

**EVALUASI IN SILICO DAN PREDIKSI BIOAVAILABILITAS SENYAWA
ANTIKANKER PANKREAS DARI *Zingiber zerumbet* L.**

**IN SILICO EVALUATION AND BIOAVAILABILITY PREDICTION OF
ANTIPANCREATIC CANCER COMPOUNDS FROM *Zingiber zerumbet* L.**

SRI RESKI ANANDA

N012201011



**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**IN SILICO EVALUATION AND BIOAVAILABILITY PREDICTION OF
ANTIPANCREATIC CANCER FROM *Zingiber zerumbet* L.**

**SRI RESKI ANANDA
N012201011**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**STUDY PROGRAM MASTER OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2024**

**EVALUASI *IN SILICO* DAN PREDIKSI BIOAVAILABILITAS SENYAWA
ANTIKANKER PANKREAS DARI *Zingiber zerumbet* L.**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Magister Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

SRI RESKI ANANDA
N012201011

kepada



**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TESIS
EVALUASI *IN SILICO* DAN PREDIKSI BIOAVAILABILITAS SENYAWA
ANTIKANKER PANKREAS DARI *Zingiber zerumbet* L.

SRI RESKI ANANDA
N012 20 1011

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister Farmasi pada tanggal 16
Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

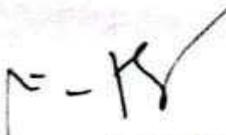
pada

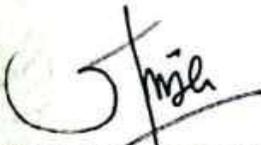
Program Studi Magister Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt.
NIP. 19751117 200012 2 001


Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19780716 200312 2 001

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002


Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul "Evaluasi *In Silico* dan Prediksi Bioavailabilitas Senyawa Anti Kanker Pankreas dari *Zingiber zerumbet L.*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan pada Jurnal Turkish Computational and Theoretical Chemistry sebagai artikel dengan judul "In silico Evaluation and Bioavailability Prediction of Anti-Pancreatic Cancer Compounds from *Zingiber zerumbet L.*". Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Agustus 2024

Yang menyatakan



Sri Reski Ananda
N012201011



UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis senantiasa panjatkan kepada Allah SWT. atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan tesis ini sebagai syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula shalawat dan taslim penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhammad SAW sebagai tauladan dan pembimbing kepada ilmu yang bermanfaat.

Penulis menyadari bahwa selama penyusunan tesis ini terdapat kendala dan hambatan, tetapi dengan bantuan dari berbagai pihak, tesis dengan judul "**Evaluasi In Silico dan Prediksi Bioavailabilitas Senyawa Antikanker Pankreas dari Zingiber Zerumbet L.**" dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. dan Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan serta meluangkan waktu kepada penulis selama penyusunan tesis ini. Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt., Dr. Aliyah M.S., Apt., dan Prof. Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt. selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini. Dekan, wakil dekan, Bapak/Ibu dosen khususnya dosen Penasihat Akademik (PA) Prof. Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt dan seluruh staf pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan tesis ini. Kedua orang tua penulis, Dra. Hj. Rohana dan Drs. H. Suleman, M.Si., untuk semua doa, dukungan materiil dan nonmateriil, untuk motivasi dan dukungan yang diberikan, serta kasih sayang yang tulus yang tidak akan mampu penulis balas. Untuk saudara-saudara penulis Faradilah Rosalina, S.Farm., Apt., Febrianti Rosalina, S.Si., M.Si., dan Fajar Saputra untuk motivasi dan dukungan kepada penulis selama proses pendidikan ini. Teman-teman pascasarjana angkatan 2020, terkhusus A. Affah Gani dan terkhusus kepada Agum Wahyudha Jar yang telah banyak membantu dan memberikan arahan kepada penulis. Semoga kesuksesan menyertai kita semua. Semua pihak yang terlibat, yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu.

Sebagai manusia biasa, penulis menyadari sepenuhnya akan keterbatasan penguasaan ilmu, sehingga tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk saran dan kritik yang sifatnya membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan demi penyempurnaan tesis ini. Akhirnya penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi pembaca.

Makassar, 16 Agustus 2024
Penulis

Sri Reski Ananda



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

SRI RESKI ANANDA. **Evaluasi *in silico* dan Prediksi Bioavailabilitas senyawa antikanker pankreas dari *Zingiber zerumbet* L.** (dibimbing oleh Yusnita Rifai dan Risfah Yulianty)

Latar Belakang: *Zingiber zerumbet* L. atau lempuyang gajah mengandung beberapa metabolit sekunder seperti polifenol, alkaloid dan terpenoid yang diduga memiliki efek terapeutik sebagai antikanker. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk melakukan *docking molekuler* dan prediksi bioavailabilitas pada senyawa metabolit *Zingiber zerumbet* L. yang diduga memiliki afinitas terhadap reseptor Smo yang merupakan salah satu target terapi kanker pankreas. **Metode.** Pada penelitian ini, dilakukan studi literature terhadap kandungan senyawa metabolit *Zingiber zerumbet* L., kemudian senyawa yang diperoleh diuji secara *in silico* menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera dan hasil *docking* divisualisasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio*, dilanjutkan dengan prediksi bioavailabilitas dan toksisitas dengan menggunakan *SwissADME* dan *Toxree 3.1.0*. **Hasil.** Berdasarkan hasil studi literature, diperoleh 58 senyawa metabolit *Zingiber zerumbet* L. yang telah dilakukan *docking* terhadap reseptor Smo dengan kode PDB 5L71. Hasil *docking* menunjukkan bahwa 27 senyawa uji diprediksi dapat berinteraksi secara signifikan terhadap sisi aktif reseptor Smo dan hasil penelitian *Swiss ADME* menunjukkan bahwa tidak ada senyawa yang memenuhi profil farmakokinetik yang baik. Meskipun sebagian besar senyawa uji *Zingiber zerumbet* L. memenuhi standar *drug-likeness*. Untuk prediksi toksisitas menunjukkan semua senyawa tidak bersifat mutagenik, namun beberapa senyawa menunjukkan sifat karsinogenik baik genotoksik maupun nongenotoksik. **Kesimpulan.** Senyawa 12 (Humulenol I) menjadi senyawa dengan nilai afinitas terbaik dengan nilai energi bebas ikatan (ΔG) -7.8 kkal/mol dan diduga memiliki aktivitas molekuler yang mirip dengan *native ligand* yaitu terikat pada residu asam amino kunci Asp384, serta memenuhi paramater *drug-likeness* dan toksisitas.

Kata Kunci: *Zingiber zerumbet* L., antikanker pankreas, *molecular docking*, bioavailabilitas



ABSTRACT

SRI RESKI ANANDA, *In silico* Evaluation and Bioavailability Prediction of AntiPancreatic Cancer Compounds from *Zingiber zerumbet* L. (Supervised by Yusnita Rifai and Risfah Yulianty)

Background: *Zingiber zerumbet* L. or lempuyang gajah contains several secondary metabolites such as polyphenols, alkaloids and terpenoids which are thought to have therapeutic effects as anticancer. **Aim.** This study aims to conduct molecular docking and bioavailability predictions of *Zingiber zerumbet* L. metabolite compounds which are thought to have affinity for the Smo receptor which is one of the targets of pancreatic cancer therapy. **Methods.** In this study, a literature study was conducted on the content of *Zingiber zerumbet* L. metabolite compounds, then the compounds obtained were tested in silico using UCSF Chimera software and the docking results were visualized using BIOVIA Discovery Studio, followed by predictions of bioavailability and toxicity using SwissADME and Toxree 3.1.0. **Results.** Based on the results of the literature study, 58 metabolite compounds of *Zingiber zerumbet* L. were obtained which had been docked to the Smo receptor with PDB code 5L7I. The docking results showed that 27 compounds were predicted to interact molecularly with the active site of the Smo receptor and the results of the Swiss ADME study showed that there were no compounds that met a good pharmacokinetic profile. Although most of the test compounds *Zingiber zerumbet* L. met drug-likeness standards. To predict toxicity, it shows that all compounds are not mutagenic, but some compounds show carcinogenic properties, both genotoxic and non-genotoxic. **Conclusion.** Compound 12 (Humulenol I) is the compound with the best affinity value with a binding affinity value (ΔG) of -7.8 kcal/mol and is thought to have molecular activity similar to the native ligand, namely binding to key amino acid residues Asp384, and meet the drug-likeness and toxicity parameters.

