

Kajian Dari Senyawa Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Interaksi Aktif sebagai Analgetik-Antiinflamasi Secara *in Silico*

Hesti Monikasari¹, Richa Mardianingrum², Kamiel Roesman Bachtiar³
Program Studi Farmasi - Tasikmalaya - Universitas Perjuangan Tasikmalaya^{1, 2, 3}

ABSTRAK

Nyeri merupakan suatu bentuk ketidaknyamanan baik secara sensori ataupun emosional yang berhubungan dengan adanya resiko atau kerusakan pada jaringan tubuh, hal ini dapat timbul ketika jaringan sedang mengalami kerusakan. Klasifikasi nyeri secara umum dibagi menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Pengobatan yang sering digunakan untuk nyeri akut (analgetik-antiinflamasi) yaitu ibuprofen. Namun, ibuprofen jika dikonsumsi dalam jangka panjang dapat menimbulkan beberapa efek samping bagi tubuh. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mencari kandidat bahan obat dari 96 senyawa yang terdapat pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) sebagai analgetik-antiinflamasi. Metode penelitian ini menggunakan metode eksperimental secara *in silico* yang meliputi *molecular docking* dan *molecular dynamic*. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa UBP20 (Tetrasiklin) memiliki toksisitas yang lebih baik daripada ibuprofen, serta menghasilkan interaksi yang dapat distabilkan oleh asam amino ARG120 dan TYR355. Berdasarkan hasil *molecular dynamic*, senyawa UBP20 memiliki nilai RMSD $\pm 2,32$ Å dan nilai ΔG_{TOTAL} -24,27 kkal/mol. Sedangkan Ibuprofen memiliki nilai RMSD $\pm 2,46$ Å dan ΔG_{TOTAL} -35,21 kkal/mol. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa UBPP20 memiliki interaksi yang stabil terhadap reseptor 1EQG yang dapat digunakan sebagai calon kandidat obat analgetik-antiinflamasi, akan tetapi belum memiliki nilai ΔG_{TOTAL} yang lebih rendah daripada Ibuprofen (obat pembandingan).

Kata Kunci: 1EQG, Analgetik-Antiinflamasi, Ibuprofen, *In Silico*, Umbi Bawang Putih

Coresponden **Author:**

Richa Mardianingrum 

richamardianingrum@unper.ac.id 

***Study of Garlic Bulb Compound (*Allium sativum L.*) on
Active Interaction as Analgetic-Anti-Inflammatory
in Silico***

Hesti Monikasari¹, Richa Mardianingrum², Kamiel Roesman Bachtiar³
Program Studi Farmasi - Tasikmalaya - Universitas Perjuangan Tasikmalaya^{1, 2, 3}

ABSTRACT

Pain is a form of emotional sensory discomfort associated with risk or damage to body tissues, this can arise when tissues are being damaged. The classification of pain is generally divided into two, namely acute pain and chronic pain. The treatment often used for acute pain (analgetic-anti-inflammatory) is ibuprofen. However, ibuprofen if consumed in the long term can cause some side effects for the body. The purpose of this study was to find candidates for medicinal ingredients from 96 compounds found in garlic bulbs (*Allium sativum L.*) as analgetic-anti-inflammatory. This research method uses experimental methods in silico which include molecular docking and molecular dynamics. The results of this study show that UBPP20 compounds (tetracycline) have better toxicity than ibuprofen, as well as produce interactions that can be stabilized by the amino acids ARG120 and TYR355. Based on molecular dynamic results, UBPP20 compounds have RMSD values of $\pm 2.32 \text{ \AA}$ and ΔG_{TOTAL} values of -24.27 kcal/mol . While Ibuprofen has an RMSD value of $\pm 2.46 \text{ \AA}$ and ΔG_{TOTAL} -35.21 kcal/mol . So it can be concluded that UBPP20 compounds have stable interactions with IEQG receptors that can be used as candidates for analgetic-anti-inflammatory drugs, but do not yet have a lower ΔG_{TOTAL} value than Ibuprofen (comparison drug).

Keywords: IEQG, Analgetic-Anti-inflammatory, Ibuprofen, In Silico, Garlic Bulb

Corresponden **Author:**

Richa Mardianingrum 

richamardianingrum@unper.ac.id 

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Istilah nyeri merupakan suatu bentuk ketidaknyamanan baik secara sensori maupun emosional yang berhubungan terhadap resiko atau kerusakan pada jaringan tubuh, hal ini dapat timbul ketika jaringan sedang mengalami kerusakan. Klasifikasi nyeri secara umum dibagi menjadi dua bagian, yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut adalah nyeri yang timbul mendadak namun cepat menghilang, yang tidak melebihi 6 bulan dan di tandai adanya peningkatan tegangan otot. Nyeri kronis merupakan nyeri yang timbul secara perlahan – lahan, biasanya berlangsung dalam waktu cukup lama, yaitu lebih dari 6 bulan.

Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan pada tahun 2022 melaporkan bahwa penelitian di Amerika sebanyak 86,6 juta orang dewasa mengalami nyeri akut setiap hari, sementara itu sebanyak 25,5 juta mengalami nyeri kronis. Prevalensi nyeri kronis pada populasi China melebihi 30% (Yongjun *et al.*, 2020). Berdasarkan data *China Pain Health Index* (CPHI) pada tahun 2020 prevalensi nyeri kronis yang paling parah di Heilongjiang (2,46), Chongqing (5,03), Guizhou (5,34), Sichuan (5,38), dan Fujian (5,56) (Jiang *et al.*, 2022). Menurut (Riskesdas, 2018) jumlah penderita *rheumatoid arthritis* di Indonesia mencapai 7,30% jiwa. Sedangkan prevalensi yang terjadi di Jawa Tengah mencapai 6,78% jiwa.

