

Simulasi *Molecular Docking* Aktivitas Antiinflamasi Rimpang *Zingiber Officinale* var. *amarum* pada Mediator Inflamasi Prostaglandin D2 (PGD2) dan Tromboksan A2 (TXA2) pada Osteoarthritis

Anta Maulana Fardhani, Denis Mery Mirza, Erna Sulistyowati

Corresponding author:

Erna Sulistyowati, Fakultas
Kedokteran Universitas Islam
Malang

Denis Mery Mirza, Fakultas
Kedokteran Universitas Islam
Malang

Anta Maulana Fardhani, Fakultas
Kedokteran Universitas Islam
Malang

Histori Artikel

Received : 04-04-2024
Reviewed : 16-04-2024
Accepted : 28-04-2024
Published : 06-05-2024

Kata Kunci:

molecular docking;
osteoarthritis; PGD2; TXA2; *Z.*
officinale var. *amarum*

Abstract. Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease characterized by damage to joint cartilage, subchondral bone, and osteophyte formation. The prevalence of OA is still large with major therapy is non steroid anti inflammatory (NSAID) drug. However, prolonged use of NSAIDs leads to side effects on gastrointestinal tract. *Zingiber officinale* var. *amarum* is beneficial herbal for anti-inflammatory therapy in OA. The damage of chondrocytes in OA triggers the activation of inflammatory process through the COX-2 pathway, resulting in the production of chemical mediators prostaglandin D2 (PGD2) and thromboxane A2 (TXA2), causing pain and functional decline. Thus, this research aimed to predict active compounds of *Z. officinale* var. *amarum* rhizomes that potential to inhibit PGD2 and TXA2 as anti-inflammatory agents for OA through molecular docking. Method This research use 20 active compounds of *Z. officinale* var. *amarum* using molecular docking method with proteins target including of PGD2 (ID:1S2A) and TXA2 (ID:6IIV). The docking process was conducted using the PyRX 0.8 application, and the results were visualized in the BIOVIA Discovery Studio 2020 application. Result the research on the 20 active compounds in the rhizome of *Z. officinale* var. *amarum* indicates that compounds such as [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, 10-gingerol, gingerdione, and gingerdiol can interact with the active site of the protein 1S2A through hydrogen bonding with Gln-222. Furthermore, compounds like [6]- dehydrogingerdione, paradol, gingerdiol, geraniol, 10-gingerol, gingerdione, [6]- Gingerdiol 3,5-diacetate, isoborneol, zingerone have been identified to interact with 6IIV through hydrogen bonding with Gln-301 and Thr-81. This indicates that these compounds exhibit activity as inhibitors of PGD2 and TXA2. The interactions occurring between the complex compounds of *Z. officinale* var. *amarum* and 1S2A and 6IIV can lead to inhibitory effects on PGD2 and TXA2.

PENDAHULUAN. Osteoarthritis (OA) merupakan suatu penyakit sendi degeneratif yang ditandai oleh kerusakan kartilago sendi, tulang subkondral, dan pembentukan osteofit (Putri *et al.*, 2022). OA akan menyebabkan penderitanya mengalami penurunan aktivitas fisik dan kualitas hidup (Samosir *et al.*, 2020). Menurut laporan Riskesdas tahun 2018 prevalensi OA banyak dialami oleh pasien geriatri di Indonesia dengan rincian 7,3% dan prevalensi tertinggi pada umur

>75 tahun (54,8%) dengan wanita lebih banyak

27,5% dibanding pria 21,8% (Mutmainah & Makmun, 2019).

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

Jurnal Kesehatan Islam

adanya inhibitor COX-2 untuk menekan inflamasi pada OA (Chen *et al.*, 2018).

