

Prediksi *Docking in Silico* dan ADME Senyawa 6-Gingersulfonic ACID sebagai Inhibitor Reseptor Tie2 pada *Rheumatoid Arthritis*

✉¹Agatha Tyva Julian Atmajaningtyas, ²Sinta Yuliana, ³Putri Rovita Sari, ²Andrea Jemima Nobellita, ²Aqilla Farhanadila, ²Agatha Ivanna Larasati, ²Rizkha Redho Billa Apriani, ²Bayu Pratama Ady Saputra, ²Sabrina Melany Sagita, ²Angelina Eka Rahmadhani, ²Elsandi Damayanti, ²Malika Aldila Chasta, ²Andhika Iryanto, ²Adinda Qhusnul Khotimah, ²Riska Ima Silda, ²Angelina Putri Sumantri, ³Neyla Nour Fuaadah
¹Universitas Setia Budi Surakarta, Indonesia
²Universitas Kusuma Husada Surakarta, Indonesia
³STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun, Indonesia

Recieved: Januari 2026 | Revised: April 2026 | Published: Juni 2026

ABSTRAK

Rheumatoid arthritis adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai peradangan sendi progresif, sementara penggunaan obat antiinflamasi sintetis jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi senyawa 6-gingersulfonic acid dari jahe (Zingiber officinale) sebagai inhibitor reseptor Tie2 serta mengevaluasi karakteristik farmakokinetiknya. Metode yang digunakan adalah pendekatan in silico melalui molecular docking dan analisis ADME menggunakan SwissDock dengan AutoDock Vina. Hasil menunjukkan bahwa 6-gingersulfonic acid memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap reseptor Tie2 serta karakteristik farmakokinetik yang mendukung. Dengan demikian, senyawa ini berpotensi dikembangkan sebagai kandidat Tie2 inhibitor untuk terapi alternatif rheumatoid arthritis.

Kata Kunci: 6-Gingersulfonic Acid, ADME, In Silico, Molecular Docking, Rheumatoid Arthritis.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease characterised by progressive joint inflammation; however, long-term use of synthetic anti-inflammatory drugs carries a risk of side effects, necessitating safer therapeutic alternatives. This study aims to predict the potential of the compound 6-gingersulfonic acid from ginger (Zingiber officinale) as a Tie2 receptor inhibitor and to evaluate its pharmacokinetic characteristics. The methods employed were an in silico approach via molecular docking and ADME analysis using SwissDock with AutoDock Vina. The results indicate that 6-gingersulfonic acid exhibits good binding affinity for the Tie2 receptor, along with supportive pharmacokinetic characteristics. Consequently, this compound holds potential for development as a Tie2 inhibitor candidate for alternative therapy in rheumatoid arthritis.

Keywords: 6-Gingersulfonic Acid, ADME, In Silico, Molecular Docking, Rheumatoid Arthritis.

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan inflamasi sinovial persisten, proliferasi jaringan sinovial, serta kerusakan progresif pada tulang dan kartilago sendi. Proses inflamasi pada penyakit ini dipicu oleh aktivasi berbagai mediator inflamasi seperti prostaglandin, sitokin proinflamasi, dan enzim siklooksigenase (COX), yang berperan dalam meningkatkan respon inflamasi serta menimbulkan nyeri pada sendi penderita (Fardhani dkk., 2024).

Penatalaksanaan *rheumatoid arthritis* umumnya menggunakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), kortikosteroid, serta *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs). Meskipun terapi tersebut efektif dalam menurunkan inflamasi dan nyeri sendi, penggunaan jangka panjang sering dikaitkan dengan berbagai efek samping seperti gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas, serta peningkatan risiko kardiovaskular. Oleh karena itu, pengembangan kandidat obat baru yang lebih aman dan berasal dari bahan alam menjadi salah satu pendekatan yang terus dikembangkan dalam penelitian farmasi modern (Almatroodi dkk., 2021).

Salah satu tanaman obat yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional adalah jahe (*Zingiber officinale Roscoe*). Rimpang jahe diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti gingerol, shogaol, zingeron, serta beberapa turunan senyawa lainnya yang berkontribusi terhadap aktivitas farmakologisnya. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan berbagai jalur inflamasi, termasuk penghambatan produksi mediator inflamasi dan regulasi jalur sinyal seperti *NF- κ B* dan metabolisme asam arakidonat (Almatroodi dkk., 2021; Li dkk., 2025).

