

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 *Zingiber aromaticum*

Suku Zingiberaceae membawahi sekitar 40 marga yang seluruhnya meliputi sebanyak 1400-an jenis dan sebagian besar menghuni daerah tropika (Tjitrosoepomo, 2013). Genus *Zingiber* dari famili Zingiberaceae tersebar di Asia tropis dan subtropis serta Asia Timur yang terdiri dari sekitar 150 spesies (Ravindran & Babu, 2016). Lempuyang tergolong famili Zingiberaceae dan merupakan tanaman berkeping satu (monokotil), membentuk bunga, buah dan biji (Wahyuni, 2013).

Nama daerah Lempuyang Wangi di setiap daerah berbeda-beda, seperti di Jawa disebut lempuyang wangi, sedangkan di Sunda dikenal sebagai lempuyang ruum, dan di Madura dikenal dengan sebutan lempuyang room (Santoso, 2021). Lempuyang wangi memiliki daging berwarna keputihan dan berbau harum sehingga rimpang ini disebut lempuyang wangi (N. A. Sayuti & Rusita, 2022). Aroma yang dihasilkan lempuyang wangi ini berasal dari fenol yang memiliki bau khas yang terkandung di dalamnya (Utami et al., 2016). Tanaman *Zingiber aromaticum* ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Tanaman *Zingiber aromaticum*
Sumber: (Wahyuni et al., 2013)

2.1.1.1 Karakteristik Morfologi *Zingiber aromaticum*

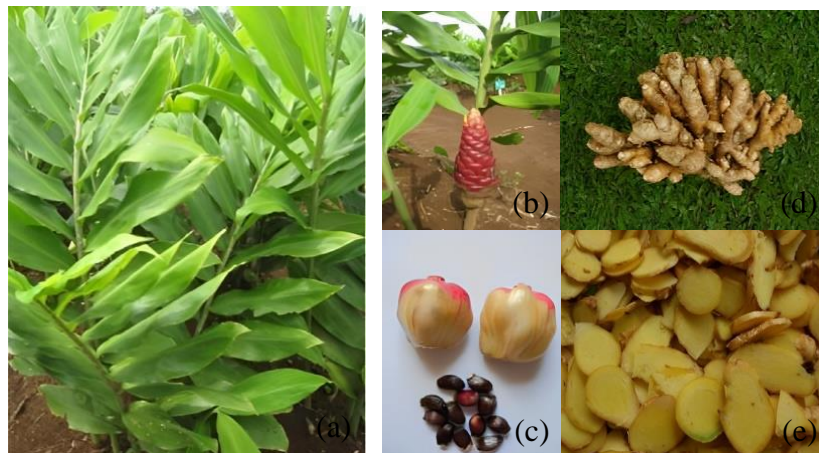
Zingiber aromaticum adalah tumbuhan yang memiliki habitus terna. Batangnya tersusun dari pelepah daun yang memiliki susunan berseling. Daun *Zingiber aromaticum* adalah daun tunggal dan berpelepah. Sedangkan bunganya muncul dari umbi batang dan berbonggol di bagian atas. Ukuran rimpang *Zingiber aromaticum* berukuran besar, berdaging dan berwarna pucat. Adapun untuk sistem perakarannya adalah serabut (Nurcahyati & Ardiyansyah, 2018).

Karakteristik *Zingiber aromaticum* adalah berhabitus semak dengan tinggi ± 75 cm. Batang berwarna hijau, semu, lunak, merupakan pelepah daun, bulat, di dalam tanah membentuk rimpang. Daun berwarna hijau, tunggal dan berseling, bulat telur, ujung meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang daun ± 20 cm, lebar ± 9 cm. Bunga berbentuk tandan dengan warna hijau kemerah-merahan, terdapat di ujung, panjang tangkai ± 20 cm, kelopak bunga bergigi satu, tajuk bentuk tabung, dan putik salu. Buah berwarna merah dengan bentuk kotak, bulat telur, panjang ± 12 mm dengan diameter ± 8 mm. Biji bulat panjang dengan ukuran ± 4 mm. akar berwarna putih kotor dan merupakan akar serabut (Santoso, 2021).

Karakteristik morfologi *Zingiber aromaticum* adalah berhabitus herba (semak), merupakan tanaman terna tahunan (*perennial*) dan hidupnya berumpun. Batang semu berwarna hijau dengan tingginya mencapai 1-2 meter. Daun tunggal berwarna hijau dengan susunan berselang-seling pada kanan dan kiri batang. Bangun daun berbentuk lanset dan memanjang. Ujung daun meruncing (*acuminatus*), pangkal daun runcing (*acutus*), dan tepi daun rata. Asal bunga muncul dari rimpang dengan bentuk *pinecone* dan berwarna kuning atau jingga kekuningan. Panjang tangkainya ± 12 cm. kelopak bunga saling lepas satu sama lain. Daging rimpang berwarna kuning dan bagian luar rimpang berwarna coklat. Rimpang utamanya cukup kuat dan bercabang. Rimpangnya memiliki aroma harum yang sangat khas, tetapi rasanya pahit dan pedas. (Lianah, 2019).

Tanaman *Zingiber aromaticum* ini tumbuh hingga 1,5 m. Bunga berwarna kuning berasal dari tumpeng merah mencolok yang dihasilkan dari pangkal tanaman. Rimpangnya sangat aromatik dan berserat, menyerupai huruf Z. Rasa

dan aromanya seperti *amaricanus*. Disebut Lempuyang Wangi karena berasal dari aroma rimpangnya yang kuat. Tanaman ini dianggap asli dari Asia tropis dan disebut di Indonesia sendiri disebut puyang. *Zingiber aromaticum* juga banyak dibudidayakan di kebun untuk bumbu dapur dan sebagai tanaman hias (Ravindran & Babu, 2016). Tanaman, bunga, buah, biji, dan rimpang lempuyang wangi disajikan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Morfologi bagian-bagian tanaman lempuyang wangi: (a) bagian tanaman keseluruhan, (b) bunga majemuk, (c) buah dan biji, (d) rimpang utuh, dan (e) penampang melintang rimpang yang berwarna kuning cerah.

Sumber: (Wahyuni et al., 2013)

Dari pemaparan di atas, dapat disimpulkan bahwa karakteristik morfologi *Zingiber aromaticum* dapat dilihat pada Tabel 2.1 berikut ini:

Tabel 2.1 Karakteristik Morfologi *Zingiber aromaticum*

Aspek Morfologi	Karakteristik
Habitus	Herba (semak), tinggi ± 75 cm, merupakan tanaman terna tahunan (<i>perennial</i>) dan hidupnya berumpun.
Batang	Berwarna hijau dengan ukuran tinggi 1-2 meter. Tersusun dari pelepah daun dan memiliki susunan berseling. Semu, lunak, merupakan pelepah daun, bulat, di dalam tanah membentuk rimpang.
Daun	Daun berwarna hijau, berpelepah, tunggal dan berselang-seling pada kanan dan kiri, bulat telur, ujung meruncing (<i>acuminatus</i>), tepi rata, pertulangan menyirip, panjang daun ± 20 cm, lebar ± 9 cm. Bangun daun berbentuk lanset dan memanjang. Pangkal daun runcing (<i>acutus</i>).

Bunga	Bunga berasal dari umbi batang dan berbonggol di bagian atas. Bunga berbentuk tandan, <i>pinecone</i> , terdapat di ujung, panjang tangkai ± 20 cm, kelopak bunga bergigi satu, tajuk bentuk tabung, dan putik salu. Bunga berwarna hijau kemerah-merahan dan kuning atau jingga kekuningan. Asal bunga muncul dari rimpang, dari tumpeng merah mencolok yang dihasilkan dari pangkal tanaman
Rimpang	Berukuran besar, berdaging dan berwarna pucat. Daging rimpang berwarna kuning dan bagian luar rimpang berwarna coklat. Rimpang utamanya cukup kuat dan bercabang. Memiliki aroma khas seperti <i>amaricanus</i> namun rasanya pedas dan pahit. Rimpangnya berserat dan menyerupai huruf Z.
Buah	Berwarna merah, bentuk kotak, bulat telur, panjang ± 12 mm dengan diameter ± 8 mm.
Biji	Biji bulat panjang dengan ukuran ± 4 mm.
Akar	Berwarna putih kotor dengan sistem perakaran akar serabut.

2.1.1.2 Klasifikasi *Zingiber aromaticum*

Berikut klasifikasi dari *Zingiber aromaticum* (Lianah, 2019):

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: <i>Zingiber</i>
Jenis	: <i>Zingiber aromaticum</i>

Dilihat dari kandungan kimianya yang memiliki minyak atsiri merupakan salah satu indikator sehingga tanaman *Zingiber aromaticum* masuk ke dalam taksonomi genus *Zingiber* (Marsusi et al., 2001). Genus *Zingiber* termasuk dalam divisi Spermatophyta, subdivisi Angiospermae, kelas Monocotyledoneae, ordo Zingiberales (Scitami-neae), familia Zingiberaceae, subfamilia Zingiberoideae, dan tribus Zingibereae (Marsusi et al., 2001). Suku *Zingiberaceae* memiliki ciri khas pada rhizoma yaitu mengandung minyak menguap dan memiliki bau

aromatik, hal ini menyebabkan *Zingiber aromaticum* masuk ke dalam Zingiberaceae (Ernawati dalam Nurhazizah et al., 2021).

2.1.1.3 Kandungan Kimia *Zingiber aromaticum*

Lempuyang merupakan famili *Zingiberaceae* yang mengandung beberapa senyawa kimia seperti zerumbon, kurkumin, flavonoid, fenol, saponin, dan minyak atsiri (Aji & Zakkiyah, 2021). Dari rimpang spesies ini, mengandung zerumbon dan 3",4"-o-diacetylfazelin (Ravindran & Babu, 2016). Kandungan lempuyang wangi pada rimpang terdiri dari minyak atsiri yang tersusun dari kurkumin, bisabolen, zingiberen, kariofilen, seskuifelandren, zerumbon, limonene, kamfer dan zat pedas juga yang berupa gingerol, dihidrogingerol, shogaol, zingeron, dan paradol serta senyawa lain yaitu heksahidrokurkumin, dihidroginengrol, damar, tanin, resin, pati, dan gula (Nestri & Pramono, 2008). Kandungan yang ada dalam *Zingiber aromaticum* Val. adalah saponin, flavonoid, minyak atsiri dan tanin, yang berperan sebagai larvasida (Syamsuhidayat dan Johnny, 1991) dalam (Sumilih et al., 2010).