Terapi antiinflamasi utama pada OA bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri dan bengkak (Pratiwi, 2015). Penggunaan OAINS merupakan obat antiinflamasi pada OA yang cukup poten. Namun, cara kerja mekanisme kerja OAINS melibatkan penghambatan enzim COX-1 dan COX-2. Sehingga pada COX-1 yang memiliki peran dalam fisiologis gastrointestinal dan ginjal akan menyebabkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal dan ginjal (Eka Putri Srikandi Adiansyah & Ariyani, 2021). Oleh karena itu perlu adanya terapi komplementer inhibitor COX-2 seperti tanaman herbal yang berkhasiat dengan tujuan mengurangi efek samping dari penggunaan obat (Ifmaily *et al.*, 2021).

Salah satu tanaman herbal berkhasiat terutama sebagai pengobatan adalah rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* (Sandy & Susilawati Yasmiwar, 2021). Berdasarkan hasil penelitian, rimpang *Z. officinale* var. *amarum* mengandung minyak atsiri yang memiliki senyawa aktif seperti gingerol, shogaol, dan zingeron. Senyawa tersebut memiliki potensi sebagai antiinflamasi. Studi hasil penelitian yang dilakukan oleh dugansani menunjukkan bahwa diantara jenis-jenis gingerol, 10-gingerol dari *Z. officinale* var. *amarum* memiliki efek antiinflamasi yang paling kuat (Dugasani *et al.*, 2010). Khususnya *Z. officinale* var. *amarum* memiliki kandungan 10-gingerol dengan intensitas yang lebih besar dibandingkan dengan *Z. officinale* var. *rubrum* sebagai antiinflamasi (Tanaka *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini, medator inflamasi PGD2 adalah agen aktif dalam resolusi peradangan yang diinduksi secara eksperimental. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan keberadaan PGD2 pada efusi sendi kronis pada pasien arthritis untuk kita uji dengan senyawa aktif (Moghaddami *et al.*, 2013). Selain PGD2, TXA2 pada penelitian ini berikatan dengan reseptor TXA2 untuk menginduksi perubahan agregasi platelet dan berikatan dengan reseptor di pembuluh darah untuk menginduksi vasokonstriksi. Lalu kita uji dengan senyawa aktif (Nakahata, 2008).

Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian ini

bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dalam rimpang *Z. officinale* var. *amarum* sebagai agen antiinflamasi melalui studi *in silico* menggunakan metode *molecular docking* untuk mengetahui senyawa aktif yang diprediksi memiliki aktivitas yang dapat menghambat PGD2 dan TXA2.

METODE PELAKSANAAN

Preparasi Bahan

Proses dimulai dengan preparasi data senyawa aktif uji rimpang *Zingiber officinale* var.

amarum melalui laman

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Sementara itu, protein target PGD2 (PDB ID

: 1S2A) dan TXA2 (PDB ID: 6IIV) yang diunduh dari laman <https://www.rcsb.org/> (Mirza *et al.*, 2021).

Berikutnya pemisahan protein menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 dengan cara memisahkan protein target dari ligan internal dan molekul air. Hal ini dilakukan untuk memperoleh protein murni dan ligan internal yang akan digunakan sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini. Setelah itu, dilakukan validasi internal melalui *re-docking* menggunakan aplikasi PyRx 0.8 (Mirza *et al.*, 2021).

