

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SARS-CoV-2

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 atau SARS-CoV-2 merupakan golongan *family coronavirus*. *Coronavirus* adalah RNA strain yang berkapsul, tunggal positif, dan tidak memiliki segmen. Struktur utama dari protein *Coronavirus* yaitu: nukleokapsid (protein N), membran (glikoprotein M), spike (*spike S*), dan selubung (protein E). *Coronavirus* dari ordo Nidovirales termasuk dari keluarga Coronaviridae yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit yang terjadi pada manusia dan hewan. Genus dari *coronavirus* terdiri dari 4 yaitu *deltacoronavirus*, *betacoronavirus*, *alphacoronavirus*, *gammacoronavirus*. Ada beberapa jenis dari *coronavirus* yang dilaporkan menginfeksi manusia sebelum terjadi pandemi COVID-19 yaitu seperti jenis *betacoronavirus* (MERS-CoV), *betacoronavirus* (HCoV-OC43), *alphacoronavirus* (HCoV-NL63), *alphacoronavirus* (HCoV-229E), *betacoronavirus* (HCoV-HKU1), dan *betacoronavirus* (SARS-CoV) (Kemenkes, 2020).

Betacoronavirus merupakan virus yang memiliki bentuk bundar, berdiameter 60-140 nm dengan pleomorfik. *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) menetapkan SARS-CoV-2 sebagai penyebab dari COVID-19 karena berdasarkan analisis dari filogenetik menunjukkan virus tersebut termasuk dalam subgenus *coronavirus* penyebab wabah SARS 2002-2004 yaitu *SarbecoVirus*. SARS-CoV-2 sebelumnya tidak pernah diidentifikasi pada manusia dan merupakan jenis baru dari *coronavirus*. Selain itu, dari jenis *coronavirus* yang dapat menyebabkan penyakit bergejala berat adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Seseorang yang terinfeksi COVID-19 memiliki gejala dan tanda seperti gangguan pernapasan akut, batuk, demam dan pada kasus berat dapat menyebabkan seperti pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan

kematian dengan masa inkubasi 5-6 sampai dengan 14 hari untuk waktu terpanjang (Kemenkes, 2020).

2.2 COVID-19

2.2.1 Epidemiologi

COVID-19 termasuk penyakit menular yang disebabkan oleh *Coronavirus* spesies baru. WHO *China Country Office* pada tanggal 31 Desember 2019 memberitahukan bahwa ada kasus pneumonia baru (tidak diketahui penyebabnya) di Kota Wuhan, Cina. Dan pada 7 Januari 2020, negara Cina melakukan identifikasi terhadap penyakit tersebut sebagai jenis coronavirus baru yang dinamakan *coronavirus disease* (Kemenkes, 2020).

Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO telah menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern/* Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia. Dan pada tanggal 2 Maret 2020 untuk pertama kalinya Indonesia melaporkan kasus COVID-19 dan sampai tanggal 05 Februari 2021 sudah tercatat 1.123.105 orang yang terkonfirmasi positif dan meninggal sebanyak 31.001 orang (Kemenkes, 2020).

2.2.2 Penularan

Coronavirus dapat ditularkan antara manusia dan hewan (zoonosis). Namun sumber penularan COVID-19 yang berasal dari hewan tidak diketahui secara pasti. Menurut penelitian sebelumnya SARS ditransmisikan *civet cats* ke manusia dan penyakit MERS dari hewan unta terhadap manusia. Orang terinfeksi COVID-19 dapat langsung menularkan sebelum 48 jam dari presimptomatik (onset gejala sampai 14 hari setelahnya). Terdapat resiko penularan kasus rendah yang disebabkan oleh orang tanpa gejala (asimtomatik) (Kemenkes, 2020).

