

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA
GOLONGAN GINGEROL DAN SHOGAOL JAHE MERAH
(*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) TERHADAP RESEPTOR
DNA GYRASE BAKTERI *Salmonella typhi*.**

SKRIPSI

**Oleh:
ROFIFAH NABILAH
NIM. 18930054**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2022**

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA
GOLONGAN GINGEROL DAN SHOGAOL JAHE MERAH (*Zingiber
officinale var. Rubrum*) TERHADAP RESEPTOR DNA GYRASE
BAKTERI *Salmonella typhi*.**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA
GOLONGAN GINGEROL DAN SHOGAOL JAHE MERAH (*Zingiber
officinale var. Rubrum*) TERHADAP RESEPTOR DNA GYRASE
BAKTERI *Salmonella typhi*.**

SKRIPSI

**Oleh:
ROFIFAH NABILAH
NIM. 18930054**

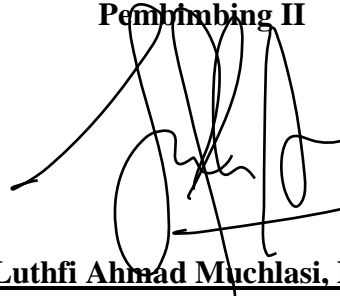
**Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 15 Juni 2022**

Pembimbing I



**Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, M. Kes.
NIP. 19800203 200912 2 003**

Pembimbing II



**apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm.
NIP. 19910719 20191120 1 253**

**Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002**

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA
GOLONGAN GINGEROL DAN SHOGAOL JAHE MERAH (*Zingiber
officinale var. Rubrum*) TERHADAP RESEPTOR DNA GYRASE
BAKTERI *Salmonella typhi*.**

SKRIPSI

**Oleh:
ROFIFAH NABILAH
NIM. 18930054**

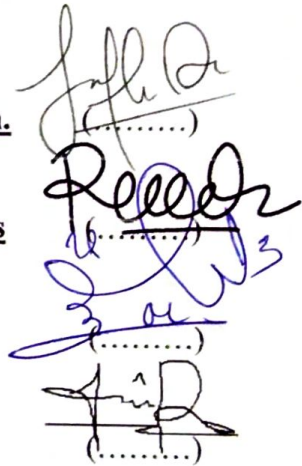
**Telah dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm)
Tanggal: 25 Juni 2022**

**Ketua Penguji : apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm.
NIP. 19910719 20191120 1 253**

**Anggota Penguji : Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, M. Kes
NIP. 19800203 200912 2 003**

**Dr. Begum Fauziyah S. Si., M. Farm.
NIP. 19830628 200912 2 004**

**apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H.
NIP. 19851216 20160801 1 086**



**Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002**

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'aalamiin. Dengan senantiasa memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT beserta Nabi Muhammad SAW sehingga dapat melaksanakan pencarian ilmu dan dapat menyelesaikannya dengan baik.

Dengan rasa syukur yang mendalam, kupersembahkan tulisan karya ini kepada :

1. Kedua orang tuaku, Abi Ainun Mudjib dan Umi Mahmudah yang senantiasa menjadi penguat serta memberi dukungan yang terbaik dalam bentuk doa, ridha, semangat, serta kasih sayang yang tak pernah putus, sehingga dapat menyelesaikan studi dengan baik.
2. Kakak laki-lakiku M. Rosyikhul Ilmi dan M. Asyrofi Mubarak beserta adik perempuanku Jauharotun Nafisah yang selalu memberi dukungan, doa, arahan, motivasi, dan dorongan untuk semangat dalam dunia perkuliahan.
3. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes dan apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M.Farm., selaku dosen pembimbing yang sangat memberikan arahan dan pengalaman yang berharga. Serta kepada Dr. Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm selaku penguji dan apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H yang telah banyak memberikan masukan.
4. Fidia Rizkiah Inayatilah, S ST, M. Keb. selaku wali dosen saya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama perkuliahan.
5. Seluruh jajaran dosen dan akademisi jurusan Farmasi UIN Malang yang memberikan ilmunya yang berharga kepada saya.
6. Teman-teman "Home Sweet Home"ku tersayang, Diana Anggraeni, Fajar Inarotul A., Fita Faniya F., Maulida Thoyyibah, dan Putri Ayu A., yang selalu menjadi pendengar keluh kesahku memberikan semangat, dan saling menguatkan selama menjalani kehidupan perkuliahan.
7. Teman-teman Farmasi UIN Malang 2018 terutama kelas B yang menjadi tempat diskusi yang selalu memberikan banyak warna selama perkuliahan.
8. Diriku yang telah berjuang meski banyak badai yang menghadang, berusaha melawan rasa malas, dan tetap berdiri semangat hingga sekarang.
9. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per-satu.

MOTTO

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(QS. Al-Baqarah : 286)*

“Ridha Allah terletak pada ridhanya kedua orang tua, dan murka Allah terletak pada kemurkaan keduanya.” (H.R Tarmidzi dan Hakim).

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rofifah Nabilah
NIM : 18930054
Program studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : Studi *in silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Gingerol dan Shogaol Jahe Merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap Reseptor DNA Gyrase Bakteri *Salmonella typhi*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, Juni 2022



buat pernyataan,

Rotifah Nabilah
NIM. 18930054

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT, atas rahmat, hidayah serta karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Studi *in silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Gingerol dan Shogaol Jahe Merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap Reseptor DNA Gyrase Bakteri *Salmonella typhi***” dengan sebaik-baiknya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan jenjang Strata-1 Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari adanya banyak keterbatasan yang penulis miliki, sehingga ada banyak pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil dalam menyelesaikan skripsi ini. Maka dari itu dengan segenap kerendahan hati patutlah penulis menyampaikan do'a dan mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin. MA, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes, Sp Rad(K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, S.F., M. Kes. selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penulisan proposal penelitian tersebut.
5. apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm. selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penulisan proposal penelitian tersebut.
6. Segenap Dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmunya kepada penulis selama ini
7. Bapak Yuwono S.Sos selaku admin jurusan Farmasi dan para staf jurusan Farmasi yang banyak membantu dalam proses perkuliahan
8. Orang tua serta saudara-saudara penulis atas doa, dukungan, motivasi, serta kasih sayang yang selalu tercurahkan selama ini
9. Semua rekan-rekan satu angkatan yang selalu memberikan motivasi, dukungan dan semangat kepada penulis selama ini
10. Serta seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan proposal penelitian, baik secara langsung maupun tidak langsung.

Demikian skripsi ini penulis susun dengan sebaik-baiknya. Penulis sangat menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi tersebut. Oleh karena itu, penulis membutuhkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurna penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini menjadi khasanah kepustakaan baru yang akan memberikan manfaat bagi semua pihak. Amin Ya Rabbal ‘alamin.

Malang, Juni 2022

Rofifah Nabilah
NIM. 18930054

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
MOTTO	v
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	9
1.3. Tujuan Penelitian	9
1.3.1. Tujuan Umum	9
1.3.2. Tujuan Khusus	10
1.4. Manfaat Penelitian	10
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	10
1.4.2. Manfaat Praktis	11
1.5. Batasan Masalah	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	13
2.1. Demam Tifoid.....	13
2.1.1. Patofisiologi Demam Tifoid.....	13
2.1.2. Gejala Klinis Demam Tifoid.....	14
2.2. <i>Salmonella typhi</i>	15
2.2.1. Taksonomi dan Morfologi <i>Salmonella typhi</i>	15
2.2.2. Replikasi dan Pertumbuhan <i>Salmonella typhi</i>	17

2.2.3.	Pengobatan Infeksi <i>Salmonella typhi</i>	19
2.3.	Jahe Merah (<i>Zingiber officinale</i> var. <i>Rubrum</i>)	20
2.3.1.	Taksonomi dan Morfologi Jahe Merah	20
2.3.2.	Khasiat Jahe Merah	21
2.3.3.	Kandungan Kimia Jahe Merah	22
2.3.4.	Tinjauan Gingerol dan Shogaol	23
2.4.	<i>In silico</i>	25
2.5.	Reseptor DNA Gyrase	26
2.6.	Antibiotik Pembanding Ciprofloxacin	27
2.7.	<i>Molecular Docking</i>	27
2.8.	Prediksi Fisikokimia	28
2.9.	Prediksi Toksisitas	29
2.10.	Interaksi Obat-Reseptor	29
2.10.1.	Ikatan Kovalen	29
2.10.2.	Ikatan Van der Waal's	30
2.10.3.	Ikatan Hidrogen	30
2.10.4.	Ikatan Ionik	30
2.10.5.	Ikatan Hidrofobik	31
2.10.6.	Ikatan Ion-dipol dan Dipol-dipol	31
2.10.7.	Transfer Muatan	31
2.11.	Aplikasi Penunjang	32
2.11.1.	<i>Molegro Virtual Docker</i>	32
2.11.2.	<i>pkCSM Online Tool</i>	32
2.11.3.	<i>Protox Online Tool</i>	33
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	34
3.1.	Kerangka Konseptual	34
3.2.	Uraian Kerangka Konseptual	35
3.3.	Hipotesis Penelitian	37
BAB IV	METODE PENELITIAN	38
4.1.	Jenis dan Rancangan Penelitian	38
4.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	38
4.2.1.	Waktu Penelitian	38
4.2.2.	Tempat Penelitian	38
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	38

4.3.1.	Variabel Penelitian	38
4.3.2.	Definisi Operasional.....	39
4.4.	Alat dan Bahan Penelitian.....	42
4.4.1.	Alat.....	42
4.4.2.	Bahan.....	42
4.5.	Skema Kerja dan Prosedur Penelitian.....	44
4.5.1.	Skema Kerja Penelitian	44
4.5.2.	Prosedur Penelitian.....	45
4.6.	Analisis Data.....	48
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	49
5.1.	<i>Molecular Docking</i> dan Analisis Asam Amino	50
5.2.	Preparasi Ligan	51
5.3.	Prediksi Sifat Fisikokimia.....	56
5.4.	Prediksi Sifat Toksisitas.....	59
5.5.	Pengunduhan Protein Target.....	61
5.6.	Preparasi Reseptor Target.....	62
5.7.	Penentuan Cavity	63
5.8.	Pengaturan <i>Molegro Virtual Docker</i>	64
5.9.	Validasi Reseptor Target 6J90.....	65
5.10.	Docking Senyawa Golongan Gingerol, Shogaol, dan Ciprofloxacin pada Reseptor 6J90.....	67
5.10.1.	Hasil Docking Senyawa Golongan Gingerol, Shogaol, dan Ciprofloxacin pada Reseptor 6J90	67
5.10.2.	Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino	72
5.11.	Analisis Data Statistik.....	78
5.11.1.	Uji Normalitas	78
5.11.2.	Uji Homogenitas.....	79
5.11.3.	Uji <i>Independent Sample T-Test</i>	80
BAB VI	PENUTUP	82
6.1.	Kesimpulan	82
6.2.	Saran	82
DAFTAR PUSTAKA		84
LAMPIRAN.....		93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mikroskopis Bakteri Salmonella typhi (Kasim, 2020).....	16
Gambar 2.2 Anatomi Salmonella typhi (Kasim, 2020).....	17
Gambar 2.3 Reproduksi Bakteri (Kasim, 2020).....	17
Gambar 2.4 Tanaman Jahe Merah (Zingiber officinale var. Rubrum) (Zulfan, 2018).	21
Gambar 2.5 Struktur 2D (a) 6-gingerol, (b) 8-gingerol, (c) 10-gingerol, (d) 6-shogaol, (e) 8-shogaol, dan (f) 10-shogaol.....	24
Gambar 2.6 Pembentukan komponen senyawa turunan gingerol menjadi shogaol	25
Gambar 2.7 Struktur Kimia Ciprofloxacin (Sumampouw, 2018).....	27
Gambar 2.8 Alur kerja pkCSM Online Tool (Pires et al., 2015)	33
Gambar 4.1 Struktur 3D (a) 6-gingerol, (b) 8-gingerol, (c) 10-gingerol, (d) 6-shogaol, (e) 8-shogaol, (f) 10-shogaol, dan (g) Ciprofloxacin.....	42
Gambar 4.2 Struktur kristal DNA Gyrase Subunit B (PDB ID: 6J90)	43
Gambar 5.1 Hasil pengunduhan protein target DNA gyrase subunit B PDB ID 6J90	62
Gambar 5.2 Reseptor 6J90	62
Gambar 5.3 Hasil deteksi lubang (Cavity) pada reseptor 6J90. (A) Cavity secara keseluruhan, (B) cavity 1, (C) cavity 2, (D) cavity 3, (E) cavity 4, (F) cavity 5. .	63
Gambar 5.4 Luas area	64
Gambar 5.5 Hasil visualisasi 2D dan 3D Native ligan Adenosine-5'-triphosphate (ATP_502 [A]).....	65
Gambar 5.6 Hasil docking antara senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloxacin dengan asam amino reseptor 6J90 (A) native ligand, (B) 6-gingerol, (C) 8-gingerol, (D) 10-gingerol, (E) 6-shogaol, (F) 8-shogaol, (G) 10-shogaol, dan (H) ciprofloxacin.....	72
Gambar 5.7 Hasil interaksi asam amino antara reseptor 6J90 dengan (A) native ligand, (B) 6-gingerol, (C) 8-gingerol, (D) 10-gingerol, (E) 6-shogaol, (F) 8-shogaol, (G) 10-shogaol, dan (H) ciprofloxacin.	77

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Efek Antibakteri dari Ekstrak Jahe merah	22
Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia (Lipinski, 2004; Syahputra et al., 2014)....	39
Tabel 4.2 Parameter Uji Toksisitas	40
Tabel 4.3 Parameter Molecular Docking (Muttaqin, 2019; Vinsiah & Fadhillah, 2018; Wenas, 2015)	40
Tabel 4.4 Senyawa yang diuji	41
Tabel 4.5 Reseptor yang digunakan	41
Tabel 5.1 Hasil preparasi ligan menjadi stuktur 2D dan 3D	52
Tabel 5.2 Hasil code SMILES senyawa dengan software Chem Bio Draw Ultra 12.0	53
Tabel 5.3 Hasil optimasi energi minimal (kkal/mol) senyawa dengan MMF94 pada software Chem Bio 3D Ultra 12.0.....	55
Tabel 5.4 Hasil prediksi sifat fisikokimia senyawa menggunakan pkCSM Online Tool	57
Tabel 5.5 Hasil prediksi toksisitas senyawa menggunakan pkCSM Online Tool dan Protox Online Tool.....	59
Tabel 5.6 Hasil validasi reseptor menggunakan software Molegro Virtual Docker 6.0.....	66
Tabel 5.7 Hasil docking senyawa uji dengan reseptor 6J90	67
Tabel 5.8 Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen dan sterik pada reseptor 6J90	72
Tabel 5.9 Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90	79
Tabel 5.10 Hasil uji homogenitas rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90..	80
Tabel 5.11 Hasil uji Independent Sample T-Test nilai rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90	80

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Validasi Reseptor	94
Lampiran 2. Hasil Docking	95
Lampiran 3. Tabel Residu Asam Amino.....	96
Lampiran 4. Hasil Uji Fisikokimia dan Toksisitas	98
Lampiran 5. Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Rerank Score Senyawa Uji pada Reseptor 6J90.....	103
Lampiran 6. Hasil Uji Homogenitas dan Independent Sample T-Test Rerank Score Senyawa Uji pada Reseptor 6J90.....	104

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	: Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas
ATP	: <i>Adenosin Tripospat</i>
BM	: Berat Molekul
C	: Carbon
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
GHS	: <i>Globally Harmonized System</i>
Gb	: Giga Byte
H	: <i>Hydrogen</i>
H-Bond	: <i>Hydrogen Bond</i>
HBD	: <i>Hidrogen Bond Donor</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Aceptor</i>
KEMENKES RI	: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose 50</i>
LPS	: Lipopolisakarida
Log P	: Logaritma koefisien partisi oktanol/air
MMFF94	: <i>Merck Molecular Force Field 94</i>
MVD	: <i>Molegro Virtual Docker</i>
O	: Oksigen
PABA	: Para Amino Benzoic Acid
PDB	: Protein Data Bank
pH	: <i>Protential Hydrogen</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Devitiation</i>
Sig.	: Signifikasi
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
SSD	: <i>Solid State Drive</i>
<i>S. typhi</i>	: <i>Salmonella typhi</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
2D	: Dua Dimensi
3D	: Tiga Dimensi

ABSTRAK

Nabilah, Rofifah. 2022. Studi *in silico* Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Gingerol dan Shogaol Jahe Merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap Reseptor DNA Gyrase Bakteri *Salmonella typhi*. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, S.F., M. Kes. Pembimbing (II) : apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm.

Demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* merupakan penyakit endemik yang mengancam kesehatan masyarakat. Salah satu upaya untuk mengatasi penyakit ini yaitu dengan pendekatan komputasi (*in silico*) dari tumbuhan Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa golongan *gingerol* dan *shogaol* Jahe merah sebagai penghambat reseptor DNA gyrase (PDB ID 6J90). Melalui penelitian ini dilakukan prediksi sifat fisikokimia dengan parameter hukum lima Lipinski menggunakan *Protox online tool*. Hasil menunjukkan semua senyawa uji memenuhi hukum lima lipinski dan masing-masing senyawa 0 kesalahan. Selanjutnya prediksi toksisitas menggunakan *pkCSM online tool* dan *Protox online tool*. Hasil yang diperoleh menunjukkan senyawa *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol* tergolong kelas 4 (relatif aman). Selanjutnya dilakukan *molecular docking* menggunakan *Molegro Virtual Docker 0.6*. Hasil *molecular docking* menunjukkan semua senyawa uji memiliki afinitas dengan reseptor 6J90. Dengan ini semua senyawa uji diprediksi memiliki potensi menghambat reseptor DNA gyrase (PDB ID 6j90) bakteri *Salmonella typhi*.

Kata Kunci : Antibakteri; jahe merah; DNA gyrase; *molecular docking*

ABSTRACT

Nabilah, Rofifah. 2022. In silico Study of Antibacterial Activity of Gingerol and Shogaol Group Compounds Red Ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) against DNA Gyrase Receptors of *Salmonella typhi* Bacteria. Thesis. Pharmacy Study Program. Faculty of Medicine and Health Science. Maulana Malik Ibrahim Islamic State University Malang. Supervisor (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, S.F., M. Kes. Supervisor (II) : apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm.

Typhoid fever that is caused by *Salmonella typhi* bacteria is an endemic disease that attacks the society's health. One of the efforts to overcome this disease is by computation approach (*in silico*) from red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) that has been reported as having antibacterial activity. The purpose of this research is to determine the potential of group compounds gingerol and shagaol red ginger as the receptor of DNA gyrase (PDB ID 6J90). Through this research, a prediction of physicochemical characteristic is occurred by a parameter of lipinski rule of five on *Protox online tool*. The result exhibits that all of the tested compounds fulfill the lipinski rule of five and each of them has 0 mistake. Then the toxicity prediction is occurred by *pkCSM online tool* and *Protox online tool*. The result obtained exhibit that 6-shogaol, 8-shogaol, and 10-shogaol compounds are categorized on the 4th class (relatively safe). Then a molecular docking is occurred by *Molegro Virtual Docker* 0.6. The result of molecular docking exhibit that all of the tested compounds have affinity with 6J90 receptors. Furthermore, all of tested compounds are predicted having potential in holding up the gyrase DNA receptor (PDB ID 6j90) *Salmonella typhi* bacteria.

Keyword: antibacterial; red ginger; DNA gyrase; *molecular docking*

مستخلص البحث

نبيلة رقيقة. 2022. دراسة *in silico* للنشاط المضاد للجراثيم من مركب الجنجروول (*gingerol*) وشوغول (*Shogaol*) الزنجبيل الأحمر (*Zingiber officinale var. Rubrum*) ضد مستقبل الحمض النووي جيراس لبكتيريا السالمونيلا التيفية. البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة (الأولى): الأستاذة الدكتورة الصيدلية رائحة المطبعة الماجستير. المشرف (الثاني): الصيدلي لطفي أحمد مخلصي الماجستير.

حمى التيفوئيد الذي يسببه بكتيريا السالمونيلا التيفية مرض متوطن يهدد صحة المجتمع. أحد الجهود للتغلب على هذا المرض هو باستخدام المدخل الحسابي (*in silico*) من نبات الزنجبيل الأحمر (*Zingiber officinale var. Rubrum*) الذي تم الإبلاغ عنه أنه يحتوي على النشاط المضاد للجراثيم. يهدف هذا البحث إلى وصف إمكانات مركب الجنجروول (*gingerol*) وشوغول (*Shogaol*) الزنجبيل الأحمر كمثبط لمستقبل الحمض النووي جيراس (PDB ID 6J90). من خلال هذا البحث، يعقد التنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية باستخدام معلمة القانون الخمسة ليبينسكي باستخدام أداة بروتوكس عبر الإنترنت. أظهرت النتائج أن جميع مركبات الاختبار امتثلت لقوانين ليبينسكي الخمسة وأن كل مركب يحتوي على 0 خطأ. ومن ثم، التنبؤ بالسمية باستخدام أداة *pkCSM* عبر الإنترنت وأداة بروتوكس عبر الإنترنت. أظهرت النتائج المكتسبة أن المركبات 6-شوغول (*Shogaol*) و 8-شوغول (*Shogaol*) و 10-شوغول (*Shogaol*) صنفت على أنها فئة 4 (آمن نسبياً). تاليها، أداء الالتحام الجزيئي باستخدام *Molegro Virtual Docker 0.6*. أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن جميع مركبات الاختبار لها صلة بمستقبل *6J90*. مع هذا، يتنبأ أن جميع مركبات الاختبار لديها القدرة على تثبيط مستقبل الحمض النووي جيراس (PDB ID 6j90) لبكتيريا السالمونيلا التيفية.

الكلمات الرئيسية: مضاد للجراثيم. الزنجبيل الأحمر؛ الحمض النووي جيراس؛ الالتحام الجزيئي

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit demam tifoid atau biasa dikenal dengan penyakit tifus merupakan salah satu masalah kesehatan global yang terjadi di beberapa negara, umumnya terjadi pada negara-negara dengan tingkat kebersihan rendah. Angka kejadian penyakit ini termasuk tertinggi di dunia. Berdasarkan data WHO (2018) secara global angka kejadian demam tifoid mencapai 11 sampai 20 juta kasus sedangkan angka kematian pada rentang 128.000 sampai 161.000 kasus setiap tahunnya. Berdasarkan data Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR) KEMENKES RI (2018), demam tifoid merupakan salah satu jenis penyakit yang berpotensi KLB (Kejadian Luar Biasa). Tercatat pada tahun 2018 penyakit demam tifoid masuk ke dalam lima besar penyakit yang sering terjadi (Rahmawati, 2020). Penyakit ini bersifat endemik dan mengancam kesehatan masyarakat disertai dengan permasalahan yang semakin kompleks dengan meningkatnya kasus-kasus karier, komplikasi, serta resistensi dan efek samping obat-obatan yang dipakai. Demam tifoid dapat menyerang semua umur, terbanyak pada usia 3-19 tahun, dengan puncak tertinggi pada usia 10-15 tahun (Darmawati, 2009). Gejala klinis demam tifoid dapat sangat bervariasi, dimulai dari gejala ringan seperti demam, denyut jantung lemah, sakit kepala sampai gejala berat seperti perut tidak nyaman, dan komplikasi pada hati serta limfa (Pratama & Lestari, 2015).

Demam tifoid merupakan demam akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica serovar typhi* atau disebut juga dengan *Salmonella typhi* (*S.*

Typhi). Bakteri ini merupakan bakteri gram negatif yang menyebabkan gangguan klinis seperti gastroenteritis, demam enterik, bakteremia, serta gangguan lainnya (Naveed & Ahmed, 2016). Apabila bakteri masuk ke dalam tubuh manusia, tubuh akan berusaha untuk mengeliminasi. Tetapi jika bakteri bisa bertahan dan terus bereplikasi, maka tubuh akan merangsang terjadinya gejala demam, gangguan pencernaan, gangguan kesadaran, serta gangguan lainnya (Kasim, 2020).

Salmonella typhi bereplikasi secara vegetatif (aseksual) dengan membelah diri secara biner. Pembelahan biner diawali dengan replikasi DNA. Pada tahapan awal replikasi, dimulai dengan merenggangnya untai rantai tunggal DNA yang merupakan tugas dari DNA gyrase atau enzim Topoisomerase II. Enzim DNA gyrase terbagi menjadi dua subunit, yaitu subunit A dan subunit B. Subunit A bertugas sebagai penghancur kromosom untai tunggal dan mencegah bergabungnya kembali fragmen-fragmen kromosom tersebut. Sedangkan subunit B bertugas mengkatalis reaksi pemotongan untai DNA dengan cara menghidrolase ATP (Adeniji et al., 2020). Pada penelitian ini penggunaan DNA gyrase subunit B dikarenakan proses pengaturan supercoiling DNA bergantung pada hidrolisis ATP. Apabila DNA gyrase subunit B dihambat sehingga tidak dapat menghidrolisis ATP maka proses replikasi dan transkripsi DNA terganggu (Gupta et al., 2021). DNA gyrase berperan penting dalam proses replikasi, transkripsi, dan rekombinasi DNA bakteri. Sehingga DNA gyrase dijadikan sebagai target aksi dari obat-obatan antibakterial.

Penyakit demam tifoid dapat disebabkan oleh makan makanan yang terkontaminasi oleh kotoran atau tinja pengidap demam tifoid. Al-Quran sebagai

kitab suci yang berisi pedoman hidup bagi umat Islam mengatur segala hal, termasuk mengatur bagaimana pola makan yang baik. Dalam Al-Qur'an surat al-Baqarah ayat 168 Allah SWT berfirman:

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُّبِينٌ

Artinya: “Wahai manusia! Makanlah dari (makanan) yang halal lagi baik yang terdapat di bumi dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan. Karena sesungguhnya syaitan itu musuh yang nyata bagimu.” (QS surat al-Baqarah :168).