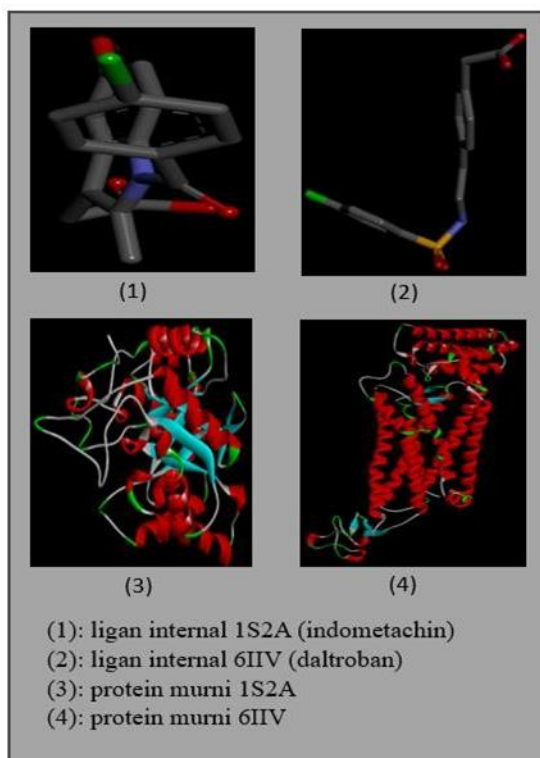
Simulasi *Molecular Docking*

Proses *docking* dalam penelitian ini dilakukan dengan aplikasi PyRx 0.8 yang telah diintegrasikan dalam Autodock Vina. Tahap awal melibatkan penambahan ligan uji dan protein target, diikuti dengan penyesuaian *gridbox* secara manual untuk memaksimalkan ligan internal. Hasil dari proses ini berupa kompleks ligan-reseptor, yang selanjutnya divisualisasikan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery studio 2020 untuk menganalisis residu asam amino. Analisis tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil penambatan dari validasi internal yang digunakan sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini (Mirza *et al.*, 2021).

Uji Sifat Fisikokimia

Senyawa yang menunjukkan kesamaan dalam ikatan asam amino diprediksi akan memiliki aktivitas yang sama dengan kontrol pembandingnya. Lalu analisis senyawa terpilih untuk sifat fisikokimianya melalui laman <http://www.swissadme.ch/>13.

HASIL PENELITIAN



Simulasi Molecular Docking

Setelah melalui tahap preparasi seperti hasil pada (Gambar 1), protein 1S2A berhasil memperoleh dalam bentuk protein murni dengan ligan internalnya, yakni lindometasin. Protein 6IIV menghasilkan protein murni dengan ligan internalnya berupa dalltroban. Lalu, kedua protein tersebut dilakukan validasi internal untuk menilai kelayakan dengan *molecular docking*. Hasil validasi pada 1S2A menunjukkan nilai RMSD sebesar 0,65Å, Sementara protein 6IIV diperoleh nilai RMSD sebesar 1,35Å (Fan *et al.*, 2019), (Lovering *et al.*, 2004). Hal ini mengindikasikan bahwa protein 1S2A dan 6IIV dapat dianggap valid memenuhi syarat untuk proses docking, karena kriteria validasi internal adalah apabila nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 3Å (Trott & Olson, 2010).

Tabel 1.

Hasil Validasi Internal

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

Hasil penambatan senyawa aktif rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dari protein 1S2A dan 6IIV melalui proses *docking* menggunakan PyRX 0.8 akan divisualisasikan dengan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020 (Mirza *et al.*, 2021). Hasil visualisasi dianalisis melalui interaksi ikatan residu asam amino ligan uji dengan kontrol pembanding, Untuk mengidentifikasi senyawa yang di prediksi memiliki aktivitas serupa dengan kontrol pembandingnya (Susanti *et al.*, 2019) (Tabel 2 dan 3).

Berdasarkan hasil docking 1S2A diidentifikasi empat senyawa aktif terpilih dengan kemampuan ikatan hidrogen asam amino (Gln-222) yang sama terhadap indometasin, Kesamaan ikatan hidrogen asam amino dengan indometasin dengan presentase [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate 60%, gingerdione 30%, [10]-gingerol 50%, Gingerdiol 20%. Jika ditinjau berdasarkan daya ikat ligan dengan reseptor pada nilai *binding affinity* indometasin sebagai kontrol masih memiliki nilai rendah yaitu -9,8.

Sementara itu, hasil pada 6IIV diidentifikasi menghasilkan sembilan senyawa aktif dengan kesamaan ikatan hidrogen asam amino (Gln-301 dan Thr-81) dengan daltroban. Kesamaan presentase tersebut pada [6]-Dehydrogingerdione 35,7%, gingerdione 35,7%, [6]-paradol 35,7%, gingerdiol 35,7%, [6]-Shogaol 28,5%, Zingerone 28,5%, Geraniol 35,7%, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate 42,8%, [10]-Gingerol 42,8%. Ditinjau dari nilai *binding affinity*, daltroban masih memiliki nilai paling rendah yaitu sebesar -8,1.

