

STUDI *IN SILICO* RIMPANG JAHE (*Zingiber officinale*) TERHADAP ENZIM ALPHA AMYLASE DAN RESEPTOR 5-HYDROXYTRIPTAMINE 2C SEBAGAI EFEK PENURUN NAFSU MAKAN PADA ANAK

Rila Ayunda, Yoni Rina Bintari, Yeni Amalia*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas pada anak-anak merupakan masalah kesehatan global yang serius. Pengembangan agen antiobesitas dari bahan alam masih memiliki potensi yang perlu dieksplorasi lebih lanjut. Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) diduga dapat bekerja sebagai penekan nafsu makan dan pencegah penyerapan karbohidrat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi molekuler senyawa aktif rimpang jahe terhadap enzim α -amylase dan reseptor 5-HT_{2C} menggunakan metode *in silico* sebagai upaya pengembangan agen penurun nafsu makan pada anak.

Metode: Senyawa aktif dari rimpang jahe diidentifikasi melalui penelusuran database. Prediksi aktivitas biologis senyawa dilakukan menggunakan PASS online, dilanjutkan analisis parameter farmakokinetik melalui pkCSM. Studi *molecular docking* dilakukan terhadap protein target α -amylase (PDB ID: 1B2Y) dan reseptor 5-HT_{2C} (PDB ID: 8DPF) menggunakan PyRx, dengan validasi metode melalui *re-docking* native ligand (RMSD < 2 Å). Preparasi protein dan ligan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer, sementara visualisasi hasil menggunakan PyMOL. Analisis interaksi molekuler dilakukan dengan membandingkan energi ikatan bebas (ΔG) dan kemiripan residu asam amino antara senyawa aktif jahe dengan obat standar Acarbose dan Lorcaserin, yang divalidasi melalui 8 kali pengulangan untuk memastikan reliabilitas hasil.

Hasil: Berdasarkan prediksi fisikokimia, 29 senyawa jahe memenuhi aturan Lipinski. Pada reseptor 5-HT_{2C}, kelompok Gingerenone (a, b, c, dan Isogingerenone-b) menunjukkan afinitas ikatan terkuat dengan kemiripan residu asam amino 100% dibandingkan lorcaserin. Sedangkan pada enzim α -amylase, Nonan-2-ol dan Octan-2-ol menunjukkan afinitas terbaik dengan kemiripan residu asam amino 50% dibandingkan acarbose.

Kesimpulan: Senyawa aktif jahe memiliki potensi rendah sebagai inhibitor α -amylase, namun sembilan senyawa turunan gingerol dan gingerenone berpotensi sebagai penekan nafsu makan melalui mekanisme agonis reseptor 5-HT_{2C}.

Kata Kunci : Obesitas anak, *Zingiber officinale*, α -amylase, reseptor 5-HT_{2C}, nafsu makan

*Penulis Korespondensi: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed, Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144, Telp (+62) 34157892, yeniamalia@unisma.ac.id

IN SILICO STUDY OF GINGER RHIZOME (*Zingiber officinale*) ON ALPHA AMYLASE ENZYME AND 5-HYDROXYTRIPTAMINE 2C RECEPTOR AS APPETITE DEPRESSANT EFFECT IN CHILDREN

Rila Ayunda, Yoni Rina Bintari, Yeni Amalia*

Faculty of Medicine University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity represents a serious global health concern. The development of anti-obesity agents from natural sources remains a potentially promising area for further exploration. Ginger rhizome (*Zingiber officinale*) is thought to function as an appetite suppressant and carbohydrate absorption inhibitor. This research aims to analyse the molecular interactions between ginger rhizome's active compounds and α -amylase enzyme and 5-HT_{2C} receptor using *in silico* methods as a means of developing appetite suppressant agents for children.

Method: Active compounds from ginger rhizome were identified through database searches. Biological activity predictions were performed using PASS online, followed by pharmacokinetic parameter analysis via pkCSM. Molecular docking studies were conducted on target proteins α -amylase (PDB ID: 1B2Y) and 5-HT_{2C} receptor (PDB ID: 8DPF) using PyRx, with method validation through native ligand *re-docking* (RMSD < 2 Å). Protein and ligand preparation utilised BIOVIA Discovery Studio Visualiser, whilst result visualisation employed PyMOL. Molecular interaction analysis was performed by comparing binding free energy (ΔG) and amino acid residue similarities between ginger active compounds and standard drugs Acarbose and Lorcaserin, validated through 8 repetitions to ensure result reliability.

Results: Based on physicochemical predictions, 29 ginger compounds complied with Lipinski's rule. For the 5-HT_{2C} receptor, the Gingerenone group (a, b, c, and Isogingerenone-b) demonstrated the strongest binding affinity with 100% amino acid residue similarity compared to lorcaserin. Whereas for α -amylase enzyme, Nonan-2-ol and Octan-2-ol showed the best affinity with 50% amino acid residue similarity compared to acarbose.

Conclusion: Ginger active compounds showed low potential as α -amylase inhibitors; however, nine gingerol and gingerenone derivatives showed potential as appetite suppressants through the 5-HT_{2C} receptor agonist mechanism.

Keywords: Childhood obesity, *Zingiber officinale*, α -amylase, 5-HT_{2C} receptor, appetite

*Correspondence Author: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed, Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144, Tel (+62) 34157892, yeniamalia@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Obesitas telah menjadi masalah kesehatan global yang serius, terutama di kalangan anak-anak, hingga World Health Organization (WHO) memperkenalkan istilah "*globesity*" untuk menggambarkan pandemi obesitas global ini. Data global menunjukkan sekitar 39 juta anak di bawah usia 5 tahun dan 18% anak di atas usia 5 tahun mengalami obesitas¹. Di Indonesia, pada tahun 2018, tingkat obesitas pada anak-anak usia 5-12 tahun mencapai 20% dan remaja usia 13-15 tahun sebesar 16%, yang berarti satu dari lima anak usia sekolah dan satu dari tujuh remaja mengalami obesitas². Kondisi ini terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi, yang menyebabkan penimbunan lemak berlebih dalam tubuh dan dapat mengakibatkan berbagai masalah kesehatan serius seperti diabetes mellitus tipe 2, sindrom metabolik, hipertensi, dan hiperlipidemia³.

Salah satu upaya yang efektif dalam mengatasi obesitas adalah melalui penghambatan metabolisme karbohidrat dengan cara menghambat enzim α -amylase untuk memperlambat pencernaan dan penyerapan glukosa⁴. Enzim α -amylase merupakan metalloenzim kalsium yang berperan dalam menghidrolisis pati menjadi maltosa dan glukosa dengan memecah ikatan glikosidik α -1,4 pada amilosa⁵. Dalam perkembangannya, inhibitor amilase, baik sintetik maupun yang berasal dari tumbuhan, umumnya terbagi menjadi tiga kelompok, yaitu pseudosakarida (seperti acarbose dan turunannya G6-Aca dan G12-Aca), penghambat berbasis protein, dan penghambat polifenol. Meskipun acarbose efektif sebagai inhibitor dengan nilai K_i yang rendah, penggunaan inhibitor sintetik dapat menyebabkan efek samping seperti dermatitis dan sensitivitas. Senyawa polifenol, terutama flavonoid dari buah dan sayuran, menjadi alternatif yang lebih aman dengan efek samping yang minimal dibandingkan senyawa sintetik, sehingga menjadikannya pilihan yang lebih baik dalam penanganan obesitas⁶.

Pendekatan biokimiawi melalui neurotransmitter serotonin (5-HT) juga memainkan peran penting dalam pengaturan perilaku makan, terutama melalui reseptor 5-HT_{2C} di hipotalamus yang meningkatkan rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan⁷. Meskipun agonis reseptor 5-HT_{2C} seperti fenfluramin dan lorcaserin telah terbukti efektif dalam mengurangi obesitas, penggunaannya

menjadi sangat terbatas dan akhirnya ditarik dari peredaran karena risiko efek samping serius, terutama gangguan pada katup jantung⁸. Hal ini mendorong penelitian berkelanjutan untuk mengembangkan alternatif yang lebih aman dalam menargetkan reseptor 5-HT_{2C} untuk pengobatan obesitas melalui penurunan nafsu makan.

