

Simulasi *Molecular Docking* Aktivitas Antiinflamasi Rimpang *Zingiber Officinale* var. *amarum* pada Mediator Inflamasi PGD2 dan TXA2 pada Osteoarthritis

Anta Maulana Fardhani, Denis Mery Mirza, Erna Sulistyowati*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan suatu penyakit sendi degeneratif dengan karakteristik kerusakan kartilago sendi. *Zingiber officinale* var. *amarum* merupakan herbal berkhasiat antiinflamasi berpotensi sebagai terapi komplementer inflamasi pada OA. Kondisi OA, kerusakan sel kondrosit memicu aktivasi proses inflamasi melalui jalur COX-2, yang menghasilkan mediator inflamasi prostaglandin D2 dan tromboxane A2. Penelitian ini ada untuk memprediksi senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* yang berpotensi menghambat PGD2 dan TXA2 melalui *molecular docking*.

Metode: Penelitian eksperimental *one shot case study* secara *in silico* dengan bahan 20 senyawa aktif *Z. officinale* var. *amarum*. Preparasi bahan dengan memisahkan protein target dari ligan internal dan molekul air yang telah diunduh. *Docking* pada protein target dari PGD2 (ID:1S2A) dan TXA2 (ID:6IIV) menggunakan aplikasi PyRX 0.8. Kemudian data hasilnya divisualisasikan pada aplikasi BIOVIA discovery studio 2020 dan analisis senyawa terpilih untuk sifat fisikokimia pada laman *Swissadme*.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan bahwa protein 1S2A dan 6IIV menunjukkan hasil validasi internal dengan nilai RMSD 0,65Å pada 1S2A dan 1,35Å pada 6IIV valid memenuhi syarat *docking*. Dari 20 senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* memiliki hasil senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol dapat berinteraksi terhadap sisi aktif protein 1S2A melalui ikatan hidrogen yang sama berupa Gln-222. Senyawa [6]-Dehydrogingerdione, gingerdione, [6]-paradol, gingerdiol, [6]-Shogaol, Zingerone, Geraniol, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, [10]-Gingerol teridentifikasi memiliki interaksi dengan 6IIV melalui ikatan hidrogen Gln-301 dan Thr-81. Hasil menunjukan senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol dapat berinteraksi terhadap kedua sisi aktif protein 1S2A dan 6IIV yang sama.

Simpulan: : Interaksi kompleks senyawa *Z. officinale* var. *amarum* terhadap 1S2A dan 6IIV dapat memberikan efek penghambatan terhadap PGD2 dan TXA2 yang berpotensi mengatasi inflamasi pada OA

Kata Kunci: *antiinflamasi, molecular docking, osteoarthritis, PGD2, TXA2, 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 Simulation of the Anti-Inflammatory Activity of *Zingiber Officinale* var. *amarum* Rhizome on Inflammatory Mediators PGD2 and TXA2 in Osteoarthritis

Anta Maulana Fardhani, Denis Mery Mirza, Erna Sulistyowati*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease characterized by cartilage damage. *Zingiber officinale* var. *amarum* is an herb with anti-inflammatory properties that shows potential as a complementary therapy for inflammation in OA. In OA, damage to chondrocyte cells triggers the activation of the inflammatory process through the COX-2 pathway, which produces inflammatory mediators prostaglandin D2 and thromboxane A2. This study aims to predict the active compounds in the rhizome of *Z. officinale* var. *amarum* that have the potential to inhibit PGD2 and TXA2 through molecular docking.

Method: The experimental study, a one-shot case study conducted in silico, involved 20 active compounds from *Zingiber officinale* var. *amarum*. The preparation process included separating the target protein from internal ligands and water molecules after downloading. Docking was performed on the target proteins of PGD2 (ID:1S2A) and TXA2 (ID:6IIV) using the PyRX 0.8 application. The results were then visualized using the BIOVIA Discovery Studio 2020 application, and the selected compounds were analyzed for physicochemical properties on the SwissADME website.

Result: This study demonstrates that the proteins 1S2A and 6IIV show internal validation results with RMSD values of 0.65Å for 1S2A and 1.35Å for 6IIV, meeting the docking requirements. Among the 20 active compounds from the rhizome of *Zingiber officinale* var. *amarum*, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, and gingerdiol were found to interact with the active site of the 1S2A protein through the same hydrogen bond with Gln-222. Compounds [6]-Dehydrogingerdione, gingerdione, [6]-paradol, gingerdiol, [6]-Shogaol, zingerone, geraniol, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, and [10]-gingerol were identified to interact with 6IIV through hydrogen bonds with Gln-301 and Thr-81. The results show that [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, and gingerdiol can interact with both the active sites of the 1S2A and 6IIV proteins.

Conclusion: The interactions occurring between the complex compounds of *Z. officinale* var. *amarum* and 1S2A and 6IIV can lead to inhibitory effects on PGD2 and TXA2.

