

Analisa Molecular Docking Rimpang *Zingiber officinale* var. amarum untuk Menghambat Inflamasi Jalur COX-2 dan 5-LOX pada Osteoarthritis

Shafa Salsabila Rosa, Denis Mery Mirza, Erna Sulistyowati*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif sendi dengan karakteristik degradasi kartilago artikular, pembentukan osteofit, dan peradangan sinovial kronik. Pada kondisi OA terjadi kerusakan sel kondrosit sehingga memicu terjadinya proses inflamasi melalui jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan 5-lipooksigenase (5-LOX) yang menyebabkan nyeri hingga penurunan fungsional. Saat ini OAINS masih menjadi terapi populer untuk OA, namun dalam penggunaan jangka panjang akan menyebabkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal dan ginjal. Sehingga perlu adanya inovasi terapi OA. FAO melaporkan Indonesia menduduki peringkat keempat penghasil rempah terbanyak di dunia. *Zingiber officinale* var. amarum merupakan rempah asli Indonesia. Penelitian ini bertujuan memprediksi senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. amarum yang dapat menghambat COX-2 dan 5-LOX secara selektif sebagai antiinflamasi pada OA.

Metode: Penelitian ini menggunakan 20 ligan uji dari senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. amarum yang di docking-kan dengan dua protein yaitu 5IKR (*The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2*) dan 6N2W (*The structure of Stable-5-Lipoxygenase bound to NDGA*) menggunakan aplikasi PyRX 0.8 kemudian hasilnya divisualisasikan dengan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa dari 20 senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. amarum, senyawa 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-dehydroshogaol, 6-gingerdiol, 6-paradol, 6-shogaol, 10-gingerol, farnesol, gingerdiol, gingerdione dapat berinteraksi terhadap sisi aktif 5IKR melalui ikatan hidrogen Tyr-385. Hal ini menunjukkan senyawa tersebut memiliki aktivitas dapat menghambat COX-2 serta senyawa 6-shogaol, gingerdione, perillene teridentifikasi memiliki interaksi terhadap 6N2W melalui ikatan hidrogen His-600.

Simpulan: Interaksi yang terjadi dari kompleks senyawa *Z. officinale* var. amarum terhadap 5IKR dan 6N2W dapat memberikan efek penghambatan terhadap COX-2 dan 5-LOX.

Kata Kunci: 5-LOX, antiinflamasi, COX-2, molecular docking, osteoarthritis, *Z. officinale* var. amarum

*Penulis korespondensi: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144. Telp. (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

Molecular Docking Analysis of *Zingiber officinale* var. amarum Rhizome to Inhibit Inflammatory COX-2 and 5-LOX Pathways in Osteoarthritis

Shafa Salsabila Rosa, Denis Mery Mirza, Erna Sulistyowati*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease with characteristics of articular cartilage degradation, osteophyte formation, and chronic synovial inflammation. In OA conditions, chondrocyte cell damage occurs, triggering an inflammatory process through the cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) pathways which cause pain and lead to functional decline. Currently, NSAIDs are still a popular therapy for OA, but in the long term they can cause side effects such as gastrointestinal and kidney disorders. So there is a need for innovation in OA therapy. FAO reports that Indonesia is the fourth largest producer of spices in the world. *Zingiber officinale* var. Amarum is a spice native to Indonesia. This study aims to predict the active compounds from the rhizome of *Z. officinale* var. amarum which can selectively inhibit COX-2 and 5-LOX as an anti-inflammatory in OA.

Method: This study used 20 test ligands from active compounds of *Z. officinale* var. amarum rhizomes that were docked with two proteins, that are 5IKR (*The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2*) and 6N2W (*The structure of Stable-5-Lipoxygenase bound to NDGA*) using PyRX 0.8 application then the results were visualized with the BIOVIA discovery studio 2020 application. The selected active compounds were subjected to physicochemical analysis.

Result: This study shows that of the 20 active compounds of *Z. officinale* var. amarum rhizome, 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-dehydroshogaol, 6-gingerdiol, 6-paradol, 6-shogaol, 10-gingerol, farnesol, gingerdiol, gingerdione compounds can interact with the active side of 5IKR through the Tyr-385 and hydrogen bond. This shows that these compounds have the activity to inhibit COX-2 and the compounds 6-shogaol, gingerdione, perillene were identified to have interaction with 6N2W through His-600 bond.

Conclusion: The interaction of the *Z. officinale* var. amarum compound complex with 5IKR and 6N2W may have an inhibitory effect on COX-2 and 5-LOX.