Jahe (*Zingiber officinale*) telah menunjukkan potensi dalam pengelolaan obesitas. Beberapa studi klinis dan uji *in vivo* menunjukkan bahwa konsumsi suplementasi jahe (bubuk jahe) dapat memberikan efek pada penurunan berat badan, indeks massa tubuh (IMT), serta ukuran lingkaran pinggang dan pinggul. Studi lain juga melaporkan bahwa konsumsi jahe sebelum makan dapat menurunkan nafsu makan serta meningkatkan rasa kenyang pada subjek dengan kelebihan berat badan⁹. Efektivitas jahe dalam pengelolaan obesitas tidak terlepas dari kandungan senyawa aktifnya, terutama gingerol, yang mampu menghambat aktivitas α -amylase dan berpotensi memengaruhi reseptor 5-HT_{2C} dalam pengaturan nafsu makan¹⁰. Selain itu, gingerol juga berpotensi mengurangi resistensi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan kadar glukosa serta insulin plasma¹¹. Berdasarkan potensi tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk mengevaluasi efek jahe sebagai penurun nafsu makan melalui mekanisme inhibisi enzim α -amylase dan aktivasi reseptor 5-HT_{2C}.

METODE PENELITIAN

Desain dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* melalui penambatan molekul (*molecular docking*) untuk menganalisis interaksi antara senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dengan protein target enzim α -amylase (kode: 1B2Y) dan reseptor 5-HT_{2C} (kode: 8DPF). Penelitian ini berlangsung selama periode Agustus-November 2024.

Alat dan Bahan Uji *Insilico*

Penelitian ini menggunakan alat berupa laptop HP dengan spesifikasi prosesor 10th Gen Intel(R) Core(TM) i7-10510U CPU @ 1.80GHz 2.30 GHz, RAM 8,00 GB serta sistem operasi Microsoft Windows 11 Home Single Language version 22H2 64-bit. Sambungan internet yang cukup untuk mengakses software PyRx 0.8 dan Biovia Discovery Studio Visualizer v24.1.0.23298.

Struktur tiga dimensi protein target yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu enzim *alpha amylase* dan reseptor 5-HT_{2C}, diperoleh dari basis data RCSB Protein Data Bank (<http://rcsb.org>). Sementara itu, struktur molekul senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang jahe (*Zingiber officinale*) diunduh dari basis data PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Penentuan Senyawa Aktif

Pemilihan senyawa aktif yang akan digunakan sebagai ligan dalam proses penambatan molekul (*docking*) melalui *screening* Dr. Duke's *Phytochemical and Ethnobotanical Databases* dan PASS online (<https://www.way2drug.com/>). Kriteria pemilihan senyawa aktif melalui skrining PASS online didasarkan pada nilai Pa (*probability of activity*) dan potensi dari senyawa aktif tersebut. Dalam penelitian ini, digunakan nilai Pa lebih besar dari 0,5 dan mempunyai potensi 5 *hydroxytryptamine release stimulant* serta *alpha-amylase inhibitor*.

Prediksi Profil Fisikokimia dan ADMET

Prediksi profil fisikokimia dan ADMET dilakukan menggunakan pkCSM online tool (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Langkah pertama adalah menyalin Kode canonical SMILES yang tersedia di laman Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode tersebut kemudian ditempelkan pada kolom yang tertera pada web kemudian menekan ADMET. Setelah dilakukan pencarian pada website pkCSM, kemudian membuat hasil analisis yang didapatkan dari kriteria Lipinski, dan prediksi farmakokinetik.

Persiapan Protein dan Ligan

Tahap persiapan diawali dengan pengunduhan struktur protein target dalam format PDB dari database Protein Data Bank (RCSB PDB). Protein tersebut kemudian divisualisasikan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Dalam proses preparasi protein, dilakukan penghapusan molekul-molekul yang tidak diperlukan untuk menghindari gangguan pada proses penambatan molekul, serta penambahan atom hidrogen polar. Sementara itu, untuk persiapan ligan, molekul-molekul yang telah memenuhi kriteria *screening* PASS online, profil fisikokimia, dan farmakokinetik diunduh dari database PubChem. Format struktur ligan tersebut selanjutnya dikonversi menjadi format

PDB menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio Visualizer untuk proses analisis lebih lanjut.

Validasi Struktur Kompleks Protein-Ligan

Validasi dilakukan menggunakan obat yang memiliki *native ligand* dari protein reseptor yang sesuai, dimulai dengan preparasi protein melalui pemisahan molekul ligan dari kompleks protein-ligan. Selanjutnya dilakukan proses *re-docking* atau penambatan ulang molekul ligan ke situs aktif protein reseptor yang sama untuk memvalidasi metode *docking* yang digunakan. Hasil *re-docking* divisualisasikan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan divalidasi dengan parameter nilai RMSD. Nilai RMSD < 2 Å menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan valid. Pada proses *docking*, pengaturan *grid box* dilakukan untuk menentukan ruang konformasi ligan saat berinteraksi dengan protein target. *Grid box* merupakan area tempat ligan berinteraksi dengan residu asam amino pada situs aktif protein yang ditentukan melalui pengaturan koordinat dan ukuran grid. Adapun posisi *grid box* untuk *native ligand* acarbose berada pada koordinat x: 17.44, y: 4.84, z: 46.57, sedangkan untuk *native ligand* lorcaserin berada pada koordinat x: 129.99, y: 145.12, z: 103.91.

Docking Reseptor Ligan

Pada penelitian ini proses *docking* dilakukan menggunakan aplikasi PyRx, dengan format protein dan ligan yang digunakan. Protein dan ligan dipilih dan dimasukkan pada aplikasi PyRx yang selanjutnya dilakukan pencarian ikatan binding afinitasnya. Kemudian dipilih afinitas terendah serta RMSD lower bond dan upper bond yang bernilai nol. Proses ini dilakukan pengulangan sebanyak 8 kali.

HASIL DAN ANALISA DATA

Penentuan Senyawa Aktif Melalui PASS Online

Penentuan senyawa aktif dilakukan menggunakan PASS Online dengan parameter Pa > 0.5¹². Pemilihan senyawa aktif dilakukan dengan mempertimbangkan dua indikator utama, yaitu 5 *hydroxytryptamine release stimulant* dan *alpha-amylase inhibitor*. Pemilihan indikator 5-*hydroxytryptamine release stimulant* didasarkan pada kemampuannya merangsang pelepasan serotonin dari sel-sel *enterochromaffin* (EC), yang selanjutnya mengaktifkan saraf vagus untuk mengirimkan sinyal kenyang ke otak.¹³

Sementara itu, *alpha-amylase inhibitor* dipilih karena perannya dalam regulasi metabolisme karbohidrat dan glukosa dalam tubuh. Hasil

Tabel 1. Hasil PASS Online Senyawa Fitokimia Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) Sebagai Appetite Depressant

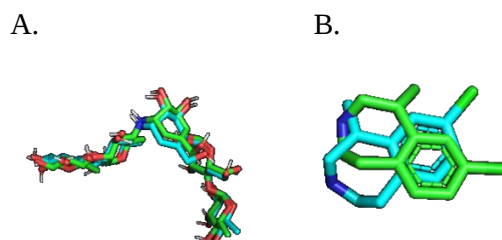
No	Nama senyawa	Potensi	
		5 Hydroxytryptamine Release Stimulant	Alpha-amylase inhibitor
1.	10-gingerol	0,960	0,243
2.	6-gingerol	0,960	0,243
3.	6-paradol	0,949	0,206
4.	6-shogaol	0,876	0,139
5.	7-gingerol	0,960	0,243
6.	8-gingediol	0,950	0,252
7.	8-gingerol	0,960	0,243
8.	8-shogaol	0,876	0,139
9.	9-gingerol	0,960	0,243
10	Chavicol	0,823	0,221
11	Gingerenone-a	0,799	0,155
12	Gingerenone-b	0,744	0,137
13	Gingerenone-c	0,813	0,137
14	Heptan-2-ol	0,944	0,581
15	Heptan-2-one	0,866	0,446
16	Hexan-1-al	0,730	0,626
17	Hexan-1-ol	0,830	0,556
18	Isogingerenone-b	0,744	0,137
19	Methyl-8-gingerol	0,965	0,306
20	N-butyraldehyde	0,715	0,613
21	N-nonane	0,918	0,512
22	N-nonanol	0,830	0,556
23	N-propanol	0,796	0,607
24	Nonan-1-al	0,730	0,626
25	Nonan-2-ol	0,944	0,581
26	Nonan-2-one	0,866	0,446
27	Octan-2-ol	0,944	0,581
28	Propionaldehyde	0,746	0,613
29	Undecan-2-ol	0,944	0,581