Keywords: *Zingiber zerumbet* L., anti-pancreatic cancer, molecular docking, bioavailability



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Teori	3
1.3 Rumusan masalah	18
1.4 Tujuan penelitian	18
1.4 Manfaat penelitian	18
BAB II METODE PENELITIAN	19
2.1 Tempat dan Waktu	19
2.2 Alat dan bahan	19
2.3 Metode penelitian	19
2.3.1 <i>Molecular Docking</i>	19
2.3.2 Prediksi ADME	20
2.3.3 Prediksi toksisitas	20
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	21
3.1 <i>Molecular Docking</i>	21
3.1.1 Preparasi ligan	21
3.1.2 Preparasi protein	24
3.1.3 Validasi simulasi <i>docking</i>	25
3.1.4 Analisis hasil <i>docking</i>	26
3.2 Prediksi Bioavailabilitas	31
3.2.1 Prediksi <i>drug-likeness</i>	31
3.2.2 Prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi	40
3.3 Prediksi Toksisitas	44
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	49
4.1 Kesimpulan	49
4.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	57



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Karakteristik senyawa kimia <i>Zingiber zerumbet</i> L.	21
2. Hasil <i>docking</i> senyawa uji <i>Zingiber zerumbet</i> L. terhadap reseptor Smo	28
3. Prediksi sifat fisikokimia dan lipofilisitas Senyawa <i>Zingiber zerumbet</i> L.	33
4. Prediksi <i>drug-likeness</i> senyawa <i>Zingiber zerumbet</i> L.	36
5. Prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi senyawa <i>Zingiber zerumbet</i> L.	42
6. Hasil prediksi toksisitas senyawa <i>Zingiber zerumbet</i> L.	46



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Anatomi pankreas. dan kelenjar eksokrin dan endokrin	4
2. Tampilan alur pensinyalan Hedgehog (Hh) yang disederhanakan	6
3. Mekanisme dasar aktivasi abnormal sinyal Hedgehog	7
4. Peran jalur Hedgehog dalam kanker pankreas	7
5. Situs pengikatan vismodegib pada SMO-TMD	10
6. Lempuyang gajah (<i>Zingiber zerumbet</i> L.)	10
7. Struktur reseptor Smo (PDB ID 5L7I)	24
8. <i>Re-docking</i> ligan alami terhadap reseptor Smo	26
9. Visualisasi 2D interaksi ligan terhadap <i>binding site</i> dari reseptor Smo	31
10. Radar bioavailabilitas senyawa 12, 26, 27, 36, dan 37	36



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja	57
2. Hasil RMSD <i>native ligand</i> terhadap reseptor Smo	59
3. Gambar struktur senyawa <i>Zingiber zerumbet</i> L.	60
4. Visualisasi interaksi senyawa uji dengan reseptor Smo	67
5. Visualisasi <i>Boiled Egg</i> senyawa uji	78



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
3D	3 Dimensi
ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi
Asn	Asparagin
Asp	Aspartat
BBB	Blood Brain Barrier
BM	Bobot Molekul
CLogP	Calculated Logarithm of The Partition Coefficient
CYP450	Cytochrome P450
Cys	Sisteine
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition
Gli	Glioma-associated oncogene
Gln	Glutamine
Glu	Glutamate
Gly	Glycine
HBA	Hydrogen Bond Acceptors
HBD	Hydrogen Bond Donors
Hh	Hedgehog
HIA	Human Intestinal Absorption
HP	Hedgehog Pathway
Ile	Isoleusine
Leu	Leucine
Log Kp	Logaritma Koefisien Permeabilitas
Lys	Lysine
PC	Primary Cilia
PDAC	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma
PDB	Protein Data Bank
Phe	Fenilalanin
Pgp	P-glikoprotein
PPB	Plasma Protein Binding
Ptch	Patched
RB	Rotatable Bond
RMSD	Root Mean Square Deviation
Ser	Serine
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System
Smo	Smoothened
TPSA	Topological Polar Surface Area
Trp	Triptophan
Tyr	Tirosin
Val	Valin



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker pankreas adalah penyakit ganas yang agresif dan mematikan yang terjadi ketika mutasi DNA (*Deoxyribonucleic acid*) abnormal pada pankreas menyebabkan sel-sel pankreas tumbuh dan membelah secara tidak terkendali sehingga membentuk tumor (Hu et al., 2021). Insiden terjadinya kanker pankreas menempati urutan ke-12 tetapi sebagai penyebab kematian karena kanker menempati urutan ke-7 di seluruh dunia. Data Globocan 2020 menunjukkan insiden kanker pankreas terbanyak di Asia yaitu sekitar 233.701 kasus (47,1% dari keseluruhan kasus kanker pankreas di dunia) dengan 224.034 kematian. Sementara di Indonesia, menurut data Globocan 2020, diperkirakan terdapat 5.781 kasus baru kanker pankreas dan 5.690 kematian karena kanker pankreas (International Agency for Research on Cancer, 2020). Lebih dari 90% kanker pankreas berkembang di jaringan eksokrin dan sebagian besar adalah *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC). Kebanyakan pasien pada stadium awal memiliki gejala klinis yang tidak spesifik sehingga sering menyebabkan keterlambatan diagnosis yang akhirnya menjadikan kanker pankreas salah satu penyakit ganas yang mematikan. Strategi pengobatannya pun dikaitkan dengan efek samping, kurangnya selektivitas, toksisitas, dan pengembangan kemoresistensi yang menyebabkan angka kematian yang tinggi dan prognosis yang buruk (Grant, Hua, and Singh, 2016).

Jalur pensinyalan Hedgehog (Hh) berperan penting selama perkembangan embrio dan terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi dan pola jaringan. Sinyal Hh diaktifkan secara tidak wajar selama inisiasi dan perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker pankreas. Dalam sel-sel kanker, pengikatan ligan protein Hh ke reseptor *Patched1* (Ptch1) menginduksi Ptch1 pada *proto-oncogene Smoothened* (Smo) sehingga memungkinkan Smo untuk melepaskan faktor transkripsi Gli (*Glioma-associated oncogene*) yang dapat menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang berlebihan (Tang et al., 2007; Rifai et al., 2012; Sabol et al., 2018). Jalur sinyal *Hedgehog* (Hh) berperan penting dalam perkembangan PDAC, khususnya dalam proliferasi sel kanker, pembentukan stroma pelindung, dan resistansi terapi. Aktivasi jalur ini, melalui komponen seperti *Smoothened* (Smo) dan faktor transkripsi Gli sering terjadi pada pasien PDAC, sehingga menjadi target potensial untuk pengembangan terapi (Kelleher, 2011; Honselmann et al., 2015; Ebel, Zamloot and Manuel, 2020).

Smoothened (Smo) adalah transduser utama untuk jalur pensinyalan *Hedgehog*, berperan penting dalam pengembangan dan onkogenesis serta berperan dalam pengembangan metastasis sel kanker pankreas (Walter et al., 2010) Data pra-



bahwa penghambatan jalur Hh melalui penghambatan molekul nyebabkan penurunan pertumbuhan dan tumorigenesis garis sel al., 2003; Feldmann et al., 2008). Penghambatan Smo dapat nker pankreas dalam hal invasi, migrasi, transisi epitel-mesenkim angan sel induk kanker pankreas (Wang et al., 2016). Identifikasi

peran jalur Hh dalam inisiasi kanker pankreas menjadi topik yang menjanjikan dalam pendekatan terapeutik baru.

Penemuan agen terapeutik baru merupakan topik hangat dalam penelitian kanker. Salah satu pengembangan obat antikanker adalah penggunaan tanaman obat yang tersebar luas baik di negara berkembang maupun negara maju karena potensi farmakologisnya yang beragam dan efek samping yang lebih rendah dalam sistem biologis (Quazi et al., 2013). Tanaman obat merupakan alternatif umum untuk pengobatan suatu penyakit kanker (Mitra and Dash, 2018). Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati, lebih dari 3000 tanaman di seluruh dunia telah dilaporkan aktivitas sitotoksiknya, termasuk antikanker (Tariq et al., 2017; Seca and Pinto, 2018). Herbal, tumbuhan, dan senyawa nabati yang biasa disebut sebagai senyawa alami yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia secara empiris telah terbukti memiliki sifat kemopreventif dan memediasi peran antikanker dalam beragam sel. Sebanyak lebih kurang dari 60% obat antikanker merupakan hasil isolasi dari bahan alam (Pereira et al., 2012; Solowey et al., 2014). Untuk itu pentingnya untuk mengeksplorasi bahan-bahan alam yang dianggap potensial sebagai alternatif agen anti kanker yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia secara empiris

Zingiber zerumbet L. atau lempuyang gajah banyak dibudidayakan di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Tanaman ini telah dibudidayakan secara luas sebagai bahan ramuan obat herbal. Penelitian menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung beberapa metabolit sekunder seperti polifenol, alkaloid dan terpenoid yang menunjukkan sifat-sifat antiinflamasi, antioksidan, antidiabetik, antikanker, antimikroba, analgesik dan antivirus (Koga et al., 2016). Sebanyak 36 komponen minyak atsiri dari rimpang *Zingiber zerumbet* L. hasil analisis GC/MS menunjukkan efek antioksidan, antimikroba, dan memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap berbagai jenis pertumbuhan sel kanker (Tian et al., 2019). Senyawa aktif seperti zerumbone yang terkandung dalam rimpang lempuyang gajah yang teridentifikasi bersifat sitotoksik terhadap sel kanker pankreas PANC1, yang mengekspresikan komponen Hh/Gli, melalui mekanisme proapoptosis, penghambatan proliferasi dan pengurangan invasi sel tumor. Dari penelitian ini menunjukkan bahwa zerumbone dapat memodulasi jalur sinyal Hedgehog, tetapi mekanisme secara spesifik belum sepenuhnya dipahami (Hosoya et al., 2007).

