



ANALISIS IN SILICO : AKTIVITAS SENYAWA ANTIBAKTERI DALAM *Zingiber aromaticum* TERHADAP *Salmonella typhi*

Ade Wina Utari Suherman¹, Diana Hernawati^{2*}, dan Rinaldi Rizal Putra³
^{1,2,&3}Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Siliwangi, Indonesia

*E-Mail : hernawati.biologi@unsil.ac.id

DOI : <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v11i1.7636>

Submit: 17-04-2023; Revised: 12-05-2023; Accepted: 19-05-2023; Published: 30-06-2023

ABSTRAK: Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada usus halus yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Prevalensi demam tifoid di dunia terdapat kasus sebanyak 27 juta per tahun dan menyebabkan 200,000 kematian. Di Indonesia, diperkirakan angka kejadian tifus sebesar 148,7 per 100,000 orang per tahun. Pengobatan demam tifoid menggunakan antibiotik ciprofloxacin masih menimbulkan resistensi bakteri sehingga penemuan bahan herbal sebagai alternatif obat demam tifoid masih terus dikembangkan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi senyawa aktif *Zingiber aromaticum* dari segi prediksi fisikokimia, farmakokinetik, binding affinity, dan tingkat toksisitasnya. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa *Zingiber aromaticum* memiliki potensi dalam menghambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Salmonella typhi*. Metode yang digunakan adalah *molecular docking* antara senyawa aktif *Zingiber aromaticum* untuk dibandingkan dengan kontrol obat pembanding ciprofloxacin. Hasilnya semua senyawa aktif *Zingiber aromaticum* berpotensi sebagai kandidat obat karena memenuhi hukum lima lipinski. *Zerumbon* memiliki profil farmakokinetik paling baik dibandingkan ciprofloxacin. Senyawa yang berada di kelas 4, 5, dan 6 relatif lebih aman, tidak bersifat mutagen serta tidak bersifat toksik terhadap hepar dibandingkan ciprofloxacin. Senyawa uji yang memiliki nilai binding affinity lebih baik dari ciprofloxacin adalah *isokaempferide*, *(-)-beta-Sitosterol*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3'-acetylramnoside)*, dan *3-O-beta-D-Glucopyranosyl* secara berurutan yaitu -8,1 kcal/mol, -9,0 kcal/mol, -9,4 kcal/mol, -9,3 kcal/mol dan -9,3 kcal/mol. Senyawa yang paling valid dibandingkan ciprofloxacin adalah *(-)-beta-Sitosterol* dengan RMSD l.b 1,513 dan RMSD u.b 2,169.

Kata Kunci: Demam Tifoid, DNA Gyrase, *In Silico*, *Salmonella typhi*, *Zingiber aromaticum*.

ABSTRACT: Typhoid fever is an acute infectious disease of the small intestine caused by the bacterium *Salmonella typhi*. The prevalence of typhoid fever in the world is 27 million cases per year and causes 200,000 deaths. In Indonesia, it is estimated that the incidence of typhus is 148.7 per 100,000 people per year. Treatment of typhoid fever using ciprofloxacin antibiotics still causes bacterial resistance so that the discovery of herbal ingredients as an alternative to typhoid fever drugs is still being developed. This study aims to look at the potential of the active compound *Zingiber aromaticum* in terms of physicochemical prediction, pharmacokinetics, binding affinity, and level of toxicity. Previous studies have proven that *Zingiber aromaticum* has the potential to inhibit *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella typhi* bacteria. The method used is molecular docking between the active compounds *Zingiber aromaticum* to be compared with the control drug ciprofloxacin as a comparison. As a result, all active compounds of *Zingiber aromaticum* have potential as drug candidates because they fulfill the lipinski's rule of five. *Zerumbon* has the best pharmacokinetic profile compared to ciprofloxacin. Compounds in class 4, 5 and 6 are relatively safer, not mutagenic and not toxic to the liver compared to ciprofloxacin. The compounds that have a better binding affinity value than ciprofloxacin are *isokaempferide*, *(-)-beta-Sitosterol*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3'-acetylramnoside)*, and *3-O-beta-D-Glucopyranosyl* sequentially namely -8,1 kcal/mol, -9.0 kcal/mol, -9.4 kcal/mol, -9.3 kcal/mol and -9.3 kcal/mol. The most valid compounds compared to ciprofloxacin are *(-)-beta-sitosterol* with RMSD l.b 1.513 and RMSD u.b 2.169.

Keywords: Typhoid fever, DNA Gyrase, *In Silico*, *Salmonella typhi*, *Zingiber aromaticum*.





PENDAHULUAN

Secara khusus, pemanfaatan tumbuhan sebagai bahan pangan telah dilakukan secara turun temurun oleh nenek moyang bangsa Indonesia melalui berbagai pengolahan dan untuk kebutuhan tertentu. Tanaman pangan memiliki beberapa kelebihan dibanding hewan yaitu, lebih sehat, lebih mudah dalam pengolahan, lebih mudah memperolehnya, serta relatif lebih murah (Kurniati *et al.*, 2022). Salah satu tumbuhan yang sering dimanfaatkan sebagai bahan pangan yaitu, tumbuhan dari famili *Zingiberaceae* (jahe), antara lain: 1) *Curcuma*; 2) *Kaempferia*; 3) *Zingiber*; 4) *Alpinia*; 5) *Elattaria*; dan 6) *Costus* (Lim & Pranata, 2020). Rimpang *Zingiberaceae* biasa digunakan secara tradisional sebagai bahan obat tradisional karena minyak atsirinya sebagai antibakteri (Batubara *et al.*, 2016).

Salah satu penyakit yang disebabkan oleh bakteri adalah demam tifoid. Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* subspesies *Enterica* serovar Typhi (*Salmonella typhi*) (Marchello *et al.*, 2020). Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut usus halus dengan jumlah kasus sebanyak 27 juta per tahun di dunia, dan menyebabkan 200,000 kematian setiap tahunnya (Zaidi *et al.*, 2018). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 11-20 juta orang jatuh sakit karena tifus dan ada sekitar 128,000 sampai 161,000 orang meninggal karena tifus setiap tahunnya (WHO, 2018). Di Indonesia, sebuah penelitian dilakukan di daerah kumuh Jakarta diperkirakan angka kejadian tifus sebesar 148,7 per 100,000 orang per tahun pada kelompok umur 2-4 tahun, 180,3 pada kelompok umur 5-15 tahun dan 51,2 pada kelompok lebih dari 16 tahun, dengan usia rata-rata 10,2 tahun (Alba *et al.*, 2016). Di negara berkembang, angka kejadian demam tifoid sekitar 500 kasus per 100,000 penduduk atau sekitar 0,5%, bervariasi antara 10-540/100,000 penduduk dengan angka kematian. Penyakit tifus di rumah sakit besar di Indonesia cenderung mengalami peningkatan setiap tahunnya yaitu, tercatat angka kejadian demam tifoid tahun 2016 sampai dengan tahun 2018 sebanyak 17,920 (Suherti *et al.*, 2022).

Penyakit demam tifoid terus menjadi penyebab kematian, khususnya di kalangan anak-anak dan remaja di Asia Tenggara dan Tengah Selatan (Milligan *et al.*, 2018). Salah satu komplikasi yang cukup berbahaya dari demam tifoid adalah pendarahan dan perforasi ileum yang disebabkan oleh terbentuknya ulkus (Ugochukwu *et al.*, 2013). Ulkus terbentuk di minggu ketiga karena ulserasi oleh plak payer yang mengalami hiperplasia di minggu pertama, sehingga terjadinya nekrosis di minggu kedua. Hal ini membuat demam tifoid harus segera mendapatkan pengobatan secara khusus (Levani & Prastya, 2020). Pengobatan yang masih umum digunakan untuk tifus adalah pemberian antibiotik, tetapi masih ditemukan adanya strain bakteri yang resistan terhadap obat (Milligan *et al.*, 2018).