Pengobatan yang sering digunakan untuk nyeri akut (analgetik-antiinflamasi) adalah Ibuprofen yang merupakan golongan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*). Ibuprofen memberikan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik yang bekerja cepat dalam dosis terapinya. Selain itu, Ibuprofen dapat menimbulkan efek samping, salah satunya yaitu induksi *gastroulcerative* yang disertai dengan timbulnya anemia sekunder akibat pendarahan pada saluran cerna hingga terjadi perforasi gastrointestinal (Vita Febrianti & Wahyuningsih, 2013).

Dengan adanya efek samping tersebut, maka masyarakat sudah mulai menggunakan tanaman herbal, salah satunya menggunakan bawang putih (*Allium sativum* L.) untuk meminimalisir efek samping yang terjadi terhadap tubuh. Bawang putih mengandung minyak atsiri berupa sulfur organik diantaranya *diallyl disulphide*, *diallyl trisulphide* dan *methylallyl trisulphate* (Puspa Dewi *et al.*, 2020).

Secara empiris umbi bawang putih merupakan bumbu yang sangat populer di Asia dan penggunaannya sangat besar. Selain digunakan sebagai bumbu, bawang putih juga berkhasiat sebagai obat (Srihari *et al.*, 2006). Berdasarkan observasi yang telah dilakukan di wilayah Kabupaten Tasikmalaya, tepatnya di Kampung Naga Desa Neglasari Kecamatan Salawu banyak masyarakat yang menggunakan umbi bawang putih sebagai obat untuk mengobati berbagai penyakit. Manfaat umbi bawang putih diantaranya sebagai antiinflamasi, *antibacterial*, penyembuhan luka, analgesik, antihipertensi, antibiotik, stimulant, ekspektoran, dan lain-lain. Selain itu juga terkandung berbagai macam vitamin dan mineral dalam bawang putih serta elemen penting lainnya (Lawal *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan secara *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bawang putih memiliki aktivitas analgesik. Toksisitas akut LD₅₀ dari bubuk umbi bawang putih, ekstrak air umbi bawang putih, dan ekstrak etanol umbi bawang putih tidak ditemukan adanya kematian tikus sampai dengan dosis 5g/kg berat badan (Jill & SV, 2016).

Dengan adanya potensi dari umbi bawang putih terhadap aktivitas analgetik-antiinflamasi, maka perlu diteliti lebih lanjut tentang senyawa yang berpotensi sebagai analgetik-antiinflamasi, pendekatan ini dilakukan secara studi *in-silico* (Hong *et al.*, 2017). *Molecular docking* dikenal sebagai metode komputasi untuk mempelajari aktivitas-struktur, data farmakodinamik (misalnya; potensi, afinitas, selektivitas). Selain itu metode komputasi ini dapat memprediksi sifat farmakokinetik meliputi Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (Ferreira *et al.*, 2015).

B. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa dalam umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) telah memenuhi persyaratan toksisitas, farmakokinetik dan *Lipinski's Rule of Five* secara *in silico*?
2. Bagaimana interaksi yang terjadi antara senyawa pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap reseptor analgetik-antiinflamasi dibandingkan ibuprofen secara *in silico*?
3. Apa senyawa yang sangat berpotensi sebagai analgetik-antiinflamasi pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui senyawa pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) yang telah memenuhi persyaratan toksisitas, farmakokinetik dan *Lipinski's Rule of Five* secara *in silico*.
2. Mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap reseptor analgetik-antiinflamasi dibandingkan ibuprofen secara *in silico*.

- Mengetahui senyawa yang sangat berpotensi sebagai analgetik-antiinflamasi pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.)

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menginformasikan manfaat dari bawang putih sebagai analgetik-antiinflamasi, sehingga dapat digunakan untuk penelitian lainnya atau penelitian di laboratorium.

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu menggunakan metode experimental secara *in silico*. Proses eksperimen ini dilakukan dengan penelitian uji aktivitas analgetik-antiinflamasi terhadap umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) menggunakan metode dinamika molekuler secara *in silico*.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium kimia prodi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perjuangan dan dimulai pada bulan Maret 2023 hingga Juni 2023.

C. Alat dan Bahan

- Alat-alat yang digunakan yaitu:

Personal Computer Processor Intel(R) Core(TM) i3-1115G4 @ 3.00GHz 3.00 GHz, RAM 8,00 GB Operating system Windows 11. Pada proses dinamika molekuler menggunakan (Personal Computer) dengan system operasi linux Ubuntu 12.04 LTS 64-bit, processor Pentium ® Dual-Core CPU E660 @ 3.06 Ghz, 2408 Mb of RAM. Sedangkan software yang digunakan yaitu Microsoft office excel 2021, Microsoft office word 2021, Molegro Molecular Viewer, Chem Draw Ultra 8.0, Amber 16, Autodock, PyRx 0.9.8., dan Discovery studio. Selain beberapa software diatas, terdapat juga webserver seperti RCSB PDB, PDBsum, DrugBank, Lipinski Rule of Five, PreADMET, PubChem.

- Bahan-bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur senyawa yang terkandung dari umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diperoleh dari web KNApSACk (<http://www.knapsackfamily.com/jamu/top.php>) sebanyak 96 senyawa terhadap reseptor analgetik-antiinflamasi yang telah diunduh dari Protein data Bank menggunakan kode PDB ID : 1EQG.