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

		Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306, TRP-227 Alkyl: TYR-55	
Sesquiphellandrene	-6,7	Alkyl: TRP-227, TYR-24, HIS-117	0
gingerdione	-6,6	Hydrogen: GLN-222 Van der Waals: TYR-216 Pi-sigma: TYR-24 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306 Alkyl: TRP-227, TYR-55	30
Alpha-Zingiberene	-6,6	Pi-sigma: TYR-24, PHE-306 Alkyl: TYR-55, HIS-117	10
Farnesol	-6,5	Hydrogen: SER-217 Alkyl: PHE-306, TYR-216, TRP-227, PHE-311, MET-120, TRP-86	30
[10]-gingerol	-6,3	Hydrogen: GLN-222 Alkyl: PHE-311, LEU-54, MET-120, PHE-306, TRP-227, TRP-86	50
Zingerone	-6,1	Hydrogen: SER-217, ASN-167, TYR-216 Carbon Hydrogen: SER-221 Pi-sigma: PHE-306 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227	10
Alpha-terpineol	-6,0	Hydrogen: ASN-167 Alkyl: PHE-306, TRP-227	0
Gingerdiol	-5,9	Hydrogen: GLN-222 Alkyl: LEU-54, HIS-117, TRP-227	20
Camphene	-5,9	Alkyl: HIS-117, TRP-227 Van der Waals: PHE-306	0
1,8-cineole	-5,7	Pi-sigma: TRP-227 Alkyl: TYR-216	0
Eugenol	-5,6	Hydrogen: HIS-117, ASN-167, TYR-216 Pi-sigma: PHE-306 Pi-Pi T-Shaped: TRP-227	10
		Pi-sigma: PHE-306	
Isoborneol	-5,6	Alkyl: TRP-227, TYR-24 Van der Waals: SER-217	0
Perillene	-5,4	Pi-sigma: TRP-227 Pi-Pi T-Shaped: PHE-306, PHE-311 Alkyl: TYR-216, PHE-306	10
Myrcene	-5,0	Alkyl: TRP-227, PHE-306, TYR-55, TYR-24	0

Tabel 3.
Hasil molecular docking 6IIIV

Ligan uji	Binding affinity	Ikatan Amino	Residu Asam	Persentase Kesamaan Residu Asam Amino (%)
Daltr oba n (Kon trol pem ban din g)	-8,1	Hydrogen: GLN-301, THR-81, SER-181 Carbon Hydrogen: THR-298 Pi-sigma: VAL-85, LEU-294, MET-112 Pi-Pi T-Shaped: TRP-182 Attractive charge: ARG-295 Unfavorable Acceptor: HIS-89 Alkyl: PHE-184, TRP-258, ALA-297, PHE-200		100
Alpha-Zingiberene	-7,5	Alkyl: PHE-184, ALA-297, TRP-258, MET-112, LEU-294, TRP-182, VAL-85		28,5
Sesquiphellandrene	-7,2	Alkyl: PHE-184, TRP-258, ALA-297, MET-112, LEU-294, LEU-78, VAL-85		28,5
[6]-Dehydrogingerdione	-6,8	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258, MET-112, LEU-294, VAL-85, MET-108, TRP-182		35,7
[6]-Dehydrosh	-6,8	Carbon Hydrogen: THR-298		28,5