Senyawa kimia pada *Zingiber aromaticum* yang diakses di website KNApSack adalah isokaempferide, (S)-6-Gingerol, (-)-beta-Sitosterol, Afzelin, Kaempferol 3-(3"-acetylramnoside), zerumbone, 3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol, Tricyclohumuladiol, trans-10-Shogaol, trans-6-Shogaol, Zerumbone epoxide, (S)-10-Gingerol, (S)-8-Gingerol, dan 2,9-Humuladien-6-ol-8-one. Hasil analisis penelitian menunjukkan komposisi minyak atsiri lempuyang wangi yaitu α - pinen (0.36%), Z - β ocimen (2.70%), Champhen (10.91%), Sabinen (0.07%), β - pinen (0.18%), β - myrcen (0.29%), (Z)- α -osimen (0.51)%, allo-osimen (0.08)%, p - cimen (0.50%), 1,8 cineol (2.75%), β - trans ocimen (0.05%), γ - terpinen (0.14%), α - terpinolen (27.19%), champor (2.71%), Isobornyl alcohol (1.51%), Terpinen 4-ol (1.11%), 3-cycloheksan 1 metanol (0.25%), Isobornyl acetat (0.29%), Trans caryophilen (0.47%), α -humulen (7.53%), α -kurkumen (0.13)%, farnesol (0.11%), (-)-kariofilen oksida (2.07%), patchulana (0.25%), Zerumbon (31.05%) (Handayani et al., 2012).

2.1.1.4 Manfaat *Zingiber aromaticum*

Manfaat senyawa isokaempferide yang terdapat di dalam *Zingiber aromaticum* telah ditunjukkan oleh studi in vitro yaitu menunjukkan aktivitas

hepatoprotektif, antimikroba, dan antiproliferatif (Leal et al., 2009). (S)-6-Gingerol bermanfaat sebagai antiinflamasi (X. H. Li et al., 2013) dan mampu mengurangi kadar glukosa darah pada model hewan diabetes dan mendorong pengambilan glukosa dalam percobaan berbasis sel in vitro (Y. Li et al., 2013). β -Sitosterol memiliki aktivitas anti-androgen dan anti-inflamasi (Xiao-Yi et al., 2022).

Penelitian terbaru menyatakan bahwa afzelin memiliki beberapa sifat, termasuk aktivitas anti-inflamasi, anti-tumor, dan anti-apoptosis (Lee et al., 2014). Kaempferol merupakan salah satu flavonoid aglikon yang paling banyak ditemui dalam bentuk glikosida. Kaempferol terdapat di berbagai bagian tanaman, seperti biji, daun, buah, bunga, bahkan sayuran. Kaempferol dan turunan glikosilasinya telah terbukti bersifat kardioprotektif, neuroprotektif, antiinflamasi, antidiabetes, antioksidan, antimikroba, antitumor, dan memiliki aktivitas antikanker (Imran et al., 2019).

Kandungan zerumbone yang ada pada *Zingiber aromaticum* merupakan sesquiterpen yang bermanfaat sebagai agen kemopreventif untuk melawan kanker usus besar dan kanker kulit, sebagai anti proliferasi dan menginduksi apoptosis dan juga memiliki sifat antifungi serta memiliki kadar lebih dari 40% (Wahyuni et al., 2013). Zerumbone menunjukkan aktivitas penghambatan dan sitotoksik HIV (Ravindran & Babu, 2016). Zerumbone epoxide merupakan turunan zerumbone yang dihasilkan dari berbagai reaksi yang dipicu oleh logam transisi/Lewis penambahan zerumbone 1,4-konjugat yang dikatalisis asam (Ibáñez et al., 2023). Kandungan flavonoid pada lempuyang mempunyai sifat antibakteri, antivirus dan anti oksidan (Dollah et al., 2014). Kandungan kurkumin yang ada pada lempuyang wangi berfungsi sebagai analgetic (N. A. Sayuti & Rusita, 2022).

β -sitosterol-glukosida (β -SG) atau 3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol memiliki aktivitas antikanker dan sitotoksik terhadap sel HepG2 dan Huh7 (Vo et al., 2020). [10]-gingerol mampu menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis spontan ke beberapa organ, termasuk paru-paru, tulang dan otak (Baptista Moreno Martin et al., 2020). Seperti halnya dengan 6-gingerol, 10-gingerol dan 6-shogaol, 8-gingerol memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi (Hu et al., 2020).

Zingiber aromaticum berperan sebagai larvasida karena kandungan saponin, flavonoid, minyak atsiri, dan tanin di dalamnya (Sumilih et al., 2010).

Saponin adalah senyawa pahit yang dapat menyebabkan bersin dan sering mengakibatkan iritasi pada selaput lendir. Saponin juga mampu menghancurkan butir darah merah lewat reaksi hemolisis, bersifat racun bagi hewan berdarah dingin, dan banyak di antaranya digunakan sebagai racun ikan (Gunawan dan Sri, 2004) dalam (Sumilih et al., 2010). Minyak atsiri adalah metabolit sekunder yang terkandung dalam bagian tanaman tertentu. Minyak ini tersusun atas senyawa monoterpena dan seskuiterpena. Minyak atsiri lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum* Val.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* dan *Bacillus cereus* (A. I. Sayuti et al., 2014).

Kandungan saponin, flavonoid, minyak atsiri, dan tanin pada *Zingiber aromaticum* juga dapat bermanfaat sebagai larvasida. Sedangkan saponin selain bermanfaat sebagai larvasida juga mampu menghancurkan butir darah merah melalui reaksi hemolisis dan beracun bagi hewan berdarah dingin serta bisa dimanfaatkan sebagai racun ikan. Hal ini karena saponin merupakan senyawa pahit yang dapat menyebabkan bersin dan mampu mengakibatkan iritasi pada selaput lendir. Minyak atsiri juga terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* dan *Bacillus cereus*.

Masyarakat juga memanfaatkan *Zingiber aromaticum* untuk obat batuk rejan, encok, dan penambah nafsu makan (Nurchayati & Ardiyansyah, 2018). Rimpang lempuyang juga bermanfaat sebagai penambah nafsu makan, obat diare, malaria, radang lambung, rematik, sesak nafas, pilek, karminatif, obat cacing dan penambah darah (Dwyana & Sy Pakaya, 2017).

Hasil penelitian yang dilakukan mengenai uji skrining pada masing-masing rimpang lempuyang wangi (metanol, dietil eter, dan n-butanol) terhadap beberapa mikroba uji, yaitu *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Vibrio* sp, dan *Candida albicans* maka dapat diperoleh hasil bahwa ekstrak dietil éter menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap mikroba *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus epidermidis*, dan

Vibrio sp. (Dwyana & Sy Pakaya, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa lempuyang wangi bisa dimanfaatkan sebagai obat tifus karena mampu menghambat aktivitas *Salmonella typhi*.

Berdasarkan pemaparan di atas, manfaat dari *Zingiber aromaticum* dirangkum pada Tabel 2.2 di bawah ini:

Tabel 2.2 Manfaat *Zingiber aromaticum*

No	Sumber	Manfaat <i>Zingiber aromaticum</i>
1	Leal, et al., 2019	Bersifat hepatoprotektif, antimikroba, dan antiproliferatif karena kandungan isokaempferide di dalamnya.
2	X. H. Li et al., 2013; Y. Li et al., 2013; dan Hu et al., 2020	Sebagai antiinflamasi dan mampu mengurangi kadar glukosa darah karena kandungan senyawa (S)-6-Gingerol, 10-gingerol dan 6-shogaol, 8-gingerol.
3	Xiao-Yi et al., 2022	Anti-androgen dan anti-inflamasi karena β -Sitosterol di dalamnya.
4	Vo et al., 2020	Antikanker dan sitotoksik terhadap sel HepG2 dan Huh7 karena kandungan β -sitosterol-glukosida (β -SG) atau 3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol.
5	Baptista Moreno Martin et al., 2020	Mampu menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis spontan ke beberapa organ, termasuk paru-paru, tulang dan otak karena kandungan [10]-gingerol.
6	Hu et al., 2020	Bersifat antioksidan karena kandungan 6-gingerol, 10-gingerol dan 6-shogaol, 8-gingerol.
7	Wahyuni et al., 2013	Sebagai agen kemopreventif untuk melawan kanker usus besar dan kanker kulit karena kandungan zerumbon di dalamnya.
8	Wahyuni et al., 2013	Sebagai anti proliferasi dan mampu menginduksi apoptosis karena kandungan zerumbon di dalamnya.
9	Wahyuni et al., 2013	Sebagai antifungi karena mengandung zerumbon di dalamnya.
10	Ravindran & Babu, 2016	Zerumbon pada <i>Zingiber aromaticum</i> mampu melakukan penghambatan dan sitotoksik pada HIV.
11	Dollah et al., 2014	Antibakteri, antivirus dan anti oksidan karena kandungan flavonoid di dalamnya.
12	N. A. Sayuti & Rusita, 2022	Bersifat analgetic karena kandungan kurkumin di dalamnya.
13	Sumilih et al., 2010	Berperan sebagai larvasida karena

		kandungan saponin, flavonoid, minyak atsiri, dan tanin di dalamnya.
14	A.I. Sayuti et al., 2014	Minyak atsiri memiliki aktivitas antibakteri terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> dan <i>Bacillus cereus</i> .
15	Nurchayati & Ardiyansyah, 2018	Dapat digunakan sebagai obat batuk rejan.
16	Nurchayati & Ardiyansyah, 2018	Dapat digunakan sebagai obat encok.
17	Nurchayati & Ardiyansyah, 2018 dan Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat penambah nafsu makan.
18	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat diare.
19	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat malaria.
20	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat radang lambung.
21	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat rematik.
22	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat sesak nafas.
23	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat pilek.
24	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai karminatif.
25	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai obat cacing.
26	Dwyana & Sy Pakaya, 2017	Dapat digunakan sebagai suplemen penambah darah.

2.1.2 Bakteri *Salmonella typhi*

Salmonella typhi (Gambar 2.3) merupakan bakteri yang dapat hidup di dalam tubuh manusia (Martha Ardiaria, 2019). *Salmonella typhi* termasuk ke dalam genus *Enterobacteriaceae* (World Health Organization, 2018). Bakteri ini pertama kali ditemukan (diamati) tahun 1880 oleh Eberth pada penderita demam tifoid dan dibenarkan oleh Robert Koch tahun 1881 ketika budidaya bakteri (Kasim, 2020). Bioshop (2012) membagi bakteri *Salmonella typhi* menjadi 2 serotipe berdasarkan antigen flagel yang diekspresikan, dimana kedua antigen tersebut memiliki antigenisitas yang berbeda pula (Darmawati, 2021). Pembagian tersebut adalah sebagai berikut (Scott & Simon 1982; Bishop *et al.*, 2012) dalam (Darmawati, 2021).