Keterangan: Hasil PASS online menggunakan $Pa > 0.5$ dan memiliki potensi sebagai 5 Hydroxytryptamine release stimulant dan *alpha-amylase inhibitor*

identifikasi senyawa aktif yang diperoleh melalui skrining menggunakan PASS online dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Hasil Validasi Penambatan

Hasil validasi penambatan molekul menggunakan *redocking native ligand* acarbose dengan protein enzim α -amylase didapatkan RMSD sebesar 0.935 Å. *Redocking native ligand* lorcaserin dengan protein reseptor 5-Hydroxytryptamin 2C didapatkan RMSD 0.001 Å. Hasil RMSD yang telah didapatkan tidak lebih dari 2 Å. Hasil validasi tersebut menunjukkan bahwa nilai RMSD bernilai paling baik sehingga dapat disimpulkan bahwa *docking* yang dilakukan valid. Visualisasi interaksi *redocking native ligand* dengan protein dan *native ligand* yang telah dipreparasi dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Validasi Native Ligand

Keterangan: (A.) Visualisasi *native ligand* Acarbose sebelum (biru) dan setelah (hijau) dilakukan *redocking*; (B.) Visualisasi *native ligand* Lorcaserin sebelum (biru) dan setelah (hijau) dilakukan *redocking*

Hasil Prediksi Fisikimia dan ADMET

Data hasil prediksi mengenai sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dapat diamati pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**.

Tabel 2. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*)

No	Senyawa	CID	Rumus Molekul	MW (<500)	LogP (<5)	Acceptor (<10)	Donors (<5)	Memenuhi (Ya/Tidak)
1.	10-gingerol	5275726	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	350.499	4.7942	4	2	Ya
2.	6-gingerol	3473	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	294.391	3.2338	4	2	Ya
3.	6-paradol	94378	C ₁₇ H ₂₆ O ₃	278.392	4.263	3	1	Ya
4.	6-shogaol	11152	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	276.376	4.039	3	1	Ya
5.	7-gingerol	11472344	C ₁₈ H ₂₈ O ₄	308.418	3.6239	4	2	Ya
6.	8-gingediol	5317588	C ₁₉ H ₃₂ O ₄	324.461	3.8058	4	3	Ya
7.	8-gingerol	5275725	C ₁₉ H ₃₀ O ₄	322.445	4.014	4	2	Ya
8.	8-shogaol	181129	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	304.43	4.8192	3	1	Ya
9.	9-gingerol	24826452	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	336.472	4.4041	4	2	Ya
10.	Chavicol	68148	C ₉ H ₁₀ O	134.178	2.1207	1	1	Ya
11.	Gingerenone-a	5281775	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	365.418	3.8057	5	2	Ya
12.	Gingerenone-b	5317592	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	386.444	3.8143	6	2	Ya

13.	Gingerenone-c	5317593	C ₂₀ H ₂₂ O ₄	326.392	3.7971	4	2	Ya
14.	Heptan-2-ol	10976	C ₇ H ₁₆ O	116.204	1.9475	1	1	Ya
15.	Heptan-2-one	8051	C ₇ H ₁₄ O	114.188	2.1557	1	0	Ya
16.	Hexan-1-al	6184	C ₆ H ₁₂ O	100.161	1.7656	1	0	Ya
17.	Hexan-1-ol	8103	C ₆ H ₁₄ O	102.177	1.559	1	1	Ya
18.	Isogingerenone-b	5318568	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	386.444	3.8143	6	2	Ya
19.	Methyl-8-gingerol	86217089	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	336.472	4.317	4	1	Ya
20.	N-butyraldehyde	261	C ₄ H ₈ O	72.107	0.9854	1	0	Ya
21.	N-nonane	8914	C ₉ H ₂₀	128.259	3.7569	0	0	Ya
22.	N-nonanol	1031	C ₉ H ₂₀ O	144.258	2.7293	1	1	Ya
23.	N-propanol	12367	C ₃ H ₈ O	60.096	0.3887	1	1	Ya
24.	Nonan-1-al	8103	C ₉ H ₁₈ O	142.242	2.9359	1	0	Ya
25.	Nonan-2-ol	5318568	C ₉ H ₂₀ O	144.258	2.7277	1	1	Ya
26.	Nonan-2-one	13187	C ₉ H ₁₈ O	142.242	2.9359	1	0	Ya
27.	Octan-2-ol	20083	C ₈ H ₁₈ O	130.231	2.3376	1	1	Ya
28.	Propionaldehyde	527	C ₃ H ₆ O	58.08	0.5953	1	0	Ya
29.	Undecan-2-ol	15448	C ₁₁ H ₂₄ O	172.312	3.5079	1	1	Ya

Keterangan: Data hasil prediksi sifat fisikokimia 29 senyawa aktif rimpang jahe (*Zingiber officinale*)

Tabel 3. Hasil Prediksi ADMET Senyawa aktif Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*)

Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme				Ekskresi		Toksisitas	
	Absorpsi intestinal	Permeabilitas Caco2	VDss	BBB (log BB)	CNS (log PS)	Substrat		Inhibitor		Klirens Total	AMES	Hepatotoksitas	
						CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6	CYP3A4				
10-gingerol	91.029	0.626	0.605	-0.877	-2.815	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.462	Tidak	Tidak	
6-gingerol	92.416	0.94	0.524	-0.727	-2.788	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.339	Tidak	Tidak	
6-paradol	92.18	1.401	0.549	-0.223	-1.831	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.411	Tidak	Tidak	
6-shogaol	92.686	1.391	0.501	-0.197	-1.777	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.44	Tidak	Tidak	
7-gingerol	92.066	0.919	0.561	-0.752	-2.793	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.369	Tidak	Tidak	
8-gingediol	90.453	0.821	0.675	-0.887	-2.888	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.308	Tidak	Tidak	
8-gingerol	91.716	0.703	0.588	-0.794	-2.799	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.4	Tidak	Tidak	
8-shogaol	91.999	1.426	0.559	-0.28	-1.668	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.499	Tidak	Tidak	
9-gingerol	91.372	0.664	0.602	-0.835	-2.807	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.431	Tidak	Tidak	
Chavicol	93.411	1.607	0.465	0.476	-1.796	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.257	Tidak	Tidak	
Gingerenone-a	91.641	0.98	0.021	-0.366	-2.566	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.205	Tidak	Tidak	
Gingerenone-b	90.919	1.239	0.112	-0.481	-2.871	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.22	Tidak	Tidak	
Gingerenone-c	91.258	0.89	0.095	-0.375	-2.399	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.194	Tidak	Tidak	
Heptan-2-ol	92.874	1.476	0.081	0.484	-2.349	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.483	Tidak	Tidak	
Heptan-2-one	95.4	1.491	0.075	0.515	-2.176	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.448	Tidak	Tidak	
Hexan-1-al	95.788	1.488	0.049	0.512	-2.13	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.436	Tidak	Tidak	
Hexan-1-ol	93.259	1.474	0.055	0.202	-2.303	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.439	Tidak	Tidak	
Isogingerenone-b	90.825	1.187	0.066	-0.474	-2.836	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.202	Tidak	Tidak	
Methyl-8-gingerol	93.219	1.44	0.324	-0.876	-2.784	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1.557	Tidak	Tidak	
N-butyraldehyde	100	1.491	-0.069	0.088	-2.286	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.379	Tidak	Tidak	
N-nonane	93.451	1.381	0.425	0.807	-1.799	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.572	Tidak	Tidak	
N-nonanol	92.209	1.47	0.243	0.666	-2.119	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.601	Tidak	Tidak	
N-propanol	96.667	1.477	-0.109	0.014	-2.537	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.338	Tidak	Tidak	
Nonan-1-al	94.738	1.485	0.242	0.686	-1.946	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.569	Tidak	Tidak	
Nonan-2-ol	92.167	1.474	0.209	0.637	-2.22	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.56	Tidak	Tidak	
Nonan-2-one	94.693	1.488	0.206	0.657	-2.047	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.502	Tidak	Tidak	
Octan-2-ol	92.517	1.475	0.145	0.619	-2.281	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.522	Tidak	Tidak	
Propionaldehyde	100	1.491	-0.118	0.03	-2.364	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.351	Tidak	Tidak	