ogaol		Alkyl: ALA-297, TRP-258, VAL-85, TRP-182, LEU-294, MET-112	
gingerdione	-6,7	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258, VAL-85, LEU-294, MET-112	35,7
[6]-paradol	-6,7	Hydrogen: GLN-301 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258, VAL-85, TRP-182, LEU-294, MET-112	35,7
gingerdiol	-6,6	Hydrogen: GLN-301, THR-81, THR-298 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: TRP-182, TRP-258, VAL-85, LEU-294, MET-112	35,7
[6]-Shogaol	-6,4	Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: ALA-297, TRP-258, VAL-85, TRP-182, LEU-294, MET-112	28,5
Farnesol	-6,4	Carbon Hydrogen: PHE-115 Alkyl: VAL-85, LEU-78, ARG-295, LEU-294 Unfavorable Acceptor: MET-112	7,14
Alpha-terpinol	-6,3	Alkyl: ALA-297, TRP-258, PHE-184, LEU-294, MET-112 Unfavorable Acceptor: GLN-301	28,5
Zingerone	-6,2	Hydrogen: THR-81, PHE-115 Carbon Hydrogen: THR-298 Pi-sigma: MET-112 Pi-Pi T-Shaped: ALA-297	28,5

		Alkyl: LEU-294, LEU-78	
1,8-cineole	-6,1	Hydrogen: THR-298 Van der waals: LEU-294 Alkyl: VAL-85	0
Eugenol	-6,0	Hydrogen: THR-298 Carbon Hydrogen: THR-81, GLN-301 Alkyl: PHE-200, PHE-184, TRP-258, MET-112, LEU-294, LEU-78	28,5
Gingerdiol	-6,0	Hydrogen: THR-81 Carbon Hydrogen: GLN-301 Alkyl: PHE-200, PHE-184, TRP-258, MET-112, LEU-294	35,7
Camphene	-5,6	Alkyl: MET-112	0
Perillene	-5,5	Alkyl: VAL-85, MET-112, LEU-78	0
[6]-Gingerdiol	-5,2	Hydrogen: GLN-301, THR-298 Carbon Hydrogen: THR-298 Alkyl: PHE-200, PHE-184, TRP-258, LEU-261, LEU-294, MET-112, LEU-78, VAL-85	42,8
Myrcene	-5,1	Alkyl: ALA-297, TRP-258, PHE-184, LEU-294, LEU-78, MET-112	28,5
[10]-Gingerol	-5,1	Hydrogen: THR-81 Alkyl: ALA-297, PHE-184, TRP-258, PHE-200, LEU-294, MET-112, ARG-295, VAL-85, TRP-182	42,8
Isoborneol	-4,7	Hydrogen: THR-81 Alkyl: MET-112	7,14

Analisa Sifat Fisikokimia Senyawa Uji Terpilih

Analisa sifat fisikokimia pada senyawa aktif terpilih rimpang *Z. officinale* var. *amarum* menggunakan laman SwissADME yang berpacu pada hukum lima lipinski (James *et al.*, 2023). Untuk menilai sejauh mana kesamaan sifat suatu senyawa dengan obat, penelitian ini menggunakan prinsip hukum lima lipinski. Hukum ini telah dijadikan sebagai tolak ukur standar untuk menentukan kelayakan suatu senyawa sebagai obat yang dapat diambil secara oral (Lipinski *et al.*, 2001). Semua senyawa yang dipilih dalam penelitian ini memenuhi parameter “rule of five” Lipinski, termasuk berat molekul <500 g/mol, nilai Log P<5, jumlah donor ikatan hidrogen <5, jumlah akseptor ikatan hidrogen <10¹⁸ (Tabel 4). Penelitian ini menunjukkan bahwa semua senyawa terpilih kriteria hukum lima lipinski tersebut. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa senyawa terpilih tersebut telah memenuhi standar kelayakan sebagai obat yang dapat diambil secara oral (Lipinski *et al.*, 2001).

Tabel 4.
Analisa sifat fisikokimia

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

PEMBAHASAN

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

Hasil pengamatan dari simulasi molecular docking antara senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dengan protein 1S2A menunjukkan bahwa dari 20 senyawa uji tersebut, empat diantaranya memiliki kesamaan ikatan hidrogen asam amino terhadap kontrol. Kesamaan asam amino pada kompleks ligan-reseptor mencerminkan kemiripan aktivitas, dimana presentase yang

lebih tinggi mengindikasi aktivitas yang lebih mirip (Nursamsiar *et al.*, 2020). Keempat senyawa tersebut yaitu, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate, gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan indometasin namun tidak lebih poten karena senyawa tersebut hanya memiliki presentase kesamaan residu asam amino 20% sampai 60%. Dan memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-22220(Tabel 2).