Dari ayat diatas diketahui bahwa Allah SWT telah memerintahkan manusia untuk memakan makanan yang halal lagi baik. Halal dalam hal ini artinya secara syari'at dibolehkan untuk dikonsumsi. Sementara thayyib dalam hal ini adalah bahwa makanan dan minuman yang halal tersebut mengandung kebaikan untuk tubuh dan tidak merusak atau mengandung dan mengundang penyakit. Imam Ibnu Katsir menjelaskan thayyib dengan makna “Sesuatu yang baik, tidak membahayakan tubuh dan pikiran” (Tsani et al., 2021).

Menurut tafsir Al-Mishbah, Tidak semua yang ada didunia otomatis halal dimakan atau digunakan. Namun demikian, tidak semua makanan yang halal otomatis baik. Karena tidak semua yang halal sesuai dengan kondisi masing-masing individu. Meskipun baik untuk orang lain, belum tentu baik untuk kita. Ada makanan yang halal, tetapi tidak bergizi. Makanan yang baik harus bersih, sehat, dan tidak berdampak buruk bagi tubuh dan akal, atau sebaliknya mengonsumsi makanan dan minuman karena kenikmatannya saja tanpa mempertimbangkan halal dan haramnya serta kebersihannya adalah perilaku yang keliru. Oleh karena itu Allah SWT memerintahkan untuk memakan makanan yang halal lagi baik.

Terapi farmakologi demam tifoid yang biasa diberikan yaitu golongan antibiotik. Beberapa antibiotik yang biasa digunakan untuk mengatasi demam tifoid adalah Ciproflaxacin, Cefixim, Amoksisilin, Kloramfenikol, Cefriaxon, Azitromisin, serta antibiotik lainnya (Suwandi & Sandika, 2017; Rahmasari & Lestari, 2018). Pemberian terapi antibiotik bertujuan agar mencapai keadaan bebas demam dan gejala, mencegah komplikasi, serta menghindari kematian (RHH Nelwan, 2019). Penggunaan antibiotik harus diberikan secara benar dan rasional. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional mengakibatkan peningkatan bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Pengobatan menggunakan antibiotik selalu dibatasi oleh timbulnya efek samping obat serta resistensi antibiotik. Masalah efek samping obat tidak dapat dikesampingkan begitu saja oleh karena dampak negatif yang mungkin terjadi, misalnya kegagalan pengobatan, timbulnya keluhan penderita atau penyakit baru karena obat (*drug-induced disease*) (Prasetya, 2011). Selain itu kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik juga menjadi suatu persoalan serius dalam dunia kesehatan. Sedangkan peningkatan kasus resistensi bakteri dan bahaya efek samping obat tidak diimbangi dengan penemuan obat baru.

Salah satu antibiotik lini pertama yang efektif untuk demam tifoid adalah Ciprofloxacin. Mekanisme kerjanya dengan menghambat aktifitas DNA gyrase bakteri dan bersifat bakterisidal dengan spektrum luas terhadap bakteri gram positif maupun gram negative (Rieuwpassa & Hatta, 2009). Namun penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwa ciprofloxacin masuk kedalam antibiotik yang paling sering menyebabkan efek samping (Jerry, 2017). Oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan obat baru antibakteri. Salah satunya yaitu penemuan obat herbal

dengan memanfaatkan tumbuh-tumbuhan yang melimpah dan mudah didapatkan.

Sebagaimana yang telah difirmankan Allah SWT. di dalam Al-Qur'an surat Asy-Syu'ara (26): 7, yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu dari tiap pasang yang tumbuh subur lagi baik (bermanfaat)?” (Asy-Syu'ara' (26): 7).

Menurut Tafsir Al-Mishbah, makna kata “Karim” digambarkan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik, yakni tumbuhan yang subur dan memiliki banyak manfaat. Makna dari ayat diatas bahwa manusia hendaklah merenungi dan mengamati ciptaan Allah SWT di bumi ini, niscaya manusia akan dapat merasakan manfaat dari tumbuh-tumbuhan yang ada di bumi (Shihab, 2012).

Salah satu manfaat yang dapat diperoleh dari adanya tumbuh-tumbuhan adalah sebagai pengobatan untuk mengatasi penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme. Salah satu tumbuhan yang dipercaya berkhasiat sebagai antibakteri yaitu jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*). Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin pesat dan canggih tidak menggeser peranan obat tradisional begitu saja, tetapi justru saling melengkapi. Salah satu kelebihan obat tradisional yaitu mempunyai efek samping relatif rendah dibandingkan obat-obatan modern (WHO, 2010). Jahe merah lebih banyak digunakan sebagai obat tradisional karena mempunyai kandungan minyak atsiri dan oleoresin paling tinggi dari jenis jahe lainnya, sehingga dipercaya lebih ampuh menyembuhkan berbagai jenis penyakit (Saptiwi et al., 2018). Kandungan minyak

atsiri jahe merah berkisar 2,58-2,72% dihitung berdasarkan berat kering. Kandungan minyak atsiri jenis jahe lain berada dibawahnya yakni jahe emprit berkisar 1,5-3,3% dan pada jahe gajah berkisar 0,82-1,68%. Sedangkan Kadar rendemen oleoresin yang terkandung dalam jahe merah, jahe emprit, dan jahe gajah berturut-turut sebesar 8,72%, 6,17%, dan 2,62% (Sugiarti et al., 2017; Nhestricia, 2017; Wijaya et al., 2019). Selain itu jahe merah memiliki kandungan total fenol tertinggi dibanding jenis jahe lainnya yakni sebesar 369.44 ppm, sedangkan pada jahe emprit dan jahe gajah berturut-turut sebesar 161.68 ppm dan 116.31 ppm (Ayuratri & Kusnadi, 2017).

Jahe merah telah dilaporkan efektif sebagai terapi beberapa penyakit yang disebabkan oleh bakteri. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian sebelumnya menggunakan ekstrak jahe merah terhadap beberapa bakteri gram positif maupun gram negatif baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*. Sedangkan pada uji antibakteri tumbuhan Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* sebagai salah satu terapi demam tifoid belum dilakukan penelitian sebelumnya.

Oleoresin yang terkandung dalam jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dilaporkan mempunyai kandungan sejumlah senyawa aktif yang berpotensi sebagai antibakteri. Kandungan oleoresin inilah yang menyebabkan rasa pedas pada jahe merah (Nofriyanti, 2021). Senyawa penyusun utama dari oleoresin jahe merah yaitu turunan fenol yang terdiri dari senyawa golongan gingerol dan shogaol. Senyawa-senyawa ini berinteraksi dengan sel bakteri melalui proses adsorpsi dengan melibatkan ikatan hidrogen (Rahminiwati, et al., 2010).

Baik senyawa gingerol maupun shogaol menunjukkan sejumlah aktivitas biologis, mulai dari antikanker, antioksidan, antimikroba, antihipertensi, antidiabetes, antiinflamasi dan antialergi hingga berbagai aktivitas sistem saraf pusat (Bare et al., 2019; Bare et al., 2020). Gingerol tidak tahan terhadap suhu tinggi karena pada suhu tinggi gingerol akan berubah menjadi shogaol, oleh karena itu ekstraksi gingerol dari rimpang jahe segar dilakukan pada suhu rendah (Rahmadani et al., 2018). Senyawa gingerol dan shogaol disebut sebagai denaturing agent, yang mana mampu mengubah permeabilitas sel, yang dapat mengakibatkan pembengkakan sel dan pecahnya bakteri, selain itu senyawa-senyawa ini merupakan metal chelators yang dapat masuk menembus permukaan bakteri gram negatif dan mengurangi kemampuan kerja enzim sehingga menyebabkan penurunan metabolisme dan replikasi bakteri (Bimantara et al., 2017).

Senyawa golongan gingerol pada jahe merah terdapat dalam bentuk *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol* sedangkan golongan shogaol dalam bentuk *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol* (Rahmadani et al., 2018). Meskipun demikian terdapat perbedaan aktivitas antibakteri diantara golongan gingerol dan shogaol itu sendiri (Rahminiwati, et al., 2010). Kandungan *6-gingerol* memiliki konsentrasi paling tinggi dibandingkan dengan *8-gingerol* dan *10-gingerol* yakni berturut-turut sebesar 19,02%, 4,49% dan 4,19%. Kandungan *6-shogaol* memiliki konsentrasi sebesar 4,70% (Srikandi et al., 2020). Sedangkan senyawa *8-shogaol* dan *10-shogaol* belum diketahui konsentrasinya.

Kemajuan teknologi komputer pada saat ini bisa menjadi salah satu cara untuk dilakukan penelitian dan penemuan kandidat obat baru, salah satunya yaitu

metode *in silico*. *In silico* merupakan metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru berbasis komputasi dengan melakukan penambatan molekul (*Molecular docking*) kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. Metode ini dapat digunakan untuk memahami dan memprediksi sifat fisikokimia, toksisitas, farmakokinetik, serta *molecular docking*. Adapun kelebihan dari metode *in silico* dibandingkan dengan metode *in vitro* dan *in vivo* yaitu biaya yang dibutuhkan relatif lebih murah, lebih cepat, tingkat kegagalannya rendah, serta data yang dihasilkan lebih akurat dan spesifik (Palsson, 2000).

Penelitian ini menggunakan obat pembanding Ciprofloxacin. Pemilihan antibiotik ini didasarkan pada mekanisme kerja obat tersebut yang mampu menghambat sintesis DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* yang dibutuhkan untuk proses transkripsi dan replikasi bakteri (Rieuwpassa & Hatta, 2009). Apabila senyawa golongan gingerol dan shogaol dapat berikatan dengan DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi*, maka proses replikasi bakteri akan terhambat sehingga sel bakteri menjadi pecah (lisis).

Berdasarkan penjelasan tersebut perlunya dilakukan pengujian secara *in silico* untuk memprediksi senyawa golongan gingerol dan shogaol pada tumbuhan Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki afinitas terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *S. Typhi* dengan pembanding antibiotik Ciprofloxacin dan mempunyai sifat fisikokimia sesuai dengan Hukum 5 Lipinski serta memiliki toksisitas yang rendah secara *in silico*. Profil fisikokimia, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) merupakan komponen yang sangat penting dalam menentukan potensi keberhasilan suatu senyawa baru (Pires et al.,

2015). Sehingga penelitian ini memiliki harapan agar menjadi langkah awal dalam pengembangan terapi demam tifoid dengan aktifitas antibakteri yang lebih kuat dan memiliki efek samping yang lebih rendah.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki karakter fisikokimia yang memenuhi hukum 5 lipinski secara *in silico*?
2. Bagaimanakah tingkat toksisitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) secara *in silico*?
3. Apakah senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki afinitas terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*?
4. Bagaimanakah perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dengan obat pembanding *Ciprofloxacin* secara *in silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa antibakteri golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki karakter fisikokimia sesuai *hukum 5 lipinski* secara *in silico*.
2. Mengetahui tingkat toksisitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) secara *in silico*.
3. Mengetahui prediksi afinitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*.
4. Mengetahui perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dengan obat pembanding *Ciprofloxacin* secara *in silico*?

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat secara akademik maupun manfaat secara praktis.

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Bagi perkembangan suatu ilmu pengetahuan, penelitian ini dapat menjadi media disiplin ilmu dalam penentuan efektifitas senyawa antibakteri tanaman Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*.
2. Bagi penyusun, penelitian ini dapat menjadi suatu pembelajaran dalam menulis, sehingga dapat dikembangkan penelitian berikutnya dengan

harapan menjadikan Jahe merah sebagai fitofarmaka atau isolat aktif yang digunakan sebagai terapi antibakteri.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Bagi masyarakat, hasil dari penelitian ini merupakan pendahuluan atau dasar ditemukannya obat baru dari bahan alam. Jika penelitian ini berhasil dan dikembangkan, masyarakat dapat memanfaatkan Jahe merah sebagai salah satu terapi penyakit demam tifoid.
2. Bagi peneliti lain, penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pembandingan dalam uji efektivitas senyawa antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

1.5. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Senyawa yang digunakan adalah golongan gingerol dan shogaol (*6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, 8-shogaol, dan 10-shogaol*).
2. Reseptor target yang digunakan adalah reseptor DNA gyrase subunit B (6J90) bakteri *Salmonella typhi* yang diambil data dari PDB.
3. Parameter prediksi fisikokimia yaitu *hukum 5 lipinski* berupa berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) menggunakan *pkCSM online tool*
4. Parameter prediksi toksisitas berupa nilai LD₅₀, *ames toxicity*, dan *hepatotoxicity* menggunakan *Protox online tool* dan *pkCSM online tool*.

5. Parameter *molecular docking* berupa nilai rerank score, RMSD, ikatan sterik, ikatan hidrogen, jarak ikatan, dan interaksi asam amino menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker 6.0*.
6. Antibiotik pembanding yang digunakan yaitu Ciprofloxacin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Tifoid

Demam tifoid adalah suatu penyakit sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica serovar typhi* atau disebut juga dengan *Salmonella typhi* (*S. Typhi*). Penyakit ini sering dijumpai secara luas di berbagai negara berkembang serta pada negara-negara dengan tingkat kebersihan rendah (Pramitasari, 2013).

2.1.1. Patofisiologi Demam Tifoid

Bakteri *S.typhi* yang berhasil lolos dan masuk kedalam usus halus akan melakukan perkembangbiakan. Bila sistem imun humoral mukosa (IgA) tidak tidak sanggup merespon, maka bakteri akan menginvasi kedalam sel epitel usus halus dan ke lamina propia. Di lamina propia bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Bakteri yang lolos dapat berkembang biak didalam sel makrofag dan masuk ke sirkulasi darah (Bakterimia I). Masa inkubasi bakterimia I selama 7-14 hari dan dapat menginvasi usus plak payer. Setelah menginvasi plak payer, bakteri dapat melakukan translokasi ke dalam folikel limfoid intestin dan aliran limfe mesenterika dan beberapa bakteri melewati sistem retikuloendotelial di hati dan limpa. Pada fase ini bakteri juga melewati organ hati dan limpa. Di hati dan limpa, bakteri meninggalkan makrofag yang selanjutnya berkembang biak di sinusoid hati. Setelah dari hati, bakteri akan masuk ke sirkulasi darah untuk kedua kalinya (bakterimia II) (Levani & Prastya, 2020).

Saat bakteremia II, makrofag mengalami hiperaktivasi dan saat makrofag memfagositosis bakteri, maka terjadi pelepasan mediator inflamasi salah satunya

adalah sitokin. Pelepasan sitokin ini yang menyebabkan munculnya demam, malaise, myalgia, sakit kepala, dan gejala toksemia. Plak payer dapat mengalami hiperplasia pada minggu pertama dan dapat terus berlanjut hingga terjadi nekrosis di minggu kedua. Lama kelamaan dapat timbul ulserasi yang pada akhirnya dapat terbentuk ulkus di minggu ketiga. Terbentuknya ulkus ini dapat menyebabkan perdarahan dan perforasi (Levani & Prasty, 2020).

2.1.2. Gejala Klinis Demam Tifoid

Gejala klinis penyakit demam tifoid yang biasa ditemukan, antara lain : (Kasim, 2020).

1. Demam

Gejala demam bersifat febris remitendan dan suhu tidak seberapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap harinya, dan biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat pada sore sampai malam hari. Selama minggu kedua, penderita tetap dalam keadaan demam. Namun pada minggu ketiga, suhu tubuh mulai turun dan normal kembali.

2. Gangguan pada saluran pencernaan

Mulut berbau tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah, lidah dilapisi selaput putih kotor. Ujung dan tepi kemerahan. Pada abdomen didapati keadaan perut kembung. Hati dan limfa membesar disertai nyeri jika diraba. Biasanya terjadi konstipasi atau diare.

3. Gangguan kesadaran

Umumnya kesadaran penderita sedikit menurun. Jarang terjadi sopor, koma, atau gelisah.

2.2. *Salmonella typhi*

2.2.1. Taksonomi dan Morfologi *Salmonella typhi*

Allah SWT menciptakan segala sesuatu dimuka bumi ini beraneka ragam bentuk, jenis, dan sifatnya. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surat Al-Furqon (25): 2,

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمِمَّا يَخْتِذُ أَوْلَادًا وَمِمَّا يَكُنُ لَهُ شَرِيكًا فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا

Artinya: "Yang memiliki kerajaan langit dan bumi, tidak mempunyai anak, tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan-Nya, dan Dia menciptakan segala sesuatu, lalu menetapkan ukuran-ukurannya dengan tepat. (QS. Al-Furqan (25):2).

Menurut tafsir Al-Mishbah, bahwa Allah telah menciptakan segala sesuatu dan memberikan ukuran serta aturan yang sangat cermat kepada masing-masing makhluk berupa rahasia-rahasia yang dapat menjamin keberlangsungan tugasnya secara sistematis. Ilmu pengetahuan modern menyatakan bahwa semua makhluk, dari sisi kejadian dan perkembangan yang berbeda-beda, berjalan dengan sistem yang sangat teliti dan bersifat konstan. Tidak ada yang mampu melakukan itu kecuali Allah SWT., zat yang Maha pencipta dan Maha kuasa.

Salmonella typhi merupakan bakteri gram negatif berbentuk tabung, ukurannya berkisar 2-4 μm x 0,6 μm yang memiliki flagel (bergerak dengan rambut getar), motil, berkapsul dan tidak berspora. Bakteri ini dapat hidup pada pH 6-8 pada suhu 15-41°C (suhu optimal 37 °C) (Kasim, 2020). Dinding sel bakteri gram negatif lebih kompleks dari pada bakteri gram positif, yaitu terdiri dari substansi

seperti lipid (non polar), yakni fosfolipid, polipeptida, dan lipopolisakarida (LPS) (Handrianto, 2016).



Gambar 2.1 Mikroskopis Bakteri *Salmonella typhi* (Kasim, 2020).

Klasifikasi bakteri *Salmonella typhi* sebagai berikut: (Ugboko & De, 2014).

Domain : Bakteri

Phylum : Proteobacteria

Class : Gammaproteobacteria

Ordo : Enterobacteriales

Family : Enterobacteriaceae

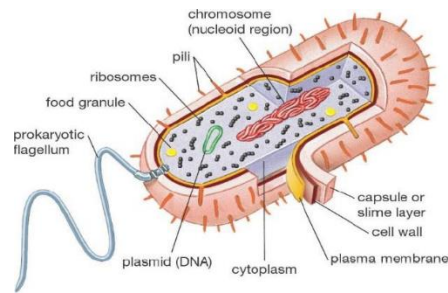
Genus : *Salmonella*

Spesie : *Salmonella enterica*

Subspesie : *Salmonella enterica enterica*

Serovar: *Salmonella enterica* serovar Typhi.

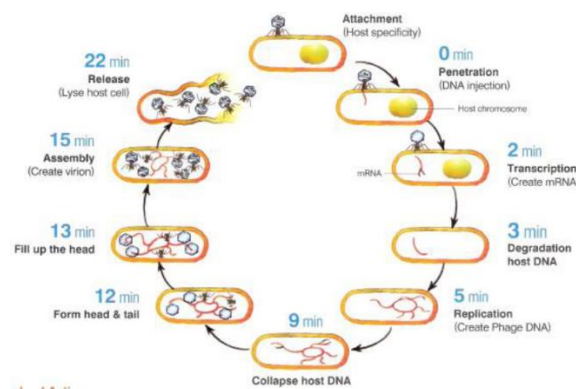
Anatomi bakteri *Salmonella typhi* tersusun atas dinding sel dan inti sel. Dibagian luar dinding sel terdapat selubung atau kapsul. Didalam sel bakteri tidak terdapat membran dalam (endomembran) dan organel bermembran seperti kloroplas dan mitokondria. Struktur tubuh bakteri dari lapisan luar hingga bagian dalam yaitu flagela, dinding sel, membran sel, mesosom, lembaran fotosintetik, sitoplasma, DNA, plasmid, ribosom, dan endospore (Kasim, 2020).



Gambar 2.2 Anatomi *Salmonella typhi* (Kasim, 2020).

2.2.2. Replikasi dan Pertumbuhan *Salmonella typhi*

Bakteri *Salmonella typhi* bereproduksi secara vegetatif (aseksual) dengan membelah diri secara biner. Pada lingkungan yang baik bakteri dapat membelah diri tiap 20 menit. Terjadi pemindahan materi genetik dari satu bakteri ke bakteri lain tanpa menghasilkan zigot yang disebut dengan proses paraseksual. Proses paraseksual dibagi menjadi tiga, yaitu transformasi, konjugasi, dan transduksi (Kasim, 2020)



Gambar 2.3 Reproduksi Bakteri (Kasim, 2020).

Pembelahan biner diawali dengan replikasi DNA bakteri. Kromosom yang tadinya terdapat bebas di dalam plasma, pada awal pembelahan sel akan menempel pada membran sel, kemudian bersamaan dengan pembesaran ukuran sel berlangsung sintesis DNA atau penggandaan kromosom. Setelah dua kromosom

baru selesai dibentuk, dan sel telah mencapai pembesaran maksimum maka akan terjadi pembelahan sel dan terbentuklah dua sel baru (Jusuf, 2001).

Pola pertumbuhan mikroorganisme terdiri dari 4 fase yaitu fase adaptasi, fase eksponensial, fase stasioner dan fase kematian (Novanti & Zulaika, 2019).

1. Fase adaptasi menunjukkan pertumbuhan awal bakteri. Pertumbuhan biasanya tidak langsung terjadi, akan tetapi dibutuhkan jangka waktu untuk bakteri beradaptasi. Suatu bakteri yang ditumbuhkan pada medium yang menyerupai lingkungan aslinya tidak akan memiliki fase lag dan fase logaritmas akan terjadi.
2. Fase logaritma menunjukkan pembelahan biner sel bakteri secara aktif, dimana sel-sel bakteri berlipat ganda dengan cepat.
3. Fase stasioner merupakan keadaan saat fase logaritma berhenti dan tidak adanya laju pertumbuhan. Kondisi ini dapat disebabkan oleh dua faktor penghambat pertumbuhan yaitu nutrisi habis terpakai dan produk samping hasil metabolisme menumpuk dalam medium hingga menghambat pertumbuhan.
4. Fase kematian terjadi saat penurunan jumlah nutrisi dan peningkatan jumlah produk samping mengakibatkan viabilitas sel yang semakin menurun. Sel mikroba yang mati akan mengalami lisis. Fase kematian juga terjadi dengan adanya perubahan lingkungan menjadi tidak menguntungkan, seperti meningkatnya akumulasi zat toksik dalam medium pertumbuhan.

2.2.3. Pengobatan Infeksi *Salmonella typhi*

Terapi farmakologi demam tifoid yang biasa diberikan yaitu golongan antibiotik. Beberapa antibiotik yang biasa digunakan untuk mengatasi demam tifoid yakni ciproflaxacin, cefixim, amoksisilin, kloramfenikol, cefriaxon, azitromisin, serta antibiotik lainnya (Suwandi & Sandika, 2017; Rahmasari & Lestari, 2018). Pemberian terapi antibiotik bertujuan agar mencapai keadaan bebas demam dan gejala, mencegah komplikasi, serta menghindari kematian (Nelwan, 2019).

Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut : (Amin, 2014)

- a. Menghambat sintesis dinding sel bakteri yang memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya golongan β -laktam.
- b. Menghambat sintesis protein dengan mempengaruhi subunit ribosom, memiliki efek bakterisidal atau bakteristatik dengan cara mengganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Contohnya kloramfenikol.
- c. Mengubah permeabilitas membran sel dan memiliki efek bakteristatik dengan cara menghilangkan permeabilitas membran oleh karena hilangnya substansi seluler sehingga menyebabkan sel menjadi lisis. Contohnya gramisidin, nistatin, dan kolistin.
- d. Menghambat sintesa asam folat. Bakteri tidak dapat mengabsorpsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dari PABA (Para Amino Benzoic

Acid) dan glutamat. Asam folat merupakan vitamin namun pada manusia tidak dapat mensintesis asam folat.

- e. Mengganggu sintesis DNA. Obat-obatan ini dapat menghambat asam deoksiribonukleat (DNA) gyrase sehingga menghambat sintesis DNA. DNA gyrase adalah enzim yang terdapat pada bakteri dengan cara menyebabkan merenggang, terbuka, dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA. Contohnya golongan kuinolon.

Penggunaan antibiotik harus diberikan secara benar dan rasional. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional mengakibatkan peningkatan bakteri yang resisten terhadap antibiotik.

2.3. Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*)

2.3.1. Taksonomi dan Morfologi Jahe Merah

Taksonomi tanaman Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) memiliki jalur klasifikasi sebagai berikut: (Sidik, 2014)

Divisi : Spermatophyta

Sub-divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledoneae

Ordo : Zingiberales

Famili : Zingiberaceae

Genus : Zingiber

Species : *Zingiber officinale* var. *Rubrum*

Jahe merah (*Zingiber officinale* Var. *Rubrum*) termasuk tanaman jenis rimpang-rimpangan yang tumbuh di daerah dataran rendah sampai wilayah

pegunungan dengan ketinggian 0 – 1.500 meter dari permukaan air laut. Tanaman jahe merah memiliki ciri-ciri yaitu rimpang berukuran kecil dan berlapis-lapis, berwarna jingga muda hingga merah, berdiameter 4-4,5 cm, memiliki rimpang dengan tinggi sebesar 5-11 cm, dan panjang 12-13 cm, daunnya berwarna hijau muda dengan batang berwarna hijau kemerahan, aromanya sangat tajam, dan memiliki kandungan minyak atsiri sebesar 2,8-3,9% (Fauzan et al., 2020).



Gambar 2.4 Tanaman Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) (Zulfan, 2018).