Ciprofloxacin adalah antibiotik *fluoroquinolone* yang memiliki aktivitas yang kuat terhadap bakteri gram negatif. Mekanisme dari tindakan antibakteri kuinolon, termasuk ciprofloxacin, dengan cara mengganggu replikasi dan transkripsi DNA melalui penghambatan DNA gyrase/topoisomerase II bakteri dan DNA topoisomerase IV, dan selanjutnya mencegah DNA bakteri dari pelepasan dan duplikasi. Dengan demikian, kompleks kuinolon-enzim-DNA terbentuk, mengarah pada produksi racun seluler dan sel kematian (Masadeh *et al.*, 2015). Tercatat dari tahun 2012 hingga 2014, ciprofloxacin menjadi antibiotik urutan ketiga yang paling banyak digunakan, baik di Puskesmas maupun di Rumah Sakit di Indonesia (Raini, 2016). Akan tetapi, peningkatan penggunaan *fluoroquinolones* seperti ciprofloxacin untuk pengobatan telah mengakibatkan munculnya strain bakteri yang tahan terhadap antibiotik atau resisten (Mutai *et al.*, 2018).

Melihat masih banyaknya kasus demam tifoid yang bisa mengakibatkan kematian dan adanya resistensi bakteri antibiotik, maka perlu dilakukan eksplorasi bahan-bahan alami yang berpotensi menjadi kandidat obat demam tifoid. Bahan alami diperlukan karena tingginya harga obat sintetis dan adanya efek samping yang dapat merugikan kesehatan (Ningsih, 2016). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Handayani *et al.*, 2012), menyebutkan bahwa lempuyang wangi memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Salmonella typhi*. Rimpang lempuyang wangi digunakan untuk mengobati kolesistopati, batuk rejan, sakit kuning, radang sendi, anoreksia, pilek, kolera, anemia, malaria, rematik, dan sakit perut (Widyowati & Agil, 2018).

Untuk mengetahui kemampuan senyawa pada lempuyang wangi dalam menghambat aktivitas *Salmonella typhi*, maka perlu dilakukan uji pendahuluan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* adalah obat berbasis struktur metode desain yang mensimulasikan interaksi molekuler dan memprediksi mode pengikatan serta afinitas antara reseptor dan ligan (Fan *et al.*, 2019). Adapun penggunaan *in silico* ini dilakukan karena memiliki kelebihan yaitu, lebih murah dan lebih cepat untuk menghasilkan hasil penelitian (Nur *et al.*, 2022).

Untuk itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui: 1) prediksi fisikokimia dan farmakokinetik senyawa *Zingiber aromaticum* untuk menghambat *Salmonella typhi*; 2) tingkat toksisitas senyawa aktif *Zingiber aromaticum* secara *in silico*; 3) afinitas senyawa aktif *Zingiber aromaticum* terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*; dan 4) perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa aktif *Zingiber aromaticum* dengan obat pembanding ciprofloxacin secara *in silico*.

METODE

Metode penelitian ini menggunakan *molecular docking* antara senyawa aktif *Zingiber aromaticum* dengan protein target DNA Gyrase Subunit B. Teknik pengumpulan data menggunakan *screening* melalui *website*. Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat keras (*hardware*) berupa Laptop Lenovo





Ideapad 330-14IGM dengan spesifikasi model name 81D0, CPU Intel N4000 1.1G, RAM 4G, Storage 1T HDD, ODD DVD RW, Display 14.0" HD TN, dan Battery 2 Cell. Sedangkan perangkat lunak (*software*) yang digunakan berupa sistem operasi *Windows 10 Home SL*, *MGLTools 1.5.7* yang dilengkapi dengan *Autodock Tools 1.5.7*, aplikasi *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*, Protein Data Bank (<https://rcsb.org/>) untuk mengunduh reseptor 6J90, PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), untuk mengunduh senyawa aktif *Zingiber aromaticum* (ligan), KNApSack (http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php), untuk melihat kandungan senyawa aktif pada *Zingiber aromaticum*, pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction>), untuk uji farmakokinetik dan toksisitas serta ProTox online tools (https://tox-new.charite.de/protox_II/index.php?site=home) untuk uji toksisitas. Bahan yang digunakan adalah 14 kandungan senyawa aktif pada *Zingiber aromaticum* (*isokaempferide*, (*S*)-6-Gingerol, (-)-beta-Sitosterol, *afzelin*, *kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)*, *zerumbone*, 3-O-beta-D-glucopyranosyl sitosterol, *tricyclohumuladiol*, *trans-10-Shogaol*, *trans-6-Shogaol*, *zerumbone epoxide*, (*S*)-10-Gingerol, (*S*)-8-Gingerol, dan 2,9-Humuladien-6-ol-8-one) yang bertindak sebagai ligan serta reseptor DNA Gyrase Subunit B dengan PDB ID 6J90.

Prediksi fisikokimia menggunakan lima parameter (*Lipinski Rule of Five*) yaitu, terdiri dari berat massa molekul (BM) < 500, logaritma koefisien partisioktanol/air (Log P) < 5, *hydrogen bond donor* (HBD) < 5, *hydrogen bond acceptor* (HBA) < 10, dan pelanggaran atau *violation* < 2 (Khaerunnisa *et al.*, 2020). Prediksi ini menggunakan bantuan *website online* yaitu Swiss-ADME *prediction*. Prediksi farmakokinetik dianalisis menggunakan indikator ADME (*Absorption*, *Distribution*, *Metabolism*, dan *Excretion*) melalui *website online* pkCSM. Adapun prediksi toksisitas dengan melihat nilai LD50, *ames toxicity*, *hepatotoxicity*, dan kelas toksisitasnya menggunakan *website online* *protox online tool* dan pkCSM. Sedangkan prediksi energi afinitas dilakukan dengan *molecular docking* menggunakan *software* *Autodock Tools 1.5.7* dan *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses penelitian ini diawali dengan preparasi ligan senyawa uji yang kemudian dilanjutkan dengan preparasi reseptor target. Hasil preparasi ligan dan reseptor tersebut digunakan untuk proses *molecular docking*.

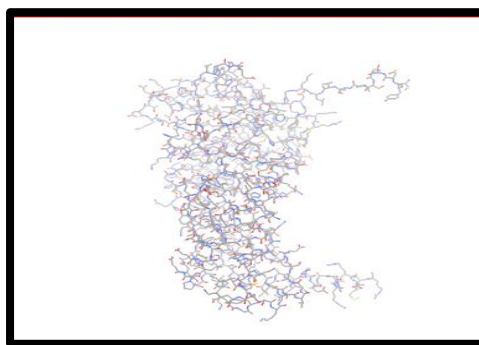
Preparasi Ligan Senyawa Uji

Preparasi ligan dilakukan dengan mengunduh struktur 3D masing-masing ligan senyawa uji di situs PubChem dalam format *file.sdf*. Kemudian ligan tersebut disimpan dalam bentuk *file .pdb* menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*. Ligan-ligan yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam *Zingiber aromaticum* serta antibiotik pembanding ciprofloxacin. Format ligan tersebut diubah menjadi format *file.pdb* menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021* agar dapat dibaca oleh aplikasi *Autodock Tools 1.5.7* untuk proses selanjutnya.



Preparasi Reseptor Target

Reseptor target dipisahkan terlebih dahulu dari molekul air dan *native ligand* yang menempelnya menggunakan bantuan *Biovia Discovery Studio Visualizer* 2021. Kemudian ditambahkan hidrogen dalam keadaan *polar only* dan *merge non polar* menggunakan *AutoDock Tool* 1.5.7. Setelah itu disimpan dalam bentuk *file.pdbqt*. Hasil preparasi reseptor dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Preparasi Reseptor 6J90.

Prediksi Sifat Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia dilakukan dengan melihat parameter hukum lima Lipinski dengan bantuan *pkCSM online tool*. Berikut hasil prediksi sifat fisikokimia dari ligan senyawa uji pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Menggunakan *pkCSM Online Tool*.