Keywords: 5-LOX, antiinflammation, COX-2, molecular docking, osteoarthritis, *Z. officinale* var. amarum

*Correspondence author: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Address Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144. Telp. (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) menjadi salah satu penyakit sendi yang paling sering menyebabkan penurunan fungsional hingga terjadi disabilitas jangka panjang¹. OA merupakan penyakit degeneratif sendi yang memiliki karakteristik degradasi kartilago artikular, pembentukan osteofit, dan peradangan sinovial². Berdasarkan laporan data dari Riskesdas 2018 prevalensi OA di Indonesia yaitu 7,30%, dimana kasus tertinggi terjadi pada golongan usia >75 tahun sebanyak 18,95%³.

OA disebabkan oleh multifaktorial, utamanya usia, obesitas, dan trauma sendi⁴. Faktor resiko tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel kondrosit sehingga memicu proses inflamasi melalui jalur asam arakidonat yang kemudian dimetabolisme menjadi COX dan LOX. Pada jalur COX terdapat dua isoform utama yaitu COX-1 dan COX-2. Proses inflamasi yang terjadi pada OA melibatkan peningkatan dari PGE2 yang dihasilkan oleh enzim COX-2 dan peningkatan mediator inflamasi yaitu LTB4 yang dihasilkan oleh enzim 5-LOX⁴. Maka perlu adanya inhibitor COX-2 dan 5-LOX secara selektif untuk menekan inflamasi pada OA.

Strategi terapi utama pada OA adalah untuk meminimalisir rasa nyeri⁵. Saat ini OAINS merupakan terapi terpopuler pada OA. Namun, mekanisme kerja OAINS tidak selektif yaitu dapat menghambat COX-1 dan COX-2. Dimana COX-1 berperan dalam proses fisiologis pembentukan mukosa lambung, pankreas, dan ginjal. Sehingga, konsumsi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal dan gangguan ginjal. Maka penelitian ini berdasarkan tren “*back to nature*” menggunakan tanaman berkhasiat sebagai inhibitor COX-2 dan 5-LOX secara selektif untuk mengurangi efek samping obat⁶.

Sebelumnya Zhang *et al.*, 2022 telah melakukan penelitian terhadap rimpang *Zingiber officinale* var. *rubrum* menunjukkan bahwa senyawa 6-*gingerol* dan 6-*shogaol* yang terkandung memiliki aktivitas antiinflamasi⁷. Berdasarkan penelitian dari Dugasani *et al.*, 2010 10-*gingerol* merupakan senyawa yang paling poten sebagai antiinflamasi dibandingkan dengan jenis *gingerol* lainnya⁸. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tanaka *et al.*, 2015 intensitas 10-*gingerol* pada *Z. officinale* var. *amarum* lebih besar dibandingkan dengan *Z. officinale* var. *Rubrum*⁹. Dimana pada *Z. officinale* var. *amarum* sebesar 140.215.493 sedangkan pada *Z. officinale* var. *amarum*

hanya 31.802.196⁹. FAO 2016 melaporkan Indonesia merupakan penghasil rempah terbesar keempat di seluruh dunia. Rimpang jahe merupakan rempah yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat¹⁰. Maka pada penelitian ini menggunakan rimpang *Z. officinale* var. *amarum* yang merupakan tanaman jahe asli Indonesia dan mengandung minyak atsiri lebih banyak dibandingkan dengan *Z. officinale* var. *officinarum*. Minyak atsiri pada *Z. officinale* var. *amarum* mengandung senyawa aktif seperti 10-*gingerol*, 6-*shogaol*, *zingerone* dapat berpotensi sebagai antiinflamasi¹¹. *Gingerol* dan *shogaol* merupakan senyawa aktif utama pada rimpang *Z. officinale* var. *amarum* yang terdeteksi tidak menghambat COX-1¹².

Berdasarkan dari penjelasan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terhadap rimpang *Z. officinale* var. *amarum* menggunakan metode *molecular docking* sebagai langkah awal dalam penemuan obat antiinflamasi baru pada OA untuk mengetahui senyawa aktif yang diprediksi memiliki aktivitas dapat menghambat COX-2 dan 5-LOX.

METODE PENELITIAN

Preparasi Bahan

Diawali dengan pengunduhan bahan, ligan atau senyawa aktif uji dari rimpang *Z. officinale* var. *amarum* diperoleh dari laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Sedangkan protein target yaitu 5IKR (*The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2*) dan 6N2W (*The structure of Stable-5-Lipoxygenase bound to NDGA*) diunduh dari laman <https://www.rcsb.org/>¹³.