2.3.2. Khasiat Jahe Merah

Jahe merah telah diketahui memiliki banyak khasiat, diantaranya efektif sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan antiemetik (Saptiwi et al., 2018). Menurut Manullang & Ardhani, (2015) bahwa jahe merah (*Zingiber officinale* Var. *Rubrum*) mempunyai kegunaan yang cukup beragam, antara lain sebagai rempah, minyak atsiri, pemberi aroma, ataupun sebagai obat. Secara tradisional, kegunaannya antara lain untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, diabetes, sakit otot, tenggorokan, kram, hipertensi, mual, demam dan infeksi.

Jahe merah lebih banyak digunakan sebagai obat karena kandungan minyak atsiri dan oleoresinnya paling tinggi, sehingga lebih ampuh menyembuhkan berbagai macam jenis penyakit (Saptiwi et al., 2018). Beberapa penelitian melaporkan adanya efek antibakteri yang terkandung pada Jahe merah. Berikut

merupakan efek antibakteri dari ekstrak Jahe merah terhadap beberapa bakteri gram negatif maupun gram positif.

Tabel 2.1 Efek Antibakteri dari Ekstrak Jahe merah

Ekstrak	Bakteri	Referensi
Jahe Merah	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Dianasari et al., 2020; Rahmatika, 2021; Dina Rahmatika, 2021; Handrianto, 2016).
	<i>Eschericia coli</i>	(Handrianto, 2016)
	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	(Saptiwi et al., 2018)
	<i>Aeromonas hydrophyla</i>	(Indriani et al., 2014)
Oleoresin	<i>Streptococcus pyogenes</i>	(Awanis & Mutmainnah, 2016)
Minyak Atsiri	<i>Eschericia coli</i>	(Rialita, et al., 2015)
	<i>Salmonella typhimurium</i>	(Rialita, et al., 2015)
	<i>Bacillus cereus</i>	(Rialita, et al., 2015)
	<i>Pseudomonas aeruinaosa</i>	(Rialita, et al., 2015)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Violantika et al., 2020)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(Lely, 2016)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Lely, 2016)
	<i>Propionibacterium acnes</i>	(Lely, 2016)
	<i>Staphylococcus mutans</i>	(Lely, 2016)

2.3.3. Kandungan Kimia Jahe Merah

Secara umum, kandungan kimia Jahe merah terdiri dari minyak menguap (*volatile*) dan minyak tidak menguap (*non volatile*). Minyak atsiri termasuk jenis minyak menguap, sedangkan Oleoresin termasuk minyak yang tidak menguap. Kandungan minyak atsiri menghasilkan aroma yang khas sedangkan oleoresin memberikan rasa pahit dan pedas (Rahmadani et al., 2018). Minyak atsiri jahe merah, didominasi oleh senyawa golongan monoterpene dan sesquiterpene. Sedangkan kandungan oleoresinnya terdiri dari senyawa gingerol, shogaol, dan

zingerone. Selain itu, hasil skrining fitokimia simplisia dan ekstrak Jahe merah dengan metode infundasi juga menunjukkan adanya metabolit sekunder golongan flavonoid, kuinon, monoterpen dan sesquiterpen (Fikri et al., 2016).

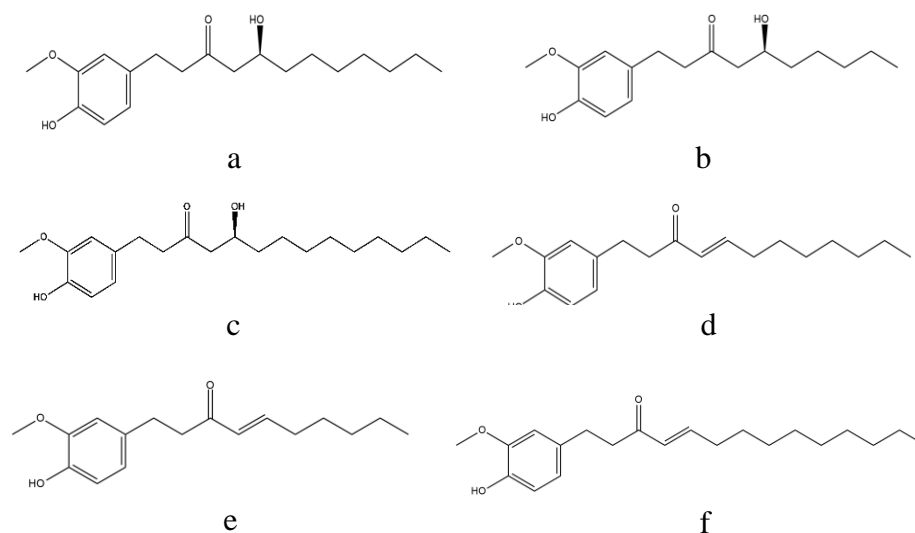
Menurut Saptiwi et al. (2018), bahwa kandungan senyawa lain yang terdapat pada tanaman jahe merah adalah senyawa metabolit sekunder antara lain golongan flavonoid, polivenol, saponin, dan alkaloid. Senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan tumbuhan *Zingiberaceae* ini umumnya dapat menghambat pertumbuhan patogen yang merugikan kehidupan manusia (Handrianto, 2016).

Oleoresin adalah gabungan dari senyawa-senyawa mudah menguap dan senyawa tidak mudah menguap (non volatil). Oleoresin berbentuk cairan kental, semi padat dan biasanya lengket, berwarna kemerahan dan kecoklatan. Kandungan bahan aktif oleoresin jahe dapat digunakan sebagai bahan antioksidan dan antimikroba (Violantika et al., 2020). Kelemahan dari oleoresin jahe merah adalah mudah dipengaruhi oleh lingkungan seperti panas, cahaya dan mikroorganisme. Faktor lingkungan tersebut dapat mendegradasi komponen aktif dari oleoresin jahe merah (Jayanudin et al., 2018).

2.3.4. Tinjauan Gingerol dan Shogaol

Gingerol merupakan senyawa utama dalam jahe merah segar yang terkandung didalam oleoresin jahe merah yang merupakan serangkaian homolog fenolik keton. Gingerol diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, anti inflamasi, antikarsinogenik, antimutagenik, dan antitumor (Handrianto, 2016). Senyawa golongan gingerol pada jahe merah terdapat dalam bentuk *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol* sedangkan golongan shogaol dalam bentuk *6-shogaol*, *8-*

shogaol, dan *10-shogaol* (Rahmadani et al., 2018). Meskipun demikian terdapat perbedaan aktivitas antibakteri diantara golongan gingerol dan shogaol itu sendiri (Rahminiwati, et al., 2010).



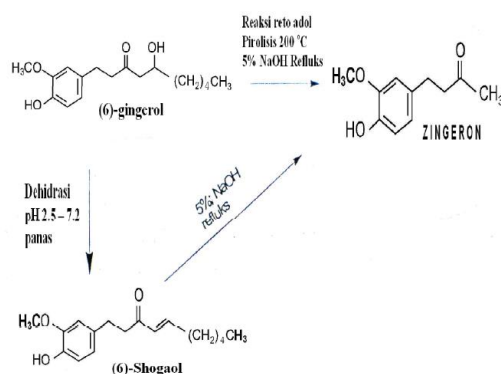
Gambar 2.5 Struktur 2D (a) *6-gingerol*, (b) *8-gingerol*, (c) *10-gingerol*, (d) *6-shogaol*, (e) *8-shogaol*, dan (f) *10-shogaol*

Gingerol tidak tahan terhadap suhu tinggi karena pada suhu tinggi gingerol akan berubah menjadi shogaol, oleh karena itu ekstraksi gingerol dari rimpang jahe segar dilakukan pada suhu rendah, biasanya dengan menggunakan pelarut n-heksan yang memiliki titik didih rendah (Rahmadani et al., 2018; Zancan et al., 2001).

Gingerol merupakan senyawa turunan fenol yang berinteraksi dengan sel bakteri melalui proses adsorpsi dengan melibatkan ikatan hydrogen (Juliantina et al. 2008). Fenol pada kadar rendah berinteraksi dengan protein membentuk kompleks protein fenol. Ikatan antara protein dan fenol adalah ikatan yang lemah dan segera mengalami peruraian. Fenol yang bebas, akan berpenetrasi kedalam sel, menyebabkan presipitasi dan denaturasi protein. Pada kadar tinggi fenol

menyebabkan koagulasi protein sehingga membrane sel mengalami lisis (Handrianto, 2016 ; Rahminiwati, et al., 2010)

Sedangkan senyawa shogaol merupakan komponen keton fenolik, memiliki efek farmakologi kardiovaskular, gastro-intestinal (antiemetik, antinausea, antiulser), antioksidan, anti-inflamatori, antimikroba (analgesik, sedatif, antipiretik, antibakteri) (Teng et al., 2019). Shogaol merupakan senyawa produk dehidrasi dari gingerol, yang berasal dari pemrosesan termal (pengeringan/pemanasan) atau penyimpanan jangka Panjang (Teng et al., 2019).



Gambar 2.6 Pembentukan komponen senyawa turunan gingerol menjadi shogaol (Sugiarti et al., 2017).

2.4. *In silico*

In silico merupakan suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan melalui simulasi komputer. Metode *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk (Hardjono, 2016). Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan docking molekul kandidat senyawa obat terhadap reseptor yang dipilih. Pendekatan *in silico* merupakan suatu metode eksperimen menggunakan perangkat lunak komputer untuk mempelajari sifat fisikokimia,

toksistas, farmakokinetik, serta *molecular docking*. Pendekatan komputasi dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu *ligand-based* dan *structure-based* (Nursamsiar et al., 2016).

Tahapan analisis *in silico* dimulai dari memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi. *Molecular Docking* merupakan salah satu tahapan dalam metode *in silico*. Penggunaan metode *in silico* juga dapat dilakukan untuk memprediksi efek farmokologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti. (Bare et al., 2019).

2.5. Reseptor DNA Gyrase

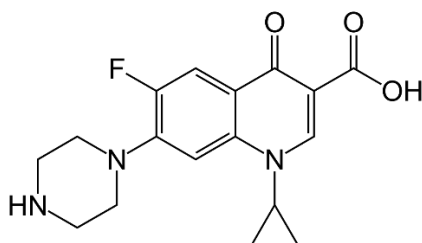
DNA gyrase (Enzim topoisomerase II) merupakan enzim yang mengontrol supercoiling DNA. Enzim ini dapat mengurangi ketegangan yang diakibatkan oleh pembukaan untai DNA. Enzim DNA gyrase terbagi menjadi dua subunit, yaitu subunit A dan subunit B. Subunit A bertugas sebagai penghancur kromosom untai tunggal dan mencegah bergabungnya kembali fragmen-fragmen kromosom tersebut. Sedangkan subunit B bertugas mengkatalis reaksi pemotongan untai DNA dengan cara menghidrolase ATP (Adeniji et al., 2020). Kedua subunit DNA gyrase membantu dalam proses replikasi DNA dengan memecah dan menyatukan Kembali untai DNA.

DNA gyrase mrnggunakan energi hidrolisis ATP untuk mengatur supercoiling negatif. Apabila DNA gyrase subunit B tidak dapat menghidrolisis ATP maka DNA gyrase tidak bekerja sehingga tidak dapat menghasilkan supercoiling negatif yang bertugas mempengaruhi sejumlah proses biologis dan

metabolism DNA. Sehingga proses replikasi dan transkripsi DNA terganggu (Gupta et al., 2021).

2.6. Antibiotik Pembanding Ciprofloxacin

Ciprofloxacin merupakan antibiotik yang efektif melawan bakteri gram positif dan gram negative dengan cara menghambat proses replikasi Deoksiribosa Nucleat Acid (DNA / Asam nukleat). Mekanisme kerjanya dengan menghambat enzim DNA gyrase (tipe II Topoisomerase) bakteri yang menyebabkan pemisanhan rantai ganda DNA bakteri (Sumampouw, 2018). Antibiotik ini bersifat bakterisidal dengan spektrum luas (Rieuwpassa & Hatta, 2009). Namun penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwa adanya resistensi terhadap penggunaan Ciprofloxacin. Resistensi bakteri terhadap antibiotik ini disebabkan oleh adanya mutasi genetik melalui transformasi, transduksi dan konjugasi melalui plasmid (Dimitrov et al., 2009; García et al., 2014).



Gambar 2.7 Struktur Kimia Ciprofloxacin (Sumampouw, 2018)

2.7. *Molecular Docking*

Penambatan Molekular (*Molecular docking*) adalah salah satu metode in silico (komputasi) khususnya bioinformatika untuk membantu mengidentifikasi target obat, mengeksplorasi struktur target dan situs aktif dalam menghasilkan kandidat obat baru. Teknik tersebut dilakukan berdasarkan afinitas pengikatannya, selanjutnya mengoptimalkan molekul dengan memperbaiki karakteristik

pengikatan. Kekuatan pengikatan protein dan ligan terutama didasarkan pada interaksi hidrofobik. Interaksi protein-ligan sebanding dengan prinsip kunci dan gembok, di mana gembok tersebut mengkodekan protein dan kunci merupakan ligan (Pujiastuti & Gusti, 2017).

Molecular docking didefinisikan sebagai pengoptimalan masalah, yang akan mendeskripsikan kecocokan orientasi ligan yang mengikat protein tertentu yang menarik dan digunakan untuk memprediksi struktur antar molekul kompleks. Molekul kompleks terbentuk antara dua atau lebih molekul. Dalam perancangan obat modern, *molecular docking* digunakan untuk memahami informasi obat tentang interaksi reseptor obat dan juga digunakan untuk memprediksi pengikatan orientasi molekul kecil calon obat terhadap target protein untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul (Onkara. P, et al, 2013)

Hasil dari uji *in silico* yaitu berupa nilai *Rerank Score*. *Rerank Score* merupakan energi ikatan yang ditunjukkan melalui adanya jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil nilai *rerank score*, maka ikatan tersebut semakin stabil, dan jika semakin stabil ikatan ligan dan reseptor maka bisa dikatakan bahwa aktivitas senyawa tersebut semakin besar (Hardjono, 2016).

2.8. Prediksi Fisikokimia

Profil fisikokimia merupakan komponen yang sangat penting dalam menentukan potensi keberhasilan suatu senyawa baru (Pires et al., 2015). Prediksi sifat fisikokimia dilakukan dengan menggunakan parameter *Hukum 5 Lipinski*. Hukum lima Lipinski digunakan untuk mengevaluasi kemiripan obat dan mengetahui apakah obat yang diprediksi dapat aktif secara oral pada manusia.

Parameter *hukum 5 Lipinski* terdiri dari berat molekul (BM) kurang dari 500 Dalton, logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) kurang dari 10, *Hydrogen Bond Donor* (HBD) kurang dari 5, dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) kurang dari 5 (Lipinski, 2016).

2.9. Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu bahan (kimia). Hasil prediksi toksisitas berupa nilai LD₅₀ digunakan untuk menilai potensi toksisitas jangka pendek (toksisitas akut) suatu bahan. LD₅₀ ditetapkan sebagai tanda statistik pada pemberian suatu bahan sebagai dosis tunggal yang dapat menyebabkan kematian 50% hewan uji (Priyanto, 2010).

Klasifikasi kelas toksisitas senyawa didasarkan pada *Globally Harmonized System* (GHS), antara lain: (Bakand, 2013).

1. kelas I : fatal jika tertelan ($LD_{50} \leq 5$ mg/kg),
2. kelas II : fatal jika tertelan ($5 < LD_{50} \leq 50$ mg/kg),
3. kelas III : beracun jika tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300$ mg/kg),
4. kelas IV : berbahaya jika tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg),
5. kelas V: bisa berbahaya jika tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg),

2.10. Interaksi Obat-Reseptor

2.10.1. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol. Ikatan kovalen terbentuk karena penggunaan bersama beberapa pasang elektron oleh beberapa atom. Ukuran kestabilan molekul terletak pada energi ikatannya (Chang, 2003). Interaksi obat dengan reseptor

melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil dan ireversibel (Siswandono, 2016).

2.10.2. Ikatan Van der Waal's

Ikatan Van der Waal's merupakan ikatan tarik menarik antar molekul atom-atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan. Ikatan ini dapat terjadi karena sifat kepolaran molekul atom. Ketika dua atom mendekat satu sama lain, kedua atom ini membentuk gaya tarik yang lemah dan nonspesifik yang menyebabkan interaksi *Van der Waal's*. Apabila terletak terlalu dekat, maka akan saling tolak menolak disebabkan adanya muatan negative pada kulit elektron terluar (Siswandono, 2016).

2.10.3. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang electron bebas dengan octet lengkap seperti O, N, F. Ikatan hydrogen terjadi pada senyawa yang memiliki gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, NH...H, OH...N, NH...F, OH...F. Ada dua ikatan hydrogen yaitu ikatan hydrogen intramolekul (terjadi dalam suatu molekul) dan ikatan hydrogen intermolekul (terjadi antar molekul-molekul). Kekuatan ikatan intermolekul lebih lemah dibanding dengan intramolekul (Siswandono, 2016).

2.10.4. Ikatan Ionik

Ikatan ionik adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik

akan makin berkurang bila jarak antar ion semakin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya (Siswandono, 2016).

2.10.5. Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik adalah molekul nonpolar yang tidak mengandung ion, memiliki momen dipol atau terhidrasi. Ikatan ini termasuk salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah nonpolar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline (Siswandono, 2016).

2.10.6. Ikatan Ion-dipol dan Dipol-dipol

Ikatan Ion-dipol dan Dipol-dipol terjadi karena adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti atom O dan N dan akan membentuk distribusi electron tidak simetris atau dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang memiliki daerah kerapatan electron tinggi maupun rendah (Siswandono, 2016).

2.10.7. Transfer Muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hydrogen, yaitu donor-aseptor yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan sebagai molekul aseptor elektron. Makromolekul dari system biologis yang bekerja sebagai komponen reseptor mempunyai gugus protein atau asam amino yang dapat membentuk kompleks melalui transfer muatan yang memiliki tiga fungsi, yaitu sebagai donor electron, sebagai aseptor electron, dan sebagai donor serta aseptor electron (Siswandono, 2016).

2.11. Aplikasi Penunjang

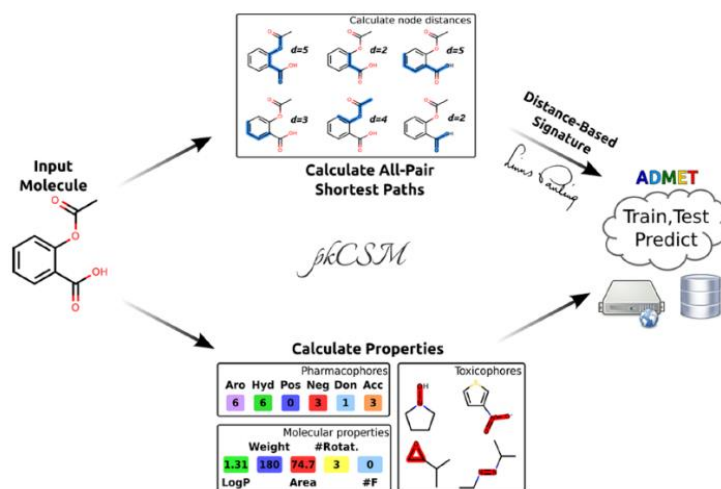
2.11.1. *Molegro Virtual Docker*

Molegro Virtual Docker (MVD) merupakan program simulasi docking protein-ligan dengan sistem komputasi yang terintegrasi. MVD terbukti telah memiliki tingkat akurasi tinggi, dan mengungguli program docking lainnya sehubungan dengan identifikasi mode pengikatan yang benar. MVD telah berhasil diterapkan pada ratusan protein yang berbeda. MVD dapat melakukan dan menampilkan analisis statistik yang terperinci dari hasil docking (Hunama, 2019).

Program MVD memiliki ketepatan akurasi yang tinggi. Program MVD terbukti memiliki keunggulan dari program dengan nilai presentasi MVD sebesar 87%, Glide sebesar 82%, Surflex sebesar 75% dan Flex sebesar 58% (Desai et al., 2012)

2.11.2. *pkCSM Online Tool*

pkCSM adalah database online dimana molekul kecil dapat digambar secara virtual atau dapat dianalisis dengan memasukkan kode SMILES yang sama. Pendekatan menggunakan *pkCSM*, menyediakan platform untuk analisis dan optimalisasi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan sifat toksisitas. *pkCSM* dapat membantu dalam menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik suatu obat (Pires et al., 2015).



Gambar 2.8 Alur kerja *pkCSM Online Tool* (Pires et al., 2015)

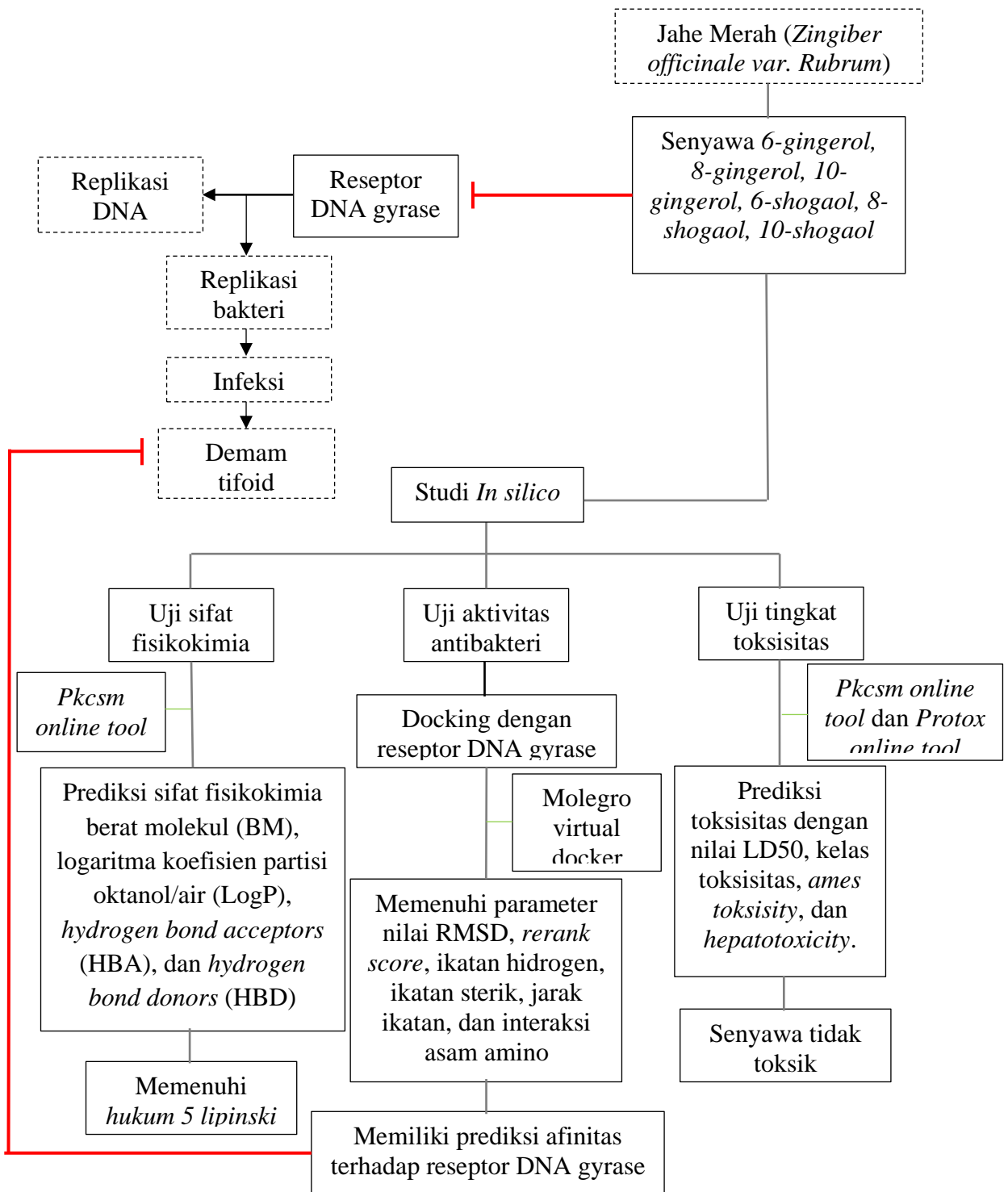
2.11.3. *Protox Online Tool*

Protox Online Tool merupakan website yang dapat menggabungkan kesamaan molekul, farmakofor, dan model pembelajaran untuk memprediksi berbagai sifat toksisitas, seperti toksisitas akut, hepatotoksicity, sitotoksitas, karsinogenitas, dan target toksitas. Prediksi *protox online tool* dengan memasukkan struktur kimia dua dimensi untuk memperlihatkan kemungkinan profil toksisitas suatu bahan kimia (Banerjee et al., 2018).

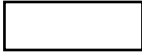





BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



Keterangan :

	Fokus penelitian		Alur fikir
	Pendukung penelitian		Aplikasi
	Menginduksi		Menghambat

3.2. Uraian Kerangka Konseptual

Penyakit demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan global yang terjadi di beberapa negara umumnya pada daerah dengan tingkat kebersihan rendah. Demam Tifoid merupakan demam akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang masuk ke dalam saluran pencernaan.

Terapi demam tifoid yang biasa diberikan adalah golongan antibiotik. Namun penggunaan antibiotik yang tidak rasional mengakibatkan terjadinya efek samping dan peningkatan bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian penemuan obat baru antibakteri yang lebih kuat dan sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) yang baik salah satunya dengan memanfaatkan tanaman-tanaman yang melimpah disekitar kita.

Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dilaporkan memiliki beberapa kandungan senyawa sebagai antibakteri, diantaranya yaitu golongan gingerol dan shogaol. Gingerol dan shogaol merupakan senyawa golongan fenol yang terkandung dalam oleoresin jahe merah. Senyawa-senyawa ini diharapkan memiliki afinitas terhadap reseptor DNA gyrase. DNA gyrase memiliki peranan penting dalam proses replikasi DNA bakteri yang merupakan tahapan awal terjadinya replikasi bakteri. Jika replikasi bakteri terjadi terus menerus maka akan terjadi infeksi yang menyebabkan terjadinya demam tifoid.

Metode penemuan senyawa baru antibiotik ini menggunakan metode *in silico*. Metode ini merupakan metode pendahuluan penemuan obat baru menggunakan media komputasi. Metode ini dilakukan dengan memprediksi sifat fisikokimia, tingkat toksisitas, serta *molecular docking*. Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas secara *in silico* ini diperlukan sebagai rujukan awal dalam pengembangan senyawa obat.

Prediksi sifat fisikokimia dengan *pkCSM Online Tool* menggunakan kode SMILES untuk mengetahui senyawa memenuhi *hukum 5 lipinski* dengan parameter berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Asseptor* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Selanjutnya, dilakukan prediksi tingkat toksisitas menggunakan *pkCSM Online Tool* dan *Protox Online Tool* untuk mengetahui klasifikasi toksisitas senyawa dengan parameter LD₅₀, Kelas toksisitas, *ames toxicity*, dan *hepatotoxicity*.

Senyawa yang memenuhi *Hukum 5 Lipinski* dan telah diketahui tingkat toksisitasnya selanjutnya digunakan sebagai ligan untuk dilakukan penambatan molekul terhadap reseptor yang dipilih yaitu DNA gyrase dengan PDB ID 6J90 yang berperan dalam proses replikasi DNA bakteri. Penyiapan ligan dilakukan menggunakan software *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dan *Chem Bio 3D Ultra* versi 12. Selanjutnya dilakukan proses *docking* antara ligan dan reseptor menggunakan software *Molegro Virtual Docker* dengan parameter docking nilai RMSD, *Rerank Score*, ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, dan interaksi asam amino.

3.3. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) memiliki karakter fisikokimia yang memenuhi *hukum 5 lipinski* secara *in silico*.
2. Senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) memiliki tingkat toksisitas yang rendah secara *in silico*.
3. Senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) memiliki afinitas terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*.
4. Terdapat perbedaan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan obat pembanding *Ciprofloxacin* secara *in silico*?

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *Pre experimental design* berbasis komputasi. Bertujuan untuk menemukan sebuah data yang dapat memberikan definisi ataupun penjelasan terkait konsep yang digunakan yaitu metode *in silico* dari senyawa golongan gingerol dan shogaol (*6-gingerol*, *8-gingerol*, *10-gingerol*, *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*) terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker*.

4.2. Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1. Waktu Penelitian

Penelitian ini direncanakan akan berlangsung pada bulan Maret–Mei 2022.

4.2.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Gedung Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1. Variabel Penelitian

4.3.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian *in silico* ini yaitu senyawa *6-gingerol*, *8-gingerol*, *10-gingerol*, *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*, dan Ciprofloxacin.

4.3.1.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian *in silico* ini yaitu reseptor DNA gyrase (6J90), ikatan sterik, ikatan hidrogen, jarak ikatan, RMSD, *rerank score*, *Hukum 5 lipinski*, LD₅₀, kelas toksisitas, *ames toxicity*, dan *hepatotoxicity*.

4.3.1.3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian *in silico* ini yaitu aplikasi *Chem Bio Draw Ultra 12.0*, *Chem Bio 3D Ultra 12.0*, *Molegro Virtual Docker 6.0*, *pkCSM online tool*, *Protox online tool*, dan *SPSS statistics 26*.

4.3.2. Definisi Operasional

Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia (Lipinski, 2004; Syahputra et al., 2014)

No.	Parameter	Definisi	Standar
1	Berat Molekul (BM)	Berat suatu molekul dalam satuan massa atom. Berat molekul ditentukan dari jumlah berat atom dari atom-atom penyusun dalam molekul tersebut.	BM <500 g/mol
2	Logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P)	Koefisien kelarutan dalam lemak atau air. Semakin tinggi nilai Log P, lipofilitas semakin tinggi	Log P <5
3	<i>Hydorgen Bond Acceptors</i> (HBA)	Ikatan yang menerima hidrogen, dan dinyatakan dengan atom O dan N. Semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi.	Jumlah atom O dan N <10
4	<i>Hydrogen Bond Donor</i> (HBD)	Ikatan hidrogen donor yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H. Semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi.	Jumlah atom O-H dan N-H <5

Tabel 4.2 Parameter Uji Toksisitas

No.	Parameter	Keterangan	Standar
1	LD ₅₀ dan Kelas Toksisitas	<p>kelas I: fatal jika tertelan manusia</p> <p>kelas II : fatal jika tertelan manusia</p> <p>kelas III: beracun jika tertelan manusia</p> <p>kelas IV: berbahaya jika tertelan manusia</p> <p>kelas V: bisa berbahaya jika tertelan manusia</p> <p>kelas VI: tidak beracun bagi manusia (GHS, 2009).</p>	<p>Kelas I : (LD₅₀ ≤ 5 mg/kg)</p> <p>kelas II : (5 < LD₅₀ ≤ 50 mg/kg)</p> <p>kelas III: (50 < LD₅₀ ≤ 300 mg/kg)</p> <p>kelas IV: (300 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg)</p> <p>kelas V: (2000 < LD₅₀ ≤ 5000 mg/kg)</p> <p>kelas VI: (LD₅₀ > 5000 mg/kg)</p>
2	<i>Ames Toxicity</i>	Sifat mutagenik senyawa secara <i>in silico</i> .	Yes/No
3	<i>Hepatotoxicity</i>	Reaksi toksisitas senyawa terhadap hepar secara <i>in silico</i> (Fatti dkk, 2021).	Yes/No

Tabel 4.3 Parameter Molecular Docking (Muttaqin, 2019; Vinsiah & Fadhillah, 2018; Wenas, 2015)

No.	Parameter	Definisi	Standar
1	RMSD	Besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah dilakukan docking.	Valid jika < 2 Å
2	<i>Rerank Score</i>	Energi ikatan ligan-reseptor, sehingga diketahui aktivitas suatu senyawa.	Semakin kecil <i>Rerank score</i> , maka ikatan yang dihasilkan makin stabil, sehingga prediksi aktivitasnya semakin besar.
3	Ikatan Hidrogen	Ikatan yang terjadi antara atom hidrogen pada molekul dengan N,O,F pada molekul lainnya	Nilai ikatan hidrogen lebih tinggi dari pembandingan maka lebih baik.

4	Ikatan Sterik	Ikatan yang menentukan keserasian interaksi ligan dengan reseptornya.	Lebih banyak ikatan yang terjadi dari perbandingan, maka lebih baik.
5	Jarak ikatan	Jarak pada suatu interaksi ikatan antara ligan dan reseptornya	Jarak ikatan lebih rendah dari perbandingan maka lebih baik

Tabel 4.4 Senyawa yang diuji

No.	Nama Trivial	Rumus Kimia	Gambar
1.	<i>6-gingerol</i>	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	
2.	<i>8-gingerol</i>	C ₁₉ H ₃₀ O ₄	
3.	<i>10-gingerol</i>	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	
4.	<i>6-shogaol</i>	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	
5.	<i>8-shogaol</i>	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	
6.	<i>10-shogaol</i>	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	
7.	Ciprofloxacin	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	

Tabel 4.5 Reseptor yang digunakan

No	Resptor	Keterangan
1.	DNA gyrase	Merupakan enzim yang mengontrol supercoiling DNA pada proses pemotongan untai DNA (Adeniji et al., 2020).

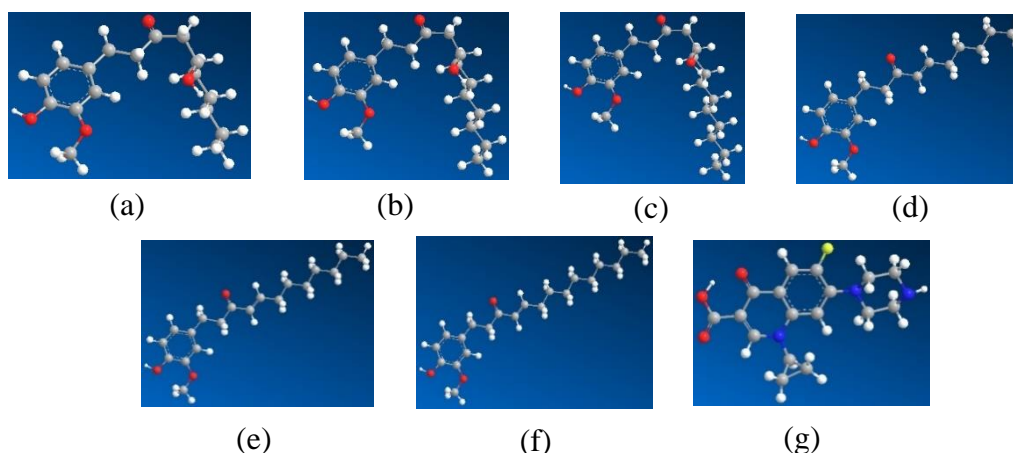
4.4. Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1. Alat

Alat yang digunakan berupa perangkat keras satu set laptop dengan spesifikasi Processor tipe AMD Ryzen 5 2500U with Radeon Vega Mobile Gfx , system operasi Windows 10 Home, Ram 16 GB, Penyimpanan System SSD 256 GB, Penyimpanan data Hardisk 1000GB. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Chem Bio Draw Ultra 12, Chem Bio 3D Ultra 12, Molegro Virtual Docker 6.0, pkCSM online tool, Prottox online tool.

4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu struktur senyawa *6-gingerol*, *8-gingerol*, *10-gingerol*, *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*, dan Ciprofloxacin yang digambar strukturnya dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 dan *SPSS statistics* 26. dan struktur tiga dimensi reseptor DNA gyrase dengan kode 6J90 yang diunduh dari situs Protein Data Bank (PDB). Gambar struktur 3D senyawa dan Struktur kristal DNA Gyrase Subunit B (PDB ID: 6J90) ditunjukkan pada gambar 4.1 dan 4.2.



Gambar 4.1 Struktur 3D (a) *6-gingerol*, (b) *8-gingerol*, (c) *10-gingerol*, (d) *6-shogaol*, (e) *8-shogaol*, (f) *10-shogaol*, dan (g) Ciprofloxacin.

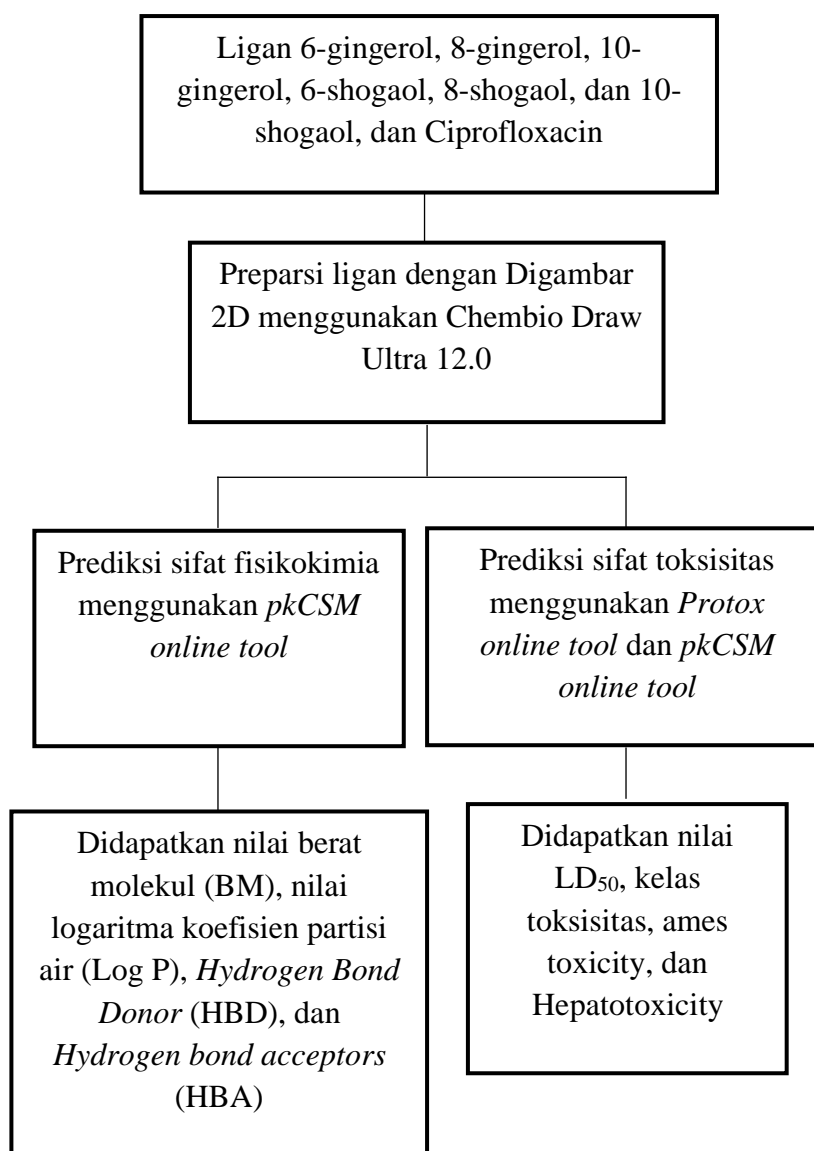


Gambar 4.2 Struktur kristal DNA Gyrase Subunit B (PDB ID: 6J90)

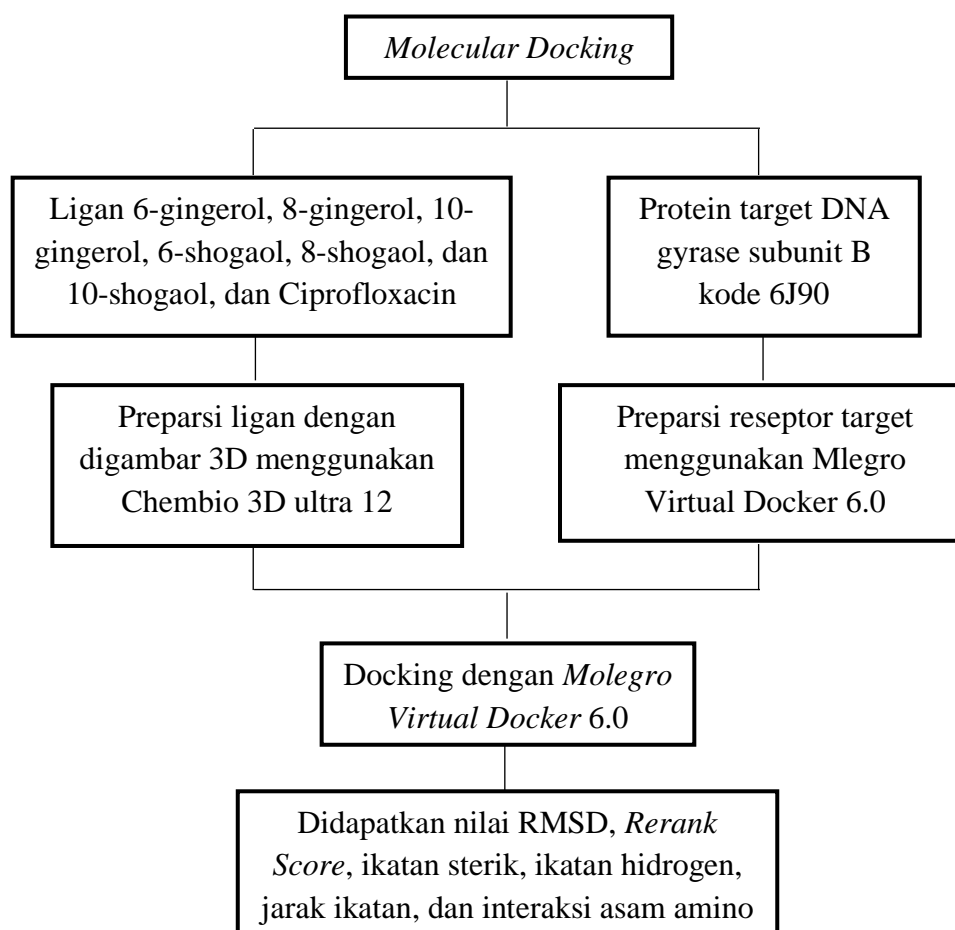
4.5. Skema Kerja dan Prosedur Penelitian

4.5.1. Skema Kerja Penelitian

4.5.1.1. Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas



4.5.1.2. Penambatan Molecular Docking



4.5.2. Prosedur Penelitian

4.5.2.1. Preparasi Senyawa Ligan

Senyawa yang diunduh dari situs *PubChem* dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2D menggunakan *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, kemudian digambar struktur 3D menggunakan *Chem Bio 3D Ultra* versi 12. Tahap ini juga dilakukan untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan mengatur bentuk senyawa yang paling stabil dengan cara meminimalkan energi. Setelah memperoleh bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil, maka struktur tersebut

disimpan dalam bentuk file STBYL.mol2, agar dapat dibaca oleh program *Molegro virtual docker* untuk digunakan pada poses *docking*.

4.5.2.2. Preparasi Protein Reseptor

Kristal protein reseptor DNA gyrase diunduh secara gratis di website (www.pdb.org) dengan kode PDB ID : 6J90. Kemudian dilakukan preparasi protein reseptor menggunakan software *Molegro Virtual Docker 6.0*. Pada tahap ini dilakukan eliminasi molekul air dan ligan serta penambahan atom hidrogen. Tahap ini dilakukan secara otomatis oleh program komputer.

4.5.2.3. Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa

Tujuan dilakukan prediksi sifat fisikokimia ligan adalah untuk mengetahui apakah senyawa mampu menembus (adsorpsi) membran biologis dan mempunyai permeabilitas yang baik, dengan terpenuhinya *hukum 5 lipinski* (Lipinski, 2004).

1. Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2D dengan program *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, kemudian disalin dan digambar struktur 3D dengan program *Chem Bio 3D Ultra* versi 12, selanjutnya disimpan dalam bentuk file *.sdf atau *.pdb.
2. Senyawa ligan masing-masing dicari kode SMILES dengan situs PubChem.
3. Senyawa dalam bentuk format SMILES digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia senyawa dan didapatkan parameter untuk diklasifikasikan ke dalam *hukum 5 lipinski* dengan situs *pkCSM online tool*.

4. Dilakukan prediksi toksisitas senyawa dengan parameter LD₅₀ dan kelas toksisitas menggunakan *Protox online tool* dan parameter *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* menggunakan *pkCSM online tool*.

4.5.2.4. Penambatan Molecular Docking

Penambatan *Molecular Docking* dilakukan dengan menggunakan software Molegro Virtual Docker 6.0. Adapun langkah-langkah yang dilakukan, yaitu:

1. Mengunduh reseptor DNA gyrase dengan kode 6J90 dari situs Protein Data Bank (PDB).
2. Menambahkan atom hidrogen (H) pada reseptor dan memperbaiki protein reseptor yang diunduh. Tahap ini dilakukan secara otomatis oleh program komputer.
3. Mendeteksi tempat (lubang) pada reseptor dimana senyawa ligan akan terikat (berinteraksi). Tempat tersebut berupa lubang-lubang (*cavities*) pada struktur reseptor.
4. Meletakkan struktur 3D senyawa ligan yang sudah di preparasi ke dalam lubang terpilih. Ada beberapa cara untuk meletakkan struktur senyawa dalam lubang. Dalam program *Molegro virtual docker* dilakukan dengan cara “*align*” yaitu menempelkan tiga atom senyawa ke tiga atom yang sama pada ligan yang ada pada reseptor. Atom yang terpilih umumnya adalah ayom-atom pada gugus farmakofor.
5. Melihat gambaran (view) letak senyawa dalam lubang reseptor (*cavities*) antara lain gambaran hidrofobik, untuk melihan lingkungan hidrofobik senyawa, gambaran elektronik senyawa, dan gambaran ikatan H senyawa

pada reseptor. Pada gambaran ikatan H, dapat dilihat asam-asam amino yang terlibat pada proses interaksi senyawa dengan reseptor.

6. Melakukan docking senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis oleh program *Molegro Virtual Docker* 6.0. Parameter yang diukur dalam proses docking adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, Hbond, dan *Root Mean Square Devitiation* (RMSD).

4.6. Analisis Data

Analisis data dari hasil uji fisikokimia dengan membandingkan parameter hukum lima Lipinski yang telah diuji menggunakan *pkCSM online tool*, yaitu berat molekul (BM), Logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen bond acceptors* (HBA), dan *Hydrogen bond donor* (HBD) pada masing-masing senyawa berdasarkan standar pada literatur. Sedangkan hasil analisis data untuk pengukuran parameter toksisitas menggunakan *Protox online tool* yaitu nilai LD₅₀ dan nilai toksisitasnya, sedangkan parameter *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* menggunakan *pkCSM online tool* dan *Protox online tool* pada masing-masing senyawa berdasarkan standar pada literatur.

Analisis data dari hasil docking, yaitu nilai dari *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Rerank Score*, ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, dan interaksi dengan asam amino. Percobaan ini akan dilakukan 3 kali repetisi untuk dihitung nilai rata-rata dari setiap senyawa. Hasil yang didapatkan akan dipaparkan dalam bentuk tabel menggunakan aplikasi *SPSS statistics* 26 dengan metode analisis untuk mengetahui perbandingan antara senyawa yang diuji dengan obat pembanding.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Allah SWT. memberikan gelar “*Ulul albab*” atau orang-orang yang berfikir dan berdzikir, yang harus dijadikan contoh atau tauladan didalam dunia akademis, karena ia adalah manusia yang berilmu, yang dengan ilmunya itu mampu mengarahkan akalnya, serta ia juga mampu mengetahui dirinya yaitu sebagai makhluk yang harus melakukan pengabdian kepada Allah SWT yang telah menciptakannya (Sofia, 2021). Sosok *ulul albab* meyakini bahwa dalam penciptaan alam semesta tersurat dan tersirat sumber-sumber ilmu pengetahuan (Aliyah, 2016). Firman Allah dalam Al-Qur’an surat Ali-Imran (4) ayat 190 yang berbunyi :

انَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ

Artinya : Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang yang berakal. (QS. Ali-Imran (4): 190).

Allah SWT berfirman diakhir ayat yaitu “Terdapat tanda-tanda bagi orang yang berakal (Ulul Albab)”. Menurut tafsir Ibnu Katsir, yaitu mereka yang mempunyai akal sempurna lagi bersih, yang mengetahui hakikat banyak hal secara jelas dan nyata (Sofia, 2021). Manusia telah dianugerahi akal oleh Allah SWT untuk berfikir dan mempergunakan teknoogi yang telah ada dengan mengkorelasikan antara ayat qauliyah dan kauniyah agar mampu menemukan konsep-konsep sains dan ilmu pengetahuan (Sayid, 2011). Salah satunya dengan penemuan dan pengembangan senyawa obat baru yaitu gingerol dan shogaol yang memiliki khasiat sebagai antibakteri dari tumbuhan Jahe Merah.

Pengembangan obat baru menggunakan metode *in silico* termasuk dalam pengembangan dan pembelajaran ilmu pengetahuan. Proses pembelajaran pada hakikatnya adalah proses mengamati, menemukan, memahami, dan menghayati sunnatullah yang berupa fenomena alamiah maupun sosial, kemudian mengaplikasikan pemahaman tersebut, salah satunya dengan melakukan penelitian. Al-Qur'an dan sains saling dihubungkan dalam sebuah penelitian. Dengan kata lain Al-Qur'an sebagai dasar dalam sebuah penelitian yang dilakukan, dan menjadikan Al-Qur'an sebagai dasar dari penelitian (Harahap, 2018).

5.1. *Molecular Docking* dan Analisis Asam Amino

Molecular docking merupakan prediksi penemuan obat berbasis struktural yang mensimulasikan interaksi antar molekul (ligan-reseptor) dengan memprediksi mode pengikatan dan afinitas antara ligan dan reseptor untuk membentuk kompleks yang stabil sehingga memiliki kemanjuran yang lebih baik dan mengurangi efek samping (Fan et al., 2019). *Molecular docking* untuk penemuan obat bertujuan untuk memindai database senyawa (ligan) yang mengusahakan beberapa aspek optimasi dengan reseptor yang cocok sebagai kelanjutan dari pencapaian pengurangan energi bebas secara keseluruhan. Prediksi ini merupakan sebuah upaya untuk merangsang pengenalan molekul yang dibuat untuk ligan yang belum pernah dilakukan penambatan terhadap suatu reseptor sebelumnya (Agarwal & Mehrotra, 2016). Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas ligan terhadap reseptor adalah energi bebas ikatan, residu asam amino, serta jumlah ikatan hidrogen (Pratama, 2016).