No.	Nama Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski				Penerapan Hukum Lima Lipinski
		BM (g/mol)	Log P	HBA	HBD	
1	<i>Isokaempferide</i>	300.266	2.5854	6	3	Ya, 0 Kesalahan
2	<i>(S)-6-Gingerol</i>	294.391	3.2338	4	2	Ya, 0 Kesalahan
3	<i>(-)-beta-Sitosterol</i>	414.718	8.0248	1	1	Ya, 1 Kesalahan
4	<i>Afzelin</i>	432.381	0.7831	10	6	Ya, 1 Kesalahan
5	<i>Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)</i>	474.418	1.3539	11	5	Ya, 1 Kesalahan
6	<i>Zerumbone</i>	218.34	4.2144	1	0	Ya, 0 Kesalahan
7	<i>3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol</i>	576.859	5.849	6	4	Ya, 1 Kesalahan
8	<i>Tricyclohumuladiol</i>	238.371	2.5806	2	2	Ya, 0 Kesalahan
9	<i>trans-10-Shogaol</i>	332.484	5.5994	3	1	Ya, 0 Kesalahan
10	<i>trans-6-Shogaol</i>	276.376	4.039	3	1	Ya, 0 Kesalahan
11	<i>Zerumbone epoxide</i>	234.339	3.4256	2	0	Ya, 0 Kesalahan
12	<i>(S)-10-Gingerol</i>	350.499	4.7942	4	2	Ya, 0 Kesalahan
13	<i>(S)-8-Gingerol</i>	322.445	4.014	4	2	Ya, 0 Kesalahan
14	<i>2,9-Humuladien-6-ol-8-one</i>	236.355	3.2651	2	1	Ya, 0 Kesalahan
15	<i>Ciprofloxacin</i>	331.347	1.5833	5	2	Ya, 0 Kesalahan

Keterangan: Batas Maksimum Hukum Lima Lipinski:

BM = Berat Molekul < 500;

Log P = Koefisien Partisi < 5;

HBA = Jumlah atom O dan N < 10; dan

HBD = Jumlah atom OH dan NH < 5.



Hasil prediksi fisikokimia menunjukkan bahwa semua senyawa aktif dalam *Zingiber aromaticum* memenuhi hukum lima lipinski yaitu memiliki berat molekul < 500 , nilai $\text{Log P} < 5$, jumlah ikatan H aseptor (HBA) < 10 , dan jumlah ikatan H donor (HBD) < 5 (Gu *et al.*, 2013). Artinya diprediksi mudah diabsorbsi, memiliki permeabilitas yang baik serta memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Berdasarkan hukum lima lipinski dan hasil analisa tersebut maka semua senyawa aktif *Zingiber aromaticum* berpotensi menjadi obat.

Senyawa yang memiliki berat molekul paling besar yaitu, *3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol*. Artinya senyawa tersebut cukup sulit untuk ditembus melalui membran biologis. Semakin besar berat molekul maka semakin sulit untuk ditembus melalui membran biologis. Obat dengan berat molekul lebih besar dari 500 memiliki ukuran molekul yang besar sehingga cukup sulit untuk ditembus melalui membran biologis (Ruswanto, 2015). Senyawa lainnya memiliki berat molekul yang lebih kecil dari 500 sehingga dikatakan mampu ditembus melalui membrane biologis.

Nilai Log P berhubungan dengan lipofilitas atau hidrofobisitas yakni, kemampuan komposisi kimia untuk dapat larut dalam lemak, minyak, lipid dan pelarut non polar (Ruswanto, 2015). Senyawa yang memiliki nilai Log P lebih besar daripada ciprofloxacin adalah: 1) *isokaempferide*; 2) *(S)-6-Gingerol*; 3) *(-)-beta-Sitosterol*; 4) *zerumbone*; 5) *3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol*; 6) *tricyclohumuladiol*; 7) *trans-10-Shogaol*; 8) *trans-6-shogaol*; 9) *zerumbone epoxide*; 10) *(S)-10-Gingerol*; 11) *(S)-8-Gingerol*; dan 12) *2,9-Humuladien-6-ol-8-one*. Artinya senyawa uji tersebut lebih mudah dalam menembus membran biologis sehingga mudah berikatan dengan reseptor daripada ciprofloxacin.

Senyawa *Afzelin* memiliki nilai HBD 6 dan *Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)* memiliki nilai HBA 11. Nilai *hydrogen bond acceptor* dan *hydrogen bond donor* memiliki hubungan dengan aktivitas biologis suatu molekul obat. Perubahan yang dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa yang disebabkan oleh ikatan hidrogen adalah sifat-sifat kimia-fisika senyawa yaitu, titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan juga keasamaan (Ruswanto, 2015).

Prediksi Sifat Farmakokinetik

Prediksi sifat farmakokinetik senyawa uji dilakukan dengan melihat parameter *Absorption*, *Distribution*, *Metabolism*, dan *Excretion* (ADME) menggunakan bantuan *pkCSM online tool*. Adapun hasil prediksi sifat farmakokinetik dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Prediksi Sifat Farmakokinetik Senyawa Uji.

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Ekskresi	
	Absorpsi Intestinal (%)	Permeabilitas Kulit (Log kp)	Volume Distribusi (Log L/kg)	Permeabilitas BBB (Log BB)	Fraction Unbound (FU)	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Renal Clearance (log ml/min/kg)
<i>Isokaempferide</i>	84.294	-2.735	-0.102	-0.89	0.043	No	No	No 0.525
<i>(S)-6-Gingerol</i>	92.434	-2.843	0.389	-0.886	0.207	No	No	No 1.334



Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Fracti on Unbo und (FU)	Metabolisme		Ekskresi	
	Absorp si Intestin al (%)	Perme abilita s Kulit (Log Kp)	Volume Distribu si (Log L/kg)	Perme abilita s BBB (Log BB)		CYP2 D6 Inhibi tor	CYP3 A4 Inhib itor	Ren al OC T2	Total Cleara nce (log ml/min /kg)
(-)-beta-Sitosterol	94.464	-2.783	0.193	0.781	0	No	No	No	0.628
Afzelin	60.006	-2.735	1.15	-1.265	0.087	No	No	No	0.431
Kaempferol 3-(3''- acetylramnoside)	72.739	-2.735	0.982	-1.556	0.071	No	No	No	-0.338
Zerumbone	95.781	-2.06	0.279	0.522	0.395	No	No	No	1.314
3-O-beta-D Glucopyranosyl sitosterol	79.677	-2.748	-1.163	-0.785	0.078	No	No	No	0.689
Tricyclohumuladiol	93.072	-3.069	0.352	0.376	0.37	No	No	No	0.739
trans-10-Shogaol	91.312	-2.681	0.572	-0.364	0.037	No	No	No	1.56
trans-6-Shogaol	92.686	-2.584	0.501	-0.197	0.147	No	No	No	1.44
Zerumbone epoxide	96.954	-3.154	0.232	0.439	0.455	No	No	No	1.093
(S)-10-Gingerol	91.029	-2.759	0.605	-0.877	0.123	No	No	No	1.462
(S)-8-Gingerol	91.716	-2.781	0.588	-0.794	0.183	No	No	No	1.4
2,9-Humuladien-6- ol-8-one	94.803	-2.849	0.116	0.184	0.45	No	No	No	1.277
Ciprofloxacin (Kontrol)	96.466	-2.734	-0.17	-0.587	0.648	No	No	No	0.633

Senyawa *isokaempferide*, *(S)-6-Gingerol*, *(-)-beta-Sitosterol*, *zerumbone*, *tricyclohumuladiol*, *trans-10-shogaol*, *trans-6-shogaol*, *zerumbone epoxide*, *(S)-10-Gingerol*, *(S)-8-Gingerol*, *2,9-Humuladien-6-ol-8-one*, dan *ciprofloxacin* dengan presentase absorpsi intestinal secara berurutan yaitu, 84,294%, 92,434%, 94,464%, 95,781%, 93,072%, 91,312%, 92,686%, 96,954%, 91,029%, 91,716%, 94,803%, dan 96,466%. Senyawa tersebut memiliki nilai absorpsi intestinal lebih dari 80% dan tidak kurang dari 30% yang menunjukkan senyawa tersebut memiliki absorpsi yang baik. Senyawa dapat dikatakan memiliki absorpsi yang baik apabila nilai absorpsi intestinalnya > 80% dan dikatakan kurang baik jika nilai absorpsi intestinalnya < 30% (Chander *et al.*, 2017).

Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas kulit yang rendah jika memiliki nilai log Kp > -2,5 (Pires *et al.*, 2015). Semua senyawa memiliki nilai log Kp > -2,5, kecuali senyawa *zerumbone* yang memiliki nilai log Kp yaitu -2,06. Artinya senyawa *zerumbone* tidak memiliki permeabilitas kulit yang baik tetapi senyawa lainnya dikatakan memiliki permeabilitas kulit yang baik. Bahan obat yang memiliki permeabilitas kulit baik dapat digunakan untuk kemajuan produk konsumen dalam mengembangkan obat baru dengan pemberian trans dermal (Pires *et al.*, 2015).

Parameter distribusi dilakukan dengan melihat nilai VDss, *blood brain barrier*, dan *fraction unbound*. Semakin tinggi nilai VDss, maka semakin banyak obat yang didistribusikan ke dalam jaringan dari pada plasma. Senyawa dikatakan memiliki nilai VDss rendah apabila nilai log VDss < -0,15 dan tinggi jika nilai log



VDss > 0,45 (Pires *et al.*, 2015). Senyawa *afzelin*, *Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)*, *trans-10-Shogaol*, *trans-6-shogaol*, *(S)-10-Gingerol*, dan *(S)-8-Gingerol* berturut-turut memiliki nilai log VDss yakni 1,15; 0,982; 0,572; 0,501; 0,605; dan 0,588. Artinya senyawa tersebut memiliki nilai lebih tinggi dari 0,45 sehingga dikatakan tidak dapat didistribusikan secara merata agar dapat memberikan konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah. Sedangkan senyawa lainnya mampu memberikan konsentrasi yang sama pada plasma darah karena dapat didistribusikan secara merata.

Otak manusia dilindungi senyawa eksogen oleh penghalang darah-otak (*Blood Brain Barrier*). Kemampuan suatu obat agar dapat masuk ke otak merupakan parameter penting sebagai bahan pertimbangan untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas otak. Senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik jika memiliki nilai log BB > 0,3 dan dikatakan tidak mampu terdistribusi dengan baik jika memiliki nilai log BB < -1 (Pires *et al.*, 2015). Senyawa *afzelin* dan *kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)* memiliki nilai log BB < -1 yaitu -1,265 dan -1,556 sehingga dikatakan tidak dapat terdistribusi secara merata. Sedangkan senyawa lainnya diprediksi mampu didistribusikan secara merata sehingga dapat memberikan konsentrasi yang sama pada plasma darah.

Sebagian besar obat dalam plasma akan ada dalam kesetimbangan antara keadaan tidak terikat atau terikat pada protein serum. Kemanjuran obat dipengaruhi oleh sejauh mana ia mengikat protein dalam darah (nilai *unbound*). Semakin banyak yang terikat maka akan semakin kurang efisien dalam melintasi membran sel atau berdifusi (Pires *et al.*, 2015). Hasil penelitian mengatakan semua senyawa aktif *Zingiber aromaticum* memiliki nilai *unbound* lebih rendah dibandingkan ciprofloxacin, karena jika semakin besar nilai *unbound* suatu senyawa maka akan semakin banyak yang berikatan dengan protein plasma, sehingga semua senyawa aktif *Zingiber aromaticum* efisien dalam melintasi membran sel atau berdifusi.

Profil metabolisme yang dianalisis menggunakan ada tidaknya penghambatan pada sitokrom P450 terutama pada *isoform* CYP2D6 dan CYP3A4. Sitokrom P450 adalah enzim detoksifikasi penting dalam tubuh, terutama ditemukan pada hati. Sitokrom ini mampu mengoksidasi xenobiotik untuk memberikan fasilitas ekskresinya. Beberapa obat banyak yang dinonaktifkan oleh sitokrom P450 dan beberapa ada yang dapat diaktifkan oleh P450. Inhibitor enzim ini mirip seperti jus *grape fruit* yang dapat memberikan pengaruh metabolisme obat serta dikontaindikasikan (Pires *et al.*, 2015). Dari hasil prediksi di atas, semua senyawa pada *Zingiber aromaticum* tidak memiliki penghambatan pada sitokrom P450 *isoform* CYP2D6 dan *isoform* CYP3A4.

Dalam memprediksi proses ekskresi dilakukan dengan parameter tetapan *Total Clearance* (CL_{tot}) dan *Renal Organic Cation Transporter 2* (OCT2). CL_{tot} adalah kombinasi antara *hepatic clearance* (metabolisme di hati dan empedu) dan *renal clearance* (ekresi melalui ginjal). CL_{tot} terkait dengan bioavailabilitas dan sangat penting untuk menentukan laju pemberian dosis untuk mencapai konsentrasi *steady-state* (Pires *et al.*, 2015). Dari nilai CL_{tot} ini dapat diprediksi



kecepatan suatu senyawa untuk melakukan ekskresi. Senyawa *isokaempferide*, *(-)-beta-Sitosterol*, *afzelin*, dan *Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)* memiliki nilai total *clearance* lebih rendah dari pada ciprofloxacin. Sedangkan sepuluh senyawa lainnya memiliki nilai total *clearance* yang lebih tinggi dari ciprofloxacin. OCT2 adalah transporter serapan ginjal yang memainkan peran penting dalam disposisi dan pembersihan obat-obatan dan senyawa endogen. Substrat OCT2 berpotensi memberikan interaksi yang merugikan bila diberikan bersama-sama dengan inhibitor OCT2 (Pires *et al.*, 2015). Semua senyawa tidak mempengaruhi substrat OCT2 sehingga diprediksi bahwa senyawa tersebut bukan merupakan substrat OCT2.

Prediksi Sifat Toksisitas

Tujuan prediksi toksisitas ini untuk mengetahui toksisitas serta resiko yang mungkin ditimbulkan dari senyawa yang dapat berdampak buruk bagi tubuh manusia. Prediksi toksisitas ini menggunakan parameter LD50, kelas toksisitas, *Ames Toxicity* dan *Hepatotoxicity*. Hasil prediksi toksisitas dari senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloxacin dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat Toksisitas.

No.	Senyawa	Toksisitas			Kelas Toksisitas*
		LD ₅₀ (m/kg)*	Ames Toxicity**	Hepatotoxicity**	
1	<i>Isokaempferide</i>	3.919	No	No	5
2	<i>(S)-6-Gingerol</i>	250	No	No	3
3	<i>(-)-beta-Sitosterol</i>	890	No	No	4
4	<i>Afzelin</i>	5.000	No	No	5
5	<i>Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)</i>	5.000	No	No	5
6	<i>Zerumbone</i>	4.590	No	No	5
7	<i>3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol</i>	8.000	No	No	6
8	<i>Tricyclohumuladiol</i>	7.200	No	No	6
9	<i>trans-10-Shogaol</i>	687	No	No	4
10	<i>trans-6-Shogaol</i>	687	No	No	4
11	<i>Zerumbone epoxide</i>	5.000	No	No	5
12	<i>(S)-10-Gingerol</i>	250	No	No	3
13	<i>(S)-8-Gingerol</i>	250	No	No	3
14	<i>2,9-Humuladien-6-ol-8-one</i>	5.010	No	No	6
15	<i>Ciprofloxacin</i> (Kontrol)	2.000	No	Yes	4

Keterangan:

(*) Menggunakan *Protox Online Tool*.

(**) Menggunakan *pkCSM Online Tool*.