Salah satu turunan senyawa aktif dari jahe yang mulai mendapat perhatian dalam penelitian farmasi adalah *6-gingersulfonic acid*, yang merupakan derivat dari senyawa gingerol. Senyawa ini termasuk dalam kelompok turunan gingerol yang diketahui memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, serta potensi interaksi dengan berbagai target protein biologis. Beberapa penelitian melaporkan bahwa turunan senyawa

gingerol memiliki kemampuan berinteraksi dengan protein target yang terlibat dalam proses inflamasi sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat senyawa terapeutik berbasis bahan alam (Ahmed dkk., 2023).

Salah satu target protein yang berperan penting dalam proses inflamasi dan angiogenesis pada *rheumatoid arthritis* adalah reseptor *Tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domain-2* (Tie2). Reseptor Tie2 merupakan reseptor tirosin kinase yang diekspresikan terutama pada sel endotel dan berperan dalam regulasi angiogenesis, stabilitas vaskular, serta respon inflamasi melalui interaksi dengan ligannya yaitu angiopoietin. Aktivasi jalur sinyal Tie2 diketahui berkontribusi terhadap proses angiogenesis patologis pada jaringan sinovial penderita *rheumatoid arthritis* serta berhubungan dengan aktivitas sitokin proinflamasi seperti TNF- α (Kim dkk., 2003; Suri dkk., 2017).

Berdasarkan potensi farmakologis tersebut, kajian lebih lanjut mengenai interaksi molekuler senyawa aktif jahe terhadap target protein inflamasi menjadi penting untuk dilakukan sebagai langkah awal dalam pengembangan kandidat obat berbasis bahan alam. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis interaksi molekuler senyawa aktif dari rimpang jahe terhadap reseptor target inflamasi menggunakan pendekatan *molecular docking* guna mengevaluasi potensi aktivitas antiinflamasi dari senyawa tersebut secara *in silico*.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *in silico* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik serta interaksi molekuler senyawa aktif tanaman herbal terhadap protein target yang berperan dalam mekanisme inflamasi. Pendekatan komputasi dilakukan melalui kombinasi *molecular docking* dan analisis ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion*) untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Tahapan penelitian meliputi identifikasi senyawa aktif, preparasi ligan, preparasi protein target, validasi metode *docking*, proses *molecular docking*, serta analisis parameter

farmakokinetik dan *drug-likeness* secara *in silico* (Alagarsamy dkk., 2023; Mabhula & Singh, 2020; Tian dkk., 2015).

Perangkat Lunak dan Basis Data

Penelitian ini dilakukan menggunakan dukungan perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi *Lenovo Ideapad 130-14IKB*, *Lenovo ThinkPad T470s*, *Asus M415D*, dan *Asus X441M* untuk menunjang kebutuhan analisis komputasi. Perangkat lunak yang digunakan meliputi *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* untuk visualisasi dan analisis struktur molekul, serta *platform* *SwissDock* yang terintegrasi dengan *AutoDock Vina* untuk proses *molecular docking*. Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan menggunakan *ADMETlab 2.0*. Struktur ligan diperoleh dari *database* *PubChem*, sedangkan struktur protein target diperoleh dari *Protein Data Bank (PDB)*. Identifikasi senyawa aktif tanaman dilakukan melalui *database* *KNAPSAcK* (Kim dkk., 2023; Shinbo dkk., 2016; Xiong dkk., 2021).

Persiapan Ligan

Senyawa ligan yang digunakan adalah *6-gingersulfonic acid* yang diperoleh dari *database* *KNAPSAcK* berdasarkan tanaman *Zingiber officinale* (Shinbo dkk., 2016). Struktur kimia ligan kemudian diambil dari *database* *PubChem* dalam bentuk kode *SMILES* untuk mempermudah proses preparasi ligan (Kim dkk., 2023). Struktur ligan selanjutnya divisualisasikan dan dipreparasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* untuk memastikan struktur siap digunakan dalam analisis interaksi molekul. Evaluasi sifat farmakokinetik awal dilakukan menggunakan *ADMETlab 2.0* guna memastikan kesesuaian dengan *Lipinski's Rule of Five*, yang meliputi berat molekul <500 Da, *LogP* <5, donor ikatan hidrogen <5, dan akseptor ikatan hidrogen <10 (Lipinski dkk., 2001; Xiong dkk., 2021).