HASIL DAN PEMBAHASAN

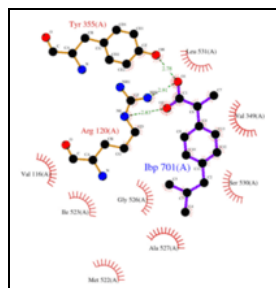
A. Analisis dan Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan adalah reseptor analgetik-antiinflamasi dengan kode PDB 1EQG (Selinsky *et al.*, 2001). Reseptor ini diunduh dari situs (<http://www.rcsb.org>). Struktur *prostaglandin H2 synthase-1* yang diperoleh dari *sheep seminal vesicle* dengan resolusi 2,60 Å. Reseptor ini memiliki ligan alami IBP (Ibuprofen) yang berikatan dengan 552 residu asam amino. Struktur protein reseptor 1EQG dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Plot Ramachandran PDB 1EQG

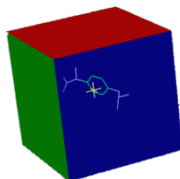
Dari hasil analisis dapat dilihat bahwa reseptor 1EQG memiliki sisi aktif dari ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan asam amino yaitu Tyr355 dan Arg120. Sedangkan interaksi hidrofobiknya yaitu Val116, Ile523, Gly526, Met522, Ala527, Ser530, Val349 dan Leu531. Interaksi antara sisi aktif ikatan reseptor dapat dilihat pada Gambar 2.



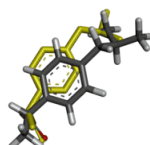
Gambar 2. Interaksi Sisi Ikatan Reseptor 1EQG

B. Validasi Reseptor

Metode validasi *docking* dapat dikatakan baik jika memiliki nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$ (Ruswanto *et al.*, 2020). *Overlay pose* ligan alami dengan ligan hasil *redocking* dan posisi ligan dalam *grid box* dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Posisi ligan dalam *Grid Box*



■ Ligan alami
■ Ligan hasil *re-docking*

Gambar 4. Bentuk *Overlay* ligan alami

Berdasarkan Gambar 3 dan Gambar 4 menunjukkan kemiripan pose antara ligan alami dan ligan hasil *re-docking* dengan menggunakan program *Autodock 1.5.6*. Semakin tinggi kemiripan pose ligan hasil *re-docking* terhadap ligan alami akan menunjukkan tingkat akurasi yang tinggi maka nilai RMSD akan semakin kecil.

Tabel 1. Pengaturan *Grid Box* dan Hasil Validasi *Docking*

Kode PDB	Center Grid Box	Box Dimensi on	Space	RMSD (\AA)	Binding Affinity (kcal/mol)
1EQG	x = 26,643 y = 33,106 z = 200,231	x = 40 y = 40 z = 40	0,375	0,95	-7,57

Berdasarkan Tabel 1. validasi *docking* memenuhi persyaratan yaitu dengan nilai RMSD 0,95 \AA , sehingga *box dimension* dan koordinat *grid box* (x,y,z) dapat digunakan sebagai acuan dalam melakukan proses *virtual screening* menggunakan program *PyRx 0.9.8*. Berdasarkan validasi reseptor (*re-docking*) terdapat beberapa ikatan hidrogen, dimana semakin banyak ikatan hidrogen maka interaksi ligan dengan residu asam amino akan semakin baik dan stabil.

C. Preparasi Ligan

Sebanyak 96 senyawa yang terkandung dari umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diperoleh dari web *KNAPSAcK* dilakukan optimasi dengan protonasi menggunakan pH dalam darah (7,4). Selain itu juga dilakukan konformasi agar didapatkan posisi molekul yang paling stabil untuk dapat berikatan dengan sisi aktif reseptor agar mendapatkan energi potensial yang rendah, kemudian torsinya diatur agar kinerja dan waktu yang diperlukan untuk proses *docking* dapat berkurang (Rachmania *et al.*, 2015). Hasil preparasi senyawa uji dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Preparasi Senyawa Uji

No.	Nama Senyawa	Senyawa Protonasi	Senyawa Konformasi
1.	Ibuprofen		
2.	UBP1		
3.	UBP2		
4.	UBP3		
5.	UBP4		
6.	UBP5		
7.	UBP6		
8.	UBP7		
9.	UBP8		
10.	UBP9		
11.	UBP10		
12.	UBP11		
13.	UBP12		

14.	UBP13		
15.	UBP14		
16.	UBP15		
17.	UBP16		
18.	UBP17		
19.	UBP18		
20.	UBP19		
21.	UBP20		

Sumber: Data Primer 2023

A. Uji Toksisitas dan ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi)

Skrining Toksisitas dan ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dilakukan melalui *webservice PreADMET*. Program ini dapat diakses melalui *website* (<http://preadmet.bmdrc.org/>). Parameter yang digunakan untuk uji toksisitas ini adalah *Amest Test*, *Carcinogenity (Mouse)* dan *Carcinogenity (Rat)*. Sedangkan parameter yang digunakan untuk skrining farmakokinetik diantaranya *Human colon adenocarcinoma (Caco-2)*, *Human Intestinal Absorption (HIA)*, *Plasma Protein Binding (PPB)*. Hasil skrining uji toksisitas dan farmakokinetik (ADME) dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil skrining uji toksisitas dan farmakokinetik senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum L.*)