Parameter toksisitas yaitu *Ames Toxicity* merupakan metode yang banyak digunakan untuk menilai potensi mutagenik suatu senyawa menggunakan bakteri. Hasil positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik sehingga dapat bertindak sebagai karsinogen (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil prediksi di atas, semua senyawa uji dan obat pembanding ciprofloxacin tidak bersifat mutagen secara *in silico*. Uji hepatotoxicity adalah suatu uji untuk mengetahui ada tidaknya potensi obat yang dapat menginduksi kerusakan pada hati (Pires *et al.*, 2015). Dari hasil prediksi di atas dapat dilihat bahwa semua senyawa aktif dalam



Zingiber aromaticum tidak bersifat toksik terhadap hepar. Akan tetapi, obat perbandingan ciprofloxacin bersifat toksik terhadap hepar.

Senyawa yang berada di kelas 4 (*-*)-*beta*-Sitosterol, *trans*-10-Shogaol, dan *trans*-6-Shogaol), kelas 5 (*isokaempferide*, *afzelin*, *kaempferol* 3-(3''-*acetyl*rhannoside), *zerumbone*, dan *zerumbone epoxide*) dan kelas 6 (3-*O-beta-D-Glucopyranosyl* sitosterol, *tricyclohumuladiol*, dan *2,9-Humuladien-6-ol-8-one*) relatif lebih aman, tidak bersifat mutagen serta tidak bersifat toksis terhadap hepar. Artinya senyawa tersebut memiliki tingkat toksisitas yang lebih aman dibandingkan dengan obat perbandingan yaitu ciprofloxacin. Sedangkan senyawa yang berada di kelas toksisitas 3 ((*S*)-6-*Gingerol*, (*S*)-10-*Gingerol*, dan (*S*)-8-*Gingerol*) menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak lebih baik daripada perbandingan ciprofloxacin.

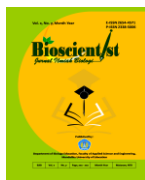
Molecular Docking Ligan Senyawa Uji dengan Protein DNA Gyrase Sub Unit B

Hasil *molecular docking* berupa *binding affinity* serta nilai RMSD L.B dan RMSD U.B dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Molecular Docking Senyawa Uji dan Obat Perbandingan pada Reseptor 6J90.

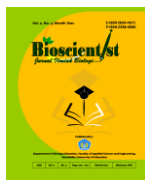
No.	Ligan	Konformasi	Binding Affinity (kcal/mol)	Dist. from Best Mode	
				rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	<i>Isokaempferide</i>	1	-8.1	0.000	0.000
		2	-7.8	11.626	12.884
		3	-7.5	11.151	14.419
		4	-7.5	13.142	15.922
		5	-7.4	12.438	13.643
		6	-7.1	12.248	13.627
		7	-7.1	10.202	15.247
		8	-7.1	10.269	12.931
		9	-6.9	19.547	22.204
2	(S)-6- <i>Gingerol</i>	1	-7.6	0.000	0.000
		2	-7.0	6.632	11.483
		3	-6.7	28.768	33.308
		4	-6.7	11.611	14.351
		5	-6.6	1.281	1.786
		6	-6.5	12.439	14.273
		7	-6.4	20.844	22.244
		8	-6.3	3.303	4.993
		9	-6.2	20.726	22.612
3	(-)- <i>beta</i> -Sitosterol	1	-9.0	0.000	0.000
		2	-9.0	3.285	9.802
		3	-8.5	3.350	10.102
		4	-8.5	1.513	2.169
		5	-8.1	25.944	27.440
		6	-7.3	25.756	28.110
		7	-7.2	8.985	11.660
		8	-7.1	3.860	11.181
		9	-6.8	2.259	3.202
4	<i>Afzelin</i>	1	-9.4	0.000	0.000
		2	-9.2	13.132	14.818
		3	-8.5	9.194	12.469
		4	-8.5	21.575	22.869





No.	Ligan	Konformasi	Binding Affinity (kcal/mol)	Dist. from Best Mode	
				rmsd l.b.	rmsd u.b.
5	<i>Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)</i>	5	-8.3	4.223	8.287
		6	-8.1	1.888	5.393
		7	-8.0	12.345	14.873
		8	-8.0	21.152	23.624
		9	-8.0	10.745	12.875
		1	-9.3	0.000	0.000
		2	-8.7	4.385	8.374
		3	-8.6	4.649	8.655
		4	-8.5	11.903	13.459
		5	-8.2	21.709	24.421
		6	-8.2	21.297	23.674
		7	-8.2	31.672	34.702
		8	-8.1	36.023	39.307
		9	-8.0	8.639	12.080
		1	-6.1	0.000	0.000
		2	-5.7	1.011	4.052
6	<i>Zerumbone</i>	3	-5.6	31.674	33.058
		4	-5.5	25.513	26.945
		5	-5.3	30.898	32.190
		6	-5.2	23.947	25.627
		7	-5.1	52.840	54.290
		8	-5.0	1.453	2.083
		9	-5.0	27.908	29.236
		1	-9.3	0.000	0.000
		2	-9.3	22.208	24.698
		3	-8.8	24.083	28.146
		4	-8.7	21.720	25.769
		5	-8.7	18.033	21.762
		6	-8.4	18.176	22.336
		7	-8.4	4.106	6.149
		8	-8.3	5.274	12.574
		9	-8.3	30.131	33.298
8	<i>Tricyclohumuladiol</i>	1	-6.5	0.000	0.000
		2	-6.1	1.941	4.413
		3	-6.1	1.278	4.135
		4	-5.8	23.199	24.820
		5	-5.6	1.580	4.262
		6	-5.5	29.992	31.424
		7	-5.4	26.419	27.738
		8	-5.3	29.800	32.023
		9	-5.2	33.472	35.161
		1	-7.7	0.000	0.000
		2	-7.0	31.699	33.273
		3	-6.8	21.378	24.799
		4	-6.7	3.464	5.448
		5	-6.7	23.720	27.095
		6	-6.7	4.649	6.372
		7	-6.6	32.237	34.019
9	<i>trans-10-Shogaol</i>	8	-6.2	6.630	9.876
		9	-6.1	28.921	32.462
		1	-6.4	0.000	0.000
		2	-5.9	1.628	4.543
10	<i>trans-6-Shogaol</i>				





No.	Ligan	Konformasi	Binding Affinity (kcal/mol)	Dist. from Best Mode	
				rmsd l.b.	rmsd u.b.
		3	-5.9	27.652	29.787
		4	-5.8	2.663	4.967
		5	-5.8	2.153	4.817
		6	-5.7	26.574	28.917
		7	-5.7	15.802	20.010
		8	-5.3	51.438	53.692
		9	-5.3	15.741	18.967
11	Zerumbone epoxide	1	-6.1	0.000	0.000
		2	-6.0	24.532	25.741
		3	-5.7	24.680	26.157
		4	-5.5	1.454	5.158
		5	-5.5	31.479	34.049
		6	-5.5	4.875	7.889
		7	-5.4	2.602	5.069
		8	-5.2	24.278	26.034
		9	-5.2	24.808	27.152
12	(S)-10-Gingerol	1	-7.1	0.000	0.000
		2	-6.9	3.760	7.116
		3	-6.8	26.769	28.766
		4	-6.3	22.465	25.446
		5	-6.1	25.011	27.819
		6	-6.0	22.834	25.355
		7	-6.0	26.944	29.647
		8	-5.8	2.808	6.578
		9	-5.7	26.431	28.751
13	(S)-8-Gingerol	1	-7.6	0.000	0.000
		2	-7.6	27.099	32.151
		3	-7.3	26.686	31.755
		4	-7.2	2.806	11.944
		5	-7.1	3.418	11.792
		6	-6.8	10.373	14.526
		7	-6.8	24.865	26.243
		8	-6.8	2.165	3.572
		9	-6.7	10.521	14.319
14	2,9-Humuladien-6-ol-8-one	1	-6.3	0.000	0.000
		2	-6.2	1.912	4.559
		3	-5.9	24.146	25.293
		4	-5.7	1.618	4.460
		5	-5.7	2.434	5.359
		6	-5.6	25.525	26.908
		7	-5.5	28.613	29.868
		8	-5.4	24.075	25.377
		9	-5.3	16.499	18.339
15	Ciprofloxacin (Kontrol)	1	-8.0	0.000	0.000
		2	-7.6	19.932	21.16
		3	-7.4	1.693	2.473
		4	-7.3	3.259	6.945
		5	-7.3	19.634	20.779
		6	-7.1	19.233	20.872
		7	-7.0	29.242	31.225
		8	-6.9	24.752	25.544
		9	-6.7	18.961	20.323