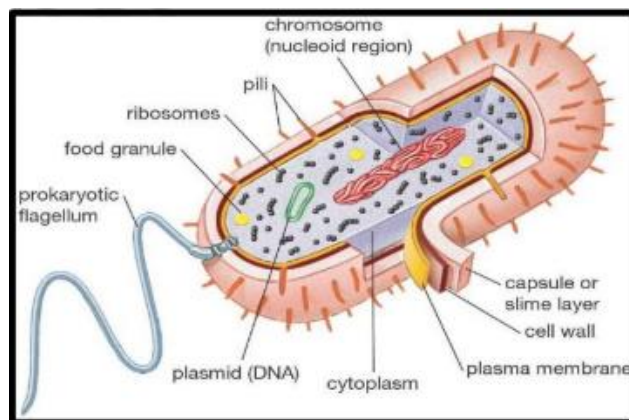
- 1) *Salmonella typhi* serotipe H1 yang mengekspresikan gen flagellin H1 (*fliC*) yang terdapat pada kromosom yaitu Hd antigen.
- 2) *Salmonella typhi* serotipe H2 mengekspresikan gen flagellin H2 (*fliB*^{z66}) yang terdapat pada linear plasmid yaitu Hj antigen.



Gambar 2.3 Bakteri *Salmonella typhi*
Sumber: (Kasim, 2020).

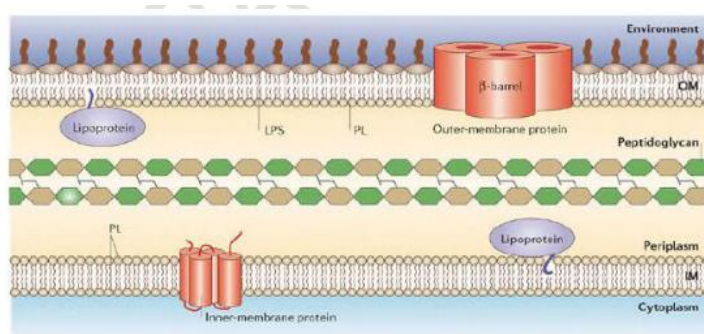
2.1.2.1 Morfologi *Salmonella typhi*

Basil *Salmonella typhi* ini adalah gram negatif, dapat bergerak, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, memiliki fimbria, bersifat aerob dan anaerob fakultatif. Ukurannya antara $(2-4) \times 0,6 \mu\text{m}$ (Imara, 2020). Bakteri ini dapat hidup pada suhu $15-41^\circ\text{C}$ dengan suhu optimumnya adalah 37°C dan pH antara 6-8 (Kasim, 2020). Struktur anatomi *Salmonella typhi* dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur anatomi *Salmonella typhi*
Sumber: (Kasim, 2020).

Bentuk flagela pada *Salmonella typhi* adalah peritrichous (yang mengandung antigen H) (World Health Organization, 2018). Dinding sel *Salmonella typhi* 20% nya dibentuk oleh lapisan lipoprotein. Sedangkan lapisan fosfolipid dan LPS membentuk sebanyak 80% atas dinding sel *Salmonella typhi*. Struktur dinding sel bakteri *Salmonella typhi* dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur dinding bakteri gram negatif
Sumber: (Kasim, 2020).

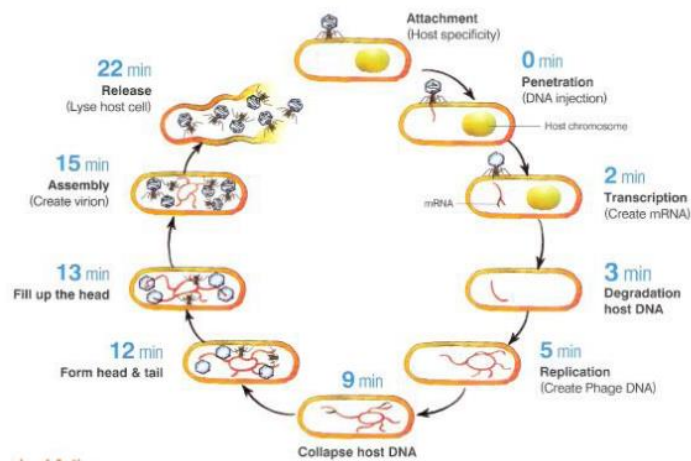
2.1.2.2 Klasifikasi *Salmonella typhi*

Adapun klasifikasi *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut:

- Kerajaan : Bacteria
- Filum : Proteobacteria
- Bangsa : Gamma Proteobacteria
- Kelas : Enterobacteriales
- Suku : Enterobacteriaceae
- Jenis : *Salmonella enteric*
- Sub Jenis : *enteric I*
- Serotipe : *typhi* (Jawets *et al*, 2010) dalam (Lestari & Hendrayan, 2017).

2.1.2.3 Reproduksi *Salmonella typhi*

Bakteri bereproduksi secara vegetatif dengan cara membelah diri secara biner. Bakteri akan membelah diri tiap 20 menit pada lingkungan yang baik. Terjadi pemindahan materi genetik dari satu bakteri ke bakteri lain tanpa menghasilkan zigot yang disebut proses paraseksual. Proses paraseksual ada 3 diantaranya transformasi, konjugasi, dan transduksi (Kasim, 2020). Adapun reproduksi bakteri dapat dilihat pada Gambar 2.6.

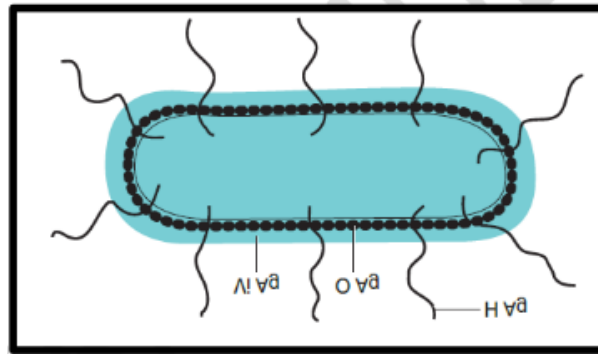


Gambar 2.6 Reproduksi bakteri
Sumber: (Kasim, 2020).

2.1.2.4 Struktur Antigen *Salmonella typhi*

Kasim (2020) menjelaskan bahwa struktur antigen pada *Salmonella typhi* terdiri dari 3 macam yaitu sebagai berikut:

- 1) **Antigen O** (Antigenik somatik) merupakan bagian terpenting dalam menentukan virulensi kuman. Bagian ini memiliki struktur kimia lipopolisakarida (endotoksin) dan terletak pada lapisan luar tubuh. Sifat antigen ini hidofilik, tahan terhadap pemanasan suhu 100°C selama 2-5 jam dan tahan alkohol 96 % dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C tetapi tidak tahan terhadap formaldehid. Antibodi yang dibentuk adalah IgM. Kekurangannya adalah kurang imunogenik dan aglutinasi berlangsung lambat.
- 2) **Antigen H** (Antigen flagella). Letaknya di flagella dan fimbria (pili). Flagel ini terdiri atas badan basal yang melekat pada sitoplasma dinding sel kuman. Antigen H dibagi dalam 2 fase yaitu fase I (spesifik) dan fase II (non spesifik). Antigen ini bersifat imunogenik dan membentuk antibodi IgG.
- 3) **Antigen Vi** (permukaan). Letaknya di kapsul (*envelope*) untuk melindungi kuman terhadap fagositosis. Antigen ini mampu mendeteksi adanya karier dan akan rusak pada pemanasan selama 1 jam di suhu 60°C dan pemberian asam serta fenol. Adanya antigen ini menunjukkan bahwa individu tersebut merupakan pembawa kuman (*carrier*).



Gambar 2.7 Antigen bakteri *Salmonella typhi*
Sumber: (Kasim, 2020).

Pada Gambar 2.7 di atas dapat dilihat antigen bakteri *Salmonella typhi* terbagi menjadi tiga yaitu Antigen O, Antigen A, dan Antigen Vi.

2.1.3 Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi serius serta merupakan penyakit endemis yang serta menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia dan Negara-negara Asia Tenggara seperti Malaysia dan Thailand (S Darmawati, 2009). Demam tifoid adalah infeksi akut saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang merupakan bakteri gram negatif dan berada pada urutan kedua di antara penyakit usus setelah gastroenteritis (Widodo, 2007) dalam (Pratiwi et al., 2017). Dapat dikatakan bahwa demam tifoid atau tifus ini merupakan penyakit infeksi akut yang menyerang saluran pencernaan karena disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Demam tifoid ini termasuk ke dalam penyakit infeksi yang serius dan merupakan penyakit endemis serta sudah masuk menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia, Malaysia, dan Thailand.

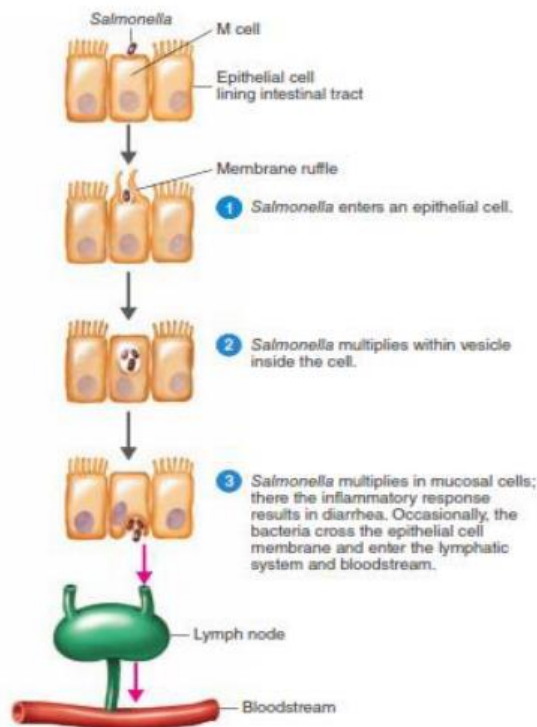
Secara global di negara berkembang diperkirakan terjadi sebanyak 21 juta kasus baru demam tifoid dan lebih dari 200.000 kasus kematian tiap tahun Vollard (2005) dalam (Sri Darmawati et al., 2011). Sedangkan menurut Anonimous (2007) menyebutkan bahwa di Indonesia angka insiden demam tifoid mencapai 358–810 per 100.000 penduduk per tahun. Adapun angka kematiannya yang cukup tinggi, yaitu 1–5% dari penderita (Sri Darmawati et al., 2011).