Senyawa	Toksisitas			ADME		
	<i>Amest Test</i>	<i>Carcino Mouse</i>	<i>Car cino Rat</i>	<i>Caco-2</i>	<i>HIA</i>	<i>PPB</i>
Ibuprofen	<i>mutagen</i>	-	-	21,20	98,38	88,24
UBP1	<i>non-mutagen</i>	-	-	20,31	88,13	8,04
UBP2	<i>non-mutagen</i>	-	-	0,65	66,7	100
UBP3	<i>non-mutagen</i>	-	-	6,48	23,82	58,33
UBP4	<i>non-mutagen</i>	-	-	10,52	87,31	100
UBP5	<i>non-mutagen</i>	-	-	58,09	81,89	50,28
UBP6	<i>non-mutagen</i>	-	-	54,86	94,39	100
UBP7	<i>non-mutagen</i>	-	-	0,4	73,04	8,94
UBP8	<i>non-mutagen</i>	-	-	17,88	27,94	74,45
UBP9	<i>non-mutagen</i>	-	-	26,61	100	100
UBP10	<i>non-mutagen</i>	-	-	9,43	3,52	66,76
UBP11	<i>non-mutagen</i>	-	-	8,64	7,66	53,77
UBP12	<i>non-mutagen</i>	-	-	6,65	81,97	11,67
UBP13	<i>non-mutagen</i>	-	-	53,09	92,15	73,85
UBP14	<i>non-mutagen</i>	-	-	20,41	70,16	1,57
UBP15	<i>non-mutagen</i>	-	-	11,14	88,41	70,87
UBP16	<i>non-mutagen</i>	-	-	22,23	91,38	6,81
UBP17	<i>non-mutagen</i>	-	-	21,71	97,35	0
UBP18	<i>non-mutagen</i>	-	-	2,83	57,11	13,98
UBP19	<i>non-mutagen</i>	-	-	20,31	88,13	8,04
UBP20	<i>non-mutagen</i>	-	-	19,27	35,21	33,20

Sumber: Data Primer 2023

Keterangan:

Caco-2 <4 permeabilitas rendah, 4-70 permeabilitas sedang, >70 permeabilitas tinggi. *HIA* 0-20% absorpsi rendah, 20-70% absorpsi sedang, 70-100% absorpsi tinggi. *PPB* <90% ikatan lemah, >90% ikatan kuat.

Berdasarkan skrining toksisitas pada senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum L.*) yang berjumlah sebanyak 96 senyawa, hanya 20 senyawa yang dinyatakan lolos terhadap kriteria uji toksisitas yang tidak dapat menyebabkan karsinogen terhadap tikus atau mencit serta mutagen. Berdasarkan hasil uji dapat dilihat bahwa hampir semua senyawa pada bawang putih memiliki nilai permeabilitas sedang, kecuali senyawa UBP2, UBP7 dan UBP18 yang memiliki nilai permeabilitas rendah (<4 nm/detik). Hal ini menunjukkan kemampuan senyawa pada umbi bawang putih untuk menembus barrier antar sel epitel usus. Untuk parameter *HIA* terdapat dua senyawa yang memiliki kemampuan absorpsi rendah (0-20%) yaitu senyawa UBP10 dan UBP11. Terdapat lima senyawa yang memiliki kemampuan absorpsi sedang (20-70%) yaitu senyawa UBP2, UBP3, UBP8, UBP18 dan UBP20 serta sisanya sebanyak 14 senyawa memiliki kemampuan absorpsi tinggi atau kemampuan absorpsi yang baik yaitu pada rentang 70-100%. Nilai absorpsi ini menunjukkan persentase penyerapan obat di dalam usus manusia. Sedangkan pada parameter *PPB*, hampir semua senyawa memiliki nilai ikatan lemah (kurang dari 90%) kecuali senyawa UBP2, UBP4, UBP6 dan UBP9 yang memiliki nilai ikatan kuat (lebih dari 90%) pada protein plasma. Obat yang terikat dengan protein plasma bersifat inaktif, hanya obat bebas dan tidak terikat yang dapat bekerja pada target sehingga dapat menghasilkan respon biologis serta dapat masuk ke dalam proses eliminasi. Sehingga dapat disimpulkan sebanyak 11 senyawa yang dinyatakan lolos memenuhi kriteria persyaratan toksisitas (*non-mutagen*) serta persyaratan farmakokinetik (*Caco-2* nilai tinggi, *HIA* nilai tinggi dan *PPB* nilai rendah) pada senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum L.*). Senyawa-senyawa tersebut selanjutnya dilakukan skrining farmakodinamik pada *Lipinski Rule's of Five*.

B. Pengujian *Lipinski Rule's of Five (Drug Scan)*

Senyawa terlebih dahulu dibuat dalam bentuk MDL *molfile (mol)* dan dalam bentuk *Protein Data Bank (PDB)* dengan menyalin senyawa dari perangkat lunak *ChemDraw* ke perangkat lunak *Marvin Sketch* lalu diklik *Save As* dan dipilih format MDL *molfile (.mol)*. Selanjutnya diklik *toolbar* struktur, diklik *clean 3D*, diklik *struktur*, lalu diklik *add* dan *add explicit*, *hidrogen* dan kemudian simpan dalam format *Protein Data Bank (PDB)*. File PDB dimasukkan ke *website*

(<http://www.scfbioitd.rcs.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>.) Lalu dilakukan *submit* dan akan muncul hasil beberapa parameter seperti *hydrogen bond donor*, *hydrogen bond acceptors*, massa, *Molar Refractivity* dan *logP* (Masriany *et al.*, 2022). Hasil pengujian *Lipinski* ini dapat dilihat pada Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Hasil Uji Drug Scan menurut aturan *Lipinski Rule's of Five*

Senyawa	<i>Lipinski Rule's of Five</i>				
	<i>Molecular Weight (<500 g/mol)</i>	<i>Hydrogen Bond Donor (<5)</i>	<i>Hydrogen Bond Acceptors (<10)</i>	<i>Log P (<5)</i>	<i>Molar Refractivity (40-130)</i>
Ibuprofen	206	1	2	3,07	61,03
UBP1	138	0	3	-2,70	28,05
UBP5	126	0	0	5,63	76,56
UBP8	484,50	2	11	0	114,37
UBP9	222	1	1	4,31	74,01
UBP10	610	1	15	0,91	146,92
UBP12	161	0	3	6,20	115,97
UBP13	122	0	0	0,41	56,26
UBP15	149	0	0	4,99	76,75
UBP18	193	0	3	-3,77	53,27
UBP19	138	0	3	-2,70	28,05
UBP20	444	5	9	-1,10	114,02