Menurut studi virologi dan epidemiologi penyakit COVID-19 dapat ditularkan melalui orang yang memiliki gejala (simptomatik) terhadap orang yang dekat berjarak 1 meter melalui partikel berdiameter $>5-10 \mu\text{m}$ dan berisi air (droplet). Oleh sebab itu, penularan tersebut terjadi ketika seseorang berkontak langsung dengan orang terinfeksi atau dengan permukaan serta benda yang sebelumnya digunakan oleh orang terinfeksi (Kemenkes, 2020).

2.2.3 Manifestasi Klinis

Gejala yang dialami oleh orang terinfeksi COVID-19 muncul secara bertahap, bersifat ringan, dan bahkan terlihat tidak memiliki gejala atau merasa sehat. Gejala umum yang sering dialami penderita COVID-19 adalah merasa lelah, demam, dan batuk kering. Sebagian penderita COVID-19 mengalami sakit tenggorokan, hilang penciuman, nyeri kepala, diare, konjungtivitis, ruam kulit atau pembauan, pilek, hidung tersumbat, dan merasakan sakit atau nyeri (Kemenkes, 2020).

Menurut beberapa negara awal yang terdampak pandemi, sebanyak 40% mengalami penyakit ringan, 40% mengalami pneumonia (penyakit sedang), 15% mengalami keparahan penyakit, dan sebanyak 5% mengalami keadaan kritis, sedangkan pasien yang mengalami penyakit ringan dapat sembuh dalam waktu 1 minggu. Pada beberapa kasus yang terbilang berat dapat menyebabkan gagal jantung atau gagal ginjal akut dan sepsis yang mengakibatkan kematian, syok septik serta *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Beberapa orang lanjut usia (lansia) yang pernah memiliki riwayat gangguan paru dan jantung, kanker, diabetes, serta tekanan darah tinggi, berisiko besar dalam mengalami keparahan (Kemenkes, 2020).

2.2.4 Diagnosis

Dalam pemeriksaan molekuler kepada pasien yang diduga terinfeksi COVID-19 direkomendasikan oleh WHO adalah dengan menggunakan

metode *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) seperti RTPCR (Kemenkes, 2020).

2.2.5. Tata Laksana

Dalam tata laksana COVID-19 di Indonesia hingga saat ini tidak ada pengobatan yang khusus. Pengobatan hanya ditujukan sebagai suportif, terapi simptomatis dan ada beberapa penelitian kandidat obat tertentu dan vaksin yang diteliti dengan uji klinis (Kemenkes, 2020). Gejala umum yang dimiliki seseorang yang terinfeksi COVID-19 adalah gangguan pernafasan akut (Kementrian Kesehatan, 2020).

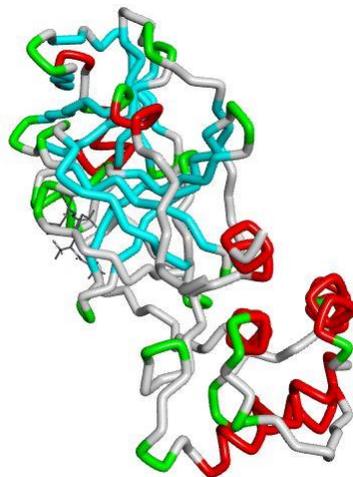
Rekomendasi standar yang dapat dilakukan untuk mencegah penyebaran infeksi COVID-19 di Indonesia yaitu dengan cuci tangan teratur setiap hari menggunakan sabun dan air mengalir, etika batuk dan bersin yang benar, menghindari kontak terhadap hewan ternak maupun hewan liar serta seseorang yang memiliki gejala penyakit pernapasan seperti batuk dan bersin (BPOM, 2020). Pasien yang telah memenuhi standar dapat dipulangkan dari tempat isolasi dengan memenuhi kriteria yang telah ditetapkan yaitu :

- 1) Selama 3 (tiga) hari suhu tubuh menunjukkan normal berturut-turut setelah dipulangkan;
- 2) Secara signifikan mengalami perbaikan gangguan pernafasan terus;
- 3) Terdapat perbaikan lesi eksudatif akut dan absorpsi yang baik pada saat rontgen paru;
- 4) Mendapatkan hasil negatif selama 2 (dua) kali berturut pada asam nukleat patogen pernapasan.

