

ANALISA *IN-SILICO* POTENSI GINSENG (*Panax ginseng*) SEBAGAI AGEN ANTIINFLAMASI PENYEMBUHAN LUKA LANSIA

Angga Juniansa, Mariana Wahjudi*, Tjie Kok

Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya, Raya Kalirungkut, Surabaya 60293

Corresponding author: mariana_wahyudi@staff.ubaya.ac.id

Abstract - In the elderly, wound healing is slowed down due to decreased metabolism. The decrease in the wound healing process can be minimized using herbal medicine from ginseng. Ginseng contains ginsenosides that can increase the body's metabolism. The purpose of this study was to analyze the potential of secondary metabolite compounds in ginseng roots as anti-inflammatory agents using a molecular docking approach to the Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) protein. The research method was carried out by analyzing the biological activity of ginseng root compounds, then prediction and physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity (ADMET) characteristics were carried out, then molecular docking of protopanaxadiol ligands and protopanaxatriol ligands with MIF proteins was carried out. The results showed that 9 compounds in ginseng have anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial biological activities. In the physicochemical characteristics of protopanaxadiol and protopanaxatriol compounds, they have fulfilled 5 Lipinski rules, but the protopanaxatriol compound violates 1 Lipinski rule with $\log P > 5$. ADMET analysis of protopanaxadiol and protopanaxatriol compounds showed a good profile such as absorption aspects, both compounds had intestinal absorption (IA) values $> 90\%$, both compounds had low $\log S$ of -6.009 and -5.567. In the distribution aspect, both compounds showed limited distribution with low VDss values and low CNS. In metabolism, both compounds were not substrates or inhibitors of the CYP2D6 enzyme indicating low drug interactions and excretion aspects, the total clearance value showed that the compounds could be eliminated quite well from the body. Then in the toxicity aspect, both compounds showed a good safety profile. Molecular docking results showed an S-score of the protopanaxadiol compound of -6.5 and an S-score of the protopanaxatriol compound of -6.2 which was lower than the ISO-1 control with an S-score of -8.4. These results indicate that both ginseng root compounds have quite good affinity with the MIF protein. The conclusion of this study is that the two ginseng root compounds, namely protopanaxadiol and protopanaxatriol, have the potential as anti-inflammatory agents through interaction with the Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) protein.

Keywords: ginseng, elderly, MIF, punch wound

Abstrak - Pada lanjut usia, penyembuhan luka mengalami perlambatan yang disebabkan turunnya metabolisme. Penurunan proses penyembuhan luka dapat diminimalisir menggunakan obat herbal dari ginseng. Ginseng memiliki kandungan ginsenosida yang dapat meningkatkan metabolisme tubuh. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis potensi senyawa metabolit sekunder pada akar ginseng sebagai agen antiinflamasi dengan pendekatan docking molekuler terhadap protein *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF). Metode penelitian dilakukan analisis aktivitas biologis senyawa akar ginseng, lalu dilakukan prediksi dan karakteristik fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas (ADMET) lalu dilakukan *molecular docking* ligan protopanaxadiol dan ligan protopanaxatriol dengan protein MIF. Hasil didapatkan 9 senyawa pada ginseng memiliki *biological activity* antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri. Pada karakteristik fisikokimia senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol telah memenuhi 5 aturan *Lipinski* tetapi pada senyawa protopanaxatriol melanggar 1 aturan *Lipinski* dengan $\log P > 5$. Analisis ADMET pada senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol menunjukkan profil yang baik seperti aspek absorpsi, kedua senyawa memiliki nilai *intestinal absorption* (IA) $> 90\%$, kedua senyawa memiliki $\log S$ rendah yaitu -6,009 dan -5,567. Pada aspek distribusi, kedua senyawa menunjukkan distribusi yang terbatas dengan nilai VDss yang rendah dan CNS yang rendah. Pada metabolisme, kedua senyawa bukan substrat atau inhibitor dari enzim CYP2D6 yang menandakan interaksi obat yang rendah dan aspek ekskresi, nilai *total clearance* menunjukkan senyawa dapat dieleminasi cukup baik dari tubuh. lalu pada aspek toksisitas, kedua senyawa menunjukkan profil keamanan yang baik. Hasil docking molekuler menunjukkan S-score senyawa protopanaxadiol -6,5 dan S-score senyawa protopanaxatriol -6,2 yang lebih rendah dari kontrol ISO-1 dengan S-score -8,4. Hasil tersebut menandakan kedua senyawa akar ginseng memiliki afinitas cukup baik dengan protein MIF. Kesimpulan penelitian ini kedua senyawa akar ginseng yaitu protopanaxadiol dan protopanaxatriol memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi melalui interaksi dengan protein *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF).

