



Analisis Jejaring Farmakologi Metabolit Sekunder Tanaman Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) Terhadap Penyakit Stroke Iskemik

Nada Laela Syabana, Siti Rofida, Ahmad Shobrun Jamil*

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang, Indonesia

*Koresponden Penulis : shobrun@umm.ac.id

Abstrak

Stroke iskemik terjadi akibat penyumbatan aliran darah ke otak yang disebabkan oleh plak aterosklerosis, dengan faktor risiko utama berupa hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia. Untuk mengidentifikasi potensi tanaman *Imperata cylindrica* dalam pencegahan stroke iskemik, penelitian ini menggunakan analisis jejaring farmakologi dan analisis komputasi berbasis *molecular docking*. Diawali dengan mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder *Imperata cylindrica*, diikuti oleh analisis farmakokinetik menggunakan *SwissADME* untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Selanjutnya, prediksi interaksi senyawa dengan protein target stroke iskemik dilakukan menggunakan *SwissTargetPrediction*, kemudian dipadukan dengan basis data *GeneCards* untuk menemukan interaksi antara senyawa *Imperata cylindrica* dan jalur molekuler penyakit. Jaringan interaksi protein dianalisis menggunakan STRING dan divisualisasikan dalam *Cytoscape* untuk mengidentifikasi target inti. Proses validasi dilakukan melalui *molecular docking* menggunakan *AutoDockTools* dan *PyRx*, dengan evaluasi interaksi ligan-reseptor berdasarkan energi pengikatan dan kesamaan interaksi asam amino dengan kontrol positif, yaitu diklofenak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 29 senyawa yang telah disaring, *Ferulic Acid* memiliki afinitas tertinggi terhadap protein PTGS2, yang berperan dalam inflamasi plak aterosklerosis. Interaksi *Ferulic Acid* dengan PTGS2 menyerupai mekanisme diklofenak dalam menghambat proses inflamasi, sehingga berpotensi sebagai agen antiinflamasi alami untuk mencegah progresi stroke iskemik. Secara klinis, hasil ini mengindikasikan bahwa senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* dapat dikembangkan sebagai terapi pencegahan stroke iskemik, terutama bagi individu dengan faktor risiko tinggi seperti hipertensi dan hiperlipidemia. Studi lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan efektivitasnya melalui uji praklinis dan klinis, serta mengeksplorasi formulasi yang optimal agar senyawa aktifnya dapat digunakan dalam terapi farmakologis berbasis tanaman.

Kata kunci: *Imperata cylindrica*, stroke iskemik, jejaring farmakologi.

Abstract

Ischemic stroke occurs due to blockage of blood flow to the brain caused by atherosclerotic plaques, with the main risk factors being hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. To identify the potential of *Imperata cylindrica* plants in the prevention of ischemic stroke, this study used pharmacological network analysis and molecular docking-based computational analysis. Beginning with identifying *Imperata cylindrica* secondary metabolite compounds, followed by pharmacokinetic analysis using *SwissADME* to assess the feasibility of compounds as drug candidates. Next, prediction of compound interactions with ischemic stroke target proteins was performed using *SwissTargetPrediction*, then combined with the *GeneCards* database to find interactions between *Imperata cylindrica* compounds and disease molecular pathways. Protein interaction networks were analyzed using STRING and visualized in Cytoscape to identify core targets. The validation process was carried out through molecular docking using *AutoDockTools* and *PyRx*, with evaluation of ligand-receptor interactions based on binding energy and amino acid interaction similarity with the positive control, diclofenac. The results showed that of the 29 compounds that had been screened, *Ferulic Acid* had the highest affinity for the PTGS2 protein, which plays a role in atherosclerotic plaque inflammation. The interaction of *Ferulic Acid* with PTGS2 resembles the mechanism of diclofenac in inhibiting the inflammatory process, so it has potential as a natural anti-inflammatory agent to prevent the progression of ischemic stroke. Clinically, these results indicate that *Imperata cylindrica* plant secondary metabolite compounds can be developed as ischemic stroke prevention therapy, especially for individuals with high risk factors such as hypertension and hyperlipidemia. Further studies are needed to prove their effectiveness through preclinical and clinical trials, as well as exploring optimal formulations so that the active compounds can be used in plant-based pharmacological therapies.

Keywords: *Imperata cylindrica*, ischemic stroke, network pharmacology.

Histori Artikel

Submit : 16 Agustus 2024

Direvisi : 20 Februari 2025

Diterima : 8 Agustus 2025

DOI : 10.33474/e-jbst.v11i1.601

Sitasi : N. L. Syabana, S. Rofida, dan A. S. Jamil, "Analisis Jejaring Farmakologi Metabolit Sekunder Tanaman Alang-Alang (*Imperata cylindrica*) Terhadap Penyakit Stroke Iskemik", *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, vol. 11, no. 1, pp. 39-55, Aug. 2025. doi : <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v11i1.601>



Pendahuluan

Stroke iskemik disebabkan oleh adanya plak aterosklerosis atau deposit lemak yang menyumbat pada pembuluh darah menuju otak sehingga kekurangan suplai oksigen [1]. Aterosklerosis, atau plak pada pembuluh darah besar, disebabkan oleh hipertensi. Plak akan menyempitkan lumen atau diameter pembuluh darah. Plak yang tidak stabil mudah pecah dan terlepas, meningkatkan risiko tersumbatnya pembuluh darah otak yang lebih kecil [2]. Pembentukan plak aterosklerosis dipengaruhi besar oleh proses inflamasi pada pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi dan menyumbat aliran darah ke otak [3]. Oleh sebab itu, dibutuhkan upaya pencegahan agar meminimalkan risiko tersebut dan salah satunya berasal dari tanaman *Imperata cylindrica*.

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* untuk memberikan data penguat mengenai manfaat pada upaya pencegahan stroke iskemik dengan beragam faktor risikonya. Daun *Imperata cylindrica* memiliki efek antihipertensi yang setara dengan adrenalin, obat antihipertensi umum melalui penurunan amplitud kontraksi sel otot polos jejunum kelinci yang sangat bergantung pada dosis. Daun *Imperata cylindrica* juga dapat mengatur metabolisme lipid dan toleransi hipoksia. Akar dari tanaman *Imperata cylindrica* juga memiliki manfaat dengan menghasilkan polisakarida yang dapat mengurangi kadar hemoglobin terglisasi, trigliserida, kolesterol total, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah dalam serum tikus diabetes. Akar tanaman *Imperata cylindrica* juga dapat meningkatkan kadar glikogen hati dan kolesterol lipoprotein densitas tinggi, dan mengontrol gangguan dalam metabolisme glukosa dan lemak [4].

Penelitian yang dapat menunjang untuk membuktikan tanaman *Imperata cylindrica* sebagai upaya preventif stroke iskemik, perlu dilakukan jejaring farmakologi menggunakan beberapa basis data untuk melihat keterikatan pada protein target senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* dengan protein pada penyakit stroke iskemik. Senyawa yang terkandung dalam tanaman (*Imperata cylindrica*) diharapkan memiliki kemampuan untuk mentargetkan protein pada penyakit stroke iskemik agar dapat menghambat inflamasi yang terjadi pada pembuluh darah akibat plak aterosklerosis yang meradang. Jejaring farmakologi merupakan salah satu kebutuhan saat ini karena ketertarikan para peneliti dalam mengatasi masalah penyakit kompleks seperti stroke karena adanya jaringan pengaturan yang tidak berfungsi kembali dengan adanya mutasi pada gen tunggal [5]. Penemuan obat berbasis jejaring farmakologi dianggap pendekatan yang menjanjikan untuk pengembangan obat hemat biaya karena mengkaji sistem biologis secara sistematis, mengamati respons protein, gen dari penyakit stroke iskemik hingga membuat model matematis untuk menunjukkan struktur penyakit dan responnya terhadap senyawa metabolit sekunder pada tanaman *Imperata cylindrica* [6].