Keywords: *antiinflammation, molecular docking, osteoarthritis, PGD2, TXA2, 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) merupakan suatu penyakit sendi degeneratif yang ditandai oleh kerusakan kartilago sendi, tulang subkondral, dan pembentukan osteofit¹. OA akan menyebabkan penderitanya mengalami penurunan aktivitas fisik dan kualitas hidup². Menurut laporan Riskesdas tahun 2018 prevalensi OA banyak dialami oleh pasien geriatri di Indonesia dengan rincian 7,3% dan prevalensi tertinggi pada umur >75 tahun (54,8%) dengan wanita lebih banyak 27,5% dibanding pria 21,8%³.

Tingginya prevalensi akan mengakibatkan faktor resiko pada OA seperti kerusakan sel kondrosit sehingga memicu proses inflamasi melalui jalur asam arakhidonat yang diaktivasi enzim fosfolipase A2 pada membran fosfolipid yang kemudian di metabolisme menjadi jalur COX. Pada jalur COX terbagi 2 isoform yaitu COX-1 dan COX-2⁴. Inflamasi OA pada jalur COX akan menghasilkan peningkatan mediator inflamasi Prostaglandin seperti PGE2, PGF2a, PGD2, dan TXA2. Oleh karena itu perlu adanya inhibitor COX-2 untuk menekan inflamasi pada OA⁴.

Terapi antiinflamasi utama pada OA bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri dan bengkak⁵. Penggunaan OAINS merupakan obat antiinflamasi pada OA yang cukup poten. Namun, cara kerja mekanisme kerja OAINS melibatkan penghambatan enzim COX-1 dan COX-2. Sehingga pada COX-1 yang memiliki peran dalam fisiologis gastrointestinal dan ginjal akan menyebabkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal dan ginjal⁶. Oleh karena itu perlu adanya terapi komplementer penghambat COX-2 seperti tanaman herbal yang berkhasiat dengan tujuan mengurangi efek samping dari penggunaan obat⁷.

Salah satu tanaman herbal berkhasiat terutama sebagai pengobatan adalah rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum*⁸. Berdasarkan hasil penelitian, rimpang *Z. officinale* var. *amarum* mengandung minyak atsiri yang memiliki senyawa aktif seperti gingerol, shogaol, dan zingeron. Senyawa tersebut memiliki potensi sebagai antiinflamasi. Studi hasil penelitian yang dilakukan oleh dugasani *et al.*, 2010 menunjukkan bahwa diantara jenis-jenis gingerol, 10-gingerol dari *Z. officinale* var. *amarum* memiliki efek antiinflamasi yang paling kuat⁹. Khususnya *Z. officinale* var. *amarum* memiliki kandungan 10-gingerol dengan intensitas yang lebih besar dibandingkan dengan *Z. officinale* var. *rubrum* sebagai antiinflamasi¹⁰. Rimpang Jahe banyak

digunakan dan dimanfaatkan oleh masyarakat salah satunya Indonesia. Penelitian ini menggunakan rimpang *Z. officinale* var. *amarum* karena tanaman asli Indonesia dan mudah didapatkan¹¹. Varietas ini mengandung minyak atsiri dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan dengan varietas yang lain. Minyak atsiri pada *Z. officinale* var. *amarum* mengandung senyawa aktif seperti 10-gingerol, 6-shogaol, dan zingerone, yang berpotensi memiliki sifat antiinflamasi. Senyawa aktif gingerol dan shogaol dari rimpang jahe empiris terdeteksi mengurangi efek inflamasi dengan cara menghambat mediator inflamasi seperti COX-2, Prostaglandin (PGE2, PGD2) Tromboksan, Interleukin¹². Senyawa gingerol dan shogaol tidak terdeteksi dapat menghambat COX-1¹³.

Sehingga berdasarkan penjelasan tersebut, pada penelitian ini memiliki hubungan untuk dilakukan penelitian terhadap rimpang *Z. officinale* var. *amarum* menggunakan metode *molecular docking* sebagai langkah awal penemuan obat antiinflamasi baru untuk OA dengan tujuan mengidentifikasi senyawa aktif yang diprediksi memiliki aktivitas yang mampu menghambat PGD2 dan TXA2.

METODE PENELITIAN

Preparasi Bahan

Proses dimulai dengan preparasi data senyawa aktif uji rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* melalui laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Sementara itu, protein target PGD2 (PDB ID : 1S2A) dan TXA2 (PDB ID: 6IIV) yang diunduh dari laman <https://www.rcsb.org/>¹⁴.

Berikutnya pemisahan protein menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 dengan cara memisahkan protein target dari ligan internal dan molekul air. Hal ini dilakukan untuk memperoleh protein murni dan ligan internal yang akan digunakan sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini. Setelah itu, dilakukan validasi internal melalui *re-docking* menggunakan aplikasi PyRx 0.8¹⁴.

