

Studi *In Silico* Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik

Mohammad Alfian Akrama Arrasyid, Dini Sri Damayanti, Rosaria Dian Lestari
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan : Jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) memiliki kandungan utama *gingerol* dan *shogaol* diprediksi dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif pada infeksi cacing. Namun, mekanisme dari senyawa aktif rimpang Jahe emprit hingga saat ini belum diketahui, sehingga penambatan antara molekul senyawa Jahe emprit terhadap protein target pada cacing diperlukan. Penelitian ini dilakukan dengan cara menambatkan molekul senyawa Jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap protein Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Kanal kalsium yang merupakan *drug target* dari kontrol obat Pirantel pamoat, Mebendazole, dan Praziquantel melalui pendekatan *in silico* untuk mengetahui afinitas senyawa Jahe Emprit terhadap protein target.

Metode : Studi eksperimental *in silico* dengan metode *molecular docking* antara ekstrak rimpang Jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Asetilkolinesterase, β -Tubulin, dan Kanal Kalsium dibandingkan dengan kontrol obat Pirantel pamoat, Mebendazole, dan Praziquantel dalam menentukan afinitas senyawa aktif menggunakan parameter nilai energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan, dan residu asam amino.

Hasil: Senyawa aktif β -*Sesquiphellandrene* dan *Quercetin* memiliki nilai afinitas yang lebih rendah terhadap Asetilkolinesterase dibandingkan kontrol obat Pirantel pamoat. Senyawa *Gingirenone A* dan *Zingiberene* memiliki nilai afinitas terhadap β -Tubulin yang mendekati kontrol obat Mebendazole. Senyawa *Zingiberene* dan *Gingirenone A* memiliki nilai afinitas yang lebih rendah terhadap Kanal Kalsium dibandingkan kontrol obat Praziquantel.

Kesimpulan: Jahe emprit diprediksi memiliki mekanisme antelmintik yang dapat bekerja pada beberapa *drug target*. Hal tersebut dibuktikan dengan nilai afinitas jahe emprit terhadap Asetilkolinesterase dan β -Tubulin yang mendekati kontrol.

Kata kunci : Infeksi Cacing, Rimpang Jahe Emprit, Asetilkolinesterase, β -Tubulin, Kanal Kalsium, *in silico*, energi bebas, konstanta inhibisi, luas permukaan, residu asam amino.

In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes Extract towards Inhibitory Activity Acetylcholinesterase, β -Tubulin and the Activation of Calcium Channels as Anthelmintic

ABSTRACT

Introduction : *Gingerol* and *shogaol* are the main content of Emprit Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.), they are predicted to be alternate treatment for helminthiasis. But in the other hand, ginger emprit's rhizome active compound still has an unrevealed mechanism to treat helminthiasis, therefore we need to conduct a study in *in silico*. *Molecular Docking* is a study to predict the mechanism of a compound/drug through the binding of proteins-ligands. In this Study we docked the active compound of ginger emprit's rhizome towards Acetylcholinesterase, β -Tubulin and Calcium Channels which are the target drug of Pyrantel pamoate, Mebendazole, dan Praziquantel through the *in silico* approach.

Methods : *In silico* Experimental study by *molecular docking* method between extract of Emprit Ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc) towards Acetylcholinesterase, β -Tubulin, and Calcium Channels in determining the affinity of active compounds by using parameters such as free energy values, inhibition constants, surface interactions, and amino acid residue which are compared to Pyrantel pamoate, Mebendazole, dan Praziquantel.

Results : Docking score between active compound and Acetylcholinesterase describes that β -*Sesquiphellandrene* and *Quercetin* have affinity values that are close to Pirantel pamoate. Docking score between active compound and β -Tubulin describes that *Gingirenone A* and *Zingiberene* have affinity values that are close to Mebendazole. While docking score between active compound and Calcium Channels describes that *Zingiberene* dan *Gingirenone A* have lower affinity values than the affinity values of Praziquantel.

Conclusion : Ginger emprit's rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) has affinity values that is close to Acetylcholinesterase and β -tubulin. Therefore, it can be stated that ginger emprit's rhizome has an antelmintic mechanism that is close to Pirantel Pamoat and Mebendazole.

Keywords : Helminthiasis, Emprit Ginger Rhizome, *Acetylcholinesterase*, β -Tubulin, Calcium Channels, *in silico*, free energy values, inhibition constants, surface interactions, amino acid residue.

Correspondeing author:

Dini Sri Damayanti

Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65144

e-mail : dinisridamayanti@gmail.com, phone: 0341 57892

PENDAHULUAN

Infeksi cacing merupakan salah satu masalah kesehatan yang masih dihadapi di banyak negara tropis, seperti Indonesia. Diperkirakan 807 juta - 1,2 miliar orang di dunia telah mengalami infeksi kecacingan akibat *Ascaris lumbricoides* dan 230 juta orang lainnya mengalami kecacingan akibat *Schistosomiasis*.^{1,2} Pada 2015 sekitar 40%-60% populasi di Indonesia masih mengalami kecacingan yang menjadi bukti bahwa kecacingan di Indonesia masih menjadi masalah yang belum terselesaikan.^{3,4}

Kecacingan di Indonesia masih menjadi salah satu jenis penyakit infeksi yang kurang diperhatikan oleh masyarakat. Padahal kecacingan merupakan salah satu jenis penyakit *neglected diseases* atau kelompok penyakit infeksi parasit yang dapat mengancam jiwa.⁵ Selain itu infeksi kecacingan juga mampu memberikan dampak bagi kesehatan yang salah satunya dapat mengganggu tumbuh kembang anak. Bahkan persentase anak dengan *stunting* akibat infeksi cacing mencapai 36,7%.⁶

Penanganan kecacingan yang banyak digunakan saat ini diantaranya adalah dengan melakukan konsumsi obat cacing sintetik seperti: Pirantel pamoat, derivat benzamidazole dan praziquantel. Akan tetapi penggunaan obat – obatan sintetik infeksi cacing tersebut dilaporkan memiliki efek samping seperti rasa mual dan muntah setelah melakukan konsumsi obat cacing.⁷ Selain itu, penggunaan terapi obat-obatan sintetik juga telah dilaporkan berpotensi dalam menyebabkan resistensi.^{8,9} Penggunaan Antelmintik yang terlalu sering dalam pengendalian infeksi cacing mampu menimbulkan kasus resistensi obat.⁴² Sehingga diperlukan suatu pengobatan alternatif dalam mengatasi infeksi kecacingan tersebut.

Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) yang mengandung senyawa seperti: 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol, zingerone, 6-dehydrogingerdione, gingereone A, quercetin, β -bisabolene, α -curcumene, zingiberene, dan β -sesquiphellandrene dilaporkan berkhasiat dalam mengobati kecacingan akibat *Ascaris* spp.¹⁰⁻¹⁵. Jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc) sendiri sampai saat ini masih belum banyak digunakan sebagai antelmintik. *Gingerol*, *shogaol* dan *paradol* pada rimpang jahe emprit memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan jenis jahe lainnya yang dapat digunakan sebagai zat antelmintik yang paling efektif.¹⁴⁻¹⁷

Namun, mekanisme dari senyawa Jahe emprit sebagai antelmintik hingga saat ini masih belum diketahui. Salah satu metode yang dapat digunakan dalam melakukan prediksi mengenai potensi dari Jahe Emprit sebagai antihelmintik adalah dengan melakukan studi *in silico* yang diharapkan dapat

melakukan prediksi mengenai mekanisme kerja senyawa aktif Jahe Emprit sebagai antelmintik.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode komputasi *molecular docking (in silico)* dengan tujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) sebagai antelmintik dengan mekanisme pada penghambatan protein target asetilkolinesterase, β -Tubulin, serta aktivasi dari Kanal Kalsium meningkat, dimana ketiga mekanisme tersebut pada akhirnya akan menyebabkan paralisis pada cacing. Penambatan molekul dilakukan di Laboratorium Pusat Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, dengan estimasi lama penelitian selama 1 bulan pada bulan April-Mei 2020.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan alat berupa komputer dengan spesifikasi RAM 4 GB, Intel® core™ i7, CPU @2.60 GHz, Sistem operasi Microsoft Windows 10 Pro 64-bit, koneksi internet, software berbasis web SMILEY (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>), dan software berbasis web autodock 4.0 pada *docking server* (<http://www.dockingserver.com>).

Bahan yang diperlukan dalam melakukan penambatan molekul herbal jahe emprit adalah struktur tiga dimensi molekul bahan aktif jahe yakni 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol, zingerone, 6-dehydrogingerdione, gingereone A, quercetin, β -bisabolene, α -curcumene, zingiberene, α -farnesene, β -sesquiphellandrene, diariheptanoid, 1-Dehydro-10-gingerdione serta struktur Pirantel Pamoat, Mebendazol, dan Praziquantel. Struktur-struktur tersebut diunduh dari website pubchem (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Sedangkan struktur tiga dimensi asetilkolinesterase (F1L2N8), β -tubules pada Mikrotubules (A0A0M3I0Y5), L type of calcium channel blocker (F1KQB4) diunduh melalui uniprot (<http://www.uniprot.org/>).

Penambatan senyawa zat aktif Jahe Emprit dengan Asetilkolinesterase, β Tubulin dan Kanal Kalsium

Interaksi ikatan dari protein dan ligan pada tingkat atom dapat diprediksi dengan metode *molecular docking* yang dapat menjelaskan reaksi biokimia dasar dari interaksi tersebut.¹⁸ Langkah pertama yang dilakukan untuk penambatan molekul yakni mempersiapkan ligan dengan pengunduhan senyawa aktif herbal dan obat pada <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Selanjutnya mencari struktur protein Asetilkolinesterase dan Beta-Tubulin, Kanal Kalsium pada database protein <http://www.uniprot.org/>. Penambatan molekul menggunakan software berbasis web *docking server* (<http://www.dockingserver.com>). Selanjutnya

lakukan pengunggahan *file* pada menu *my ligand* dan *my protein*. Kemudian dimulai penambatan pada menu *start docking*.¹⁹

Analisis Data

Analisis dilakukan dengan membandingkan senyawa herbal dengan obat antihelmitik yang dilihat dari parameter yaitu Energy bebas (ΔG), Konstanta inhibisi (K_i), Interaksi permukaan, dan residu asam amino. Nilai energi bebas ikatan yang rendah menunjukkan hasil yang baik, nilai konstanta inhibisi yang rendah menunjukkan hasil yang baik, sedangkan nilai interaksi permukaan yang tinggi menunjukkan hasil yang baik dimana bila ketiga parameter tersebut yakni ΔG yang rendah, K_i yang rendah, dan interaksi permukaan yang tinggi menunjukkan afinitas yang tinggi dan menunjukkan hasil yang baik.¹⁹

HASIL PENELITIAN

Penambatan Pirantel Pamoat dan Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap Protein Target Asetilkolinesterase.

Penambatan antara pirantel pamoat dan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap asetilkolinesterase menggunakan autodock 4.0 pada software berbasis web docking server yang hasilnya dapat dilihat pada **Tabel 1**. Dari hasil penambatan pirantel pamoat dengan protein target asetilkolinesterase, didapatkan hasil berupa nilai energi bebas sebesar -5,81 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 4,75 μM dan interaksi permukaan sebesar 670,219 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu ARG342, SER72, HIS384, TYR239, ARG390, PHE379, HIS380, TYR238, GLU71, LEU382 dengan total 10 residu asam amino dan 2 ikatan hidrogen pada residu ARG342 dan SER72 (**Gambar 1**).

Pada penambatan Pada penambatan obat Mebendazole didapatkan hasil energi bebas sebesar 5,35 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 120,64 μM dan interaksi permukaan sebesar 611,363 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu GLU71, HIS380, SER72, TRP105, TYR239, ALA73, PHE186, HIS384, ARG188, dan SER197 dengan 5 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Pirantel Pamoat. Selanjutnya, pada penambatan obat Praziquantel didapatkan hasil energi bebas sebesar -6,16 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 30,61 μM dan interaksi permukaan sebesar 616,128 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu TYR239, SER72, TRP105, ALA73, TYR20, LEU22, PHE197, ARG188, dan SER197 dengan 2 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Pirantel Pamoat. (Tabel 5.1) Dari ketiga penambatan obat antelmintik tersebut didapatkan bahwa Praziquantel memiliki afinitas tertinggi terhadap

Asetilkolinesterase dibandingkan Pirantel pamoat dan Mebendazole.

Sedangkan penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap protein target asetilkolinesterase didapatkan nilai afinitas yang lebih rendah dibandingkan kontrol, dimana senyawa aktif β -*Sesquiphellandrene* memiliki nilai afinitas terhadap asetilkolinesterase terbesar (**Gambar 2**). Beberapa senyawa pada jahe emprit yang memiliki afinitas tinggi terhadap asetilkolinesterase terbesar berturut turut adalah senyawa β -*Sesquiphellandrene*, *Quercetin*, *Zingiberene*, β -*Bisabolene*, dan α -*Curcumene* (**Tabel 1**).