Material dan Metode

Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa aplikasi dan platform, yaitu: *Harzing's Publish Perish* untuk mencari senyawa metabolit sekunder pada tanaman *Imperata cylindrica* yang terdapat dalam berbagai jurnal, *PubChem* yang berfungsi untuk mengetahui data *Canonical SMILE* pada senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* yang telah didapatkan, *SwissADME* yang digunakan untuk mencari data fisikokimia, farmakokinetik, hingga bioavailabilitas yang terkandung pada senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica*, *SwissTarget* berfungsi untuk memprediksi senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* memiliki potensi untuk mentargetkan protein pada penyakit stroke iskemik, *Venny Diagram*, *StringDB* berfungsi untuk melihat interaksi-interaksi pada protein, *GeneCards* digunakan untuk mengetahui protein yang dapat menyebabkan stroke iskemik, *ShinyGO 0.80* berfungsi untuk melihat jalur persinyalan terbanyak dan gen ontologi pada interaksi protein, *Cytoscape* untuk menganalisis interaksi pada protein dan protein yang paling berpengaruh pada penelitian ini, *PDB* digunakan untuk mendapatkan struktur protein yang akan digunakan sebagai model komputasi, *Auto DockTools 1.5.7* digunakan untuk preparasi proses *molecular docking*, *Sankey Matic* digunakan untuk membuat diagram sankey berisi hasil interaksi protein dengan senyawa tanaman, *Pymol* untuk memvalidasi hasil *molecular docking*, *ChemDraw 12 Pro* & *Chem3D Ultra 12* digunakan untuk memvisualisasikan senyawa sebelum proses



molecular docking, Pyrx digunakan untuk dilakukan proses *molecular docking*, dan *Discovery Studio 2024 Client* digunakan untuk melihat interaksi hasil *molecular docking* dan menghilangkan air dan ligan sebelum proses *molecular docking*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa metabolit sekunder yang berasal dari tanaman *Imperata cylindrica*.

Cara Kerja Penelitian

1. Pengumpulan Data Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica* dan Data Protein Penyakit Stroke Iskemik

Pencarian senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* melalui *Harzing Publish Perish* (<https://harzing.com/resources/publish-or-perish>) dengan kata kunci '*Imperata cylindrica*, *compound*, *substans*, dan *phytochemical*'. Tahap selanjutnya dilakukan proses validasi terhadap sumber dari jurnal yang memuat data tersebut [7]. Berdasarkan jurnal tersebut, dilakukan pencarian gen protein penyakit stroke iskemik pada basis data *GeneCards* (<https://www.genecards.org/>). Data senyawa tanaman dan protein penyakit dikumpulkan pada *Microsoft Excel*.

2. Skrining sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Bioavailabilitas senyawa metabolit sekunder tanaman.

Kumpulan data senyawa tanaman dilakukan skrining senyawa dengan mencari *Canonical SMILE* pada basis data *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). *Canonical SMILE* seluruh senyawa diinput pada basis data *SwissADME* (<https://www.swissadme.ch/index.php>) untuk dianalisis parameter farmakokinetik, kemiripan pada obat, bioavailabilitas, dan sifat fisikokimianya. Analisis ini dilakukan menggunakan metode *Boiled-EGG* untuk analisis senyawa yang memiliki sifat optimal melintasi sawar darah otak [8].

3. Prediksi Protein Target pada Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica* dan Penggabungan dengan Protein Penyakit Stroke Iskemik

Senyawa yang telah dilakukan proses skrining diinput pada basis data *SwissTargetPrediction* (<https://www.swisstargetprediction.ch/>) untuk dianalisis skor kombinasinya dengan rentang lebih dari 0 hingga 1 yang menunjukkan kemiripan dengan molekul obat [8]. Protein target yang telah didapatkan dan masuk ke dalam persyaratan digabungkan dengan protein gen penyakit stroke iskemik menggunakan *Venny Diagram* (<https://www.biotoools.fr/misc/venny>).

4. Jejaring Farmakologi

Hasil protein yang berasal dari penggabungan diinput pada basis data *StringDB* (<https://string-db.org/>). Spesies yang digunakan adalah '*Homo Sapiens*' dan ambang batas interaksi yang digunakan dipastikan menggunakan '*medium confidence (0,400)*'. akan muncul interaksi yang divisualisasikan dalam bentuk lingkaran sebagai protein gen dan garis sebagai interaksi, jalur persinyalan, dan lainnya pada setiap gen yang terhubung. Hasil interaksi diimpor ke perangkat lunak *Cytoscape 3.10.1* (<https://cytoscape.org/download.html>), untuk dianalisis dalam model jaringan interaksi biomolekuler. lingkaran yang terbentuk atau '*node*' dapat direpresentasikan sebagai protein target tanaman, protein penyakit, dan gen keduanya sedangkan garis yang menghubungkannya sebagai interaksi [9]. Jaringan yang sudah diimpor dianalisis menggunakan metode perhitungan *maximum clique centrality (MCC)*, *CytoHubba* menyaring 15 *node* teratas dalam jaringan, yang dapat disebut sebagai target inti [10]. 15 protein tersebut dimasukkan ke dalam Sankey diagram (<https://www.sankeymatic.com/build/>) untuk dilihat keterikatan dengan senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica*.

5. Analisis Fungsi GO dan Jalur KEGG

Analisis fungsi GO (*Gene Ontology*) dan jalur KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) menggunakan protein gen yang diinput pada *StringDB* (<https://string-db.org/>). Analisis pengayaan ini dilakukan pada basis data *ShinyGO 0.80* (<https://bioinformatics.sdstate.edu/go/>) dengan kriteria *FDR cutoff* 0,05 dan dikumpulkan hasil pengayaan tersebut sebanyak 20 jalur teratas. Kriteria ini dilakukan pada pengayaan *KEGG Pathways*, *Biological Process*, *Molecular Function*, dan *Cellular Component* [11].

6. *Docking* Molekuler



Struktur 3D protein target inti yang akan digunakan sebagai makromolekul dalam proses *molecular docking* diekstraksi dari basis data *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org>) dan senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* yang akan digunakan sebagai ligan dalam proses *molecular docking* Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yang memberikan akses ke koordinat atom 3D yang telah diperoleh melalui metode eksperimental [12]. Digunakan perangkat lunak *Discovery Studio 2024 Client* (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>) untuk menghilangkan molekul air dan ligan asli serta proses hidrogenasi pada protein target. Tahap pertama dilakukan proses validasi *docking* molekuler menggunakan *AutoDockTools 1.5.7* (<https://autodock.scripps.edu/download-autodock4/>) pada protein dan ligan asli secara terpisah [13]. Dilakukan juga proses preparasi pada senyawa yang akan kita uji menggunakan *ChemDrawPro 12* dan *ChemBio3D Ultra 12.0* (https://chem3dstd.software.informer.com/download/#google_vignette) sekaligus meminimasi energi pada senyawa uji [14]. Tahap selanjutnya ligan dan reseptor dapat dilakukan proses *docking* molekuler dan dievaluasi menggunakan perangkat lunak *Pyrx* (<https://sourceforge.net/projects/pyrx/files/latest/download>) [11]. Satu ligan molekul kecil digunakan sebagai *probe* untuk terhubung dengan beberapa reseptor dan menemukan rongga pengikatan yang mungkin terjadi pada metode *docking* molekuler [15]. Tahap selanjutnya proses menentukan *docking* dengan peringkat terbaik, dilakukan validasi menggunakan *Pymol* (<https://pymol.org/>) dengan melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Nilai RMSD yang baik adalah <2, semakin kecil nilai yang didapatkan setelah proses *docking* molekuler, posisi ligan hasil *docking* hampir tumpang tindih dengan posisi ligan asli pada reseptor [16]. Skor dan nilai afinitas juga penting dalam menganalisis hasil *docking* molekuler. Nilai yang lebih kecil menandakan afinitas yang lebih baik [9]. Metode *docking* molekuler menggunakan kontrol positif diklofenak yang merupakan senyawa yang dikombinasikan dengan natrium menjadi obat antiinflamasi non steroid (NSAID). Diklofenak memiliki mekanisme kerja menghambat pelepasan prostaglandin pada plak aterosklerosis yang mengalami inflamasi dan menyebabkan penyumbatan pembuluh darah [17].

Hasil dan Diskusi

Hasil

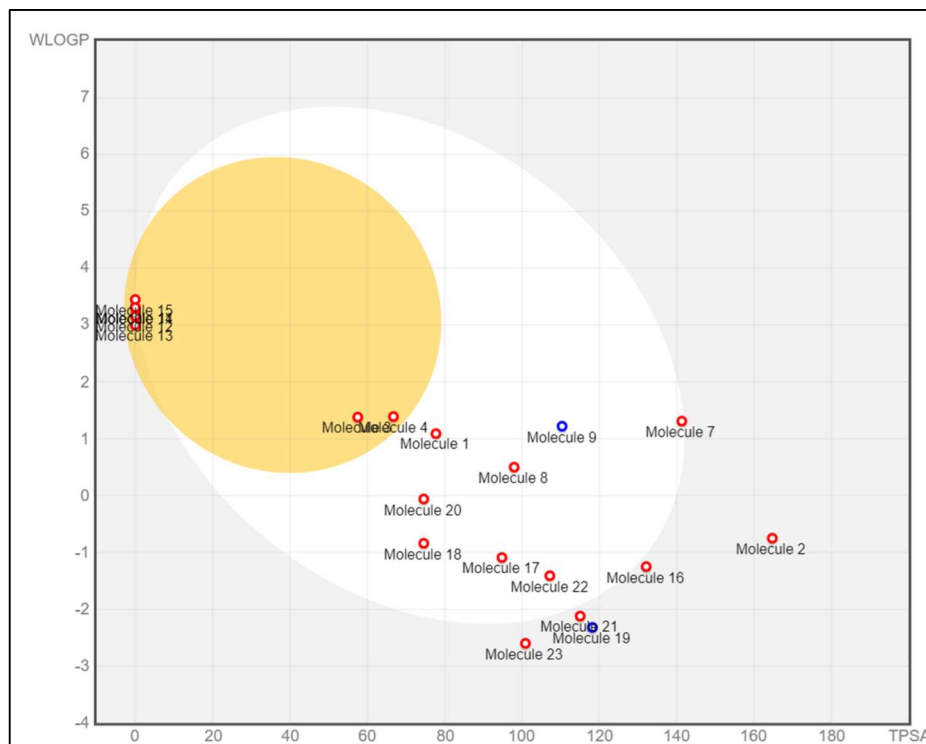
1. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica* dan Data Protein Penyakit Stroke Iskemik

