



Prediksi Toksisitas Ginjal Cabe Jawa (*Piper Retrofractum* Vahl.) Dengan Metode In Silico

Samsul Hadi*¹, Deni Setiwan², Nazwa Rahmadina³, Rizka Aulia Ramadani⁴, Kunti Nastiti⁵

^{1,2,3,4}Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia, 70714
⁵Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Sari Mulia, Banjarmasin, Kalimantan
Selatan, Indonesia, 70238
e-mail: samsul.hadi@ulm.ac.id, deni.setiawan@ulm.ac.id, ddniazw@gmail.com,
rizkaular25@gmail.com, kuntinastiti@unism.ac.id

Abstrak

Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) dikenal sebagai bahan baku pembuatan dalam herbal. Dengan manfaat yang begitu luas, diperlukan penelitian mengenai toksisitas *P. retrofractum* khususnya terhadap ginjal. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan skrining senyawa kimia dari *P. retrofractum* yang berpotensi menyebabkan gangguan ginjal. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan docking PLANTS dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari knapsackfamily. Hasil dari penelitian ini diperoleh skore docking masing masing ligand sebagai berikut (+)-Sesamin (-83.8785); L-Sesamin (-85.9199); Guineensine (-104.444); Pipericide (-95.8947); Retrofractamide A (-92.7619); Methyl piperate (-75.2266); 3, 4, 5-Trimethoxy dihydrocinnamic acid (-43.388). Kesimpulan penelitian ini adalah senyawa yang berpotensi dari *P. retrofractum* yang berpotensi menyebabkan gangguan ginjal adalah Guineensine.

Kata kunci: *P. retrofractum*; ginjal; skore docking.

Abstract

Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) is known as a raw material for making herbal medicine. With such extensive benefits, research is needed on the toxicity of *P. retrofractum*, especially to the kidneys. The purpose of this study was to screen chemical compounds from *P. retrofractum* that have the potential to cause kidney disorders. The method used in this study was using PLANTS docking and the materials used in this study were obtained from the knapsackfamily. The results of this study obtained the docking scores of each ligand as follows (+) -Sesamin (-83.8785); L-Sesamin (-85.9199); Guineensine (-104.444); Pipericide (-95.8947); Retrofractamide A (-92.7619); Methyl piperate (-75.2266); 3, 4, 5-Trimethoxy dihydrocinnamic acid (-43.388). The conclusion of this study is that the potential compound from *P. retrofractum* that has the potential to cause kidney disorders is Guineensine.

Keywords: *P. retrofractum*; kidney; docking score

1. Pendahuluan

Indonesia terkenal dengan keanekaragaman hayati rempah dan herba. Ada lebih dari 20.000 spesies herba yang tersebar di seluruh wilayah Indonesia. Hampir 50% penduduk Indonesia menggunakan herba untuk mencegah dan mengobati berbagai jenis penyakit [1]. Tanaman dari famili Piperaceae telah dikenal sebagai herba yang dapat digunakan untuk menyembuhkan banyak penyakit. Salah satu tanaman famili Piperaceae yang tumbuh di Indonesia adalah cabai Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) [2]. Cabai Jawa merupakan tanaman semak yang tersebar di daerah tropis dan subtropis [3].

Buahnya berwarna hijau saat masih muda dan menjadi merah setelah matang. Tanaman dan buah cabai Jawa. Tidak hanya di Indonesia, cabai Jawa dapat ditemukan di Malaysia, Filipina, Thailand, Vietnam, Cina, dan India [4]. Cabai Jawa digunakan secara tradisional untuk mengobati bronkitis, demam [5], TBC [6], diare, sebagai obat kumur [7], dan afrodisiak. Banyak penelitian dilakukan untuk membuktikan khasiat cabai Jawa secara ilmiah. Minyak atsiri daun cabai Jawa memiliki sifat antibakteri Amida [8] dan lignan dari ekstrak batangnya menunjukkan aktivitas antileishmanial yang signifikan. Sementara itu, ekstrak buah cabai Jawa memiliki aktivitas antiobesitas, larvasida, dan neurotropik yang baik. Banyak aktivitas yang ditunjukkan oleh cabai Jawa terkait dengan kandungan metabolit sekundernya [9].