Kata kunci: ginseng, lansia, MIF, punch wound

Pendahuluan

Penuaan merupakan proses perubahan fungsional yang dapat menjadi faktor penurunan kondisi fisik, penurunan metabolisme tubuh, dan terjadi penurunan psikologis pada lanjut usia. Lanjut usia terdapat pada rentan usia 75-84 tahun (Miu & Chan, 2014). Luka pada lansia mengalami penyembuhan lebih lama jika dibandingkan dengan usia anak-anak sampai dewasa, hal ini disebabkan pada usia lansia metabolisme tubuh telah mengalami penurunan yang

membuat proses penyembuhan luka. Pada lansia, proses penyembuhan luka berlangsung lebih lambat sehingga terjadi inflamasi berkepanjangan (Schultz *et al.*, 2017). Inflamasi berkepanjangan atau kronis dapat menyebabkan diabetes melitus, asma, kanker, dan penyakit gangguan metabolik lainnya (Kok *et al.*, 2018; Kok, T., 2023). Salah satu protein yang berperan sebagai proinflamasi adalah protein *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF).

Protein *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) merupakan sitokin yang berperan dalam mengaktivasi makrofag dan regulasi berbagai sitokin inflamasi. Pada tubuh yang terkena infeksi atau mengalami kerusakan pada jaringan tubuh, protein MIF akan menjadi sinyal untuk memicu dan memperpanjang respon inflamasi. Ekspresi berlebihan dari protein MIF akan menyebabkan inflamasi kronis dan gangguan regenerasi jaringan, sehingga protein ini berpotensi menjadi target pengobatan inflamasi dalam menyembuhkan luka pada lansia.

Salah satu pengobatan pada penderita luka yaitu sediaan topikal. Sediaan topikal seperti krim, gel, salep, dan *spray* yang dibuat untuk melindungi luka dari kontaminasi mikroorganisme, menjaga kelembaban luka, dan membantu proses penyembuhan luka (Wang *et al.*, 2024). Sediaan topikal dapat membantu senyawa aktif dalam meningkatkan penyerapan oleh tubuh agar bekerja dengan maksimal. Selain itu, sediaan topikal menjaga kelembapan luka sehingga mempercepat re-epitelisasi, dan dapat mengurangi kehilangan cairan.

Ginseng (*Panax ginseng*) adalah tanaman herbal yang digunakan sebagai obat tradisional untuk kesehatan dan kosmetik kecantikan. Tanaman ginseng berpotensi untuk mengobati luka pada lansia karena akar ginseng memiliki bioaktivitas seperti antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, dan dapat melindungi sel-sel dalam tubuh dari kerusakan oksidatif, dan mengandung polisakarida yang berdasarkan monosakaridanya dibagi dua yaitu glukosa mirip pati dan pektin, ginsenosida yang mengandung saponin atau ginsenosida. Ginseng yang ditumbuhkan menggunakan bioreaktor dapat menghasilkan metabolit sekunder yang tercampur dengan media cair selama pertumbuhan (Woragidbumrung *et al.*, 2001). Akar ginseng mengandung metabolit sekunder seperti ginsenoside, polisakarida, fenolik, protein sekretori dan metabolit sekunder kecil yang dikeluarkan dari sel akar ginseng (Murthy *et al.*, 2014). Hal ini dapat memungkinkan pemanfaatan potensi kandungan akar ginseng dalam mengobati luka pada usia lanjut usia. Oleh karena itu, Pada penelitian ini dilakukan analisa kandungan kimia tanaman ginseng dan untuk mengobati luka pada lansia. Penyembuhan luka pada lansia membutuhkan waktu yang lebih lama sehingga diharapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan untuk mempercepat penyembuhan luka pada lansia.

Berdasarkan hal-hal di atas, maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melakukan analisis *in silico* potensi kandungan fitokimia dan keamanan sebagai bahan aktif dalam sediaan topikal.