Setelah pemulangan pasien rumah sakit harus mengadakan komunikasi sebuah layanan kesehatan primer (*basic medical institution*) selama 14 hari pada tempat tinggal pasien dengan menggunakan masker, menjaga kebersihan dan menghindari aktivitas yang dilakukan di ruang terbuka dan kontrol, dikarenakan berpotensi terinfeksi patogen lain akibat sistem

imunitas menurun (Kemendagri, 2020).

Dalam mengatasi mekanisme patogenetik SARS-CoV-2 harus berfokus pada protease utama dalam CoV yaitu M^{pro} yang berfungsi sebagai pematangan proteolitik dari virus serta protein target dalam pencegahan infeksi dengan menghambat pembelahan poliprotein virus (Khaerunnisa, 2020). Salah satu M^{pro} dari SARS-CoV-2 adalah 7C6S, sehingga dengan adanya struktur protease tersebut dapat memberikan peluang besar untuk mengidentifikasi potensi pengobatan yang dapat menghambat M^{pro} SARS-CoV-2.



Gambar 2.1 Struktur Kristal M^{pro} SARS-CoV-2 dengan Boceprevir (7C6S)

2.3. Bajakah

Bajakah atau *Spatholobus suberectus* merupakan keluarga dari Leguminosae yang memiliki 18.000 spesies di seluruh dunia dan bajakah digunakan oleh masyarakat Cina selama hampir 1.000 tahun untuk solusi berbagai penyakit (Huang, KC., 1993).

2.3.1 Klasifikasi

Klasifikasi tumbuhan bajakah (*Spatholobus suberectus*) adalah:

Klasifikasi bajakah menurut *Global Biodiversity Information Facility*:

Kerajaan : Plantae

Divisi : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida
Bangsa : Fabales
Suku : Fabaceae
Marga : *Spatholobus* Hassk
Spesies : *Spatholobus suberectus* Dunn



Gambar 2.2. Bajakah (*Spatholobus suberectus*)

Sumber: (GBIF., 2020; BioCrick, 2020)

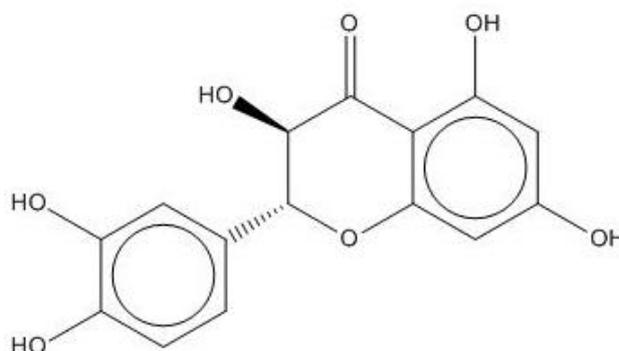
2.3.2 Kandungan dan kegunaan

Bajakah termasuk dalam keluarga Leguminosa dan studi fitokimia menunjukkan ada beberapa jenis senyawa yang terkandung yaitu alkaloid, asam amino non-protein, amina, flavonoid, isoflavonoid, kumarin, fenilpropanoid, antrakuinon, disesqui dan triterpen, glikosida sianogenik dan lektin (Wink, M., & Mohamed, G., 2003).

Selain itu, orang Cina menggunakan bajakah sebagai melancarkan sirkulasi darah, menghilangkan gangguan saluran pencernaan, gangguan haid, rematik (Huang, 1993) dan memiliki aktivitas anti-inflamasi (Li, RW., et al 2003) serta anti-virus (Goda, Y., et al 1987). Ada beberapa senyawa bioaktif yang dimiliki bajakah (*Spatholobus suberectus*) yaitu *dihydroquercetin*, *epicatechin*, *afroformosin*, *cajanin*, *3',4',7-trihydroxyflavone*, dan *licochalcone A* (Jiang, SY., et al 2015).

