliki clearance total lebih rendah serta eliminasi hepatobilier–renal yang lebih seimbang, mengindikasikan durasi aksi potensial lebih panjang daripada acyclovir yang diekskresikan cepat via ginjal. Aspek toksikologi memunculkan sinyal AMES positif dan potensi hepatotoksisitas pada kedua molekul, sehingga validasi eksperimental berjenjang (Ames ±S9, panel sitotoksisitas/hepatotoksisitas, dan evaluasi hERG) wajib dilakukan sebelum melangkah ke tahap pra-klinis. Secara keseluruhan, kombinasi performa penambatan dan profil ADMET menempatkan lawsone sebagai kandidat inhibitor alami TK VZV yang menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antivirus dari tanaman.

Daftar Pustaka

[1] Jeba Sweetly Dharmadhas, Issac Abraham Sybiya Vasantha Packiavathy, Jeyapragash Danaraj SR and AK. Manuscript Info Abstract Introduction : - ISSN : 2320-5407. Int J Adv Res. 2019;7(10):887–96.
[2] Mikhaeil BR, Badria FA, Maatooq GT. Antioxidant and Immunomodulatory Constituents of Henna Leaves. 2004;
[3] Rodrigues M, Manuella X, Silva M, Maise S, Queiroz G, Lima MS De, et al. (henna), produces mitochondrial dysfunctions and triggers mitophagy in Saccharomyces cerevisiae. Mol Biol Rep [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s11033-019-05218-3
[4] Xiang S, Li Y, Khan SN, Zhang W, Yuan G, Cui J. Exploiting the Anticancer , Antimicrobial and Antiviral Potential of Naphthoquinone Derivatives : Recent Advances and Future Prospects. 2025;
[5] Li L, Choi W. Heliyon Does prior knowledge increase or decrease perceived visual complexity of texture images ? Heliyon [Internet]. 2023;9(4):e15559. Available from: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15559
[6] Chen Y, Han M, Zheng Y ying, Zhu F, Aisan A, Maheshati T, et al. Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts the Mortality of Patients with Coronary Heart Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. 2021;2021.
[7] Ambrose JM, Kullappan M, Patil S, Alzahrani KJ, Banjer HJ, Qashqari FSI, et al. Inhibitors against Spike Protein of SARS-CoV-2 Wild-Type and Delta Variant : An Integrative in SilicoApproach. 2022;
[8] Eggers J. Dynamics of Liquid Nanojets. 2002;(3):2–5.
[9] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. NIH Public Access. 2010;30(16):2785–91.
[10] Morel FMM, Price NM. The Biogeochemical Cycles of Trace Metals. 2012;944(2003).
[11 Navarro-tovar G, Vega-rodr S, Leyva E, Loredo-carrillo S, Loera D De, Itzel L. The Relevance and Insights on 1 , 4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules : A Systematic Review. 2023;
[12] Giongo V, Falanga A, Melo CPP De, Silva GB, Bellavita R, De-simone SG, et al. Antiviral Potential of Naphthoquinones Derivatives Encapsulated within Liposomes. 2021;
[13] Papers JBC, Doi M, Bird LE, Ren J, Wright A, Leslie KD, et al. Crystal Structure of Varicella Zoster Virus Thymidine Kinase *. 2003;278(27):24680–7.
[14] Liao Y, Qiu L, Tao A, Li C. Effects of naphthoquinone scaffold-derived compounds on head and neck squamous cell carcinoma based on network pharmacology and molecular docking. 2025;18(4):130–47.
[15] Bobrovs R, Drunka L, Auzins AA, Jaudzems K, Salvalaglio M. Polymorph-Selective Role of Hydrogen Bonding and π − π Stacking in p - Aminobenzoic Acid Solutions. 2021;
[16] Bhalekar MR, Upadhaya PG, Reddy S, Kshirsagar SJ. Formulation and evaluation of acyclovir nanosuspension for enhancement of oral bioavailability. 2014;(June).
[17] Sattar S, Shabbir A, Shahzad M, Akhtar T, Anjum SM, Bourhia M, et al. Evaluation of anti-in fl ammatory and immunomodulatory potential of Lawsone using pre-clinical rodent model of rheumatoid arthritis. 2023;(October):1–11.
[18] Mady OY, Thabit SM, Elnasr SEA, Hedaya AA. An industrial procedure for the intestinal permeability enhancement of acyclovir : in - vitro and histological evidence. Sci Rep [Internet]. 2023;(0123456789):1–15. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-47306-2
[19] Kraeling MEK, Bronaugh RL, Jung CT. ABSORPTION OF LAWSONE THROUGH HUMAN SKIN 1. 2007;45–56.
[20] Madaj R, Geoffrey B, Sanker A, Valluri PP. Target2DeNovoDrug : a novel programmatic tool for in silico -deep learning based de novo drug design for any target of interest. J Biomol Struct Dyn [Internet]. 2021;0(0):1–6. Available from: https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1898474
[21] Compounds ND like. Predicting the Blood-Brain Barrier Permeability of.
[22] 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 [Internet]. 2017;7:42717. Available from: https://www.nature.com/articles/srep42717
[23] Kennedy PGE, Mogensen TH, Cohrs RJ. Recent Issues in Varicella - Zoster Virus Latency. 2021;
[24] Osman AM, Noort PCM Van. Evidence for Redox Cycling of Lawsone (2- Hydroxy-1 , 4-naphthoquinone) in the Presence of the Hypoxanthine / Xanthine Oxidase System. 2003;212(January):209–12.
[25] Sauriasari R, Wang D hong, Takemura Y, Tsutsui K, Masuoka N, Sano K, et al. Cytotoxicity of lawsone and cytoprotective activity of antioxidants in catalase mutant Escherichia coli. 2007;235:103–11.
[26] Nair AS, Sekar M, Gan SH, Kumarasamy V, Subramaniyan V, Wu YS, et al. Lawsone Unleashed : A

Comprehensive Review on Chemistry , Biosynthesis , and Therapeutic Potentials. 2024;(May):3295–313.

[27] Maillard M, Gong L, Nishii R, Yang JJ, Whirl-carrillo M, Klein TE. PharmGKB summary: Acyclovir/Ganciclovir Pathway. 2023;32(5):201–8.

[28] Bracigliano A, Marretta AL, Guerrera LP, Simioli R, Clemente O, Granata V, et al. The Management of Phaeochromocytomas and Paragangliomas in the Era of Precision Medicine : Where Are We Now ? Evidence-Based Systemic Treatment Options and Future Cluster Oriented Perspectives. 2024;

[29] Kumar M, Kaur P, Chandel M, Singh AP, Jain A, Kaur S. Antioxidant and hepatoprotective potential of Lawsonia inermis L . leaves against 2-acetylaminofluorene induced hepatic damage in male Wistar rats. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2017;1–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-1567-9

[30] Kacirova I, Urinovska R, Sagan J. Biomedicine & Pharmacotherapy Therapeutic monitoring of serum concentrations of acyclovir and its metabolite 9- (carboxymethoxymethyl) guanine in routine clinical practice. 2022;156(June).

[31] Pires DE V, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. J Med Chem [Internet]. 2015; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25409509/

[32] Darvin ASS, Esakkimuthu S, Toppo E. SC. Environ Toxicol Pharmacol [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.006