Metode Penelitian

Analisis *biological activity* senyawa pada akar ginseng

Analisis *biological activity* bertujuan untuk mengetahui *biological activity* dari senyawa yang terkandung pada akar ginseng. Analisis *biological activity* dilakukan dengan mencari kandungan dari senyawa akar ginseng dan SMILES menggunakan database PubChem. Setelah didapatkan, dilakukan analisa *biological activity* menggunakan *webserver* PASS ONLINE dengan menyalin SMILES yang telah didapatkan dari senyawa-senyawa yang terkandung pada akar ginseng. Senyawa pada akar ginseng akan dianalisis *biological activity* sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri. Pada *biological activity* nilai $P_a < 0,5$ menandakan *biological activity* senyawa rendah, lalu $0,5 < P_a < 0,7$ menandakan *biological activity* sedang, dan nilai $P_a > 0,7$ menandakan *biological activity* kuat (Raihan *et al.*, 2023).

Koleksi metabolit sekunder akar ginseng dan protein MIF

Koleksi struktur 3D bertujuan untuk mendapatkan struktur senyawa yang terkandung pada akar ginseng dan mendapatkan struktur protein MIF yang telah berikatan dengan ligan. Koleksi struktur 3D senyawa herbal protopanaxadiol dan protopanaxatriol menggunakan database PubChem dengan PubChem ID protopanaxadiol 9920281, dan PubChem ID protopanaxatriol 9847853 (Khalil, M., 2023).

Protein target yang digunakan adalah protein *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) yang struktur kristalnya diambil dari database Protein Database (PDB) dengan kode 1LJT. Pada struktur kristal 1LJT, protein MIF telah berikatan dengan ligan ISO-1 yang nantinya protein akan dipisahkan dengan dari ISO-1 dan protein MIF dilakukan *docking* dengan metabolit sekunder akar ginseng.

Prediksi karakteristik fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas (ADMET)

Prediksi karakteristik fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas (ADMET) bertujuan untuk mengetahui potensi penetrasi kulit, efektivitas sebagai obat topikal, dan keamanan senyawa pada akar ginseng. Senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol dilakukan prediksi karakteristik fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas (ADMET). Karakteristik kimia dilakukan dengan memeriksa berat molekul, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP), dan ikatan rotasi. Lalu karakteristik farmakokinetik dilakukan mengecek penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (Abdullah *et al.*, 2022).

Karakteristik fisikokimia menggunakan acuan aturan Lipinski pada kandidat obat topikal yang baik yang memiliki massa molekul >500 g/mol, logP <5, donor hidrogen <5, dan akseptor hidrogen <10 (Abdullah *et al.*, 2022). Pada karakteristik farmakokinetik dan toksisitas (ADMET), absorbs yang baik didapatkan nilai >80% dan serapan yang buruk <30% (Chander *et al.*, 2017). Parameter *skin permeability* yang baik adalah > -2,50 cm/jam (Azman *et al.*, 2022). Parameter VDss rendah jika <0,15 dan tinggi jika nilai VDss >0,45. Nilai logBBB >0,3 menandakan senyawa dapat melintasi sawar darah ke otak dengan mudah dan nilai logBBB <-1 menandakan senyawa terdistribusi ke otak dengan buruk (Abdullah *et al.*, 2022). Parameter logP jika nilai >-2 menandakan senyawa dapat menembus sistem saraf pusat dan nilai logPS <-3 menandakan senyawa tidak dapat menembus saraf pusat (Abdullah *et al.*, 2022).

Preparasi senyawa akar ginseng

Preparasi senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol dengan menggunakan website SwissParam, lalu pada protein MIF dilakukan preparasi dengan menghapus kandungan air dan ligan yang menempel dengan menggunakan *software* PyMol. Senyawa herbal dan protein MIF yang telah dipreparasi akan digunakan sebagai bahan untuk *molecular docking*.

Molecular docking protein MIF dengan senyawa akar ginseng

Molecular docking menggunakan *software* MOE. Visualisasi untuk mengamati protein MIF dan ligan yang telah dilakukan *docking* menggunakan Pymol dan visualisasi dua dimensi menggunakan *software* Discovery Studio (Khalil, M., 2023). Interaksi kandidat ligan yang baik didapatkan nilai *S-score* lebih tinggi dari pada ligan ISO-1 yang telah terbukti memiliki interaksi yang baik dengan protein MIF.