Tanaman menghasilkan metabolit sekunder yang berbeda ketika tumbuh di lokasi yang berbeda. Cabai Jawa mengandung banyak kelompok metabolit sekunder seperti amida, alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, asam fenolik, terpenoid, dan lignin. Senyawa flavonoid, asam fenolik, dan terpenoid memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Selain itu, flavonoid, asam fenolik, alkaloid dan saponin juga aktif sebagai agen antibakteri. Sampai saat ini, belum ada laporan tentang aktivitas antioksidan dan antibakteri ekstrak aseton buah cabai Jawa yang berasal dari Jawa Barat [10].

Penelitian pada spesies tanaman genus *Piper* lainnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Piper crocatum* atau yang lebih dikenal dengan nama Sirih Merah mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Namun, ekstrak aseton buah cabai Jawa mempunyai aktivitas yang lebih tinggi karena mulai memberikan daya hambat pada konsentrasi 5% (setara 5.000 ppm) dengan diameter zona hambat 5,4 mm, sedangkan ekstrak etanol daun Sirih Merah mulai memberikan daya hambat pada konsentrasi 1.000.000 ppm dengan diameter zona hambat 20,6 mm [11], [12]. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Piper betle* dan ekstrak etil asetat daun *Piper hispidum* juga mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, tetapi tidak mempunyai aktivitas terhadap *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* [13]–[15]. Dengan manfaat yang begitu luas, diperlukan penelitian mengenai toksisitas *P. retrofractum* khususnya terhadap ginjal. Salah satu metode yang dapat digunakan dalam melakukan skrining senyawa kimia yang berpotensi menimbulkan toksisitas ginjal melalui metode *in silico*

2. Metode Penelitian

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa yang terkandung dalam Cabe Jawa (*Piper retrofractum* Vahl.) menggunakan knapsackfamily.

2.2 Peralatan

Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian adalah Marvin Bean, Yasara dan PLANTS, Discovery Studio sedangkan perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah SwissADME dan Prottox.

3.3 Cara kerja

Penelitian ini dimulai dengan ekstraksi senyawa dari knapsacfamily. Tahap selanjutnya adalah seleksi senwa berdasarkan kemiripan sifat fisika kimia obat dengan obat peroral menggunakan swissADME. Tahap selanjutnya seleksi senyawa yang berpotensi menimbulkan kerusakan ginjal. Tahap terahir adalah docking menggunakan aplikasi PLANTS [16]. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah prostaglandin D dengan kode 2CVD. Interaksi antara ligand dengan protein dapat dilihat menggunakan discovery studio. Analisis data dengan melihat skore docking yang nilainya negatif. Semakin negatif skore docking semakin mudah terjadi ikatan.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini mulai dengan mengekstrak senyawa *P. retrofractum* dari Knapsackfamily. Berdasarkan proses ini diperoleh 22 senyawa. Seleksi selanjutnya dengan swissADME untuk memprediksi senyawa yang memiliki kemiripan obat peroral dan kemudian diabsorbsi diintestinal. Berdasarkan proses ini diperoleh 16 senyawa. Tahap selanjutnya skrining menggunakan protox dengan tujuan memperoleh senyawa berpotensi menimbulkan kerusakan di ginjal, berdarakan proses ini diperoleh 7 senyawa seperti terlihat pada **Tabel 1**. Senyawa yang diperoleh kemudian didockingkan untuk menilai kemudahan terjadinya ikatan antara ligadand dan protein. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah prostagalandin. Prostaglandin dipergunakan dalam penelitian ini dikarenakan mempunyai peran terjadinya sodium retention, hiperkalemia dan inisiasi kerusakan ginjal.

Tabel 1. Fisiko kimia senyawa yang diperdiksi mempunyai ketoksikan di ginjal

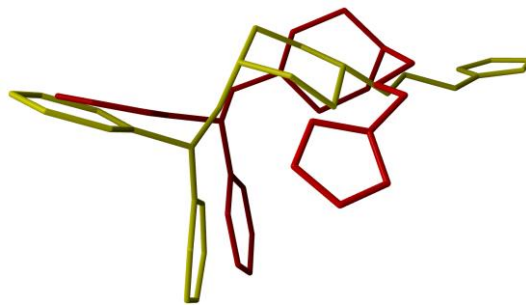
Senyawa	H acceptor	H donor	MLog P	GI absorption	Nephrotoxicity	Skor	Dosis (mg/kg)	kelas
(+)-Sesamin	6	0	1.98	tinggi	aktif	0.51	1500	3
L-Sesamin	6	0	1.98	tinggi	aktif	0.51	1500	3
Guineensine	3	1	3.87	tinggi	aktif	0.52	760	4
Pipercide	3	1	3.45	tinggi	aktif	0.53	760	4
Retrofractamide A	3	1	3	tinggi	aktif	0.54	760	4
Methyl piperate	4	0	1.78	tinggi	aktif	0.55	1000	4
3,4,5-Trimethoxy dihydrocinnamic acid	5	1	1.1	tinggi	aktif	0.66	1300	4