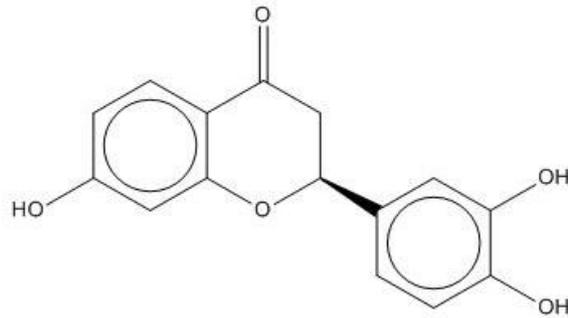
2.3.3 Senyawa yang terkandung dalam Bajakah

2.3.3.1 Dihydroquercetin. Biasa disebut dengan taxifolin adalah *dihydroflavonol* yang dapat ditemukan di bagian daerah Mediterania (Willfor, S., et al 2009). *Dihydroquercetin* dapat menghambat pembentukan radikal bebas pada tahap apoptosis di mitokondria (Vladimirov, Y.A., et al 2009). Selain itu *dihydroquercetin* menunjukkan sifat anti-kanker dan pelindung saraf (Manigandan et al., 2015; Zhang et al., 2013; Dok-Go et al, 2003).



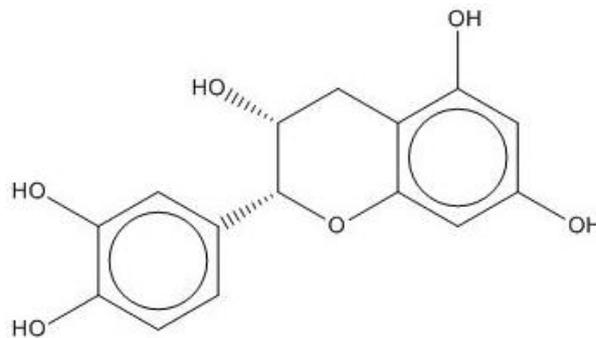
Gambar 2.3. Struktur Kimia *Dihydroquercetin*

2.3.3.2 Butin. Bagian dari flavonoid yang ditemukan didalam buah-buahan dan sayuran. Butin dilaporkan sebagai antioksidan kuat terhadap beberapa penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif, kanker, penuaan, penyakit hati dan diabetes (Brusselmans et al., 2005; Patil et al., 2003; Kuzu et al., 2008; Shu et al, 2009). Persyaratan struktural untuk kriteria pembersihan radikal yang efektif dalam flavonoid adalah adanya gugus 3',4'-ortodihidroksi (struktur katekol) di cincin B atau di cincin A, dan ikatan rangkap C2-C3 terkonjugasi bersama gugus karbonil di cincin C. Keberadaan ikatan rangkap C2-C3 dalam cincin C untuk delokalisasi elektron dari cincin B, sehingga meningkatkan pembersihan radikal (Rice, E., et al 1996). Tetapi *butin* tidak memiliki ikatan rangkap C2-C3 pada cincin C *butin* sehingga aktivitas antioksidan lemah. Namun demikian, *butin* meningkatkan aktivitas antioksidan melalui aktivitas pembersihan radikal dan meningkatkan efek enzim antioksidan (Zhang, R., et al 2011).