Penelitian ini dilakukan agar dapat mengetahui interaksi jejaring farmakologi pada senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* sebagai bahan obat yang dapat mencegah penyakit stroke dengan berbagai faktor risikonya, yaitu hipertensi, kolesterol, dan diabetes melitus. Sebelum memulai penelitian, perlu dilakukan identifikasi senyawa metabolit sekunder menggunakan aplikasi *Harzing Publish Perish 8.12* dengan menggunakan jurnal di dalamnya sebagai referensi. Didapatkan hasil data senyawa sebanyak 32 senyawa dan dikumpulkan pada *Microsoft Excel* dan 4789 protein gen yang berkaitan dengan stroke iskemik pada basis data *GeneCards*.

2. Analisis Senyawa Kimia Terpilih

Data 32 senyawa yang telah melalui proses skrining menghasilkan ada 29 senyawa yang memiliki *Pubchem CID* dan *Canonical SMILE* yang berbeda. *Canonical SMILE* seluruh senyawa diinput dan dianalisis menggunakan *database SwissADME*. Analisis yang dilakukan meliputi sifat fisika-kimia, farmakokinetik, kemiripan struktur dengan obat, proses penyerapan oleh saluran pencernaan, radar ketersediaan hayati, dan analisis *blood brain-barrier* menggunakan metode *boiled-egg* [8]. Berdasarkan 29 senyawa yang diinput, didapatkan hasil 6 senyawa yang dipilih untuk dianalisis lebih lanjut karena masuk ke dalam area (a) (area yang menunjukkan bahwa senyawa di dalamnya dapat menembus sawar darah otak/*blood brain-barrier*) pada analisis *boiled-egg* (Gambar 1). Senyawa tersebut ialah *Coumaric Acid*, *Ferulic Acid*, *Limonene*, *Alpha*

Phellandrene, *Sabinene*, dan *Terpinolene*. Keberadaan keenam senyawa tersebut belum diketahui secara spesifik terletak di bagian tanaman *Imperata cylindrica* pada penelitian sebelumnya.



Gambar 1. Analisis *Boiled-EGG* yang terbagi menjadi 3 area, (a) area kuning, (b) area putih, dan (c) area abu-abu.

Keenam senyawa tersebut dianalisis lebih lanjut berdasarkan sifat fisika-kimianya, yaitu berat molekul, WLogP, kelarutan dalam air, dan kemudahan untuk dapat disintesis (Tabel 1). Berdasarkan hasil pada tabel, dapat dilihat bahwa keenam senyawa memiliki sifat fisika-kimia yang memenuhi syarat sebagai senyawa obat sehingga dapat dianalisis lebih lanjut dari segi farmakokinetiknya (Tabel 2). Dilihat pada tabel bahwa hasil analisis farmakokinetik tiap senyawa cukup seragam namun tetap ada perbedaan analisis tiap senyawanya. 4 senyawa yaitu *Limonene*, *Alpha Phellandrene*, *Sabinene*, dan *Terpinolone* memiliki kemampuan lebih mudah diserap oleh kulit dibandingkan dicerna oleh organ pencernaan, sedangkan 2 senyawa lainnya *Coumaric Acid* dan *Ferulic Acid* memiliki sifat yang berbanding terbalik. Analisis dilanjutkan dengan analisis kemiripan senyawa dengan obat menurut Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge. Keenam senyawa memenuhi persyaratan kemiripan obat menurut Lipinski, akan tetapi memiliki keberagaman hasil analisis kemiripan obat menurut aturan Ghose, Veber, Egan, dan Muegge (Tabel 3). Tahap selanjutnya adalah analisis radar ketersediaan hayati pada obat-obatan dengan pendekatan komputasi mengenai aturan pada senyawa seperti, LIPO, SIZE, FLEX, INSOLU, INSATU, dan POLAR. Parameter yang digunakan ini menghasilkan wawasan mengenai kemiripan obat dari senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* melalui pendekatan komputasi, dengan area merah muda yang menunjukkan kisaran proerti ideal. SIZE menunjukkan berat molekul pada senyawa, POLAR menunjukkan polaritas, INSOLU menunjukkan ketidaklarutan dalam air menggunakan skala log S, dan INSATU menunjukkan fleksibilitas sesuai dengan ikatan yang dapat diputar [18]. *Limonene*, *Alpha Phellandrene*, *Sabinene*, *Terpinolone*, *Coumaric Acid* dan *Ferulic Acid* menunjukkan adanya kemungkinan layaknya radar ketersediaan hayati yang baik (Gambar 2).

Tabel 1. Hasil Analisis Sifat Fisika-Kimia, Berat Molekul, WLogP, Kelarutan dalam Air, dan Kemudahan untuk Dapat Disintesis Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica*

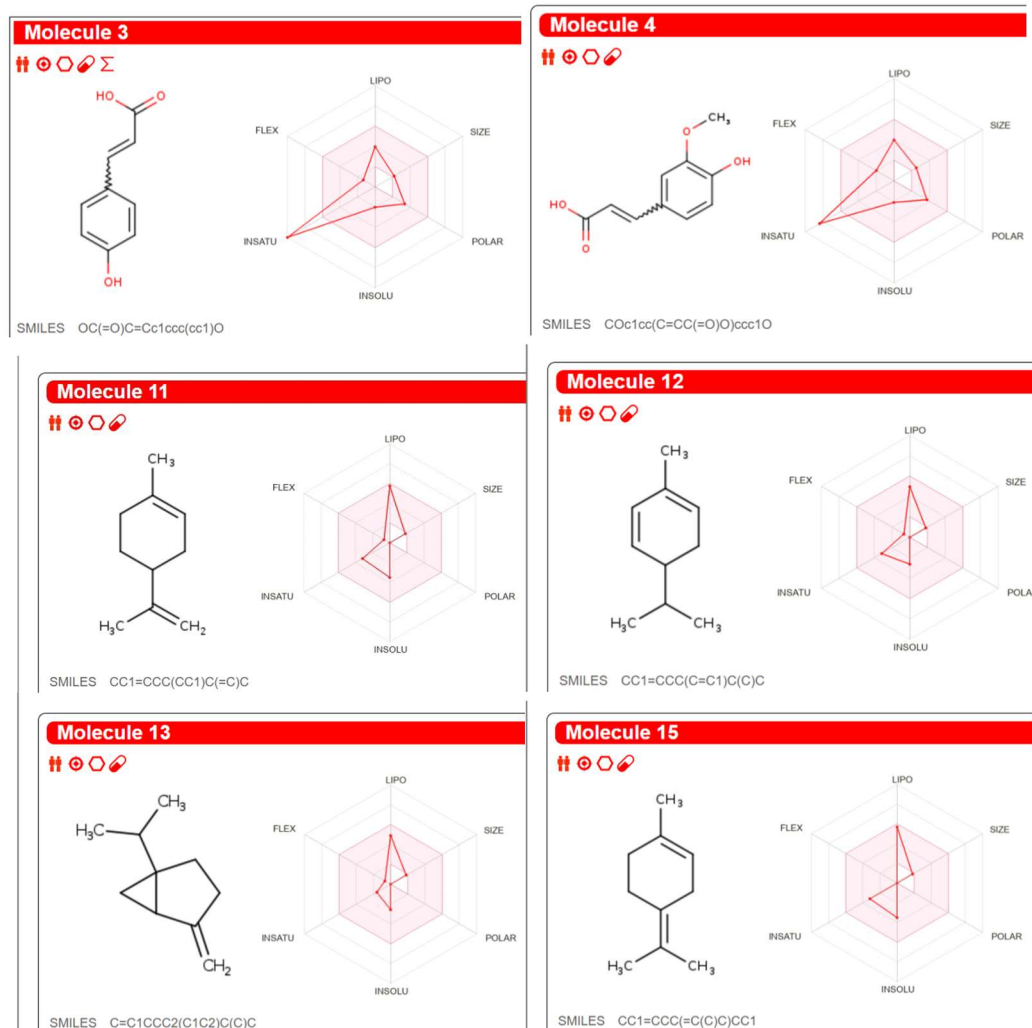
Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	WLogP	Kelarutan dalam air	<i>Synthetic accessibility</i>
Coumaric Acid	164.16	1.38	Larut	1.61
Ferulic Acid	194.18	1.39	Larut	1.93
Limonene	136.23	3.31	Larut	3.46
Phellandrene alpha	136.23	3.16	Larut	4.15
Sabinene	136.23	3.00	Larut	2.87
Terpinolene	136.23	3.45	Larut	2.98