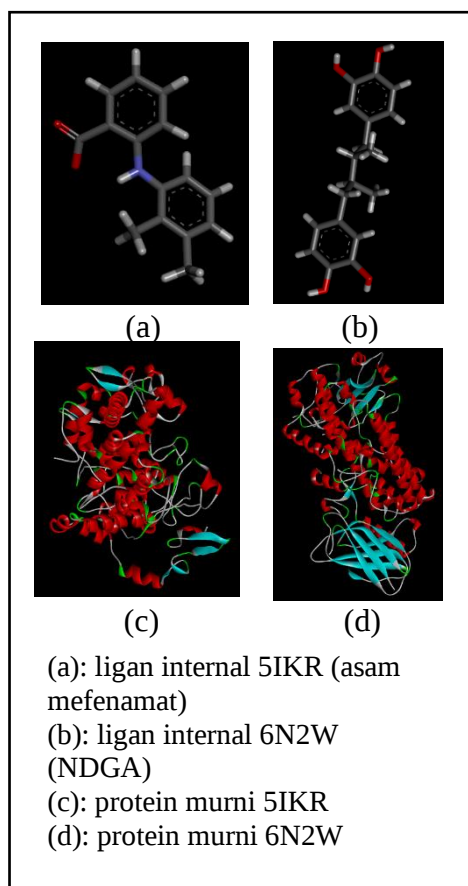
Langkah selanjutnya yaitu dilakukan preparasi menggunakan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020 dengan memisahkan protein target dengan ligan internal dan molekul air. sehingga diperoleh protein murni dan ligan internal yang pada penelitian ini digunakan untuk kontrol negatif (Gambar 1). Kemudian dilakukan validasi internal dengan cara melakukan *re-docking* menggunakan aplikasi PyRx 0.8¹³.

Molecular Docking dan Uji Sifat Fisikokimia

Proses *molecular docking* pada penelitian ini menggunakan Autodock Vina yang telah *plug in* dalam aplikasi PyRx 0.8. Langkah awal dengan menambahkan ligan uji dan protein target yang kemudian mengatur *gridbox* dengan cara manual memaksimalkan terhadap ligan internal. Selanjutnya akan

diperoleh hasil berupa kompleks ligan-reseptor yang kemudian akan divisualisasi menggunakan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020 untuk menganalisa residu asam amino kemudian dibandingkan dengan hasil penambatan validasi internal yang pada penelitian ini digunakan sebagai kontrol negatif⁵. Senyawa yang memiliki kesamaan ikatan asam amino diprediksi memiliki aktivitas yang sama dengan kontrolnya. Selanjutnya, senyawa terpilih akan dilakukan analisis sifat fisikokimia menggunakan laman <http://www.swissadme.ch/>¹³.

HASIL PENELITIAN



Gambar 1. Preparasi bahan

Preparasi Bahan

Protein 5IKR setelah dilakukan preparasi maka akan memperoleh hasil protein murni dan ligan internal yaitu asam mefenamat. Pada protein 6N2W didapatkan protein murni

dan *nordihydroguaiaretic acid* (NDGA). Kemudian protein tersebut dilakukan validasi internal untuk mengetahui kelayakan dilakukan *molecular docking*. Pada 5IKR memperoleh nilai RMSD 1,3Å, sedangkan pada protein 6N2W mendapatkan nilai RMSD 2,1Å. Hal ini menunjukkan protein 5IKR dan 6N2W dapat dikatakan valid sehingga dapat dilakukan proses *docking*, karena parameter validasi internal adalah apabila nilai RMSD menunjukkan $\leq 3\text{\AA}$ ^{14,15}.

Table 1. Hasil validasi internal

Protein	Low Bound	Up Bound	Rata-Rata
5IKR	1,9	7,8	1,3
	0,5	2,4	1,5
	0,3	2,0	1,1
Rata-rata RMSD			1,3
6N2W	1,9	2,7	2,3
	1,5	2,6	2,1
	1,7	2,2	2,0
Rata-rata RMSD			2,1

Molecular Docking

Hasil *docking* protein 5IKR dan 6N2W dengan ligan akan divisualisasikan menggunakan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020 untuk melihat ikatan residu asam amino yang terbentuk¹³. Selanjutnya dilakukan analisis interaksi asam amino pada ligan uji dengan kontrol negatif untuk mendapatkan senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas yang sama dengan kontrolnya¹⁶ (Tabel 2 dan 3).

Berdasarkan hasil *docking* 5IKR terhadap ligan uji diperoleh sembilan senyawa aktif yang memiliki kesamaan ikatan hidrogen asam amino dengan asam mefenamat dengan presentase *1-dehydro-[6]-gingerdione* 55,55%, *6-dehydroshogaol* 55,55%, *6-gingerdione* 44,44%, *6-paradol* 55,55%, *6-shogaol* 44,44%, *10-gingerol* 55,55%, *farnesol* 55,55%, *gingerdione* 55,55%, *gingerdione* 55,55%. Sedangkan pada kompleks 6N2W-ligan uji didapatkan tiga senyawa yang memiliki kesamaan ikatan hidrogen dengan NDGA yaitu dengan presentase *6-shogaol* 66,66%, *gingerdione* 83,33%, *perillene* 33,33%.