Gambar 2.4. Struktur Kimia *Butin*

2.3.3.3 *Epicatechin*. Salah satu golongan flavonoid yang memiliki efek antioksidan, antiangiogenik, antiproliferatif terhadap sel kanker. Secara struktural (-)-*epicatechin* terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan heterosiklus teroksigenasi dengan gugus 4-hidroksil (Schwarz, N.A., et al 2018)

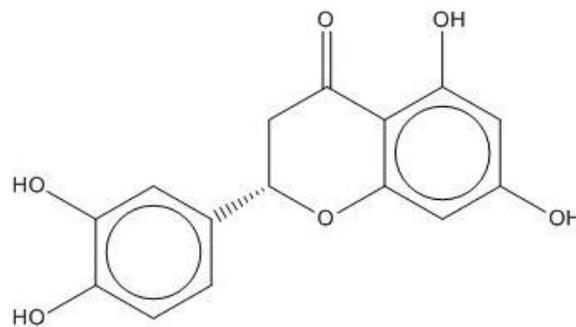


Gambar 2.5. Struktur Kimia (-)-*Epicatechin*

2.3.3.4 *Eriodictyol*. Golongan flavonoid yang banyak ditemukan pada buah dan sayuran, terutama pada buah jeruk seperti lemon (Ismaili H et al., 2002; Minato K et al, 2003). *Eriodictyol* menunjukkan sifat biologis yang menguntungkan seperti efek antioksidan dan anti-inflamasi (Zhang X et al., 2006; Narvaez Ma et al, 2008). Perbedaan struktural flavonoid seperti pola hidroksil cincin A dan B dalam konjugasi dengan gugus 4-okso di cincin C mempengaruhi sifat biologis yang menguntungkan (Tripoli E et al., 2007).

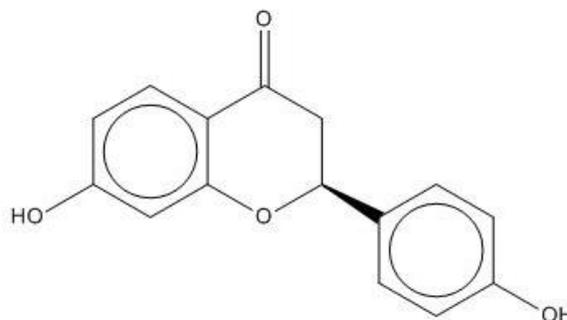
Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *eriodictyol* memiliki efek

imunomodulator, termasuk penghambatan produksi oksida nitrat (NO) dengan penyumbatan aktivasi NF- κ B serta fosforilasi protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen (MAPK) di makrofag dan produksi sitokin pro-inflamasi melalui p38 MAPK, ekstraseluler *signal-regulated kinase* (ERK), Jun N-terminal kinase (JNK), *cyclooxygenase-2* (COX-2), dan jalur pensinyalan diferensiasi 14 (CD14) (Lee J.K et al., 2011; Lee E et al 2008).



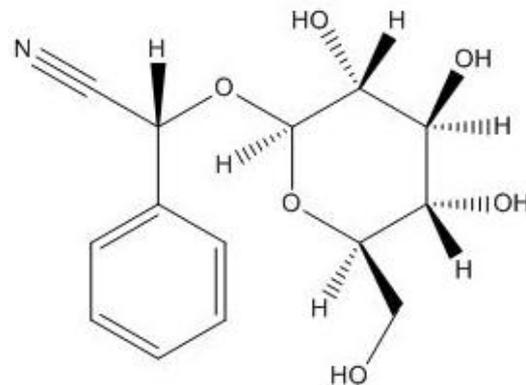
Gambar 2.6. Struktur Kimia *Eriodictyol*

2.3.3.5 Liquiritigenin. Termasuk dalam flavonoid yang terdapat dalam makanan nabati, *nutraceutical*, dan obat-obatan tradisional. Penelitian sebelumnya telah menyarankan beberapa aktivitas farmakologis liquiritigenin seperti aktivitas antikanker, anti-inflamasi, antidiabetik, dan antioksidan (Ramalingam, M., et al 2018). Namun, peran masing-masing enansiomer dalam aktivitas farmakologis belum sepenuhnya dievaluasi.