Persiapan Protein Target

Struktur tiga dimensi protein target diperoleh dari *database* *protein data bank* dengan kode 6MWE. Struktur protein kemudian dipreparasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* dengan menghilangkan molekul air (*water*) dan ligan alami (*native ligand*) yang terdapat pada struktur protein.

Selanjutnya dilakukan identifikasi *binding site* menggunakan fitur *define and edit binding site* untuk menentukan koordinat situs aktif protein yang akan digunakan pada proses *docking*. Tahap ini bertujuan untuk memastikan interaksi ligan terjadi pada area aktif protein secara spesifik (Burley dkk., 2019).

Validasi Molecular Docking

Validasi metode *docking* dilakukan secara tidak langsung dengan memastikan parameter koordinat *binding site* yang digunakan sesuai dengan posisi ligan pada situs aktif protein. Parameter koordinat yang diperoleh dari *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* digunakan sebagai acuan dalam proses *docking* pada *platform* *SwissDock*. Validasi bertujuan untuk memastikan bahwa proses *docking* berlangsung pada situs aktif yang relevan sehingga hasil interaksi yang diperoleh dapat menggambarkan kondisi biologis yang mendekati sebenarnya (de Ruyck dkk., 2016).

Proses Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan *AutoDock Vina* melalui *platform* *SwissDock*. Struktur ligan dimasukkan dalam bentuk kode *SMILES* dan diproses melalui menu *prepare ligand*, sedangkan protein target 6MWE diproses melalui menu *prepare target*. Koordinat *binding site* yang diperoleh dari *BIOVIA* digunakan sebagai parameter *docking*, yaitu pada titik koordinat X, Y, dan Z. Hasil *docking* berupa nilai *binding affinity* dalam satuan kcal/mol, dimana nilai energi yang lebih rendah menunjukkan interaksi ligan–reseptor yang lebih stabil (de Ruyck dkk., 2016).

Prediksi ADME dan Drug-likeness

Analisis sifat farmakokinetik dilakukan menggunakan *ADMETlab 2.0* untuk mengevaluasi parameter ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*) serta karakteristik *drug-likeness* senyawa. Parameter yang dianalisis meliputi absorpsi gastrointestinal, distribusi, metabolisme, serta ekskresi senyawa dalam tubuh. Selain itu dilakukan evaluasi berdasarkan *lipinski's rule of five* untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral (Lipinski dkk., 2001; Xiong dkk., 2021).

Analisis Data

Data hasil *molecular docking* dianalisis berdasarkan nilai *binding affinity* serta jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada protein target. Visualisasi interaksi ligan–reseptor dilakukan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk mengidentifikasi interaksi seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya *van der Waals*. Senyawa dengan nilai afinitas ikatan paling rendah serta memenuhi parameter ADME dan *drug-likeness* dianggap memiliki potensi terbaik sebagai kandidat obat (de Ruyck dkk., 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis *molecular docking* dilakukan untuk mengevaluasi potensi interaksi antara *6-gingersulfonic acid* dengan protein target menggunakan *platform* SwissDock berbasis algoritma AutoDock Vina. Hasil simulasi menunjukkan nilai *binding energy* sebesar -4,737 kcal/mol, yang mengindikasikan adanya afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor. Nilai energi yang lebih negatif merefleksikan kestabilan kompleks ligan–reseptor yang lebih tinggi. Namun, dibandingkan dengan ligan kontrol Prednisone (-7,787 kcal/mol), afinitas pengikatan *6-gingersulfonic acid* relatif lebih rendah, sehingga menunjukkan bahwa kekuatan interaksinya masih berada di bawah ligan referensi (Pagadala dkk., 2017; Trott & Olson, 2010).

Karakterisasi interaksi molekuler menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* membentuk *conventional hydrogen bond* dengan residu HIS B:907 dan PRO B:906, yang berperan dalam mempertahankan orientasi ligan pada *binding site* melalui interaksi elektrostatik. Interaksi *van der Waals* juga teridentifikasi dengan residu GLY B:906, PHE B:913, GLU A:974, ASN A:975, THR B:922, PRO A:906, dan TYR A:976, serta molekul air di sekitar situs aktif. Meskipun bersifat lemah

secara individual, interaksi *van der waals* memberikan kontribusi kumulatif terhadap stabilitas kompleks melalui peningkatan luas kontak antar atom (Ferreira dkk., 2015).