Table 2. Hasil *molecular docking* 5IKR

Ligan	Binding Affinity	Ikatan Residu Asam Amino	Kesamaan Residu Asam Amino (%)
Asam mefenamat	-9,1	Hidrogen: Tyr-385, Ser-530 Alkil: Leu-352, Leu-531, Val-523, Tyr-	100

		355, Ala-527, Val-116, Val-349	
6-dehydroshogaol	-8,1	Hidrogen: Ser-530 , Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Val-523, Val-349, Leu-352, Leu-531	55,5
1-dehydro-[6]-gingerdione	-7,7	Hidrogen: Ser-530 , Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Val-523, Val-349, Leu-352, Leu-531	55,5
6-shogaol	-7,7	Hidrogen: Ser-530 Unfavorable donor-donor: Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Val-523, Val-349, Leu-531, Leu-352	44,4
6-paradol	-7,5	Hidrogen: Ser-530 Unfavorable donor-donor: Arg-120 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Val-523, Val-349, Leu-531, Leu-352	55,5
Alpha-zingiberene	-7,4	Alkil: Phe-518, Leu-352 , Leu-359, Leu-531, Val-349, Val-116 , Ala-527, Tyr-355, Trp-387	55,5
Gingerdione	-7,4	Hidrogen: Tyr-355, Ser-530 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Val-349, Val-523, Leu-531, Leu-352	55,5
Sesquiphellandrene	-7,4	Alkil: Leu-359, Leu-384, Leu-531, Leu-352, Val-116, Val-349 , Arg-120, Ala-527 , Trp-387, Tyr-385, Phe-381	55,5
Gingerdiol	-7,2	Hidrogen: Tyr-385 Unfavorable Donor-donor: Tyr-355 Alkil: Val-349 , Leu-359, Leu-352, Leu-531, Ala-527 , Ile-345	55,5
6-gingerdiol	-7,0	Hidrogen: Ser-530 Unfavorable donor-donor: Tyr-355 Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Leu-531, Leu-352, Val-523	44,4
Farnesol	-7,0	Hidrogen: Ser-530 Alkil: Val-116, Val-349 , Arg-120, Leu-359, Leu-352 , Leu-384, Ala-527 , Tyr-385, Trp-387, Phe-381	55,5
Zingerone	-6,8	Hidrogen: Tyr-355, Arg-120 Karbon Hidrogen: Met-522 Pi-Sigma: Leu-352 Alkil: Val-349, Ala-527	22,2
Alpha-terpineol	-6,4	Karbon Hidrogen: Ser-530 Alkil: Leu-352, Ala-527, Val-523, Val-349	44,4
Eugenol	-6,1	Karbon Hidrogen: Val-523 Pi-Sigma: Ala-527, Leu-352 Alkil: Tyr-355, Val-349 Amide Pi Stacked: Gly-349	22,2
Geraniol	-6,0	Karbon Hidrogen: Val-523 Alkil: Phe-381, Tyr-385, Leu-352, Leu-531, Ala-527, Val-349	44,4
Perillene	-6,0	Hidrogen: Tyr-355, Arg-120	22,2

		Pi-Sigma: Ala-527 Alkil: Tyr-385, Trp-387, Leu-352 , Met-522, Phe-518, Val-523	
10-gingerol	-5,9	Hidrogen: Tyr-385 , Tyr-355, Arg-120 Pi-Sigma: Leu-531 Alkil: Val-532 , Val-349 , Leu-352 , Leu-359, Ala-527	55,5
Betha-myrcene	-5,9	Alkil: Tyr-385, Phe-381, Phe-518, Trp-387, Ala-527 , Val-349 , Met-381, Leu-352 , Leu-531	44,4
Camphene	-5,2	Van der waals: Val-349, Val-523 Alkil: Leu-352 , Ala-527 , Tyr-385, Phe-381	22,2
1,8-cineole	-4,5	Hidrogen: Tyr-355, Arg-120 Alkil: Leu-359, Leu-531 , Ala-527 , Val-523 , Val-349 , Val-116	55,5
Isoborneol	-3,3	Alkil: Leu-359, Leu-531 , Val-116 , Val-349 , Arg-120, Tyr-355 , Ala-527	55,5

Tabel 3. Hasil *molecular docking* 6N2W

Ligan	Binding Affinity	Ikatan Residu Asam Amino	Kesamaan Residu Asam Amino (%)
NDGA	-6,9	Hidrogen: His-600 Pi-Pi T-shape: Phe-359, His-372 Alkil: Leu-607, Ala-410, Trp-599	100
1-dehydro-[6]-gingerdione	-6,5	Hidrogen: His-367 Unfavorable Donor-Donor: His-600 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Ala-410 , Ala-603, His-372, Leu-607 , Leu-368, Val-604	50
Gingerdione	-6,4	Hidrogen: His-367, His-600 Unfavorable Donor-Donor: Arg-596 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Ile-406, Val-604, Ala-410 , Ala-603, Leu-607 , His-372, Leu-368	83,3
6-dehydroshogaol	-6,3	Hidrogen: Arg-596 Unfavorable Donor-Donor: His-600 Pi-Sigma: His-372 Pi-Pi T-shape: Phe-359 , Trp-599 Alkil: Ala-410 , Ala-603, Leu-368, Leu-607 , His-367, Val-604	50
6-gingerdiol	-6,3	Hidrogen: Gln-363, His-367 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Leu-368, His-372, Ala-410 , Ile-406	33,3
Gingerdiol	-6,3	Unfavorable Donor-Donor: Gln-363 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Leu-368 , His-372, His-367, Ala-410	50
6-shogaol	-6,1	Hidrogen: Gln-363, His-367, His-600 , Arg-596 Pi-Sigma: His-372 Pi-Pi T-shape: Phe-359 , Trp-599 Alkil: His-432, Leu-414, Leu-368 , Ala-410 , Ala-603	66,6