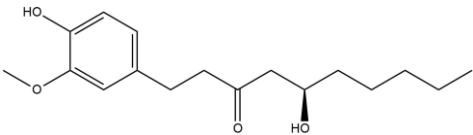
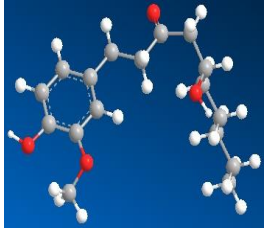
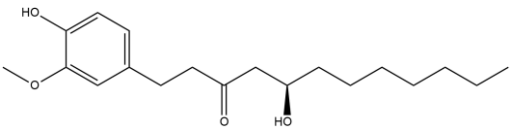
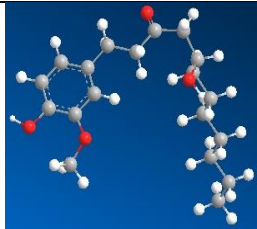
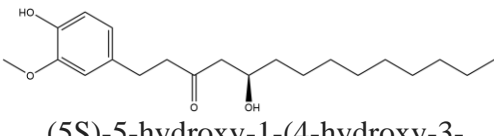
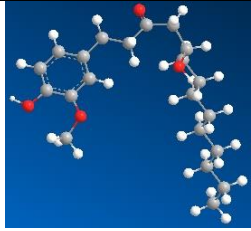
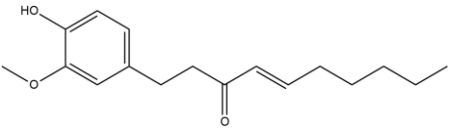
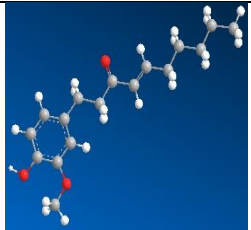
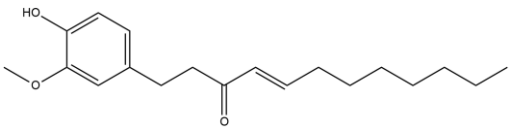
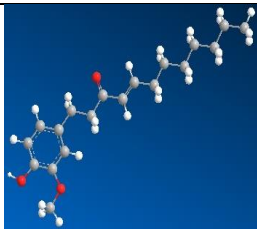
Molecular Docking dilakukan menggunakan protein DNA gyrase subunit B (PDB ID 6J90) bakteri *Salmonella typhi*. Sedangkan ligan yang digunakan yakni

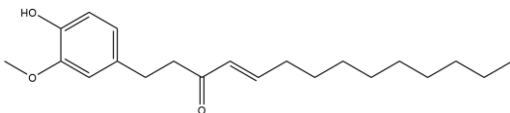
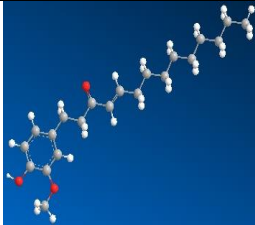
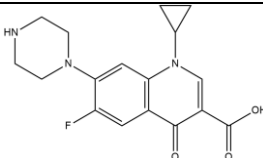
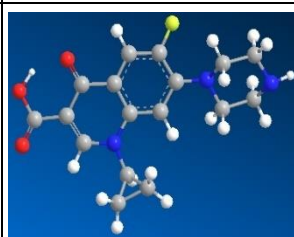
senyawa-senyawa golongan gingerol dan shogaol tumbuhan Jahe merah (*6-gingerol*, *8-gingerol*, *10-gingerol*, *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*). Senyawa uji terlebih dahulu dilakukan prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas dengan menggunakan database senyawa untuk menyaring farmakofor potensial untuk dilakukan analisis dan prediksi farmakologis (Fan et al., 2019). Setelah dilakukan prediksi fisikokimia dan toksisitas, selanjutnya dilakukan proses *docking* menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0. Selanjutnya yaitu melakukan analisis asam amino yang berikatan dengan senyawa ligan dengan melihat interaksi yang terjadi. Asam amino berperan dalam stabilisasi kompleks, seperti adanya gaya *Van der Waal's*. Banyaknya gaya *Van der Waal's* akan menyetabilkan ikatan antara ligan dan protein (Bare et al., 2019). Interaksi molekul antara ligan dan reseptor yakni interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan interaksi ikatan hidrogen yang berkontribusi pada ikatan energi bebas dari ligan-reseptor (Arwansyah et al., 2014).

5.2. Preparasi Ligan

Preparasi struktur ligan senyawa uji merupakan langkah awal yang harus dilakukan. Preparasi ligan dilakukan dengan menggambar struktur 2D menggunakan software *Chem Bio Draw Ultra* 12.0. Tujuan menggambar struktur 2D yakni untuk mendapatkan kode *SMILES* masing-masing senyawa untuk digunakan dalam prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dan mendapatkan struktur 3D dengan menggunakan software *Chem Bio 3D Ultra* 12.0. Struktur 3D ini akan dibutuhkan selama proses *molecular docking*. Hasil gambar struktur 2D dan 3D senyawa ligan ditunjukkan pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil preparasi ligan menjadi struktur 2D dan 3D

Senyawa	Gambar Struktur	
	Dua Dimensi (2D)	Tiga Dimensi (3D)
<i>6-gingerol</i>	 <p>(5S)-5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)decan-3-one</p>	
<i>8-gingerol</i>	 <p>(5S)-5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dodecan-3-one</p>	
<i>10-gingerol</i>	 <p>(5S)-5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)tetradecan-3-one</p>	
<i>6-shogaol</i>	 <p>(E)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one</p>	
<i>8-shogaol</i>	 <p>(E)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dodec-4-en-3-one</p>	

Senyawa	Gambar Struktur	
	Dua Dimensi (2D)	Tiga Dimensi (3D)
<i>10-shogaol</i>	 <p>(E)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)tetradec-4-en-3-one</p>	
<i>Ciprofloxacin</i>	 <p>1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid</p>	

Keterangan gambar struktur 3D:

Berwarna merah	: atom O (oksigen)
Berwarna biru	: atom N (nitrogen)
Berwarna kuning	: atom F (fluor)
Berwarna putih	: atom H (hidrogen)
Berwarna abu-abu	: atom C (carbon)

Pembuatan *code SMILES* dilakukan dengan menggunakan software *Chem Bio Draw Ultra 12.0*. Langkah ini dilakukan setelah menggambar senyawa dalam struktur 2D. Selanjutnya, struktur 2D diubah melalui menu edit dan di *copy as* menjadi *code SMILES*. Setelah itu *code SMILES* dicopy pada *Microsoft word* dan disimpan untuk melanjutkan uji selanjutnya. Hasil *code SMILES* senyawa golongan gingerol dan shogaol serta obat perbandingan Ciprofloxacin ditunjukkan pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil *code SMILES* senyawa dengan software *Chem Bio Draw Ultra 12.0*

Nama Senyawa	<i>Code SMILES</i>
<i>6-gingerol</i>	<chem>CCCCC[C@H](O)CC(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>
<i>8-gingerol</i>	<chem>CCCCCCC[C@H](O)CC(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>
<i>10-gingerol</i>	<chem>CCCCCCCC[C@H](O)CC(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>

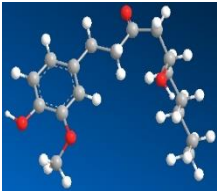
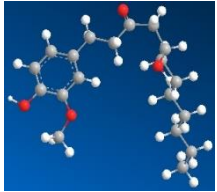
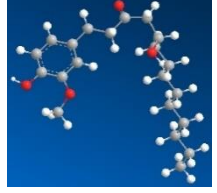
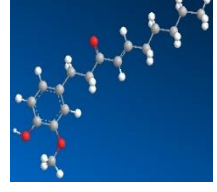
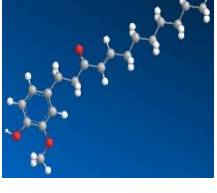
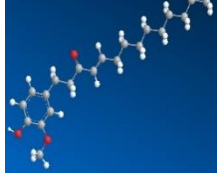
Nama Senyawa	Code SMILES
<i>6-shogaol</i>	<chem>CCCCC/C=C/C(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>
<i>8-shogaol</i>	<chem>CCCCCCC/C=C/C(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>
<i>10-shogaol</i>	<chem>CCCCCCCCC/C=C/C(CCC1=CC=C(O)C(OC)=C1)=O</chem>
<i>Ciprofloxacin</i>	<chem>O=C(C1=CN(C2CC2)C3=C(C=C(F)C(N4CCNCC4)=C3)C1=O)O</chem>

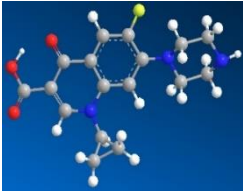
Hasil *code SMILES* pada tabel 5.2 diatas selanjutnya akan digunakan untuk prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas dengan software *Prottox online tool* dan *pkCSM online tool*.

Setelah didapatkan gambar struktur 3D, selanjutnya dilakukan minimalisasi energi. Minimalisasi energi dapat mempermudah dan menyetabilkan susunan ikatan selama penambatan molekul, penambahan atom hidrogen, dan konversi struktur dua dimensi menjadi tiga dimensi (Hanif et al., 2020). Tujuan dilakukannya minimalisasi energi yakni untuk memperoleh konformasi paling stabil dengan menghitung energinya hingga dicapai energi minimum. Penentuan energi minimalisasi didapatkan dengan melakukan optimasi geometri menggunakan software *Chem Bio 3D Ultra 12.0* dengan metode MMFF94 (*Merck Molecular Force Field 94*).

Optimasi dengan metode MMFF94 merupakan metode optimasi yang lebih baik dan tepat yang dapat meningkatkan ketepatan dan performa hasil penambatan molekular (Hanif et al., 2020). Optimasi geometri ini dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan sehingga dihasilkan bentuk stereokimia paling stabil dilihat dari energi suatu senyawa. Selanjutnya struktur 3D akan disimpan dengan format *.mol2. Hasil optimasi geometri senyawa ditunjukkan pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil optimasi energi minimal (kcal/mol) senyawa dengan MMF94 pada software Chem Bio 3D Ultra 12.0

Senyawa	Struktur 3D	Energi Minimal (kcal/mol)			Rata-rata (kcal/mol) \pm SD
		Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
<i>6-gingerol</i>		28.7166	28.7166	28.7166	28.7166 \pm 0,0000
<i>8-gingerol</i>		29.2132	29.2132	29.2132	29.2132 \pm 0,0000
<i>10-gingerol</i>		28.5756	28.5756	28.5756	28.5756 \pm 0,0000
<i>6-shogaol</i>		38.7453	38.7453	38.7453	38.7453 \pm 0,0000
<i>8-shogaol</i>		38.3387	38.3387	38.3387	38.3387 \pm 0,0000
<i>10-shogaol</i>		37.9252	37.9252	37.9252	37.9252 \pm 0,0000

Senyawa	Struktur 3D	Energi Minimal (kkal/mol)			Rata-rata (kkal/mol) \pm SD
		Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
<i>Ciprofloxacin</i>		106.904	106.904	106.904	106.904 \pm 0,0000

Hasil rerata energi minimal pada tabel 5.3 diatas didapatkan nilai energi minimal paling kecil yakni senyawa *10-gingerol* sebesar 28.5756 kkal/mol, sedangkan energi minimal yang paling besar yakni pada senyawa Ciprofloxacin sebesar 106.904 kkal/mol. Energi tersebut merupakan rerata energi seminimal mungkin pada bentuk stereokimia dan bentuk yang paling stabil untuk dilakukan *molecular docking* untuk menghindari kontak ikatan sterik yang tidak sesuai dan dapat meminimalkan efek-efek sterik berenergi tinggi dari struktur senyawa (Muttaqin et al., 2019).

5.3. Prediksi Sifat Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia didasarkan pada parameter hukum lima lipinski. Hukum lima lipinski merupakan suatu hukum yang digunakan untuk menentukan senyawa kimia dengan bioavailabilitas oral dan aktifitas farmakologisnya. Parameter hukum lima lipinski antara lain nilai Berat Molekul (BM), nilai Log P, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD) dengan memasukkan *code SMILES* pada program *pkCSM Online Tool*. Hasil prediksi sifat fisikokimia ditunjukkan pada tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil prediksi sifat fisikokimia senyawa menggunakan pkCSM Online Tool

Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski				Penerapan Hukum 5 Lipinski
	BM (g/mol)	Log P	HBA	HBD	
<i>6-gingerol</i>	294,391	3,2338	4	2	Ya, 0 kesalahan
<i>8-gingerol</i>	322,445	4,014	4	2	Ya, 0 kesalahan
<i>10-gingerol</i>	350,499	4,7942	4	2	Ya, 0 kesalahan
<i>6-shogaol</i>	276,376	4,039	3	1	Ya, 0 kesalahan
<i>8-shogaol</i>	304,43	4,8192	3	1	Ya, 0 kesalahan
<i>10-shogaol</i>	332,484	5,5994	3	1	Ya, 0 kesalahan
<i>Ciprofloxacin</i>	331,347	1,5833	5	2	Ya, 0 kesalahan

Keterangan Batas Maksimum Hukum Lima Lipinski:

BM : Berat Molekul <500

Log P : Koefisien Partisi <5

HBA : Jumlah atom O dan N <10

HBD : Jumlah atom OH dan NH <5

Tabel 5.4 diatas menunjukkan bahwa senyawa golongan gingerol dan shogaol serta obat pembanding ciprofloxacin memenuhi hukum lima lipinski, yakni memiliki berat molekul kurang dari 500, nilai Log P kurang dari 5, jumlah ikatan H aseptor (HBA) kurang dari 10, dan jumlah ikatan H donor (HBD) kurang dari 5. Sehingga senyawa-senyawa tersebut diprediksi mudah diabsorpsi, memiliki permeabilitas yang baik serta memiliki bioavaibilitas oral yang baik. Menurut Lipinski et al., (1997) bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan memiliki permeabilitas rendah apabila mempunyai berat molekul lebih dari 500, nilai Log P lebih dari 5, jumlah ikatan H aseptor (HBA) lebih dari 10, dan jumlah ikatan H donor (HBD) lebih dari 5.

Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa senyawa yang memiliki berat molekul paling besar yaitu senyawa *10-gingerol*. Sedangkan senyawa yang

memiliki berat molekul paling kecil yaitu senyawa *6-shogaol*. Nilai berat molekul berkaitan dengan proses distribusi obat dengan cara menembus membrane biologis. Obat dengan berat molekul lebih dari 500 g/mol akan mempunyai ukuran molekul yang besar sehingga akan sulit untuk menembus membrane biologis. Sedangkan obat yang memiliki berat molekul lebih kecil akan mudah untuk menembus membrane biologis (Ruswanto, 2015).

Senyawa-senyawa uji memiliki nilai Log P yang lebih kecil dari 5. Nilai Log P berkaitan dengan lipofilitas atau hidrofobisitas yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam lemak, minyak, lipid, dan pelarut non polar. Senyawa obat yang di absorpsi melalui oral harus melewati lipid bilayer dalam ephitalium intestinal sehingga nilai Log P akan berpengaruh dalam proses tersebut (Ruswanto, 2015). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai Log P semua senyawa uji lebih besar dari pada obat pembanding ciprofloxacin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji lebih mudah untuk menembus membrane biologis sehingga dapat berikatan dengan reseptor dari pada ciprofloxacin (Nindita & Sanjaya, 2014).

Senyawa-senyawa uji memiliki nilai *hydroge bond acceptor* (HBA) kurang dari 10 dan *hydrogen bond donor* (HBD) kurang dari 5. Nilai HBA dan HBD berkaitan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Aktivitas biologis dapat dipengaruhi oleh perubahan sifat fisika-kimia senyawa, seperti titik didih, titik lebur, dan kelarutan dalam air yang disebabkan oleh jumlah *hydrogen bond* (Ruswanto, 2015).

5.4. Prediksi Sifat Toksisitas

Senyawa yang akan diuji selain dilakukan prediksi sifat fisikokimia, juga dilakukan prediksi toksisitasnya. Prediksi toksisitas dilakukan untuk mengetahui toksisitas serta resiko yang timbul dari senyawa yang dapat berdampak pada tubuh manusia. Prediksi toksisitas ini menggunakan parameter LD₅₀ dan kelas toksisitas menggunakan *Protox Online Tool* yang dapat diakses secara bebas melalui situs https://tox-new.charite.de/protox_II/. Klasifikasi kelas toksisitas berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) terbagi dalam 5 kelas. Kelima kelas tersebut yakni kelas I fatal jika tertelan (LD₅₀ ≤ 5 mg/kg), kelas II fatal jika tertelan (5 < LD₅₀ ≤ 50 mg/kg), kelas III beracun jika tertelan (50 < LD₅₀ ≤ 300 mg/kg), kelas IV berbahaya jika tertelan (300 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg), dan kelas V bisa berbahaya jika tertelan (2000 < LD₅₀ ≤ 5000 mg/kg) (Bakand, 2013).

Parameter lainnya yaitu *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity* menggunakan *pkCSM Online Tool* yang dapat diakses secara bebas melalui situs <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>. Prediksi toksisitas ini penting dilakukan karena aktivitas senyawa saja tidak cukup untuk digunakan sebagai kandidat obat. Akan tetapi juga dibutuhkan senyawa dengan toksisitas rendah untuk meminimalisir efek samping obat. Hasil prediksi toksisitas senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloxacin ditunjukkan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil prediksi toksisitas senyawa menggunakan pkCSM Online Tool dan Protox Online Tool

Senyawa	Toksisitas			
	LD ₅₀ (mg/kg)*	<i>Ames</i> <i>Toxicity</i> **	<i>Hepatotoxicity</i> **	Kelas Toksisitas*
<i>6-gingerol</i>	250	No	No	3
<i>8-gingerol</i>	250	No	No	3

Senyawa	Toksistas			
	LD ₅₀ (mg/kg)*	Ames Toxicity**	Hepatotoxicity**	Kelas Toksistas*
<i>10-gingerol</i>	250	No	No	3
<i>6-shogaol</i>	687	No	No	4
<i>8-shogaol</i>	687	No	No	4
<i>10-shogaol</i>	687	No	No	4
<i>Ciprofloxacin</i>	2000	No	Yes	4

Keterangan :

* Menggunakan *Protox Online Tool*

** Menggunakan *pkCSM Online Tool*

Berdasarkan hasil prediksi toksistas pada tabel 5.5 diatas, menunjukkan bahwa tiga senyawa tergolong pada kelas 3 dan senyawa lain tergolong pada kelas 4. Senyawa yang tergolong pada kelas 3 yaitu senyawa *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol*. Sedangkan senyawa yang tergolong pada kelas 4 yaitu senyawa *6-shogaol*, *8-shogaol*, *10-shogaol*, dan senyawa pembanding ciprofloxacin.

Menurut Hodge & Sterner, (1949) dalam jurnalnya yang berjudul “Tabulasi Kelas Toksistas” dan menurut *Globally Harmonized System (GHS)* bahwa kelas toksistas 3 berarti memiliki toksistas sedang. Sedangkan kelas toksistas 4 berarti memiliki toksistas yang relatif rendah. Sehingga senyawa-senyawa uji memiliki tingkat toksistas yang aman secara *in silico* yaitu senyawa *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*. Hal ini dapat berkaitan dengan perbedaan jumlah gugus hidroksil (-OH) antara senyawa gingerol dan shogaol yang disebabkan oleh proses dehidrasi dari gingerol menjadi shogaol, yang berasal dari pemrosesan termal (pengeringan/pemanasan) atau penyimpanan jangka Panjang (Teng et al., 2019).

Parameter toksistas selanjutnya yakni *Ames toxicity* atau uji mutagenik merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya senyawa mutagen yang dapat merubah materi genetik baik tingkatan gen maupun tingkat

kromosom (Wahyuningrum et al., 2010). Senyawa yang bersifat mutagenik dapat bertindak sebagai karsinogen (zat yang menyebabkan kanker) (Krihariyani et al., 2020). Berdasarkan hasil pada tabel diatas, semua senyawa uji tidak bersifat mutagen secara *in silico*.

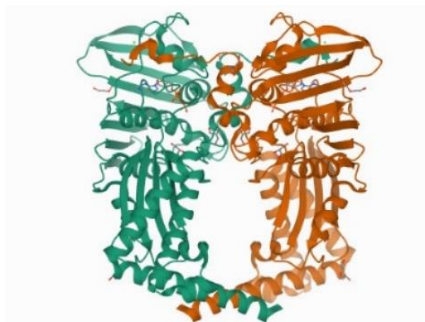
Selanjutnya yakni parameter Uji *Hepatotoxicity*. Uji *Hepatotoxicity* merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui obat yang dapat menginduksi kerusakan pada hati. Hasil uji pada tabel diatas, semua senyawa golongan gingerol dan shogaol tidak bersifat toksik terhadap hepar, sedangkan obat pembanding bersifat toksik terhadap hepar. Mekanisme ciprofloxacin menginduksi hepatotoksik melalui pembentukan radikal oksidatif dalam hati ketika proses metabolisme obat yang menginduksi kerusakan DNA, kerusakan mitokondria, dan regulasi gen sehingga menyebabkan kerusakan hepatoseluler nekrosis (Baloch et al., 2017).

Berdasarkan seluruh hasilnya diketahui bahwa ketiga senyawa uji yakni senyawa *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol* memiliki kelas toksisitas yang relatif aman yaitu tergolong kelas 4, tidak bersifat mutagen serta tidak toksik terhadap hepar. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa uji ini memiliki tingkat toksisitas yang lebih aman dibandingkan dengan obat pembanding ciprofloxacin. Sedangkan senyawa *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol* tergolong kelas toksisitas 3. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak lebih baik dari pada pembanding ciprofloxacin.

5.5. Pengunduhan Protein Target

Protein target yang digunakan yakni DNA gyrase subunit B dengan PDB ID 6J90 dengan *native ligand Adenosine-5'-triphosphate* (ATP_502 [A]) diunduh melalui situs (<https://www.rcsb.org/structure/6J90>) dengan format *.pdb. Pencarian

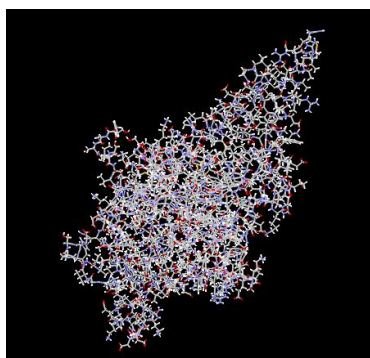
dan pengunduhan reseptor target berdasarkan reseptor yang telah memiliki *native ligand*. Hasil pengunduhan protein target ditunjukkan pada gambar 5.1.



Gambar 5.1 Hasil pengunduhan protein target DNA gyrase subunit B PDB ID 6J90

5.6. Preparasi Reseptor Target

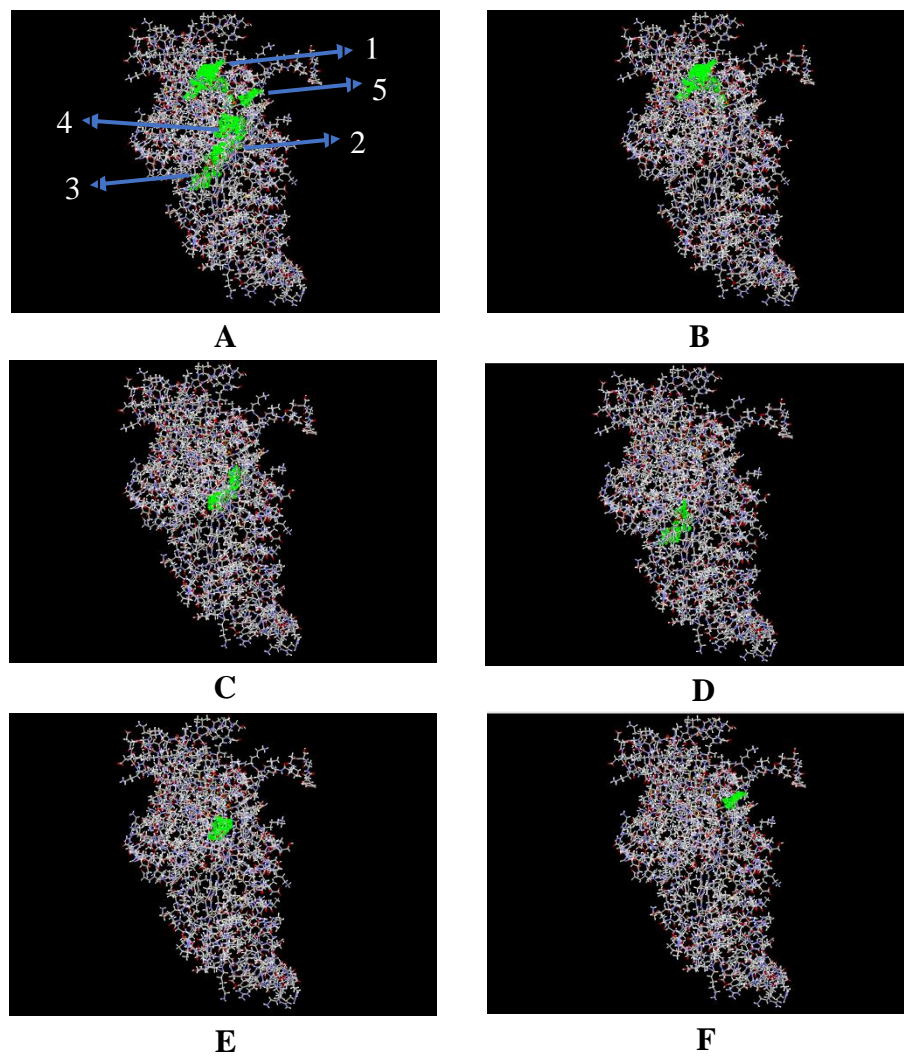
Preparasi reseptor target merupakan langkah penting untuk dilakukan agar mendapatkan hasil docking yang optimal. Reseptor yang telah diunduh ditinjau menggunakan software *Molegro Virtual Docker* (MVD) yang ditunjukkan pada gambar 5.2. Program MVD akan secara otomatis mengoreksi protein yang ditambahkan ke *workspace* dan secara langsung menambahkan atom H serta mengoreksi apabila ada beberapa asam amino residu yang salah baik valensi maupun muatannya.



Gambar 5.2 Reseptor 6J90

5.7. Penentuan Cavity

Penentuan lubang (*cavity*) berfungsi untuk mendeteksi tempat ikatan protein yang berpotensi sebagai sisi aktif untuk berikatan dengan ligan (Pratoko, 2012). Lubang *cavity* pada reseptor ditunjukkan dengan pola berwarna hijau. Hasil penentuan lubang *cavity* ditunjukkan pada gambar 5.3.



Gambar 5.3 Hasil deteksi lubang (Cavity) pada reseptor 6J90. (A) Cavity secara keseluruhan, (B) cavity 1, (C) cavity 2, (D) cavity 3, (E) cavity 4, (F) cavity 5.