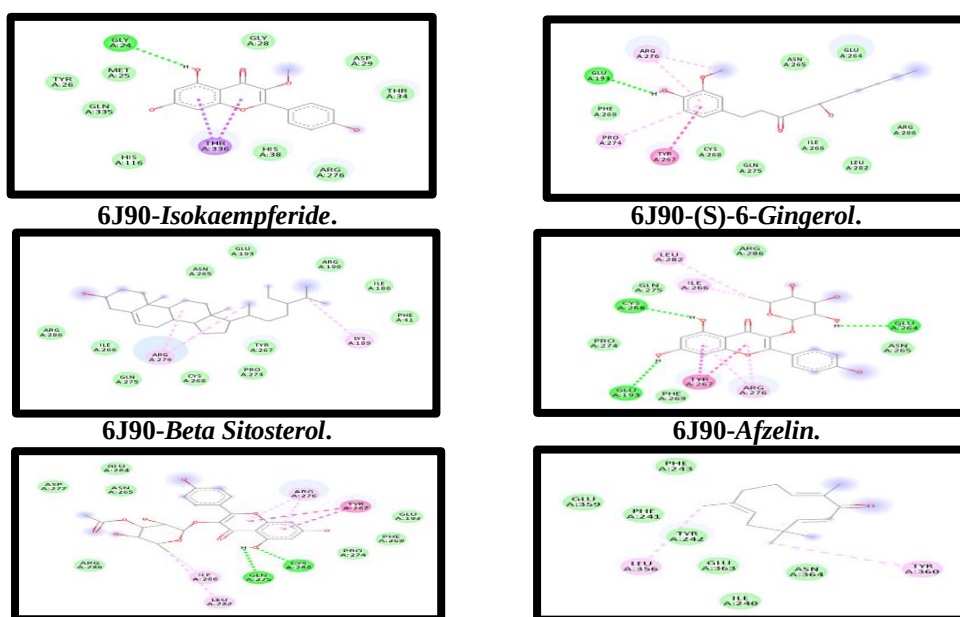


Binding affinity merupakan suatu ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor yang ditentukan. Semakin rendah nilainya, maka semakin tinggi afinitas antara reseptor dan ligan, dan sebaliknya, semakin tinggi nilainya, maka semakin rendah afinitas antara reseptor (Saputri *et al.*, 2016). Ligan senyawa uji yang memiliki nilai *binding affinity* lebih baik dari ciprofloxacin adalah *isokaempferide*, *(-)-beta-Sitosterol*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3'-acetylramnoside)*, dan *3-O-beta-D-Glucopyranosyl* dengan nilai *binding affinity* berurutan yaitu -8,1 kcal/mol, -9,0 kcal/mol, -9,4 kcal/mol, -9,3 kcal/mol dan -9,3 kcal/mol. Sementara itu, nilai *binding affinity* dari ciprofloxacin adalah -8,0 kcal/mol. Ligan terbaik adalah ligan-ligan yang memiliki nilai *binding affinity* paling negatif (Faqih *et al.*, 2019).

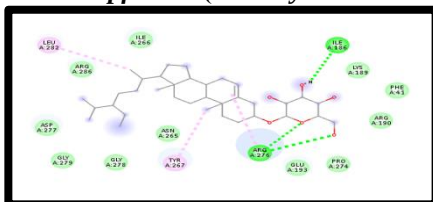
Nilai RMSD yang di dapat ada dua yakni, RMSD *lower bound* (RMSD lb.), dan RMSD *upper bound* (RMSD ub.). Nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah < 3 tetapi optimal jika < 2 , apabila semakin mendekati 0 maka nilai kesejajaran semakin baik (Listyani *et al.*, 2018). Berdasarkan teori tersebut, maka ditemukan bahwa tidak semua ligan dengan pose interaksi antara ligan-reseptor tersebut dikatakan valid. Ligan yang berinteraksi baik dalam pose valid ditemukan pada ligan senyawa uji (S)-6-Gingerol, *(-)-beta-Sitosterol*, dan *zerumbone* berturut-turut sebesar -6,6 kcal/mol, -8,5 kcal/mol, dan -5,0 kcal/mol. Sementara pose valid pada ligan obat pembanding ciprofloxacin didapatkan sebesar -7,4 kcal/mol. Dari hasil tersebut, dapat diprediksi bahwa senyawa uji *(-)-beta-Sitosterol* memiliki kemampuan lebih baik daripada ciprofloxacin untuk menghambat perlekatan bakteri ke reseptor 6J90.

Interaksi Ligan dan Asam Amino

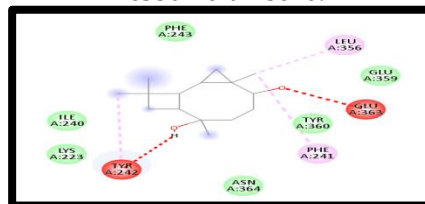
Interaksi ligan dengan asam amino dapat terjadi di area *binding site* protein. Visualisasi 2D interaksi antara senyawa uji dan ciprofloxacin dengan reseptor 6J90 dapat dilihat pada Gambar 2.



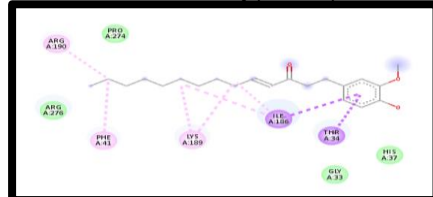
6J90-Kaempferol 3-(3"-acetylramnoside).



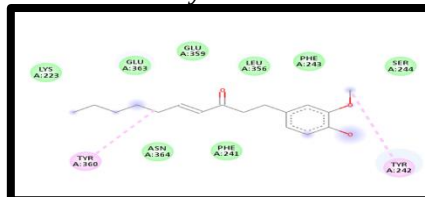
6J90-Zerumbone.



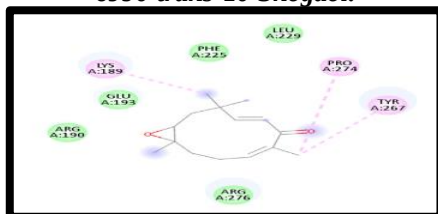
6J90-3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol.



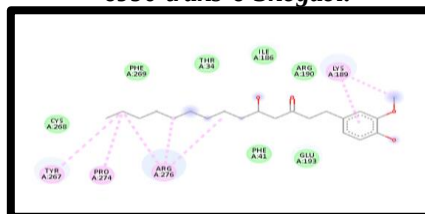
6J90-Tricyclohumuladiol.



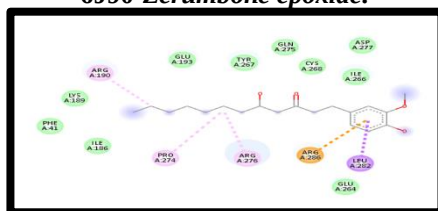
6J90-trans-10-Shogaol.



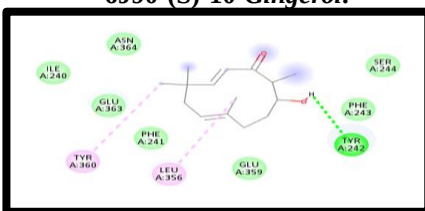
6J90-trans-6-Shogaol.