Hasil penelitian ini mendapatkan senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate merupakan senyawa yang diprediksi memiliki kemiripan aktivitas terhadap indometasin paling baik dibanding semua senyawa uji dengan presentase 60%. Didukung dengan nilai binding affinity senyawa [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate memiliki nilai yang rendah sebesar -7,0. Namun, indometasin tetap memiliki binding affinity terendah yakni -9,8. Oleh karena itu [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate diprediksi memiliki daya ikat yang lebih stabil dibanding senyawa lainnya, karena nilai binding affinity semakin rendah nilainya maka daya ikat senyawa semakin stabil (Mirza *et al.*, 2021).

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

Hasil pengamatan dari simulasi molecular docking antara senyawa aktif dari rimpang *Z. officinale* var. *amarum* dengan protein 6IIV menunjukkan bahwa dari

20 senyawa uji tersebut, sembilan diantaranya memiliki kesamaan ikatan hidrogen asam amino terhadap kontrol. Kesamaan asam amino pada kompleks ligan-reseptor mencerminkan kemiripan aktivitas, dimana presentase yang lebih tinggi mengindikasi aktivitas yang lebih mirip. Kesembilan senyawa tersebut yaitu, [6]-Dehydrogingerdione 35,7%, gingerdione 35,7%, [6]-paradol 35,7%, gingerdiol 35,7%, [6]-Shogaol 28,5%, Zingerone 28,5%, Geraniol

35,7%, [6]-Gingerdiol 3,5-diacetate 42,8%, [10]-Gingerol 42,8%. diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan daltroban namun tidak lebih poten karena senyawa tersebut hanya memiliki presentase kesamaan residu asam amino 28,5% sampai 42,8%. Dan memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen Gln-301 dan Thr-8121 (Tabel 3). Hasil molecular docking pada protein 6IIV mendapatkan senyawa [6]-Dehydrogingerdione merupakan senyawa yang diprediksi memiliki daya ikat aktivitas terhadap daltroban paling stabil dengan presentase 35,7%. Didukung dengan nilai binding affinity senyawa [6]-

Jurnal Kesehatan Islam

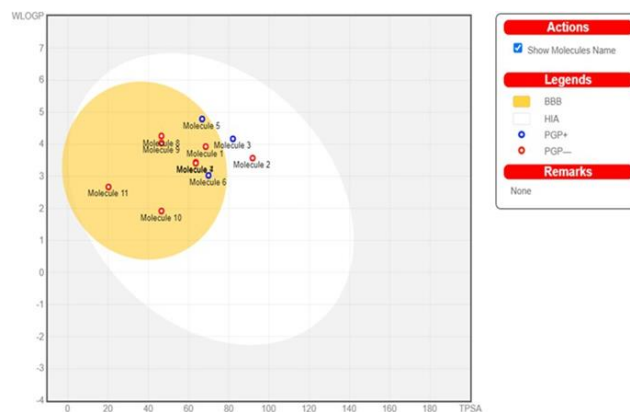
Dehydrogingerdione memiliki nilai sebesar -6,8. Namun, belum teridentifikasi senyawa yang memiliki daya ikat lebih dari daltroban, yang memiliki binding affinity terendah yakni -8,1. Binding affinity merupakan nilai kemampuan ikatan ligan dengan reseptornya. Semakin rendah nilainya maka daya ikat ligan- reseptor semakin stabil (Mirza *et al.*, 2021).