Simulasi Molecular Docking

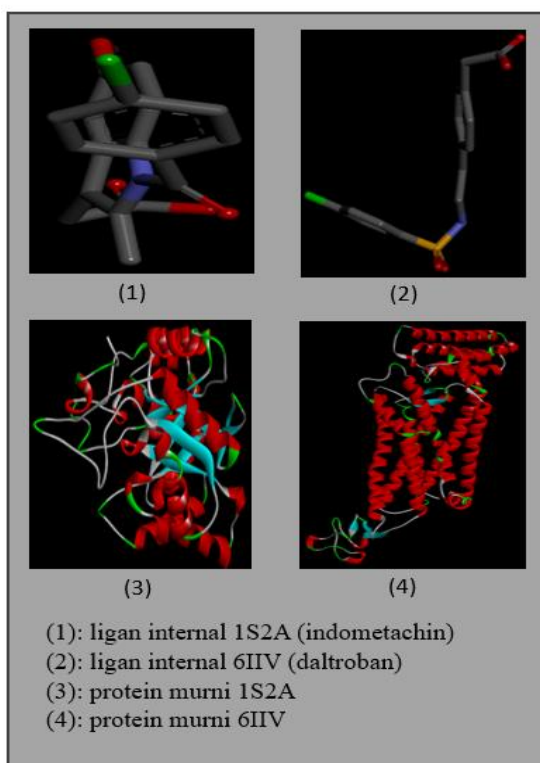
Proses *docking* dalam penelitian ini dilakukan dengan aplikasi PyRx 0.8 yang telah diintegrasikan dalam Autodock Vina. Tahap awal melibatkan penambahan ligan uji dan protein target, diikuti dengan penyesuaian *gridbox* secara manual untuk memaksimalkan ligan internal. Hasil dari proses ini berupa kompleks ligan-reseptor, yang selanjutnya

divisualisasikan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery studio 2020 untuk menganalisis residu asam amino. Analisis tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil penambatan dari validasi internal yang digunakan sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini¹⁴.

Uji Sifat Fisikokimia

Senyawa yang menunjukkan kesamaan dalam ikatan asam amino diprediksi akan memiliki aktivitas yang sama dengan kontrol pembandingnya. Lalu analisis senyawa terpilih untuk sifat fisikokimianya melalui laman <http://www.swissadme.ch/>¹⁴.

HASIL PENELITIAN



Gambar 1. Preparasi Bahan

Preparasi Bahan

Setelah melalui tahap preparasi seperti hasil pada (Gambar 1), protein 1S2A berhasil memperoleh dalam bentuk protein murni dengan ligan internalnya, yakni indometacin. Protein 6IIV menghasilkan protein murni dengan ligan internalnya berupa daltroban. Lalu, kedua protein tersebut dilakukan validasi internal untuk menilai kelayakan dengan *molecular docking*. Hasil validasi pada 1S2A menunjukkan nilai RMSD sebesar 0,65Å, Sementara protein 6IIV diperoleh nilai RMSD sebesar 1,35Å^{15, 16}. Hal ini mengindikasikan bahwa protein 1S2A dan 6IIV dapat dianggap valid

memenuhi syarat untuk proses docking, karena kriteria validasi internal adalah apabila nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 3Å¹⁷.

Tabel 1. Hasil Validasi Internal

Protein	Low Bound	Up Bound	Rata-Rata
<u>1S2A</u>	0,59	0,70	0,65
<u>6IIV</u>	1,77	0,94	1,35

Simulasi Molecular Docking

Hasil penambatan senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dari protein 1S2A dan 6IIV melalui proses *docking* menggunakan PyRX 0.8 akan divisualisasikan dengan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020¹⁴. Hasil visualisasi dianalisis melalui interaksi ikatan residu asam amino ligan uji dengan kontrol pembanding, Untuk mengidentifikasi senyawa yang di prediksi memiliki aktivitas serupa dengan kontrol pembandingnya¹⁸ (Tabel 2 dan 3).

Berdasarkan hasil docking 1S2A diidentifikasi bahwa berdasarkan daya ikat ligan dengan reseptor pada nilai *binding affinity*, Indometasin sebagai kontrol masih memiliki daya ikat yang stabil dengan nilai paling rendah -9,8. Ditinjau berdasarkan kesamaan residu asam amino, empat senyawa uji rimpang *Z. officinale* var. *amarum* yang memiliki sifat agonis terhadap 1S2A menunjukkan kemiripan aktivitas dengan indometasin, dengan semakin besar persentase kesamaan residu asam amino maka diprediksi memiliki kesamaan aktivitas yang mirip. Maka persentase [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate 60%, gingerdione 30%, [10]-gingerol 50%, Gingerdiol 20%. Hal ini berdasarkan suatu senyawa bersifat agonis dan memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-222.