Penambatan Mebendazole dan Senyawa Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) dengan Protein Target β -Tubulin

Penambatan antara mebendazole dan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap β -Tubulin didapatkan hasil pada **Tabel 2**. Pada penambatan mebendazole dengan protein β -tubulin didapatkan nilai energi bebas sebesar -6,97 kcal/mol, konstanta inhibisi sebesar 7,82 μM , dan interaksi permukaan sebesar 731,58 Å. Sedangkan residu asam amino yang terbentuk dari penambatan tersebut antara lain TYR277, TYR 291, ASP 246, ASN295, LEU294, CYS81, VAL244, ASN273, dan GLN84 (**Gambar 3**).

Pada penambatan obat Pirantel Pamoat didapatkan hasil energi bebas sebesar -6,25 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 26,31 μM dan interaksi permukaan sebesar 836,41 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu SER207, TYR291, GLN80, ASP246, TYR277, LEU294, CYS81, ASN273, ASN295, dan GLN84 dengan 8 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Mebendazole. Selanjutnya, pada penambatan obat Praziquantel didapatkan hasil energi bebas sebesar -6,98 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 7,63 μM dan interaksi permukaan sebesar 667,462 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu ASN273, ASN295, LEU276, TYR291, CYS81, ILE85, VAL298, VAL238, GLN84, dan LEU294 dengan 6 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Mebendazole. (Tabel 5.2) Dari ketiga penambatan obat antelmintik tersebut didapatkan bahwa Praziquantel memiliki afinitas tertinggi terhadap β -Tubulin dibandingkan Mebendazole dan Pirantel pamoat.

Penambatan antara senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap protein β -Tubulin telah menunjukkan gambaran bahwa senyawa aktif pada jahe emprit memiliki nilai afinitas yang cukup tinggi dan mendekati nilai dari kontrol, dimana senyawa aktif *Gingirenone A* memiliki nilai afinitas tertinggi terhadap β -Tubulin (**Gambar 4**). Beberapa

senyawa pada jahe emprit yang memiliki afinitas terhadap beta-tubulin terbesar berturut turut adalah senyawa *Gingirenone A*, *Zingiberene*, β -*Sesquiphellandrene*, α -*Curcumene* dan β -*Bisabolene*. (Tabel 2)

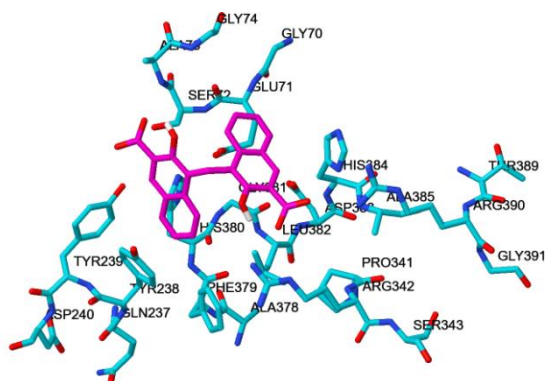
Penambatan Praziquantel dan Senyawa Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) dengan Protein Target Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha

Penambatan praziquantel dan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) terhadap Protein Target *Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha* didapatkan hasil pada **Tabel 3**. Pada Penambatan Praziquantel dengan Protein Target *Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha* didapatkan nilai energi bebas sebesar -9,13 kcal/mol, konstanta inhibisi 201,79 μ M, dan interaksi permukaan sebesar 712,962 Å. Sedangkan untuk residu asam amino yang terbentuk didapatkan 12 ikatan residu asam amino, antara lain TYR277, TYR 291, ASP 246, ASN295, LEU294, CYS81, VAL244, ASN273, dan GLN84 (**Gambar 5**).

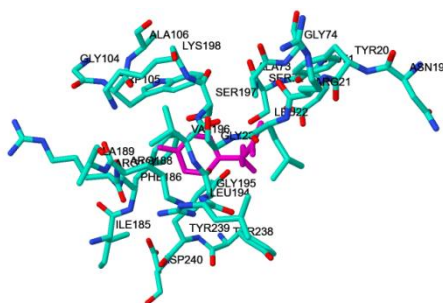
Pada penambatan obat Pirantel Pamoat didapatkan hasil energi bebas sebesar -7,76 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 2,04 μ M dan interaksi permukaan sebesar 807,829 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu MET105,

PHE135, PHE101, MET135, MET935, SER135, ILE135, SER101, dan PHE106 dengan 6 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Praziquantel. Selanjutnya, pada penambatan obat Mebendazole didapatkan hasil energi bebas sebesar -7,13 kcal/mol, dengan konstanta inhibisi 5,98 μ M dan interaksi permukaan sebesar 730,564 Å. Residu asam amino yang terbentuk dari ikatan tersebut yaitu MET105, ILE106, ILE135, PHE135, PHE106, MET106, MET135 dan SER135 dengan 7 ikatan residu asam amino yang sama dengan kontrol Praziquantel. (Tabel 5.3) Dari ketiga penambatan obat antelmintik tersebut didapatkan bahwa kontrol obat Praziquantel memiliki afinitas tertinggi terhadap Kanal Kalsium dibandingkan Pirantel pamoat dan Mebendazole.

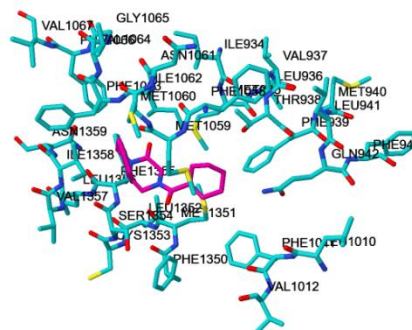
Untuk penambatan penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) dengan protein target *Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha* menghasilkan nilai afinitas yang rendah dibandingkan kontrol, dimana *Zingiberene* merupakan senyawa aktif yang memiliki afinitas tertinggi terhadap protein target kanal kalsium (**Gambar 6**). Beberapa senyawa pada jahe emprit yang memiliki afinitas terhadap kanal kalsium terbesar berturut turut adalah senyawa *Zingiberene*, *Gingerenone A*, β -*Sesquiphellandrene*, β -*Bisabolene* dan α -*Curcumene*. (Tabel 3)



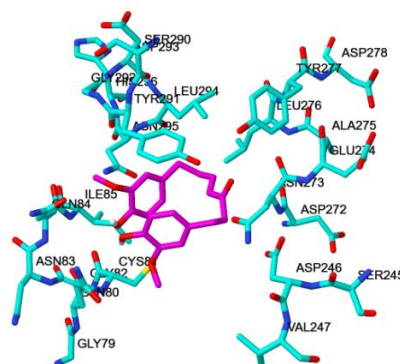
Gambar 1. Interaksi Pirantel Pamoat dengan Asetilkolinesterase