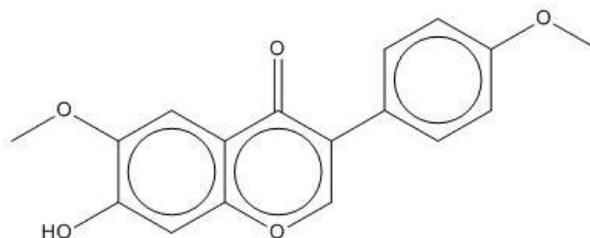
Gambar 2.7. Struktur Kimia *Liquiritigenin*

2.3.3.6 Prunasin. Termasuk dalam golongan glikosida sianogenik. Glikosida sianogen merupakan senyawa yang terdapat dalam makanan dimana melepaskan hidrogen sianida saat dikunyah atau dicerna. Tindakan mengunyah atau mencerna menyebabkan hidrolisis zat, menyebabkan sianida dilepaskan (Kwok, J., 2008). Glikosida sianogen umum pada famili tertentu seperti Fabaceae, Rosaceae, Leguminosae, Linaceae (Vetter, J., 2000)



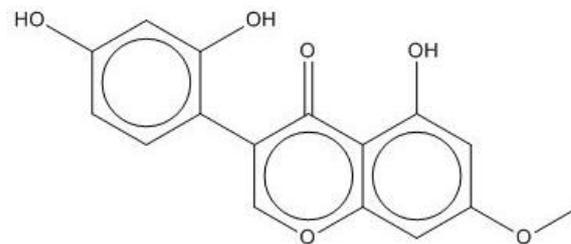
Gambar 2.8. Struktur Kimia *Prunasin*

2.3.3.7 Afrormosin. Merupakan isoflavon yang diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti anti kanker (Li, J et al 2010), antioksidan (Toda, S & Shirataki, Y 1999; Ding, B et al 2011), anti-inflamasi (Huang, W.H et al 2006) dan vasorelaksan (Torres, P.M et al 2011). Ada beberapa penelitian tentang sifat farmakologis *afrormosin*, dan beberapa di antaranya menunjukkan aktivitas anti-proliferatifnya pada sel tumor, seperti sel kanker payudara manusia, estrogenik dan aktivitas anti-mikrobakteri (Chokchaisiri, R et al 2009).



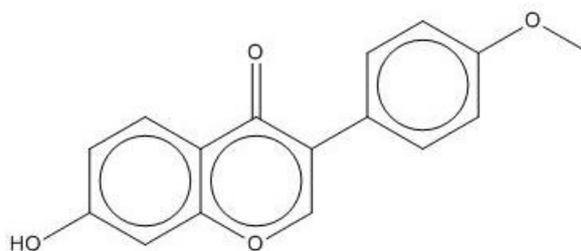
Gambar 2.9. Struktur Kimia *Afrormosin*

2.3.3.8 *Cajanin*. Dikenal sebagai *longistyline A-2-carboxylic acid* adalah turunan *stilbene* yang sering diisolasi dari ramuan dan digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok untuk mengobati osteonekrosis kepala femoralis. *Cajanin* memiliki aktivitas farmakologis yaitu antitumor (Fu, Y.J et al 2009), anti-HSV (Fu, Y et al., 2009), anti-hiperlipidemia (Sun L et al., 2008; Luo Q et al 2008), anti-osteoporotik (Zheng Y et al., 2007; Zheng Y et al 2007) dan efek antioksidan (Luo, Q.F et al 2008).