Tabel 2. Hasil Analisis Farmakokinetik Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica*

Senyawa	GI	BBB	CYP Inhibitor	Log Kp (cm/s)
Coumaric Acid	High	YA	TIDAK	-6.26
Ferulic Acid	High	YA	TIDAK	-6.41
Limonene	Low	YA	TIDAK	-3.89
Phellandrene alpha	Low	YA	TIDAK	-4.85
Sabinene	Low	YA	TIDAK	-4.94
Terpinolene	Low	YA	TIDAK	-3.96

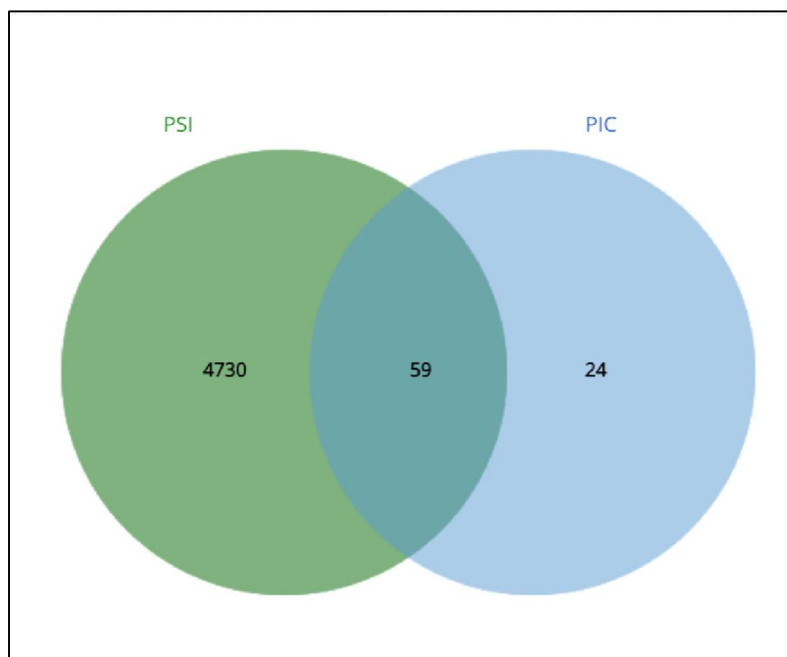
Tabel 3. Hasil Analisis Kemiripan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica* dengan Obat

Senyawa	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Skor Bioavailabilitas
Coumaric Acid	YA	YA	YA	YA	TIDAK	0.85
Ferulic Acid	YA	YA	YA	YA	TIDAK	0.85
Limonene	YA	TIDAK	YA	YA	TIDAK	0.55
Phellandrene alpha	YA	TIDAK	YA	YA	TIDAK	0.55
Sabinene	YA	TIDAK	YA	YA	TIDAK	0.55
Terpinolene	YA	TIDAK	YA	YA	TIDAK	0.55



Gambar 3. Analisis Bioavailabilitas/Farmakokinetik *Coumaric Acid* (kiri atas) *Ferulic Acid* (kanan atas) *Limonene* (kiri tengah), *Alpha Phellandrene* (kanan tengah), *Sabinene* (kiri bawah), dan *Terpinolone* (kanan bawah) menunjukkan adanya kemungkinan layak radar bioavailabilitas yang baik.

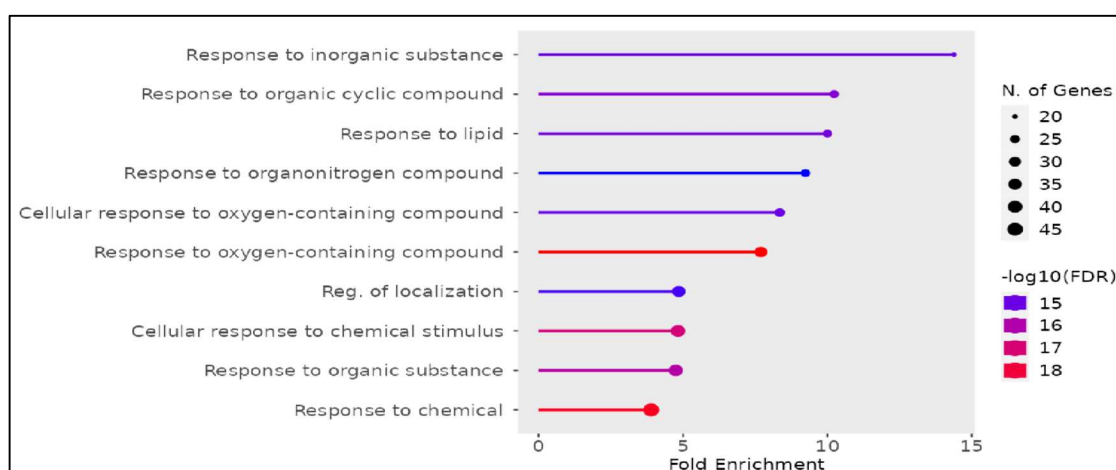
3. Pencarian Protein yang Berkaitan dengan Stroke Iskemik dan Prediksi Target Protein *Limonene*, *Alpha Phellandrene*, *Sabinene*, *Terpinolone*, *Coumaric Acid* dan *Ferulic Acid* adalah hasil senyawa yang sudah dianalisis menggunakan *database SwissADME* dengan metode *boiled-egg*. *Canonical SMILE* masing-masing senyawa diinput pada *database SwissTarget* untuk diprediksi protein target yang terkandung di dalamnya. Didapatkan 83 protein yang memiliki nilai *probability* > 0 dapat diprediksi dari keenam senyawa di atas. Protein target ini akan digabungkan menggunakan *Venny Diagram* dengan protein penyakit stroke iskemik sebanyak 4789 protein yang didapatkan dari *database GeneCards*. Didapatkan hasil irisan protein keduanya sebanyak 59 protein yang terkandung dalam penyakit stroke iskemik dan dapat berikatan dengan senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* (Gambar 4).



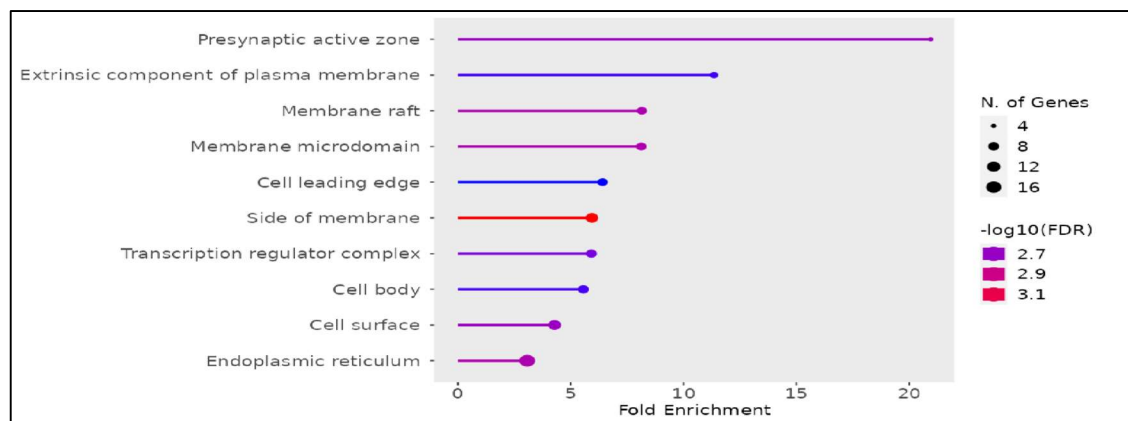
Gambar 4. Hasil Irisan Diagram Venn Protein Gen Stroke Iskemik (PSI) yang berwarna hijau sebanyak 4789 dengan Protein Target Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Imperata cylindrica* (PIC) yang berwarna biru sebanyak 83

4. Analisis KEGG Pathway, Gene Ontology (GO), Biological Process (BP), Cellular Component (CC), dan Molecular Function (MF) Data Protein