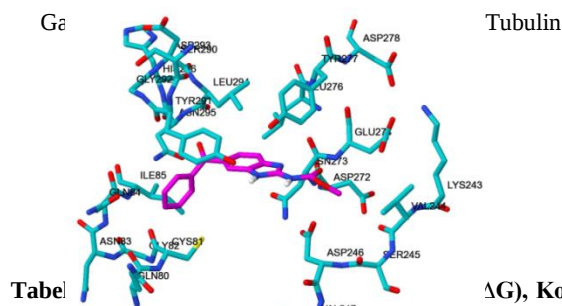


Gambar 2. Interaksi β -*Sesquiphellandrene* dengan Asetilkolinesterase

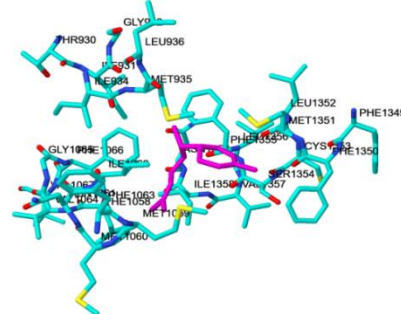


Gambar 3. Interaksi Mebendazole dengan β -Tubulin





Gambar 5. Interaksi Praziquantel dengan Kanal Kalsium



Gambar 6. Interaksi Zingiberene dengan Kanal Kalsium

Tabel 1. Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (K_i), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Pirantel Pamoat dan Senyawa Lain yang Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) Terhadap Asetilkolinesterase.

Molecular docking dengan Protein Asetilkolinesterase					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah ikatan residu asam amino dibanding Pirantel Pamoat
Pirantel Pamoat	-5,81	54,75	670,219	Hydrogen: ARG342, SER72 Polar: HIS384, TYR239, ARG390 Hydrofobik: PHE379, HIS380, TYR238 Lain-lain: GLU71, LEU382	10
Praziquantel	-6,16	30,61	616,128	Polar: TYR239, SER72 Hydrofobik: TRP105, ALA73, TYR20, LEU22, PHE197 Lain-lain: ARG188, SER197	2
Mebendazole	-5,35	120,64	611,363	Hydrogen: GLU71 Polar: HIS380, SER72 Hydrofobik: TRP105, TYR239, ALA73, PHE186, HIS384 Lain-lain: ARG188, SER197	5
β -Sesquiphellandrene	-5,68	68,60	579,604	Hydrofobik: TRP105, PHE186, TYR239, LEU22, ALA73 Lain-lain: ARG188, SER197, SER72, TYR20	2
Quercetin	-5,51	91,97	586,481	Hydrogen: SER197 Polar: SER72, ARG188, GLU71 Kation-pi: PHE379 Hydrofobik: HIS380 Lain-lain: TYR239, ALA73, LEU382	6
Zingiberene,	-5,38	114,79	559,502	Hydrofobik: TRP105, TYR239, TYR238, PHE186, HIS380, ALA73 Lain-lain: ARG188, SER197, GLU71, SER72	5
β -Bisabolene	-5,33	123,98	561,934	Hydrofobik: PHE186, TYR238, HIS380, TYR239 Lain-lain: ARG188, SER197, SER72	4
α -Curcumene	-5,06	195,21	554,76	Hydrofobik: TRP105, TYR239, TYR238, PHE186 Lain-lain: ARG188, SER197, SER72	3
6-Shogaol	-4,60	423,22	655,694	Polar : GLU71 Hydrofobik : HIS380, TRP105, PHE186 Lain-lain : SER72, TYR239, ARG188, SER197, ALA73, LYS198	4
Gingerenone A	-4,59	429,17	779,804	Hydrogen : TYR239 Polar : ARG188, ARG342 Hydrofobik : HIS 380, LEU22, LEU382 Lain-lain : SER72, GLU71, SER197	5
6-Gingerol	-4,50	501,37	627,136	Hydrogen : TYR239 Polar : ARG188, SER197, GLU71 Hydrofobik : PHE186, TRP105, ALA73	3

Lain-lain : SER72, LYS198, TYR20

6-Paradol	-4,03	1,11	668,738	Hidrogen : TYR239 Polar : GLU71, ARG342 Hidrofobik : TYR238, HIS380, PHE186, LEU382 Lain-lain : ARG188, SER197, SER72	7
-----------	-------	------	---------	---	---

Tabel 2. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Mebendazole dan Senyawa Zat Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) Terhadap β -Tubulin.

<i>Molecular docking dengan Protein β-Tubulin</i>					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah ikatan residu asam amino dibanding Mebendazole
Mebendazole	-6,97	7,82	731,58	Hidrogen: TYR277, TYR291, ASP246 Polar: ASN295 Hidrofobik : LEU294, CYS81, VAL244 Lain-lain: ASN273, GLN84	9
Praziquantel	-6,98	7,63	667,462	Polar : ASN273, ASN295 Hidrofobik : LEU276, TYR291, CYS81, ILE85, VAL298, VAL238 Lain-lain : GLN84, LEU294	6
Pirantel Pamoat	-6,25	26,31	836,41	Hidrogen : SER207 Polar : TYR291, GLN80, ASP246, TYR277 Hidrofobik : LEU294, CYS81 Lain-lain : ASN273, ASN295, GLN84	8
Gingerenone A	-6,31	23,66	771,174	Hidrogen : TYR277 Polar : TYR291, ASN295, GLN84 Hidrofobik : LEU294, CYS81 Lain-lain : ASN273, ASP246	8
Zingiberene,	-5,96	42,82	594,268	Hidrofobik: : TYR291, LEU294, ILE85, CYS81, ILE271, VAL298, LEU276, VAL238 Lain-lain: ASN295, ASN273, GLN84	6
β -Sesquiphellandrene	-5,90	47,65	605,189	Hidrofobik: : TYR291, ILE85, LEU294, TYR277, LEU276, CYS81 Lain-lain: ASN295, GLN84, ASN273	7
α -Curcumene	-5,80	56,05	580,595	Hidrofobik: : TYR291, ILE85, LEU294, CYS81, LEU276, VAL298, VAL238 Lain-lain: GLN84, ASN295	5
β -Bisabolene	-5,77	59,27	600,366	Hidrofobik: : TYR291, TYR277, LEU294, LEU276 Lain-lain: ASN273, ASN295, GLN84, ASP246	7
6-Gingerol	-4,15	907,17	656,993	Polar : ASN273, GLN84, TYR277 Hidrofobik : CYS81, TYR291, LEU294, LEU276, ILE85, VAL238 Lain-lain : ASN295, GLN80	7
Quercetin	5,17	163,05	618,203	Hidrogen: CYS81 Polar: GLN80, ASN295, ASN273, GLN84, TYR277, Hidrofobik: TYR291 Lain-lain: LEU294, ILE85,	7
6-Paradol	-5,13	173,81	667,512	Polar : ASN273, GLN84, ASN295, GLN80, Hidrofobik : TYR291, TYR277, ILE85, LEU294, CYS81, LEU276 Lain-lain : VAL238	7
6-Shogaol	-4,98	224,54	760,108	Polar : ASN273 Hidrofobik : TYR291, ILE85, CYS81, LEU294 Lain-lain : GLN80, GLN84, ASN295, VAL238, SER207	6

Tabel 3. Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (K_i), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Praziquantel dan Senyawa Zat Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) Terhadap Kanal Kalsium.