Hasil dan Pembahasan Penelitian

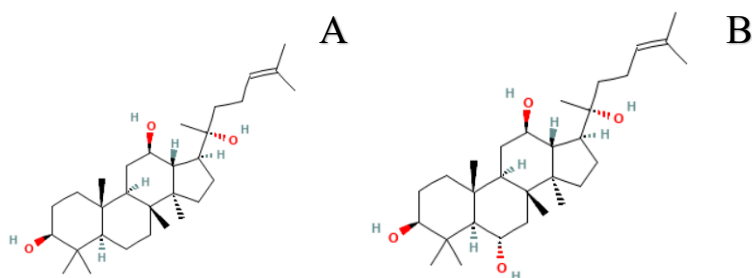
Tabel uji *in silico* pada akar ginseng dengan aktivitas biologi yaitu antiinflamasi, antioksidan, dan anti bakteri ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil 7 senyawa ginseng yang didapatkan dari Pubchem dengan metode *in silico*

Nama Senyawa	Pa Score	Pi Score	Biological activity
Protopanaxadiol	0,800 0,530	0,007 0,005	Antiinflammatory Antioxidant

	0,331	0,049	<i>Antibacterial</i>
	0,823	0,005	<i>Antiinflammatory</i>
Protopanaxatriol	0,533	0,005	<i>Antioxidant</i>
	0,299	0,061	<i>Antibacterial</i>
	0,764	0,009	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenoside Rb1	0,853	0,003	<i>Antioxidant</i>
	0,548	0,012	<i>Antibacterial</i>
	0,773	0,009	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenoside Re	0,463	0,008	<i>Antioxidant</i>
	0,376	0,036	<i>Antibacterial</i>
	0,764	0,009	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenoside Rc	0,853	0,003	<i>Antioxidant</i>
	0,548	0,012	<i>Antibacterial</i>
	0,770	0,009	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenoside Rb2	0,867	0,003	<i>Antioxidant</i>
	0,576	0,01	<i>Antibacterial</i>
	0,801	0,007	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenosida Rgl	0,851	0,003	<i>Antioxidant</i>
	0,491	0,017	<i>Antibacterial</i>
	0,768	0,009	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenosida Rd	0,881	0,003	<i>Antioxidant</i>
	0,525	0,014	<i>Antibacterial</i>
	0,821	0,005	<i>Antiinflammatory</i>
Ginsenosida Rf	0,681	0,004	<i>Antioxidant</i>
	0,537	0,013	<i>Antibacterial</i>

Pada **Tabel 1**. Hasil uji *in silico* didapatkan aktivitas biologi antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri dengan nilai Pa dan Pi pada 9 senyawa yang terekstraksi dengan alkohol 70%. Senyawa turunan ginsenosida dan aglikon dari akar ginseng menunjukkan potensi aktivitas biologis yang tinggi sebagai antiinflamasi dengan nilai Pa >0,5. Beberapa senyawa menunjukkan aktivitas antioksidan dan antibakteri dengan tingkat sedang dengan *range* 0,5 < Pa < 0,7. Jika nilai Pa senyawa yang terkandung memiliki nilai Pa < 0,5, senyawa tersebut memiliki aktivitas yang rendah sehingga tidak dapat membuktikan aktivitasnya dalam percobaan (Fadzillah *et al.*, 2024). Senyawa ginsenosida Rb1, Re, Rc, RB2, Rg1, dan Rd turunan dari senyawa protopanaxadiol (PPD), sedangkan senyawa ginsenosida Rg1, dan Rf merupakan turunan dari senyawa protopanaxatriol (PPT) (Ardiningtyas & Arista., 2023; Herlambang & Sangging., 2020). Pada penelitian ini, senyawa protopanaxadiol dan senyawa protopanaxatriol yang akan dilakukan uji lanjut terkait karakteristik fisikokimia, ADMET dan toksisitas untuk melihat potensi sebagai ligan dari protein MIF.



Gambar 1. Struktur ligan protopanaxadiol (A), dan Struktur ligan protopanaxatriol (B).