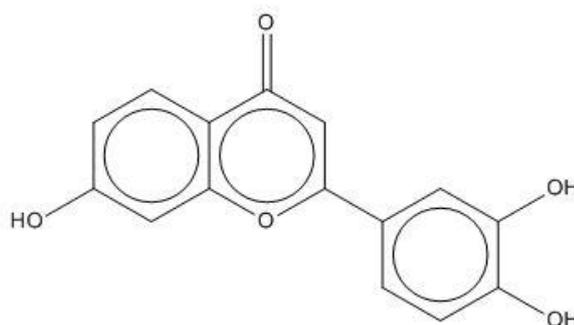
Gambar 2.10. Struktur Kimia *Cajanin*

2.3.3.9 *Formononetin*. Merupakan isoflavon yang banyak terdapat pada legum, banyak spesies cengkeh khususnya cengkeh merah *Trifolium pratense* L., dan ramuan tradisional Cina. *Formononetin* adalah salah satu flavonoid yang teridentifikasi memiliki sifat pelindung saraf. Banyak penelitian menunjukkan bahwa *formononetin* memiliki potensi besar dalam memblokir proliferasi, seperti menginduksi apoptosis sel tumor melalui berbagai jalur pensinyalan. *Formononetin* menunjukkan sitotoksitas terhadap berbagai sel kanker, termasuk sel karsinoma nasofaring, dan beberapa sel myeloma (Tay et al, 2019).



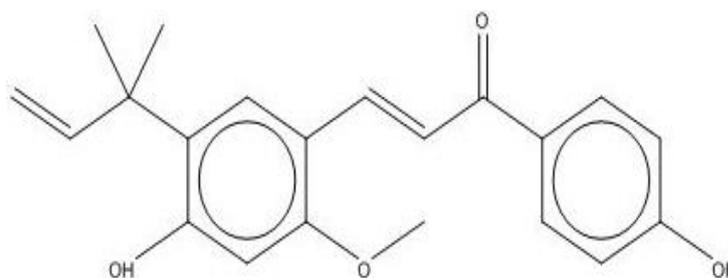
Gambar 2.11. Struktur Kimia *Formononetin*

2.3.3.10 3',4',7-Trihydroxyflavone. Merupakan flavonoid dan sebagai salah satu bioaktif utama dalam bajakah (*Spatholobus suberectus*). Flavonoid dari bajakah menunjukkan efek yang signifikan pada aktivitas protease HIV-1 (Kiupel, M., et al 2001). Selain itu beberapa penelitian menunjukkan efek pengaturan yang sangat baik pada stres oksidatif yang di induksi PCV2 dalam sel (Chen, H. L., et al 2017).



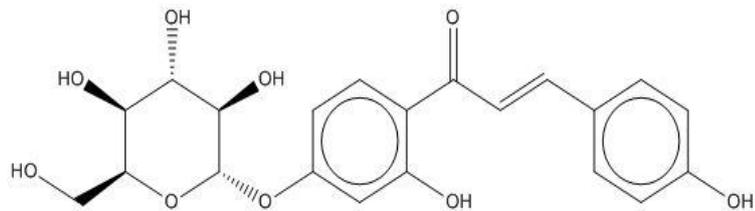
Gambar 2.12. Struktur Kimia 3',4',7-trihydroxyflavone

2.3.3.11 Licochalcone A. Termasuk *licorice* yang digunakan sebagai obat herbal. Studi fitokimia pada *licorice* telah menunjukkan adanya berbagai macam konstituen fenolik bioaktif yang menjadi sumber obat potensial (Shibata, 2000). Berbagai aktivitas biologis *licochalcone A* yaitu antioksidan, antiprotozoal, dan antimikroba (Chen et al., 2001; Rafi et al., 2000). Selain itu, *Licochalcone A* dapat mengatur pertumbuhan sel dan menginduksi apoptosis sel di jalur sel kanker prostat (Lust, S., et al 2005).



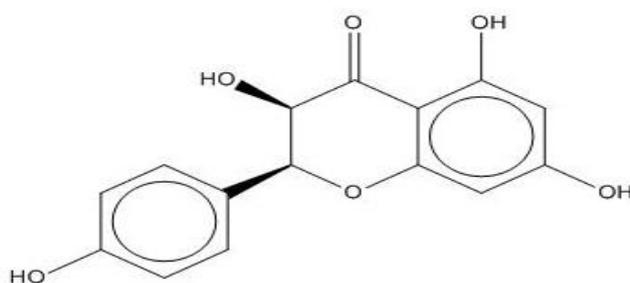
Gambar 2.13. Struktur Kimia *Licochalcone A*

2.3.3.12 Neoisoliquiritigenin. Termasuk dalam bagian *licorice* flavonoid yang memiliki aktivitas pembersihan radikal (Kim et al., 2011; Li et al., 2011; Kim Y.W et al., 2011). Selain itu, dapat menginduksi kematian sel apoptosis di berbagai jalur sel kanker (Yo Y.T et al., 2009; Hsu Y.L et al., 2009) dan menunjukkan efek sitoprotektif terhadap kematian sel neuronal dan keratinositik (Yang E.J et al., 2012; Veratti E et al 2011).