Undecan-2-ol	91.48	1.472	0.323	0.674	-2.11	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.636	Tidak	Tidak
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Keterangan: Tabel hasil prediksi ADMET dari 29 senyawa aktif rimpang jahe (*Zingiber officinale*).

Hasil Penambatan Senyawa Aktif Rimpang jahe dengan Protein *alpha amylase* dan Reseptor 5-Hydroxytryptamine 2C

Analisis nilai ikatan energi bebas dan interaksi residu asam amino dari proses penambatan senyawa aktif terhadap enzim α -

amylase dan reseptor 5-HT2C disajikan dalam **Tabel 4** dan **Tabel 5**. Adapun bentuk interaksi antara ligan uji dengan residu asam amino pada enzim *α-amylase* dan reseptor 5-HT2C divisualisasikan melalui **Gambar 2** dan **Gambar 3**.

Tabel 4. Hasil Penambatan Ligan Uji Rimpang Jahe terhadap Enzim *Alpha amylase* yang Memenuhi Syarat dan Analisis PASS Online

Senyawa aktif (Ligan)	Nilai energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persentase ikatan asam amino
Acarbose	-9.7	Van der Waals: LEU237, GLU240, ILE235, TYR151, HIS201, ALA198, LEU162, ASP197, ARG195, ASP300, HIS299, TRP59, GLY104, LEU165, TRP58, HIS101, ALA307 Conventional Hydrogend bond: LYS200, GLU233, THR163, GLN63, HIS305, TYR62, GLY306	100%
Nonan-2-ol	-5.1	Van der Waals: GLN63, ARG195, GLU233, HIS299, LEU162, ASP197, ALA198 Conventional hydrogen Bond: ASP300 Hidrofobik: TRP58, TYR62, TRP59, LEU165	50%
Undecan-2-ol	-5.0	Van der Waals : THR163, LEU165, ARG195, GLU233, ASP197, HIS299, ALA198, ASP300, TRP59 Hidrofobik: TRP58, TYR62, LEU162	45,83%
N-nonanol	-4.9	Van der Waals: ASP300, HIS299, ASP197, ARG195, GLU233, ALA198, GLN63 Hidrofobik: TRP59, TRP58, TYR62, LEU165	45,83%
Octan-2-ol	-4.8	Van der Waals: ARG195, GLU233, ASP197, LEU162, ALA198, TRP59, GLN63, TRP58, HIS299 Conventional hydrogen Bond: ASP300 Hidrofobik: TYR62, LEU165	50%
Nonan-1-al	-4.5	Van der Waals: LEU165, LEU162, HIS101, TRP59, ASP300, ASP197 Conventional hydrogen Bond: GLN63 Hidrofobik: TRP58, ALA198, TYR62	41,67%
Heptan-2-ol	-4.4	Van der Waals: LEU165, ASP300, HIS299, ARG195, ASP197, GLU233, ALA198, TRP59 Hidrofobik: TYR62, TRP58	41,67%
N-nonane	-4.3	Van der Waals: GLN63, TRP59, ASP300, ASP197, LEU162 Hidrofobik: LEU165, HIS101, TYR62, TRP58	37,5%
Hexan-1-ol	-4.2	Van der Waals: TRP59, ARG195, GLU233, HIS299, ASP197, LEU165 Conventional Hydrogend Bond: ASP300 Hidrofobik: TRP58, TYR62	37,5%
Hexan-1-al	-3.9	Van der Waals: LEU165, ASP300 Conventional Hydrogen Bond: GLN63 Carbon Hydrogen Bond: TRP59, TYR62 Hidrofobik: HIS299, TRP58	29,17%
N-butyraldehyde	-3.0	Van der Waals: HIS101, ARG195, TRP58, ASP300 Carbon Hydrogen Bond: ASP197 Hidrofobik : TYR62, HIS299	29,17%
N-propanol	-3.2	Van der Waals: ASP300, HIS299, GLU233, ALA198 Conventional hydrogen Bond: ASP197 Hidrofobik: TRP58, TYR62 Unfavorable Donor-Donor: ARG195	33,33%
Propionaldehyde	-2.5	Van der Waals: LEU162, HIS201, ALA198, LYS200, VAL234 Carbon hydrogend Bond: GLU233 Conventional hydrogen Bond: ILE235	25%

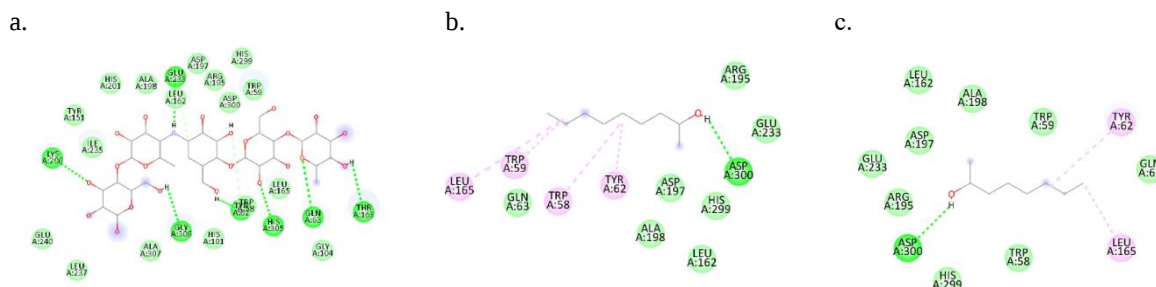
Keterangan: Tabel 4 menunjukkan data hasil penambatan senyawa aktif rimpang jahe (*Zingiber officinale*) terhadap enzim α -amylase. Asam amino dengan huruf cetak tebal merupakan residu asam amino yang sama dengan kontrol (Lorcaserin).

Tabel 5. Hasil Penambatan Ligan Uji Rimpang Jahe terhadap Reseptor 5-Hydroxytryptamine 2C yang Memenuhi Syarat dan Analisis PASS Online