Sumber: Data Primer 2023

Keterangan:

 Tidak memenuhi syarat

 Memenuhi syarat

Berdasarkan pengujian maka dapat dinyatakan bahwa senyawa ibuprofen serta beberapa senyawa dari umbi bawang putih memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga berpotensi dapat diberikan secara oral, sedangkan beberapa senyawa diantaranya yaitu senyawa UBP25 dan UBP47 tidak memenuhi kriteria aturan *Lipinski's Rule of Five*. Sehingga dari beberapa skrining yang telah dilakukan, senyawa yang telah lolos skrining toksisitas, farmakokinetik dan *Lipinski Rule's of Five* yaitu sebanyak 9 senyawa, selanjutnya dilakukan *virtual screening* menggunakan perangkat lunak *PyRx*.

C. *Molecular Docking* dan *Virtual Screening*

Molecular docking bertujuan untuk melihat interaksi antara ligan pada umbi bawang putih dengan reseptor targetnya yaitu 1EQG melalui perangkat lunak *Autodock 4.2* yang telah divalidasi. Setelah divalidasi, kemudian dilakukan *virtual screening* untuk menyeleksi senyawa umbi bawang putih yang memiliki interaksi paling stabil dengan reseptor target dengan melihat nilai *binding energy* (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (K_i) menggunakan bantuan program *PyRx 0.9.8*. Sebanyak 96 senyawa umbi bawang putih diunduh dari *website* (<http://pubchem.ncbi.nih.gov>), kemudian senyawa dilakukan skrining dengan menggunakan program *PyRx 0.9.8*. Hasil *virtual screening* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil *Virtual Screening* dan Visualisasi dengan *Docking Score* Terbaik

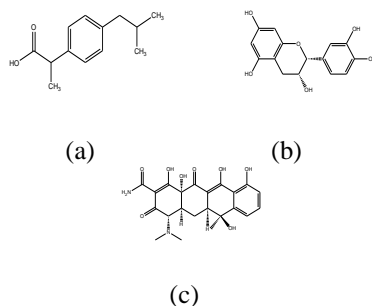
Senyawa	ΔG (kkal/mol)	KI (μM)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Ibuprofen	-7,22	5,06	Tyr355, arg120.	Ala527, Leu384, Trp387, Phe518, Val340, Met522, Ile523, Leu359, Gly526, Phe381, Leu352, Leu531, Val116, Ser353, Ser530.
UBP1	-5,31	115,31	Trp545, Asp362, Lys560.	Glu364, Pro363, Phe361, Lys342.
UBP5	-3,88	1420	Asn410, Gly293.	Phe292, Met413, Leu414, Thr411, Pro296, Leu294, Phe409, Tyr275, Leu295, Met299.
UBP9	-6,43	19,2	Asn382.	Met391, His388, Leu390, Ala199, Gln203, Ala202, His386, His207, Phe210, Trp387, Tyr385, Thr206.
UBP12	-4,09	1000	Asp362, Glu364.	Lys360, Asp110, Phe361, Lys342, Pro363, Lys560, Trp545.
UBP13	-3,98	1200	Thr206, Tyr385.	Ala199, Gln203, Ala202, His207, His386, His388, Trp387, Leu390.
UBP15	-4,29	716,66	Trp387, Tyr385, Thr206.	His207, His388, His386, Ala199, Met391, Gln203, Leu390, Ala202.
UBP18	-4,31	692,95	Cys41, Gln44, Glu465.	Leu152, Lys468, Arg469, Gln42, His43, Tyr39, Gly45, Gln461, Cys47.
UBP19	-5,44	102,88	Asp362, Lys560, Lys342.	Glu364, Trp545, Pro363, Phe361, Thr561.
UBP20	-7,15	5,79	Arg49, Asn34, Cys47.	Cys36, Pro153, Asp135, Pro156, Ser154, Val155, Cys37, Tyr39, Gln461, Tyr130, Ile46, Val48, Tyr136.

Sumber: Data Primer 2023

Keterangan:

Residu asam amino yang dicetak tebal merupakan residu asam amino yang berikatan juga dengan Ibuprofen (IBP).

Berdasarkan pengujian diketahui dari 9 senyawa pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.), senyawa dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan Ki terbaik berturut-turut yaitu Ibuprofen, senyawa UB2 dan senyawa UB20 sebesar (-7,22 kkal/mol; 5,06 μM), (-8,00 kkal/mol; 1,36 μM) dan (-7,15 kkal/mol; 5,79 μM), sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa UB2 memiliki ikatan yang paling stabil terhadap reseptor analgetik-antiinflamasi. Struktur tiga senyawa dengan nilai *virtual screening* terbaik dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur senyawa dengan nilai *virtual screening* terbaik Ibuprofen (a), Senyawa UB2 (b), Senyawa UB20 (c)

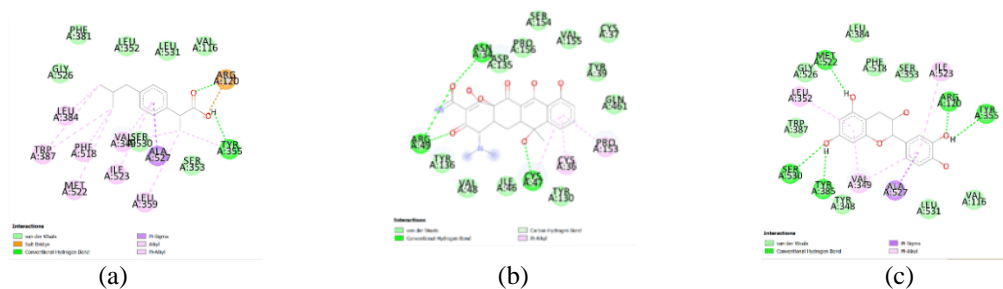
D. Analisis Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi dilakukan terhadap tiga senyawa terpilih yang mempunyai nilai virtual screening terbaik yaitu Ibuprofen, senyawa UB2 dan senyawa UB20 untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino dari reseptor. Visualisasi secara 2D dan 3D ini dilakukan menggunakan bantuan program

BIOVIA discovery studio 2017. Tampilan secara 2D bertujuan untuk memudahkan melihat interaksi dan jenis ikatan kimia yang terbentuk antara ligan dan reseptor.