Pada hasil koleksi struktur didapatkan struktur 2D dari aglikon ginsenosida yaitu protopanaxadiol dan protopanaxatriol. Karakteristik fisikokimia dari ligan protopanaxadiol dan protopanaxatriol ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Karakteristik fisikokimia protopanaxadiol dan protopanaxatriol sebagai ligan

Senyawa	Berat Molekul (g.mol ⁻¹)	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP	Ikatan Rotasi
Protopanaxadiol	460,743	3	3	6,5	4
Protopanaxatriol	476,742	4	4	4	4

Karakteristik fitokimia bertujuan untuk menentukan efektifitas dan keamanan obat topikal dengan senyawa aktif akar ginseng. Pada penentuan senyawa protopanaxadiol dan senyawa protopanaxatriol sebagai kandidat obat menggunakan acuan *Lipinski Rule of 5* yaitu massa molekul <500 g/mol untuk mempermudah menembus membran sel, logP kurang dari 5 membuat senyawa bersifat lipofilik sedangkan nilai logP semakin tinggi membuat senyawa bersifat hidrofilik, donor hidrogen kurang dari 5, dan akseptor hidrogen kurang dari 10 (Abdullah *et al.*, 2022; Ivanovic *et al.*, 2020). Karakteristik fitokimia bertujuan untuk efektifitas dan keamanan obat topikal dengan senyawa aktif akar ginseng.

Pada **Tabel 2** hasil karakteristik fisikokimia, senyawa protopanaxatriol merupakan kandidat obat yang baik karena telah memenuhi aturan *Lipinski rule*, sedangkan senyawa protopanaxadiol hanya melanggar satu aturan yaitu logP >5 yang menandakan senyawa protopanaxadiol bersifat hidrofilik sehingga senyawa protopanaxadiol masih dapat digunakan sebagai kandidat obat. Senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol telah memenuhi dasar *drug-likeness* sehingga memiliki potensi sebagai kandidat obat topikal.

Tabel hasil karakteristik farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) pada ligan protopanaxadiol dan protopanaxatriol ditunjukkan pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Karakteristik farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dari protopanaxadiol dan protopanaxatriol

Farmakokinetik		Senyawa bioaktif	
		Protopanaxadiol	Protopanaxatriol
Absorpsi	IA (Human) %	92,835	96,354
	Skin Permeability (log P)	-3,253	-3,35
	Water Solubility (log S)	-6,099	-5,657
Distribution	VDss (Human) (log L.kg ⁻¹)	0,059	-0,012
	BBB permeability (log BB)	-0,372	-0,574
	CNS permeability (log PS)	-1,593	-1,898
	Fraction unbound	0%	0
Metabolism	CYP2D6 substrate	no	no
	CYP2D6 inhibitor	no	no
Excretion	Total clearance (log mL.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	0,394	0,401
	Renal OCT2 substrate	no	no
Toxicity	AMES toxicity	no	no
	LD50 (mol.kg ⁻¹)	2,173	2,089
	Max. tolerated dose (Human) (log mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹)	-1,088	-0,948
	Hepatotoxicity	no	no
	Skin Sensitisation	no	no

Keterangan : IA = intestinal absorption, P-gp = *P-glycoprotein*, VDss = *volume distribution at steady state*, BBB = *blood-brain barrier*.

Prediksi karakteristik fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas (ADMET) bertujuan untuk mengevaluasi potensi dan toksisitas dari senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol. IA (*Human*) yang baik memiliki nilai >80% sedangkan <30% menandakan IA (*Human*) yang buruk (Chander *et al.*, 2017). Pada **Tabel 3**, Protopanaxadiol dan protopanaxatriol memiliki IA (*Human*) yang baik dengan nilai >80%. Pada aplikasi topikal nilai *skin permeability* sangatlah penting karena nilai ini memprediksi tingkat penetrasi dari suatu senyawa. Nilai *Skin permeability* yang baik adalah >-2,50 cm/jam (Azman *et al.*, 2022). Hasil yang didapatkan protopanaxadiol dan protopanaxatriol memiliki nilai *skin permeability* >-2,50 cm/jam yang menandakan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki sifat penetrasi kulit yang rendah. Pada nilai *water solubility* didapatkan nilai yang sangat rendah pada kedua senyawa yang menandakan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki kelarutan air yang buruk yang dapat menyebabkan kulit tidak dapat menyerap kedua senyawa tersebut.