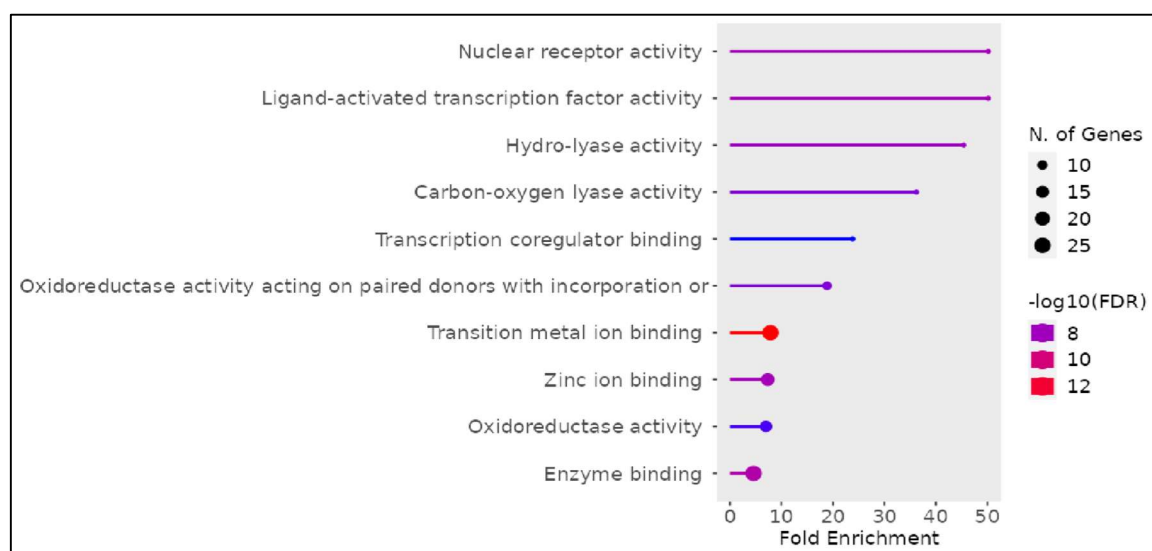
Sebanyak 59 node yang terbentuk pada StringDB, dilakukan pengayaan pada basis data ShinyGO 0.80 dan didapatkan hasil 164 cellular component (CC), 1001 biological process (BP), dan 306 molecular function (MF) dengan batas nilai P yang disesuaikan dengan metode false discovery rate (FDR) dengan nilai 0,05 dan berikut adalah hasil 10 teratas dari masing-masing item. Terdapat 167 jalur persinyalan yang dianalisis menurut KEGG dan berikut adalah 20 jalur teratas yang sesuai dengan nilai P = 0,05 (Gambar 5).



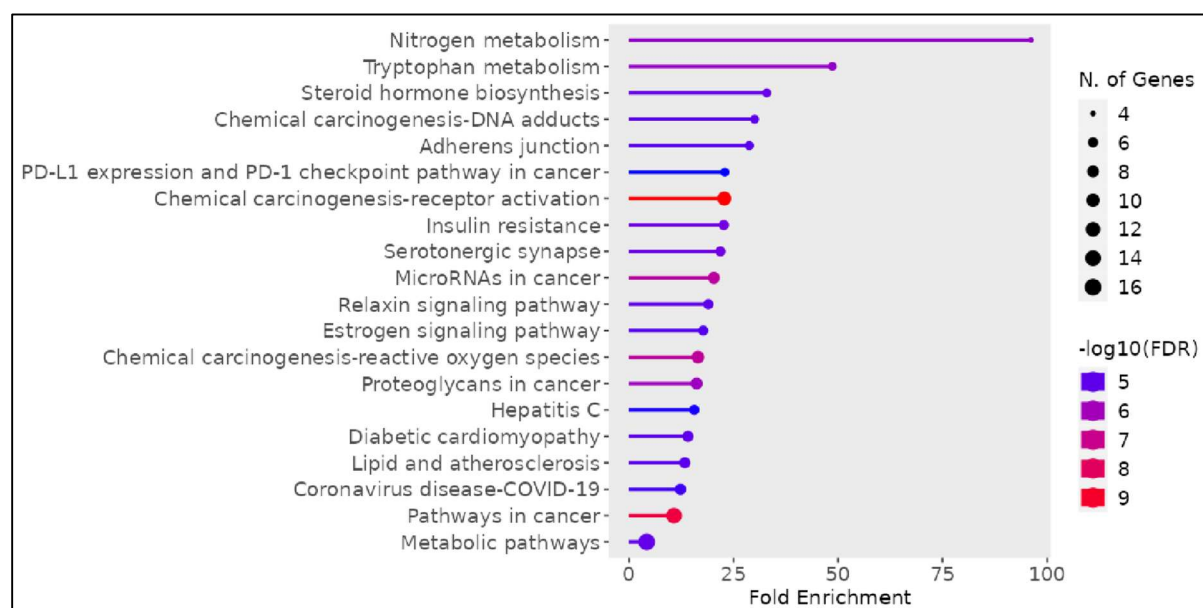
Gambar 5. Hasil 10 besar Biology Process (BP)



Gambar 6. 10 Besar *Cellular Component*(CC)



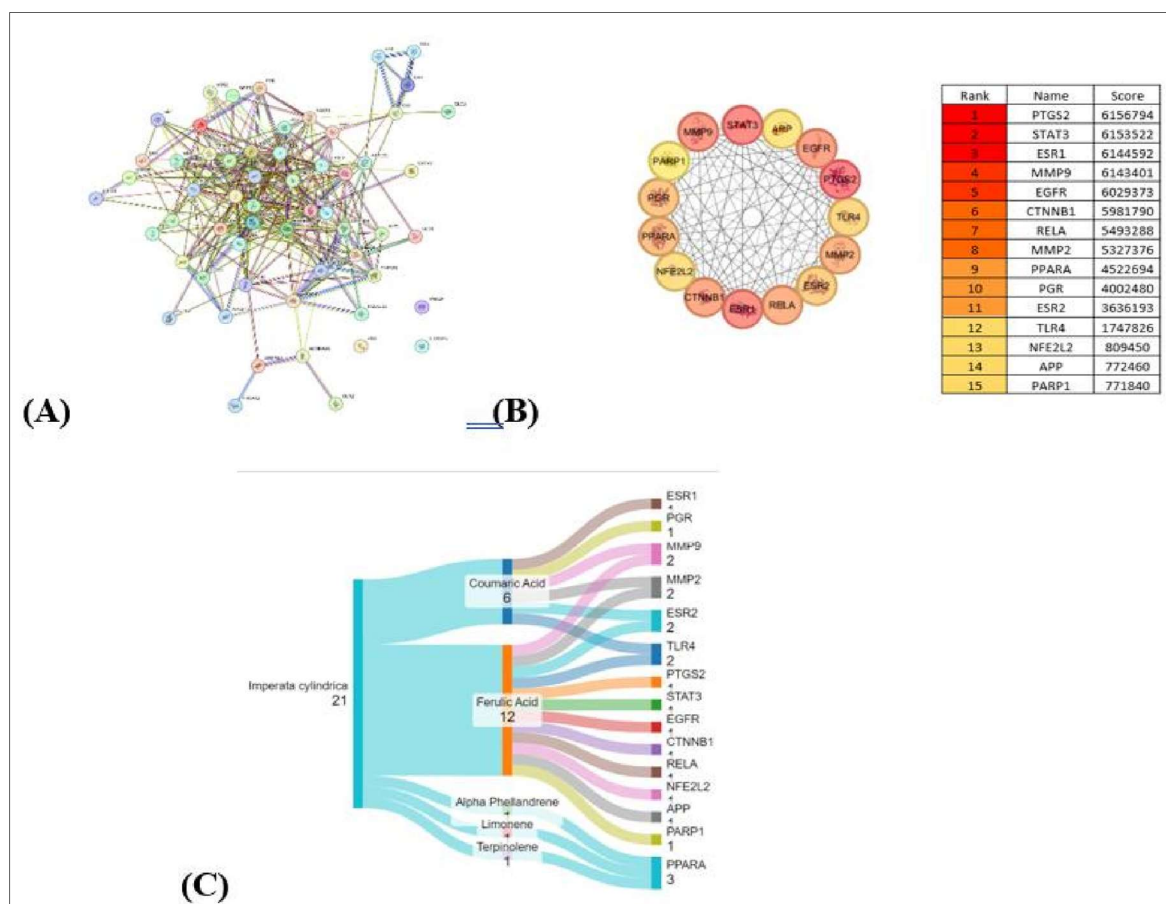
Gambar 7. 10 Besar *Molecular Function* (MF)



Gambar 8. Hasil 20 besar Jalur Persinyalan menurut KEGG

5. Jejaring Farmakologi

59 protein diinput pada *StringDB* dan diimpor ke perangkat lunak *Cytoscape 3.10.1* dengan mengikutsertakan 59 *node* dan 329 *edges*/ interaksi (Gambar 9a). Berdasarkan hasil pada gambar, warna merah hingga oranye menunjukkan kategori target tanaman, warna kuning menunjukkan kategori target yang terhubung dengan penyakit, warna hijau menunjukkan individu target tanaman, warna biru menunjukkan individu target penyakit, dan warna coklat menunjukkan target tanaman *Imperata cylindrica* dalam pengobatan penyakit stroke iskemik. Dilakukan analisis menggunakan metode perhitungan *maximum clique centrality (MCC)*, *CytoHubba* menyaring 15 *node* teratas dalam jaringan, yang dapat disebut sebagai target inti [10] dan didapatkan hasil sebagai berikut (Gambar 9b). Berdasarkan hasil pada gambar, warna merah menunjukkan pengaruh yang besar pada pengobatan penyakit dan berkaitan dengan tanaman *Imperata cylindrica*. Dilihat pada (Gambar 9c) ditunjukkan diagram interaksi antara keenam senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* dengan 15 protein teratas dari hasil analisis *CytoHubba*. Didapatkan hasil bahwa protein PPARA yang memiliki interaksi terbanyak, yaitu dengan senyawa *Limonene*, *Alpha Phellandrene*, dan *Terpinolene*.