Analisis Sifat Fisikokimia

Berdasarkan analisis sifat fisikokimia menggunakan hukum lima Lipinski, senyawa yang terpilih telah memenuhi standar parameter untuk obat oral. Parameter berat molekul kurang dari 500 g/mol menunjukkan kemampuan senyawa tersebut untuk menembus saluran gastrointestinal (Mirza *et al.*, 2021).

Selanjutnya, nilai log P menggambarkan kemampuan senyawa menembus lipid bilayer, di mana nilai yang terlalu negatif dapat menghambat kemampuan molekul tersebut menembus lipid bilayer. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen juga menjadi indikator kapasitas ikatan hidrogen, yang berperan dalam energi yang dibutuhkan dalam proses absorpsi. Jika terdapat terlalu banyak akseptor ikatan hidrogen, hal tersebut dapat menghambat permeabilitas senyawa dalam menembus membran bilayer (Honorio *et al.*, 2013).

Pada diagram boiled-egg menunjukkan bahwa semua molekul berada dalam lingkaran putih, menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menembus saluran gastrointestinal. Selain molekul 2,3 dapat menembus Blood Barrier Brain (BBB), sementara molekul 2,3 tidak dapat menembus BBB, menunjukkan bahwa senyawa gingerdione, [10]-gingerol, Gingerdiol, [6]-Dehydrogingerdione, [6]-paradol, [6]-Shogaol, Zingerone, Geraniol memiliki kualitas yang lebih baik digunakan sebagai penghambat TXA2 dibandingkan dengan daltroban (Moda *et al.*, 2012). Diagram juga menggambarkan bahwa senyawa gingerdione dan [6]-Dehydrogingerdione terletak disekitar indometasin. Hal ini menandakan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki potensi yang baik dan dapat menjadi alternatif yang sebanding dengan indometasin, seperti yang terlihat dalam (Gambar 2).



Gambar 2. Diagram boiled-egg sifat fisikokimia.

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

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

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

berinteraksi dengan sisi aktif 1S2A. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa- senyawa tersebut diprediksi memiliki potensi untuk menghambat aktivitas PGD2.

Terbentuk dari asam arakhidonat melalui jalur eikosanoid COX menjadi PGH2 dan di proses menjadi prostanoid. Prostanoid yang dihasilkan dari COX- 2 berperan dalam inflamasi yaitu, Prostaglandin E2 (PGE2), Prostaglandin D2 (PGD2), Prostaglandin F2a (PGF2a), Prostasilin (PGI2), Tromboksan A2 (TXA2). Berbeda dengan COX-1 yang memiliki fungsi proteksi terhadap sistem pencernaan. Sehingga penghambatan selektif COX-2 dapat menurunkan PGD2 yang meredakan rasa nyeri dan bengkak pada OA (Kumar *et al.*, 2021).

Sedangkan senyawa seperti [6]-Dehydrogingerdione, gingerdione, [6]- paradol, gingerdiol, [6]-Shogaol, Zingerone, Geraniol, [6]-Gingerdiol 3,5- diacetate, [10]-Gingerol telah teridentifikasi sebagai senyawa yang mampu berinteraksi dengan sisi aktif 6IIV. Hal ini

menunjukkan bahwa sembilan senyawa tersebut memiliki aktivitas yang dapat menghambat TXA2. Sehingga pada pelepasan asam arakhidonat akan menghambat TXA2 pada jalur COX-2 sehingga menyebabkan penurunan pada mediator TXA2. Oleh karena itu, penghambatan TXA2 pada jalur COX-2 dapat dijadikan sebagai terapi untuk mengurangi rasa nyeri dan kerusakan yang disebabkan oleh inflamasi (Nakahata, 2008).