Sementara itu, hasil pada 6IIV Ditinjau dari nilai *binding affinity*, daltroban masih memiliki nilai paling rendah yaitu sebesar -8,1. Berdasarkan kesamaan residu asam amino, mendapatkan hasil sembilan senyawa uji dengan kesamaan ikatan asam amino dengan daltroban yaitu [6]-Dehydrogingerdione 35,7%, gingerdione 35,7%, [6]-paradol 35,7%, gingerdiol 35,7%, [6]-Shogaol 28,5%, Zingerone 28,5%, Geraniol 35,7%, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate 42,8%, [10]-Gingerol 42,8% yang memiliki efek agonis terhadap protein 6IIV. Hal ini berdasarkan senyawa yang memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-031 dan Thr-81.

Tabel 2. Hasil *molecular docking* 1S2A

Ligan uji	<i>Binding affinity</i>	Ikatan Residu Asam Amino	Kesamaan Residu Asam Amino (%)
Indometasin (Kontrol pembanding)	-9,8	Hydrogen: GLN-222 Carbon Hydrogen: SER-217 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: HIS-117, TRP-86, TRP-227, PHE-306 Alkyl: LEU-54, PHE-311, MET-120	100
[6]-Dehydroshogaol	-7,4	Hydrogen: SER-217, ASN-167 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227 Alkyl: MET-120, PHE-306	30
[6]-Dehydrogingerdione	-7,1	Hydrogen: SER-217 Carbon Hydrogen: SER-221 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306 Alkyl: TYR-55	20
[6]-Gingerdiol 3,5-diacetate	-7,0	Hydrogen: GLN-222, HIS-117 Pi-sigma: TYR-24, TRP-227 Alkyl: LEU-54, PHE-311, MET-120, PHE-306, TRP-86, TYR-55	60
[6]-shogaol	-6,9	Hydrogen: SER-217 Carbon Hydrogen: SER-221 Pi-sigma: PHE-306 Pi-Pi T-Shaped: TYR-216 Alkyl: PHE-311, TRP-86, TYR-24	20
[6]-paradol	-6,7	Hydrogen: SER-217, ASN-167 Carbon Hydrogen: SER-221 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306, TRP-227 Alkyl: TYR-55	30
Sesquiphellandrene	-6,7	Alkyl: TRP-227, TYR-24, HIS-117	0
gingerdione	-6,6	Hydrogen: GLN-222 Van der Waals: TYR-216 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306 Alkyl: TRP-227, TYR-55	30
Alpha-Zingiberene	-6,6	Pi-sigma: TYR-24, PHE-306 Alkyl: TYR-55, HIS-117	10
Farnesol	-6,5	Hydrogen: SER-217 Alkyl: PHE-306, TYR-216, TRP-227, PHE-311, MET-120, TRP-86	30
[10]-gingerol	-6,3	Hydrogen: GLN-222 Alkyl: PHE-311, LEU-54, MET-120, PHE-306, TRP-227, TRP-86	50
Zingerone	-6,1	Hydrogen: SER-217, ASN-167, TYR-216 Carbon Hydrogen: SER-221 Pi-sigma: PHE-306 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227	10
Alpha-terpineol	-6,0	Hydrogen: ASN-167 Alkyl: PHE-306, TRP-227	0

<i>Gingerdiol</i>	-5,9	Hydrogen: GLN-222 Alkyl: LEU-54 , HIS-117, TRP-227	20
<i>Camphene</i>	-5,9	Alkyl: HIS-117, TRP-227 Van der Waals: PHE-306	0
<i>1,8-cineole</i>	-5,7	Pi-sigma: TRP-227 Alkyl: TYR-216	0
<i>Eugenol</i>	-5,6	Hydrogen: HIS-117, ASN-167, TYR-216 Pi-sigma: PHE-306 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227	10
<i>Geraniol</i>	-5,6	Hydrogen: ASN-167, TYR-216 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227 Pi-sigma: PHE-306	10
<i>Isoborneol</i>	-5,6	Alkyl: TRP-227, TYR-24 Van der Waals: SER-217	0
<i>Perillene</i>	-5,4	Pi-sigma: TRP-227 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306, PHE-311 Alkyl: TYR-216, PHE-306	10
<i>Myrcene</i>	-5,0	Alkyl: TRP-227, PHE-306, TYR-55, TYR-24	0

Tabel 3 Hasil *molecular docking* 6IIV

Ligan uji	Binding affinity	Ikatan Residu Asam Amino	Persentase Kesamaan Residu Asam Amino (%)
Daltroban (Kontrol pembanding)	-8,1	Hydrogen: GLN-301, THR-81, SER-181 Carbon Hydrogen: THR-298 Pi-sigma: VAL-85, LEU-294, MET-112 Pi-Pi T-Shaped: TRP-182 Attractive charge: ARG-295 Unfavorable Acceptor: HIS-89 Alkyl: PHE-184, TRP-258, ALA-297, PHE-200	100
<i>Alpha-Zingiberene</i>	-7,5	Alkyl: PHE-184, ALA-297, TRP-258 , MET-112, LEU-294 , TRP-182, VAL-85	28,5
<i>Sesquiphellandrene</i>	-7,2	Alkyl: PHE-184, TRP-258, ALA-297 , MET-112, LEU-294 , LEU-78, VAL-85	28,5
<i>[6]-Dehydrogingerdione</i>	-6,8	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258 , MET-112, LEU-294 , VAL-85, MET-108, TRP-182	35,7
<i>[6]-Dehydroshogaol</i>	-6,8	Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258 , VAL-85, TRP-182, LEU-294 , MET-112	28,5
<i>gingerdione</i>	-6,7	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258 , VAL-85, LEU-294 , MET-112	35,7
<i>[6]-paradol</i>	-6,7	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258 , VAL-85, TRP-182, LEU-294 , MET-112	35,7
<i>gingerdiol</i>	-6,6	Hydrogen: GLN-301, THR-81, THR-298 Carbon Hydrogen: THR-298	35,7