<i>Molecular docking dengan Protein Kanal Kalsium</i>					
Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah ikatan residu asam amino dibanding Praziquantel
Praziquantel	-9,13	201,79 nM	712,962	Hidrofobik : ILE135, PHE135, PHE106, ILE106, MET135, MET935, MET105, PHE101, PHE939 Lain-lain: SER135, GLN942, THR938	12
Pirantel Pamoat	-7,76	2,04	807,829	Hidrofobik: MET105, PHE135, PHE101, MET135, MET935 Lain-lain: SER135, ILE135, SER101, PHE106	6
Mebendazole	-7,13	5,98	730,564	Hidrogen: MET105 Hidrofobik: ILE106, ILE135, PHE135, PHE106, MET106, MET135 Lain-lain: SER135	7
Zingiberene,	-6,71	12,04	650,662	Hidrofobik: ILE135, ILE106, MET135, MET935, MET105, ILE931, PHE106, PHE135 Lain-lain: SER135	8
Gingerenone A	-6,67	12,96	871,734	Hidrofobik : PHE106, ILE135, ILE106, MET105, PHE135, VAL359 Lain-lain : SER135, PHE691	6
β -Sesquiphellandrene	-6,51	16,85	645,996	Hidrofobik: ILE135, MET135, ILE106, PHE106, MET105, ILE931, PHE135 Lain-lain: SER135	7
β -Bisabolene	-6,48	17,88	633,742	Hidrofobik: PHE135, MET105, ILE135, PHE106, ILE106, MET135, MET935, ILE931 Lain-lain: SER135	8
α -Curcumene	-6,38	20,97	646,242	Hidrofobik: ILE135, PHE135, ILE106, PHE106, MET135, MET935 Lain-lain: SER135	7
6-Shogaol	-5,84	52,43	790,432	Kation-Pi : PHE135 Hidrofobik : PHE106, ILE106, MET105, PHE691, VAL359 Lain-lain : ILE135, SER135, MET135	7
6-Paradol	-5,79	56,81	794,636	Kation-Pi : PHE691 Hidrofobik : PHE106, ILE135, PHE135, ILE106, MET106, MET135 Lain-lain : SER135	6
Quercetin	-5,57	82,92	697,482	Kation-Pi: PHE106, PHE135 Hidrofobik: ILE135, ILE106, MET105 Lain-lain: SER135, MET135	7
6-Gingerol	-5,17	161,40	813,075	Kation-Pi : PHE106 Hidrofobik : ILE106, ILE135, MET106, MET105, PHE135, MET135 Lain-lain : PHE691, SER135	7

PEMBAHASAN

Penambatan Pirantel Pamoat dan Senyawa Aktif

Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale Rosc.*) dengan Protein Asetilkolinesterase

Hasil dari *molecular docking* antara Pirantel pamoat

dengan protein asetilkolinesterase, yang merupakan kontrol, didapatkan nilai afinitas yang tinggi (**Tabel 1**) (**Gambar 1**). Pada penelitian ini peneliti juga membandingkan obat lain seperti Mebendazole dan Praziquantel terhadap protein target Asetilkolinesterase untuk mengetahui potensi dari obat – obat sintetik tersebut dalam menghambat Asetilkolinesterase. Pada penambatan obat Mebendazole menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Mebendazole terhadap Asetilkolinesterase memiliki nilai afinitas yang hampir sama dengan kontrol (**Tabel 1**).

Selanjutnya, pada penambatan obat Praziquantel terhadap Asetilkolinesterase menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Praziquantel terhadap Asetilkolinesterase memiliki nilai afinitas tinggi dan melebihi kontrol (**Tabel 1**). Hasil dari penambatan tersebut menunjukan bahwa obat antelmintik praziquantel diprediksi memiliki potensi yang lebih baik dalam berikatan dengan protein Asetilkolinesterase dibandingkan pirantel pamoat berdasarkan nilai afinitas yang didapatkan. Namun demikian, potensi dari Praziquantel dalam menghambat Asetilkolinesterase juga dipengaruhi beberapa faktor, seperti farmakokinetik dan sifat fisikokimia dari obat yang mampu mempengaruhi potensi praziquantel dalam menghambat Asetilkolinesterase.

Berdasarkan teori afinitas ikatan antara ligan terhadap reseptor dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino. Semakin rendah nilai energi bebas yang diperoleh akan berbanding lurus dengan semakin rendah nilai konstanta inhibisi yang diperoleh dan semakin tinggi luas interaksi permukaan yang dicapai. Selain itu hal ini juga didukung dengan semakin banyaknya jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino maka afinitas akan semakin besar.²⁰

Pada penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber Officinale* Rosc.) dengan asetilkolinesterase didapatkan afinitas yang rendah dan tidak melebihi kontrol. Beberapa senyawa pada jahe emprit yang memiliki afinitas terhadap asetilkolinesterase terbesar berturut turut adalah senyawa β -Sesquiphellandrene, Quercetin, Zingiberene, β -Bisabolene, dan α -Curcumene.