Tabel 2. Score docking dan residu yang terlibat dalam interaksi

Metabolite	Score	Residu
native	-99.2848	ARG14; GLY13; TRP104; MET99; PHE102; TRP104; MET11; LEU199; ARG14; CYS156
(+)-Sesamin	-83.8785	TYR152; MET99; CYS156; TRP104; TRP104; ARG14
L-Sesamin	-85.9199	TYR8; LEU199; TRP104; MET99; PHE102; LEU160
Guineensine	-104.444	GLN36; ASN10; PHE102; PHE163; PHE9; MET99; MET11; TRP104; PHE116
Pipercide	-95.8947	LYS198; PHE163; PHE102; LEU160; MET99; MET11; LEU199; TRP104
Retrofractamide A	-92.7619	ILE51; PHE102; PHE163; PHE9; LEU160; MET11; LEU199; TRP104; LYS50; ILE51
Methyl piperate	-75.2266	TYR152; CYS156; ILE155; THR159; TRP104; ARG14; LEU199; MET99; TRP104
3,4,5-Trimethoxy dihydrocinnamic acid	-43.388	THR159; LEU199; TRP104; MET11

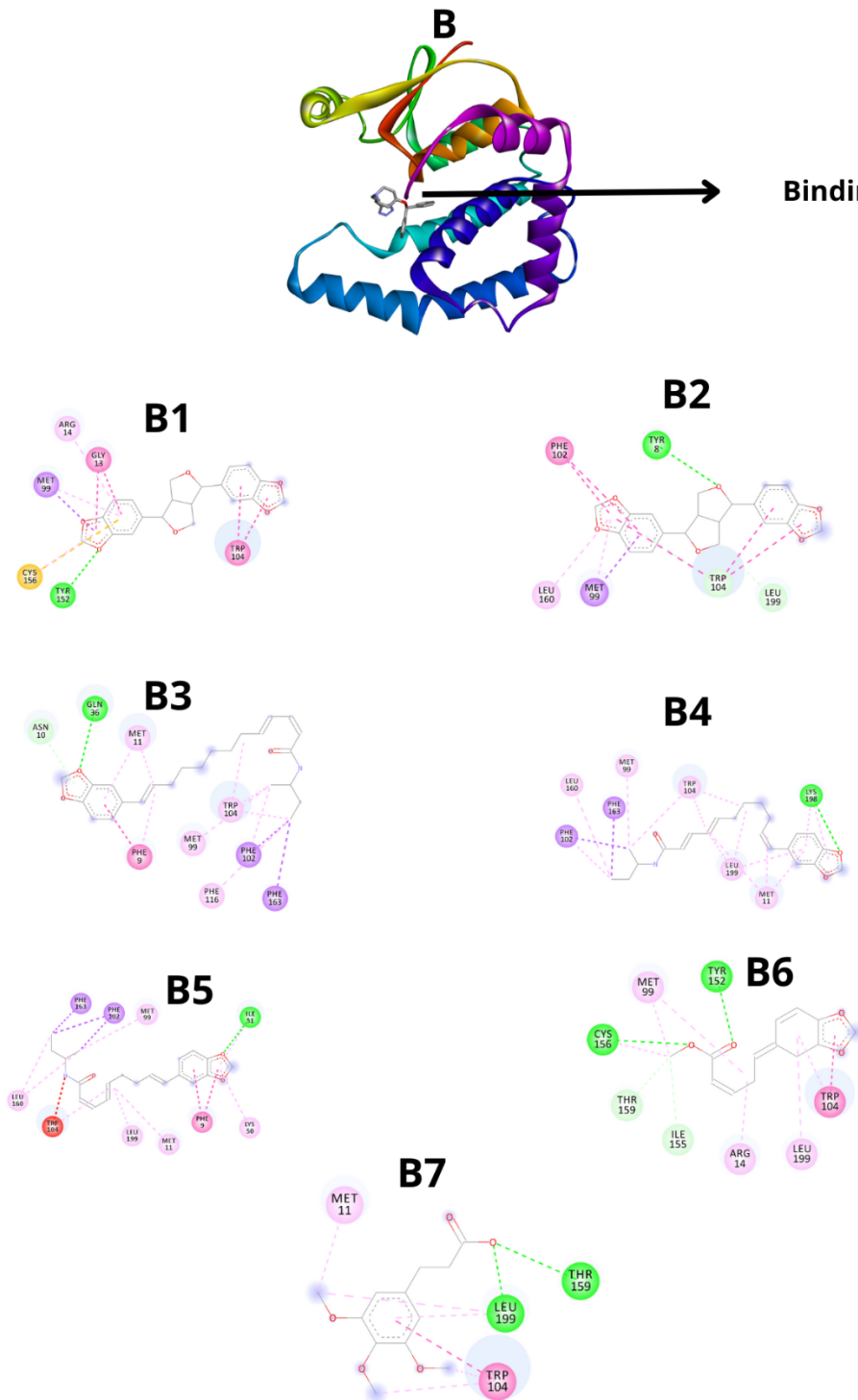
Penelitian docking dimulai dengan redocking ligand native. Berdasarkan validasi docking yang dilakukan diperoleh nilai RMSD 1,986. Nilai ini dibawah 2 Å sehingga memenuhi syarat validasi docking seperti terlihat pada **Gambar 1**, sehingga kordinat yang diperoleh dapat digunakan untuk docking terhadap ligand uji. Berdasarkan docking yang telah dilakukan dengan menggunakan software docking diperoleh skor docking dan residu yang terlibat dalam interaksi seperti terlihat pada **Tabel 2**.