Di era modern seperti sekarang, pendekatan secara *in silico* untuk analisis tanaman obat tradisional terus meningkat, memungkinkan untuk melengkapi pendekatan farmakologis modern yang dapat menjelaskan dasar farmakologis dari mekanisme kerja tanaman obat (Mahanthehs et al., 2020). Studi berbasis komputasi atau *molecular docking* digunakan untuk mempelajari sifat molekul suatu senyawa



alami aksi obat pada tingkat molekul dan atom, melalui simulasi antara obat dan reseptor (*docking*) dengan bantuan komputer. Mengizinkan penilaian awal interaksi senyawa aktif pada *Zingiber* pada target kunci jalur Hedgehog, seperti protein Smo, sehingga informasi tentang potensi afinitas dan mekanisme penghambatannya. Hal ini sangat efektif dan efisien dalam merancang senyawa potensial untuk

obat, faktor biaya yang lebih rendah dan dapat memudahkan proses pencarian obat secara *in vitro* dan *in vivo* (Pinzi et al., 2019). Evaluasi farmakokinetik *in silico*, termasuk prediksi bioavailabilitas, sangat penting untuk menentukan kemampuan senyawa untuk mencapai target di dalam tubuh setelah pemberian oral. Oleh karena itu perlu untuk mendeteksi potensi bioavailabilitas melalui profil absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) serta toksisitas dari komponen senyawa *Zingiber zerumbet* L. Evaluasi ini penting karena merupakan langkah awal dalam penemuan dan pengembangan obat baru. Selain itu, dapat menghindari tinginya kegagalan kandidat obat pada tahap akhir yang biasanya disebabkan oleh farmakokinetik yang kurang baik (Daina et al., 2017; Arba, 2019).

1.2 Teori

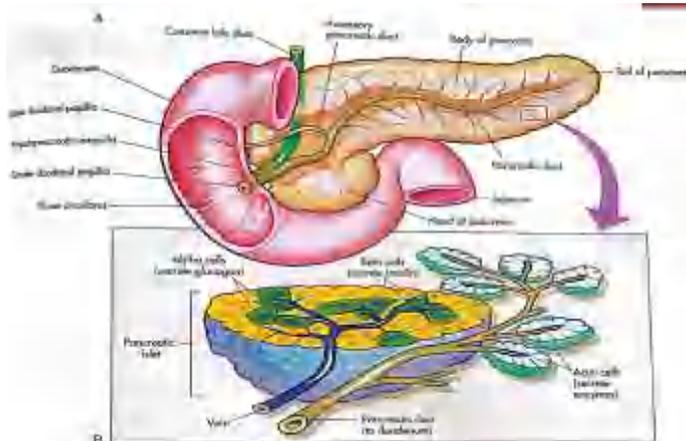
1.2.1 Pankreas

Pankreas merupakan salah satu organ dalam tubuh yang terletak pada daerah abdomen bagian dalam. Pankreas merupakan kelenjar pada organ tubuh yang memiliki bentuk bujur. Pankreas tersusun atas jaringan-jaringan glandular dan sistem saluran (*duct*) (Pandiri, 2014). Pankreas terdiri atas 2 bagian, yaitu eksokrin (yang menyusun 95%-99% bagian dari kelenjar pankreas) dan endokrin (yang menyusun 2% bagian dari kelenjar pankreas). Kedua bagian ini memiliki fungsi yang berbeda-beda. Pada bagian eksokrin, sel-sel di bagian ini berfungsi untuk mengeluarkan enzim ke dalam saluran pencernaan, sedangkan sel-sel yang berada pada bagian endokrin berfungsi untuk mengeluarkan hormone ke dalam aliran darah. Pada bagian endokrin, terdapat sekumpulan sel-sel yang disebut dengan Pulau-pulau Langerhans. Pulau-pulau Langerhans ini terdiri atas 4 macam sel, yaitu sel β (Beta), sel α (*alpha*), sel δ (*delta*), dan sel PP (*Pancreatic Polypeptic*). Sedangkan pada bagian eksokrin terdiri atas sel-sel acini dan sel-sel ductal (Pandiri, 2014). Sel endokrin atau eksokrin yang berpotensi mengalami mutasi gen progresif akan menyebabkan tumbuhnya tumor yang dapat dibedakan berdasarkan histopatologinya (Grant, Hua and Singh, 2016)

Pada endokrin, sel-sel yang terdapat pada pulau-pulau Langerhans berfungsi untuk mensekresikan hormon-hormon yang dapat digunakan pada regulasi metabolisme glukosa. Sel β (*Beta*) berfungsi untuk mensekresikan hormon insulin dan amylin yang merupakan hormon antagonis dari insulin, selain itu sel ini merupakan sel yang membuat sebagian besar sel pada pulau-pulau Langerhans. Sel α (*alpha*) berfungsi untuk mensekresikan glucagon. Sel δ (*delta*) berfungsi untuk mensekresikan somatostatin. Dan sel PP berfungsi untuk mensekresikan *Pancreatic Polypeptic* atau menghasilkan protein lainnya (Olsen, Linnested and Nichols, 1999). Pada eksokrin memiliki fungsi untuk menghasilkan enzim dan garam-garam yang roses pencernaan ang dapat memecah protein, lemak dan molekul kecil untuk penyerapan di usus kecil. Sel-sel ductal pada untuk mensekresikan bikarbonat dan air yang berfungsi untuk (asam lambung yang berfungsi untuk menghancurkan makanan) an pH optimal sehingga dapat digunakan untuk ezim pencernaan . Sel-sel ductal ini distimulasi oleh hormon secretin. Sedangkan



sel-sel acini berfungsi menghasilkan ezim-enzim pencernaan dan zymogen (zat tidak aktif yang dapat diubah menjadi enzim ketika diaktifkan oleh enzim lain), protein non enzim dan beberapa glikoprotein. Sel-sel acini ini secara garis besar berperan sebagai pelindung pankreas setelah enzim-enzim disekresikan.



Gambar 1. A. Anatomi Pankreas. B. Kelenjar eksokrin dan Endokrin (Maacance et al., 2010)

1.2.2 Jalur Signal Hedgehog (Hh) dan Kanker Pankreas

Kanker pankreas merupakan tumor yang menyerang pada bagian saluran pencernaan, terutama pada bagian pankreas. Terkadang tumor ini menyebar ke organ lain seperti hati, dinding perut, kelenjar getah bening, paru-paru, atau tulang. Ketika kanker menyebar, hal itu disebut metastasis. Tumor pankreas yang jinak biasanya tidak terlalu membahayakan. Sedangkan tumor pankreas yang bersifat kanker tergolong membahayakan karena dapat berkembang dan merusak jaringan di sekitarnya, bahkan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker pankreas dapat berasal dari jaringan pankreas eksokrin maupun endokrin. Tetapi secara umum, kanker pankreas lebih banyak berasal dari jaringan eksokrin pada *ductal adenocarcinoma*. Adenokarsinoma duktal merupakan 90-95% tumor pankreas dan dapat terjadi di mana saja di pankreas. Kebanyakan terjadi di kepala pankreas. Adenokarsinoma duktal ditandai dengan fibrosis yang melimpah, disebut desmoplasia. Invasi perineural dan vaskular keduanya merupakan gambaran karsinoma invasif (Moore and Donahue, 2019; Hu et al., 2021).

Kondisi yang meningkatkan faktor risiko kanker pankreas 5% - 10% dikaitkan dengan perubahan genetik. Di antara 90% sisanya merupakan faktor risiko utama, yaitu tembakau, infeksi *H. pylori* dan faktor yang berhubungan dengan kebiasaan diet (IMT, asupan daging merah, asupan buah dan sayur yang rendah, diabetes, alkohol).



sekitar dua pertiga dari faktor risiko utama kanker pankreas modifikasi, sehingga memberikan peluang untuk mencegah salah kan ini (Seufferlein et al., 2015).

besar kasus kanker pankreas ditemukan sudah bemetastasis is, sulitnya mendiagnosis kanker pankreas disebabkan karena wal yang tidak begitu khas, seperti rasa mual, muntah, diare

(*steatore*) dan badan lesu yang juga sering dijumpai pada pankreatitis dan tumor intraabdominal lainnya (Oktarina et al., 2015). Angka kematian yang tinggi disebabkan oleh keterlambatan diagnosis, metastasis dini dan respons yang buruk terhadap kemoterapi dan radioterapi pada sebagian besar kasus (Seufferlein et al., 2012).