Berdasarkan hasil analisis *molecular docking*, diketahui bahwa senyawa *6-gingersulfonic acid* menunjukkan kesamaan interaksi residu asam amino dengan kontrol positif Prednisone pada beberapa posisi penting di sisi aktif reseptor. Kesamaan ini mengindikasikan bahwa kedua ligan memiliki kemungkinan mekanisme pengikatan (*binding mode*) yang serupa terhadap reseptor target. Dalam studi *in silico*, kemiripan pola interaksi antara ligan uji dan ligan referensi sering digunakan sebagai indikator awal kesamaan aktivitas biologis (Pantsar & Poso, 2018; Pinzi & Rastelli, 2019).

Pada interaksi hidrofobik pada residu LYS B:916 dalam bentuk *alkyl* dan *π -alkyl* turut berkontribusi terhadap peningkatan afinitas pengikatan melalui interaksi antara gugus non-polar ligan dan domain hidrofobik protein. Dengan demikian, kestabilan kompleks ligan–reseptor dipengaruhi oleh kombinasi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya *van der waals* yang bekerja secara simultan (Pagadala dkk., 2017).

Analisis komparatif menunjukkan adanya kesamaan residu asam amino yang terlibat dalam interaksi antara *6-gingersulfonic acid* dan Prednisone, yaitu ASN A:975, GLU A:974, PHE B:913, PRO A:906, THR B:922, dan TYR A:976. Kesamaan ini mengindikasikan bahwa kedua ligan berikatan pada *binding pocket* yang serupa, sehingga memperlihatkan kemiripan pola interaksi meskipun dengan tingkat afinitas yang berbeda. Secara struktural, keberadaan gugus hidroksil dan sulfonat pada *6-gingersulfonic acid* mendukung pembentukan ikatan hidrogen dengan residu polar, sedangkan cincin aromatikanya berperan dalam pembentukan interaksi hidrofobik (Ferreira dkk., 2015).

Tabel 1. Nilai *Binding Energy* Prednisone dan *6-Gingersulfonic Acid* terhadap Reseptor Tie2.

Ligan	Keterangan	<i>Binding Energy</i>
Prednisone	Kontrol Positif	-7.787 kcal/mol
<i>6-gingersulfonic acid</i>	Senyawa Uji	-4.737 kcal/mol

Sumber: Data Diolah

Secara kimiawi, residu GLU (asam glutamat) dan ASN (asparagin) diketahui berperan penting dalam pembentukan ikatan hidrogen (*hydrogen bonding*) yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan–reseptor. Ikatan hidrogen merupakan salah satu interaksi non-kovalen utama yang menentukan spesifisitas serta kekuatan afinitas pengikatan ligan terhadap protein target, sehingga keberadaannya sangat berpengaruh terhadap kestabilan kompleks yang terbentuk (Lavecchia, 2019; Pinzi & Rastelli, 2019).

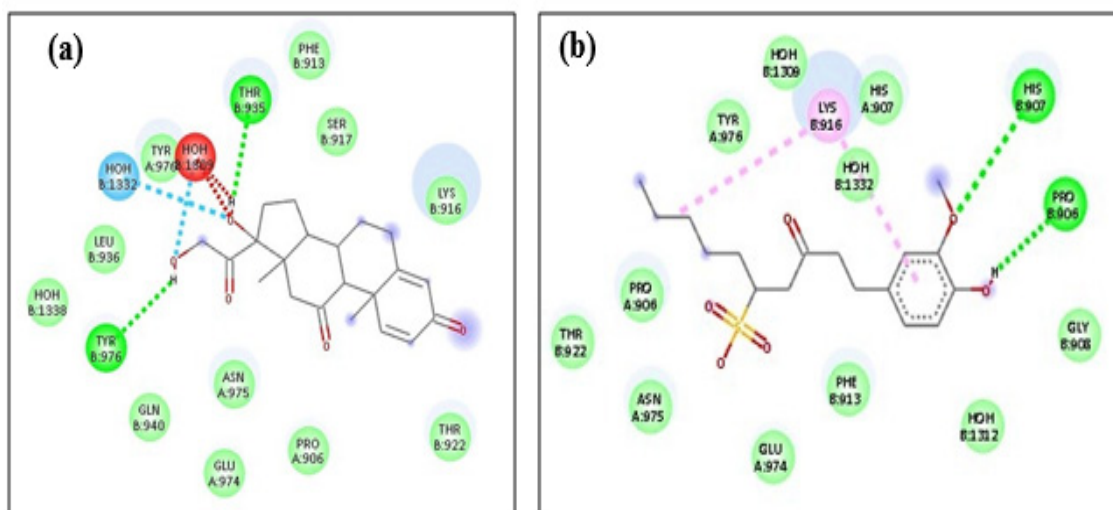
Selain itu, residu aromatik seperti TYR (tirosin) dan PHE (fenilalanin) berperan dalam interaksi hidrofobik dan interaksi π - π , yang berkontribusi dalam meningkatkan kestabilan kompleks melalui gaya *van der waals* dan *aromatic stacking*. Interaksi ini juga membantu mempertahankan orientasi ligan agar tetap optimal di dalam kantong aktif reseptor, sehingga mendukung proses pengikatan yang lebih stabil (Ferreira dkk., 2015; Santos dkk., 2020).