<i>10-gingerol</i>	-6,1	Hidrogen: Gln-363 Pi Cation: His-367 Alkil: Leu-607 , Leu-368, Ala-410 , Ala-603, Phe-359, Trp-599 , His-600, His-372, Val-604	50
<i>6-paradol</i>	-5,9	Hidrogen: Arg-596, Gln-363, His-367 Pi-Sigma: His-372 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Leu-607 , Leu-368 , Ala-603, Ala-401 , Val-604	66,6
<i>Farnesol</i>	-5,5	Alkil: Ala-603, Trp-599 , His-600, Phe-359, Pro-569	16,6
<i>Zingerone</i>	-5,5	Hidrogen: Gln: 363 Unfavorable Donor-Donor: His-600 Pi-Pi T-shape: Phe-359 Alkil: Val-604, Leu-607 , Ala-603	16,6
<i>1,8-cineole</i>	-5,4	Hidrogen: His-372 Karbon Hidrogen: Asn-407 Alkil: Ala-410 , His-367, Leu-368	16,6
<i>Alpha-terpineol</i>	-5,4	Hidrogen: His-367, Gln-363 Pi-Sigma: His-372 Alkil: Leu-368, Ala-410	16,6
<i>Sesquiphellandrene</i>	-5,3	Alkil: Leu-414, Ala-410 , Leu-368, His-372, His-367	16,6
<i>Alpha-zingiberene</i>	-5,2	Alkil: His: 372, His-367, Leu-368, Ala-410	33,3
<i>Eugenol</i>	-5,1	Pi-Sigma: His-372 Alkil: His-367, Ala-410 , Leu-414, Leu-368	16,6
<i>Geraniol</i>	-4,9	Alkil: Trp-599 , Ala-603, Val-604, His-600, Phe-359	16,6
<i>Isoborneol</i>	-4,9	Hidrogen: Gln: 363 Pi-Sigma: His-367 Alkil: Leu-368	0
<i>Camphene</i>	-4,8	Tidak berikatan	0
<i>Perillene</i>	-4,8	Hidrogen: His-600 Pi-Pi T-shape: Trp-599 , Phe-359 Alkil: Ala-603, Leu-368	33,3
<i>Betha-myrcene</i>	-4,2	Alkil: Phe-359, Pro-569, His-600, Trp-599 , Ala-603	16,6

Keterangan: Asam amino dengan huruf yang di cetak tebal merupakan residu asam amino yang sama dengan kontrol, baris berwarna abu-abu sebagai kontrol sedangkan baris hijau merupakan senyawa aktif terpilih yang memiliki kesamaan ikatan hidrogen dengan kontrol.

Sifat Fisikokimia Senyawa Uji Terpilih

Untuk mengetahui sifat kemiripan senyawa dengan obat, penelitian ini menggunakan hukum lima Lipinski. Hukum ini telah menjadi standar untuk parameter kelayakan sebagai obat oral. Dalam penelitian sebelumnya melaporkan bahwa hanya 12% dari 1.791 obat oral yang tidak menggunakan hukum Lipinski¹⁷.

Semua senyawa terpilih telah memenuhi parameter Lipinski “rule of five” yaitu berat molekul <500 g/mol, nilai Log P <5, jumlah donor ikatan hidrogen <5, jumlah akseptor ikatan hidrogen <10¹⁸ (Tabel 3). Namun, apabila suatu senyawa tidak memenuhi hukum lima Lipinski maka diperkirakan memiliki masalah terkait penyerapan obat secara oral.

Table 3. Analisa sifat fisikokimia

Senyawa	Berat molekul (g/mol)	Log P	H-bond donors	H-bond acceptor
1-dehydro-[6]-gingerdione	290,35	3,45	2	4
6-dehydroshogaol	274,35	3,86	1	3
6-gingerdiol	296,40	3,13	3	4
6-paradol	278,39	3,96	1	3
6-shogaol	276,37	3,76	1	3
10-gingerol	350,49	4,62	2	4
Farnesol	222,37	4,32	1	1
Gingerdiol	296,40	3,13	3	4
Gingerdione	292,37	3,17	1	4
Perillene	150,22	2,84	0	1

PEMBAHASAN

Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* Terhadap 5IKR

Berdasarkan hasil dari *molecular docking* didapatkan hasil bahwa senyawa 6-dehydroshogaol memiliki nilai *binding affinity* lebih rendah diantara semua senyawa uji lain yaitu -8,1. Namun, asam mefenamat masih memiliki *binding affinity* paling rendah yaitu dengan nilai -9,1. Oleh karena itu, 6-dehydroshogaol diprediksi memiliki daya ikat yang lebih stabil dibandingkan dengan senyawa uji lain. Nilai *binding affinity* menyatakan semakin rendah nilainya maka daya ikat suatu senyawa semakin stabil¹³.