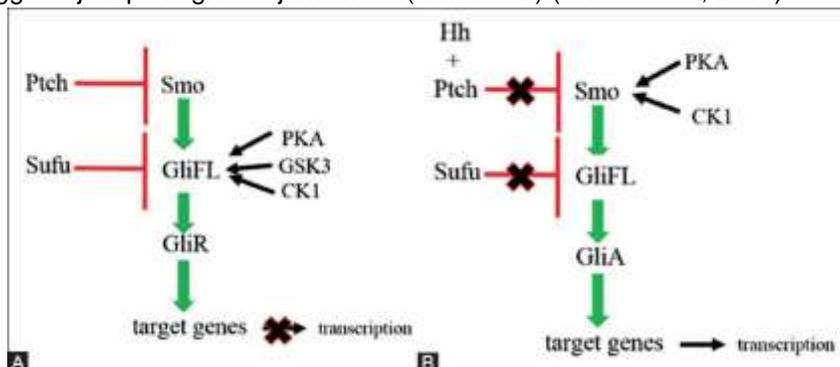
Perkembangan normal embrio mamalia melibatkan beberapa jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi, kelangsungan hidup dan diferensiasi sel seperti jalur pensinyalan *Hedgehog* (Hh), Wnt, TGF- β dan Notch. Jalur pensinyalan *Hedgehog* atau *Hedgehog Pathway* (HP) adalah pengatur pertumbuhan sel melalui transmisi sinyal antara membran sel dan inti sel yang bertujuan untuk proliferasi dan diferensiasi sel sehingga jumlahnya semakin banyak (Skoda et al., 2018). Jalur Hh juga terlibat dalam proses homeostasis dan regenerasi jaringan, disamping embriogenesis. Hal ini mengesankan bahwa jalur Hh terlibat selama rentang waktu kehidupan organisme mulai perkembangan embrionik hingga paska natal. Hh berasal dari nama molekul sinyal antar sel (ligan polipeptida) yang ditemukan dalam larva lalat buah genus *Drosophila* yang tidak memiliki gen Hh ternyata menyerupai *hedgehog*, yaitu larva yang pendek dan berduri. Hh merupakan salah satu produk gen untuk polaritas segmen *Drosophila*, sehingga terlibat dalam penetapan dasar embriogenesis dan metamorfosis lalat.

Signal dalam proliferasi kanker hedgehog (Hh) mengatur berbagai kejadian dalam perkembangan embrio dan pemeliharaan jaringan otot dewasa, Jika Hh rusak maka akan terjadi cacat lahir bawaan. Dan jika terjadi penyimpangan Hh mengakibatkan penyakit kanker. Terdapat beberapa komponen utama yang terlibat dalam aktivasi pensinyalan Hh adalah ligan Hedgehog (Hh), *patched* (Ptch), *smoothened* (Smo), *supressor of fused* (Sufu) dan Gli (*Glioma-associated oncogene*). Saat tidak ada ligan Hh, Ptch berada pada dasar silia primer (PC) dan menghambat akumulasi Smo serta aktivitasnya. Smo adalah koreseptor pada jalur pensinyalan Hh dan dianggap sebagai regulator positif karena secara konstitutif dapat aktif tanpa adanya ligan dan memicu aktivasi komponen *downstream* dari jalur pensinyalan Hh, termasuk Gli. Gli memiliki 3 anggota keluarga, yaitu Gli1, Gli2, dan Gli3. Gli1 sebagai aktivator transkripsi, target utama Hh menyebabkan hubungan langsung dengan pembentukan tumor pada wilayah promotor (5'- GACCACCA-3') target gen. Sedangkan Gli2 dan Gli3 sebagai represor transkripsi. Setelah Smo dihambat, Gli akan terikat pada Sufu di sitoplasma dan terfosforilasi oleh protein kinase A (PKA), *glycogen synthase kinase-3* (GSK3), dan *casein kinase-1* (CK1). Hal ini akan menyebabkan pemecahan proteolitik Gli dari bentuk *full-length* (GliFL) menjadi bentuk represor (Gli-R). Gli-R akan bertranslokasi ke nukleus dan terikat pada gen target Hh dan menjaga gen target tersebut tetap dalam keadaan diam (*switched off*). (Gambar



18). Apabila terdapat ikatan ligan Hh dengan Ptch atau terjadi atau Smo, supresi Smo tidak terjadi, sehingga mengakibatkan transmisi ke hilir Smo melalui kompleks protein sitoplasma yang termasuk Kif7, *supressor of fused* (Sufu) dan GliFL. Smo bergerak dari PC dan memberi sinyal pada Sufu untuk melepaskan aktivator Hh. Aktivator Hh kemudian bermigrasi ke nukleus dan mengaktifkan ekspresi gen target

atau pembacaan transkripsi gen yang akan membuat sel mengalami proliferasi sehingga terjadi peningkatan jumlah sel. (Gambar B) (Skoda et al., 2018).

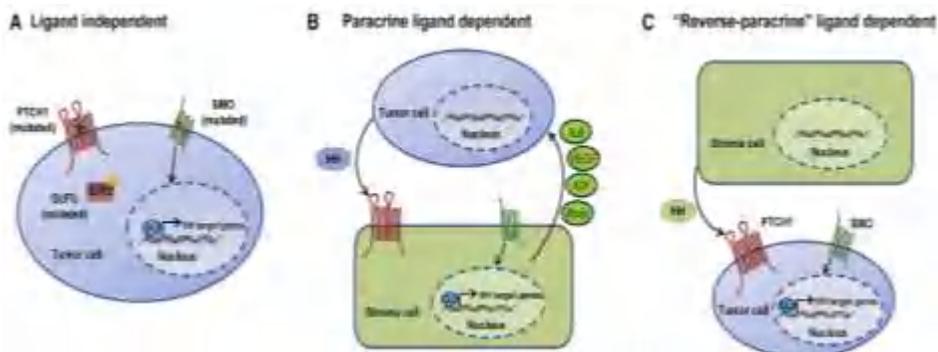


Gambar 2. Tampilan alur pensinyalan Hedgehog (Hh) yang disederhanakan (Skoda et al., 2018)

Pada dasarnya jalur pensinyalan Hh ini aktif ketika masih infant. Setelah perkembangan, jalur pensinyalan Hh tidak aktif disemua sel normal, kecuali sel rambut, kulit, dan sel induk/sel punca dewasa. Jika perlu, dapat diaktifkan, hanya minimal saat diperlukan saja seperti saat terjadi luka untuk membentuk jaringan yang baru. Jalur Hh sebagian besar sudah tidak aktif atau kurang aktif pada orang dewasa, sehingga Ptc1 akan menghambat Smo agar tidak memicu terjadinya transkripsi atau proliferasi sel yang berlebihan. Selain itu, jalur ini terlibat dalam pemeliharaan sel induk somatik dan sel berpotensi majemuk yang penting untuk perbaikan jaringan, seperti sel payudara, kulit, saraf, eritropoietik dan sel induk paru-paru, serta beberapa sel epitel organ dalam. Oleh karena itu, pensinyalan Hh sangat penting untuk regenerasi epitel paru-paru, epitel prostat dan sel pankreas esokrin. Deregulasi komponen apapun dalam jalur Hh menyebabkan aktivasi yang menyimpang, sehingga mengakibatkan transformasi menjadi ganas (Onishi and Katano, 2011; Skoda et al., 2018).

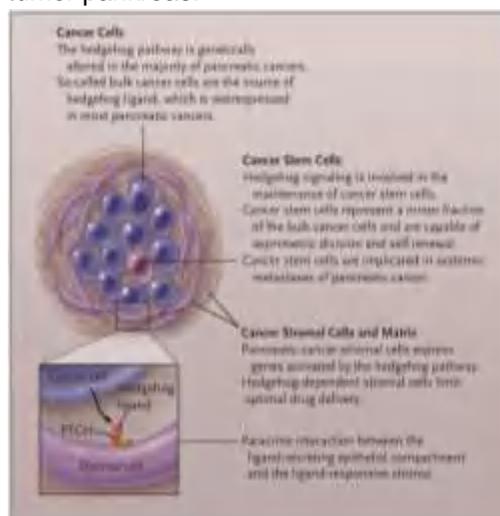
Pensinyalan Hh pada pankreas normal dan pada PDAC secara eksklusif bersifat parakrin, dengan ekspresi Shh terbatas pada epitel dan respons terbatas pada stroma (Honselman, 2015). Model parakrin dari pensinyalan Hh ini telah ditemukan pada karsinoma pankreas dimana pensinyalan Hh diperlukan untuk pertumbuhan tumor namun sel tumor itu sendiri tidak responsif terhadap ligan Hh. (Honselmann, 2015). Aktivasi jalur Hh secara parakrin terjadi ketika ligan Hh yang disekresikan oleh sel tumor, memberikan sinyal secara lokal dan berikatan dengan reseptor Ptc1 pada sel stroma tumor, yang kemudian mengalami aktivasi jalur Hh. Akibatnya, sel-sel stroma mengirimkan sinyal pertumbuhan (*vascular endothelial*), *insulin-like growth factor* [IGF], Wnt, PDGF dan BMP) ke sel yang mendorong proliferasi dan diferensiasi sel tumor (Gambar). Aktivasi jalur pensinyalan Hh ditemukan pada tahap awal tumor iktaal serta pada tumor metastasis (Skoda et al., 2018).