Sementara itu, residu PRO (prolin) dan THR (treonin) berperan dalam menjaga konformasi struktur protein serta dapat mendukung interaksi tambahan melalui ikatan hidrogen maupun interaksi polar lainnya. Peran residu-residu ini menunjukkan bahwa

stabilitas kompleks tidak hanya ditentukan oleh satu jenis interaksi, tetapi merupakan hasil kontribusi berbagai gaya intermolekuler yang bekerja secara sinergis (de Ruyck dkk., 2016; Yang dkk., 2019).

Kesamaan pola interaksi residu asam amino antara *6-gingersulfonic acid* dan Prednisone menunjukkan bahwa kedua ligan memiliki orientasi dan posisi pengikatan yang serupa di dalam sisi aktif reseptor. Dalam pendekatan *structure-based drug design*, kemiripan residu yang terlibat dalam interaksi sering dikaitkan dengan kesamaan mekanisme pengikatan dan potensi aktivitas biologis terhadap target yang sama, meskipun tidak selalu menjamin efek farmakologis yang identik (Pantsar & Poso, 2018; Pinzi & Rastelli, 2019).

Dengan demikian, hasil ini menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* berpotensi memiliki aktivitas biologis yang mendekati prednisone dalam menghambat target reseptor yang sama. Namun, perlu ditekankan bahwa hasil *molecular docking* bersifat prediktif dan masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui simulasi dinamika molekuler maupun uji eksperimental untuk memastikan efektivitas serta keamanannya secara biologis (Lavecchia, 2019; Pinzi & Rastelli, 2019).



Gambar 1

Visualisasi 2D Interaksi Molekuler pada Kantong Pengikatan (*Binding Pocket*) Reseptor Tie2: (a) Prednisone sebagai Kontrol Positif dan (b) *6-Gingersulfonic Acid* sebagai Senyawa Uji

Sumber: Data Diolah

Evaluasi sifat fisikokimia berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* memiliki berat molekul sebesar 358.15 Da, jumlah *hydrogen bond acceptor* (nHA) sebanyak 6, *hydrogen bond donor* (nHD) sebanyak 2, serta nilai *logP* sebesar 1.550. Seluruh parameter tersebut berada dalam batas yang direkomendasikan (BM <500 Da, nHA <10, nHD <5, dan *logP* <5), sehingga tidak terdapat pelanggaran terhadap aturan Lipinski (Daina dkk., 2017; Lipinski dkk., 2001).

Nilai nHA sebesar 6 menunjukkan kapasitas moderat dalam menerima ikatan hidrogen yang berkontribusi terhadap peningkatan kelarutan dalam medium berair serta mendukung interaksi dengan residu polar pada protein target. Jumlah *hydrogen bond acceptor* yang terlalu tinggi dapat meningkatkan polaritas dan menurunkan permeabilitas membran, sehingga nilai yang masih berada dalam batas optimum menunjukkan keseimbangan antara kelarutan dan permeabilitas (Daina dkk., 2017; Lipinski dkk., 2001).

Nilai nHD sebesar 2 mencerminkan kemampuan pembentukan ikatan hidrogen yang memadai tanpa meningkatkan polaritas secara berlebihan, sehingga tetap memungkinkan difusi pasif melalui membran biologis. Sementara itu, nilai *logP* sebesar 1,550 menunjukkan lipofilisitas moderat yang mendukung distribusi senyawa antara fase hidrofilik dan lipofilik. Nilai *logP* yang seimbang diketahui berperan penting dalam menentukan absorpsi oral dan permeasi membran (Veber dkk., 2002).