Ditinjau berdasarkan kesamaan residu asam aminonya, penelitian ini memperoleh sembilan senyawa uji rimpang *Z. officinale* var. *amarum* yang memiliki sifat agonis terhadap 5IKR. Kesamaan asam amino yang terbentuk pada kompleks ligan-reseptor menunjukkan kemiripan aktivitas. Semakin besar presentase kesamaan residu asam amino maka diprediksi memiliki kesamaan aktivitas yang mirip¹⁵. Oleh karena itu, senyawa 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-dehydroshogaol, 6-gingerdiol, 6-paradol, 6-shogaol, 10-gingerol, farnesol, gingerdiol, gingerdione diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan asam mefenamat namun tidak lebih poten karena senyawa tersebut hanya memiliki kesamaan residu asam amino sebesar 44,44% sampai 55,55%. Hal ini berdasarkan suatu senyawa bersifat agonis apabila memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Tyr-385 dan Ser-530 (Tabel 1 dan 2). Ikatan hidrogen memiliki peran penting dalam ikatan ligan terhadap reseptor karena ikatan hidrogen akan memberikan efek menstabilkan ikatan ligan dengan reseptornya¹⁷.

Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* Terhadap 6N2W

Hasil *molecular docking* yang diperoleh pada protein 6N2W, *gingerdione* diprediksi memiliki daya ikat paling stabil diantara semua senyawa uji lain. Hal ini berdasarkan nilai *binding affinity* yang diperoleh pada *gingerdione* yaitu sebesar -6,4. Namun masih belum teridentifikasi senyawa yang memiliki daya ikat lebih stabil dibandingkan dengan NDGA yang didapatkan hasil nilai *binding affinity* sebesar -6,9. *Binding affinity* menyatakan kemampuan suatu ligan dapat berikatan dengan reseptor. Jadi semakin kecil nilainya maka afinitas ligan-reseptor akan semakin besar.

Ditinjau berdasarkan presentase kesamaan residu asam amino penelitian ini mendapatkan hasil ada tiga senyawa yang teridentifikasi memiliki kesamaan ikatan asam amino dengan NDGA yaitu 6-shogaol, *gingerdione*, dan *perillene*. Senyawa-senyawa tersebut memiliki efek agonis terhadap protein 6N2W karena memiliki interaksi terhadap sisi aktif 6N2W melalui ikatan asam amino yang terbentuk. Diantara ketiga senyawa tersebut *Gingerdione* memiliki presentase kesamaan residu asam amino dengan NDGA sebesar 83,33%, sehingga senyawa ini diprediksi memiliki aktivitas yang mirip dengan NDGA yaitu dapat menghambat 5-LOX sehingga menurunkan produksi dari LTB4 yang merupakan mediator inflamasi yang berperan penting pada OA⁴.