		Alkyl: TRP-182, TRP-258 , VAL-85, LEU-294 , MET-112	
[6]-Shogaol	-6,4	Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297 , TRP-258 , VAL-85, TRP-182, LEU-294 , MET-112	28,5
Farnesol	-6,4	Carbon Hydrogen: PHE-115 Alkyl: VAL-85, LEU-78, ARG-295, LEU-294 Unfavorable Acceptor: MET-112	7,14
Alpha-terpineol	-6,3	Alkyl: ALA-297 , TRP-258 , PHE-184 , LEU-294 , MET-112 Unfavorable Acceptor: GLN-301	28,5
Zingerone	-6,2	Hydrogen: THR-81 , PHE-115 Carbon Hydrogen: THR-298 Pi-sigma: MET-112 Pi-Pi T-Shaped: ALA-297 Alkyl: LEU-294 , LEU-78	28,5
1,8-cineole	-6,1	Hydrogen: THR-298 Van der waals: LEU-294 Alkyl: VAL-85	0
Eugenol	-6,0	Hydrogen: THR-298 Carbon Hydrogen: THR-81, GLN-301 Alkyl: PHE-200 , PHE-184 , TRP-258 , MET-112, LEU-294 , LEU-78	28,5
Geraniol	-6,0	Hydrogen: THR-81 Carbon Hydrogen: GLN-301 Alkyl: PHE-200 , PHE-184 , TRP-258 , MET-112, LEU-294	35,7
Camphene	-5,6	Alkyl: MET-112	0
Perillene	-5,5	Alkyl: VAL-85, MET-112, LEU-78	0
[6]-Gingerdiol 3,5-diacetate	-5,2	Hydrogen: GLN-301 , THR-298 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: PHE-200 , PHE-184 , TRP-258 , LEU-261, LEU-294 , MET-112, LEU-78, VAL-85	42,8
Myrcene	-5,1	Alkyl: ALA-297 , TRP-258 , PHE-184 , LEU-294 , LEU-78, MET-112	28,5
[10]-Gingerol	-5,1	Hydrogen: THR-81 Alkyl: ALA-297 , PHE-184 , TRP-258 , PHE-200 , LEU-294 , MET-112, ARG-295, VAL-85, TRP-182	42,8
Isoborneol	-4,7	Hydrogen: THR-81 Alkyl: MET-112	7,14

Keterangan : Asam amino yang dicetak huruf tebal merah mengindikasikan kesamaan dengan kontrol, dengan garis berwarna kuning sebagai kontrol, Sedangkan baris biru menunjukkan senyawa aktif terpilih yang memiliki kesamaan ikatan hidrogen dengan kontrol.

Analisa Sifat Fisikokimia Senyawa Uji Terpilih

Analisa sifat fisikokimia pada senyawa aktif terpilih rimpang *Z. officinale* var. *amarum* menggunakan laman SwissADME yang berpacu pada hukum lima lipinski¹⁹. Untuk menilai sejauh mana kesamaan sifat suatu senyawa dengan obat, penelitian ini

menggunakan prinsip hukum lima lipinski. Hukum ini telah dijadikan sebagai tolak ukur standar untuk menentukan kelayakan suatu senyawa sebagai obat yang dapat diambil secara oral²⁰. Semua senyawa yang dipilih dalam penelitian ini memenuhi parameter “rule of five” Lipinski, termasuk berat molekul <500 g/mol, nilai Log P<5, jumlah donor ikatan

hidrogen <5, jumlah akseptor ikatan hidrogen <10¹⁸ (Tabel 4). Penelitian ini menunjukkan bahwa semua senyawa terpilih kriteria hukum lima lipinski tersebut. Dengan demikian, dapat

Tabel 4. Analisa sifat fisikokimia

Senyawa	Berat molekul (g/mol)	Log P	H-bond donors	H-bond acceptor
[6]-Gingerdiol 3,5-diacetate	380,48	3,67	1	6
gingerdione	292,37	3,14	1	4
[10]-gingerol	350,49	4,25	2	4
Gingerdiol	296,40	3,39	3	4
[6]-Dehydrogingerdione	290,35	2,70	1	4
[6]-paradol	278,39	3,65	1	3
[6]-Shogaol	276,37	3,28	1	3
Zingerone	194,23	2,09	1	3
Geraniol	154,25	2,75	1	1