Keterangan Gambar :

Cavity 1 Volume = 129,536 Surface = 412,16

Cavity 2 Volume = 99,840 Surface = 380,16

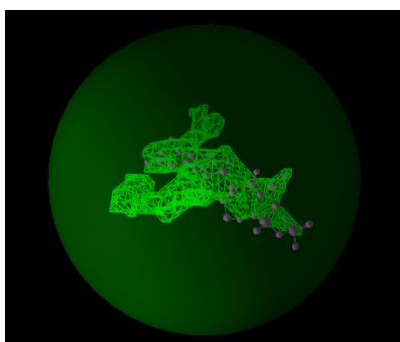
Cavity 3 Volume = 67,072 Surface = 288

Cavity 4 Volume = 25,6 Surface = 101,12

Cavity 5 Volume = 22,016 Surface = 92,6

Pada gambar 5.3 menunjukkan adanya 5 lubang (*cavity*) yang dapat berinteraksi dengan senyawa. Dari kelima lubang yang terdeteksi, dilakukan seleksi dengan melihat pada bagian native ligan yang berinteraksi dengan reseptor 6J90. Sehingga didapatkan lubang (*cavity*) 1 dengan volume 129,536 dan surface (luas permukaan) 412,16.

Selanjutnya adalah mengukur luas area dalam situs pengikatan dengan menambatkan setiap ligan pada reseptor 6J90 dengan koordinat *scoring function* MolDock score [GRID] pada *binding site center* X = -14,16, Y = 52,22, dan Z = 29,72 dengan radius 12. Setiap senyawa uji dalam proses docking dengan reseptor target harus berada pada titik koordinat yang sama. Gambar luas area pengikatan ditunjukkan pada gambar 5.4.



Gambar 5.4 Luas area

5.8. Pengaturan *Molegro Virtual Docker*

Sebelum melakukan tahap validasi dan docking menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0, terlebih dahulu dilakukan pengaturan mengenai parameter-parameter pada program tersebut. Berikut merupakan pengaturan yang dilakukan pada software *Molegro Virtual Docker* 6.0.

a. *Scoring Funcion*

Score : *MolDock Score [GRID]*

Grid resolution : 0,30

Ligand evaluation : *Internal ES, Internal HBond, Sp2-Sp2 Torsions*

b. *Search Algorithm*

Algorithm : *MolDock Optimizer*

Number of runs : 10

After docking : *Internal ES, Internal HBond*

c. *Parameter Setting*

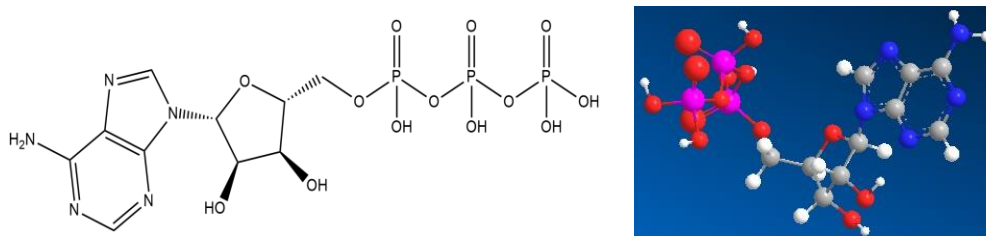
Max iterations : 1500

Max population size : 50

Max steps : 300

5.9. Validasi Reseptor Target 6J90

Sebelum dilakukan *molecular docking* terhadap senyawa uji, reseptor target yang akan digunakan harus divalidasi terlebih dahulu. Validasi reseptor target dilakukan dengan cara melakukan *docking ulang (redocking) native ligand Adenosine-5'-triphosphate (ATP_502 [A])* dengan reseptor target 6J90 menggunakan *Molegro Virtual Docker 6.0*. Hasil visualisasi 2D dan 3D Native ligan *Adenosine-5'-triphosphate (ATP_502 [A])* ditunjukkan pada gambar 5.5.



Gambar 5.5 Hasil visualisasi 2D dan 3D Native ligan Adenosine-5'-triphosphate (ATP_502 [A])

Tujuan dilakukannya validasi reseptor target adalah untuk mengetahui metode dan reseptor yang digunakan telah sesuai dengan menghitung nilai RMSD.

RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi parameter proses docking yang dijalankan sudah sesuai atau tidak dengan mengetahui jarak antara ligan dengan reseptor pada cavity yang sesuai (Vianna & De Azevedo, 2012). Selain itu nilai RMSD juga digunakan untuk mengukur jarak kemiripan koordinat (pose) antara dua atom (Kufareva & Abagyan, 2012). Reseptor dinyatakan valid dan dapat digunakan untuk proses docking apabila memiliki nilai $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ (Cole et al., 2005), yang berarti semakin kecil nilai RMSD maka semakin dekat posisi ligan alami hasil docking dengan ligan alami hasil kristalografi. Hasil validasi reseptor ditunjukkan pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil validasi reseptor menggunakan software Molegro Virtual Docker 6.0

Ligan	ATP_502 [A]			Rerata \pm SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
Nilai RMSD (\AA)	0,70	0,81	0,98	0,83 \pm 0,1411

Validasi reseptor dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dengan melakukan docking ulang antara *native ligand* dengan lubang (*cavity 1*) reseptor target 6J90. Reseptor 6J90 memiliki *native ligand Adenosine-5'-triphosphate* (ATP_502 [A]) yang berikatan dan berinteraksi dengan *cavity 1*. Berdasarkan hasil validasi reseptor pada tabel 5.6 didapatkan nilai rerata RMSD sebesar 0,83 \AA . Semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa ligan uji yang diprediksi semakin baik dikarenakan mendekati konformasi ligan asli. Sedangkan jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 \AA (RMSD valid) maka semakin besar perbedaan konformasi antara ligan uji dengan ligan asli sehingga semakin besar pula kesalahan prediksi interaksi (Laksmiani et al., 2018). Hasil tersebut menunjukkan bahwa

reseptor target yang digunakan sudah memenuhi kriteria validasi reseptor yakni nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ (Cole et al., 2005).

5.10. Docking Senyawa Golongan Gingerol, Shogaol, dan Ciprofloxacin pada Reseptor 6J90

Molecular Docking senyawa golongan *gingerol* dan *shogaol* tumbuhan Jahe merah serta senyawa pembanding *Ciprofoxacin* dengan reseptor 6J90 dengan menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0. terdapat 3 parameter docking yang digunakan untuk mengukur kekuatan ikatan obat dengan reseptor, diantaranya yaitu *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *H-bond* (ikatan hidrogen).

5.10.1. Hasil Docking Senyawa Golongan Gingerol, Shogaol, dan Ciprofloxacin pada Reseptor 6J90

Hasil *docking score* yang diperoleh dari proses *docking* antara senyawa golongan *gingerol* dan *shogaol* pada tumbuhan Jahe merah serta senyawa pembanding ciprofloxacin dengan reseptor 6J90 dengan menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0 ditunjukkan pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Hasil docking senyawa uji dengan reseptor 6J90

Senyawa	Parameter Score	Replikasi (kkal/mol)			Rerata \pm SD
		Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
Native Ligand	<i>MolDock Score</i>	-204,173	-212,034	-188,823	-201,677 \pm 11,8051
	<i>Rerank Score</i>	-160,101	-165,243	-145,956	-157,100 \pm 9,9876
	<i>H-Bond</i>	-29,468	-28,551	-24,809	-27,609 \pm 2,4681
6-gingerol	<i>MolDock Score</i>	-135,335	-131,973	-143,768	-137,025 \pm 6,0764
	<i>Rerank Score</i>	-110,120	-102,543	-115,043	-109,235 \pm 6,2968
	<i>H-Bond</i>	-7,254	-3,248	-8,094	-6,199 \pm 2,5896

Senyawa	Parameter Score	Replikasi (kkal/mol)			Rerata \pm SD
		Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
8-gingerol	<i>MolDock Score</i>	-133,134	-141,880	-136,919	-137,331 \pm 4,3861
	<i>Rerank Score</i>	-95,147	-109,581	-100,884	-101,871 \pm 7,2674
	<i>H-Bond</i>	-6,383	-5,588	-9,703	-7,225 \pm 2,1828
10-gingerol	<i>MolDock Score</i>	-144,909	-143,652	-147,346	-145,302 \pm 1,8781
	<i>Rerank Score</i>	-109,932	-101,228	-112,762	-107,974 \pm 6,0111
	<i>H-Bond</i>	-1,357	-9,138	-4,680	-5,058 \pm 3,9042
6-shogaol	<i>MolDock Score</i>	-137,607	-130,295	-134,565	-134,156 \pm 3,6731
	<i>Rerank Score</i>	-110,286	-103,950	-102,637	-105,624 \pm 4,0902
	<i>H-Bond</i>	-5,569	-3,455	-7,707	5,577 \pm 2,1260
8-shogaol	<i>MolDock Score</i>	-138,134	-140,956	-141,383	-140,158 \pm 1,7655
	<i>Rerank Score</i>	-106,529	-106,889	-113,463	-108,960 \pm 3,9036
	<i>H-Bond</i>	-3,341	-2,243	-1,895	-2,493 \pm 0,7547
10-shogaol*	<i>MolDock Score</i>	-144,728	-147,944	-153,771	-148,814 \pm 4,5839
	<i>Rerank Score</i>	-111,374	-109,956	-120,137	-113,822 \pm 5,5144
	<i>H-Bond</i>	-2,045	-2,753	-2,566	-2,455 \pm 0,3669
Ciprofloxacin	<i>MolDock Score</i>	-134,153	-121,172	-130,252	-128,526 \pm 6,6605
	<i>Rerank Score</i>	-79,876	-96,623	-66,231	-80,914 \pm 15,2224
	<i>H-Bond</i>	-1,357	-1,842	-12,157	-5,119 \pm 6,1002

Keterangan :

* : senyawa uji yang memiliki nilai *Rerank Score* paling rendah

Berdasarkan tabel 5.7 hasil docking senyawa uji dengan reseptor 6J90 diatas, terdapat tiga parameter *docking* yaitu *moldock score*, *rerank score*, dan *H-bond*. *MolDock score* secara otomatis mengidentifikasi situs pengikatan (*cavity*)

menggunakan algoritma deteksi cavity. *MolDock Score* merupakan parameter yang menunjukkan energi total dari interaksi ligan eksternal dan interaksi ligan internal. Interaksi ligan eksternal merupakan penjumlahan energi yang terdiri dari interaksi protein-ligan dan kofaktor-ligan. Interaksi energi internal adalah jumlah energi yang bergantung pada struktur kimia ligan seperti torsion, ikatan sterik, dan elektrostatik. Nilai *MolDock* yang lebih rendah menunjukkan bahwa jumlah energi yang dibutuhkan lebih kecil untuk membentuk interaksi ligan-reseptor. *MolDock score* menginterpretasikan semua energi akumulasi antara interaksi ligan-reseptor, yang meliputi ikatan hidrogen, interaksi sterik, dan interaksi elektrostatik (Gondokesumo & Kurniawan, 2020).

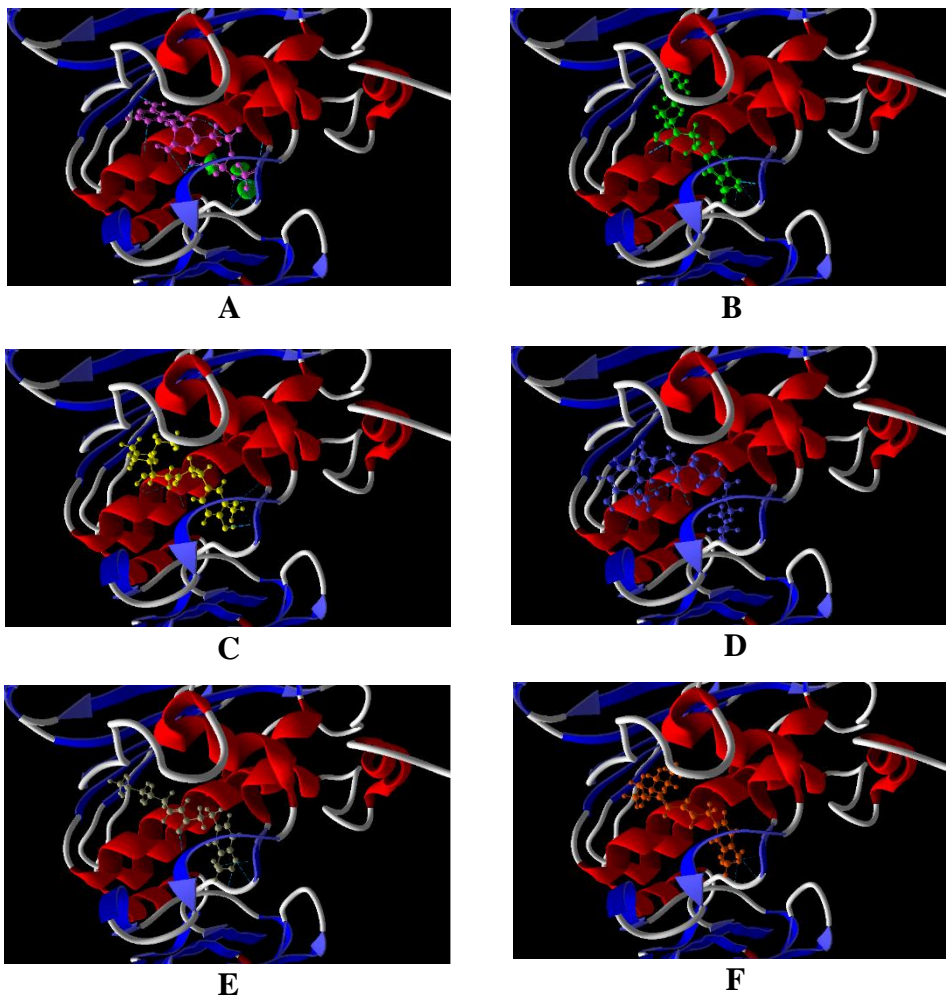
Afinitas merupakan ukuran kemampuan suatu senyawa untuk mengikat reseptor. Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas ligan adalah nilai rerank score, residu asam amino, serta jumlah ikatan hidrogen (Pratama, 2016). *Rerank score* adalah energi ikatan yang ditunjukkan melalui adanya jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Hardjono, 2016). *Rerank score* digunakan untuk memprediksi afinitas suatu senyawa dengan reseptor dan mencari konformasi ligan yang tepat dengan melihat nilai paling rendah. Untuk menentukan apakah suatu senyawa diprediksi mempunyai afinitas dan aktifitas lebih baik, maka digunakan suatu senyawa obat pembanding ciprofloxacin sebagai kontrol. Hasil analisis docking pada tabel 5.7 diatas, didapatkan nilai *MolDock Score* paling rendah yaitu senyawa *10-shogaol*. Hal ini menunjukkan bahwa energi yang diperlukan oleh senyawa 10-shogaol untuk membentuk ikatan dengan reseptor lebih rendah, sehingga ikatan yang terbentuk lebih stabil (Solfaine et al., 2020).

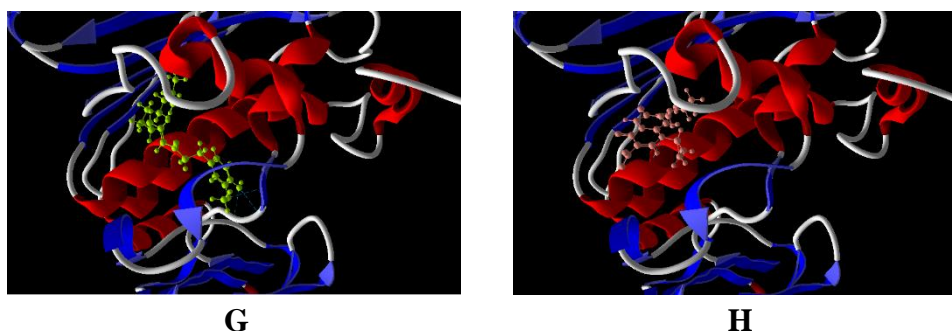
Hasil selanjutnya yaitu didapatkan nilai rerata *Rerank Score* semua senyawa uji lebih rendah dibandingkan dengan obat pembanding ciprofloxacin. Hal ini menunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor 6J90 dan memiliki nilai afinitas lebih besar dibanding obat pembanding ciprofloxacin. Nilai rerank score terendah dimiliki oleh senyawa *10-shogaol* yaitu sebesar -113,822 kkal/mol. Sedangkan nilai rerata *Rerank Score* terbesar yaitu pada senyawa obat pembanding *ciprofoxacin* sebesar -80,914. Hal ini menggambarkan bahwa semakin rendah nilai *rerank score* maka semakin rendah juga energi yang dibutuhkan untuk berikatan, sehingga semua senyawa uji diprediksi memiliki kemampuan berikatan lebih stabil dibanding obat pembanding ciprofloxacin (Sudarno et al., 2021). Hal ini berkaitan dengan adanya senyawa fenol yang memiliki gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada karbon cincin aromatik pada seuruh senyawa uji. Gugus hidroksil (-OH) dapat berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri dalam menghambat bakteri. Gugus hidroksil dapat menyebabkan denaturasi protein melalui proses adsorpsi yang melibatkan ikatan hidrogen (Hidayah et al., 2017).

H-Bond score hasil *docking* senyawa golongan gingerol dan shogaol Jahe merah dan senyawa pembanding ciprofloxacin dengan reseptor 6J90 akan berpengaruh terhadap asam amino yang akan dihasilkan. *H-bond* yang terbentuk dengan asam amino dari interaksi molekul digunakan untuk memprediksi mode pengikatan, afinitas pengikatan, dan orientasi ligan yang berikatan dengan reseptor (Pintilie et al., 2021). Senyawa uji yang paling potensial sebagai inhibitor reseptor

DNA gyrase subunit B (PDB ID 6J90) ditunjukkan setelah melihat residu asam amino senyawa uji dan dibandingkan dengan senyawa pembanding ciprofloxacin.

Hasil docking antara senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloxacin dengan asam amino reseptor 6J90 ditunjukkan pada gambar 5.6.





Gambar 5.6 Hasil docking antara senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloxacin dengan asam amino reseptor 6J90 (A) native ligand, (B) 6-gingerol, (C) 8-gingerol, (D) 10-gingerol, (E) 6-shogaol, (F) 8-shogaol, (G) 10-shogaol, dan (H) ciprofloxacin.

Keterangan Gambar 5.5 : *Native ligand* (ungu), *6-gingerol* (hijau), *8-gingerol* (kuning), *10-gingerol* (biru), *6-shogaol* (abu-abu), *8-shogaol* (merah), *10-shogaol* (hijau muda), dan ciprofloxacin (merah muda).

5.10.2. Hasil Interaksi Ligan dengan Asam Amino

Interaksi ligan dengan asam amino terjadi pada area *binding site* protein. *Binding site* protein adalah suatu area pengikatan protein pada molekul-molekul serta ligan yang dapat berikatan dan akan mempengaruhi konformasi atau fungsi protein (Arwansyah et al., 2014). Pada area *binding site* melibatkan residu-residu asam amino yang berfungsi pada pengikatan ligan dengan protein. Asam amino berperan dalam stabilisasi kompleks, dengan adanya interaksi sterik, interaksi elektrostatik, dan interaksi ikatan hidrogen yang berkontribusi pada ikatan energi bebas dari ligan-reseptor (Arwansyah et al., 2014; Bare et al., 2019). Hasil interaksi asam amino senyawa uji dengan reseptor 6J90 ditunjukkan pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Asam amino yang terlibat dalam ikatan hidrogen dan sterik pada reseptor 6J90

Senyawa	Ikatan Hidrogen		Ikatan Sterik	
	Asam Amino	Gugus Ligan	Asam Amino	Gugus Ligan
<i>Native Ligand</i>	Tyr 109	N No. 29	Asn 46	N No. 23
	Asp 73	N No. 26		O No. 7

	Gly 102	O No. 19		O No. 11
		O No. 20	Glu 42	O No. 1
	Gly 117	O No. 4		
	Gly 119	O No. 3		
	Asn 46	N No. 23		
		O No. 11		
	Lys 103	O No. 7		
	Lys 337	O No. 2		
	Leu 115	O No. 2		
His 116	O No. 2			
Val 118	O No. 3			
<i>6-gingerol</i>	Gly 117*	O No. 19	Lys 103**	O No. 17
	Asn 46*	O No. 20		
	Tyr 109*	O No. 20		
O No. 10				
<i>8-gingerol</i>	Gly 117*	O No. 21	Glu 50	C No. 8
	Gly 119***	O No. 19	Tyr 109	C No. 4
	Lys 103*	O No. 12		
	Tyr 109*	O No. 12		
O No. 22				
<i>10-gingerol</i>	Arg 76	O No. 23	Gly 77	C No. 2
	Ser 108	O No. 21	Gly 117**	C No. 10
	Lys 103*	O No. 24		C No. 12
	Tyr 109*	O No. 14	Glu 50	O No. 14
		O No. 24	Ser 108	O No. 21
			Ile 78	C No. 0
			Lys 103**	C No. 13
		Tyr 109	C No. 2	
<i>6-shogaol</i>	Gly 117*	O No. 17	Lys 103**	O No. 17
	Gly 102*	O No. 10	Gly 117**	C No. 18
	His 116*	O No. 19	Asp 73	C No. 9
	Leu 115***	O No. 19		
<i>8-shogaol</i>	His 116***	O No. 21	Lys 103**	O No. 19
			Glu 50	C No. 6
<i>10-shogaol</i>	Leu 115***	O No. 23	Gly 117**	C No. 17
	His 116***	O No. 23	Gly 102**	C No. 1
	Gly 117*	O No. 21	Glu 50	C No. 7
			Ile 94**	O No. 14
			Tyr 109	C No. 6
		Asp 73	C No. 10	
<i>Ciprofloxacin</i>	Gly 119	O No. 12	Asn 46	C No. 5
	Val 118	O No. 12	Gly 101	C No. 18
	Lys 337	O No. 11	Gly 102	C No. 18

	Leu 115	O No. 11	Gly 117	C No 22
	His 116	O No. 11		C No. 1
				C No. 2
			Leu 115	C No. 22
			Lys 103	C No. 21
			Ile 94	C No. 17

Keterangan :

- * : asam amino yang sama dengan *native ligand*
- ** : asam amino yang sama dengan obat pembanding (ciprofloxacin)
- *** : asam amino yang sama dengan *native ligand* dan obat pembanding (ciprofloxacin)

Hasil interaksi asam amino antara ligan dengan reseptor pada tabel 5.8 diatas, bahwa interaksi antara senyawa uji dan senyawa pembanding ciprofloksasin dengan reseptor target pada area ikatan (*Binding site*) hanya terdapat dua jenis ikatan yaitu ikatan hidrogen dan ikatan sterik.

Berdasarkan hasil analisis residu asam amino, menunjukkan terdapat beberapa senyawa uji yang memiliki ikatan pada residu asam amino yang sama dengan *native ligand* dan senyawa pembanding ciprofloxacin. Interaksi residu asam amino yang sama dengan *native ligand* maupun senyawa pembanding dapat memiliki kemampuan aktivitas biologis yang sama dengan *native ligand* maupun senyawa pembanding (Prasetiawati et al., 2021).

Hasil dari tabel diatas menunjukkan bahwa *native ligand* reseptor 6J90 memiliki 12 residu asam amino pada active site yaitu Tyr 109, Asp 73, Asn 46, Gly 102, Gly 117, Gly119, Lys 103, Lys337, Leu 115, His 116, Val 118, dan Glu 42. Sedangkan senyawa pembanding (ciprofloxacin) memiliki 11 residu asam amino yaitu Gly 119, Gly 101, Gly 102, Gly 117, Val 118, Lys 337, Lys 103, Leu 115, His 116, Asn 46, dan Ile 94. Hasil tersebut dijadikan sebagai acuan untuk membandingkan residu asam amino yang berikatan pada senyawa uji terhadap

reseptor 6J90.

Interaksi antara senyawa *6-gingerol* dengan reseptor 6J90 memiliki kesamaan residu asam amino dengan *native ligand* yaitu Gly117, Asn 46, dan Tyr 109 serta kesamaan dengan senyawa pembanding (ciprofloxacin) yaitu Lys 103. Senyawa *8-gingerol* memiliki kesamaan dengan *native ligand* yaitu Gly 117, Gly 119, Lys 103, dan Tyr 109 serta terdapat kesamaan dengan senyawa pembanding yaitu Gly 119. Senyawa *10-gingerol* memiliki kesamaan residu asam amino dengan *native ligand* yaitu Lys 103 dan Lys 109, serta memiliki kesamaan dengan senyawa pembanding yaitu Gly 117 dan Lys 103. Untuk senyawa *6-shogaol* memiliki beberapa kesamaan dengan *native ligand* yaitu Gly 117, Gly 102, His 116, dan Leu 115, serta memiliki kesamaan dengan senyawa pembanding yaitu Leu 115, Lys 103, dan Gly 117. Senyawa *8-shogaol* memiliki kesamaan dengan *native ligand* yaitu His 116 dan memiliki kesamaa dengan senyawa pembanding yaitu His 116 dan Lys 103. Sedangkan senyawa *10-shogaol* memiliki kesamaan dengan *native ligand* yaitu Leu 115, His 116, dan Gly 117, serta memiliki residu asam amino yang sama dengan senyawa pembanding yaitu Leu 115, His 116, Gly 117, Gly 102, dan Ile 94. Hal ini menunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki kemiripan dengan *native ligand* maupun senyawa pembanding (ciprofloxacin).