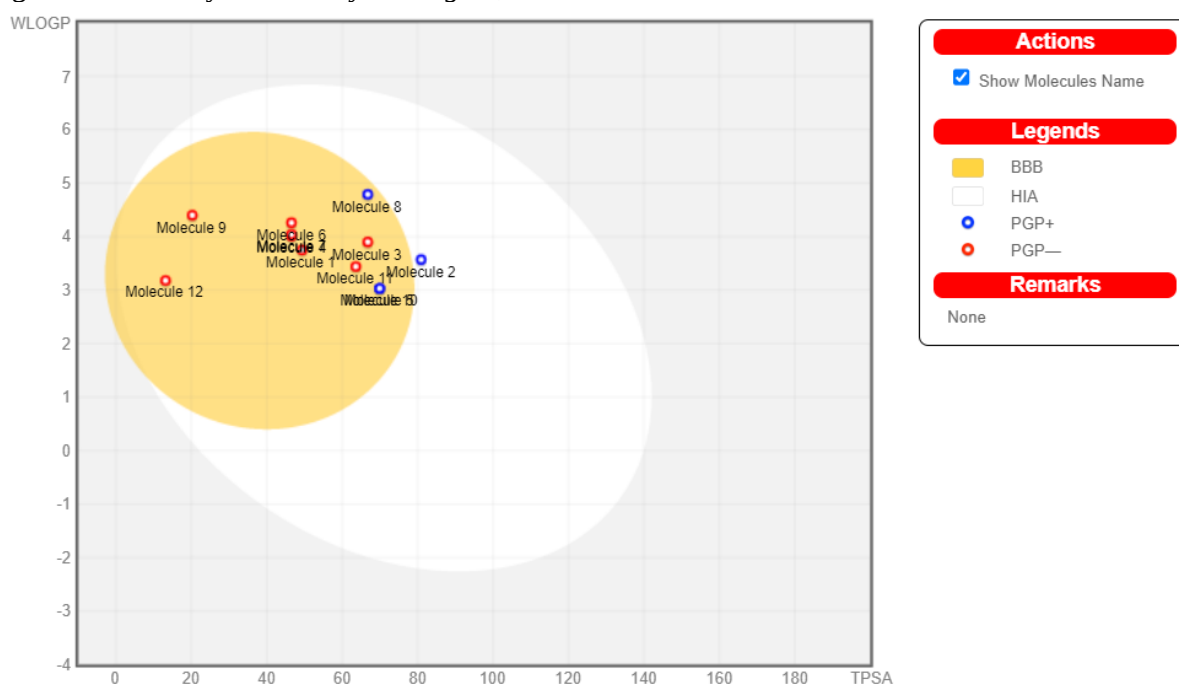
Analisis Sifat Fisikokimia

Berdasarkan hasil analisa sifat fisikokimia menggunakan hukum lima Lipinski kelima senyawa terpilih telah memenuhi parameter kelayakan standar obat oral. Parameter berat molekul <500 g/mol menunjukkan dapat menembus saluran gastrointestinal¹³. Selanjutnya, nilai log p mengimplementasikan jika nilainya terlalu negatif maka molekul tidak dapat menembus lipid bilayer. Sedangkan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen menyatakan kapasitas ikatan hidrogen untuk kebutuhan energi yang dibutuhkan dalam terjadinya proses absorpsi. Apabila terlalu banyak akseptor ikatan hidrogen maka dapat menghambat permeabilitas dalam menembus membran bilayer¹⁷.

Diagram *boiled-egg* menunjukkan bahwa semua molekul berada dalam lingkaran putih yang menyatakan senyawa tersebut dapat menembus saluran gastrointestinal. Molekul

1,3,4,5,6,7,8,9,10,11 dapat menembus *Blood Brain Barrier* (BBB), sedangkan molekul 2 tidak dapat menembus BBB yang menunjukkan senyawa 6-*shogaol*, *gingerdione*, dan *perillene* lebih baik dari pada NDGA. Dalam diagram juga teramati senyawa 6-*dehydroshogaol*, 6-

paradol, dan 6-*shogaol* terletak pada sekitar asam mefenamat. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi yang baik dan dapat mengimbangi asam mefenamat (Gambar 2).



Gambar 2. Diagram *boiled-egg* sifat fisikokimia

Keterangan: Molekul 1 (asam mefenamat), molekul 2 (NGDA), molekul 3 (1-*dehydro*-[6]-*gingerdione*), molekul 4 (6-*dehydroshogaol*), molekul 5 (6-*gingerdiol*), molekul 6 (6-*paradol*), molekul 7 (6-*shogaol*), molekul 8 (10-*gingerol*), molekul 9 (*farnesol*), molekul 10 (*gingerdiol*), molekul 11 (*gingerdione*), molekul 12 (*perillene*).

Rimpang *Z. officinale* var. *amarum* sebagai Antiinflamasi pada Osteoarthritis

Berdasarkan hasil dari *molecular docking* senyawa 1-*dehydro*-[6]-*gingerdione*, 6-*dehydroshogaol*, 6-*gingerdiol*, 6-*paradol*, 6-*shogaol*, 10-*gingerol*, *farnesol*, *gingerdiol*, *gingerdione* yang terkandung dalam rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dapat berinteraksi dengan sisi aktif 5IKR. Hal ini menunjukkan senyawa tersebut diprediksi dapat menghambat COX-2.

Enzim COX-2 akan menghasilkan lima prostanoid yang berperan dalam inflamasi yaitu Prostaglandin I₂ (PGI₂), Tromboksan A₂ (TXA₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}). Berbeda dengan COX-1 yang memiliki fungsi proteksi terhadap gastrointestinal^{19,20}. Sehingga penghambatan selektif pada COX-2 dapat menurunkan produksi dari PGE₂ yang berperan utama menimbulkan manifestasi rasa nyeri dan bengkak pada OA²¹.

Sedangkan 6-*shogaol*, *gingerdione*,

dan *perillene* teridentifikasi dapat berinteraksi dengan sisi aktif 6N2W. Hal ini menyatakan ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas dapat menghambat 5-LOX. Pada proses patofisiologi OA, 5-LOX akan menghasilkan LTB₄ yang berperan sebagai mediator utama proses inflamasi⁴. Oleh sebab itu, penghambatan COX-2 dan 5-LOX dapat dijadikan terapi untuk meminimalisir rasa nyeri dan kerusakan akibat inflamasi.