Berdasarkan Tabel 5. dapat dilihat senyawa Ibuprofen mempunyai dua ikatan hidrogen yang berikatan dengan **Tyr355** dan **Arg120**, senyawa UBP2 mempunyai lima ikatan hidrogen yang berikatan dengan **Arg120**, **Tyr355**, Tyr385, Ser530, Met522, UBP20 mempunyai tiga ikatan hidrogen yang berikatan dengan Arg49, Asn34, Cys47. senyawa UBP2 mempunyai persamaan ikatan hidrogen dengan Ibuprofen yang terikat pada **Tyr355** dan **Arg120**. Arginin berperan untuk menghilangkan efek bahaya kardiovaskular dalam tubuh (Kirkby *et al.*, 2016). Sedangkan tirosin berfungsi untuk mengurangi stres, anti depresi, detoksifikasi obat, dan kokain (Desra *et al.*, 2020). Dari persamaan interaksi residu asam amino dari senyawa UBP2 dan senyawa UBP20 dengan senyawa pembanding (Ibuprofen) dapat diprediksi bahwa kedua senyawa tersebut memiliki aktivitas yang sama dan banyaknya interaksi terhadap residu asam amino dapat mempengaruhi energi ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor 1EQG.

Dari persamaan interaksi residu asam amino dari senyawa UBP2 dan senyawa UBP20 dengan senyawa pembanding (Ibuprofen) dapat diprediksi bahwa kedua senyawa tersebut memiliki aktivitas yang sama dan banyaknya interaksi terhadap residu asam amino dapat mempengaruhi energi ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor 1EQG. Visualisasi interaksi ligan terhadap reseptor 1EQG dapat dilihat pada Gambar berikut.



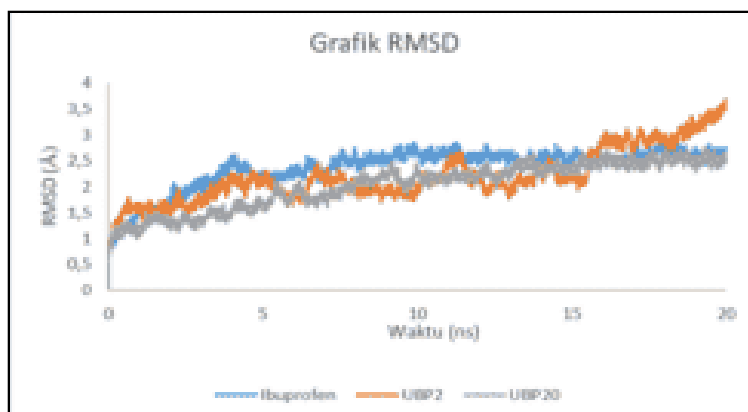
Gambar 6. Interaksi terhadap Reseptor 1EQG
Ibuprofen (a), Senyawa UBP2 (b),
Senyawa UBP20 (c)

E. Simulasi *Molecular Dynamic*

Simulasi *molecular dynamic* dilakukan menggunakan bantuan program *AMBER16* terhadap senyawa pada umbi bawang putih dengan nilai *virtual screening* terbaik yaitu senyawa UBP2 dan senyawa UBP20 dibandingkan dengan Ibuprofen (IBP) yang berperan sebagai obat pembanding sekaligus ligan alami dari reseptor 1EQG. Preparasi ligan dan protein dilakukan menggunakan program *BIOVIA discovery studio* yang kemudian ditambahkan hidrogen. Selanjutnya dilakukan parameterisasi menggunakan modul *antechamber*, ligan yang telah dipreparasi diberi muatan -2 dilanjutkan dengan persiapan topologi koordinat kompleks dari ligan dan protein menggunakan modul *tLeap*. Medan gaya *general amber force field (GAFF)* berfungsi untuk pembuatan topologi pada ligan dan medan gaya *ff14SB* digunakan pada protein. Minimalisasi energi bertujuan untuk mencegah terjadinya tumbukan antar atom saat penambahan serta pemutusan ikatan hidrogen pada sistem, proses ini dilakukan sebanyak 3 kali pada suhu 0 – 310 °K dengan kenaikan bertahap setiap 100 °K. Selanjutnya dilakukan equilibrasi sebanyak 6 kali yang bertujuan untuk membuat volume, tekanan dan temperature yang stabil pada sistem. Tahap terakhir yaitu produksi simulasi *molecular dynamic* yang dilakukan selama 20 ns (*nano second*). *Output* dari *molecular dynamic* yaitu *Root Mean Square Deviation (RMSD)*, *Root Mean Square Fluctuation (RMSF)* dan *Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area (MM-GBSA)* (Mardianingrum *et al.*, 2021).

1. *Root Mean Square Deviation (RMSD)*

Nilai RMSD Senyawa Ibuprofen, Senyawa UBP2 dan Senyawa UBP20 ditunjukkan pada Gambar 7.