Gambar 9. (A) Hasil Analisis Interaksi Protein Pada *StringDB*, (B) Hasil Analisis *CytoHubba* dan Tabel 15 protein teratas, (C) Diagram interaksi antara Senyawa Tanaman *Imperata cylindrica* dengan 15 protein hasil analisis *CytoHubba*

6. Analisis Molecular Docking

Senyawa yang dipilih untuk proses *molecular docking* adalah *Coumaric Acid*, *Ferulic Acid*, *Limonene*, *Alpha Phellandrene*, *Sabinene*, dan *Terpinolene*. Keenam senyawa dipilih sebagai ligan



karena sifat farmakokinetiknya dan kemudahan disintesis menjadi obat, dihubungkan dengan reseptor PTGS2 berdasarkan hasil protein paling berpengaruh pada analisis *CytoHubba*. Terdapat beberapa interaksi asam amino pada hasil *docking* molekuler keenam ligan dengan reseptor yang ditunjukkan pada (Gambar 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, dan 6f). PTGS2 adalah protein penting yang berkaitan dengan tumor sel epitel dan terinduksi dari rangsangan inflamasi. Menurut penelitian sebelumnya, terbukti bahwa obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) menghambat protein PTGS2 yang paling aktif [19] sehingga pada proses *docking* molekuler menggunakan interaksi PTGS2 dengan diklofenak sebagai ligan asli yang dapat menghambat kinerja PTGS2 dijadikan sebagai kontrol positif (Gambar 9). Selain itu, pada tanaman alang-alang (*Imperata cylindrica*) juga mengandung PTGS1/COX-1 yang memiliki pengaruh yg melibatkan agregasi platelet, koagulasi, hingga trombolitik. Namun, kadarnya tidak sebanyak PTGS2 sehingga penelitian yang dilakukan bersifat preventif untuk mencegah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah di otak[20].

Berdasarkan hasil pada (Tabel 4) bahwa senyawa diklofenak menjadi kontrol positif dengan membandingkan antara skor pengikatan energi dan nilai RMSD pada keenam ligan berdasarkan hasil proses *docking* molekuler. Jika skor pengikatan energi yang dibutuhkan hubungan antara ligan dan reseptor kurang dari 0 kcal/mol, maka keduanya dapat berikatan dengan spontan dan jika kurang dari -5 kcal/mol, maka keduanya memiliki afinitas pengikatan yang baik. Konformasi yang terbentuk dari ligan dan reseptor lebih stabil dengan Tingkat skor pengikatan energi yang lebih rendah [10]. Berdasarkan hasil pada tabel, diantara keenam ligan, secara keseluruhan memiliki skor pengikatan energi secara spontan. Berdasarkan hasil pada (Tabel 5) senyawa *Limonene* yang memiliki afinitas yang baik berdasarkan skor pengikatan energinya dan nilai RMSD paling mendekati diklofenak sebagai kontrol positif, namun senyawa Ferulic Acid memiliki interaksi asam amino yang lebih mendekati diklofenak dibandingkan senyawa lainnya.

Tabel 4. Hasil analisis skor pengikatan energi dan nilai RMSD pada metode validasi *molecular docking* antara keenam ligan dengan reseptor PTGS2.

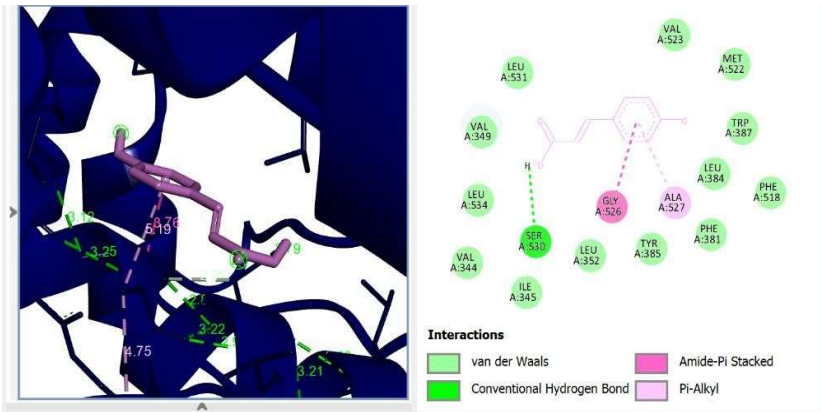
Reseptor	Ligan	Skor Pengikatan Energi (Kcal/mol)	Nilai RMSD
PTGS2	Diclofenac	-8.4	1.126
	Coumaric Acid	-6.3	1.397
	Ferulic Acid	-6.1	1.236
	Limonene	-6.4	1.099
	Phellandrene alpha	-6.4	1.430
	Sabinene	-6.4	1.025
	Terpinolene	-6.1	1.692

Tabel 5. Hasil analisis interaksi asam amino pada metode validasi *molecular docking* antara keenam ligan dengan reseptor PTGS2.

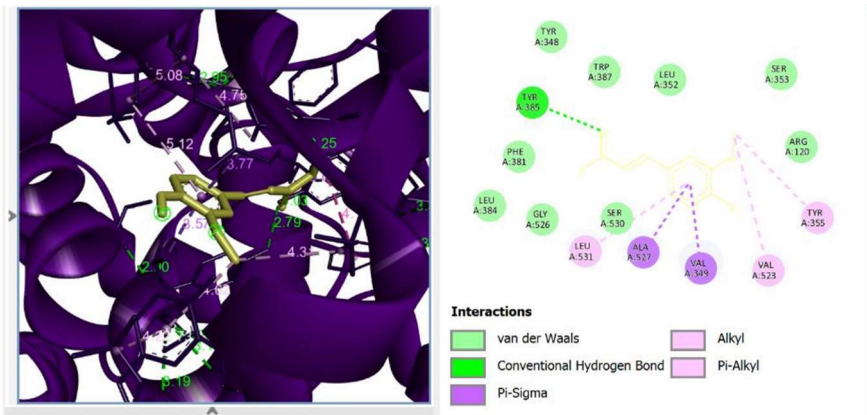
Reseptor	Ligan	Interaksi Asam Amino	
		Conventional Hydrogen Bonding	Other Binding



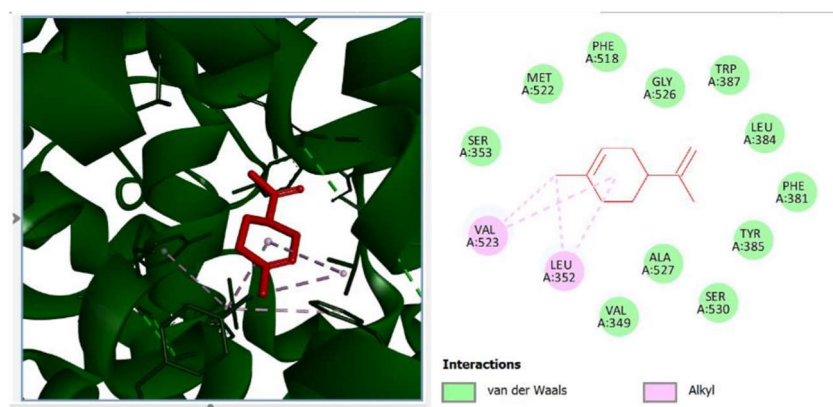
PTGS2	Diclofenac	SER:530	MET:522; ALA:527; VAL:523; VAL:349; TRP:387; GLY:526
	Coumaric Acid	SER:530	ALA:527
	Ferulic Acid	TYR:385	LEU:531; VAL:523; TYR:355; ALA:527; VAL:349
	Limonene		VAL:523; LEU:352
	Phellandrene	TYR:385; VAL:349; alpha LEU:352;	VAL:523;
	Sabinene		PHE:381 VAL:349; VAL:523; LEU:352; PHE:518
	Terpinolene		VAL:523; VAL:349; LEU:352