2.1.3.1 Patogenesis Demam Tifoid

Patogenesis demam tifoid melibatkan 4 proses diantaranya adalah penempelan bakteri ke lumen usus, bakteri bermultiplikasi di makrofag *Peyer's patch*, bertahan hidup di aliran darah dan menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan keluarnya elektrolit dan air ke lumen intestinal (Martha Ardiaria, 2019). Demam tifoid terjadi ketika dosis infeksi dari bakteri *Salmonella typhi* berkisar antara 1000 sampai dengan 1.000.000 organisme. Bakteri yang telah melewati lambung akan menembus mukosa epitel usus dan selanjutnya berkembang biak di dalam makrofag. Bakteri yang telah berkembang biak di dalam makrofag, akan masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium, kemudian memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakterimia pertama yang asimtomatis (Normaidah, 2020).

Bakteri dalam pembuluh darah ini akan menyebar ke seluruh tubuh dan berkolonisasi dalam organ-organ sistem retikuloendotelial, yakni di hati, limpa, dan sumsum tulang. Kuman juga dapat melakukan replikasi dalam makrofag. Setelah periode replikasi, kuman akan disebarkan kembali ke dalam sistem peredaran darah dan menyebabkan bakteremia sekunder sekaligus menandai berakhirnya periode inkubasi. Adapun periode inkubasi ini terjadi selama 7-14 hari (RHH Nelwan, 2019).

Bakteremia ini akan dapat menetap selama beberapa minggu apabila tidak diobati dengan antibiotik. Pada tahapan ini, bakteri tersebut akan tersebar luas di hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patches* di mukosa ileum terminal (RHH Nelwan, 2019). Mekanisme proses bakterimia oleh *Salmonella typhi* lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Mekanisme terjadi bakterimia oleh *Salmonella typhi*
 Sumber: (Tortora, et al., 2013) dalam (Normaidah, 2020)

2.1.3.2 Penyebab Demam Tifoid

Salmonella typhi ditularkan melalui kontak langsung dengan feses, urin, atau sekret penderita, dapat juga ditularkan melalui konsumsi makanan dan air yang terkontaminasi, namun kejadian demam tifoid seringkali diakibatkan oleh kebersihan dan sanitasi yang tidak memadai (Verliani & Hilmi, 2022). Penyebab terjadinya demam tifoid adalah karena faktor kontak langsung dengan feses, urin, atau sekret penderita. Selain itu demam tifoid juga dapat terjadi karena penularan melalui konsumsi makanan dan air yang terkontaminasi.

Demam tifoid atau tifus ini banyak ditemukan dalam kehidupan masyarakat kita, baik di daerah perkotaan maupun di pedesaan. Penyakit ini sangat erat kaitannya dengan kualitas yang mendalam dari higiene pribadi sendiri dan sanitasi lingkungan seperti, higiene perorangan dan higiene penjamah makanan yang rendah, lingkungan yang kumuh, kebersihan tempat-tempat umum (rumah makan dan restoran) serta perilaku masyarakat yang tidak pernah mendukung untuk hidup sehat (Imara, 2020). Terjadinya demam tifoid pada

komunitas yang sanitasi, terjadi higiene perseorangan, sumber air sangat kurang serta rendahnya higienitas industri pengolahan pangan (Sri Darmawati et al., 2011).

Hal ini menunjukkan bahwa demam tifoid erat kaitannya dengan kebersihan lingkungan sekitar, higiene perorangan, sumber air bersih yang sangat kurang, rendahnya higienitas pengolahan pangan di industri, serta perilaku masyarakat yang tidak mau mendukung untuk hidup sehat juga dapat menjadi penyebab seseorang terjangkit demam tifoid.

2.1.3.3 Gejala Klinis Demam Tifoid

Gejala penyakit demam tifoid atau tifus berkembang selama satu sampai dua minggu setelah seseorang terinfeksi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifus mencakup suhu tubuh yang tinggi mencapai 39°C-40°C, sakit kepala, terasa nyeri pada otot, sakit perut, hilangnya nafsu makan, kelelahan dan lidah kotor (Yahya, 2008) dalam (Febriana et al., 2018).

Gejala demam tifoid lebih lanjut dijelaskan oleh (Cita, 2011) yaitu demam naik secara bertahap pada minggu pertama lalu demam akan menetap atau remiten di minggu kedua. Demam tersebut akan terjadi terutama ketika sore atau malam hari disertai dengan sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare. Demam ini merupakan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita tifus. Demam dapat muncul tiba-tiba dan akan menjadi parah dalam 1-2 hari disertai dengan gejala menyerupai septisemia karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*.

2.1.3.4 Diagnosis Demam Tifoid

Agar mendapatkan hasil yang cepat dan optimal demi menghindari terjadinya komplikasi akibat demam tifoid, maka diperlukan diagnosis dini demam tifoid dan pemberian terapi yang tepat (RHH Nelwan, 2019). Diagnosis demam tifoid dapat dilakukan dengan beberapa cara diantaranya uji widal, tes tubex, teknik *polymerase chain reaction* (PCR), biakan darah, sistem pakar dengan metode Fuzzy Tsukamoto dan *certainty factor* (CF) (Setiana & Kautsar, 2015).

Adapun penjelasan dari beberapa cara dalam mendiagnosis demam tifoid adalah sebagai berikut:

- 1) Uji Widal. Uji widal merupakan pemeriksaan yang sering digunakan, namun karena sensitivitas dan spesifitasnya rendah sehingga membuat uji widal menjadi kurang efektif lagi (Setiana & Kautsar, 2015). Uji Widal berperan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi* walaupun masih kontroversial (Mehta, 2008) dalam (RHH Nelwan, 2019).
- 2) Tes Tubex. Uji Tubex merupakan uji aglutinasi kompetitif semi kuantitatif kolometrik yang berfungsi untuk mendeteksi adanya antibodi anti-*Salmonella typhi* O9 pada serum pasien (Kusumaningrat & Yasa, 2014) dalam (Setiana & Kautsar, 2015). Pemeriksaan Tubex dapat mendeteksi antibodi IgM. Apabila hasil pemeriksaan positif maka menunjukkan adanya infeksi terhadap *Salmonella* (Mehta, 2008) dalam (RHH Nelwan, 2019).
- 3) Teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pemeriksaan PCR ini lebih cepat dan menjanjikan yang menggunakan primer H1-d sehingga dapat digunakan untuk mengamplifikasi gen spesifik *Salmonella typhi* (Sucipta, 2015) dalam (Setiana & Kautsar, 2015).
- 4) Biakan Darah. Biakan darah dapat memberikan hasil positif pada sekitar 40-60% kasus (Sucipta, 2015) dalam (Setiana & Kautsar, 2015).
- 5) Sistem Pakar. Ada dua metode yaitu metode Fuzzy Tsukamoto dan *certainty factor* (CF). Metode Fuzzy Tsukamoto menggunakan logika fuzzy untuk diagnosis demam tifoid karena dapat memetakan suatu ruang input ke dalam ruang output (Samuel, *et al.*, 2013) dalam (Setiana & Kautsar, 2015). Metode *certainty factor* dilakukan dengan mengakuisisi pengetahuan dari dokter ahli anak, kemudian membangun basis pengetahuan dan memberikan nilai CF dengan range 0 dan 1 pada setiap gejala yang terkait dengan suatu penyakit anak (Latumakulita, 2012) dalam (Setiana & Kautsar, 2015).

2.1.3.5 Terapi Demam Tifoid

Terapi pada penderita demam tifoid dapat dilakukan dengan cara terapi antibiotik, terapi kortikosteroid, dan terapi non farmakologis. Terapi antibiotik pada demam tifoid yang tidak dianjurkan untuk ibu dan ibu menyusui dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Terapi antibiotik demam tifoid (tidak dianjurkan untuk ibu dan ibu menyusui)

Antibiotik	Dosis	Keterangan
Ciprofloxacin (Grouzard, et al., 2016)	PO 5-7 hari Dewasa: 1 gram/hari dalam 2 dosis terbagi. Anak-anak: 30 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi.	Tidak direkomendasikan pada anak-anak usia di bawah 15 tahun. Namun resiko demam tifoid lebih mengancam jiwa daripada efek samping (<i>fully sensitive</i> , multidrug resistant)
Cefixime (Grouzard, et al., 2016)	PO 7 hari Anak-anak (usia >3 bulan): 20 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi.	Bisa digunakan sebagai alternatif ciprofloxacin untuk anak di bawah 15 tahun.
Amoksisilin (Grouzard, et al., 2016)	PO 14 hari Dewasa: 3 gram/hari dalam 3 dosis terbagi. Anak-anak: 75-100 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi.	Dapat digunakan jika tidak adanya resisten (<i>fully sensitive</i>).
Kloramfenikol (Grouzard, et al., 2016)	PO 10-14 hari (tergantung tingkat keparahan) Anak-anak 1-12 tahun: 100 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi. Usia \geq 13 tahun: 3 gram/hari dalam 3 dosis terbagi.	Bisa menjadi pilihan utama jika tidak adanya resisten (<i>fully sensitive</i>).
Tiamfenikol (Rampengan, 2013)	PO 5-6 hari Dosis 75 mg/kgBB/hari	Memiliki efek samping hematologis namun lebih jarang daripada kloramfenikol. Bisa dijadikan alternatif 1.
Azitromisin (Rampengan, 2013)	PO 6 hari Dosis 20 mg/kg/hari	Efektif dan aman untuk anak-anak dan dewasa tanpa komplikasi.
Ceftriaxone* (Grouzard, et al., 2016)	IM/IV (3 menit) Infus (30 menit) PO 10-14 hari	Apabila <i>Salmonella typhi</i> cepat berkembang dan resisten terhadap

	(tergantung pada tingkat keparahan) Dewasa: 2-4 gram sehari sekali. Anak-anak: 75 mg/kg sehari sekali.	kuinolon, maka bisa menggunakan ceftriaxone ini.
--	--	--

Sumber: (Rahmasari & Lestari, 2018).