Berdasarkan docking yang dilakukan diperoleh residu yang mampu membentuk ikatan hidrogen seperti terlihat pada **Gambar 2**. Ikatan hidrogen ini penting karena berperan penting dalam binding energi. Ligand (+)-Sesamin membentuk ikatan hidrogen dengan TYR152. Ligand L-Sesamin membentuk ikatan hdirogen dengan TYR8; LEU199; TRP104. Ligand Guineensine membentuk ikatan hidrogen dengan GLN36; ASN10. Ligand Pipericide membentuk ikatan hidrogen dengan LYS198. Ligand Retrofractamide A membentuk ikatan hidrogen dengan ILE51. Ligand Methyl piperate membentuk ikatan hidrogen dengan TYR152; CYS156; ILE155; THR159. Ligand 3,4,5-Trimethoxydihydrocinnamic acid membentuk ikatan hidrogen dengan THR159 dan LEU199.



Gambar 2. Validasi docking

Keterangan kening adalah ligand native dan merah adalah ligand dari redocking



Gambar 2. Visulasasi interaksi antara ligand dan protein

Nyeri kronis umum terjadi pada pasien dengan chronic kidney disease (CKD). Pasien dengan glomerulus filtration rate (GFR) yang rendah memiliki risiko lebih tinggi terhadap toksisitas terkait obat karena gangguan metabolisme dan ekskresi serta peningkatan akumulasi senyawa induk dan metabolitnya [17]. Selama beberapa dekade, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) telah berada di urutan teratas daftar obat yang berpotensi berbahaya pada pasien dengan CKD, dan konsensus ini terus memengaruhi pola praktik saat ini. Kekhawatiran akan

meningkatnya risiko "sindrom ginjal klinis" klasik yang terkait dengan NSAID pada pasien dengan CKD mendasari proses pemikiran ini. CKD yang mendasarinya dianggap sebagai kondisi "tergantung prostaglandin", yang membuat penggunaan NSAID berpotensi lebih berisiko [18].

Sebagai model meskipun pasien dengan CKD lanjut terpapar lebih banyak NSAID dari kombinasi penggunaan obat bebas dan resep, pemberian resep NSAID oleh penyedia layanan kesehatan baru-baru ini telah menurun secara bertahap dengan stadium CKD yang lebih tinggi sesuai dengan panduan resep. Penghindaran NSAID pada akhirnya menyebabkan peningkatan pemberian opioid dan terapi adjuvan lainnya untuk mengelola nyeri, sering kali pada dosis yang berlebihan untuk tingkat penurunan GFR[19]. Penggunaan opioid menimbulkan banyak risiko terlepas dari GFR, dan data mengenai keamanan agen yang umum digunakan pada pasien dengan CKD sangat terbatas. Tinjauan bukti seputar penggunaan NSAID pada pasien dengan CKD menunjukkan pendekatan yang lebih bernuansa yang mencakup stadium CKD dan kondisi komorbiditas lain yang meningkatkan risiko mengingat kesulitan mengelola nyeri pada populasi [20].