Hasil molecular docking didapatkan bahwa β -Sesquiphellandrene, Quercetin, Zingiberene, β -Bisabolene, dan α -Curcumene mempunyai nilai energi bebas yang mendekati kontrol. Nilai energi bebas yang didapatkan tersebut menjelaskan bahwa senyawa jahe emprit tengah berikatan dengan active site dari protein target. Pernyataan ini sesuai dengan pernyataan Muttaqin (2019) yang menyatakan bahwa energi bebas yang memiliki nilai <0 kkal/mol menunjukan bahwa senyawa tersebut memiliki

afinitas terhadap protein dan tengah melakukan suatu ikatan pada active site dari protein target.²¹

Berdasarkan nilai konstanta inhibisi didapatkan urutan dari terbesar berturut – turut adalah 6-Paradol, β -Sesquiphellandrene, Quercetin, Zingiberene, β -Bisabolene. Konstanta inhibisi (K_i) merupakan suatu nilai yang menjelaskan bagaimana ligan pada enzim melakukan proses penghambatan. Bila semakin rendah K_i yang didapatkan maka akan semakin mudah suatu ikatan kompleks ligan-protein yang terbentuk.²² Berdasarkan jumlah kesamaan ikatan pada asam amino sisi aktif protein target dengan kontrol didapkatana urutan dari yang terbesar adalah sebagai berikut Quercetin, Zingiberene, β -Bisabolene, α -Curcumene, dan β -Sesquiphellandrene. Hal tersebut menunjukan bahwa Quercetin diprediksi memiliki mekanisme aktivitas dan struktur yang mirip dengan kontrol dibandingkan senyawa β -Sesquiphellandrene.

Dari hasil penambatan *molecular docking* dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif rimpang jahe emprit β -Sesquiphellandrene dan Quercetin mempunyai afinitas tinggi terhadap protein target asetilkolinesterase dan diprediksi mempunyai mekanisme yang sama dalam menghambat Asetilkolinesterase.

Penambatan Mebendazole dan Senyawa Aktif Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber Officinale* Rosc.) dengan Protein β -Tubulin dari Mikrotubulin

Penambatan antara senyawa aktif jahe emprit terhadap β -tubulin menggunakan kontrol berupa obat cacing mebendazole. Mebendazole merupakan obat derivat benzimidazole yang berspektrum luas dalam membunuh cacing. Mebendazole bekerja dengan cara melakukan ikatan dengan protein β -Tubulin sehingga menghambat proses polimerisasi. Penghambatan proses polimerisasi tersebut menyebabkan blokade dari pengambilan glukosa cacing dan berakhir dengan kematian cacing secara paralisis/lemas.^{23,24}

Afinitas yang didapatkan dari hasil penambatan antara mebendazole dengan protein β -Tubulin cukup kuat. (**Tabel 2**) (**Gambar 3**). Nilai - nilai tersebut menunjukan bahwa mebendazole memiliki afinitas yang tinggi dan memiliki potensi cukup kuat dalam melakukan ikatan dengan β -tubulin. Hal ini ditunjukan dengan nilai energi bebas yang lebih rendah (mendekati -7 kkal/mol) dan nilai interaksi permukaan yang tinggi. Pernyataan ini sesuai dengan pernyataan Damayanti (2017) yang menyebutkan bahwa suatu senyawa mempunyai afinitas yang kuat terhadap protein target bila nilai energi bebas lebih rendah dari -7kkal/mol.²⁵

Selain itu pada ikatan residu asam amino yang didapat menunjukan suatu ikatan senyawa hidrofobik

yang merupakan suatu interaksi ikatan senyawa yang menggambarkan sifat yang tidak larut dalam air.²⁶ Hal tersebut menjelaskan bahwa Mebendazole mampu melewati membrane sel yang bersifat lipid soluble dan berikatan dengan reseptor protein target β -tubulin dalam intrasel secara tepat, sehingga dapat menimbulkan efek obat yang maksimal yang di tunjukan dengan nilai afinitas yang cukup tinggi.²⁷

Pada penelitian ini peneliti juga membandingkan obat lain seperti Pirantel Pamoat dan Praziquantel terhadap protein target β -Tubulin untuk mengetahui potensi dari obat – obat sintetik tersebut dalam menghambat β -Tubulin. Pada penambatan obat Pirantel Pamoat menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Pirantel Pamoat terhadap β -Tubulin memiliki nilai afinitas yang hampir sama dengan kontrol (**Tabel 2**). Selanjutnya, pada penambatan obat Praziquantel menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Praziquantel terhadap β -Tubulin memiliki nilai afinitas tinggi dan melebihi kontrol. Hasil dari penambatan kedua obat sintetik tersebut menunjukan bahwa obat – obatan seperti pirantel pamoat dan praziquantel diprediksi memiliki potensi yang hampir sama dengan pirantel pamoat dalam menghambat β -Tubulin berdasarkan nilai afinitas yang didapatkan.

Pada penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) pada protein β -Tubulin didapatkan affinitas yang tinggi menyerupai kontrol. Hal tersebut terlihat dari energi bebas, kontantan inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino. Senyawa aktif jahe emprit yang memiliki Energi bebas afinitas tinggi berturut – turut *Gingirenone A*, *Zingiberene*, *β -Sesquiphellandrene*, *α -Curcumene* dan *β -Bisabolene*. Nilai energi bebas yang didapatkan pada penambatan ini relatif rendah dan mendekati kontrol (mendekati -7 kcal/mol), dimana energi bebas berhubungan dengan nilai total perubahan energi yang digunakan dalam membentuk sebuah ikatan pada sebuah senyawa dan menyebabkan ikatan antar unsur senyawa baru dapat terbentuk.²⁸

Senyawa aktif jahe emprit yang memiliki konstanta inhibisi paling rendah secara berurutan *Gingirenone A*, *Zingiberene*, *β -Sesquiphellandrene*, *α -Curcumene* dan *β -Bisabolene*. Pada penambatan ini nilai konstanta inhibisi yang didapat masih tergolong tinggi, tidak lebih rendah dari kontrol, dan belum mencapai skala nanomolar. Semakin tinggi nilai konstanta inhibisi yang ada, kesetimbangan reaksi yang terjadi cenderung menuju kearah penguraian. Hal ini menyebabkan ikatan ligand dan reseptor terjadi cenderung lebih lemah dan tidak stabil. Dengan demikian afinitas yang dihasilkan senyawa Jahe emprit terhadap β -tubulin tinggi, namun ikatan yang dihasilkan cenderung lebih lemah dan tidak stabil.²⁹ Senyawa aktif jahe emprit yang memiliki

jumlah kesamaan ikatan pada residu asam amino dibandingkan kontrol dari secara berurutan adalah *Gingirenone A*, *β -Sesquiphellandrene*, *β -Bisabolene*, *Zingiberene*, dan *α -Curcumene*.