Adapun terapi antibiotik penderita demam tifoid yang dapat diberikan untuk ibu dan ibu menyusui dapat dilihat lebih jelas pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Terapi antibiotik demam tifoid untuk ibu dan ibu menyusui

Antibiotik	Dosis	Keterangan
Amoksilin (Grouzard, et al., 2016)	PO 14 hari Dewasa: 3 gram/hari dibagi dalam 3 dosis.	Dapat digunakan jika tidak ada resisten.
Ceftriaxone* (Grouzard, et al., 2016)	IM/IV (3 menit) Infus (30 menit) PO 10-14 hari (tergantung tingkat keparahan) Dewasa: 2-4 gram sehari sekali	Digunakan jika ada resisten. Namun jika gagal, direkomendasikan memakai Ciprofloxacin (umumnya tidak untuk ibu hamil dan menyusui) PO 5-7 hari Dewasa: 1 gram/hari dibagi dalam 2 dosis.

*) Pelarut ceftriaxone untuk injeksi IM menggunakan Lidocaine

Sumber: (Rahmasari & Lestari, 2018).

Selain pemberian antibiotik, penderita demam tifoid juga dapat diberikan terapi kortikosteroid dengan ketentuan pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5 Terapi kortikosteroid demam tifoid

Kortikosteroid	Dosis	Keterangan
Dexamethasone (Grouzard, et al., 2016)	IV 2 hari Dosis awal: 3 mg/kg dan kemudian 1 mg/kg setiap 6 jam.	Diberikan untuk pasien yang mengalami demam tifoid berat dengan keadaan halusinasi, perubahan kesadaran atau pendarahan usus.

Sumber: (Rahmasari & Lestari, 2018)

Cara lain yang dilakukan pada terapi penyembuhan demam tifoid adalah dengan diberikan terapi non farmakologis dengan langkah pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Terapi non farmakologis demam tifoid

Non Farmakologis	Keterangan
Tirah baring	Dilakukan sampai minimal 7 hari bebas

(Sakinah dan Idnria, 2016)	demam atau \pm 14 hari.
Diet lunak rendah serat (Sakinah dan Indria, 2016)	Asupan serat maksimal 8 gram/hari. Direkomendasikan untuk menghindari susu, daging serat kasar, lemak, terlalu manis, asam, berbumbu tajam serta diberikan dalam porsi kecil.
Menjaga kebersihan (Upadhyay, et.al., 2015)	Mencuci tangan sebelum memegang makanan, selama persiapan akan makan, dan setelah dari toilet.

Sumber: (Rahmasari & Lestari, 2018)

2.1.3.6 Pencegahan Demam Tifoid

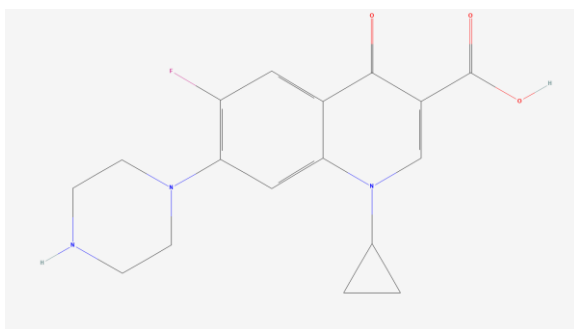
Strategi pencegahan agar terhindari dari demam tifoid adalah dengan selalu menyediakan makanan dan minuman yang tidak terkontaminasi, higiene perorangan terutama menyangkut kebersihan tangan dan lingkungan, sanitasi yang baik, dan tersedianya air bersih sehari-hari. Selain strategi tersebut, dikembangkan pula vaksinasi terutama untuk para pendatang dari negara maju ke daerah yang endemik demam tifoid (Sudoyo, et, al., 2009) dalam (Martha Ardiaria, 2019).

Saat ini ada 3 jenis vaksin tifoid yang diizinkan untuk digunakan diantaranya vaksin konjugat tifoid (TCV), polisakarida Vi tak terkonjugasi (ViPS), dan vaksin Ty21a hidup yang dilemahkan. Vaksin tipe kedua dan ketiga telah direkomendasikan oleh WHO sejak tahun 2008 untuk pengendalian tifoid di daerah endemis dan epidemik (World Health Organization, 2018).

2.1.4 Antibiotik Pemanding *Ciprofloxacin*

Ciprofloxacin merupakan antibiotik yang saat ini menjadi pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid dan efektif melawan bakteri gram negatif maupun bakteri gram positif dengan cara menghambat proses replikasi *Deoxiribosa Nucleat Acid* (DNA/Asam nukleat deoksiribosa). *Ciprofloxacin* dapat membunuh bakteri atau bersifat bakteriosidal. Cara kerjanya menghambat replikasi DNA dengan mengikatkan diri pada sebuah enzim yang disebut DNA gyrase (tipe II topoisomerase) sehingga menyebabkan keretakan ganda pada kromosom bakteri. Kerusakan ini dapat terjadi karena enzim yang diikat oleh antibiotik tersebut diperlukan untuk memisahkan DNA yang akan direplikasi (Sumampouw, 2018). Namun, penggunaan antibiotik menimbulkan fenomena baru dengan munculnya

resistensi, terutama pada pemakaian antibiotik yang tidak sesuai dengan prosedur yang diberikan. Dari hasil penelitian sebelumnya mengenai resistensi antibiotik telah terjadi resistensi terhadap *ciprofloxacin* (Brooks et al., 2001) dalam (Rieuwpassa & Hatta, 2009). Struktur *ciprofloxacin* dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur ciprofloxacin

Sumber: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2764>)

2.1.5 Analisis In Silico

In silico adalah istilah yang mendeskripsikan “melakukan di komputer atau melalui simulasi komputer”. Istilah ini pertama kali dipublikasikan pada tahun 1989 oleh Pedro Miramontes, seorang ahli matematika dari *National Autonomous University of Mexico* dalam *workshop “Cellular Automata: Theory and Application”* di Los Alamos, New Mexico (Khaerunnisa, Siti et al., 2020).

Uji *in silico* adalah nama percobaan atau pengujian yang dilakukan dengan simulasi komputer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mulai mencari koneksi obat baru dan peningkatan efektivitas untuk mengoptimalkan aktivitas senyawa awal (Istyastoro, 2007) dalam (Hardjono, 2013). Metode *in silico* digunakan untuk memprediksi efek farmakologis suatu senyawa kimia pada gen target yang hendak diteliti (Bare et al., 2019). Teknik kimia komputasi ini dapat digunakan untuk mempercepat pemilihan senyawa untuk diisolasi dan disintesis dengan mengidentifikasi dan mengoptimalkan senyawa timbal dalam proses penemuan obat (Rastini et al., 2019).

Langkah-langkah analisis *in silico* diantaranya dimulai dari memprediksi, berhipotesis dan memberikan penemuan baru atau kemajuan baru dalam

pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013) dalam (Bare et al., 2019). Pendekatan komputasi dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu berbasis ligan (*ligand-based*) dan berbasis struktur (*structure-based*) (Nursamsiar et al., 2016) dalam (Nabilah, 2022).

Pada penelitian yang akan dilakukan ini penulis mencoba untuk menggunakan pendekatan berbasis ligan (*ligand-based*) yaitu penemuan kandidat obat baru berdasarkan ligan yang sudah diketahui. Ligan yang dimaksud adalah 14 senyawa yang terkandung di dalam *Zingiber aromaticum* yang didapatkan dengan bantuan aplikasi berbasis website yaitu Knapsack. Adapun metode yang digunakannya adalah *molecular docking* (*docking* molekul).

2.1.6 Lipinski's Rule of Five

Dalam penentuan kandidat obat maka syarat kemiripan suatu obat tersebut dapat dihitung menggunakan *Lipinski's rule of five*. Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas yang tinggi apabila memenuhi 2 atau lebih kriteria dari hukum Lipinski (*Lipinski's rule of five*) (Zhani et al., 2021). Hukum *Lipinski's rule of five* mengatakan bahwa molekul dengan permeasi dan absorpsi oral rendah apabila memiliki berat molekul >500 kDa, $ClogP$ (koefisien partisi oktanol/air) > 5 , hidrogen donor >5 , dan akseptor hidrogen >10 serta pelanggaran/*violation* >2 (Lipinski et al., 2010) dalam (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020).

Aturan Lipinski ini secara umum menggambarkan solubilitas senyawa tertentu untuk menembus membran sel oleh difusi pasif (Syahputra et al., 2014). Berat molekul diketahui dapat mempengaruhi penyerapan intestinal, penetrasi dalam sawar darah otak (SDO), laju eliminasi dan interaksi dengan reseptor target (Fadlan et al., 2022). Koefisien partisi merupakan faktor penentu permeabilitas obat melalui penghalang lemak atau membran biologis. Koefisien partisi juga didefinisikan sebagai parameter lipofilisitas untuk interaksi obat baik dengan makromolekul maupun reseptornya (Siswandono, 1995). Semakin besar nilai log P, maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Jumlah hidrogen donor dan hidrogen akseptor menggambarkan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi pula energi yang dibutuhkan demi kelangsungan proses absorpsi (Syahputra et al., 2014).

2.1.7 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Salah satu cara yang bisa dilakukan dalam analisis *in silico* adalah penambatan molekuler (*molecular docking*). *Molecular docking* merupakan salah satu metode untuk mempelajari interaksi antara inhibitor dengan sisi aktif suatu enzim (Khan et al. 2019) dalam (Pannindriya et al., 2021). Metode penambatan molekuler dapat digunakan untuk menganalisis posisi senyawa pada enzim dan ikatan kimia yang terkait, sehingga aktivitas senyawa pada enzim dapat diprediksi (Mustarichie et al. 2013) dalam (Pannindriya et al., 2021).

Penambatan molekul didefinisikan upaya untuk mengoptimalkan masalah yang menggambarkan kecocokan orientasi ligan yang berikatan dengan protein tertentu yang menarik dan digunakan untuk memprediksi struktur antarmolekul kompleks. Molekul kompleks terbentuk antara dua atau lebih molekul. Dalam perencanaan pengobatan modern, penambatan molekul digunakan untuk memahami data obat interaksi reseptor obat dan juga digunakan untuk memprediksi pengikatan kandidat obat molekul kecil ke target protein untuk prediksi afinitas dan aktivitas molekuler (Onkara. P, et al, 2013) dalam (Nabilah, 2022). Tipe *molecular docking* ada dua yaitu protein-protein dan protein-ligan (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020).