Gambar 3. Mekanisme dasar aktivasi abnormal sinyal Hedgehog (Wu et al., 2017)

Terdapat 3 kompartemen yang berperan dalam aktivasi kanker pankreas pada jalur Hh yaitu sel-sel kanker pankreas yang berdiferensiasi, sel induk kanker, dan sel stroma. Sekresi ligan Hh oleh sel kanker pankreas mengaktifkan jalur Hh di 2 kompartemen terakhir yang mengarah pada pemeliharaan sel-sel induk kanker dan pembentukan stroma fibrotik (Gambar 4) (Hidalgo and Maitra, 2009). Aktivasi jalur Hh yang tidak terkontrol terlibat dalam perkembangan dan pemeliharaan adenokarsinoma pankreas. Sel asal adenokarsinoma pankreas masih menjadi perdebatan. SHh terlibat dalam tumorigenesis pankreas dalam beberapa cara, dimana pada akhirnya terjadi overekspresi pada ligan Hh menyebabkan pertumbuhan yang tidak teratur pada sel induk jaringan dan menghasilkan lesi pre-malignant yang ditandai dengan pertumbuhan sel induk yang tidak normal dan hiperproliferasi. Hal ini menandakan bahwa signal SHh berperan penting dalam inisiasi, pertumbuhan dan kelangsungan hidup tumor pankreas.



in jalur Hh dalam kanker pankreas (Hidalgo and Maitra, 2009)

and (Smo)

and (Smo) mengatur pertumbuhan sel, migrasi, invasi, dan sel er. Smo merupakan transducer utama terkait perkembangan dalam jalur pensinyalan Hedgehog (HH). Menargetkan reseptor

Smo menunjukkan beberapa keuntungan dibandingkan komponen jalur Hh lainnya, menghambat Smo dapat lebih fleksibel karena merupakan protein membran. Di sisi lain, karena mekanisme aksi anggota Gli yang kompleks, pustaka antagonis Gli1 dalam uji klinis tidak seluas untuk Smo (Nguyen and Cho, 2022). Ekspresi Smo berkorelasi dengan ukuran tumor, invasi, metastasis, dan kekambuhan. Smo mengatur EMT, invasi dan migrasi sel induk kanker pankreas. Dengan demikian, Smo yang tidak diatur dalam kanker pankreas dapat menjadi target terapi (Jeng et al., 2020). Ekspresi berlebih dari Smo dikaitkan secara signifikan dengan kebiasaan merokok dan prognosis yang buruk (Niyaz et al., 2019).

Smoothened (Smo) merupakan protein transmembran tipe GPCR (*G protein-coupled receptor*). Protein Smo memiliki domain ekstraseluler yang terdiri atas domain CRD (*Cysteine-rich domain*) di bagian N-terminal, domain penghubung kecil, (*Linker domain*) yang terhubung ke domain transmembran (TMD) dan domain intraseluler (ICD) di bagian C-terminal yang memungkinkan transmisi sinyal antar-domain. CRD berperan dalam pengikatan ligan seperti oxysterols atau modulasi oleh ligan endogen. TMD merupakan bagian inti aktivasi sinyal dan pengikatan inhibitor seperti *cyclopamine*, agonis sintesis SAG, dan obat kanker *vismodegib*, ICD berperan dalam transduksi sinyal intraseluler. Ligan yang mengikat di TMD mengatur aktivitas Smo melalui pengikatan langsung di situs transmembran. Ligan atau molekul seperti *20(S)-hydroxycholesterol* berinteraksi dengan alur hidrofobik di permukaan domain CRD (Byrne et al., 2016).

1.2.4 Inhibitor *Smoothened* (Smo)

Pensinyalan Hh parakrin dari sel PDAC ke sel stroma mendorong desmoplasia stroma. Penghambatan jalur Hh telah terbukti menguras stroma desmoplastik pada model tikus rekayasa gentika (GEMM) kanker pankreas. Data praklinis menunjukkan bahwa penghambatan jalur Hh melalui penghambat molekul Smo dapat menyebabkan penurunan pertumbuhan dan tumorigenesis garis sel PDAC manusia., serta mencegah metastasis jauh dari kanker xenograft ortopik pada tikus (Thayer et al., 2003; Feldmann et al., 2008). Penghambatan Smo dapat menghambat sel kanker pankreas dalam hal invasi, migrasi, transisi epitel-mesenkim (EMT) dan pengembangan sel induk kanker pankreas (Wang et al., 2016). Inhibitor Smo untuk pengobatan keganasan kanker payudara, hati, pankreas dan usus besar telah dibuktikan atau sedang dalam uji klinis (Jeng et al., 2020).

Gemcitabine merupakan agen kemoterapi yang telah disetujui di Inggris pada tahun 1995 dan disetujui oleh FDA pada tahun 1996 untuk kanker pankreas. Obat ini hanya memberikan perbaikan simptomatik pada sebagian kecil pasien. Terapi kombinasi baru FOLFIRINOX (fluorouracil [5-FU], leucovorin, irinotecan, dan oxaliplatin) menunjukkan perbaikan dibandingkan dengan gemcitabine saja, namun



a tinggi pada pasien kanker pankreas, sekitar $\frac{3}{4}$ (Kumar et al.,

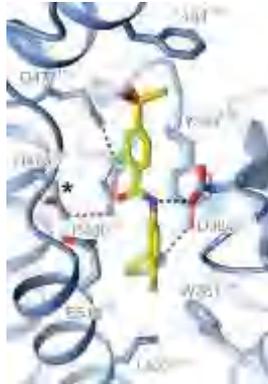
(vismodegib) merupakan molekul kecil inhibitor yang secara an protein transmembran Smo dan telah disetujui oleh Badan n Makanan AS, namun belum digunakan karena efek samping n berpotensi toksik, keamanan yang belum dapat ditentukan pada

anak-anak dan bukti bahwa beberapa pasien mengembangkan resistensi terhadap inhibitor Smo. Vismodegib dapat menghambat jalur pensinyalan HH dengan mengikat domain transmembran Smo dan menghalangi aktivasi sinyal downstream, menghambat aktivasi gen target Hh hilir. Menghambat Smo mencegah aktivasi faktor transkripsi Gli sehingga mengurangi ekspresi gen yang mendukung proliferasi tumor. Pengobatan dengan GDC-0449 pada pasien dengan *adenocarcinoma pancreas metastatic* menunjukkan penurunan regulasi yang signifikan pada gen target Hh Gli1 dan ptc secara *in vivo* (Edward et al., 2015). Vismodegib secara selektif mengikat dan menghambat homolog protein transmembran *Smoothed* (Smo) untuk menghambat jalur pensinyalan Hedgehog. Penghambat Hh GDC-0449 mengatasi reaksi desmoplastik dengan memblokir Smo onkogenik yang terlibat dalam pensinyalan Hh, namun penggunaan klinisnya dibatasi karena efek samping dan pengembangan resistensi (Kumar et al., 2017).

Struktur kristal reseptor Smo manusia menunjukkan bahwa antagonis Smo mengikat kantong panjang dan sempit yang dikelilingi oleh heliks TM dan lengkung ekstraseluler dengan bukaan ke lingkungan ekstraseluler. Sebagian besar penghambat Smo yang saat ini digunakan secara klinis diperkirakan mengikat heliks TM tempat pengikatan untuk sebagian besar penghambat Smo, seperti siklopamin, vismodegib, sonidegib, dan taladegib, terletak di pintu masuk kantong (Nguyen and Cho, 2022). Vismodegib berikatan pada kantong hidrofobik pada domain transmembran Smo. Sisi pengikatan ini terletak di antara beberapa heliks transmembran (TM) sehingga mencegah aktivasi faktor transkripsi Gli, mengurangi ekspresi gen yang mendukung proliferasi tumor.

Vismodegib distabilkan oleh jaringan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang dibentuk oleh inti Smo-TMD (Gambar 5). Vismodegib menempati sisi pengikatan TMD yang sebelumnya telah diidentifikasi dalam kompleks Smo dengan agonis-antagonis lainnya. Cincin pirimidin dan kloro-benzil vismodegib saling berikatan, membentuk interaksi hidrofobik terutama dengan inti TMD. Penghubung amida, yang distabilkan oleh ikatan hidrogen potensial ke rantai samping Asp384, menempati posisi sentral dalam membran 7TM dan terhubung ke gugus klorofenil-metilsulfon, yang berorientasi ke domain ekstraseluler dan pintu masuk kantong TMD. Susunan ini distabilkan melalui ikatan hidrogen potensial ke rantai samping Gln477 dan Arg400 dan interaksi penumpukan hidrofobik dari gugus metilsulfon vismodegib dan cincin aromatik Phe484. Asp473, residu yang bermutasi pada kanker yang resistan terhadap vismodegib menstabilkan jaringan ikatan hidrogen potensial di sekitar Arg400. Mutasi Smo-Asp473His yang terlihat pada kanker yang resistan terhadap obat diposisikan secara ideal untuk mengganggu situs pengikatan vismodegib, sesuai dengan percobaan fungsional yang menunjukkan bahwa Smo-Asp473His dapat mengikat obat ini (Byrne et al., 2016).





Gambar 5. Situs pengikatan Vismodegib pada Smo-TMD (Byrne et al., 2016)

1.2.5 Zingiber zerumbet L.

1.2.5.1 Klasifikasi Tanaman



Gambar 6. Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet* L.) (Yob et al., 2011)

Regnum : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Monocotyledonae
 Ordo : Zingiberales
 Famili : Zingiberaceae



Zingiber

Zingiber zerumbet (L.) Roscoe ex Sm. (Lianah, 2019)

g

Gajah (*Zingiber zerumbet* L.) dikenal sebagai Lempuyang kebo
 sur (Jawa) dan lampojang paek (Madura) (Sinaga E., dkk., 2000).
 ... juga dikenal dengan berbagai nama, misalnya *Shampoo ginger*

dan *Bitter ginger* (Inggris), *Luiang-isui* (Tagalog) (Nurchayati et al., 2021), lempuyang (Malaysia), *Ghatian* dan *Yaiimu* (India), *Jangli adha* (Bangladesh), *Hang qiu jiang* (Thailand), *Zurumbah* (Timur tengah).