Meskipun ada perbedaan dalam lokalisasi COX-2 antara manusia dan hewan, lokasi strategis enzim ini dan peningkatan regulasinya di bawah tekanan fisiologis pada kedua model menunjukkan bahwa COX-2 memainkan peran penting dalam tindakan renoprotektif adaptif. Oleh karena itu, penghambatan NSAID terhadap COX-2 kemungkinan merupakan penyebab utama nefrotoksitas golongan obat ini. Eikosanoid primer di ginjal adalah prostaglandin I₂ (PGI₂), PGE₂, hromboxane A₂, dan PGF₂ α [21]. Prostaglandin memainkan peran penting dalam modulasi RBF dan GFR. Prostaglandin vasodilatasi melawan efek vasokonstriktor untuk mempertahankan RBF, GFR, dan perfusi kapiler peritubular. Prostaglandin juga memengaruhi penanganan natrium, air, dan kalium ginjal. Penghambatan reabsorpsi natrium dan penumpulan efek antidiuretic hormone (ADH) menghasilkan natriuresis dan akuaresis, sedangkan stimulasi prostaglandin pada renin menyebabkan sintesis aldosteron dan sekresi kalium [22]. Tidak seperti banyak hormon sistemik yang bekerja searah untuk memengaruhi kondisi fisiologis, prostaglandin mengendalikan keseimbangan yang rumit, beroperasi baik dalam kondisi yang memerlukan ekskresi maupun yang memerlukan retensi natrium, air, dan kalium dan oleh karena itu efeknya kompleks dan sangat terlokalisasi. Dalam berbagai keadaan penipisan ECV, produksi prostaglandin meningkat untuk menambah RBF, produksi renin, dan retensi natrium dan air. Produksi prostaglandin meningkat pada CKD sebagai mekanisme untuk meningkatkan perfusi nefron yang tersisa, bahkan tanpa adanya penipisan volume. Hal ini penting dalam mempertahankan GFR dasar bahkan dalam kondisi filtrasi glomerulus yang sedikit berkurang [23].

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan maka senyawa yang berpotensi menimbulkan gangguan ginjal melalui ikatan dengan prostaglandin adalah Guineensine.

Daftar Pustaka

- [1] M. Takahashi, M. Ohshiro, S. Ohno, K. Yonamine, M. Arakaki, and K. Wada, "Effects of solar- and oven-drying on physicochemical and antioxidant characteristics of hihatsumodoki (Piper retrofractum Vahl) fruit: TAKAHASHI et al.," *J. Food Process. Preserv.*, vol. 42, p. e13469, Sep. 2017, doi: 10.1111/jfpp.13469.
- [2] W. M. N. H. W. Salleh, N. Hashim, and S. Khamis, "Chemical constituents and lipoxygenase inhibitory activity of Piper stylosum Miq.," *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, vol. 33, pp. 587–592, Nov. 2019, doi: 10.4314/bcse.v33i3.19.
- [3] W. Salleh, Wan Mohd Nuzul Hakimi, A. Farediah, and H. Y. Khong, "Essential Oil