Meskipun hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* memiliki kemampuan berinteraksi dengan protein target melalui berbagai jenis interaksi non-kovalen, pendekatan ini masih terbatas pada kondisi statis dan belum sepenuhnya merepresentasikan kondisi biologis yang kompleks. Oleh karena itu, diperlukan analisis lanjutan untuk mengevaluasi karakteristik farmakokinetik dan keamanan senyawa melalui pendekatan ADMET.

Analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) dilakukan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa secara *in*

silico. Pendekatan ini merupakan tahap penting dalam pengembangan obat karena memberikan gambaran awal mengenai kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas suatu senyawa. Hasil prediksi parameter ADMET *6-gingersulfonic acid* disajikan pada Tabel 2.

Pada aspek absorpsi, nilai permeabilitas Caco-2 sebesar -4.733 menunjukkan kemampuan difusi yang cukup baik melalui epitel usus. Nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) (+++) mengindikasikan bahwa senyawa memiliki tingkat absorpsi yang sangat baik di saluran gastrointestinal. Selain itu, nilai $F_{20\%}$ (+++) menunjukkan bioavailabilitas oral yang baik, sedangkan nilai $F_{30\%}$ (+) menunjukkan bioavailabilitas yang cukup memadai. Secara keseluruhan, parameter ini menunjukkan bahwa senyawa memiliki potensi absorpsi oral yang optimal (Daina dkk., 2017; Sun dkk., 2017).

Pada aspek distribusi, nilai *plasma protein binding* (PPB) sebesar 92.749% menunjukkan bahwa senyawa memiliki tingkat ikatan yang kuat dengan protein plasma. Hal ini dapat memperpanjang waktu keberadaan obat dalam sirkulasi, namun juga berpotensi menurunkan fraksi bebas yang aktif. Nilai penetrasi *blood-brain barrier* (BBB) yang rendah menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan terbatas untuk memasuki sistem saraf pusat, sehingga distribusinya lebih dominan pada jaringan perifer (Wanat, 2020).

Pada aspek metabolisme, enzim sitokrom P450 berperan sebagai sistem utama dalam biotransformasi senyawa. CYP1A2 tidak diprediksi sebagai inhibitor, tetapi merupakan substrat utama, yang menunjukkan bahwa enzim ini berperan dominan dalam metabolisme *6-gingersulfonic acid* melalui reaksi oksidasi fase I. Hal ini dapat mempengaruhi konsentrasi dan durasi kerja senyawa dalam sirkulasi sistemik (Zhou dkk., 2020).

CYP2C19 tidak berperan sebagai inhibitor maupun substrat utama, sehingga menunjukkan bahwa jalur metabolisme melalui enzim ini relatif tidak signifikan terhadap biotransformasi senyawa. CYP2C9 diprediksi sebagai inhibitor lemah dan sekaligus substrat utama, yang menunjukkan adanya keterlibatan penting enzim ini dalam metabolisme senyawa.

Tabel 2. Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas *6-Gingersulfonic Acid* Berdasarkan Analisis ADMET (ADMETlab 2.0).

Kategori	Parameter	Nilai	Interpretasi
<i>Absorption</i>	<i>Caco-2 Permeability</i>	-4.733	Permeabilitas moderat ke tinggi
	<i>Human Intestinal Absorption (HIA)</i>	+++	Absorpsi intestinal sangat baik
	<i>Bioavailability 20% (F_{20%})</i>	+++	Bioavailabilitas oral sangat baik
	<i>Bioavailability 30% (F_{30%})</i>	+	Bioavailabilitas oral cukup memadai
<i>Distribution</i>	<i>Plasma Protein Binding (PPB)</i>	92.749%	Ikatan protein plasma kuat
	<i>Blood-Brain Barrie (BBB) Penetration</i>	--	Penetrasi sawar darah otak rendah
<i>Metabolism</i>	CYP1A2 inhibitor	---	Bukan penghambat enzim CYP1A2
	CYP1A2 substrate	+++	Substrat utama enzim CYP1A2
	CYP2C19 inhibitor	---	Bukan penghambat enzim CYP2C19
	CYP2C19 substrate	-	Bukan substrat utama CYP2C19
	CYP2C9 inhibitor	+	Penghambat lemah enzim CYP2C9
	CYP2C9 substrate	+++	Substrat utama enzim CYP2C9
	CYP2D6 inhibitor	---	Bukan penghambat enzim CYP2D6
	CYP2D6 substrate	++	Substrat enzim CYP2D6
	CYP3A4 inhibitor	---	Bukan penghambat enzim CYP3A4
	CYP3A4 substrate	---	Bukan substrat enzim CYP3A4
<i>Excretion</i>	<i>Clearance (CL)</i>	6.436	<i>Clearance</i> total moderat
	<i>Half-life (T_{1/2})</i>	0.870	Waktu paruh eliminasi singkat
<i>Toxicity</i>	<i>FDA Maximum Daily Dose (FDAMDD)</i>	++	Berpotensi menyebabkan <i>Maximum Daily Dose</i> rendah
	<i>Eye Corrosion</i>	+	Berpotensi korosif pada mata
	<i>Eye Irritation</i>	+	Berpotensi iritasi pada mata