1.2.5.3 Daerah tumbuh

Zingiber zerumbet (L) Smith berasal dari Asia Tenggara dan telah dibudidayakan selama ribuan tahun sebagai bumbu masak dan untuk tujuan medis. Tanaman ini tersebar luas dan tumbuh subur di berbagai negara tropis dan subtropis di seluruh dunia termasuk Indonesia, Malaysia, Cina, Bangladesh, Vietnam, Jepang, Burma, Nepal, Sri Lanka, Jamaika dan Nigeria (Sinaga et al., 2000; Yob et al., 2011). Dari segi komersial, *Zingiber zerumbet* L. merupakan tanaman obat yang sangat potensial untuk dibudidayakan dan tidak memerlukan biaya yang tinggi (Koga et al., 2016).

1.2.5.4 Morfologi tanaman

Lempuyang gajah atau yang lebih dikenal sebagai jahe liar adalah tanaman berumpun dan tanaman terna tahunan (*perennial*). Batangnya semu, dapat mencapai tinggi 1-2 meter, berwarna hijau, terdiri atas beberapa pelepah daun. Daun pada lempuyang gajah ialah daun tunggal berbentuk lanset dan memanjang, yang memiliki susunan berseling pada kanan kiri batang. Ujung daun meruncing (*acuminatus*), pangkal daun runcing (*acutus*), dan tepi daun rata. Panjang daun mencapai 25-40 cm dan lebar daun mencapai 10- 15 cm. Jumlah helai daun 3-7 cm tiap batang dan berwarna hijau pucat hingga gelap, pertulangan daun menyirip, tangkai daun pendek dan berbulu halus (Lianah, 2019).

Bunga pada lempuyang gajah muncul dari rimpang, bunga berbentuk *pinecone*, tangkai bunga panjangnya \pm 12 cm, bunga berwarna merah dan kelopak saling lepas satu sama lain. Rimpang utama lempuyang gajah berukuran cukup besar dan kuat serta bercabang, dagingnya berwarna kuning kecoklatan dan lebih pucat dibandingkan rimpang lempuyang wangi, bagian luar rimpang berwarna coklat (Lianah, 2019).

1.2.5.5 Kandungan kimia

Berdasarkan hasil studi fitokimia Koga et al. (2016) bahwa pada berbagai bagian tanaman *Zingiber zerumbet* L. dari asal berbeda dilaporkan adanya berbagai metabolit sekunder, seperti polifenol, alkaloid dan terpenoid, diantaranya zerumbone, borneol, α -Pinene, Camphor, Linalool, Limonene, α -Humulene, β -Caryophyllene, Humulene Epoksida I, II dan III, Humulenol I dan II, Caryophyllene Oxide, Camphene, Sabinene, Citral, Zingiberene, Lavandulyl Acetate, 3-Carene, 4-Terpineol, Eucalyptol, γ -Terpinene, β - Phellandrene, β -Myrcene, 3-methyl kaempferol, kaempferol-3- O-(2,4-di-O-acetyl- α -l-rhamnopyranoside), Kaempferol-3-O-(3,4-di-O-acetyl- α -l-rhamnopyranoside), Kaempferol-3-O-rhamnoside, Kaempferol 3-(2"-Kaempferol 3-(3"-acetylramnoside), Kaempferol 3-(4"-Kaempferol-3,4' -O-dimethylethe, Kaempferol-3-O-methylether, 3-trimethylether, 4"-O-Acetylafzelin, 2",4"-Diacetylafzelin. 2020) mendapatkan bahwa hasil analisis GC/MS mengidentifikasi an senyawa bioaktif dalam ekstrak rimpang segar dan kering . diantaranya zerumbone, humulene oksida I, humulene oksida II,



tricyclene, α -pinene, fenchone, linalool, verbenon, hedycaryol, caryophyllene oksida, camphor, 1,8-cineola, camphene, eucalyptol, 4-terpineol, 3-Carene, longipinene, γ -terpenes, β -phellandrene dan lavundulyl acetate (Tian et al., 2020).

Metabolit sekunder yang ditemukan pada rhizoma *Zingiber zerumbet* antara lain: flavonoids (kaempferol, quercetin, dan curcumin) dan minyak atsiri/*volatile oils*. *Volatile oils* yang terdapat pada *Zingiber zerumbet* seperti cyclic sesquiterpene zerumbone atau 2,6,9- humulatrien-8-one sebagai komponen utama dan humulene camphene (Silalahi, 2018). Minyak atsiri atau sering juga disebut *essensial oils* merupakan jenis terpenoid khususnya seskuiterpenoid dan monoterpenoid yang banyak ditemukan pada *Zingiberaceae*. Essensial oils mengakibatkan tumbuhan memiliki aroma khas yang juga digunakan sebagai salah satu ciri khas spesies tumbuhan. Essensial oil dari golongan zerumbone dan α -caryophyllene sebagai komponen utama daun dan rhizoma *Zingiber zerumbet* L. Kandungan essential oil yang terdapat pada berbagai bagian tanaman memiliki konsentrasi kandungan utama juga berbeda, daun mengandung komponen utama berupa zerumbone (36,98%), α -caryophyllene (16,35%) dan camphene (9,24%). Rhizoma dengan komponen utama zerumbone (46,83%), α -caryophyllene (19,00%), dan 1,5,5,8-tetramethyl-12-oxabicyclododeca-3,7-diene (4,28%) (Silalahi, 2018).

Zerumbone (72,86%), α -humulene (7,09%), camphene (5,04%), humulene oxide I (2,45%), humulene oxide II (1,8%), dan kamper (1,41%) adalah komponen utama dari minyak atsiri rimpang *Zingiber zerumbet* L. (Padalia et al., 2018)

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Dai et al. (2013) sebanyak 46 senyawa telah diidentifikasi dari minyak atsiri yang terkandung dalam rimpang lempuyang gajah, monoterpenoid (76,1%) merupakan senyawa utama yang paling banyak terkandung dalam minyak atsiri, diikuti oleh (Z)-citral (26,1%), camphene (16,3%), sabinene (14,6%), zingiberene (7,2%) dan lavandulyl asetat (6,7%) dan zerumbone (1,2%).

Pada penelitian lain yang menggunakan sampel lempuyang gajah yang diperoleh di Indonesia melaporkan bahwa terdapat beberapa senyawa yang terkandung pada minyak atsiri rimpang lempuyang gajah yakni α -tujene (1,70%); α -pinene (1,16%); camphene (0,98%); sabinene (32,96%); δ -myrcene (13,27%); α -terpinene (0,71%); limonene (0,86%); γ -terpinene (1,24%); kamfer (2,91%); linalool (0,77%); 1,8-sineol (4,23%); δ -gurjunene (1,50%); trans-caryophyllene (3,73%); α -humulene (2,72%); germacrene (3,04%); dan zerumbone (11,05%) (Batubara et al., 2013).

1.2.5.6 Manfaat Tanaman

Zingiber zerumbet L. telah lama digunakan berbagai etnis di Indonesia maupun etnis lainnya sebagai obat tradisional maupun sebagai bahan jamu. Rhizoma in bagian utama dari *Zingiber zerumbet* L. dimanfaatkan sebagai 8). Secara tradisional rimpang *Zingiber zerumbet* L. banyak isi peradangan, diare, kram perut, infeksi bakteri, demam, perut i keracunan. Bunga berbentuk kerucut digunakan untuk keperluan ingnya digunakan untuk mengobati infeksi telinga, sakit gigi.



Daunnya juga digunakan dalam terapi untuk nyeri sendi. Jus rimpang yang dimasak dilaporkan efektif dalam memerangi cacingan pada anak-anak (Koga et al., 2016).

Zingiber zerumbet L. telah digunakan dalam berbagai pengobatan termasuk antipiretik, analgesik, anti-inflamasi, antibakteri, anti-oksidan, *antiulcer*, antikanker, antiplatelet, *anthelmintic*, antihiperlipidemik, *carminative*, aktivitas diuretic, kemopreventif, kemoterapi, antiproliferasi, antinosisseptif dan antitumor (Lallo et al., 2018; Yob et al., 2011).

Aktivitas antitumor ekstrak dietil eter rimpang *Zingiber zerumbet* L. dalam sel P-388D yang dikultur dengan menginduksi fragmentasi DNA dalam sel, studi menggunakan model hewan tikus P-388D yang mengandung CDF menunjukkan bahwa ekstrak dietil eter rimpang *Zingiber zerumbet* L. dapat secara signifikan memperpanjang umur (ILS% = 127,8) dengan dosis 5 mg/kg berat badan (Rahman et al., 2014).

Minyak atsiri dari rimpang *Zingiber zerumbet* L. merupakan campuran terpen dan mengandung zerumbone sebagai penyusun utamanya. Minyak rimpang zerumbone dan *Zingiber zerumbet* L. telah dibuktikan memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk kemopreventif, kemoterapi antiproliferatif, antinosisseptif, antimikroba, antitumor, antihipersensitivitas, antioksidan, antisekresi, dan antiinflamasi (Tian et al., 2020). 36 komponen minyak atsiri dari rimpang segar dan kering *Zingiber zerumbet* L. hasil analisis GC/MS, dengan komponen utamanya adalah zerumbone, menunjukkan sitotoksitas terhadap garis sel K562 (leukemia), PC-3 (kanker prostat), A549 (kanker paru-paru), dan garis sel MRC-5 (Tian et al., 2020).