Senyawa aktif (Ligan)	Nilai energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persentase ikatan asam amino
Lorcaserin	-6.0	Van der Waals: VAL215, ASP134, PHE327, TYR358, VAL354, TRP324, SER138, PHE328, SER219 Hidrofobik: VAL135, PHE214, LEU209	100%
Gingerenone-c	-7.7	Van der Waals: VAL215 , GLY218, SER219 , TRP324 , TYR358 , SER138 , THR139, VAL354 , PHE327 , PHE214 , ASN331 Carbon Hydrogen Bond : ILE131, ASP134 Hidrofobik: PHE328 , ALA222, VAL135 , LEU209	100%
Gingerenone-a	-7.3	Van der Waals: PHE328 , ALA222, GLY218, TYR358 , SER138 , GLY357 Conventional Hydrogen Bond: SER219 , ASP134 Hidrofobik : PHE327 , VAL135 , VAL354 , ILE131, LEU209 , PHE214 , VAL215 , TRP324	100%
Gingerenone-b	-7.2	Van der Waals: VAL208, ILE131, SER219 , PHE214 , THR139, TYR358 , GLY357, SER138 , PHE328 , GLY218, VAL215 , ASN331 Conventional Hydrogen Bond: ASP134 Hidrofobik: PHE327 , LEU209 , ALA222, VAL135 , VAL354 , TRP324	100%
Isogingerenone-b	-7.2	Van der Waals: ILE131, ASN331, SER219 , GLY218, THR139, PHE328 , ILE142, VAL215 , TRP324 , SER138 , LEU209 , VAL354 Conventional Hydrogen Bond : VAL135 Elektrostatik: ASP134 Hidrofobik: VAL185, PHE327 , PHE214 , ALA222	91,67%
8-gingerol	-6.8	Van der Waals: ILE131, ASP134 , TYR358 , SER138 , TRP324 , PHE328 , ASN331, VAL215 , GLY218, LEU209 , PHE327 , VAL354 Conventional Hydrogen Bond: PHE214 , SER219 Hidrofobik: VAL208, VAL135 , ALA222	100%
6-gingerol	-6.7	Van der Waals: ASP134 , TYR358 , SER138 , TRP324 , PHE328 , LEU209 , ASN331, VAL215 , GLY218, PHE327 , VAL354 Conventional Hydrogen Bond: SER219 Hidrofobik: PHE214 , ALA222, VAL135 , ILE131	100%
7-gingerol	-6.7	Van der Waals: ILE131, TYR358 , LEU209 , TRP324 , SER138 , GLY218, PHE328 , VAL354 , PHE327 Conventional Hydrogen Bond: ASP134 , PHE214 , SER219 Carbon Hydrogen Bond: ASN331, VAL215 Hidrofobik: VAL135 , ALA222	100%
9-gingerol	-6.7	Van der Waals: VAL354 , TYR358 , PHE327 , TRP324 , SER138 , PHE328 , ILE142, ASN331, GLY218, VAL208 Conventional Hydrogen Bond: ASP134 , SER219 , VAL215 Hidrofobik: PHE214 , ALA222, VAL135 , LEU209 , ILE131	100%
6-shogaol	-6.6	Van der Waals: VAL215 , PHE328 , TRP324 , ALA222, THR139, VAL185, PHE214 , SER219 , PHE327 , ASP134 , VAL354 Conventional Hydrogen Bond: VAL135 , ASN331 Unfavorable Acceptor-Acceptor : SER138 Hidrofobik: ILE131, LEU209	91,67%
10-gingerol	-6.5	Van der Waals : VAL208, ASN331, PHE214 , VAL354 , THR139, SER138 , TRP324 , TYR358 , GLY218, ILE131 Conventional Hydrogen Bond: SER219 Carbon Hydrogend Bond: ASP134 , VAL215 Hidrofobik: PHE327 , PHE328 , VAL135 , ALA222, LEU209	100%
8-shogaol	-6.5	Van der Waals: PHE328 , ASN331, ILE131, VAL354 , ASP134 , TRP324 , SER138 , THR139, GLY218 Conventional Hydrogen Bond: VAL215 , PHE214 , SER219	91,67%

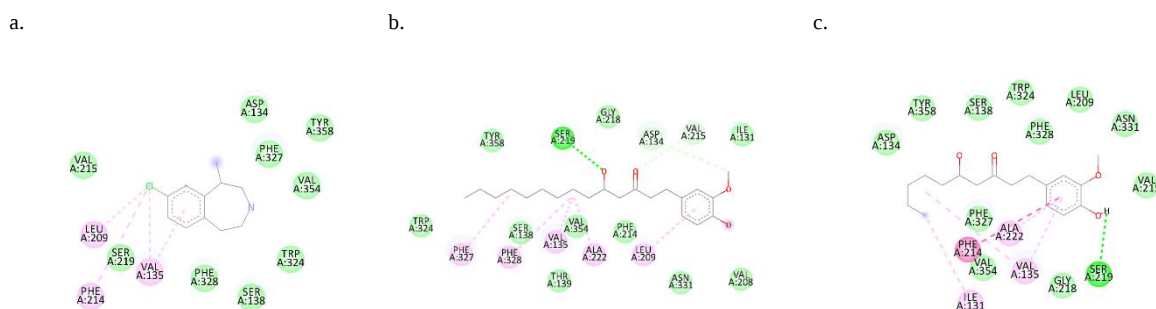
		Hidrofobik: LEU209, PHE327, VAL135, ALA222, VAL185	
Methyl-8-gingerol	-6.5	Van der Waals: PHE214, ASP134, ASN331, SER219, GLY218, SER138, THR139 Hidrofobik: PHE328, PHE327, TRP324, VAL354, VAL135, LEU209, VAL215, ILE131, ILE142, ALA222	91,67%
8-gingediol	-6.4	Van der Waals: TYR358, ASP134, VAL208, LEU209, VAL215, PHE328, ILE142, SER138, THR139, VAL185, PHE214, SER219, TRP324 Conventional Hydrogen Bond: ASN331, VAL135 Hidrofobik: ALA222, VAL354, PHE327, ILE131	100%
6-paradol	-6.4	Van der Waals: THR139, SER219, PHE214, ILE131, VAL215 Conventional Hydrogen Bond : ASN331, SER138 Hidrofobik: PHE327, TRP324, PHE328, VAL135, ALA222, VAL354, LEU209	83,33%
Chavicol	-5.2	Van der Waals : SER138, GLY218, ILE217, VAL215, PHE327 Conventional Hydrogen Bond : PHE214, SER219 Hidrofobik: PHE328, TRP324, ALA222, VAL135	66,67%
Undecan-2-ol	-4.8	Van der Waals: VAL185, GLY218, SER219, ASN331, ILE131 Hidrofobik: ALA222, PHE214, PHE327, PHE328, VAL215, LEU209, VAL135	58,33%
Nonan-2-one	-4.6	Van der Waals: ALA222, GLY218, VAL185, VAL135, PHE328, PHE327, ASN331 Conventional Hydrogen Bond : SER219 Hidrofobik: LEU209, VAL215, PHE214	58,33%
N-nonanol	-4.5	Van der Waals: VAL354, ASP134, SER138, TYR358, ALA222, PHE214, VAL215, SER219, GLY218 Hidrofobik: PHE327, TRP324, PHE328, VAL135	91,67%
Nonan-2-ol	-4.5	Van der Waals: VAL354, ILE142, SER138, SER219, GLY218 Hidrofobik: TRP324, PHE328, PHE327, VAL135, ALA222, VAL185, PHE214	66,67%
Nonan-1-al	-4.4	Van der Waals : ALA222, GLY218, SER219, PHE214, ASP134, SER138 Hidrofobik: VAL135, VAL354, PHE328, TYR358, PHE327, TRP324	83,33%
N-nonane	-4.2	Van der Waals : SER138, SER219, GLY218 Hidrofobik: PHE328, TRP324, PHE327, VAL354, ALA222, PHE314, VAL185, VAL135	58,33%
Heptan-2-one	-4.1	Van der Waals: GLY218, ALA222, SER219 Hidrofobik: ILE131, VAL215, LEU209, PHE214, VAL135	41,67%
Octan-2-ol	-4.0	Van der Waals: LEU209, VAL215, PHE214, SER219, GLY218 Conventional Hydrogen Bond: ASN331 Hidrofobik: ALA222, PHE327, PHE328, VAL135	58,33%
Heptan-2-ol	-4.0	Van der Waals: SER219, VAL215, GLY, VAL185 Hidrofobik: PHE327, PHE328, VAL135, PHE214, ALA222	50%
Hexan-1-ol	-3.7	Van der Waals: PHE327, THR139, GLY218, VAL215 Conventional Hydrogen Bond : SER219, PHE214 Hidrofobik: VAL135, PHE328, ALA222	50%
Hexan-1-al	-3.6	Van der Waals: SER219, VAL215, GLY218, VAL185 Hidrofobik: PHE328, PHE327, VAL135, PHE214, ALA222	50%
N-butyraldehyde	-3.0	Van der Waals : VAL215, SER219, GLY218 Hidrofobik: VAL135, ALA222, PHE214	33,33%
N-propanol	-2.9	Van der Waals: PHE328, SER219, VAL215, GLY218 Conventional Hydrogen Bond: PHE214 Hidrofobik: ALA222, VAL135, VAL185	41,67%
Propionaldehyde	-2.8	Van der Waals: VAL185, GLY218, VAL135, ALA222, PHE214, SER219, PHE328, VAL215	41,67%

Keterangan: Tabel 5 menunjukkan data hasil penambatan senyawa aktif rimpang jahe (*Zingiber officinale*) terhadap reseptor 5-HT_{2C}. Asam amino dengan huruf cetak tebal merupakan residu asam amino yang sama dengan kontrol.