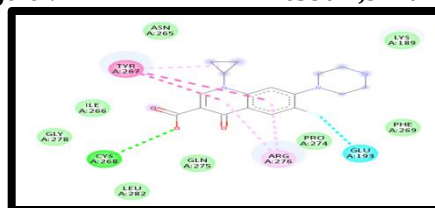
6J90-Zerumbone epoxide.



6J90-(S)-10-Gingerol.



6J90-(S)-8-Gingerol.



6J90-2,9-Humuladien-6-ol-8-one.

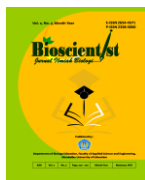
6J90-Ciprofloxacin.

Gambar 2. Interaksi Ligan Senyawa Uji dan Obat Pembanding dengan Reseptor 6J90.

Hasil interaksi asam amino senyawa uji dengan reseptor DNA Gyrase (6J90) ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Interaksi Asam Amino Senyawa Uji pada Reseptor 6J90.

No.	Nama Senyawa	Interaksi Asam Amino
1	Isokaempferide	Ikatan Hidrogen Konvensional: GLY 24 Ikatan Van der Waals: MET 25, TYR 26, GLY 28, ASP 29, THR 34, HIS 38, HIS 116, ARG 276, GLN 335



No.	Nama Senyawa	Interaksi Asam Amino
2	(S)-6-Gingerol	Ikatan Pi-Sigma: THR 336 Ikatan Hidrogen Konvensional: GLU 193 Ikatan Van der Waals: GLU 264, ASN 265*, ILE 266*, CYS 268, PHE 269*, GLN 275*, LEU 282*, ARG 286 Ikatan Pi-Pi T-Shaped: TYR 267 Ikatan Hidrofobik Alkyl: PRO 274 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: ARG 276*
3	(-)-beta-Sitosterol	Ikatan Van der Waals: PHE 41, ILE 186, ARG 190, GLU 193, ASN 265*, ILE 266*, TYR 267, CYS 268, PRO 274*, GLN 275*, ARG 286 Ikatan Hidrofobik Alkyl: LYS 189, ARG 276 Ikatan Hidrogen Konvensional: GLU 193, GLU 264, CYS 268* Ikatan Van der Waals: ASN 265*, PHE 269*, PRO 274*, GLN 275*, ARG 286 Ikatan Pi-Pi T-shaped: TYR 267* Ikatan Hidrofobik Alkyl: LEU 282 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: ILE 266, ARG 276*
4	Afzelin	Ikatan Hidrogen Konvensional: CYS 268* , GLN 275 Ikatan Van der Waals: ASN 265*, PHE 269*, PRO 274*, GLN 275*, ARG 286 Ikatan Pi-Pi T-shaped: TYR 267* Ikatan Hidrofobik Alkyl: LEU 282 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: ILE 266, ARG 276*
5	Kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)	Ikatan Hidrogen Konvensional: CYS 268* , GLN 275 Ikatan Van der Waals: GLU 193, PHE 269*, PRO 274*, ARG 286 Ikatan Pi-Pi T-Shaped: TYR 267* Ikatan Hidrofobik Alkyl: LEU 282 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: ILE 266, ARG 276*
6	Zerumbone	Ikatan Van der Waals: ILE 240, PHE 241, TYR 242, PHE 243, GLU 359, GLU 363, ASN 364 Ikatan Hidrofobik Alkyl: TYR 360 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: LEU 356 Ikatan Hidrogen Konvensional: ILE 186, ARG 276 Ikatan Van der Waals: PHE 41, LYS 189*, ARG 190, GLU 193, ASN 265*, ILE 266*, PRO 274*, ASP 277, GLY 278*, GLY 279, ARG 286 Ikatan Hidrofobik Alkyl: LEU 282 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: TYR 267
7	3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol	Ikatan Van der Waals: LYS 223, ILE 240, PHE 243, GLU 359, TYR 360, ASN 364 Ikatan Unfavorable Donor-Donor: GLU 363 Ikatan Unfavorable Acceptor-Acceptor: TYR 242 Ikatan Hidrofobik Alkyl: LEU 356 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: PHE 241
8	Tricyclohumuladiol	Ikatan Van der Waals: GLY 33, HIS 37, PRO 274*, ARG 276 Ikatan Pi-Sigma: THR 34, ILE 186 Ikatan Hidrofobik Alkyl: ARG 190 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: PHE 41, LYS 189
9	trans-10-Shogaol	Ikatan Van der Waals: LYS 223, PHE 241, PHE 243, SER 244, LEU 356, GLU 359, GLU 363, ASN 364 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: TYR 242, TYR 360
10	trans-6-Shogaol	Ikatan Van der Waals: ARG 190, GLU 193, PHE 225, LEU 229, ARG 276
11	Zerumbone epoxide	





No.	Nama Senyawa	Interaksi Asam Amino
12	(S)-10-Gingerol	Ikatan Hidrofobik Alkyl: PRO 274 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: LYS 189, TYR 267 Ikatan Van der Waals: THR 34, PHE 41, ILE 186, ARG 190, GLU 193, CYS 268*, PHE 269* Ikatan Hidrofobik Alkyl: LYS 189 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: TYR 267, PRO 274, ARG 276*
13	(S)-8-Gingerol	Ikatan Van der Waals: PHE 41, ILE 186, LYS 189*, GLU 193, GLU 264, ILE 266*, TYR 267, CYS 268*, GLN 275*, ASP 277 Ikatan Pi-Cation: ARG 286 Ikatan Pi-Sigma: LEU 282 Ikatan Hidrofobik Alkyl: ARG 190, PRO 274, ARG 276
14	2,9-Humuladien-6-ol-8-one	Ikatan Hidrogen Konvensional: TYR 242 Ikatan Van der Waals: ILE 240, PHE 241, PHE 243, SER 244, GLU 359, GLU 363, ASN 364 Ikatan Hidrofobik Alkyl: TYR 360 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: LEU 356
15	Ciprofloxacin (kontrol)	Ikatan Hidrogen Konvensional: CYS 268 Ikatan Van der Waals: LYS 189, ASN 265, ILE 266, PHE 269, PRO 274, GLN 275, GLY 278, LEU 282 Ikatan Hidrogen (Fluorine): GLU 193 Ikatan Pi-Pi T-shaped: TYR 267 Ikatan Hidrofobik Pi-Alkyl: ARG 276

(*): Residu Asam Amino yang Sama dengan Kontrol Ciprofloxacin.

Interaksi residu asam amino yang sama dengan senyawa pembanding atau *native ligand* dapat dikatakan memiliki kemampuan aktivitas biologis yang sama dengan senyawa pembanding atau *native ligand* tersebut (Prasetiawati *et al.*, 2021). Senyawa uji yang memiliki ikatan yang sama dengan obat pembanding yakni ciprofloxacin pada protein CYS 268 adalah *afzelin* dan *kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)*, sehingga diprediksi bahwa kedua senyawa tersebut memiliki mekanisme kerja yang sama dengan ciprofloxacin. Kedua senyawa tersebut bersama ciprofloxacin sama-sama membentuk interaksi dengan ikatan hidrogen konvensional. Senyawa aktif dapat dikatakan mempunyai ikatan yang kuat dengan reseptor target jika memiliki ikatan kuat melalui ikatan hidrogen dan dapat berikatan pada sisi aktif dengan salah satu residu asam amino yang sama (Wibisono & Martino, 2023).