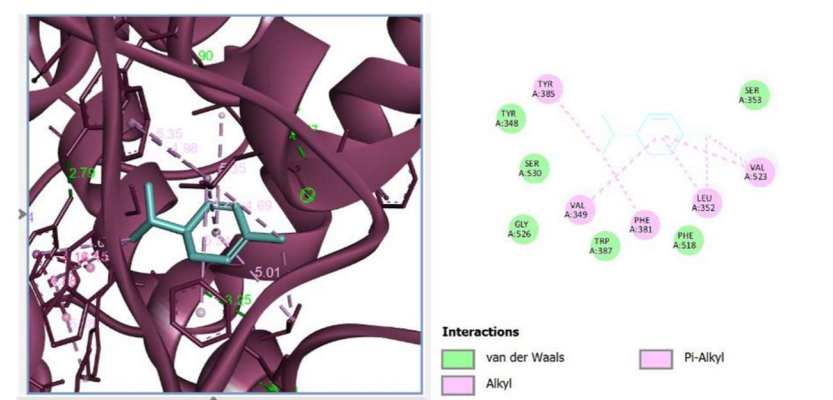
Gambar10a. Interaksi antara ligan Coumaric Acid dengan reseptor PTGS2



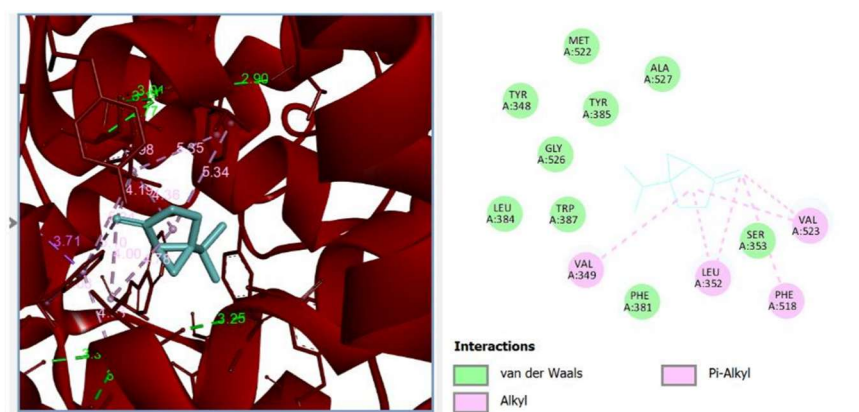
Gambar 10b. Interaksi antara ligan Ferulic Acid dengan reseptor PTGS2



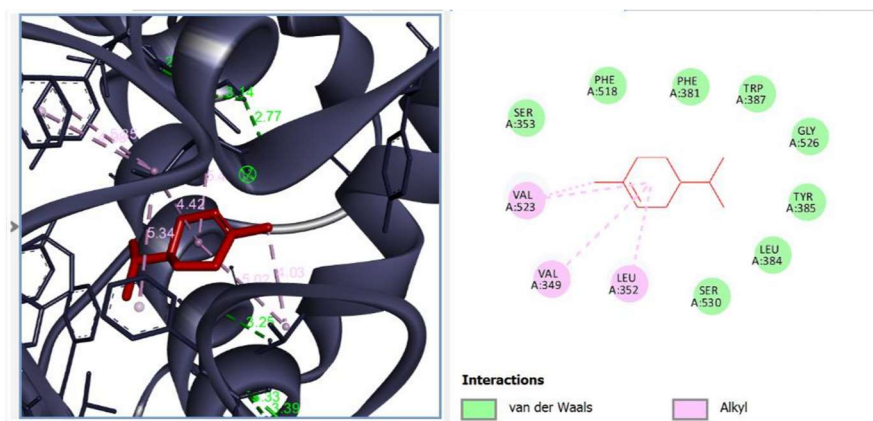
Gambar 10c. Interaksi antara ligan *Limonene* dengan reseptor PTGS2



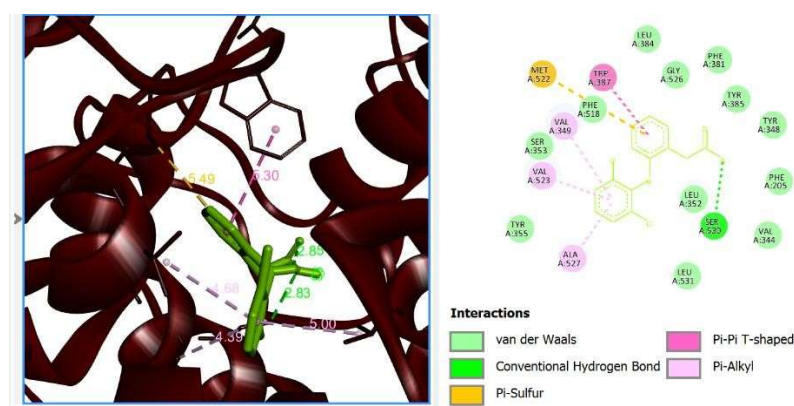
Gambar 10d. Interaksi antara ligan *Alpha Phellandrene* dengan reseptor PTGS2



Gambar 10e. Interaksi antara ligan *Sabinene* dengan reseptor PTGS2



Gambar 10f. Interaksi antara ligan *Terpinolene* dengan reseptor PTGS2



Gambar 11. Interaksi antara diklofenak dengan reseptor PTGS2

Diskusi

Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan adanya plak aterosklerosis pada pembuluh darah menuju otak sehingga suplai oksigen pada otak berkurang. Plak aterosklerosis ini paling banyak terjadi karena adanya faktor risiko yaitu hipertensi [2]. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa tanaman *Imperata cylindrica* memiliki efek terapi pada penyakit hipertensi dan kolesterol [4] yang merupakan penyebab plak aterosklerosis pada pembuluh darah mengalami vasokonstriksi dan menyumbat sehingga mengakibatkan stroke iskemik. Penelitian lainnya juga membuktikan bahwa protein PTGS2 memiliki risiko yang tinggi pada stroke iskemik dengan meningkatkan inflamasi pada plak aterosklerosis [21]. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk memberikan data penguat dari manfaat tanaman *Imperata cylindrica* secara *in silico* sebagai upaya preventif penyakit stroke iskemik.

Jejaring farmakologi menjadi sebuah paradigma terbaru dalam penemuan obat karena dapat menunjukkan kompleksitas antara sistem biologis, penyakit, dan obat-obatan dari sudut pandang jaringan [6]. Jejaring farmakologi dianggap lebih efektif untuk digunakan dalam penelitian karena adanya mutase pada gen tunggal yang menyebabkan jaringan pengaturan yang kehilangan fungsinya sehingga diperlukan pemahaman yang mumpuni terkait jalur molekuler yang berfokus pada prognosis penyakit [5]. Penelitian ini telah mendapatkan sebanyak 59 protein target yang berhubungan antara ekstrak tanaman *Imperata cylindrica* dengan penyakit stroke iskemik dan dianalisis dalam mode visualisasi interaktif menggunakan jejaring farmakologi dan pendekatan komputasi dengan molecular docking. Umumnya, *Imperata cylindrica* memiliki efek antihipertensi, antikolesterol, dan antidiabetes karena bekerja pada sistem metabolisme tubuh melalui protein gen yang paling berpengaruh yaitu PTGS2. PTGS2 adalah protein penting yang berkaitan dengan tumor sel epitel dan terinduksi dari rangsangan inflamasi. Menurut penelitian sebelumnya, terbukti bahwa obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) menghambat protein PTGS2 yang paling aktif [19] sehingga pada proses molecular docking



digunakan interaksi PTGS2 dengan diklofenak sebagai kontrol positif. PTGS2 juga merupakan protein yang berhubungan dengan banyak jalur persinyalan dalam penyakit stroke iskemik ini. PTGS2 adalah enzim yang bekerja apabila terjadi infalamsi atau peradangan, sehingga digunakan tanaman alangalang (*Imperata cylindrica*) yang memiliki kandungan senyawa yang dapat menghambat kinerja enzim PTGS2 agar tidak terjadi inflamasi atau peradangan pada plak aterosklerosis yang dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah di otak.