KESIMPULAN

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

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

REFERENSI

- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory Responses and Inflammation Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. www.impactjournals.com/oncotarget/
- Dugasani, S., Pichika, M. R., Nadarajah, V. D., Balijepalli, M. K., Tandra, S., & Korlakunta, J. N. (2010). Comparative Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 515–520.
- Eka Putri Srikandi Adiansyah, E., & Ariyani, H. (2021). Studi Literatur Efek Penggunaan Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 2598–2095.
- Fan, H., Chen, S., Yuan, X., Han, S., Zhang, H., Xia, W., Xu, Y., Zhao, Q., & Wu, B. (2019). Structural Basis for Ligand Recognition of The Human Thromboxane A2 Receptor. *Nature Chemical Biology*, 15(1), 27–33.
- Honorio, K. M., Moda, T. L., & Andricopulo, A. D. (2013). Pharmacokinetic Properties and In Silico ADME Modeling in Drug Discovery. *Medicinal Chemistry*, 9(2), 163–176.
- Ifmaily, Islamiyah, S. B., & Fitriani, P. R. (2021). Efek Gel Daun Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe) Sebagai Antiinflamasi dengan Metoda Induksi Karagen dan Kantong Granuloma pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Inovasi Penelitian*, 1(10).
- James, J. P., Ail, P. D., Crasta, L., Kamath, R. S., Shura, M. H., & T.J, S. (2023). In Silico ADMET and Molecular Interaction Profiles of Phytochemicals from Medicinal Plants in Dakshina Kannada. *Journal of Health and Allied Sciences NU*.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2021). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th ed.). Elsevier.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3–26. www.elsevier.com/locate/drugdeliv
- Lovering, A. L., Ride, J. P., Bunce, C. M., Desmond, J. C., Cummings, S. M., & White, S. A. (2004). Crystal Structures of Prostaglandin D 2 11- Ketoreductase (AKR1C3) in Complex with the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Flufenamic Acid and Indomethacin. *CANCER RESEARCH*, 64, 1802–1810.
- Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., & Agil, M. (2021). Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(4), 512–519.
- Moda, T. L., Carrara, A. E., & Andricopulo, A. D. (2012). A Fragment-Based Approach for the In Silico Prediction of Blood-Brain Barrier Permeation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23(12), 2191–2196.
- Moghaddami, M., Ranieri, E., James, M., Fletcher, J., & Cleland, L. G. (2013). Prostaglandin D2 in Inflammatory Arthritis and Its Relation with Synovial Fluid Dendritic Cells. *Mediators of Inflammation*, 2013.
- Mutmainah, S., & Makmun, A. (2019). Manajemen Pasien Osteoarthritis Secara Holistik, Komprehensif Dengan Menggunakan Pendekatan Kedokteran Keluarga Di Puskesmas Sudiang Raya Makassar. *UMI Medical Journal*, 4(1).

Jurnal Kesehatan Islam

Nakahata, N. (2008). Thromboxane A2: Physiology/Pathophysiology, Cellular Signal Transduction and Pharmacology. *Pharmacology and Therapeutics*, 118(1), 18–35.

Nursamsiar, Mangande, M. M., Awaluddin, A., Nur, S., & Asnawi, A. (2020). In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Science and Technology Journal*, 1, 29–

37. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD>

Pratiwi, A. I. (2015). Diagnosis and Treatment Osteoarthritis. *J MAJORITY*, 4(10).

Putri, R. A., Ilmiawan, M. I., & Darmawan. (2022). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Osteoarthritis Lutut pada Petani di Desa Bhakti Mulya Kecamatan Bengkayang. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 18. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>

Samosir, R. K., Theodorus, E., Cinthya, D., Valentina, D., & Agverianti, T. (2020). Potensi Aktivitas Supresi Respon Imun Sinovial sebagai JNK Pathway Inhibitor dalam Tatalaksana Osteoarthritis. *JIMKI*, 8(2).

Sandy, P. M., & Susilawati Yasmiwar. (2021). Review Artikel: Manfaat Empiris dan Aktivitas Farmakologi Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe), Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan Kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Farmaka*, 19(2), 36–46.

Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-ol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*, 221.

Tanaka, K., Arita, M., Sakurai, H., Ono, N., & Tezuka, Y. (2015). Analysis of Chemical Properties of Edible and Medicinal Ginger by Metabolomics Approach. *BioMed Research International*, 2015.

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.