PEMBAHASAN

Hasil Simulasi *Molecular Docking* Senyawa Aktif Rimpang *Z. officinale* var. *amarum* Terhadap 1S2A

Hasil pengamatan dari simulasi *molecular docking* antara senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dengan protein 1S2A menunjukkan bahwa dari 20 senyawa uji tersebut, empat diantaranya memiliki kesamaan ikatan hidrogen asam amino terhadap kontrol. Kesamaan asam amino pada kompleks ligan-reseptor mencerminkan kemiripan aktivitas, dimana presentase yang lebih tinggi mengindikasikan aktivitas yang lebih mirip⁽²¹⁾. Keempat senyawa tersebut yaitu, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan indometasin namun tidak lebih poten karena senyawa tersebut hanya memiliki presentase kesamaan residu asam amino 20% sampai 60%. Dan memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-222⁽²¹⁾(Tabel 2).

Hasil penelitian ini mendapatkan senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate yang diprediksi memiliki kemiripan aktivitas terhadap indometasin lebih baik dibanding semua senyawa uji dengan presentase 60%. Berdasarkan hasil analisis *molecular docking* nilai *binding affinity* senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate memiliki nilai yang rendah sebesar -7,0. Namun, indometasin tetap memiliki *binding affinity* terendah yakni -9,8.

disimpulkan bahwa senyawa terpilih tersebut telah memenuhi standar kelayakan sebagai obat yang dapat diambil secara oral⁽²⁰⁾.

Dapat disimpulkan [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate diprediksi memiliki daya ikat yang lebih stabil dibanding senyawa lainnya, karena nilai *binding affinity* semakin rendah nilainya maka daya ikat senyawa semakin stabil⁽¹⁴⁾.

Hasil *Molecular Docking* Senyawa Aktif Rimpang *Z. officinale* var. *amarum* Terhadap 6IIV

Dari hasil simulasi *molecular docking* antara senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dengan protein 6IIV didapatkan bahwa dari 20 senyawa uji tersebut, sembilan diantaranya memiliki kesamaan ikatan hidrogen asam amino terhadap kontrol. Kesamaan asam amino pada kompleks ligan-reseptor mencerminkan kemiripan aktivitas, dimana presentase yang lebih tinggi mengindikasikan aktivitas yang lebih mirip. Kesembilan senyawa tersebut yaitu, [6]-Dehydrogingerdione, gingerdione, [6]-paradol, gingerdiol, [6]-Shogaol, Zingerone, Geraniol, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, [10]-Gingerol, diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan daltroban namun tidak lebih poten karena senyawa tersebut hanya memiliki presentase kesamaan residu asam amino 28,5% sampai 42,8%. Dan memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-301 dan Thr-81⁽²²⁾ (Tabel 3).

Hasil *molecular docking* pada protein 6IIV mendapatkan senyawa [6]-Dehydrogingerdione merupakan senyawa yang diprediksi memiliki daya ikat aktivitas terhadap daltroban dengan nilai *binding affinity* senyawa

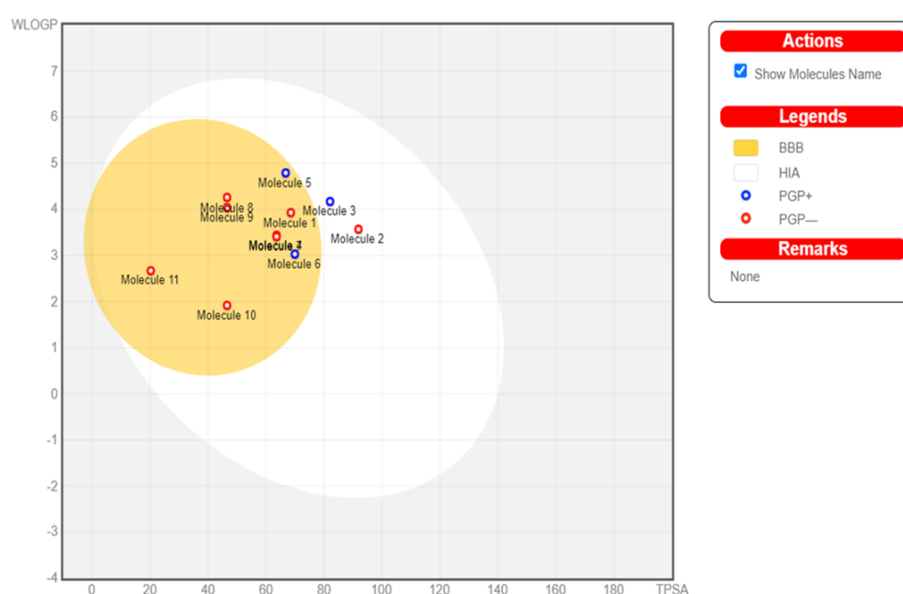
[6]-Dehydrogingerdione memiliki nilai rendah yaitu sebesar -6,8. Namun, belum teridentifikasi senyawa yang memiliki daya ikat lebih dari daltroban, yang memiliki *binding affinity* terendah yakni -8,1. *Binding affinity* merupakan nilai kemampuan ikatan ligan dengan reseptornya. Semakin rendah nilainya maka daya ikat ligan-reseptor semakin stabil¹⁴.