KESIMPULAN

Hasil dari *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa 1-*dehydro*-[6]-*gingerdione*, 6-*dehydroshogaol*, 6-*gingerdiol*, 6-*paradol*, 6-*shogaol*, 10-*gingerol*, *farnesol*, *gingerdiol*, *gingerdione* yang terkandung pada rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dapat berinteraksi terhadap sisi aktif protein 5IKR sehingga diprediksi dapat menghambat jalur COX-2. Sedangkan senyawa 6-*shogaol*, *gingerdione*, dan *perillene* diprediksi dapat menghambat 5-LOX saat membentuk ikatan ligan reseptor terhadap 6N2W.

SARAN

Berdasarkan penelitian ini penulis menyarankan bahwa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vitro* mengenai potensi senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* sebagai antiinflamasi baru pada OA.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan IOM yang telah mendukung dan mendanai. Disampaikan juga kepada dosen pembimbing dan Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes selaku *peer reviewer* dalam penyusunan tugas akhir ini.

REFERENSI

1. He, Yuchen., Li, Zhong., Alexander, Peter G, Ocasio-nieves, Brian D. (2020) 'Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models', MDPI, 9(194).
2. Pereira, D., Ramos, E., Branco, J. (2015) 'Osteoarthritis', Acta Medica Portuguesa, 28(1), pp. 99–106. doi: 10.20344/amp.5477.
3. Kemenkes RI (2018) 'Laporan Riskesdas 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia', Laporan Nasional Riskesdas 2018, pp. 154–165. Available at: <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM>.
4. Sokolove, J. and Lepus, C. M. (2013) 'Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations', Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 5(2), pp. 77–94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
5. Sen R and Hurley JA. (2023) 'Osteoarthritis'. Treasure Island (FL): StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482326/>
6. Sandy, P. M. and Susilawati, Y. (2021) 'Review Artikel: Manfaat Empiris Dan Aktivitas Farmakologi Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe), Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Dan Kencur (*Kaempferia galanga* L.)', Farmaka, 19(2), pp. 36–47. Available at: <http://journal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/27973>.
7. Zhang, S., Kou, X., Zhao, H., Mak, K. K., Balijepalli, M. K., Pichika, M. R. (2022) 'Zingiber officinale var. rubrum: Red Ginger's Medicinal Uses', *Molecules*, 27(3). doi: 10.3390/molecules27030775.
8. Dugasani, S. et al. (2010) 'Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol', *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), pp. 515–520. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.004.
9. Tanaka, K., Arita, M., Sakurai, H., Ono, N., Tezuka, Y. (2015) 'Analysis of Chemical Properties of Edible and Medicinal Ginger by Metabolomics Approach', *BioMed Research International*, 2015. doi: 10.1155/2015/671058.
10. Ismulyati, S., Almukarramah and Jalaluddin (2019) 'OGA (Obat Gosok Abu) berasal dari rempah-rempah dibuat secara tradisional oleh masyarakat di Gampong Meunasah Intan Kecamatan Kreung Barona Jaya Kabupaten Aceh Besar', *LPPM Universitas Serambi Mekkah*, 2, p. 10.
11. Artasya, R. and Parapasan, S. A. (2020) 'Jahe Sebagai Antiinflamasi', *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(3), pp. 309–316. Available at: <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>.
12. Breemen, R. B. van, Tao, Y., Li, W. (2011) 'Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale* Richard', *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1038/nature08365.Reconstructing
13. Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., Agil, M.. (2020) 'Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 3(1), pp. 242–247.
14. O.Trott, A. J. Olson, (2010) AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *journal of computational chemistry* 31
15. Nursamsiar, Mangande, M. M., Awaluddin, A., Nur, S. (2020) 'In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1), pp. 29–37.
16. Susanti, N. M. P., Laksmini, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., Duantara, I K. (2019) 'Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico', *Jurnal Kimia*, p. 221. doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16

17. Honório, K. M., Moda, T. L. and Andricopulo, A. D. (2013) 'Pharmacokinetic Properties and In Silico ADME Modeling in Drug Discovery', *Medicinal Chemistry*, 9(2), pp. 163–176. doi: 10.2174/1573406411309020002.
18. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P. J. (2001) 'Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(SUPPL.), pp. 3–26. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
19. Ricciotti, E. and Fitzgerald, G. A. (2011) 'Prostaglandins and inflammation', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), pp. 986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
20. Iadecola, C. and Gorelick, P. B. (2005) 'The janus face of cyclooxygenase-2 in ischemic stroke: Shifting toward downstream targets', *Stroke*, 36(2), pp. 182–185. doi: 10.1161/01.STR.0000153797.33611.d8
21. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., Rangaswami, J., (2018) 'A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly', *Aging and Disease*, 9(1), pp. 143–150. doi: 10.14336/AD.2017.03