Sumber: Data Diolah

Kondisi ini juga mengindikasikan potensi interaksi obat, meskipun dalam tingkat yang relatif rendah (Testa & Krämer, 2023).

CYP2D6 tidak berperan sebagai inhibitor, namun diprediksi sebagai substrat dengan tingkat sedang, yang menunjukkan bahwa enzim ini turut berkontribusi dalam metabolisme senyawa. Variasi genetik pada enzim CYP2D6 dapat menyebabkan perbedaan respon terapi antar individu (Zhou dkk., 2020).

CYP3A4 tidak diprediksi sebagai inhibitor maupun substrat, sehingga menunjukkan bahwa enzim utama dalam metabolisme obat tidak terlibat secara signifikan. Hal ini menjadi keuntungan karena dapat menurunkan risiko interaksi obat yang luas.

Pada aspek ekskresi, nilai *clearance* sebesar 6.436 menunjukkan bahwa senyawa dieliminasi dalam kategori moderat, yang mencerminkan keseimbangan antara retensi dan eliminasi dalam tubuh. Nilai waktu paruh (*half-life*) sebesar 0.870 menunjukkan bahwa senyawa memiliki waktu eliminasi yang relatif singkat, sehingga berpengaruh terhadap frekuensi pemberian dosis dan mengurangi potensi akumulasi dalam tubuh (Di dkk., 2022; Varma dkk., 2015).

Pada aspek toksisitas, *6-gingersulfonic acid* tidak bersifat mutagenik serta memiliki risiko rendah terhadap hepatotoksisitas dan karsinogenisitas. Parameter FDAMDD yang bernilai positif (++) menunjukkan bahwa

senyawa diprediksi memiliki batas dosis harian maksimal yang rendah, sehingga diperlukan pengawasan pada penentuan dosis terapi. Selain itu, terdapat potensi *eye irritation* yang tinggi serta *eye corrosion* yang bersifat positif, yang mengindikasikan risiko iritasi hingga kerusakan jaringan okular. Selain itu, potensi sensitisasi kulit dalam kategori sedang menunjukkan adanya kemungkinan efek iritasi lokal. Dengan demikian, meskipun profil toksisitas sistemik relatif aman, potensi efek samping lokal tetap menjadi keterbatasan yang perlu diperhatikan (Di dkk., 2022; Gissi dkk., 2019).

Secara keseluruhan, integrasi hasil *molecular docking* dan analisis ADMET menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* memiliki potensi sebagai kandidat ligan dengan profil interaksi, sifat fisikokimia, dan farmakokinetik yang cukup baik. Namun demikian, validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya secara menyeluruh.

SIMPULAN

Secara keseluruhan, hasil analisis menunjukkan bahwa *6-gingersulfonic acid* memiliki profil ADMET yang cukup baik, meliputi absorpsi yang memadai, distribusi yang aman, metabolisme dengan risiko interaksi rendah, serta toksisitas sistemik yang minimal. Dengan demikian, senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat berbasis bahan alam, meskipun tetap memerlukan validasi melalui uji *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S. H. H., Goh, K. W., Khairuddean, M., Murugaiyah, V., & Ming, L. C. (2023). Preparation and Evaluation of 6-Gingerol Derivatives as Novel Antioxidants and Antiplatelet Agents. *Antioxidants*, 12(3), 744.
- Alagarsamy, V., Sultana, M., Nivedhitha, S., & Solomon, V. R. (2023). Molecular Docking and in Silico ADME(T) Evaluation of Phytochemical Inhibitors for Therapeutic Targets. *Current Chemical Biology*, 17(1), 12–25.
- Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydhi, F. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2021). 6-Gingerol, A Bioactive Compound of Ginger Attenuates Renal Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Pharmaceutics*, 13(3), 317.
- Burley, S. K., Berman, H. M., & Bhikadiya, C. (2019). RCSB Protein Data Bank: Biological Macromolecular Structures Enabling Research and Education. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D464–D474.
- Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. (2017). SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
- de Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular Docking as a Popular Tool in Drug Design, an in Silico Travel. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 9, 1–11.
- Di, L., Fish, P. V., & Mano, T. (2022). Bridging ADMET Knowledge to Drug Discovery: Advances and Challenges. *Drug Discovery Today*, 27(3), 765–774.
- Di, P., Yin, J., & Zhao, Y. (2022). Prediction of Serious Eye Damage or Eye Irritation Potential of Compounds Via Consensus Labelling Models. *Food and Chemical Toxicology*, 167, 113268.
- Fardhani, A. M., Mirza, D. M., & Sulistyowati, E. (2024). Simulasi *Molecular Docking* Aktivitas Antiinflamasi Rimpang *Zingiber Officinale* pada Mediator Inflamasi PGD2 dan TXA2 pada Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 12(1), 45–52.
- Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design. *Molecules*, 20(7), 13384–13421.