Residu asam amino senyawa *10-shogaol* memiliki kesamaan paling mirip dengan senyawa pembanding (*ciprofloxacin*) dibanding dengan senyawa uji lain. Selain itu senyawa tersebut juga memiliki beberapa residu asam amino yang sama dengan *native ligand* yaitu Leu 115, His 116, dan Gly 117. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *10-shogaol* diprediksi memiliki ikatan yang paling stabil dan

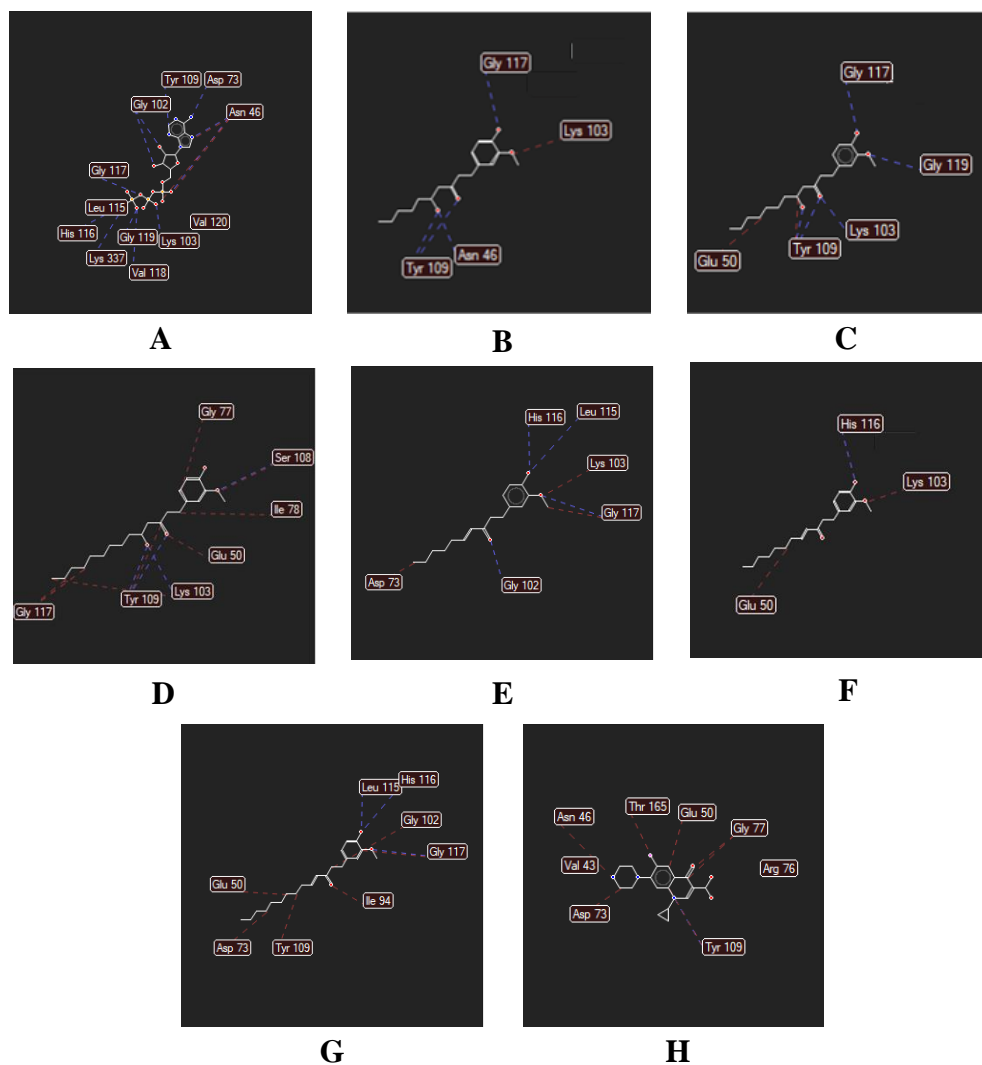
berpotensi mampu menghambat aktifitas reseptor target dibanding dengan senyawa uji lain (Syahputra et al., 2014).

Ikatan hidrogen merupakan interaksi yang dapat menyetabilkan ikatan antara ligan dan reseptor. Ikatan ini terjadi karena adanya daya tarik menarik antara dua atom yang memiliki keelektronegatifan besar (Putra, 2010). Residu asam amino dari ikatan hidrogen menunjukkan sisi perlekatan ligan dengan reseptor. Ikatan hidrogen dinyatakan lemah jika memiliki jarak $< 1,85 \text{ \AA}$ (Varma et al., 2010). Sedangkan ikatan sterik (*Van der Waal's*) merupakan ikatan yang dihasilkan dari interaksi dipol-dipol yang diakibatkan perpindahan elektron antar molekul. Meskipun ikatan *Van der Waal's* merupakan ikatan yang lemah sehingga ikatannya mudah lepas kembali tetapi adanya ikatan ini merupakan faktor pengikat yang bermakan, terutama untuk senyawa yang memiliki berat molekul tinggi (Sudiarta & Sulihingtyas, 2012). Ikatan ini terjadi karena sifat kepolaran molekul atau atom dan adanya kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan $\pm 4-6 \text{ \AA}$ (Siswandono, 2020).

Hasil pada tabel 5.8 diatas menunjukkan bahwa residu asam amino senyawa *10-shogaol* yang paling mendekati senyawa pembanding (ciprofloxacin) dan *native ligand* walaupun hanya beberapa asam amino yang dapat berinteraksi pada area *binding site*. Semua senyawa uji memiliki beberapa residu asam amino yang sama dengan *native ligand* dan senyawa pembanding (ciprofloxacin). Hal ini menandakan adanya kesamaan antara residu asam amino senyawa uji dengan senyawa pembanding yang berpotensi memiliki aktifitas yang sama. Sehingga dimungkinkan senyawa *10-shogaol* memiliki aktivitas penghambatan pada reseptor

6J90 yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa uji lainnya.

Hal ini berkaitan dengan bentuk struktur senyawa shogaol yang lebih mirip dengan pembanding ciprofloxacin dibandingkan dengan senyawa gingerol. Struktur ciprofloxacin memiliki atom oksigen (O) berjumlah 3 sama dengan senyawa shogaol, sedangkan senyawa gingerol memiliki atom O berjumlah 4 disebabkan oleh proses dehidrasi dari gingerol yang berasal dari pemrosesan termal (pengeringan/pemanasan) atau penyimpanan jangka Panjang (Teng et al., 2019).



Gambar 5.7 Hasil interaksi asam amino antara reseptor 6J90 dengan (A) native ligand, (B) 6-gingerol, (C) 8-gingerol, (D) 10-gingerol, (E) 6-shogaol, (F) 8-shogaol, (G) 10-shogaol, dan (H) ciprofloxacin.

Keterangan gambar :

Garis biru : ikatan hidrogen

Garis merah : ikatan sterik

Gambar 5.7 merupakan gambar dua dimensi hasil interaksi ikatan hidrogen ditandai dengan garis putus-putus warna biru dan interaksi sterik ditandai dengan garis putus-putus warna merah antara molekul senyawa uji dan senyawa pembanding dengan asam amino dalam *active site* reseptor 6J90. Pada proses interaksi senyawa uji dengan reseptor 6J90 menunjukkan bahwa tidak semua bagian dari struktur senyawa mengikat reseptor, namun terdapat beberapa gugus yang berfungsi sebagai farmakofor (gugus yang mengikat reseptor). Hasil visualisasi ini berupa interaksi residu antara asam amino dengan ligan sehingga dengan adanya interaksi ini memungkinkan senyawa uji memiliki potensi untuk menutup sisi aktif protein target yang berperan sangat penting terhadap proses replikasi DNA bakteri.

5.11. Analisis Data Statistik

Analisis data statistik hasil nilai rerank score menggunakan *software SPSS Statistics 26.0 for Window*. Metode pengujian ini yaitu *Independent Sample T-Test*. Uji *Independent Sample T-Test* merupakan salah satu uji statistik parametrik untuk menguji signifikansi beda rata-rata dua kelompok yang tidak saling terkait atau berhubungan (Situmorang & Lutfi, 2014). Sebelum dilakukan uji *Independent Sample T-Test* terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk dapat melakukan uji statistik parametrik *Independent Sample T-Test*.

5.11.1. Uji Normalitas

Uji normalitas merupakan sebuah uji yang dilakukan dengan tujuan untuk menilai sebaran data atau variabel, apakah sebaran data tersebut berdistribusi

normal atau tidak (Fahmeyzan et al., 2018). Normalitas data dapat dilihat dengan menggunakan uji normalitas *Kolmogrov-Smirnov* atau *Shapiro-Wilk*. Pada pengujian ini menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Metode *Shapiro-Wilk* adalah metode uji normalitas yang efektif dan valid digunakan untuk sampel berjumlah kecil <50 (Quraissy, 2020). Data dapat dikatakan terdistribusi normal apabila nilai signifikansi (Sig.) $> 0,05$, sedangkan data tidak terdistribusi normal apabila nilai signifikansi (Sig.) $< 0,05$ (Damayanti & Suartana, 2014).

Tabel 5.9 Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90

Senyawa	Sig.	Data
<i>6-gingerol</i>	.211	Berdistribusi Normal
<i>8-gingerol</i>	.775	Berdistribusi Normal
<i>10-gingerol</i>	.454	Berdistribusi Normal
<i>6-shogaol</i>	.131	Berdistribusi Normal
<i>8-shogaol</i>	.088	Berdistribusi Normal
<i>10-shogaol</i>	.246	Berdistribusi Normal
<i>Ciprofloxacin</i>	.888	Berdistribusi Normal

Hasil yang diperoleh pada tabel 5.10 diatas menunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki nilai signifikansi $> 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh data berdistribusi normal dan akan dilakukan uji persyaratan analisis data uji homogenitas untuk mengetahui data mempunyai varian yang homogen atau tidak.

5.11.2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dapat dilakukan apabila kelompok data terdistribusi normal. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui apakah data dari masing-masing sampel mempunyai varian yang sama atau homogen (Damayanti & Apriyanto, 2017). Data dapat dikatakan homogen apabila nilai signifikansi (Sig.) $> 0,05$,

sedangkan data tidak homogen normal apabila nilai signifikasi (Sig.) $< 0,05$ (Roziandy & Budiwanto, 2018).

Tabel 5.10 Hasil uji homogenitas rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90

Senyawa	Sig.	Data
<i>6-gingerol</i>	.056	Homogen
<i>8-gingerol</i>	.361	Homogen
<i>10-gingerol</i>	.292	Homogen
<i>6-shogaol</i>	.053	Homogen
<i>8-shogaol</i>	.194	Homogen
<i>10-shogaol</i>	.267	Homogen

Hasil yang diperoleh

pada tabel 5.11 diatas menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai signifikasi $> 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh data memiliki varian yang sama atau homogen, maka dilakukan perlakuan uji statistik parametrik *Independent Sample T-Test*.

5.11.3. Uji *Independent Sample T-Test*

Uji *Independent Sample T-Test* merupakan salah satu metode pengujian dari uji statistik parametrik. Apabila nilai signifikasi (Sig.) $< 0,05$ maka variable independent memiliki pengaruh yang signifikan (bermakna) terhadap variable dependen, sedangkan apabila nilai signifikasi (Sig.) $> 0,05$ maka variable independent tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap variable dependen (Magdalena & Krisanti, 2019).

Tabel 5.11 Hasil uji Independent Sample T-Test nilai rerank score senyawa uji pada reseptor 6J90

	<i>6-gingerol</i>	<i>8-gingerol</i>	<i>10-gingerol</i>	<i>6-shogaol</i>	<i>8-shogaol</i>	<i>10-shogaol</i>
<i>Ciprofloxacin</i>	.896	.098	.046	.855	.037	.024

Setelah dilakukan uji *Independent Sample T-Test*, hasil yang diperoleh pada tabel 5.12 di atas bahwa senyawa 6-gingerol, 8-gingerol, dan 6-shogaol memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak memiliki perbedaan nilai rerata *rerank score* yang signifikan dengan senyawa pembanding ciprofloxacin. Sedangkan senyawa *10-gingerol*, *8-shogaol* dan *10-shogaol* memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 sehingga diketahui bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki perbedaan yang bermakna atau signifikan secara statistik dengan senyawa pembanding ciprofloxacin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa 10-gingerol, 8-shogaol, dan 10-shogaol diprediksi dapat menghambat reseptor 6J90 yang lebih baik dibandingkan dengan obat ciprofloxacin.

BAB VI

PENUTUP

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan yaitu :

1. Keenam senyawa golongan gingerol dan shogaol tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memenuhi parameter Hukum Lima Lipinski yaitu senyawa *6-gingerol*, *8-gingerol*, *10-gingerol*, *6-shogaol*, *8-shogaol*, dan *10-shogaol*.
2. Tiga senyawa uji memiliki kelas toksisitas yang relatif rendah yaitu senyawa *6-shogaol*, *8-shogaol*, *10-shogaol* yang tergolong kelas 4. Sedangkan tiga senyawa uji lain yaitu *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol* memiliki kelas toksisitas yang tidak lebih baik dari pembanding ciprofloxacin yaitu tergolong kelas 3.
3. Semua senyawa golongan gingerol dan shogaol tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) memiliki afinitas yang baik dengan reseptor DNA gyrase subunit B PDB ID 6J90 pada *cavity 1*.
4. Berdasarkan uji tingkat toksisitas dan afinitas senyawa didapatkan dua senyawa uji yang lebih baik dari obat pembanding ciprofloxacin yaitu senyawa *8-shogaol*, dan *10-shogaol*.

6.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti memberikan saran bahwa perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dari senyawa golongan

gingerol dan shogaol tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) untuk mengetahui adanya potensi antibakteri sebagai salah satu alternatif terapi demam tifoid.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeniji, S. E., Adalumo, O. B., & Ekoja, F. O. (2020). Anti-tubercular Modelling, Molecular Docking Simulation and Insight toward Computational Design of Novel Compounds as Potent Antagonist Against DNA Gyrase Receptor. *Medicine in Microecology*, 5, 1–9.
- Agarwal, S., & Mehrotra, R. (2016). An Overview of Molecular Simulation. *JSM Chemistry*, 4(2), 1024–1028.
- Aliyah, S. (2016). Ulul Albab Dalam Tafsir Fi Zhilali Al-Quran. *Jurnal Ilmu Agama*, 14(1), 115–150.
- Amin, L. (2014). Pemilihan Antibiotik yang Rasional. *Medicinus*, 27(3), 40–45.
- Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19.
- Awanis, M. A., & Mutmainnah, A. A. (2016). Uji Anti Bakteri Ekstrak Oleoresin Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. rubrub) Terhadap Bakteri *Streptococcus pyogenes*. *Medika Tadulako*, 3(1), 23–32.
- Ayuratri, M. K., & Kusnadi, J. (2017). Aktivitas antibakteri kombucha jahe (*Zingiber officinale*) (kajian varietas jahe dan konsentrasi madu). *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 5(3), 95–107.
- Bakand, S. H. (2013). The review of Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS)(Editorial). In *Iran Occupational Health* (Vol. 8, Issue 1).
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46, 257–263.
- Bare, Y., Maulidi, A., Sari, D. R. T., & Tiring, S. S. N. D. (2019). Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK). *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(2), 59–63.
- Bare, Y., S. M., Tiring, S. S. N. D., Sari, D. R. T., & Maulidi, A. (2020). Virtual Screening: Prediksi potensi 8-shogaol terhadap c-Jun N-Terminal Kinase (JNK). *Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Ilmu Pendidikan: E-Saintika*, 4(1), 1–6.
- Bimantara, D. R., Hardianto, G., & Debora MS, K. (2017). Jahe Mengurangi Koloni Uropathogenic *Escherichia coli* pada Wanita Menopause dengan Infeksi

- Saluran Kemih Asimtomatis. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 24(1), 1–7.
- Cole, J. C., Murray, C. W., Nissink, J. W. M., Taylor, R. D., & Taylor, R. (2005). Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 60(3), 325–332.
- Damayanti, N. P. W. P., & Suartana, I. W. (2014). Pengaruh Kepemilikan Manajerial Dan Kepemilikan Institusional Pada Nilai Perusahaan. *E-Jurnal Akuntansi*, 9(3), 575–590.
- Damayanti, S., & Apriyanto, M. T. (2017). Title article. *Seminar Nasional: Jambore Konseling 3*, 02(02), 235–244.
- Darmawati, S. (2009). Keanekaragaman Genetik Salmonella typhi. *Jurnal Kesehatan*, 2(1), 27–33.
- Desai, R. R., Bhatt, D. H., Jasrai, Y. T., Pandya, H. A., & Rawal, R. M. (2012). *Molecular Docking of Vascular Endothelial Growth Factor with Phytochemicals for Anti-Angiogenesis*. 3(4), 1698–1702.
- Dianasari, D., Puspitasari, E., Ningsih, I. Y., Triatmoko, B., & Nasititi, F. K. (2020). Potensi Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksinya Dari Tiga Varietas Jahe Sebagai Agen Antibakteri Terhadap Staphylococcus aureus. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 9–16.
- Dimitrov, T., Dashti, A. A., Albaksami, O., Udo, E. E., Jadaon, M. M., & Albert, M. J. (2009). Ciprofloxacin-resistant salmonella enterica serovar typhi from kuwait with novel mutations in gyrA and parC genes. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(1), 208–211.
- Dina Rahmatika, S. O. (2021). *Perbedaan Uji Daya Antibakteri Jahe Merah (Zingiber officinale var. Rubrum) dan Bawang Putih (Allium sativum) terhadap Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus aureus*. 10(1), 1–8.
- Fahmeyzan, D., Soraya, S., & Etmy, D. (2018). Uji Normalitas Data Omzet Bulanan Pelaku Ekonomi Mikro Desa Senggigi dengan Menggunakan Skewness dan Kurtosi. *Jurnal VARIAN*, 2(1), 31–36.
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89.
- Fauzan, S., Rahmadani, D. F., Devi, L. S., Akyun, Q., & Aulia, W. (2020). Pemberdayaan Masyarakat Desa Seketi Melalui Inovasi Olahan Jahe Merah. *Sinergi: Jurnal Pengabdian*, 2(1), 65–68.
- Fikri, F., Saptarini, N. M., & Levita, J. (2016). The Inhibitory Activity on the Rate of Prostaglandin Production by Zingiber officinale var. Rubrum. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 1(1), 33–41.

- García, C., Lejon, V., Horna, G., Astocondor, L., Vanhoof, R., Bertrand, S., & Jacobs, J. (2014). Intermediate susceptibility to ciprofloxacin among *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates in Lima, Peru. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(3), 968–970.
- Gondokesumo, M. E., & Kurniawan, I. M. (2020). Molecular docking study of sappan wood extract to inhibit PBP2A enzyme on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(6), 1–9.
- Gupta, D., Tiwari, P., Haque, M. A., Sachdeva, E., Hassan, M. I., Ethayathulla, A. S., & Kaur, P. (2021). Structural insights into the transient closed conformation and pH dependent ATPase activity of *S. Typhi* GyraseB N-terminal domain. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 701, 1–10.
- Handrianto, P. (2016). Uji Antibakteri Ekstrak Jahe Merah *Zingiber officinale* var. *Rubrum* terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Journal of Research and Technology*, 2(1), 1–4.
- Hanif, A. U., Lukis, P. A., & Fadlan, A. (2020). Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy*, 8(2), 33–40.
- Harahap, A. (2018). Integrasi Alquran dan Materi Pembelajaran Kurikulum Sains pada Tingkat Sekolah di Indonesia: Langkah Menuju Kurikulum Sains Berbasis Alquran. *Jurnal Penelitian Medan Agama*, 9(1), 21–46.
- Hardjono, S. (2016). Upaya untuk menghasilkan 1-(4-bromobenzoyloxy) urea sebagai calon obat antikanker. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 3(1), 1–23.
- Hidayah, N., Mustikaningtyas, D., & Bintari, S. H. (2017). Aktivitas Antibakteri Infusa Simplisia *Sargassum muticum* terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. *Life Science*, 6(2), 49–54.
- Hodge, H. C., & Sterner, J. H. (1949). Tabulation of Toxicity Classes. *American Industrial Hygiene Association Quarterly*, 10(4), 93–96.
- Indriani, A. D., Prayitno, S. B., & Sarjito, -. (2014). Penggunaan Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) Sebagai Alternatif Pengobatan Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) yang diinfeksi Bakteri *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Aquaculture Management and Technology*, 3(3), 58–65.
- Jayanudin, J., Rochmadi, R., Fahrurrozi, M., & Wirawan, S. K. (2018). Persamaan Empiris Sederhana untuk Memprediksikan Ukuran Partikel dari Enkapsulasi Oleoresin Jahe Merah. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 178–191.
- Jerry. (2017). Evaluasi Kejadian Efek Samping Obat Antibiotika Pada Pasien Rawat Inap. *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal Universitas 17*, 2(1),

69–74.

- Kasim, V. N. A. (2020). *Peran Imunitas Pada Infeksi Salmonella typhi*. C.V. Athra Samudra.
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Immunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 1(1), 76–85.
- Kufareva, I., & Abagyan, R. (2012). Methods of protein structure comparison. *Methods in Molecular Biology*, 857, 231–257.
- Laksmiani, N. P. L., Astuti, N. M. W., Arisanti, C. I. S., & Paramita, N. L. P. V. (2018). Ethyl Acetate Fraction of Secang As Anti Cervical Cancer by Inducing p53 and Caspase 9. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 207(1), 1–30.
- Iely, N. A. F. and Septiani M. (2016). Efektifitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap Bakteri Jerawat. *Scientia*, 6(1).
- Levani, Y., & Prastya, A. D. (2020). Demam Tifoid: Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi Dan Pandangan Dalam Islam. *Al-Iqra Medical Journal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*, 3(1), 10–16.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 34–41.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4–17.
- Magdalena, R., & Krisanti, M. A. (2019). Analisis Penyebab dan Solusi Rekonsiliasi Finished Goods Menggunakan Hipotesis Statistik dengan Metode Pengujian Independent Sample T-Test di PT.Merck, Tbk. *Jurnal Tekno*, 16(2), 35–48.
- Manullang, J. R., & Ardhani, F. (2015). Efektifitas Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var. *Rubrum*) sebagai Additif Pakan dan Antimikrobia terhadap Pertumbuhan Bakteri Anaerob dan Coliform Secara In Vivo pada Ayam Pedaging. *Jurnal Peternakan Indonesia (Indonesian Journal of Animal Science)*, 17(3), 195–

199.

- Muttaqin, F. Z., Ismail, H., & Muhammad, H. N. (2019). Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*, 2(1), 49–64.
- Naveed, A., & Ahmed, Z. (2016). Treatment of Typhoid Fever in Children: Comparison of Efficacy of Ciprofloxacin with Ceftriaxone. *European Scientific Journal, ESJ*, 12(6), 346–355.
- Nhestricia, N. (2017). Pengaruh Konsentrasi Oleoresin dan Komposisi Bahan Penyalut terhadap Karakteristik Mikrokapsul Oleoresin Jahe Emprit (*Zingiber officinale*) dengan Metoda Spray Drying. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 44–53.
- Nindita, L. D., & Sanjaya, I. (2014). Modeling Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) Pinocembrin dan Turunannya Sebagai Anti Kanker. *UNESA Journal of Chemistry*, 3(2), 26–34.
- Nofriyanti, R. L. (2021). Formulasi dan Uji Sifat Fisik Pasta Gigi Gel dari Ekstrak Kering Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Roscoe Var. Rubrum). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 10(1), 6–11.
- Novanti, R., & Zulaika, E. (2019). Pola Pertumbuhan Bakteri Ureolitik pada Medium Calcium Carbonat Precipitation (CCP). *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 7(2), 2–3.
- Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon Dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100.
- Onkara, P, A. Sunil Kumar, S. Kanakaraju, B. Prasanna, Y. Pydisetty, G. V. P. C. (2013). Molecular Docking Studies, Synthesis and Anti-bacterial Properties of NEW Mannich Bases. *International Journal of Pharma and Bio Sciences ISSN*, 4(2), 263–270.
- Palsson, B. (2000). The challenges of in silico biology. *Nature Biotechnology*, 18(11), 1147–1150.
- Pintilie, L., Tanase, C., & Mohapatra, R. K. (2021). *Molecular Docking Studies on Synthetic Therapeutic Agents for COVID-19*. 3(46), 1–12.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Pramitasari, purmia okky. (2013). Faktor Risiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid

- Pada Penderita Yang Dirawat Di Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran Okky. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2(1), 1–10.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8–20.
- Prasetya, F. (2011). Evaluasi Penggunaan Antibiotika Berdasarkan Kontraindikasi, Efek Samping, Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Dengan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta Periode Januari-Juni 2005. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 1(2), 94–101.
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen-A. *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7.
- Pratama, Y. K., & Lestari, W. (2015). Efektifitas Tubex Sebagai Metode Diagnosis Cepat Demam Tifoid. *Intisari Sains Medis*, 2(1), 70–73.
- Pratoko, D. K. (2012). Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Reseptor Estrogen B (ER-B) Sebagai Antikanker Payudara. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 14(1), 20–25.
- Putra, A. M. (2010). Analisis Produktifitas Gas Hidrogen Dan Gas Oksigen Pada Elektrolisis Larutan Koh. *Jurnal Neutrino*, 2(2), 141–154.
- Quraisy, A. (2020). Normalitas Data Menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov dan Saphiro-Wilk. *J-HEST: Journal of Healt, Education, Economics, Science, and Technology*, 3(1), 7–11.
- Qutrio Baloch, Z., Raza, M. A., Abbas, S. A., & Bukhari, S. (2017). Ciprofloxacin-induced Hepatotoxicity in a Healthy Young Adult. *Cureus*, 9(2), 8–11.
- Rahmadani, N., Ruslan, R., & Satrimafitrah, P. (2018). Penerapan Metode Ekstraksi Pelarut dalam Pemisahan Minyak Atsiri Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var. Rubrum). *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 4(1), 74–81.
- Rahmasari, V., & Lestari, K. (2018). Review: Manajemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis Dan Non Farmakologis. *Farmaka*, 16(1), 184–195.
- Rahmawati, R. R. (2020). a Faktor Risiko Yang Memengaruhi Kejadian Demam Tifoid Di Wilayah Kerja Puskesmas Binakal Kabupaten Bondowoso. *Medical Technology and Public Health Journal*, 4(2), 224–237.
- Rahminiwati, Min, Aulia Andi Mustika, Siti Saadiah, Andriyanto, Soeripto, U. (2010). Bioprospeksi Ekstrak Jahe Gajah Sebagai Anti-Crd: Kajian Aktivitas

- Antibakteri Terhadap Mycoplasma Galliseptikum Dan E. Coli in Vitro. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 15(1), 7–13.
- RHH Nelwan. (2019). Tata Laksana Terkini Demam Tifoid. *Countinung Medical Education*, 46(1), 247–250.
- RI, K. K. (2018). *Kelas I Revisi Rencana Aksi Kegiatan (Rak) Tahun 2018*. 15.
- Rialita, Tita; Rahayu, Winiati Pudji; Nuraida, Lilis; Nurtama, B. (2015). Aktivitas Antimikroba Minyak Esensial Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dan Lengkuas Merah *Alpinia purpurata* K. Schum) terhadap Bakteri Patogen dan Perusak Pangan. *Agritech*, 35(1), 43–52.
- Rieuwpassa, I. E., & Hatta, M. (2009). *Deteksi Mutasi Gen Gyrase A Porphyromonas Gingivalis Resisten terhadap Ciprofloxacin berdasarkan teknik Polymerase Chain Reaction Detection of Gyrase A Mutation of Porphyromonas Gingivalis gene resistant to Ciprofloxacin by using Polymerase Chain Reaction*. 17(1), 11–20.
- Roziandy, M., & Budiwanto, S. (2018). Indonesia performance journal. *Indonesia Performance Journal*, 2(1), 8–12.
- Ruswanto. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141.
- Saptiwi, B., Sunarjo, L., & Rahmawati, H. (2018). Perasan Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap Daya Hambat Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Jurnal Riset Kesehatan*, 7(2), 61–65.
- Sayid, Q. (2011). Sumber-Sumber Ilmu Pengetahuan dalam Al-Qur'an dan Hadist. *Humaniora*, 2(9), 1339–1350.
- Shihab, M. Q. (2012). *Tafsir Al-Mishbah Jilid 10 (as-syuara', an-naml, al-qasas, ankabut)*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sidik, R. F. (2014). Pembelajaran Ilmu Pengetahuan Alam Tematik Berbasis Tanaman Obat Keluarga (TOGA). *Jurnal Pena Sains*, 1(1), 67–74.
- Siswandono. (2016). *Kimia Medisinal Jilid 2 Edisi 2*.
- Siswandono. (2020). *Kimia Medisinal I, Edisi II*. Airlangga University Press.
- Situmorang, S. H., & Lutfi, M. (2014). Analisis Data untuk Riset Manajemen dan Bisnis. In *Edisi ke 3* (3rd ed.). USU Press.
- Sofia, W. N. (2021). Interpretasi Imam Al-Maraghi dan Ibnu Katsir Terhadap Qs.