Analisis Sifat Fisikokimia

Berdasarkan analisis sifat fisikokimia menggunakan hukum lima Lipinski, senyawa yang terpilih telah memenuhi standar parameter untuk obat oral. Parameter berat molekul kurang dari 500 g/mol menunjukkan kemampuan senyawa tersebut untuk menembus saluran gastrointestinal¹⁴. Selanjutnya, nilai log P menggambarkan kemampuan senyawa menembus lipid bilayer, di mana nilai yang terlalu negatif dapat menghambat kemampuan molekul tersebut menembus lipid bilayer. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen juga menjadi indikator kapasitas ikatan hidrogen,

yang berperan dalam energi yang dibutuhkan dalam proses absorpsi. Jika terdapat terlalu banyak akseptor ikatan hidrogen, hal tersebut dapat menghambat permeabilitas senyawa dalam menembus membran bilayer²².

Pada diagram boiled-egg menunjukkan bahwa semua molekul berada dalam lingkaran putih, menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menembus saluran gastrointestinal. Selain molekul 2,3 dapat menembus BBB (*Blood Barrier Brain*), menunjukkan bahwa senyawa *gingerdione*, [10]-gingerol, Gingerdiol, [6]-Dehydrogingerdione, [6]-paradol, [6]-Shogaol, Zingerone, Geraniol memiliki kualitas yang lebih baik daripada daltroban²³. Diagram juga menggambarkan bahwa senyawa *gingerdione* dan [6]-Dehydrogingerdione terletak disekitar indometasin. Hal ini menandakan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki potensi yang baik dan dapat menjadi alternatif yang sebanding dengan indometasin, seperti yang terlihat dalam (Gambar 2).



Gambar 2. Diagram boiled-egg sifat fisikokimia.

Keterangan : Molecule 1 (Indometasin), Molecule 2 (Daltroban), Molecule 3 ([6]-Gingerdiol 3,5-diacetate), Molecule 4 (*gingerdione*), Molecule 5 ([10]-gingerol), Molecule 6 (*gingerdiol*), Molecule 7 ([6]-Dehydrogingerdione), Molecule 8 ([6]-paradol), Molecule 9 ([6]-Shogaol), Molecule 10 (*zingerone*), Molecule 11 (*geraniol*).

Potensi Rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* Terhadap Penghambatan PGD2 dan TXA2 Pada Osteoarthritis

Berdasarkan hasil dari docking, senyawa seperti [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, *gingerdione*, [10]-gingerol, *Gingerdiol* yang terdapat dalam rimpang *Zingiber officinale* var.

amarum menunjukkan kemampuan untuk berinteraksi dengan sisi aktif 1S2A. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut diprediksi memiliki potensi untuk menghambat aktivitas PGD2. Sedangkan senyawa seperti [6]-Dehydrogingerdione, *gingerdione*, [6]-paradol, *gingerdiol*, [6]-

Shogaol, Zingerone, Geraniol, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, [10]-Gingerol telah teridentifikasi sebagai senyawa yang mampu berinteraksi dengan sisi aktif 6IIV. Hal ini menunjukkan bahwa sembilan senyawa tersebut memiliki aktivitas yang dapat menghambat TXA2.

Kerusakan sel kondrosit yang terjadi dalam osteoarthritis (OA) memicu pelepasan protein Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) yang mencakup protein ekstraseluler seperti High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) yang kemudian memediasi respon peradangan yang berikatan dengan reseptor TLR4 dan RAGE, sehingga TLR4 mengaktifkan sinyal pada NF- κ B yang secara langsung akan memicu ekspresi sitokin proinflamasi seperti interleukin dan TNF- α . Sitokin proinflamasi mengaktifasi enzim Fosfolipase A2 (PLA2) di membran fosfolipid sehingga menghasilkan Asam arakhidonat⁴. Asam arakhidonat dimetabolisme melalui jalur eikosanoid COX menjadi PGH2 dan menghasilkan prostanoid. Prostanoid yang dihasilkan dari COX-2 berperan dalam inflamasi yaitu, Prostaglandin E2 (PGE2), Prostaglandin D2 (PGD2), Prostaglandin F2a (PGF2a), Prostasiklin (PGI2), Tromboksan A2 (TXA2). Berbeda dengan COX-1 yang memiliki fungsi proteksi terhadap sistem pencernaan. Sehingga penghambatan selektif COX-2 dapat menurunkan produksi PGD2 dan TXA2 dalam jalur yang sama pada penelitian ini yang diprediksi meredakan inflamasi pada OA²⁴.