- Gissi, A., Gadaleta, D., Floris, M., Olla, S., Carotti, A., Novellino, E., Benfenati, E., & Nicolotti, O. (2019). In Silico Toxicity Prediction. *Toxicology Letters*, 305, 1–10.
- Kim, H., Cho, M. L., & Kim, W. U. (2003). Tie2 Receptor Tyrosine Kinase as a Mediator of Inflammatory Angiogenesis in Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(5), 1291–1299.
- Kim, S., Chen, J., & Cheng, T. (2023). Pubchem 2023 Update: Improved Access to Chemical Data. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373–D1380.
- Lavecchia, A. (2019). Machine Learning in Drug Discovery: A Review. *Drug Discovery Today*, 24(10), 2017–2032.
- Li, Q., Wang, X., & Shen, A. (2025). 6-Gingerol Attenuates Inflammation Via Macrophage Reprogramming through NOX2/Src/MAPK Signaling Pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 25, 45.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46((1-3)), 3–26.
- Mabhula, A., & Singh, V. (2020). In-Silico Molecular Docking and ADME/ Pharmacokinetic Prediction Studies of Some Novel Compounds as Drug Candidates. *Chemistry Africa*, 3(4), 957–968.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for Molecular Docking: A Review. *Biophysical Reviews*, 9, 91–102.
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding Affinity Via Docking: Fact and Fiction. *Molecules*, 23(8), 1899.
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331.
- Santos, L. H., Ferreira, R. S., & Caffarena, E. R. (2020). Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations for the Discovery of New Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(10), 841–857.
- Shinbo, Y., Nakamura, Y., & Altaf-Ul-Amin, M. (2016). KNApSACk: A Comprehensive Species–Metabolite Relationship Database. *Plant and Cell Physiology*, 57(2), e3.
- Sun, H., Xia, M., Austin, C. P., & Huang, R. (2017). In Silico Prediction of Pharmacokinetics. *Chemical Biology & Drug Design*, 90(2), 234–247.
- Suri, C., Yancopoulos, G. D., & Thurston, G. (2017). Tie Receptor Signaling in Angiogenesis and Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 127(5), 1631–1640.
- Testa, B., & Krämer, S. D. (2023). The Biochemistry of Drug Metabolism—Part 4: Reactions of Conjugation and their Enzymes. *Chemistry & Biodiversity*, 20(1), e202200512.
- Tian, S., Wang, J., & Li, Y. (2015). The Application of in Silico Drug-Likeness Predictions in Pharmaceutical Research. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 86, 2–10.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.

- Varma, M. V., Feng, B., Obach, R. S., Troutman, M. D., Chupka, J., Miller, H. R., El-Kattan, A. (2015). Physicochemical Determinants of Human Renal Clearance. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(15), 4844-4852.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623.
- Wanat K. (2020). Biological Barriers, and the Influence of Protein Binding on the Passage of Drugs Across them. *Mol Biol*, 47(4), 3221-3231.
- Xiong, G., Wu, Z., & Yi, J. (2021). ADMETlab 2.0: An Integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions of ADMET Properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5–W14.
- Yang, H., Lou, C., & Sun, L. (2019). AdmetSAR 2.0: Web-Service for Prediction and Optimization of Chemical ADMET Properties. *Bioinformatics*, 35(6), 1067–1069.
- Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V.M. (2020). Role of Cytochrome P450 in Drug Metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), 855–866.