Zerumbone yang merupakan salah satu komponen utama dari *Zingiber zerumbet* L. dapat menurunkan proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel karsinoma pankreas yang ditunjukkan dengan meningkatnya p53 secara signifikan pada sel PANC-1 (Zhang et al., 2012).

Komponen turunan kaemferol dari *Zingiber zerumbet* L. dapat dikembangkan menjadi agen MDR (*Multi Drug Resistance*) yang dimediasi P-gp dalam kemoterapi kanker (Singh et al., 2012). Kaemferol memberikan efek antitumor dengan mengendalikan perkembangan siklus sel tumor, proliferasi, apoptosis, migrasi, dan invasi, serta dengan menghambat angiogenesis dan EMT (Epithelial–Mesenchymal Transition) (Morais et al., 2024). α -Terpineol, suatu alkohol monoterpenoid, telah terbukti menurunkan regulasi transkripsi NF κ B pada berbagai lini sel tumor, dengan efek penghambatan yang sangat menonjol pada lini sel karsinoma paru sel kecil NCI-H69 (Hassan et al., 2010). Camphene yang diisolasi dari *Piper cernuum* menunjukkan efek antitumor pada sel melanoma dengan menginduksi apoptosis pada jalur caspase 3 (Girola et al., 2015). α -humulene merupakan golongan terpen monosiklik yang diisolasi dari tanaman *Eupatorium odoratum* L. yang menunjukkan efek menghambat proliferasi sel pada hepatoseluler karsinoma meningkatkan apoptosis dengan menghambat aktivasi Akt (Chen et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Dahham et al. (2015) β -g diperoleh dari minyak atsiri kulit batang *Aquilaria crassna* antiproliferatif pada beberapa lini sel kanker, menyebabkan perubahan yang kuat pada dua lini sel kanker usus besar, HCT-116



dan HT-29, serta pada sel kanker pankreas, PANC-1 (Dahham et al., 2015). Humulenol II berperan penting terhadap pengobatan kanker payudara yang menargetkan MAPK1, EGFR, TNF, AKT1, JAK2 (Azzahra et al., 2024).

1.2.6 Studi *In Silico* (Molecular Docking)

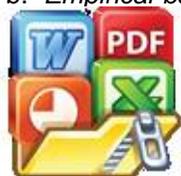
Molecular Docking merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengetahui secara molekuler konformasi ligan pada *binding site* secara tepat dengan tingkat akurasi yang besar dan merupakan suatu metode yang sangat dibutuhkan dalam penemuan obat. Selanjutnya algoritma *molecular docking* digunakan untuk memprediksi energi suatu ikatan secara kuantitatif dan menyajikan data tingkatan afinitas ikatan ligan-reseptor (Ferreira et al., 2015).

Molecular docking digunakan untuk memprediksi ikatan dan afinitas dari molekul (ligan) dengan reseptor (protein/DNA) pada tempat ikatannya (*pose*), metode ini dijadikan alat komputasi standar pada proses desain suatu obat untuk optimasi senyawa dan pada *studi virtual screening* untuk menemukan suatu molekul aktif yang baru secara biologis (Guedes et al., 2004). Tujuan utama dari *molecular docking* adalah untuk mencapai kompleks ikatan ligan-reseptor dengan konformasi yang optimal dan dengan energi ikatan bebas yang lebih sedikit (Dar & Mir, 2017)

Prinsip dasar pendekatan metode *in silico* adalah melakukan penambatan ligan atau senyawa obat terhadap target berupa makromolekul untuk mendapatkan sifat fisika maupun kimia mulai dari paling optimal hingga terburuk (Waddod et al., 2013). Penggunaan studi *in silico* bersamaan dengan studi lain akan dapat lebih memperkuat hasil penelitian dimana studi *in silico* dapat menjadi metode penapisan senyawa yang tidak diperlukan dalam tahapan *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini akan lebih mengurangi terjadinya bias antara hasil *in silico* dengan metode lain yang bersifat prediksi (Sliwoski et al., 2014). Salah satu upaya yang dapat dilakukan dengan mengkorelasikan suatu struktur senyawa kimia bahan dengan aturan 5 Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*) terkait karakter senyawa yang perlu dikembangkan lebih lanjut karena memiliki potensi sebagai bahan berkhasiat dalam pengobatan (Mughtaridi et al., 2018).

Beberapa jenis *docking* molekuler berdasarkan sifat ligan dan reseptornya, yaitu *rigid body docking*, *flexible ligand docking*, dan *flexible docking*. Pada umumnya prosedur *docking* yang paling umum digunakan adalah model *flexible ligand docking* dimana reseptor diperlakukan kaku dan ligan dapat digerakkan ke segala arah. Fungsi *Scoring* dapat dikategorikan dalam tiga kategori, yaitu: (Nadendla, 2004)

- a. *Knowledge-based*, menggunakan pengetahuan mengenai ikatan protein-ligan yang secara nyata terdapat pada protein data bank melalui analisis statistik data, tanpa mengacu pada pengukuran eksperimental afinitas pengikatan.
- b. *Empirical-based*, menjumlahkan interaksi entalpi dan entropi dengan bobot relatif pengaturan kompleks protein-ligan.



l, fungsi ini hampir menyerupai *empirical-based scoring* dengan energi bebas pengikatan dari kompleks protein-ligan. Untuk memprediksi interaksi ligan dan protein, semua program *docking* menggunakan fungsi utama yaitu "penambatan/*docking*" dan "penilaian/*scoring*". Metode ini mencakup pembuatan konformasi-konformasi ligan-protein yang

disebut "posisi/*pose*" ataupun penyampelan konformasi yang mungkin pada kantung ikatan protein. Umumnya, program *docking* melakukan proses pencarian posisi dengan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku. Setiap posisi dievaluasi (dinilai) berdasarkan bentuk dan karakteristik seperti elektrostatik untuk menemukan posisi yang paling disukai (Okimoto et al., 2009). Keberhasilan program *molecular docking* tergantung pada dua komponen: pencarian algoritma dan fungsi *scoring* (Mukesh and Rakesh, 2011). Fungsi *scoring* untuk menghitung afinitas kompleks ligan-protein reseptor yang terbentuk dan untuk mengurutkan peringkat senyawa. Identifikasi ini didasarkan pada beberapa teori seperti teori energi bebas Gibbs. Nilai energi bebas Gibbs yang kecil menunjukkan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil, sedangkan nilai energi bebas Gibbs yang besar menunjukkan tidak stabilnya kompleks yang terbentuk. Sedangkan penggunaan algoritma berperan dalam penentuan konformasi (*docking pose*) yang paling stabil dari pembentukan kompleks (Funkhouser, 2007).

1.2.7 SwissADME

SwissADME merupakan salah satu aplikasi program komputer berbasis online yang dapat diakses oleh publik dan dilengkapi dengan *physicochemical descriptor* untuk mempermudah dalam membantu pemilihan senyawa yang memenuhi "The Rule of Five". Penggunaan SwissADME dapat dilakukan dengan mengakses <http://www.swissadme.ch>.

SwissADME merupakan sebuah program berbasis website yang dapat digunakan untuk memprediksi sifat ADME suatu obat berdasarkan sifat fisikokimia, farmakokinetik, kemiripan obat serta keamanan obat dengan interpretasi data yang mudah diolah dan sangat efisien. Presentasi hasil prediksi dari suatu senyawa ditampilkan dalam *mode Bolide EGG* sehingga lebih muda dalam tahapan analisisnya. Tampilan tersebut dapat menggambarkan secara visual kemampuan senyawa dalam terabsorpsi pada gastrointestinal hingga dapat menembus BBB (Daina et al., 2017).

1.2.7.1 Hukum Lima Lipinski

Hukum Lima Lipinski "The Rule of Five" adalah suatu aturan yang ditemukan oleh Lipinski yang membantu untuk membedakan senyawa-senyawa obat dan bukan obat dari struktur senyawa. Teori ini memprediksi probabilitas keberhasilan atau kegagalan yang tinggi dari senyawa obat karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih dari aturan tersebut (Al Karim, 2018). Menurut hukum ini, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai log P kurang dari 5, nilai *Hydrogen Bond Donors* (HBD) tidak lebih dari 5, dan nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10. Penelitian lebih lanjut telah menambahkan dua kriteria lagi untuk membuat bioavailabilitas oral suatu obat menjadi lebih baik. Kriteria



Topological Polar Surface Area (TPSA) dengan nilai $\leq 140 \text{ \AA}$ dan *g* berotasi (Torsion) dengan nilai ≤ 10 (Chagas et al., 2018) disebut dengan hukum lima Lipinski karena hasil nilai dari prediksi ipatan angka lima. Kesimpulan dari interpretasi yang dihasilkan untuk membuktikan bahwa senyawa yang diuji mudah diabsorpsi abilitas yang baik (Kesuma et al., 2018).

1.2.8 Bioavailabilitas

Bioavailabilitas adalah istilah farmakokinetik yang menggambarkan sejauh mana dan seberapa cepat senyawa kimia diserap ke dalam sirkulasi sistemik dan tersedia di lokasi aksi target. Konsep ini penting dalam memahami efektivitas suatu senyawa dalam mencapai efek terapeutik. Farmakokinetik bergantung pada parameter absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme), dan ekskresi. Parameter hasil uji ADME mengacu pada *The Rule of Five* untuk mengetahui apakah senyawa kandidat obat mampu menembus membran biologis dan mempunyai permeabilitas yang baik atau tidak. *The Rule of Five* meliputi berat molekul, koefisien partisi (log P), donor hidrogen, dan akseptor hidrogen. Prediksi ADME ini bertujuan untuk mengurangi kemungkinan kesalahan atau kegagalan pada tahap penemuan atau pengembangan kandidat obat (Mingyue et al., 2013).