Pada distribusi terdapat beberapa parameter yaitu VDss, *fraction unbound*, BBB permeability (logBB), dan CNS permeability. VDss merupakan volume dosis total pada obat yang terdistribusikan secara merata untuk pemberian konsentrasi yang sama seperti pada plasma darah (Pires & Ascher., 2015). Nilai VDss rendah jika <0,15 dan tinggi jika nilai VDss >0,45. Hasil yang didapatkan kedua senyawa memiliki nilai VDss yang rendah yang menandakan bahwa kedua senyawa tidak banyak tersebar ke seluruh tubuh sehingga baik untuk aplikasi secara topikal.

BBB permeability adalah permeabilitas pada darah yang menuju ke otak dan diukur secara *in vivo* pada model hewan sebagai logBBB atau rasio logaritmik konsentrasi obat plasma otak (Pires & Ascher., 2015). Nilai logBBB jika >0,3 menandakan bahwa senyawa mudah melintasi sawar darah ke otak sedangkan nilai logBBB <-1 menandakan senyawa terdistribusikan buruk ke otak (Abdullah *et al.*, 2022). Pada senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol memiliki nilai logBBB dibawah -1 yaitu protopanaxadiol adalah -0,372, dan protopanaxatriol adalah -0,574 yang menandakan bahwa kedua senyawa tersebut tidak mudah melewati *blood-brain barrier* sehingga sangat cocok diaplikasikan secara topikal.

logPS merupakan parameter yang digunakan untuk mengukur permeabilitas darah otak dengan metode menyuntikan senyawa tersebut ke dalam arteri karotis (Abdullah *et al.*, 2022). Pada parameter logPS, nilai logPS >-2 menandakan bahwa senyawa yang dipilih dapat menembuss sistem saraf pusat (SSP), sedangkan nilai logPS <-3 menandakan senyawa tidak dapat menembus sistem saraf pusat (Abdullah *et al.*, 2022). Pada logPS kedua senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol didapatkan nilai >-3 sehingga tidak aman digunakan sebagai terapi sistem saraf pusat. *fraction unbound* didapatkan hasil 0% yang menandakan bahwa senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol dapat terikat dengan protein plasma sehingga tidak terikat bebas.

Pada uji metabolisme menggunakan parameter CYP2D6 substrat dan CYP2D6 inhibitor yang memiliki peran dalam mengoksidasi xenobiotik untuk mengubah senyawa obat menjadi nonaktif (Abdullah *et al.*, 2022). CYP2D6 substrat bertujuan untuk mengetahui senyawa protopanaxadiol dan senyawa protopanaxatriol dapat dijadikan substrat oleh CYP2D6, sedangkan CYP2D6 inhibitor bertujuan untuk mengetahui kedua senyawa tersebut dapat menjadi inhibitor sehingga dapat menekan aktivitas dari CYP2D6. Pada hasil yang didapatkan CYP2D6 substrat dan CYP2D6 inhibitor didapatkan hasil senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol tidak memberikan pengaruh terhadap metabolisme yang terdapat CYP2D6 dan kedua senyawa tersebut tidak memberikan hambatan terhadap aktivitas CYP2D6. Selanjutnya yaitu profil ekskresi dengan parameter total *clearance* dan *organic cation transporter 2* (OCT2).

Total *clearenc* bertujuan untuk mengetahui senyawa dapat diekskresikan dengan baik atau tidak oleh tubuh. Pada parameter total *clearenc* didapatkan tinggi yang menandakan bahwa kedua senyawa tersebut dapat diekskresikan dengan baik oleh tubuh. *Organic cation transporter 2* (OCT2) bertujuan untuk mengetahui transporter penyerapan ginjal yang memiliki peranan penting dalam proses perpindahan dan *clearance* obat dan senyawa endogen ginjal (Abdullah *et al*, 2022). Jika senyawa dapat menjadi inhibitor OCT2 akan menyebabkan interaksi yang dapat merugikan. Senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol didapatkan hasil aman karena tidak memberikan inhibitor pada OCT2.