Prediksi afinitas senyawa aktif menggunakan metode *in silico*. Jenis metode *in silico* yang digunakan adalah *molecular docking* dengan pendekatan *specific docking* dengan parameter ikatan hidrogen pada residu asam amino (Sugiharto et al., 2021). Selain itu, dilihat juga dari parameter *binding affinity* dan nilai RMSD. Nilai RMSD ini ada dua yaitu RMSD Lower Bound dan RMSD Upper Bound (Vartiainen et al., 2020).

Dua varian metrik RMSD disediakan oleh perangkat lunak, rmsd/lb (batas bawah RMSD) dan rmsd/ub (RMSD batas atas), berbeda dalam bagaimana atom dicocokkan dalam perhitungan jarak: (i) rmsd/ub mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan dirinya sendiri di konformasi lain, mengabaikan simetri apa pun; (ii) rmsd' mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan atom terdekat dari jenis unsur yang sama di konformasi lainnya (rmsd' tidak dapat

digunakan secara langsung, karena tidak simetris); (iii) rmsd/lb ditentukan sebagai berikut: $\text{rmsd/lb}(c1, c2) = \max(\text{rmsd}'(c1, c2), \text{rmsd}'(c2, c1))$ (Ferencz & Muntean, 2022).

2.1.8 Prediksi Fisikokimia

Prediksi fisikokimia senyawa menggunakan kriteria Berat Massa (BM) <500, Logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) <5, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, *hydrogen bond acceptor* (HBA)<10 dan pelanggaran/*violation* <2. Prediksi senyawa tersebut menggunakan *Lipinski's rule of five* (Hartati et al., 2021) dalam (Shofi, 2021). Prediksi sifat fisikokimia bertujuan untuk menentukan apakah senyawa tersebut dapat digunakan sebagai obat oral aktif dengan memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five* (Kesuma et al., 2018) dalam (Novianty, 2021). Aplikasi penunjang yang membantu untuk prediksi fisikokimia senyawa *Zingiber aromaticum* dan ciprofloxacin menggunakan *pkCSM online tools*.

2.1.9 Prediksi Farmakokinetik

Prediksi farmakokinetik suatu senyawa aktif bertujuan untuk melihat profil suatu senyawa yang akan dijadikan obat dari aspek ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) (E & Endah, 2022). Prediksi ini menggunakan bantuan *pkCSM Online Tool*. Untuk absorpsi diukur dari absorpsi intestinal, kelarutan dalam air, dan permeabilitas CaCO₂. Profil Distribusi diukur dari *Volume Distribution Steady-state* (VD_{ss}), permeabilitas *Blood Brain Barrier* (BBB), *fraction unbound*, dan permeabilitas *Central Nervous System* (CNS). Sementara itu, profil metabolisme diukur dari substrat CYP yaitu CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 dan inhibitor CYP yaitu CYP2D6 dan CYP3A4. Untuk profil ekskresi diukur dari *Renal Organic Cation Transporter 2* (Renal OCT2) dan *total clearance*.

2.1.10 Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan dengan tujuan untuk menilai dan memprediksi kemungkinan toksisitas dan adanya reaksi yang muncul dari

senyawa uji yang memungkinkan memiliki efek buruk bagi manusia. Senyawa uji yang akan digunakan sebagai kandidat obat tersebut harus memiliki nilai toksisitas yang rendah (Fakih et al., 2022). Hasil prediksi toksisitas berupa nilai LD₅₀ dalam mg/kg. Menurut Lusiana (2011), nilai LD₅₀ merupakan dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% dari populasi organisme dalam serangkaian kondisi percobaan yang sudah ditentukan. Semakin kecil nilai LD₅₀ maka dapat dikatakan semakin toksik senyawa tersebut, adapun sebaliknya semakin besar nilai LD₅₀ maka semakin rendah tingkat toksisitasnya (Jumain et al., 2018). Prediksi toksisitas ini menggunakan aplikasi pkCSM dan ProTox *online tools*. Menurut Drwal et al., (2014) menjelaskan bahwa kelas toksisitas dibedakan menurut *Globally Harmonized System (GHS)* sebagai berikut:

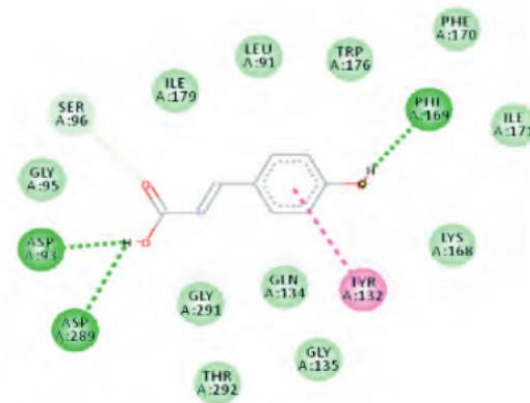
- 1) Kelas I: fatal jika tertelan manusia ($LD_{50} \leq 5$)
- 2) Kelas II: fatal jika tertelan manusia ($5 < LD_{50} \leq 50$)
- 3) Kelas III: toksik jika tertelan manusia ($50 < LD_{50} \leq 300$)
- 4) Kelas IV: berbahaya jika tertelan manusia ($300 < LD_{50} \leq 2000$)
- 5) Kelas V: mungkin berbahaya jika tertelan manusia ($2000 < LD_{50} \leq 5000$)
- 6) Kelas VI: tidak beracun bagi manusia ($LD_{50} > 5000$)

2.1.11 Interaksi Obat dan *Binding Site*

Binding site merupakan suatu ruang protein struktural yang memungkinkan adanya ikatan antara ligan dan residu asam amino (Khaerunnisa, Siti et al., 2020). Jenis ikatan kimia dibagi ke dalam 4 macam berdasarkan jenis ikatan antara obat dan *binding site* diantaranya adalah (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020):

- 1) Ikatan Kovalen. Ikatan ini adalah ikatan kimia yang paling kuat terjadi antara obat dan reseptor. Ikatan ini akan membentuk suatu ikatan secara *irreversible* antara ligan dan reseptor serta membutuhkan energi sebesar 50-150kcal/mol untuk memisahkan ikatan tersebut. Efeknya memperpanjang efek farmakologi.
- 2) Ikatan Ionik. Ikatan ini terjadi pada molekul dengan perbedaan yang berlawanan pada muatan elektrostatis. Ikatan ini membutuhkan energi sebesar 5-10 kcal/mol untuk melepas ikatan ionik.

- 3) Ikatan Hidrogen. Interaksi hidrogen adalah interaksi antara kutub-kutub muatan yang terkuat. Ikatan ini terbentuk karena interaksi atom hidrogen dan atom dengan nilai elektronegatif tinggi seperti oksigen (O), nitrogen (N), dan flour (F). Ikatan ini membutuhkan energi 2-5 kcal/mol untuk memisahkan ikatan.
- 4) Ikatan Hidrofobik. Ikatan ini adalah ikatan yang paling rendah afinitasnya sehingga mudah lepas. Konstanta afinitas ikatan ini adalah $0 > k_1/k_2 < 1$. Jenis ikatan ini diantaranya adalah ikatan *van der Waals*, ikatan *Phi*, dan sebagainya.



Gambar 2.10 Ilustrasi ikatan kimia pada p-coumaric acid pada reseptor Asetilkolin esterase (AChE)

Sumber: (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020)

Pada Gambar 2.10 menunjukkan ilustrasi ikatan kimia yang terjadi pada *p-coumaric acid* terhadap reseptor Asetilkolin esterase (AChE). Warna hijau (dengan garis) menunjukkan ikatan hidrogen yang terjadi dengan asam amino Asparagin, sedangkan warna pink (dengan garis) menunjukkan ikatan hidrofobik.

2.1.12 Reseptor DNA Gyrase

DNA gyrase adalah suatu enzim pada bakteri yang memiliki peran penting dalam proses replikasi, transkripsi dan rekombinasi DNA (Hamzah et al., 2015). Dari pendekatan penemuan obat berbasis target, DNA gyrase bakteri, sejenis topoisomerase kelas II, dianggap sebagai target yang menarik untuk pengembangan obat antibakteri baru. Enzim ini adalah heterotetramer yang dibentuk untuk dua subunit A dan dua B yang memainkan peran penting dalam melepaskan, dengan cara yang bergantung pada ATP, superkoil positif yang

dihasilkan selama replikasi bakteri, transkripsi, rekombinasi, dan remodeling kromatin. Enzim ini dapat mengurangi ketegangan yang disebabkan oleh pembukaan untai DNA. Enzim DNA gyrase dibagi menjadi dua subunit, yaitu subunit A dan subunit B. Subunit A terlibat dalam pengikatan dan pembelahan DNA dan subunit B (GyrB) bertugas mengkatalis reaksi pemotongan untai DNA dengan cara menghidrolase ATP. Di antara antibiotik utama yang bertindak sebagai penghambat subunit A adalah fluoroquinolones. Sementara, untuk GyrB inhibitor yang paling terkenal adalah cyclothialidines dan aminocoumarins seperti novobiocin, yang menempati situs aktif bersaing dengan ATP (Arevalo, 2021).

DNA gyrase menggunakan energi hidrolisis ATP untuk regulasi supercoiling negatif. Jika subunit B DNA gyrase tidak dapat menghidrolisis ATP, DNA gyrase tidak akan berfungsi dan karena itu tidak dapat menghasilkan supercoiling negatif, yang bertanggung jawab untuk mempengaruhi beberapa proses biologis dan metabolisme DNA. Dengan demikian, proses replikasi dan transkripsi DNA terganggu (Gupta et al., 2021) dalam (Nabilah, 2022).

2.1.13 Aplikasi Penunjang

Adapun beberapa aplikasi penunjang penelitian *in silico* dijelaskan di bawah ini.

2.1.13.1 *AutoDock Tools 1.5.7*

AutoDock (Gambar 2.11) adalah rangkaian alat docking otomatis. Aplikasi ini dirancang untuk memprediksi bagaimana molekul kecil, seperti substrat atau kandidat obat, berikatan dengan reseptor struktur 3D yang diketahui. Selama bertahun-tahun, telah dimodifikasi dan ditingkatkan untuk menambah fungsionalitas baru, dan beberapa mesin telah dikembangkan.

Selain digunakan untuk docking, bisa juga memvisualisasikan afinitas atom. Hal ini dapat membantu, misalnya, untuk memandu ahli kimia sintetik organik merancang pengikat yang lebih baik.