Gambar 2. Visualisasi 2D Kompleks Ligan Uji dengan Enzim Alpha amylase

Keterangan: a. Acarbose (kontrol); b. Nonan-2-ol; c. Octan-2-ol



Gambar 3. Visualisasi 2D Kompleks Ligan Uji dengan Reseptor 5-HT2C

Keterangan: a. Lorcaserin (kontrol); b. 10-gingerol; c. 6-gingerol

PEMBAHASAN

Skrining Senyawa Aktif Rimpang Jahe

Skrining senyawa aktif rimpang jahe dilakukan menggunakan PASS Online, suatu program komputasi berbasis web yang dapat memprediksi aktivitas biologis senyawa berdasarkan struktur kimianya¹⁴. Program ini menganalisis hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologis (*Structure Activity Relationship/SAR*) untuk memperkirakan potensi farmakologis suatu senyawa¹⁵.

Hasil prediksi PASS Online dinyatakan dalam dua parameter utama yaitu Pa (*Potential Activity*) dan Pi (*Potential Inhibitory*). Interpretasi hasil prediksi dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan nilai Pa, nilai Pa > 0.7 mengindikasikan probabilitas tinggi untuk mendapatkan aktivitas biologis dalam pengujian laboratorium. Untuk nilai 0.5 < Pa < 0.7 menunjukkan probabilitas aktivitas yang lebih rendah, namun senyawa tersebut berpotensi memiliki struktur yang berbeda dari senyawa obat yang telah ada. Nilai Pa < 0,5 mengindikasikan probabilitas yang rendah untuk menemukan aktivitas secara eksperimental, tetapi masih memungkinkan untuk menemukan struktur baru¹⁶.

Hasil analisis pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa terdapat 12 senyawa dengan nilai Pa lebih dari 0.5 yang berpotensi sebagai *alpha amylase inhibitor* dan 29 senyawa dengan nilai pa lebih dari 0.7 yang

berpotensi sebagai *5-hydroxytryptamine 2C release stimulant*.

Prediksi Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Rimpang Jahe

Molekul kandidat obat perlu memenuhi persyaratan sifat fisikokimia sesuai aturan *Lipinski's Rule of Five* (RO5). Aturan ini berfungsi ganda, yakni mengevaluasi karakteristik fisikokimia dan memprediksi kemiripan suatu senyawa dengan obat berdasarkan aktivitas biologisnya, khususnya untuk sediaan oral. Selain itu, aturan ini menilai sifat hidrofobik atau hidrofilik senyawa dalam proses difusi pasif melewati membran sel¹⁷. Senyawa yang memenuhi kelima parameter Lipinski cenderung menunjukkan profil farmakokinetik yang lebih baik dan bioavailabilitas yang optimal dalam proses metabolisme¹⁸.

Kriteria Lipinski menetapkan batas maksimal massa molekul sebesar 500 Da, mengingat molekul yang lebih besar cenderung mengalami hambatan dalam penetrasi membran sel dan membutuhkan waktu absorpsi lebih panjang. Nilai log P menggambarkan tingkat hidrofobitas senyawa, di mana nilai melebihi 5 dapat menyebabkan retensi berlebihan pada *lipid bilayer* dan distribusi yang terlalu luas, sehingga mengurangi selektivitas pengikatan target dan meningkatkan risiko toksisitas. Jumlah donor ikatan hidrogen tidak boleh melebihi 5, dan akseptor hidrogen tidak boleh lebih dari 10. Batasan jumlah donor dan

akseptor ikatan hidrogen ditetapkan masing-masing maksimal 5 dan 10, karena jumlah yang berlebihan akan meningkatkan kebutuhan energi dan memperlambat pencapaian target¹⁹. Berdasarkan **Tabel 2** menunjukkan bahwa seluruh 29 senyawa aktif yang diteliti memenuhi kriteria Lipinski.

Aspek farmakokinetik mengkaji proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi sejak obat masuk hingga keluar dari tubuh. Absorpsi intestinal menunjukkan tingkat penyerapan obat di usus, dengan kriteria penyerapan baik bila persentase melebihi 90% dan kurang baik bila kurang dari 30%²⁰. Seluruh senyawa menunjukkan absorpsi intestinal yang baik, dengan n-butyraldehyde dan propionaldehyde mencapai nilai maksimal 100%. Permeabilitas CaCo-2 digunakan sebagai model prediksi penyerapan obat oral, dengan nilai prediksi yang baik di atas 0,90²¹. Terdapat 4 senyawa yang nilainya dibawah 0,90 yaitu 10-gingerol, 8-gingediol, 8-gingerol, dan 9-gingerol dengan nilai 0.63, 0.82, 0.7, dan 0.67 Volume distribusi (VDss) mengindikasikan distribusi total obat untuk mencapai konsentrasi setara plasma darah, dengan kategori rendah bila log VDss <-0.15 dan tinggi bila >0.45²². Seluruh senyawa memenuhi kriteria, dengan 8-gingediol, 10-gingerol, dan 9-gingerol, memiliki nilai paling tinggi yaitu, 0.68, 0.61, dan 0.6.

Penetrasi obat ke otak menjadi pertimbangan penting untuk meminimalkan efek samping dan toksisitas, serta mengoptimalkan efektivitas obat yang bekerja di otak. Kemampuan melintasi sawar darah otak dinilai baik bila log BBB >0.3 dan kurang baik bila <-1. Semua senyawa dinilai baik dengan senyawa n-nonane dan n-octane, memiliki nilai paling baik, yaitu 0.81 dan 0.79. Parameter log PS mengukur permeabilitas darah otak, dengan nilai >-2 menunjukkan kemampuan penetrasi ke sistem saraf pusat, sedangkan nilai <-3 mengindikasikan ketidakmampuan menembus SSP. Semua senyawa memenuhi dengan senyawa 8-shogaol, chavicol, 6-paradol, dan n-octane memiliki nilai paling baik, yaitu -1.67, -1.8, -1.83, -1.85. Metabolisme obat melibatkan enzim sitokrom P450 di hati yang mengoksidasi xenobiotik menjadi bentuk nonaktif. Senyawa dapat berperan sebagai substrat yang dimetabolisme atau sebagai inhibitor yang menghambat aktivitas metabolisme. Klirens total menunjukkan kecepatan eliminasi senyawa dari tubuh. N-nonanol dan undecan-2-

ol memiliki nilai klirens total paling tinggi, yaitu 1.6 dan 1.63.

Evaluasi toksisitas meliputi uji AMES untuk menilai potensi mutagenik menggunakan bakteri, dimana hasil positif mengindikasikan potensi karsinogenik dan uji hepatotoksitas yang menunjukkan potensi kerusakan jaringan hati akibat penggunaan senyawa. Dari **Tabel 3** menunjukkan seluruh senyawa tidak berpotensi bersifat karsinogenik dan tidak berpotensi menimbulkan hepatotoksitas.

Berdasarkan **Tabel 3** senyawa uji dengan nilai farmakokinetik yang memenuhi kriteria terdapat 29 senyawa yang dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat.