- Ali Imran Ayat 190-191. *Tafkir: Interdisciplinary Journal of Islamic Education*, 2(1), 41–57.
- Solfaine, R., Mubarakah, W. W., & Muniroh, L. (2020). Study of docking molecule flavonoid *Coleus amboinicus* in TGF-1b receptor and lowering MDA concentration on Cisplatin-induce Wistar Rats. *Jurnal Sain Veteriner*, 38(2), 151.
- Srikandi, S., Humaeroh, M., & Sutamihardja, R. (2020). Kandungan Gingerol Dan Shogaol Dari Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale Roscoe*) Dengan Metode Maserasi Bertingkat. *Al-Kimiya*, 7(2), 75–81.
- Sudarno, D. C., Farida Suhud, & Siswandono. (2021). HKSA secara In-Silico Senyawa 1-Benzil-3- Benzoilurea dan Analognya sebagai Penghambat Reseptor Bruton Tyrosine Kinase (BTK). *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 3(1), 35–47.
- Sudiarta, I. W., & Sulihingtyas, W. D. (2012). Biosorpsi Cr(III) pada biosorben serat sabut kelapa hijau teramobilisasi EDTA. *Jurnal Kimia*, 6(1), 29–36.
- Sugiarti, L., Suwandi, A., & Syawaalz, A. (2017). Gingerol pada Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale*, Roscoe) dengan Metode Perkolasi Termodifikasi Basa. *Jurnal Sains Natural*, 1(2), 156.
- Sumampouw, O. J. (2018). Uji Sensitivitas Antibiotik terhadap Bakteri *Escherichia coli* Penyebab Diare Balita di Kota Manado. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 105.
- Suwandi, J. F., & Sandika, J. (2017). Sensitivitas *Salmonella thypi* Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik. *Jurnal Majority*, 6(1), 41–45.
- Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Teng, H., Seuseu, K. T., Lee, W. Y., & Chen, L. (2019). Comparing the effects of microwave radiation on 6-gingerol and 6-shogaol from ginger rhizomes (*Zingiber officinale Rosc*). *PLoS ONE*, 14(6), 1–16.
- Tsani, A. F., Susilo, H., Suyamto, Setiawan, U., & Sudanto. (2021). Makanan Halal dan Thayyib dalam Perspektif Syariat Islam. *IJMA : International Journal Mathla'ul Anwar of Halal Issues*, 1(1), 97–109.
- Ugboko, H., & De, N. (2014). Review Article Mechanisms of Antibiotic resistance in *Salmonella typhi*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(12), 461–476.
- Varma, A. K., Patil, R., Das, S., Stanley, A., Yadav, L., & Sudhakar, A. (2010).

Optimized hydrophobic interactions and hydrogen bonding at the target-ligand interface leads the pathways of Drug-Designing. *PLoS ONE*, 5(8), 1–10.

Vianna, C. P., & De Azevedo, W. F. (2012). Identification of new potential Mycobacterium tuberculosis shikimate kinase inhibitors through molecular docking simulations. *Journal of Molecular Modeling*, 18(2), 755–764.

Vinsiah, R., & Fadhillah, F. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1), 14–22.

Violantika, N., Yulian, M., & Nuzlia, C. (2020). Perbandingan aktivitas antibakteri berbagai minyak atsiri terhadap pertumbuhan Staphylococcus aureus. *Amina*, 2(1), 38–49.

Wahyu Pujiastuti, M., & Gusti Made Sanjaya, I. (2017). Penentuan Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin Sebagai Antidiabetes Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Secara in Silico Determination of Mangiferin Derived Compounds As Antidiabetic for Type 2 Diabetes Mellitus With in Silico. *UNESA Journal of Chemistry*, 6(3), 172–176.

Wahyuningrum, R., Wirasutisna, K. R., Elfahmi, & Wibowo, M. S. (2010). Efek Mutagenik Ekstrak Metanol Ampas Biji Jarak (*Jatropha Curcas L.*) Sisa Pengolahan Bahan Bakar Nabati (Biofuel). *Majalah Obat Tradisional*, 15(3), 89–93.

Wenas, M. A. (2015). Studi Hksa Turunan Benzoiltiourea Secara in Silico Sebagai Calon Obat Sedatif Hipnotik. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 4(1), 1–14.

WHO. (2018). *Thyfoid*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>

Wijaya, D. R., Paramitha, M., & Putri, N. P. (2019). C. Kata kunci: Oleoresin, jahe, ekstraksi, soklet. *Jurnal Konversi*, 8(1), 9–16.

Zancan, K. C., Marques, M. O. M., Petenate, A. J., & Meireles, M. A. A. (2001). Extraction of ginger (*Zingiber officinale roscoe*) oleoresin with CO₂ and co-solvents: A study of the antioxidant action of the extracts. *Journal of Supercritical Fluids*, 24(1), 57–76.

Zulfan, I. (2018). Pelatihan Kewirausahaan Melalui Budidaya Jahe Merah bagi Warga di Kecamatan Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, 2(4), 379–381.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Validasi Reseptor

A). Replikasi 1

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
<input checked="" type="checkbox"/> [00]ATP_... ATP_502 [A]		-204.173	-160.101	0.701176	-29.4683
<input type="checkbox"/> [02]ATP_... ATP_502 [A]		-176.83	-138.92	4.0816	-23.9157
<input type="checkbox"/> [04]ATP_... ATP_502 [A]		-174.985	-136.694	3.8668	-18.3409
<input type="checkbox"/> [01]ATP_... ATP_502 [A]		-173.974	-133.296	4.03204	-17.3779
<input type="checkbox"/> [03]ATP_... ATP_502 [A]		-154.476	-125.363	4.04398	-14.5945

B). Replikasi 2

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
<input checked="" type="checkbox"/> [00]ATP_... ATP_502 [A]		-212.034	-165.243	0.814459	-28.551
<input type="checkbox"/> [01]ATP_... ATP_502 [A]		-201.967	-159.75	2.40543	-25.2883
<input type="checkbox"/> [02]ATP_... ATP_502 [A]		-180.018	-136.66	4.26154	-28.243
<input type="checkbox"/> [03]ATP_... ATP_502 [A]		-172.665	-134.044	3.48276	-21.4966
<input type="checkbox"/> [04]ATP_... ATP_502 [A]		-170.954	-121.879	4.30334	-24.7507

C). Replikasi 3

Pose Organizer (5 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
<input checked="" type="checkbox"/> [00]ATP_... ATP_502 [A]		-188.823	-145.956	0.98608	-24.8093
<input type="checkbox"/> [01]ATP_... ATP_502 [A]		-179.909	-145.732	3.76431	-27.1563
<input type="checkbox"/> [02]ATP_... ATP_502 [A]		-178.309	-143.895	3.5721	-23.6527
<input type="checkbox"/> [03]ATP_... ATP_502 [A]		-178.188	-142.202	3.67572	-22.9077
<input type="checkbox"/> [04]ATP_... ATP_502 [A]		-170.954	-133.446	4.30275	-23.0148

Lampiran 2. Hasil Docking

A). Replikasi 1

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	HBond
<input type="checkbox"/> [00]10-gi...	10-gingerol	-144.909	-109.932	-1.35746
<input type="checkbox"/> [01]10-sh...	10-shogaol	-144.728	-111.374	-2.04548
<input type="checkbox"/> [03]6-gin...	6-gingerol	-135.335	-110.12	-7.25417
<input type="checkbox"/> [01]6-sho...	6-shogaol	-137.607	-110.286	-5.56808
<input type="checkbox"/> [00]8-gin...	8-gingerol	-133.914	-95.1469	-6.38293
<input type="checkbox"/> [01]8-sho...	8-shogaol	-138.134	-106.529	-3.34097
<input type="checkbox"/> [00]Ciprof...	Ciprofloxacin	-134.153	-79.8876	-12.1205

B). Replikasi 2

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	HBond
<input type="checkbox"/> [01]10-gi...	10-gingerol	-143.652	-101.228	-9.13816
<input type="checkbox"/> [00]10-sh...	10-shogaol	-147.944	-109.956	-2.75344
<input type="checkbox"/> [04]6-gin...	6-gingerol	-131.973	-102.543	-3.2479
<input type="checkbox"/> [03]6-sho...	6-shogaol	-130.295	-103.95	-3.45525
<input type="checkbox"/> [00]8-gin...	8-gingerol	-141.88	-109.581	-5.5878
<input type="checkbox"/> [00]8-sho...	8-shogaol	-140.956	-106.889	-2.24259
<input type="checkbox"/> [03]Ciprof...	Ciprofloxacin	-121.172	-96.623	-1.84224

C). Replikasi 3

Name	Ligand	MolDock Score	Rerank Score	HBond
<input type="checkbox"/> [03]10-gi...	10-gingerol	-147.346	-112.762	-4.67959
<input type="checkbox"/> [01]10-sh...	10-shogaol	-153.771	-120.137	-2.56636
<input type="checkbox"/> [01]6-gin...	6-gingerol	-143.768	-115.043	-8.09447
<input type="checkbox"/> [02]6-sho...	6-shogaol	-134.565	-102.637	-7.70675
<input type="checkbox"/> [00]8-gin...	8-gingerol	-136.919	-100.884	-9.70251
<input type="checkbox"/> [00]8-sho...	8-shogaol	-141.383	-113.463	-1.89525
<input type="checkbox"/> [00]Ciprof...	Ciprofloxacin	-130.252	-66.231	-12.1567

Lampiran 3. Tabel Residu Asam Amino

A). Ikatan Hidrogen

Senyawa	Asam Amino	Jarak	Gugus Ligan
<i>Native Ligand</i>	Tyr 109	3,20	N No. 29
	Asp 73	2,88	N No. 26
	Gly 102	3,09	O No. 19
		3,23	O No. 20
	Gly 117	3,06	O No. 4
	Gly 119	2,89	O No. 3
	Asn 46	3,37	N No. 23
		2,98	O No. 11
	Lys 103	2,95	O No. 7
	Lys 337	2,80	O No. 2
	Leu 115	2,92	O No. 2
	His 116	3,19	O No. 2
Val 118	2,82	O No. 3	
<i>6-gingerol</i>	Gly 117	2,75	O No. 19
	Asn 46	3,11	O No. 20
	Tyr 109	2,40	O No. 20
		2,61	O No. 10
<i>8-gingerol</i>	Gly 117	2,78	O No. 21
	Gly 119	3,39	O No. 19
	Lys 103	2,91	O No. 12
	Tyr 109	3,36	O No. 12
		3,20	O No. 22
<i>10-gingerol</i>	Arg 76	3,26	O No. 23
	Ser 108	3,25	O No. 21
	Lys 103	3,08	O No. 24
	Tyr 109	2,60	O No. 14
		3,14	O No. 24
<i>6-shogaol</i>	Gly 117	3,37	O No. 17
	Gly 102	3,18	O No. 10
	His 116	3,10	O No. 19
	Leu 115	2,81	O No. 19
<i>8-shogaol</i>	His 116	3,12	O No. 21
<i>10-shogaol</i>	Leu 115	2,89	O No. 23
	His 116	3,17	O No. 23
	Gly 117	2,91	O No. 21
<i>Ciprofloxacin</i>	Gly 119	2,60	O No. 12
	Val 118	2,72	O No. 12
	Lys 337	3,31	O No. 11
	Leu 115	3,06	O No. 11

	His 116	2,98	O No. 11
--	---------	------	----------

B). Ikatan Sterik

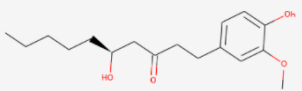
Senyawa	Asam Amino	Jarak	Gugus Ligan
<i>Native Ligand</i>	Asn 46	3,18	N No. 23
		2,96	O No. 7
	Glu 42	3,08	O No. 11
		3,68	O No. 1
<i>6-gingerol</i>	Lys 103	3,08	O No. 17
<i>8-gingerol</i>	Glu 50	3,11	C No. 8
	Tyr 109	2,58	C No. 4
<i>10-gingerol</i>	Gly 77	2,86	C No. 2
	Gly 117	3,08	C No. 10
		3,10	C No. 12
	Glu 50	3,18	O No. 14
	Ser 108	3,08	O No. 21
	Ile 78	3,10	C No. 0
	Lys 103	3,07	C No. 13
Tyr 109	3,12	C No. 2	
<i>6-shogaol</i>	Lys 103	3,08	O No. 17
	Gly 117	3,19	C No. 18
	Asp 73	3,04	C No. 9
<i>8-shogaol</i>	Lys 103	2,97	O No. 19
	Glu 50	2,99	C No. 6
<i>10-shogaol</i>	Gly 117	3,17	C No. 17
	Gly 102	3,16	C No. 1
	Glu 50	3,18	C No. 7
	Ile 94	3,11	O No. 14
	Tyr 109	2,83	C No. 6
	Asp 73	2,90	C No. 10
<i>Ciprofloxacin</i>	Asn 46	3,19	C No. 5
	Gly 101	2,88	C No. 18
	Gly 102	3,05	C No. 18
	Gly 117	2,92	C No. 22
		2,81	C No. 1
		3,19	C No. 2
	Leu 115	3,15	C No. 22
	Lys 103	2,55	C No. 21
Ile 94	2,58	C No. 17	

Lampiran 4. Hasil Uji Fisikokimia dan Toksisitas

A). 6-gingerol

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



SMILES

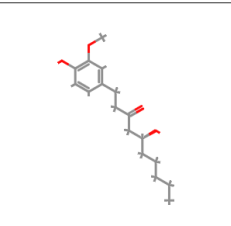
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	294.391
LogP	3.2338
#Rotatable Bonds	10
#Acceptors	4
#Donors	2
Surface Area	126.309

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.338	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.283	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.472	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	1.359	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	0.151	Numeric (log mM)

[Run another prediction](#)
[Back](#)

➤ Protox Online Tool



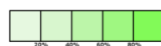
Predicted LD50: 250mg/kg

Predicted Toxicity Class: 3

1 2 3 4 5 6

Average similarity: 100%

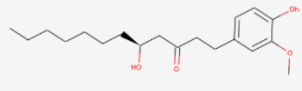
Prediction accuracy: 100%



B). 8-gingerol

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



SMILES

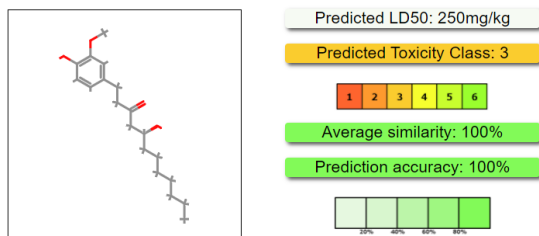
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	322.445
LogP	4.014
#Rotatable Bonds	12
#Acceptors	4
#Donors	2
Surface Area	139.039

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.165	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.34	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.612	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	1.36	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.354	Numeric (log mM)

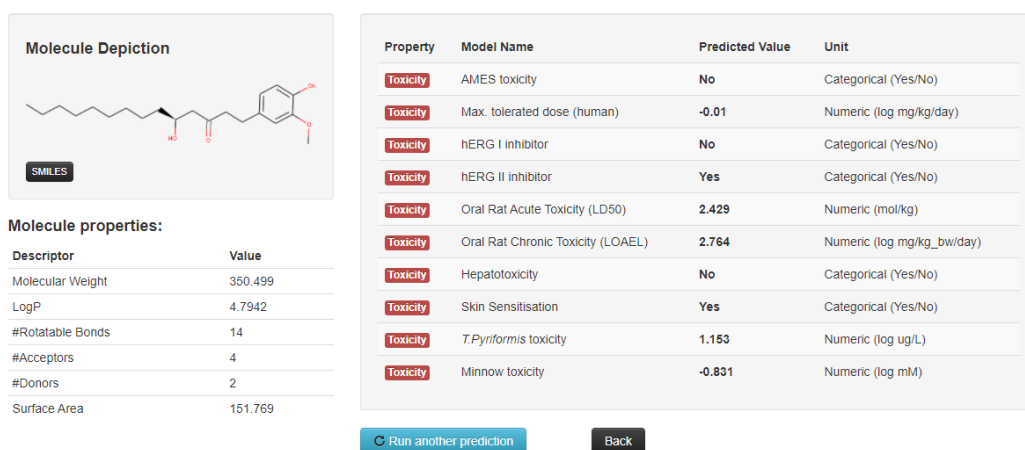
[Run another prediction](#)
[Back](#)

➤ Protox Online Tool

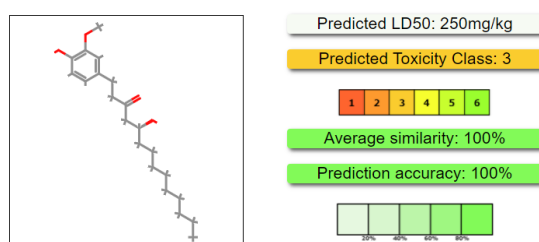


C). 10-gingerol

➤ pkCSM Online Tool



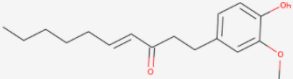
➤ Protox Online Tool



D). 6-shogaol

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



SMILES

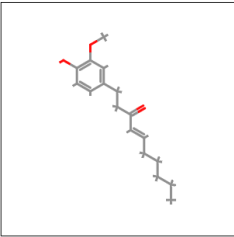
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	276.376
LogP	4.039
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	3
#Donors	1
Surface Area	120.825

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	1.03	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.845	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.693	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	2.078	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-0.742	Numeric (log mM)

Run another prediction Back

➤ Protox Online Tool




Predicted LD50: 687mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4

1 2 3 4 5 6

Average similarity: 100%

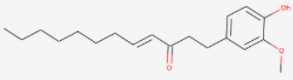
Prediction accuracy: 100%



E). 8-shogaol

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



SMILES

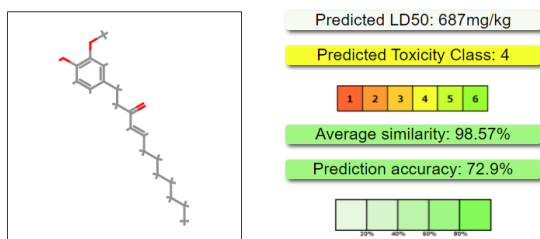
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	304.43
LogP	4.8192
#Rotatable Bonds	11
#Acceptors	3
#Donors	1
Surface Area	133.555

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.949	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.838	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.844	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	1.893	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.213	Numeric (log mM)

Run another prediction Back

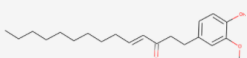
➤ Protox Online Tool



F). 10-shogaol

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



[SMILES](#)

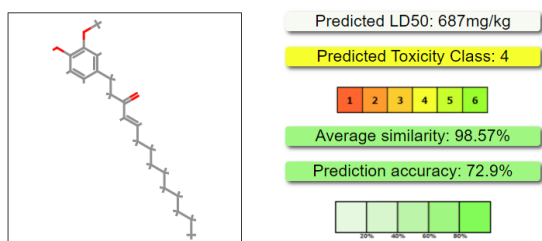
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	332.484
LogP	5.5994
#Rotatable Bonds	13
#Acceptors	3
#Donors	1
Surface Area	146.285

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.819	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.831	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.997	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	1.47	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.718	Numeric (log mM)

[Run another prediction](#) [Back](#)

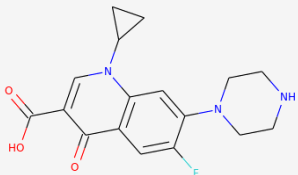
➤ Protox Online Tool



G). Ciprofloxacin

➤ pkCSM Online Tool

Molecule Depiction



SMILES

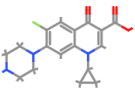
Molecule properties:

Descriptor	Value
Molecular Weight	331.347
LogP	1.5833
#Rotatable Bonds	3
#Acceptors	5
#Donors	2
Surface Area	137.043

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.658	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	hERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	hERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.556	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.07	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	0.32	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.226	Numeric (log mM)

Run another prediction Back

➤ Protox Online Tool



Predicted LD50: 2000mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4

1 2 3 4 5 6

Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%

30% 40% 60% 80%

Lampiran 5. Hasil Uji Normalitas Shapiro-Wilk Rerank Score Senyawa Uji pada Reseptor 6J90

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Senyawa	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerank Score	6-gingerol	.345	3	.	.839	3	.211
	8-gingerol	.221	3	.	.986	3	.775
	10-gingerol	.294	3	.	.920	3	.454
	6-shogaol	.361	3	.	.807	3	.131
	8-shogaol	.369	3	.	.789	3	.088
	10-shogaol	.338	3	.	.852	3	.246
	Ciprofloxacin	.194	3	.	.997	3	.888

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 6. Hasil Uji Homogenitas dan Independent Sample T-Test Rerank Score Senyawa Uji pada Reseptor 6J90

T-Test 6-gingerol dengan Obat Perbandingan Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	6-gingerol	3	-76199.33	56798.801	32792.803
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	7.090	.056	.139	4	.896	4710.667	33950.082	-89549.871	98971.204
	Equal variances not assumed			.139	2.286	.901	4710.667	33950.082	-125184.027	134605.360

T-Test 8-gingerol dengan Obat Pembanding Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	8-gingerol	3	-101870.67	7267.408	4195.840
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	1.063	.361	-2.152	4	.098	-20960.667	9738.848	-48000.045	6078.711
	Equal variances not assumed			-2.152	2.867	.125	-20960.667	9738.848	-52785.620	10864.287

T-Test 10-gingerol dengan Obat Pembanding Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	10-gingerol	3	-107974.00	6011.124	3470.524
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	1.470	.292	-2.864	4	.046	-27064.000	9449.055	-53298.781	-829.219
	Equal variances not assumed			-2.864	2.609	.076	-27064.000	9449.055	-59853.099	5725.099

T-Test 6-shogaol dengan Obat Pembanding Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	6-shogaol	3	-74439.33	55595.722	32098.205
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	7.353	.053	.194	4	.855	6470.667	33279.646	-85928.444	98869.778
	Equal variances not assumed			.194	2.298	.862	6470.667	33279.646	-120309.576	133250.909

T-Test 8-shogaol dengan Obat Pembanding Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	8-shogaol	3	-108960.33	3903.576	2253.731
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	2.434	.194	-3.092	4	.037	-28050.333	9073.004	-53241.030	-2859.637
	Equal variances not assumed			-3.092	2.262	.078	-28050.333	9073.004	-63061.084	6960.417

T-Test 10-shogaol dengan Obat Perbandingan Ciprofloxacin

Group Statistics

	Senyawa	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Rerank Score	10-shogaol	3	-113822.33	5514.430	3183.758
	Ciprofloxacin	3	-80910.00	15222.361	8788.634

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerank Score	Equal variances assumed	1.660	.267	-3.521	4	.024	-32912.333	9347.535	-58865.251	-6959.416
	Equal variances not assumed			-3.521	2.516	.051	-32912.333	9347.535	-66174.648	349.981