Gambar 2.11 Aplikasi *AutoDock Tools 1.5.7*

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.13.2 *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*

Discovery Studio (Gambar 2.12) merupakan suatu perangkat lunak *offline* yang menyediakan info rangkaian ilmu alam diantaranya alat untuk visualisasi protein ligan, dan *pharmacophore modeling* (Balakrishnan and Xavier, 2015) dalam (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020). Aplikasi ini dapat digunakan untuk simulasi, penambatan molekul, memandu desain bioterapi, prediksi farmakofor, QSAR, ADMET, prediksi toksisitas, dan visualisasi hasil *molecular docking*.



Gambar 2.12 Aplikasi *Biovia Discovery Studio Visualizer 2021*

Sumber: Dokumen Pribadi

2.1.13.3 *pkCSM Online Tool*

Pendekatan menggunakan *pkCSM* (Gambar 2.13), juga menyediakan sebuah platform untuk analisis dan optimalisasi farmakokinetik dan sifat toksisitas diimplementasikan secara *user-friendly* yang tersedia (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm>), aplikasi ini untuk membantu ahli kimia dalam menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik suatu obat (D. E. V. Pires et al., 2015a).

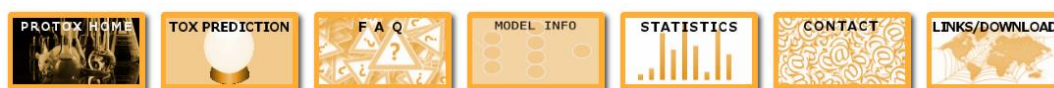
Gambar 2.13 Aplikasi web server *pkCSM Online Tool*

Sumber: Dokumen Pribadi

2.1.13.4 *ProTox Online Tool*

ProTox (Gambar 2.14) merupakan server web untuk memprediksi nilai LD₅₀ dan kelas toksisitas suatu senyawa. Metode prediksi ini didasarkan pada analisis kesamaan dua dimensi (2D) dengan senyawa berupa nilai LD₅₀ yang diketahui dan identifikasi fragmen yang terlalu terwakili dalam senyawa beracun. Selain prediksi toksisitas oral, ProTox ini juga dapat menunjukkan kemungkinan target toksisitas berdasarkan kumpulan farmakofor berbasis protein-ligan (toksikofor) dan dapat memberikan saran untuk mekanisme pengembangan toksisitas. Validasi pada dataset eksternal menunjukkan kinerja ProTox yang baik dibandingkan dengan beberapa alat prediksi toksisitas *in silico* lainnya (Drwal et al., 2014).

Hasil prediksi toksisitas oral didasarkan pada analisis kemiripan 2D dan pengenalan fragmen toksik. Selain prediksi LD₅₀ dalam mg/kg, senyawa input diklasifikasikan ke dalam kelas toksisitas mulai dari I hingga VI, menurut sistem klasifikasi pelabelan bahan kimia yang diselaraskan secara global (Drwal et al., 2014).



Gambar 2.14 Aplikasi web server *ProTox Online Tool*

Sumber: Dokumen Pribadi

2.1.13.5 *ERRAT Online Tool*

Program ERRAT (Gambar 2.15) menganalisis frekuensi relatif interaksi nonkovalen antara atom dari berbagai jenis. Hal ini dapat dilihat sebagai perpanjangan dari pendekatan profil 3D sebelumnya dari tingkat residu ke tingkat atom. ERRAT beroperasi di bawah hipotesis bahwa jenis atom yang berbeda akan didistribusikan secara non-acak terhadap satu sama lain dalam protein karena pertimbangan geometris dan energetik yang kompleks, dan bahwa kesalahan struktural akan menyebabkan anomali yang dapat dideteksi dalam pola interaksi.

Penilaian interaksi tak berikatan tunduk pada batasan berikut: jarak antara dua atom dalam ruang kurang dari batas yang telah ditetapkan, biasanya 3,5 Å dan atom dalam residu yang sama atau yang terikat secara kovalen satu sama lain adalah tidak dianggap (O. Dym et al., 2012).

UCLA-DOE LAB — SAVES v6.0 **UCLA**

Job 1362055 has been created

[New Job](#)

Job #1362055: 6j90.pdb [[job link](#)] [[3D Viewer](#)]

<p>ERRAT</p> <p>Analyzes the statistics of non-bonded interactions between different atom types and plots the value of the error function versus position of a 9-residue sliding window, calculated by a comparison with statistics from highly refined structures.</p> <p>Start</p>	<p>Verify3D</p> <p>Determines the compatibility of an atomic model (3D) with its own amino acid sequence (1D) by assigning a structural class based on its location and environment (alpha, beta, loop, polar, nonpolar etc) and comparing the results to good structures.</p> <p>Start</p>	<p>PROVE</p> <p>Temporarily down at the moment</p>
<p>WHATCHECK</p> <p>Derived from a subset of protein verification tools from the WHATIF program (Viend, 1990), this does extensive checking of many stereochemical parameters of the residues in the model.</p> <p>Start</p>	<p>PROCHECK</p> <p>Checks the stereochemical quality of a protein structure by analyzing residue-by-residue geometry and overall structure geometry.</p> <p>Start</p>	<p>OPEN</p> <p>We are open to suggestions for a 6th program to operate in this window. If you know of a program that we could run locally on our server that would be most useful, please let us know: email holton at mbi dot ucla dot edu with your suggestion</p>

Gambar 2.15 Aplikasi ERRAT *Online Tool*

Sumber: Dokumen Pribadi

Distribusi ini digunakan untuk mengevaluasi probabilitas bahwa rangkaian interaksi tertentu dari model protein yang bersangkutan adalah benar. Karena evaluasi ERRAT didasarkan pada distribusi normal yang dikalibrasi pada basis data yang andal, mudah untuk memperkirakan kemungkinan bahwa setiap wilayah model calon protein salah. Metode ini memberikan alat yang tidak memihak dan sehat secara statistik untuk mengidentifikasi wilayah yang dibangun secara tidak benar dalam model protein (O. Dym et al., 2012).

2.1.14 Sumber Belajar Biologi

Dageng menjelaskan sumber belajar adalah segala sesuatu yang berwujud benda dan orang yang mampu menunjang proses pembelajaran sehingga mencakup semua sumber yang mungkin dapat dimanfaatkan oleh tenaga pengajar agar terjadi perilaku belajar. Januszewski dan Molenda mendefinisikan sumber belajar adalah semua sumber termasuk pesan, orang, bahan, alat, teknik, dan latar yang dapat digunakan peserta didik baik secara mandiri maupun dalam bentuk berkelompok untuk memfasilitasi kegiatan belajar dan meningkatkan kinerja belajar. Lebih lanjut Seels dan Richey menjelaskan sumber belajar adalah segala

sumber penunjang untuk proses pembelajaran, termasuk sistem pendukung dan materi serta lingkungan pembelajaran (Supriadi, 2017).

Dari pemaparan definisi sumber belajar di atas, dapat disimpulkan bahwa hakikatnya sumber belajar adalah semua sumber berwujud benda maupun orang termasuk pesan, bahan, alat, teknik, dan latar yang bisa menunjang proses pembelajaran peserta didik secara mandiri maupun berkelompok.

Dilihat dari sejarahnya biologi merupakan salah satu ilmu pengetahuan alam yang dirintis oleh Aristoteles, seorang ilmuwan berkebangsaan Yunani yang disebut bapak perintis biologi. Biologi berasal dari kata *bios* (hidup) dan *logos* (ilmu). Biologi adalah ilmu yang kajiannya sangat luas karena membahas seluruh makhluk hidup di permukaan bumi. Karena begitu luasnya cakupan ilmu biologi maka dari itu dibentuklah cabang-cabang biologi untuk mempermudah dalam mempelajarinya (Afriadi & Yuni, 2018). Jadi biologi adalah salah satu ilmu pengetahuan alam yang mempelajari tentang semua makhluk hidup di seluruh permukaan bumi.

Dapat disimpulkan bahwa sumber belajar biologi adalah segala sesuatu berwujud benda dan orang yang dapat mendukung proses pembelajaran dalam memahami konsep biologi yaitu ilmu yang mempelajari tentang semua makhluk hidup. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai sumber belajar biologi yang dikemas dalam bentuk *booklet* sebagai pendukung informasi siswa dalam memahami konsep materi bakteri. Hal ini karena sumber belajar biologi tidak hanya terbatas dari buku cetak di sekolah saja, melainkan dapat diperoleh dari *booklet* penelitian yang sudah dipublikasikan. Adapun korelasi hasil penelitian ini dengan materi di kelas adalah bertindak sebagai sumber belajar pada materi bakteri khususnya bakteri *Salmonella typhi* dan sebagai jendela ilmu pengetahuan baru terkait potensi *Zingiber aromaticum* yang dapat menghambat aktivitas *Salmonella typhi*.

2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Penelitian tentang aktivitas antibakteri pada lempuyang wangi sebelumnya sudah pernah dilakukan oleh (Dwyana & Sy Pakaya, 2017). Tujuannya untuk

mengetahui aktivitas antimikroba rimpang lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum*) terhadap pertumbuhan beberapa bakteri patogen secara KLT-Bioautografi. Hasilnya menyatakan bahwa ekstrak dietil eter rimpang lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum* Vahl.) memberikan aktivitas antimikroba pada bakteri *Staphylococcus epidermidis*, *Vibrio* sp, *Bacillus subtilis*, dan *Salmonella typhi*. Persamaannya melakukan percobaan untuk mengetahui potensi lempuyang wangi dalam menghambat aktivitas bakteri khususnya pada *Salmonella typhi*. Adapun perbedaannya pada penelitian ini menggunakan metode KLT-Bioautografi yaitu metode kontak pada medium agar yang sudah diinokulasikan oleh bakteri uji kemudian ditempelkan oleh lempeng KLT di atasnya (Paputungan et al., 2019). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh penulis menggunakan analisis *in silico* dengan metode *molecular docking*.