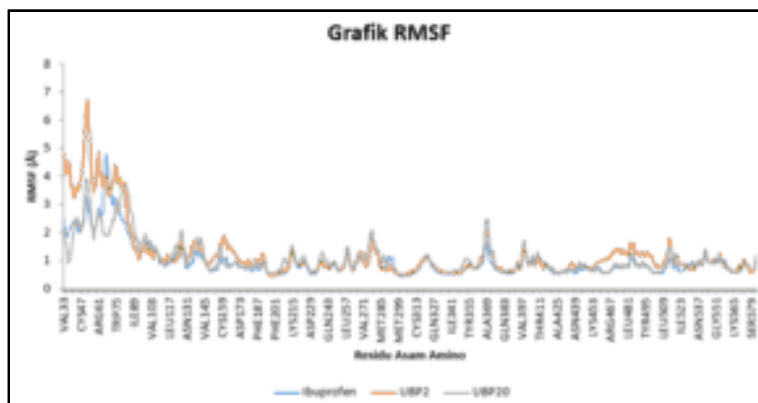


Gambar 7. Nilai RMSD pada Simulasi Senyawa Ibuprofen, Senyawa UBP2 dan Senyawa UBP20

Hasil nilai RMSD pada senyawa Ibuprofen (senyawa pembanding) terhadap reseptor mencapai kestabilan pada waktu 15 ns dengan nilai RMSD $\pm 2,46 \text{ \AA}$, senyawa UBP2 terhadap reseptor mencapai kestabilan pada waktu 1 ns, namun pada waktu 2 ns menjadi tidak stabil lagi dengan nilai RMSD $\pm 1,55 \text{ \AA}$, dan senyawa UBP20 terhadap reseptor mencapai kestabilan pada waktu 13 ns dengan nilai RMSD $\pm 2,32 \text{ \AA}$. Berdasarkan hasil analisis nilai RMSD dari ketiga senyawa tersebut, senyawa UBP20 memiliki interaksi yang stabil dibandingkan dengan senyawa Ibuprofen dan senyawa UBP2 karena kestabilan dari senyawa tersebut cenderung konstan.

2. *Root Mean Square Fluctuation (RMSF)*

Nilai RMSF Senyawa Ibuprofen, Senyawa UBP2 dan Senyawa UBP20 ditunjukkan pada Gambar 8.



Gambar 8. Nilai RMSF Senyawa Ibuprofen, Senyawa UBP2 dan Senyawa UBP20

Berdasarkan Gambar 8. dapat dilihat hasil fluktuasi dari senyawa Ibuprofen dan senyawa UBP2 mengalami fluktuasi rendah pada ARG120 dan TYR355, sedangkan pada senyawa UBP20 mengalami fluktuasi rendah pada ARG120 dan tinggi pada TYR355. Hal ini berarti bahwa fluktuasi relatif sama, sehingga dapat dikatakan bahwa residu dengan fluktuasi rendah menunjukkan bahwa residu tersebut memberikan fleksibilitas yang tinggi dan dapat dikatakan memiliki interaksi atau ikatan yang stabil dan berperan aktif pada situs pengikatan ligan-reseptor, sedangkan residu dengan fluktuasi tinggi menunjukkan residu tersebut tidak memiliki fleksibilitas yang tinggi dan dapat dikatakan memiliki interaksi atau ikatan yang tidak stabil karena mengalami banyak perubahan posisi saat proses simulasi berlangsung, sehingga dapat dikatakan bahwa residu tersebut tidak berperan aktif pada situs pengikatan ligan-reseptor.

3. Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area (MM-GBSA)

Hasil dari perhitungan energi ikatan MM-GBSA dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Kalkulasi Energi Ikatan Sistem Metode MM-GBSA

No	Komponen Energi (kkal/mol)	Ibuprofen	UBP2	UBP20
1	Interaksi Van der Waals (VdW)	-24,70 ± 5,91	-25,60 ± 8,95	-31,48 ± 3,73
2	Energi Elektrostatik (EEL)	-196,98 ± 26,39	-186,81 ± 113,78	-84,98 ± 48,95
3	Kontribusi Elektrostatik terhadap Energi Bebas Solvasi (EGB)	190,68 ± 20,73	200,47 ± 91,56	96,30 ± 42,51
4	Kontribusi Non-polar terhadap Energi Bebas Solvasi (ESURF)	-4,22 ± 0,53	-3,99 ± 1,10	-4,11 ± 0,4
5	ΔG _{gas} (VdW+EEL)	-221,68 ± 20,47	-212,42 ± 104,83	-116,47 ± 52,68
6	ΔG _{solv} (EGB + ESURF)	186,46 ± 21,26	196,48 ± 92,65	92,19 ± 42,12
7	ΔG _{TOTAL} (VdW + EEL + EGB + ESURF)	-35,21 ± 0,79	-15,93 ± 12,18	-24,27 ± 10,56

Sumber: Data Primer 2023

Berdasarkan simulasi yang telah dilakukan 2 kali dengan waktu simulasi masing-masing 20 ns, maka diperoleh rata-rata dari masing-masing parameternya. Setelah dilakukan beberapa pengujian menunjukkan bahwa afinitas dan kestabilan dari ketiga senyawa tersebut baik, tetapi senyawa uji Ibuprofen (obat pembanding) terhadap reseptor lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji lainnya. Hal ini terlihat pada hasil akhir pengujian *molecular dynamic* senyawa pembanding memiliki nilai energi bebas total ikatan yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa UB2P dan senyawa UB20. Namun dari hasil prediksi toksisitas Ibuprofen menunjukkan efek mutagenik yang kemungkinan dapat bersifat karsinogenik. Ibuprofen yang bersifat mutagenik ini dapat berbahaya bagi tubuh karena dapat menyebabkan kelainan pada tubuh. Sedangkan pada senyawa UB2P dan senyawa UB20 bersifat tidak mutagenik serta nilai-nilai pada skrining farmakokinetik (ADME) menunjukkan hasil yang baik (memenuhi syarat) sehingga kedua senyawa ini dapat digunakan sebagai calon kandidat obat analgetik-antiinflamasi.