Dengan demikian senyawa aktif *Gingirenone A* dan *Zingiberene* merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam jahe emprit yang mempunyai potensi menghambat protein β -tubulin. Protein β -tubulin merupakan salah satu mikrofilamen penyusun mikrotubulin yang berfungsi sebagai trasporter di dalam sel (intraseluler) serta terlibat dalam seluruh proses seluler seperti transpostasi makromolekul glukosa dalam metabolisme sel. Gangguan pengambilan glukosa pada cacing menyebabkan cacing akan berakhir dengan kematian secara paralisis/lemas.^{23,24,30}

Penambatan Praziquantel dan Jahe Emprit (*Zingiber Officinale* Rosc.) dengan Protein Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha

Penambatan Jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) dengan Kanal kalsium menggunakan kontrol obat cacing praziquantel. Praziquantel merupakan zat Antelmintik pirazinoisoquinoline yang bersprektum luas dan sering digunakan dalam pengobatan cestoda dan trematoda.^{23,31} Praziquantel diprediksi bekerja dengan cara mengganggu kanal ion kalsium dengan cara melakukan peningkatan aktivasi kanal kalsium. Hal ini menyebabkan kontraksi otot yang berlebihan dan berakhir pada kelumpuhan/paralisis pada otot cacing.³²

Hasil dari penambatan molecular doking antara praziquantel dengan protein kanal kalsium (*Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha*) menjelaskan bahwa Praziquantel memiliki afinitas yang tinggi dalam melakukan aktivasi pada kanal kalsium (**Tabel 3**) (**Gambar 5**).

Pada penelitian ini peneliti juga membandingkan obat lain seperti Pirantel Pamoat dan Mebendazole terhadap protein target Kanal Kalsium untuk mengetahui potensi dari obat – obat sintetik tersebut dalam menghambat Kanal Kalsium. Pada penambatan obat Pirantel Pamoat menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Pirantel Pamoat terhadap Kanal kalsium memiliki nilai afinitas yang lebih rendah dari pada kontrol. Selanjutnya, pada penambatan obat Mebendazole menunjukan bahwa nilai afinitas yang didapatkan dari penambatan Mebendazole terhadap Kanal kalsium memiliki nilai afinitas yang lebih rendah dari pada

kontrol Praziquantel dan diprediksi kedua obat ini tidak bekerja melalui mekanisme aktivasi Kanal kalsium.

Penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) dengan kanal kalsium (*Voltage-dependent L-type Calcium Channel Subunit Alpha*) memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Berdasarkan nilai energi bebas didapatkan urutan dari yang tertinggi yaitu *Zingiberene*, *Gingerenone A*, β -*Sesquiphellandrene*, β -*Bisabolene* dan α -*Curcumene*.

Berdasarkan nilai KI dari yang terendah yaitu *Zingiberene*, *Gingerenone A*, β -*Sesquiphellandrene*, β -*Bisabolene* dan α -*Curcumene*. Urutan berdasarkan luas permukaan yang terluas yaitu *Gingerenone A*, *Zingiberene*, α -*Curcumene* β -*Sesquiphellandrene*, dan β -*Bisabolene*. Urutan jumlah kesamaan ikatan pada residu asam amino protein target dibandingkan kontrol *Zingiberene*, β -*Bisabolene*, β -*Sesquiphellandrene*, α -*Curcumene*, dan *Gingerenone A*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif dari ekstrak jahe emprit yaitu *Zingiberene* dan *Gingerenone A* mempunyai potensi lebih lemah menghambat kanal kalsium.

Dari hasil penambatan pada 3 obat antelmintik Pirantel pamoat, Mebendazole, dan Praziquantel terhadap 3 protein target Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Kanal kalsium didapatkan data bahwa Praziquantel memiliki afinitas tertinggi terhadap 3 protein target pada cacing *Ascaris lumbricoides*. Namun demikian, hasil penambatan tersebut berbeda dengan beberapa studi yang telah dilakukan dalam studi klinis yang menyebutkan bahwa penggunaan obat infeksi cacing terhadap *Ascaris lumbricoides* lebih tepat menggunakan obat golongan Pirantel pamoat maupun mebendazole).²³ Hal ini didukung oleh penelitian dari Ortiz (2002) yang menyebutkan bahwa Praziquantel hanya dapat membunuh 50% infeksi cacing pada anak akibat cacing *Ascaris lumbricoides*. Berbeda dengan Pirantel Pamoat maupun Derivat Benzamidazole yang dapat mengobati infeksi kecacingan dengan presetase >97% pada infeksi cacing akibat *Ascaris lumbricoides*. Hal ini diprediksi terjadi akibat pengaruh dari mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik dari obat yang tidak dapat dilihat melalui studi ini, dimana suatu obat dapat menimbulkan suatu efek biologis melalui mekanisme farmakokinetik, farmakodinamik, dan bagaimana suatu obat dapat berikatan dengan reseptornya.³³⁻³⁵

Sedangkan pada penambatan senyawa aktif rimpang jahe emprit terhadap 3 protein target Asetilkolinesterase, β -tubulin dan Kanal Kalsium diperoleh data bahwa Jahe Emprit lebih dominan bekerja pada protein target Asetilkolinesterase dan β -tubulin. Hal ini membuktikan bahwa Jahe Emprit bekerja secara *multicomponent-network* target yang

mampu menurunkan resiko resistensi dibandingkan dengan penggunaan obat sintetik Antelmintik yang hanya dapat bekerja secara one drug target.³⁶ Sehingga Senyawa Jahe emprit diprediksi dapat digunakan sebagai salah satu terapi Antelmintik yang minim dalam menimbulkan resiko resistensi. Senyawa Jahe emprit juga diprediksi dapat digunakan pada cacing golongan Nematoda, seperti *Ascaris lumbricoides*, *T. thricuria*, *A. duodenale*, *N. americanus*, *Entrobis Vermicularis* dan Golongan Cestoda, seperti *T. Solium*, dan *T. saginata*.^{4,23} Namun demikian, hasil prediksi secara komputasi perlu dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo*.

KESIMPULAN

Jahe emprit diprediksi memiliki mekanisme antelmintik yang dapat bekerja pada Asetilkolinesterase dan β -Tubulin. Hal tersebut dibuktikan dengan nilai afinitas jahe emprit terhadap Asetilkolinesterase dan β -Tubulin yang mendekati kontrol.

SARAN

Hasil penelitian secara *in silico* perlu ditindaklanjuti dengan penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk menguji efektifitas membunuh cacing atau efek toksiknya pada tubuh manusia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada teman-teman kelompok pohon penelitian Pengaruh Ekstrak Poli Herbal sebagai Antelmintik, Civitas Akademik dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC-DPDx. *Parasites – Ascaris*. USA. 2019 [https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/ Diakses pada 15 Januari 2020.]
2. Nurwidayanti, Anis. Kajian Hubungan Antara Daerah Perindukan Keong Perantara Schistosomiasis Terhadap Kejadian Schistosomiasis di Napu, Kabupaten Poso, Sulawesi Tengah. Balai Litbangkes Donggala. 2019; 47.
3. Departemen Kesehatan RI. Sistem Kesehatan Nasional. 2015. [http://www.depkes.go.id. Diakses pada 1 September 2019.]
4. Sardjono, Teguh Wahyu. *Helmintologi Kedokteran dan Veteriner*. Malang. UB Press. 2017.