Validasi Metode Docking

Validasi terhadap metode *molecular docking* dilakukan dengan melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligan dengan protein setelah *docked* terhadap posisi ikatan native ligan yang sebenarnya ditentukan melalui nilai RMSD. Nilai RMSD merepresentasikan perbandingan antara konformasi aktual dengan konformasi hasil penambatan molekuler, dengan demikian RMSD juga mencerminkan tingkat akurasi sebuah metode *docking*. Nilai RMSD paling baik yaitu kurang dari 2 Å, RMSD yang dapat diterima (*acceptable*) antara 2 Å dan 3 Å, dan nilai RMSD yang buruk ≥ 3 Å. Nilai RMSD yang semakin kecil merepresentasikan posisi atom pada ligan semakin baik karena mendekati konformasi asal²³. Untuk memvalidasi metode yang digunakan, dilakukan penambatan ulang terhadap ligan alami dari kedua protein target menggunakan PyRX. Hasil menunjukkan nilai RMSD 0.935 Å untuk acarbose (ligan alami α -amylase) dan 0.001 Å untuk lorcaserin (ligan alami reseptor 5-HT2C). Kedua nilai tersebut kurang dari 2 Å, yang menandakan metode penambatan molekuler yang digunakan valid.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Rimpang Jahe dengan Enzim Alpha Amylase

Berdasarkan analisis penambatan molekuler terhadap 12 senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang jahe pada protein enzim α -amylase (**Tabel 4**), ditemukan bahwa nilai energi ikatan bebas dari senyawa-senyawa tersebut tidak sekuat obat pembanding acarbose. Acarbose merupakan oligosakarida kompleks yang berasal dari mikroba yang bekerja dengan cara menghambat enzim α -

amylase pankreas dan α -glucosidase hidrolase (glukoamilase, sukrase, maltase, dan isomaltase) di saluran pencernaan²⁴. Sebagai inhibitor kompetitif enzim α -amylase, acarbose berperan strategis dalam modulasi metabolisme karbohidrat melalui mekanisme penghambatan ganda terhadap kedua kelompok enzim tersebut²⁵. Hal ini menghasilkan perlambatan signifikan pada proses pencernaan karbohidrat dan absorpsi glukosa, yang pada akhirnya berkontribusi pada penurunan efektif kadar glukosa darah setelah makan (*postprandial*)²⁶.

α -amylase adalah *endonucleoside hydrolase* yang menghidrolisis ikatan α -1,4-glikosidik di dalam polisakarida. Proses hidrolisis α -amylase menghasilkan beberapa produk, yaitu oligosakarida, dekstrin, maltotriosa, maltosa, dan monosakarida²⁷. Hasil *molecular docking* acarbose menunjukkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) -15.07 kkal/mol. Acarbose memiliki *binding site* pada asam amino melalui interaksi Van der Waals: Leu237, Glu240, Ile235, Tyr151, His201, Ala198, Leu162, Asp197, Arg195, Asp300, His299, Trp59, Gly104, Leu165, Trp58, His101, Ala307, dan interaksi Conventional Hydrogen bond: Lys200, Glu233, Thr163, Gln63, His305, Tyr62, Gly306.

Dalam interaksi molekuler, nilai energi ikatan yang semakin negatif mengindikasikan pembentukan kompleks protein-ligan yang lebih stabil, sehingga memungkinkan interaksi yang lebih lama antara ligan dan reseptornya²⁸. Analisis residu asam amino menunjukkan bahwa senyawa nonan-2-ol dan octan-2-ol memiliki kemiripan residu asam amino sebesar 50% dengan acarbose sebagai obat pembanding. Meskipun tingkat kemiripan ini mengindikasikan adanya kesamaan pola interaksi, nilai energi ikatan bebas kedua senyawa tersebut lebih lemah dibandingkan dengan acarbose. Berdasarkan parameter tersebut, dapat diprediksikan bahwa aktivitas penghambatan kedua senyawa ini terhadap enzim α -amylase kemungkinan kurang berpotensi dibandingkan dengan obat pembanding acarbose.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Rimpang Jahe dengan 5-Hydroxytryptamine 2C

Analisis penambatan molekuler yang ditampilkan pada **Tabel 5** menunjukkan bahwa 14 senyawa aktif dari rimpang jahe memiliki energi ikatan bebas yang lebih rendah dibandingkan dengan Lorcaserin sebagai

kontrol. Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) adalah neurotransmitter monoaminergik utama dalam sistem saraf pusat. Serotonin diproduksi dalam tubuh melalui proses bertahap, dimulai dari asam amino L-tryptophan diubah menjadi 5-hydroxy-L-tryptophan oleh enzim tryptophan hydroxylase. Akhirnya, 5-hydroxy-L-tryptophan diubah menjadi serotonin oleh enzim aromatic amino acid decarboxylase. 5-HT, melalui aksi reseptor 5-HT_{2C} memainkan peran penting dalam modulasi asupan makanan dan kontrol berat badan²⁹.

Lorcaserin bekerja sebagai agonis selektif pada reseptor 5-HT_{2C} di sistem saraf pusat, khususnya di hipotalamus. Mekanisme kerjanya melibatkan stimulasi reseptor 5-HT_{2C} pada neuron POMC di nukleus arkuatus yang memicu pelepasan hormon α -MSH²⁹. Hormon ini selanjutnya bekerja pada MC4R di nukleus paraventrikular untuk menghasilkan efek supresi nafsu makan. Pada dosis melebihi 20mg/hari, selektivitas terhadap 5-HT_{2C} menurun dan dapat mengaktifkan reseptor 5-HT_{2A} yang berpotensi menyebabkan halusinasi, euforia, dan perubahan mood³⁰.

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa lorcaserin memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) -6.0 kkal/mol dengan *binding site* pada asam amino melalui interaksi Van der Waals: Val215, Asp134, Phe327, Tyr358, Val354, Trp324, Ser138, Phe328, Ser219, dan interaksi hidrofobik: Val135, Phe214, Leu209. Analisis residu asam amino lebih lanjut menunjukkan bahwa sembilan senyawa aktif memiliki kesesuaian residu asam amino yang sempurna (100%) dengan lorcaserin, yaitu 10-gingerol, 6-gingerol, 7-gingerol, 8-gingerol, 9-gingerol, Gingerenone-a, Gingerenone-b, dan Gingerenone-c. Hasil penambatan ini mengindikasikan adanya interaksi yang kuat dan stabil antara senyawa aktif rimpang jahe dengan reseptor 5-HT_{2C}, sehingga kesembilan senyawa tersebut diperkirakan memiliki potensi yang tinggi dalam mengaktifkan reseptor 5-HT_{2C}.

KESIMPULAN

1. Mayoritas senyawa aktif dalam rimpang jahe (29 senyawa) menunjukkan kemampuan penyerapan yang optimal melalui jalur oral di saluran pencernaan, terdistribusi secara efektif ke berbagai jaringan tubuh dan tidak menunjukkan sifat toksik yang signifikan.