SIMPULAN

Semua senyawa aktif *Zingiber aromaticum* memenuhi lima hukum lipinski sehingga dikatakan dapat dijadikan sebagai kandidat obat. Senyawa yang memiliki profil farmakokinetik paling baik dibandingkan ciprofloxacin adalah *zerumbone*. Senyawa (-)-*beta*-Sitosterol, *trans*-10-Shogaol, *trans*-6-Shogaol, *isokaempferide*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)*, *zerumbone*, *zerumbone epoxide*, 3-O-*beta*-D-Glucopyranosyl sitosterol, *tricyclohumuladiol*, dan 2,9-Humuladien-6-ol-8-one relatif lebih aman, tidak bersifat mutagen serta





tidak bersifat toksis terhadap hepar karena senyawa tersebut memiliki tingkat toksisitas yang lebih aman dibandingkan dengan obat pembanding yaitu ciprofloxacin. Senyawa uji yang memiliki nilai *binding affinity* lebih baik dari ciprofloxacin adalah *isokaempferide*, *(-)-beta-Sitosterol*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3'-acetylramnoside)*, dan *3-O-beta-D-Glucopyranosyl* dengan nilai *binding affinity* berurutan yaitu -8,1 kcal/mol, -9,0 kcal/mol, -9,4 kcal/mol, -9,3 kcal/mol dan -9,3 kcal/mol. Senyawa uji yang paling valid dibandingkan ciprofloxacin dalam pose tertentu adalah *(-)-beta-Sitosterol* dengan RMSD l.b 1,513 dan RMSD u.b 2,169. Berbeda dengan ciprofloxacin yang memiliki *binding affinity* -7,4 dengan RMSD l.b 1,693 dan RMSD u.b 2,437.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi senyawa aktif *Zingiber aromaticum* sebagai kandidat obat demam tifoid dalam menghambat *Salmonella typhi* secara *in vitro* atau *in vivo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan rasa syukur kepada Allah SWT, yang telah memberikan kemudahan dalam menyelesaikan penelitian ini. Tak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, keluarga, dan teman seperjuangan yang telah memberikan dukungan berupa doa serta motivasi. Penulis juga berterima kasih kepada dosen pembimbing yaitu Diana Hernawati, S.Pd., M.Pd., dan Rinaldi Rizal Putra, S.Pd., M.Sc., yang turut memberikan arahan serta bimbingan selama pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

- Alba, S., Bakker, M.I., Hatta, M., Scheelbeek, P.F.D., Dwiyantri, R., Usman, R., Sultan, A.R., Sabir, M., Tandirogang, N., Amir, M., Yasir, Y., Pastoor, R., Beers, S.V., and Smits, H.L. (2016). Risk Factors of Typhoid Infection in the Indonesian Archipelago. *PLoS One*, 11(6), 1-14.
- Batubara, I., Wahyuni, W.T., and Susanta, M. (2016). Antibacterial Activity of *Zingiberaceae* Leaves Essential Oils Against *Streptococcus Mutans* and Teeth-Biofilm Degradation. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 7(4), 111-116.
- Chander, S., Tang, C.R., Al-Maqtari, H.M., Jamalis, J., Penta, A., Hadda, T.B., Sirat, H.M., Zheng, Y.T., and Sankaranarayanan, M. (2017). Synthesis and Study of Anti - HIV - 1 RT Activity of 5 - benzoyl - 4-methyl - 1,3,4,5-tetrahydro - 2H - 1,5 - benzodiazepin - 2 - one Derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 72(1), 74-79.
- Fan, J., Fu, A., and Zhang, L. (2019). Progress in Molecular Docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83-89.
- Faqih, K., Yahmin, dan Suharti. (2019). *Skrining* Turunan Flavonoid sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya menggunakan *Molecular Docking*. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia dan Terapannya*, 3(1), 34-44.





- Gu, J., Gui, Y., Chen, L., Yuan, G., Lu, H.Z., and Xu, X. (2013). Use of Natural Products as Chemical Library for Drug Discovery and Network Pharmacology. *PLoS ONE*, 8(4), 1-10.
- Handayani, N., Wartono, W., dan Wijaya, N. (2012). Isolasi, Identifikasi Komponen dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Lempuyang Wangi (*Zingiber aromaticum* Val.). *Molekul*, 7(2), 88-94.
- Khaerunnisa, S., Suhartati, dan Awaluddin, R. (2020). *Penelitian In Silico untuk Pemula*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Kurniati, Y., Hernawati, D., dan Putra, R.R. (2022). Etnobotani Tanaman Pangan di Desa Cigedug Kabupaten Garut. *SAINTIFIK: Jurnal Matematika, Sains, dan Pembelajarannya*, 8(2), 151-158.
- Levani, Y., dan Prastya, A.D. (2020). Demam Tifoid: Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi dan Pandangan dalam Islam. *Al-Iqra Medical Journal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*, 3(1), 10-16.
- Lim, M. A., and Pranata, R. (2020). The Insidious Threat of Jamu and Unregulated Traditional Medicines in the Covid-19 Era. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 895-896.
- Listyani, T.A., Herowati, R., dan Djali, A.D. (2019). Analisis *Docking* Molekuler Senyawa Derivat *Phthalimide* sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 *Reverse Transcriptase*. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 123-134.
- Marchello, C.S., Birkhold, M., and Crump, J.A. (2020). Complications and Mortality of Typhoid Fever: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, 81(6), 902-910.
- Masadeh, M.M., Alzoubi, K.H., Khabour, O.F., and Al-Azzam, S.I. (2015). Ciprofloxacin-Induced Antibacterial Activity Is Attenuated by Phosphodiesterase Inhibitors. *Current Therapeutic Research*, 77(1), 14-17.
- Milligan, R., Paul, M., Richardson, M., and Neuberger, A. (2018). *Vaccines for Preventing Typhoid Fever*. Unchanged: Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Mutai, W.C., Muigai, A.W.T., Waiyaki, P., and Kariuki, S. (2018). Multi-Drug Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Isolates with Reduced Susceptibility to Ciprofloxacin in Kenya. *BMC Microbiology*, 18(1), 4-8.
- Ningsih, I.Y. (2016). Studi Etnofarmasi Penggunaan Tumbuhan Obat oleh Suku Tengger di Kabupaten Lumajang dan Malang, Jawa Timur. *Pharmacy*, 13(1), 10-20.
- Nur, A.V., Slamet, Rizqi, I.I., and Salsabila, S.F. (2022). Molecular Docking Metabolit Sekunder Buah Buas-Buas (*Premna pubescens* Blume) sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis: Pendekatan *In-Silico*. *INPHARMED Journal*, 6(2), 73-81.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L., and Ascher, D.B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic Properties Using Graph-Based Signatures. *Jurnal of Medicinal Chemistry*, 58(1), 4066-4072.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., dan Rahmawati. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth





- Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *IJPST: Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20.
- Raini, M. (2016). Antibiotik Golongan Fluorokuinolon: Manfaat dan Kerugian. *Media Litbangkes*, 26(3), 163-174.
- Ruswanto. (2015). *Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide pada Mycobacterium tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)*. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135-141.
- Saputri, K.E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., dan Santoso, B. (2016). *Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina*. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16-20.
- Suherti, R., Rahma, A.S., and Trisnawaty. (2022). Overview of the Factors Affecting the Length of Treatment for Patients with Typhoid Fever in Children at Dr. Tadjuddin Chalid Hospital Makassar in 2018. *Community Medicine & Education Journal*, 3(2), 223-227.
- Ugochukwu, A.I., Amu, O.C., and Nzegwu, M.A. (2013). Ileal Perforation Due to Typhoid Fever - Review of Operative Management and Outcome in an Urban Centre in Nigeria. *International Journal of Surgery*, 11(3), 218-222.
- Wibisono, N., dan Martino, Y.A. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris*) melalui Studi *In Silico* dan Prediksi Profil Farmakokinetika. *e-Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 8(2), 59-64.
- Widyowati, R., and Agil, M. (2018). Chemical Constituents and Bioactivities of Several Indonesian Plants Typically Used in Jamu. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66(5), 506-518.
- World Health Organization. (2018). *Monitoring Progress on Universal Health Coverage and the Health-related Sustainable Development Goals in the South-East Asia Region*. Asia: World Health Organization.
- Zaidi, M.B., Romero, M.A., Campos, F.D., Ruiz, J.C., Gonzalez, M.E., Piste, I. M., Magaña, C.P., and Gamboa, M. (2018). Typhoid Fever Outbreak with Severe Complication in Yucatan, Mexico. *The Lancet Global Health*, 6(10), 1062-1063.