1.2.8.1 Druglikeness

Druglikeness adalah istilah untuk menjelaskan bagaimana sifat fisikokimia suatu senyawa mempengaruhi sifat molekuler *in vivo* melalui berbagai persyaratan seperti aturan lipinski, aturan Ghose, Veber, Egan dan Muegge (Daina et al., 2017)

- Syarat aturan Lipinski : berat molekul ≤ 500 , nilai MLOGP ≤ 5 , donor ikatan protein ≤ 5 , dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 .
- Syarat aturan Ghose : $160 \leq$ berat molekul ≤ 480 , $-0.4 \leq$ WLOGP ≤ 5.6 , $40 \leq$ refraktivitas molar ≤ 130 , dan $20 \leq$ jumlah atom ≤ 70 .
- Syarat aturan Veber : Jumlah *rotatable bonds* ≤ 10 dan TPSA ≤ 140 .
- Syarat aturan Egan : WLOGP ≤ 5.88 dan TPSA ≤ 131 .
- Syarat aturan Muegge : $200 \leq$ berat molekul ≤ 600 , $-2 \leq$ XLOGP3 ≤ 5 , TPSA ≤ 150 , jumlah cincin ≤ 7 , jumlah karbon > 4 , jumlah heteroatom > 1 , *rotatable bonds* ≤ 15 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , donor ikatan hidrogen ≤ 5 .

1.2.8.2 Absorpsi

Absorpsi merupakan suatu proses masuknya obat dari tempat pemberiannya ke dalam aliran darah. Obat yang diberikan secara peroral dengan tempat absorpsi utama dalam usus halus karena memiliki permukaan absorpsi yang sangat luas, yakni 200 m^2 (panjang 280 cm, diameter 4 cm, disertai vili dan mikrovili) (Syarif et al., 2016). Jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh bergantung pada kepatuhan pasien terhadap obat yang diresepkan serta laju dan tingkat penyaluran dari tempat pemberian obat ke dalam aliran darah (Katzung et al., 2012).

Profil absorpsi dalam parameter *Human Intestinal Absorption* (HIA) merupakan penilaian kemampuan suatu kandidat obat untuk diserap melalui saluran pencernaan manusia. Parameter ini menjadi salah satu aspek penting dalam farmakokinetik, karena efisiensi absorpsi menentukan bioavailabilitas oral, yang berpengaruh pada efektivitas klinis obat. Senyawa dengan nilai HIA tinggi memiliki penyerapan yang baik, sedangkan nilai rendah menimbulkan masalah dalam ketersediaan sistemik setelah pemberian oral. Faktor yang mempengaruhi HIA meliputi kelarutan, lipofilisitas, dan interaksi dengan protein atau enzim metabolik di usus. Pemodelan *in silico* dan *in vitro* sering digunakan untuk memprediksi parameter ini dalam tahap



awal pengembangan obat, karena efisiensi dan biaya yang lebih rendah dibandingkan studi in vivo (Yoon et al., 2020).

1.2.8.3 Distribusi

Distribusi obat adalah tahapan farmakokinetika setelah proses absorpsi obat mencapai sirkulasi sitemik. Otak dilindungi dari senyawa eksogen oleh sawar darah-otak (BBB). Kemampuan suatu obat untuk masuk ke otak merupakan parameter penting yang perlu dipertimbangkan untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas atau untuk meningkatkan kemampuan obat yang aktivitas farmakologisnya ada di dalam otak (Pires et al., 2015). Kandidat obat yang dirancang untuk bekerja di otak harus memiliki kemampuan penetrasi BBB yang baik, biasanya ditentukan oleh lipofilisitas, ukuran molekul, dan afinitas terhadap transporter spesifik

P-gp, yang merupakan protein transportasi efluks di BBB, dapat mengurangi penetrasi obat dengan mengeluarkan molekul dari sel endotel kapiler otak kembali ke darah. Kehadiran P-gp sering kali menjadi penghambat distribusi obat ke otak, sehingga memengaruhi efektivitas obat dalam menangani gangguan neurologis. Studi eksperimental dan pendekatan in silico seperti model prediksi distribusi BBB dan interaksi P-gp digunakan dalam pengembangan obat untuk mengoptimalkan distribusi ke otak (Varma et al., 2015).

1.2.8.4 Metabolisme

Sitokrom P450 adalah enzim detoksifikasi penting dalam tubuh, yang banyak ditemukan di hati. Fungsinya mengoksidasi xenobiotik untuk memfasilitasi ekskresi. Banyak obat yang dinonaktifkan oleh sitokrom P450, dan beberapa dapat diaktifkan olehnya. Inhibitor enzim ini dapat mempengaruhi metabolisme obat. Oleh karena itu penting untuk menilai kemampuan senyawa untuk menghambat sitokrom P450. Model untuk isoform yang berbeda dibangun (CYP1A2/CYP2C19/CYP2C9/CYP2D6/CYP3A4) menggunakan lebih dari 14.000 hingga 18.000 senyawa yang kemampuannya menghambat sitokrom P450. Suatu senyawa dianggap sebagai penghambat sitokrom P450 jika konsentrasi yang dibutuhkan untuk menyebabkan penghambatan 50% kurang dari 10 uM. Prediktor akan menilai molekul yang diberikan untuk menentukan apakah itu kemungkinan akan menjadi inhibitor sitokrom P450 (Pires et al., 2015).

1.2.8.5 Eksresi

Menurut Daina et al. (2017), log K_p adalah logaritma dari koefisien permeabilitas kulit (K_p), yang dinyatakan dalam satuan cm/s. Parameter ini digunakan untuk memperkirakan kemampuan suatu molekul untuk menembus kulit. Nilai log K_p dihitung menggunakan persamaan empiris yang menghubungkan permeabilitas kulit dengan sifat fisikokimia molekul, seperti lipofilisitas (log P) dan bobot molekul. Nilai negatif log K_p menunjukkan molekul memiliki permeabilitas kulit rendah, sehingga



t. Semakin negatif nilainya, semakin buruk permeabilitasnya. Nilai log K_p atau positif menunjukkan molekul lebih mudah menembus kulit. Untuk menentukan model yang dimodifikasi dari pendekatan Potts and Guy untuk log K_p, yaitu:

$$\text{Log Kp} = -2.72 + 0.71 \cdot \log P - 0.0061 \cdot MW$$

log P: Koefisien partisi lipofilik molekul.

MW: Bobot molekul (*molecular weight*).

Pendekatan ini membantu dalam memahami bagaimana sifat molekul memengaruhi kemampuannya untuk menembus kulit, yang sangat penting dalam pengembangan obat topikal dan transdermal.

1.2.8.6 Toksisitas

Prediksi toksisitas secara *in silico* ialah meramalkan efek yang timbul dari bahan kimia tertentu dengan berbasis komputasi. Prediksi toksisitas dilakukan untuk penilaian senyawa yang hendak dijadikan sebagai kandidat obat. (Banerjee et al., 2018; Rim, 2020). Aplikasi yang digunakan dalam uji toksisitas yaitu *Toxtree*. *Toxtree* merupakan *software open source* yang memperkirakan toksisitas suatu senyawa secara cepat, mudah dan murah. *Software* dapat diakses secara bebas sebagai layanan untuk para peneliti dan siapapun yang berkepentingan dalam melakukan metode estimasi berbasis komputer untuk penelitian toksisitas suatu senyawa. *Toxtree* dapat memprediksi senyawa dengan menggunakan nama IUPAC dan SMILES (*The Simplified Molecular input Line Entry System*). Parameter yang dapat dilihat pada uji toksisitas adalah prediksi parameter *Cramer rules*, *Carcinogenicity (genotox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS* dan *in vitro mutagenicity (Ames test) alert by ISS*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana interaksi antara senyawa aktif pada *Zingiber zerumbet* L. terhadap reseptor Smo (5L7I)?
2. Senyawa aktif manakah pada *Zingiber zerumbet* L. yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor Smo (5L7I)?
3. Bagaimana prediksi toksisitas dan potensi bioavailabilitas melalui profil ADME senyawa aktif pada *Zingiber zerumbet* L.?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui aktivitas senyawa pada *Zingiber zerumbet* L berdasarkan interaksinya terhadap protein Smo berdasarkan simulasi *molecular docking*.
2. Mengetahui senyawa aktif pada *Zingiber zerumbet* L. yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor Smo sebagai kandidat obat antikanker pankreas.
3. Memprediksi toksisitas dan potensi bioavailabilitas melalui profil ADME senyawa aktif pada *Zingiber zerumbet* L. sebagai kandidat obat antikanker pankreas.

1.4 Manfaat Penelitian



dapat memberikan dasar ilmiah untuk menemukan dan rasi berbasis senyawa alami yang lebih efektif, aman, dan selektif rasi potensi senyawa *Zingiber zerumbet* L. sebagai antikanker alur Hedgehog.