- Compositions and Antimicrobial Activity of Piper arborescens Roxb.," *Marmara Pharm. J.*, vol. 20, pp. 111–115, Mar. 2016, doi: 10.12991/mpj.20162071871.
- [4] W. M. N. H. W. Salleh, A. Farediah, and H. Y. Khong, "Chemical Constituents from Piper caninum and Antibacterial Activity," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 5, pp. 20–25, Jun. 2015, doi: 10.7324/JAPS.2015.50604.
- [5] W. Haryudin and O. Rostiana, "KARAKTERISTIK MORFOLOGI TANAMAN CABE JAWA (Piper retrofractum. Vahl) DI BEBERAPA SENTRA PRODUKSI," *Bul. Penelit. Tanam. Rempah dan Obat*, vol. 20, pp. 1–10, Jan. 2009.
- [6] R. Evizal, "Status Fitofarmaka dan Perkembangan Agroteknologi Cabe Jawa (Piper Retrofractum Vahl.)," *J. Agrotropika*, vol. 18, no. 1, pp. 34–40, 2013.
- [7] F. Faramayuda, J. Permana, A. Syam, and E. Elfahmi, "Identification Secondary Metabolites From Callus Piper retrofractum Vahl," *Elkawnie*, vol. 7, Jun. 2021, doi: 10.22373/ekw.v7i1.8630.
- [8] F. Faramayuda, E. -, and R. S. Ramelan, "OPTIMASI INDUKSI KALUS TANAMAN CABE JAWA (Piper retrofractum Vahl) DENGAN BERBAGAI VARIASI ZAT PENGATUR TUMBUH," *Kartika J. Ilm. Farm.*, vol. 4, no. 2 SE-, pp. 21–25, Dec. 2016, doi: 10.26874/kjif.v4i2.62.
- [9] B. T. T. Luyen *et al.*, "A new phenylpropanoid and an alkylglycoside from Piper retrofractum leaves with their antioxidant and α -glucosidase inhibitory activity.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 17, pp. 4120–4124, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.bmcl.2014.07.057.
- [10] N. Bao, S. Ochir, Z. Sun, G. Borjihan, and T. Yamagishi, "Occurrence of piperidine alkaloids in Piper species collected in different areas.," *J. Nat. Med.*, vol. 68, no. 1, pp. 211–214, Jan. 2014, doi: 10.1007/s11418-013-0773-0.
- [11] E. A. Sianipar, "The potential of Indonesian traditional herbal medicine as immunomodulatory agents: a review," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 12, no. 10, p. 5229, 2021.
- [12] W. Panphut, T. Budsabun, and P. Sangsuriya, "In Vitro Antimicrobial Activity of Piper retrofractum Fruit Extracts against Microbial Pathogens Causing Infections in Human and Animals.," *Int. J. Microbiol.*, vol. 2020, p. 5638961, 2020, doi: 10.1155/2020/5638961.
- [13] K. Mahaldar *et al.*, "Antioxidant and hepatoprotective activity of Piper retrofractum against Paracetamol-induced hepatotoxicity in Sprague-Dawley rat.," *Nat. Prod. Res.*, vol. 34, no. 22, pp. 3219–3225, Nov. 2020, doi: 10.1080/14786419.2018.1550768.
- [14] J. Junairiah, D. A. Sofiana, Y. S. Wulan Manuhara, and S. Surahmida, "Induksi Kalus Piper Retrofractum Vahl. dengan Zat Pengatur Tumbuh Auksin dan Sitokinin," *J. Pharmasci*, vol. 3, no. 2, pp. 41–46, 2018, doi: 10.53342/pharmasci.v3i2.116.
- [15] N. Jadid, D. Hidayati, S. R. Hartanti, B. A. Arraniry, R. Y. Rachman, and W. Wikanta, "Antioxidant activities of different solvent extracts of Piper retrofractum Vahl. using DPPH assay," *AIP Conf. Proc.*, vol. 1854, no. 1, p. 20019, 2017, doi: 10.1063/1.4985410.
- [16] O. Korb, T. Stütze, and T. E. Exner, "Empirical scoring functions for advanced Protein-Ligand docking with PLANTS," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 49, no. 1, pp. 84–96, 2009, doi: 10.1021/ci800298z.
- [17] M. Baker and M. A. Perazella, "NSAIDs in CKD: Are They Safe?," *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 76, no. 4, pp. 546–557, Oct. 2020, doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023.
- [18] J. Wu *et al.*, "Chronic pain and analgesic use in CKD: implications for patient safety.," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 3, pp. 435–442, Mar. 2015, doi: 10.2215/CJN.06520714.
- [19] H. M. Koncicki, M. Unruh, and J. O. Schell, "Pain Management in CKD: A Guide for Nephrology Providers.," *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 69, no. 3, pp. 451–460, Mar. 2017, doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.039.

- [20] AGS, “American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 67, no. 4, pp. 674–694, Apr. 2019, doi: 10.1111/jgs.15767.
- [21] S. N. Davison, “Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure.,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 6, pp. 917–931, Jun. 2019, doi: 10.2215/CJN.05180418.
- [22] R. Nørregaard, T.-H. Kwon, and J. Frøkiær, “Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney.,” *Kidney Res. Clin. Pract.*, vol. 34, no. 4, pp. 194–200, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.krcp.2015.10.004.
- [23] M. Zhan *et al.*, “Patterns of NSAIDs Use and Their Association with Other Analgesic Use in CKD.,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 11, pp. 1778–1786, Nov. 2017, doi: 10.2215/CJN.12311216.