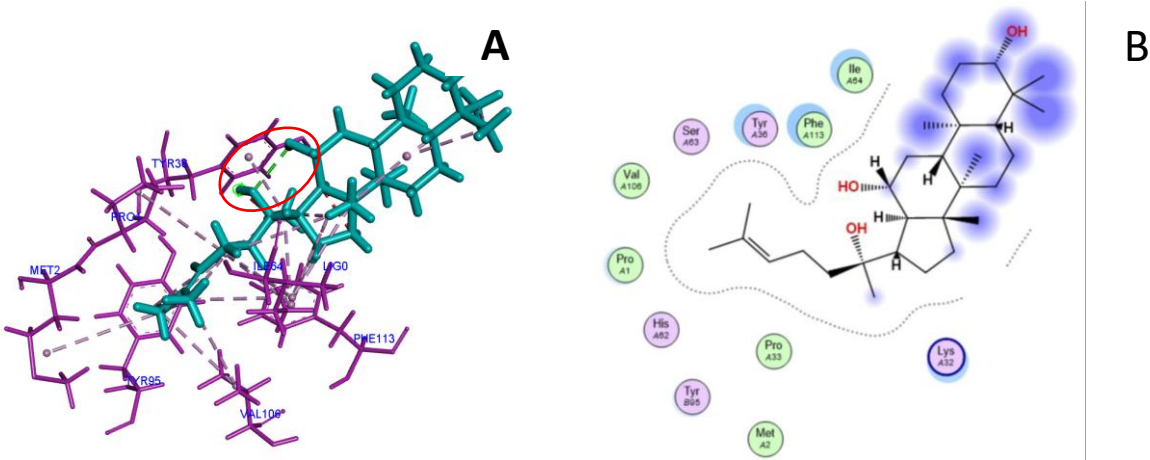
Toksisitas dengan parameter AMES *toxicity*, *lethal dose 50% (LD₅₀)*, *max. tolerated dose*, *hepatotoxicity*, dan *skin sensitization* didapatkan hasil aman pada senyawa protopanaxadiol dan protopanaxatriol.

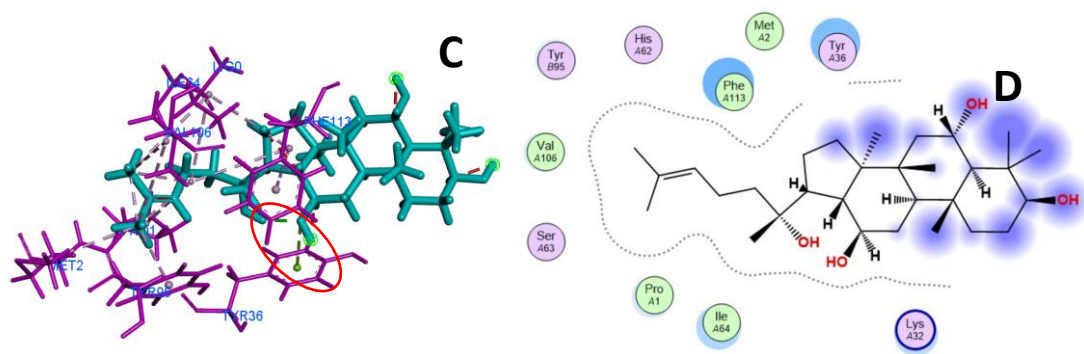
Tabel hasil interaksi ligan alami, ligan protopanaxadiol, dan ligan protopanaxatriol pada *Active Side-MIF* ditunjukkan pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Hasil interaksi ligan alami, ligan protopanaxadiol, dan ligan protopanaxatriol pada *Active Side-MIF*

Senyawa	S-Score	Protein	Interaksi asam amino residu
ISO-1	-8,4	MIF	Ikatan hidrogen: Ile 64, Lys 32 , Asn 97 Alkil pi alkyl: Tyr 95 , Pro 1
Protopanaxadiol	-6,5	MIF	Ikatan hidrogen: Lys 32 Alkil pi alkyl: Ile 64, Pro 1 , Met 2, Tyr 36, Tyr 95 , Phe 113, Val 106
Protopanaxatriol	-6,2	MIF	Ikatan Hidrogen: Tyr 36 Alkil pi alkyl: Phe 113, Tyr 95

Pada **Tabel 4**. Hasil interaksi ligan alami, ligan protopanaxadiol, dan ligan protopanaxatriol pada *active site-MIF* didapatkan hasil *S-score* ligan alami lebih tinggi dari pada ligan protopanaxadiol dan ligan protopanaxatriol. Pada ligan protopanaxadiol hanya memiliki ikatan hidrogen dengan protein MIF yang sama dengan ligan alami yaitu Lys 32, sedangkan ikatan hidrogen dari ligan protopanaxatriol tidak sama seperti ligan alami dari protein MIF. Pada alkil pi alkyl, ligan protopanaxadiol memiliki ikatan lebih banyak dari pada ligan alami dan memiliki ikatan yang sama yaitu Tys 95 dan Pro 1, sedangkan pada ligan protipanaxatriol memiliki satu ikatan alkil pi yang sama dengan ligan alami yaitu Tyr 95.