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa sebanyak 20 senyawa pada umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) yang memenuhi persyaratan toksisitas, farmakokinetik dan *Lipinski's Rule of Five* secara *in silico*. Interaksi antara senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.) dengan reseptor mampu menghambat enzim COX-1 secara *in silico* yang ditandai dengan adanya ikatan hidrogen pada residu ARG120 dan TYR355 yang kemungkinan memiliki aktivitas biologis yang sama dengan kontrol positif dan ligan alami, karena berikatan dengan residu asam amino yang sama. Senyawa UB20 memiliki interaksi yang stabil pada proses simulasi terhadap reseptor sehingga dapat digunakan sebagai calon kandidat obat pada senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.), namun belum ditemukan nilai ΔG_{TOTAL} yang lebih rendah daripada Ibuprofen (obat pembanding).

B. Saran

1. Diperlukan modifikasi senyawa lebih lanjut untuk mendapatkan senyawa baru dengan meningkatkan aktivitas, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah serta selektivitas obat.
2. Diperlukan perpanjangan waktu proses simulasi dinamika molekuler agar diperoleh data yang lebih lengkap serta analisis yang lebih mendalam.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas senyawa umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.) dengan reseptor COX-2 agar diketahui kemampuan penghambatan enzim reseptor tersebut dibandingkan reseptor COX-1 terhadap aktivitas analgetik-antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Desra, M., Putra, H., Marwita, R., Putri, S., Oktavia, Y., Fadli Ilhamdy, A., Teknologi, J., Perikanan, H., Kelautan, I., Perikanan, D., Maritim, U., & Ali, R. (2020). Karakteristik Asam Amino dan Asam Lemak Bekasam Kerang Bulu (Anadara Antiquate) di Desa Benan Kabupaten Lingga. *Marinade*, 03(02), 160–167.
- Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421.
- Hong, C., Cao, J., Wu, C. F., Kadioglu, O., Schüffler, A., Kauh, U., Klauck, S. M., Opatz, T., Thines, E., Paul, N. W., & Efferth, T. (2017). The Chinese herbal formula Free and Easy Wanderer ameliorates oxidative stress through KEAP1-NRF2/HO-1 pathway. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13.
- Jiang, Y., Xu, T., Mao, F., Miao, Y., Liu, B., Xu, L., Li, L., Sternbach, N., Zhou, M., & Fan, B. (2022). The prevalence and management of chronic pain in the Chinese population: findings from the China Pain Health Index (2020). *Population Health Metrics*, 20(1), 1–12.
- Jill, M., & SV, D. (2016). Evaluation of The Analgesic Activity of Garlic Extract in Some Animal Models in Rats. *IJSR - International Journal of Scientific Research*, 5(4), 208–210.
- Kirkby, N. S., Tesfai, A., Ahmetaj-Shala, B., Gashaw, H. H., Sampaio, W., Etelvino, G., Leão, N. M., Santos, R. A., & Mitchell, J. A. (2016). Ibuprofen arginate retains eNOS substrate activity and reverses endothelial dysfunction: Implications for the COX-2/ADMA axis. *FASEB Journal*, 30(12), 4172–4179.
- Lawal, B., Shittu, O. K., Oibiokpa, F. I., Mohammed, H., Umar, S. I., & Haruna, G. M. (2016). Antimicrobial evaluation, acute and sub-acute toxicity studies of *Allium sativum*. *Journal of Acute Disease*, 5(4), 296–301.
- Mardianingrum, R., Bachtar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83–95.
- Masriany, M., Rifaldi, R., & Sukmawaty, E. (2022). Studi In Silico Senyawa Cendawan Endofit Sebagai Kandidat Obat Antiangiogenesis Hemangioma. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 27(1), 62–69.
- Puspa Dewi, I., Verawaty, & Taslim, T. (2020). Efektivitas Gel Ekstrak Air Umbi Bawang Putih terhadap Penyembuhan Luka Bakar dan Luka Sayat. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2), 215–222.
- Rachmania, R. A., Supandi, & Larasati, O. A. (2015). Analisis In Silico Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada Reseptor Alpha-Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe II. *PHARMACY*, 12(02), 210–222.
- Riskesdas, K. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44(8), 1–200.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., & Kesuma, D. (2020). Reverse docking, molecular docking, absorption, distribution, and toxicity prediction of artemisinin as an anti-diabetic candidate. *Molekul*, 15(2), 88–96.
- Selinsky, B. S., Gupta, K., Sharkey, C. T., & Loll, P. J. (2001). Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: Time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry*, 40(17).
- Srihari, E., Lingsaningrum, S., Damaiyanti, D., & Fanggih, N. (2006). Ekstrak Bawang Putih Bubuk dengan Menggunakan Proses Spray Drying. *Jurnal Teknik Kimia*, 9(2), 62–68.
- Vita Febrianti, R., & Wahyuningsih, I. (2013). Ulcerogenic Effect of Ibu Profen-Polyvinylpyrrolidone (PVP) Solid Dispersion in Rats Male. *Pharmaciana*, 3(2), 29–36.
- Yongjun, Z., Tingjie, Z., Xiaoqiu, Y., Zhiying, F., Feng, Q., Guangke, X., Jinfeng, L., Fachuan, N., Xiaohong, J., & Yanqing, L. (2020). A survey of chronic pain in China. *Libyan Journal of Medicine*, 15(1), 1–5.