2. Berdasarkan hasil analisis, senyawa aktif rimpang jahe menunjukkan potensi yang relatif rendah sebagai inhibitor enzim α -amylase.
3. Hasil analisis penambatan molekuler mengungkapkan bahwa sembilan senyawa aktif rimpang jahe menunjukkan potensi sebagai agonis reseptor 5-HT_{2C} dengan nilai energi ikatan bebas yang lebih rendah dibandingkan Lorcaserin dan memiliki kesesuaian residu asam amino 100% dengan obat pembanding tersebut.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, direkomendasikan untuk melakukan studi eksperimental lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* guna mengkonfirmasi aktivitas penghambatan enzim α -amylase dan aktivasi reseptor 5-HT_{2C} dari senyawa-senyawa potensial yang telah teridentifikasi. Studi isolasi dan karakterisasi senyawa aktif perlu dilakukan untuk mengoptimalkan potensi pengembangan obat baru berbasis rimpang jahe. Selain itu, pengembangan formulasi yang tepat sangat penting untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif, terutama bagi empat senyawa yang memiliki tingkat absorpsi rendah. Hasil penelitian tersebut diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang lebih kuat mengenai potensi senyawa aktif sebagai kandidat obat penekan nafsu makan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA) dan Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran UNISMA atas dukungan dana yang diberikan untuk pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para dosen pembimbing yang telah memberikan arahan dan masukan berharga selama proses penyusunan jurnal. Secara khusus, peneliti mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rio Risandiansyah, S.Ked, MP., Ph.D yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan berharga sebagai reviewer dalam penyelesaian jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Miregård J, Nowicka P, Nylander C. National data showed an increased prevalence of overweight and obesity among four-year-old Swedish children during the first year of <scp>COVID</scp> -19. *Acta Paediatr* [Internet]. 2023 Jun 5;112(6):1269–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16707>
2. UNICEF I. Landscape Analysis of Overweight and Obesity in Indonesia. Unicef Indonesia [Internet]. 2022 Dec;1–138. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/report/s/landscape-analysis-overweight-and-obesity-indonesia>
3. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2021 Feb;28(1):55–63. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MED.0000000000000587>
4. Elam E, Feng J, Lv YM, Ni ZJ, Sun P, Thakur K, et al. Recent advances on bioactive food derived anti-diabetic hydrolysates and peptides from natural resources. *J Funct Foods* [Internet]. 2021;86:104674. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104674>
5. Lévuok-Mena KP, Patiño-Ladino OJ, Prieto-Rodríguez JA. In Vitro Inhibitory Activities against α -Glucosidase, α -Amylase, and Pancreatic Lipase of Medicinal Plants Commonly Used in Chocó (Colombia) for Type 2 Diabetes and Obesity Treatment. Vol. 91, *Scientia Pharmaceutica*. 2023.
6. Mahmood N. A review of α -amylase inhibitors on weight loss and glycemic control in pathological state such as obesity and diabetes. *Comp Clin Path* [Internet]. 2016 Nov 17;25(6):1253–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00580-014-1967-x>
7. Kargbo RB. 5-HT_{2C} Receptor Agonists for the Treatment of Obesity. *ACS Med Chem Lett*. 2018;9(9):864–5.

8. Higgins GA, Sellers EM, Fletcher PJ. From obesity to substance abuse: Therapeutic opportunities for 5-HT_{2C} receptor agonists. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2013;34(10):560–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2013.08.001>
9. Ebrahimzadeh Attari V, Malek Mahdavi A, Javadivala Z, Mahluji S, Zununi Vahed S, Ostadrahimi A. A systematic review of the anti-obesity and weight lowering effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and its mechanisms of action. *Phytother Res*. 2018 Apr;32(4):577–85.
10. Macit MS, Sözlü S, Kocaadam B, Acar-Tek N. Evaluation of Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Energy Metabolism and Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Food Reviews International* [Internet]. 2019;35(7):685–706. Available from: <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1608556>
11. Saravanan G, Ponmurugan P, Deepa MA, Senthilkumar B. Anti-obesity action of gingerol: Effect on lipid profile, insulin, leptin, amylase and lipase in male obese rats induced by a high-fat diet. *J Sci Food Agric*. 2014;94(14):2972–7.
12. Arabi I, Kawsar S. In Silico Investigations of Some Carbohydrate Derivatives: Pass Prediction, ADMET, QSAR, and Molecular Docking Studies against *Pseudomonas aeruginosa*. *Philipp J Sci* [Internet]. 2023 Jun 7;152(4). Available from: <https://philjournalsci.dost.gov.ph/publication/regular-issues/next-issue/122-vol-152-no-4-august-2023/1890-in-silico-investigations-of-some-carbohydrate-derivatives-pass-prediction-admet-qsar-and-molecular-docking-studies-against-pseudomonas-aeruginosa>
13. Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci*. 2010 Feb 16;153(1–2):47–57.
14. Istiqomah N, Fatikasari S. Kajian in Silico Daun Sungkai (*Peronema canescens*) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14- α demethylase Jamur *Candida albicans*. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2023 Mar 13;3(1).
15. Kusuma SMW, Utomo DH, Susanti R. Molecular Mechanism of Inhibition of Cell Proliferation: An In Silico Study of the Active Compounds in *Curcuma longa* as an Anticancer. *J Trop Biodivers Biotechnol*. 2022 Dec 1;7(3).
16. Arabi I, Kawsar S. In Silico Investigations of Some Carbohydrate Derivatives: Pass Prediction, ADMET, QSAR, and Molecular Docking Studies against *Pseudomonas aeruginosa*. *Philipp J Sci* [Internet]. 2023 Jun 7;152(4). Available from: <https://philjournalsci.dost.gov.ph/publication/regular-issues/next-issue/122-vol-152-no-4-august-2023/1890-in-silico-investigations-of-some-carbohydrate-derivatives-pass-prediction-admet-qsar-and-molecular-docking-studies-against-pseudomonas-aeruginosa>
17. Ajeng Listyani T, Fauzi F, Siska Wardani T, Selangor Malaysia M, Ilmu J, Alam S, et al. IN SILICO ADME AND TOXICITY STUDIES OF DERIVATIVE PHTHALIMIDE COMPOUNDS AS NON-NUCLEOSIDE HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR [Internet]. Vol. 3, Global Health Science Group. 2022. Available from: <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/PICNHS>
18. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *Journal of Computational Biology*. 2020 Sep 1;27(9):1397–406.
19. Hakiki A, Banjarmasin M, Selatan K. Studi Molecular Docking dan Prediksi

- ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . Jurnal Ilmu Kefarmasian [Internet]. 2024;5(2). Available from: <https://www.rcsb.org/>.
20. Maulida MZ, Ummahati D, Muna LN. Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, Dan Toksisitas Senyawa Aktif Dalam Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum Rhizoma*). Journal Pharmaceutical Care and Sciences [Internet]. 2023 Nov 30;4(1). Available from: <https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs/article/view/90-98>
 21. Abdullah SS, Putra PP, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth EJ, Abdullah RPI, et al. ANALISIS SIFAT FISILOGOKIMIA, FARMAKOKINETIK DAN TOKSIKOLOGI PADA PERICARPIUM PALA (*Myristica fragrans*) SECARA ARTIFICIAL INTELLIGENCE. CHEMISTRY PROGRESS. 2021 Nov 30;14(2):81.
 22. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. J Med Chem. 2015 May 14;58(9):4066–72.
 23. Aziz A, Andrianto D, Safithri M. Molecular Docking of Bioactive Compounds from Wungu Leaves (*Graptophyllum pictum* (L) Griff) as Tyrosinase Inhibitors [Internet]. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage. 2022. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
 24. Nelson RW. Canine Diabetes Mellitus [Internet]. Fourth Edi. Canine and Feline Endocrinology: Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2015. 213–257 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00006-7>
 25. Pambudi DB, Fajriyah NN, Maharisti RA. Uji Aktivitas Penghambatan α -Amylase Pada Ekstrak Etanol Daun Adas (*Foeniculum vulgare* Mill.) Menggunakan Elisa Reader. Urecol Journal Part C: Health Sciences [Internet]. 2021 Mar 27;1(1):1–6. Available from: <http://ejournal.urecol.org/index.php/ujhs/article/view/1>
 26. Etsassala NGER, Badmus JA, Marnewick JL, Iwuoha EI, Nchu F, Hussein AA. Alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities, molecular docking, and antioxidant capacities of salvia aurita constituents. Antioxidants. 2020;9(11):1–14.
 27. Zhang N, Yang G. [α -amylase detection methods and applications]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2023 Mar;39(3):898–911.
 28. Zulfa T, Putri AD, Findrayani RP, Isrul M, Lolok N. Studi Molecular Docking Senyawa Kimia dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. Jurnal Pharmacia Mandala Waluya [Internet]. 2024;3(4):225–33. Available from: <https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i4.104>
 29. Przeglasiński E, Witek K, Wydra K, Kotlińska JH, Filip M. 5-HT_{2C} Receptor Stimulation in Obesity Treatment: Orthosteric Agonists vs. Allosteric Modulators. Nutrients. 2023;15(6):1–15.
 30. Gustafson A, King C, Rey JA. Lorcaserin (Belviq): A selective serotonin 5-HT_{2C} agonist in the treatment of obesity. P and T. 2013;38(9):525–31.