Penelitian ini menggunakan metode teknik molecular *docking*. Teknik ini menggunakan prinsip bahwa satu ligan molekul kecil digunakan sebagai probe untuk terhubung dengan beberapa reseptor dan menemukan rongga pengikatan yang mungkin terjadi [15]. Jika skor pengikatan energi yang dibutuhkan hubungan antara ligan dan reseptor kurang dari 0 kcal/mol, maka keduanya dapat berikatan dengan spontan dan jika kurang dari -5 kcal/mol, maka keduanya memiliki afinitas pengikatan yang baik. Konformasi yang terbentuk dari ligan dan reseptor lebih stabil dengan Tingkat skor pengikatan energi yang lebih rendah [10]. Didapatkan hasil interaksi reseptor PTGS2 paling baik berikatan dengan ligan *Ferulic Acid*, meskipun skor pengikatan energi dan nilai RMSDnya tidak lebih kecil dari senyawa *Limonene* yang juga memiliki sifat antiinflamasi [22], namun interaksi asam amino pada PTGS2 dengan *Ferulic Acid* lebih mirip dengan diklofenak dibandingkan dengan *Limonene* karena memiliki lebih banyak asam amino yang mirip dengan diklofenak. Interaksi asam amino antara *Ferulic Acid* dengan PTGS2 yang serupa dengan interaksi diklofenak dengan PTGS2 ialah ALA:527, VAL:523, dan VAL:349. Hal ini menyebabkan senyawa *Ferulic Acid* memiliki mekanisme yang hampir sama dengan diklofenak, yaitu menghambat ekspresi PTGS2, selama 10 menit setelah adanya hipoksia dan berdampak dengan berkurangnya cedera pada iskemik akut dan kematian neuron [23]. Dapat dikatakan bahwa *Ferulic Acid* memiliki potensi dapat mengaktifkan reseptor menghambat reaksi nyeri maupun menggantikan reaksi inflamasi pada PTGS2 dibandingkan dengan *Limonene* karena *Limonene* merupakan senyawa dengan golongan yang sama dengan seskuiterpenoid yang memiliki aktivitas vasokonstriksi [4].

Kesimpulan

Penggunaan metode jejaring farmakologi dan *molecular docking* pada penelitian ini, dapat diidentifikasi adanya hubungan antara senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* dan penyakit stroke iskemik. Hasil menunjukkan bahwa senyawa *Ferulic Acid* memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas protein PTGS2, yang bertanggung jawab atas proses inflamasi plak aterosklerosis dan membantu mencegah stroke iskemik. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak *Cytoscape* untuk membuat jejaring farmakologi, melakukan analisis farmakokinetik, dan menggunakan teknik *molecular docking* untuk memvalidasi interaksi molekuler. Senyawa metabolit sekunder tanaman *Imperata cylindrica* dan penyakit stroke iskemik ditemukan interaksi sebanyak 59 protein target. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa *Ferulic Acid* memiliki interaksi terbaik dengan PTGS2 berdasarkan afinitasnya dan pola ikatannya yg mirip dengan diklofenak sebagai kontrol positif.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang yang telah mendukung dan memfasilitasi penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] T. Maharani, C. Juli, A. N, Hermawan, "Karakteristik luaran klinis neurologis pasien stroke iskemik berdasarkan NIHs," Jurnal Kedokteran Syiah Kuala, 21(3), 212– 222. 2021. <https://doi.org/10.24815/jks.v21i3.20646>
- [2] A. Syah, R. Wati dan C. K. Negara, "Hubungan Kadar Kolesterol Darah Dan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke Di Rsud Ulin Banjarmasin," Jurnal Medika: Karya Ilmiah Kesehatan, 5(2), 2020. <https://doi.org/10.35728/jmkik.v5i2.129>



- [3] S. E. Putra, F. N. I. Tyas, M. Hafizhan, R. A. H. R. Prabaningtyas dan D. K. Mirawati, "Hubungan Profil Lipid dan Kadar High-Sensitivity C-Reactive Protein dengan Outcome Pasien Stroke Iskemik Akut," *Smart Medical Journal*, 3(2), 48, 2020.
<https://doi.org/10.13057/smj.v3i2.43779>
- [4] Y. K. Jung, dan D. Shin, *Imperata cylindrica: A Review of Phytochemistry, Pharmacology, and Industrial Applications*. *Molecules*, 26(5), 1454, 2021.
<https://doi.org/10.3390/molecules26051454>
- [5] F. Noor, M. Tahir ul Qamar, U. A. Ashfaq, A. Albutti, A. S. S. Alwashmi dan M. A. Aljasir, *Network Pharmacology Approach for Medicinal Plants: Review and Assessment*, *Pharmaceuticals*, 15(5), 572, 2022 <https://doi.org/10.3390/ph15050572>
- [6] R. Zhang, X. Zhu, H. Bai dan K. Ning, *Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment*. *Frontiers in Pharmacology*, 10. 2019.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00123>.
- [7] Z. R. Razafindrakoto, N. Tombozara, D. Donno, G. Gamba, N. R. Nalimanana, D. A. Rakotondramanana, C. Andrianjara, G. L. Beccaro dan D. Ramanitrahasimbola, "Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties, and toxicity studies of the aerial parts of *Imperata cylindrica* (L.) Beauv," *South African Journal of Botany*, 142, 222–229. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.07.004>
- [8] A. Daina dan V. Zoete, "Application of the SwissDrugDesign Online Resources in Virtual Screening,". *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 1–12, 2019.
<https://doi.org/10.3390/ijms20184612>
- [9] Z. Zhong, X. Guo dan Y. Zheng, *Network Pharmacology-Based and Molecular Docking Analysis of Resveratrol's Pharmacological Effects on Type I Endometrial Cancer*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 22(10), 1875–5992. 2020
- [10] F. Liu, L. Han, Y. Li dan G. Bao, *Tittle Exploring the Mechanism of Resveratrol on Traumatic Brain Injury by Network Pharmacology and Molecular Docking*. Research Square. Deseber. 2020
- [11] M. Yuan, X. Wang, Z. Sun dan X. Zhang, "The mechanism of *Callistephus chinensis* flavonoid compounds in the treatment of diabetes using network pharmacology and molecular docking," *Journal of Polyphenols*, 6(1), 11–19. 2024
- [12] P. H. M. Torres, A. C. R. Sodero, P. Jofily dan F. P. Silva-Jr, "Key Topics in Molecular Docking for Drug Design," *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4574. 2019
<https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- [13] V. Vitadella, C. P. Bulan, J. A. N. Sinurat, M. Latief, Y. Yusnaidar dan I. L. Tarigan, "Studi In Silico Senyawa Bioaktif Daun Miana (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth) sebagai Inhibitor Enzim Asetikolinesterase (Ache) pada Alzheimer," *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 6(2), 282–291. 2-24
<https://doi.org/10.25026/jsk.v6i2.2198>
- [14] M. F. Fadillah, F. Rezaldi, R. Fadila, M. Andry, B. T. Pamungkas, S. Mubarak, S. Susiyanti, dan V. Maritha, "Studi Bioteknologi Komputasi (Bioinformatika) Senyawa Vitexin Pada Kombucha Bunga Telang Vitexin Sebagai Antioksidan dan Antikanker," *Jurnal Gizi Kerja dan Produktivitas*, 5(1), 60–67. 2024
- [15] Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89, 2019. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- [16] S. R. Rena, N. Nurhidayah dan R. Rustan, "Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2," *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022>
- [17] Arfiandi, D. Nofita dan N. Fadjria, "Antiinflammatory Effects Of Ethanol Extractleaves Of Putri Malu (*Mimosa pudica* Linn)," *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 5(2), 274–278, 2022
- [18] A. Khan, S. U. Khan, A. Khan, B. Shal, S. U. Rehman, T. T. Htar, S. Khan, S. Anwar, A. Alafnan, A dan K. R. Rengasamy, "Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Potential of Selective Plant



- Compounds by Targeting TLR-4/AP-1 Signaling: A Comprehensive Molecular Docking and Simulation Approaches. *Molecules*, 27(4319), 1–23, 2022
- [19] R. Venè, D. Costa, R. Augugliaro, S. Carlone, S. Scabini, G. Casoni Pattacini, M. Boggio, S. Zupo, F. Grillo, L. Mastracci, F. Pitto, S. Minghelli, N. Ferrari, F. Tosetti, E. Romairone, M. C. Mingari, A. Poggi dam R. Benelli, "Evaluation of Glycosylated PTGS2 in Colorectal Cancer for NSAIDS-Based Adjuvant Therapy. *Cells*", 9(3), 683, 2020. <https://doi.org/10.3390/cells9030683>.
- [20] M. K. Rohmah, "Uji Aktivitas Antiplatelet dan Trombolitik Perasan Daging Buah Nanas (*Ananas comosus* L.) Secara In Vitro," *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 102–109, 2022.
- [21] X. Yi, J. Lin, H. Luo, C. Wang dan Y. Liu, *Genetic variants of PTGS2, TXA2R and TXAS1 are associated with carotid plaque vulnerability, platelet activation and TXA2 levels in ischemic stroke patients*, *PLOS ONE*, 12(7), e0180704, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180704>
- [22] A. B. Montol, F. A. Rumagit, N. N. Legi dan N. Momongan, *Formulasi Dosis Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* s.) dan Labu Kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Capsaicin dan Aspirin Terhadap Histopatologi Lambung*, *Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado*, 13(1), 42–50, 2021
- [23] W. C. Lin., Y. F. Peng dan C. W. Hou, "Ferulic acid protects PC12 neurons against hypoxia by inhibiting the p-MAPKs and COX-2 pathways. *Iranian, Journal of Basic Medical Sciences*, 18(5), 478–484. 2015