Gambar 2. Kompleks 3D dan interaksi pengikatan 2D protein MIF dengan protopanaxadiol (A dan B), dan protein MIF dengan protopanaxatriol (C dan D)

Kesimpulan

Krim ekstrak ginseng dengan konsentrasi 6% merupakan konsentrasi optimal dalam membantu proses penutupan luka dalam 12 hari jika dibandingkan pada luka yang diberi konsentrasi krim ekstrak ginseng 3%, konsentrasi 9%, dan *conditioned medium* proses penutupan luka lebih lama yaitu 14 hari.

Pustaka Acuan

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2022). Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksikologi pada pericarpium pala (*Myristica fragrans*) secara artificial intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81-92.
- Ardiningtyas, S.A. and Arista, N.I.D., 2023. *Kajian metabolit sekunder tanaman ginseng Korea dan Indonesia sebagai peningkat imun tubuh*. *Holistic: Journal of Tropical Agriculture Sciences*, 1(1).
- Fadzillah, S. N., Hernawati, D., & Putra, R. R. (2024). Analisis In Silico: Aktivitas Antiinflamasi dan Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (*Physalis peruviana* L.). *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(1), 517-539.
- Herlambang, G. I., & Sangging, P. R. A. (2020). Pengaruh polisakarida dalam panax ginseng untuk vaksinasi flu burung (H5N1). *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), 49-54.
- Khalil, M. (2023). Simulasi Molecular Docking Senyawa Coumestrol dengan Protein Kapsid Virus Hepatitis B: Studi In Silico Potensi Senyawa Alami. *Jurnal Jeumpa*, 10(1), 138-148.
- Kok, T., Wasiel, A. A., Cool, R. H., Melgert, B. N., Poelarends, G. J., & Dekker, F. J. (2018). Small-molecule inhibitors of macrophage migration inhibitory factor (MIF) as an emerging class of therapeutics for immune disorders. *Drug discovery today*, 23(11), 1910-1918.
- Kok, T. (2023). Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* spp. and *Rhodopseudomonas palustris* probiotics. *Bioactive Compounds in Health and Disease (BCHD)*, 6(4), 63-72.
- Miu, D. K. Y., & Chan, K. C. (2014). Under-detection of pain in elderly nursing home residents with moderate to severe dementia. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 5(1), 23-27.
- Murthy, H. N., Kim, Y. S., Jeong, C. S., Kim, S. J., Zhong, J. J., & Paek, K. Y. (2014). Production of ginsenosides from adventitious root cultures of *Panax ginseng*. In *Production of biomass and bioactive compounds using bioreactor technology* (pp. 625-651). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Raihan, A., Illahi, A. K., Rokhimah, S., Elisa, T. P. P., & Maliza, R. (2023). Identification of Bioactive Solutions of Corn Silk (*Zea mays* L.) Extract and Biological Activity Test By Bioinformatics. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(1), 245-250.

- Schultz, G., Bjarnsholt, T., James, G. A., Leaper, D. J., McBain, A. J., Malone, M., ... & Global Wound Biofilm Expert Panel. (2017). Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 25(5), 744-757.
- Wang, C., Shirzaei Sani, E., Shih, C. D., Lim, C. T., Wang, J., Armstrong, D. G., & Gao, W. (2024). Wound management materials and technologies from bench to bedside and beyond. *Nature reviews. Materials*, 9(8), 550–566. <https://doi.org/10.1038/s41578-024-00693-y>
- Woragidbumrung, K. O., Sae-Tang, P., Yao, H., Han, J., Chauvatcharin, S., & Zhong, J. J. (2001). Impact of conditioned medium on cell cultures of *Panax notoginseng* in an airlift bioreactor. *Process Biochemistry*, 37(2), 209-213.