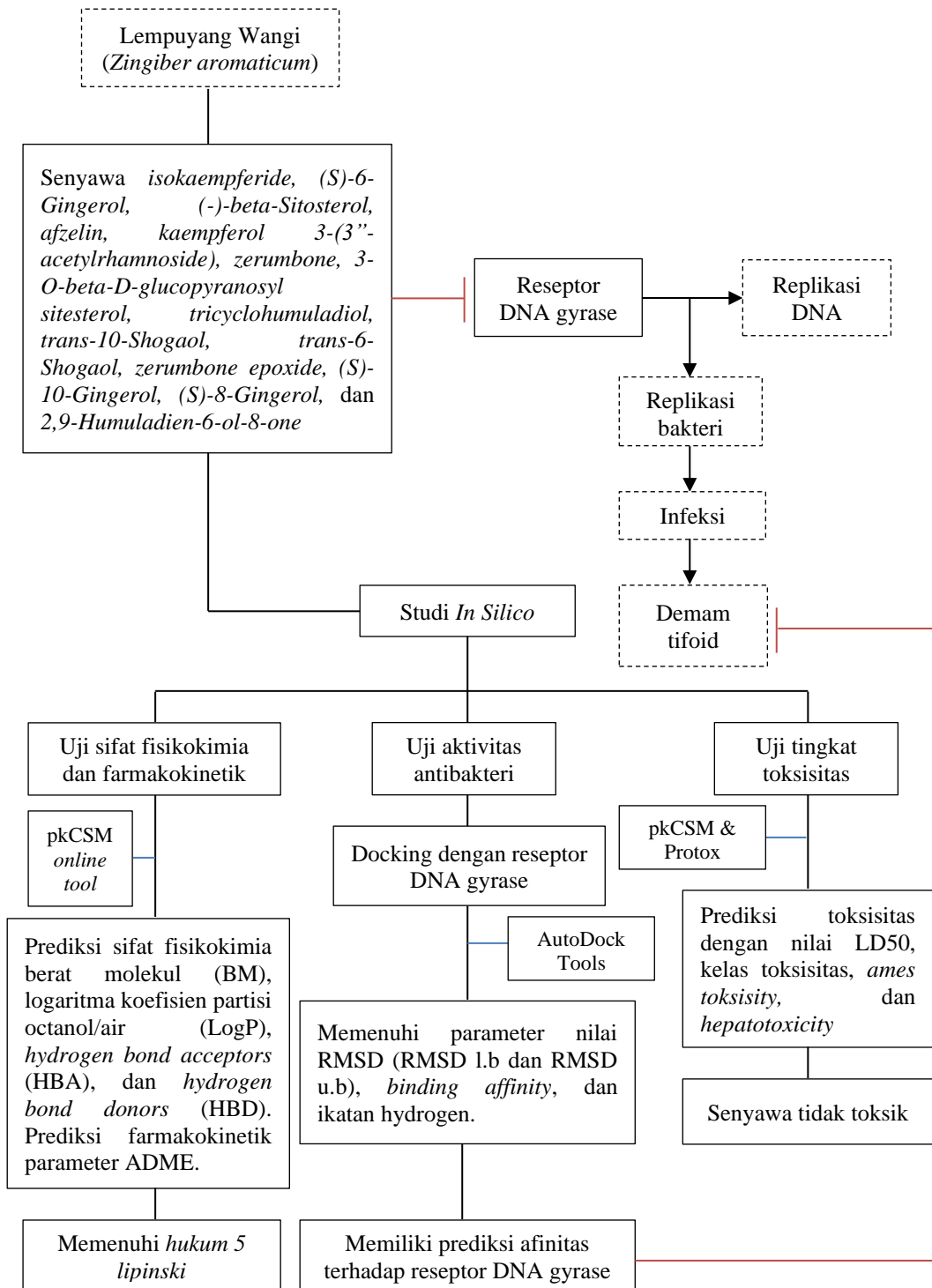
Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh (Nabilah, 2022), hasilnya didapatkan bahwa senyawa golongan gingerol dan shogaol tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor DNA gyrase subunit B PDB ID 6J90 pada *cavity* 1. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan reseptor DNA gyrase subunit B dengan kode PDB ID 6J90 sebagai reseptor dari bakteri *Salmonella typhi*. Persamaannya terletak pada metode yang digunakan yaitu *molecular docking* dan reseptor DNA gyrase subunit B (PDB ID 69J0) serta reseptor *Salmonella typhi*. Namun, perbedaannya pada penelitian ini menggunakan *Zingiber officinale* var. *Rubrum* sedangkan pada penelitian penulis menggunakan *Zingiber aromaticum*.

Selain itu, penelitian lain yang dilakukan (Hartono et al., 2022) menggunakan *in silico* dengan metode *molecular docking*. Hasilnya senyawa turunan asam lemak *Gracilaria verrucosa* tidak memiliki energi bebas yang lebih kecil dibandingkan Amoxicillin dan Vancomycin. Hasil prediksi fisikokimia semua senyawa aktifnya memenuhi Hukum 5 Lipinski. Persamaannya metode yang digunakan yaitu *molecular docking* dengan melihat prediksi fisikokimianya berdasarkan Hukum 5 Lipinski. Adapun perbedaannya pada penelitian ini menggunakan *Gracilaria verrucosa* dan pada penelitian penulis adalah *Zingiber aromaticum*.

Lebih lanjut penelitian yang dilakukan oleh (Novianty, 2021) mengenai studi *in silico* dengan *molecular docking* untuk memprediksi afinitas, energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, residu asam amino dan memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas kombucha daun sirsak. Hasilnya beberapa senyawa aktif pada daun sirsak mempunyai afinitas terhadap DPP-4, namun diprediksi memiliki efek yang berbeda dengan kontrol, kecuali *homoorientin* dan *coumaric acid*. Persamaannya melihat prediksi afinitas energi serta memprediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik pada senyawa yang digunakan dengan metode *molecular docking*. Adapun perbedaannya pada penelitian ini menggunakan daun sirsak sedangkan pada penelitian penulis menggunakan senyawa aktif pada lempuyang wangi.

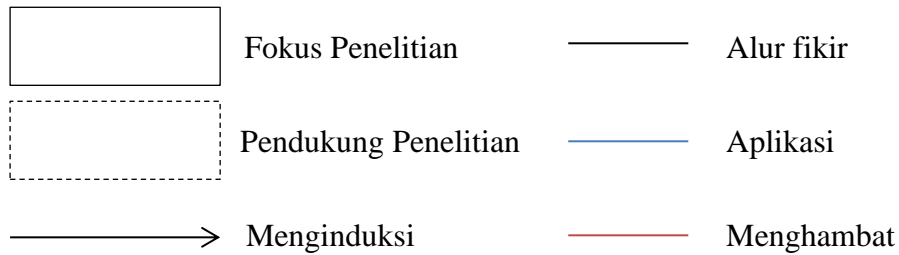
2.3 Kerangka Konseptual

Kerangka konseptual penelitian ini dituangkan dalam Gambar 2.16 beserta penjelasannya di bawah ini.



Gambar 2.16 Kerangka konseptual penelitian

Keterangan :



Penyakit demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan global yang terjadi di beberapa negara karena tingkat kebersihan pada daerah tersebut rendah. Demam tifoid ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang masuk ke dalam saluran pencernaan manusia. Bakteri *Salmonella typhi* ini merupakan bakteri gram negatif.

Terapi pada demam tifoid ini biasa diberikan menggunakan terapi antibiotik, terapi non farmakologi, maupun terapi kortikosteroid. Penggunaan terapi antibiotik masih tidak rasional karena mengakibatkan adanya efek samping dan peningkatan bakteri yang mungkin resisten terhadap antibiotik. Melihat dari permasalahan itu, maka perlu dilakukan penelitian penemuan kandidat obat antibakteri yang lebih kuat dan memiliki sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, serta eksresi (ADME) yang baik. Salah satu strateginya dengan memanfaatkan potensi tanaman-tanaman yang melimpah di sekitar kita.

Lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum*) diketahui memiliki beberapa senyawa aktif sebagai antibakteri diantaranya senyawa *isokaempferide*, (*S*)-6-*Gingerol*, (-)-*beta-Sitosterol*, *afzelin*, *kaempferol 3-(3''-acetylramnoside)*, *zerumbone*, *3-O-beta-D-glucopyranosyl sitesterol*, *tricyclohumuladiol*, *trans-10-Shogaol*, *trans-6-Shogaol*, *zerumbone epoxide*, (*S*)-10-*Gingerol*, (*S*)-8-*Gingerol*, dan *2,9-Humuladien-6-ol-8-one*. Semua senyawa ini diharapkan memiliki afinitas terhadap DNA gyrase. DNA gyrase ini bertindak sebagai reseptor dari *Salmonella typhi* dengan kode PDB ID 6J90. DNA gyrase memiliki peran penting dalam terjadinya proses replikasi DNA bakteri. Apabila replikasi DNA bakteri terjadi secara terus menerus maka akan menyebabkan terjadinya demam tifoid.

Kemajuan teknologi semakin pesat, sehingga sangat memudahkan pekerjaan manusia saat ini. Salah satunya dalam metode penemuan senyawa baru

untuk kandidat obat demam tifoid dapat dilakukan menggunakan metode *in silico*. *In silico* ini merupakan suatu langkah yang menggunakan media komputasi (komputer). *In silico* dilakukan menggunakan metode *molecular docking* untuk memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan afinitas senyawa. Prediksi ini dibutuhkan sebagai rancangan awal untuk mengembangkan kandidat obat baru.

Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik ini menggunakan pkCSM Online Tools dengan memasukkan kode SMILES yang didapatkan di PubChem untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi hukum *Lipinski's rule of five* dengan mengacu pada parameter berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Prediksi farmakokinetik dinilai berdasarkan ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi). Prediksi toksisitas ini dilakukan dengan memasukkan kode SMILES atau PubChem *name* untuk mengetahui tingkat toksisitas dari suatu senyawa tersebut. Hasilnya berupa nilai LD₅₀ dan kelas toksisitas yang diakses melalui ProTox serta berupa *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* yang diakses melalui pkCSM.

Senyawa yang memenuhi *Lipinski's rule of five* kemudian digunakan sebagai ligan untuk digunakan dalam penambatan molekul terhadap reseptor DNA gyrase (PDB ID: 6J90) yang berperan dalam proses replikasi DNA bakteri. Penyiapan ligan diketahui menggunakan KNApSack. Selanjutnya dilakukan proses docking antara ligan dan reseptor menggunakan software AutoDock Tools 1.5.7 dengan parameter docking nilai RMSD, *binding affinity*, dan interaksi ikatan hidrogen.

2.4 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis mengidentifikasi beberapa masalah sebagai berikut:

- 1) Bagaimana prediksi fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif *Zingiber aromaticum* untuk menghambat *Salmonella typhi*?
- 2) Bagaimana tingkat toksisitas senyawa aktif *Zingiber aromaticum* secara *in silico*?

- 3) Apakah senyawa aktif pada *Zingiber aromaticum* memiliki afinitas terhadap reseptor DNA gyrase bakteri *Salmonella typhi* secara *in silico*?
- 4) Bagaimana perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa aktif *Zingiber aromaticum* dengan obat pembanding *Ciprofloxacin* secara *in silico*?