KESIMPULAN

Hasil dari molecular docking menunjukan bahwa senyawa *[6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol* yang terkandung pada rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dapat berinteraksi terhadap sisi aktif protein 1S2A dan 6IIV sehingga diprediksi dapat menghambat jalur PGD2 dan TXA2 yang berpotensi mengatasi inflamasi pada OA.

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 TERIMA KASIH

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

- Putri RA, Ilmiawan MI, Darmawan. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Osteoarthritis Lutut pada Petani di Desa Bhakti Mulya Kecamatan Bengkayang. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan [Internet]. 2022 Jan;18. Available from: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>
- Samosir RK, Theodorus E, Cinthya D, Valentina D, Agverianti T. Potensi Aktivitas Supresi Respon Imun Sinovial sebagai JNK Pathway Inhibitor dalam Tatalaksana Osteoarthritis. JIMKI. 2020;8(2).
- Mutmainah S, Makmun A. Manajemen Pasien Osteoarthritis Secara Holistik, Komprehensif Dengan Menggunakan Pendekatan Kedokteran Keluarga Di Puskesmas Sudiang Raya Makassar. UMI Medical Journal. 2019;4(1).
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory Responses and Inflammation Associated Diseases in Organs. Oncotarget [Internet]. 2018 Apr 19;9(6):7204–18. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
- Pratiwi AI. Diagnosis and Treatment Osteoarthritis. J MAJORITY . 2015;4(10).
- Eka Putri Srikandi Adiansyah E, Ariyani H. Studi Literatur Efek Penggunaan Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal. Journal of current Pharmaceutical Sciences. 2021 Sep;5(1):2598–2095.
- Ifmaily, Islamiyah SB, Fitriani PR. Efek Gel Daun Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe) Sebagai Antiinflamasi dengan Metoda Induksi Karagen dan Kantong Granuloma pada Mencit Putih Jantan. Jurnal Inovasi Penelitian. 2021 Mar;1(10).
- Sandy PM, Susilawati Yasmiwar. Review Artikel: Manfaat Empiris dan

- Aktivitas Farmakologi Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe), Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan Kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Farmaka*. 2021 Jul;19(2):36–46.
9. Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD, Balijepalli MK, Tandra S, Korlakunta JN. Comparative Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J Ethnopharmacol*. 2010 Feb 3;127(2):515–20.
 10. Tanaka K, Arita M, Sakurai H, Ono N, Tezuka Y. Analysis of Chemical Properties of Edible and Medicinal Ginger by Metabolomics Approach. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
 11. Aryanta IWR. Manfaat Jahe Untuk Kesehatan. *Widya Kesehatan*. 2019 Oct 2;1(2):39–43.
 12. Artasya R, Parapasan SA. Jahe sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional* [Internet]. 2020 Aug;2:309–16. Available from: <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP>
 13. Van Breemen RB, Tao Y, Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia*. 2011 Jan;82(1):38–43.
 14. Mirza DM, Ma'arif B, Purbosari I, Hardjono S, Agil M. Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2021 Aug 31;3(4):512–9.
 15. Fan H, Chen S, Yuan X, Han S, Zhang H, Xia W, et al. Structural Basis for Ligand Recognition of The Human Thromboxane A2 Receptor. *Nat Chem Biol*. 2019 Jan 1;15(1):27–33.
 16. Lovering AL, Ride JP, Bunce CM, Desmond JC, Cummings SM, White SA. Crystal Structures of Prostaglandin D 2 11-Ketoreductase (AKR1C3) in Complex with the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Flufenamic Acid and Indomethacin. *Cancer Res*. 2004;64:1802–10.
 17. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J Comput Chem*. 2010 Jan 30;31(2):455–61.
 18. Susanti NMP, Laksmiani NPL, Noviyanti NKM, Arianti KM, Duantara IK. Molecular Docking Terpinen-4-ol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*. 2019 Jul 31;221.
 19. James JP, Ail PD, Crasta L, Kamath RS, Shura MH, T.J S. In Silico ADMET and Molecular Interaction Profiles of Phytochemicals from Medicinal Plants in Dakshina Kannada. *Journal of Health and Allied Sciences NU*. 2023 Jun 19;
 20. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2001;46:3–26. Available from: www.elsevier.com/locate/drugdeliv
 21. Nursamsiar, Mangande MM, Awaluddin A, Nur S, Asnawi A. In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Science and Technology Journal* [Internet]. 2020;(1):29–37. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD>
 22. Honorio KM, Moda TL, Andricopulo AD. Pharmacokinetic Properties and In Silico ADME Modeling in Drug Discovery. *Med Chem (Los Angeles)*. 2013 Jan 28;9(2):163–76.
 23. Moda TL, Carrara AE, Andricopulo AD. A Fragment-Based Approach for the In Silico Prediction of Blood-Brain Barrier Permeation. *J Braz Chem Soc*. 2012;23(12):2191–6.

24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier; 2021.