5. CDC-DPDx. *Neglected Tropical Diseases*. 2019 [https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/index.html Diakses pada 15 Januari 2020.]
6. Shang Y., Tang L. H., Zhou S. S., Chen Y. D., Lin S. X. *Stunting and Soil-Transmitted-Helminth Infections among School-Age Pupils in Rural Areas of Southern China*. Parasit Vectors. 2010; 3:97
7. Shuford, KV et al. *Compliance with anthelmintic treatment in the neglected tropical diseases control programmes: a systematic review*. Parasit Vectors. 2016;9:29. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ Diakses pada 16 Januari 2020.]
8. Waller, Peter J. *Anthelmintic resistance*. Veterinary Parasitology. 1997;7 (3–4):391-412.
9. Goodman & Gilman. *Dasar Farmakologi Terapi*, Edisi 10. Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2012.
10. WHO. *World Health Association : Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative*. Medicine: A Worldwide Review. 2001. [e-book]
11. Ali, B.H., G. Blunden, M.O. Tanira, and A. Nemmar. *Some Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Properties of Ginger (Zingiber officinale Rosc.)*. a Review of Recent Research. Food and Chemical Toxicology. 2008;46:409-420.
12. Hapsah, H.Y., Julianti, E. *Budidaya dan Teknologi Pascapanen Jahe*, USU Press Art Design, Publishing & Printing. 2008.
13. Wiraharja, Regina Satya. Heidy, Selfi Rustam, Marissa Iskandar. *Kegunaan Jahe Untuk Mengatasi Gejala Mual dalam Kehamilan*. DAMIANUS Journal of Medicine. 2011;10:161-170
14. Lin, Rong-Jyh et al. 2014. *Anthelmintic constituents from ginger (Zingiber officinale) against Hymenolepis nana*. Elsevier Journal: Acta Tropica 140:50-60. [Elsevier.com/locate/actatropica. Diakses 8 Mei 2020]
15. Mao, Qian-Qian et al. *Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (Zingiber officinale Roscoe)*. MDPI. 2019. [www.mdpi.com/journal/foods. Diakses pada 8 Januari 2020.]
16. Fathona, Dita. *Kandungan Gingerol dan Shogaol Intensitas Kepedasan dan Penerimaan Panelis terhadap Oleoresin Jahe Gajah (Zingiber officinale var. Roscoe), Jahe Emprit (Zingiber officinale var. Amarum) dan Jahe Merah (Zingiber officinale var. Rubrum)*. Bogor. Skripsi Institut Pertanian Bogor. 2011.
17. Ramadhani, Asri Kurnia. *Efek Antelmintik ekstrak etanol Rimpang Jahe (Zingiber officinale Roscoe var. rubrum) terhadap cacing Ascaris suum Goesezsecara in vitro*. Skripsi Universitas Sebelas Maret. 2016.
18. Hetényi, Csaba. *Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues*. FEBS Letters. 2006;580(5): 1447-1450.
19. Zhang, Q.C.; Petrey, D.; Deng, L.; Qiang, L.; Shi, Y.; Thu, C.A.; Bisikirska, B.; Lefebvre, C.; Accili, D.; Hunter, T.; et al. *Structure-based prediction of protein-protein interactions on a genome-wide scale*. Nature. 2012; 490:556–560.
20. Neal, M.J. *At a Glance Farmakologi Medis*. Jakarta : Penerbit Erlangga. 2006.
21. Muttaqin, Fauzan Zein.; Pratama, Muhammad Ferdian.; dan Kurniawan, Fransiska. *Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivate Compounds as SIRTUIN-3 (SIRT3) HISTONE DEACETYLASE Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction*. Journal of Pharmacopolium. Agustus 2019; 2:112-121
22. McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. *The performance of current methods in ligand-protein docking*. Current Science. 2002; 83(7): 845–855.
23. Gunawan, Sulistia Gan et al. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012.
24. Guerini, Andrea Emanuele et al. *Mebendazole as a Candidate for Drug Repurposing in Oncology: An Extensive Review of Current Literature*. Cancers (Basel). 2019.11(9):1284.
25. Damayanti, Dini Sri, et al. *Revealing the potency of Annona muricata leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study*. In Silico Pharmacol Springer-Verlag GmbH. 2017.
26. Lins L & Brasseur R. *The hydrophobic effect in protein folding*. Faseb J. 1995.9:535-540.
27. Ganiswarna, S. *Farmakologi dan Terapi*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 1995:271-288 dan 800-810
28. Sugiarto, Bambang et al. 2007. 'Kimia Dasar 1'. Surabaya : UNESA University Press.
29. Mardianingrum, R., Herlina, T & Supratman, U. *Isolasi dan Molecular docking senyawa 6,7-dihidro17-hidroksierisotrin dari daun dadap belendung (Erythrina poppigiana) terhadap aktivitas sitotoksik antikanker payudara MCF-7*. Chimica et Natura Acta. 2015;3(3): 90–93
30. Lasser M, Tiber J and Lowery LA. "The Role of the Microtubule Cytoskeleton in Neurodevelopmental Disorders. Front. Cell". Neurosci. 2018;12:165.

31. Chai JY. *Praziquantel Treatment in Trematode and Cestode Infections: An Update*. Infect Chemother. Mar 2013;45(1):32-43.
32. Thomas CM, Timson DJ. *The Schistosoma mansoni tegumental allergen protein, SmTAL1: Binding to an IQ-motif from a voltage-gated ion channel and effects of praziquantel*. Cell Calcium. 2020;86:102-161.
33. Ortiz, Juan Jave; Lopez Chegne N; Gargala G, Favennec L. 2002. *Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96(2):193-196. doi:10.1016/s0035-9203(02)90301-9
34. Villarejos, Víctor M.; Arguedas-Gamboa, Jorge A.; Eduarte, Eduardo; Swartzwelder; J. Clyde. 1971. *Experiences with the Anthelmintic Pyrantel Pamoate*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 20, Issue 6, 1 Nov 1971, p. 842 – 845
35. Nilla, Aster dan Halim, Marta. 2013. 'Dasar – Dasar Farmakologi 2'. Jakarta : Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan
36. Li S, Zhang B. 2013. *Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and application*. Chinese Journal of Natural Medicines. 11(2):0110-0120.