Gambar 2.14. Struktur Kimia *Neoisoliquiritigenin*

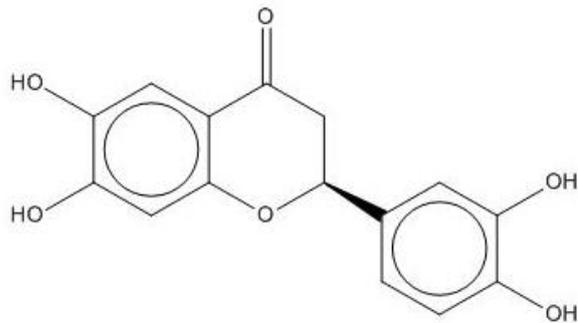
2.3.3.13 (+)-Dihydrokaempferol. Merupakan flavonoid yang menunjukkan aktivitas penghambat *tirosinase* pada posisi C-3, C-5, C-7 dan C-4 dari struktur inti flavonoidnya. Selain itu (+)-*dihydrokaempferol* merupakan antioksidan kuat dan flavonoid yang dapat mendonasikan hidrogen mirip dengan senyawa fenolik. Dengan demikian, flavonoid memiliki kemampuan pembersihan radikal bebas yang mirip dengan senyawa fenolik (Pillaiyar, T., et al 2017).



Gambar 2.15. Struktur Kimia (+)-*Dihydrokaempferol*

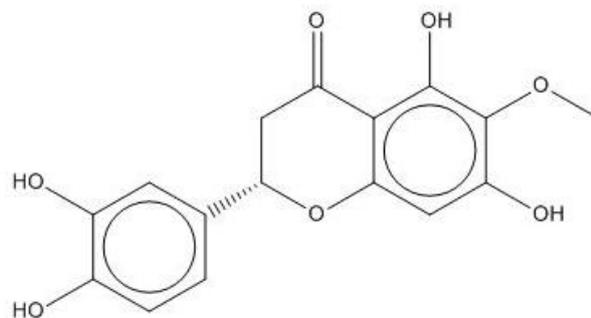
2.3.3.13 Plathymenin. Merupakan flavonoid dan salah satu zat bioaktif utama pada bajakah (*Spatholobus suberectus*). Ekstrak air bajakah menunjukkan aktivitas pembersihan radikal bebas yang kuat dan efek

antioksidan (Toyama, T., et al 2014). Ada banyak senyawa sekunder dan flavonoid dan salah satunya yaitu *plathymenin* (Jiang, S.Y., et al 2015).



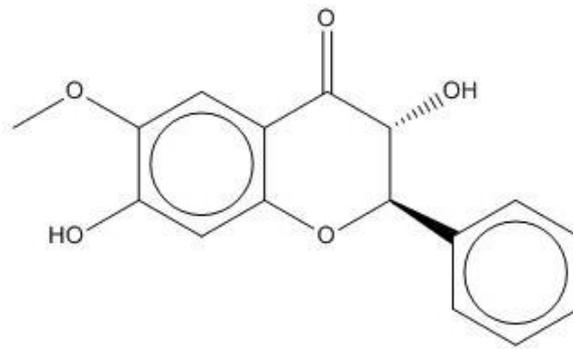
Gambar 2.16. Struktur Kimia *Plathymenin*

2.3.3.15 6-Methoxyeriodictyol. Merupakan senyawa flavonoid yang dimiliki tanaman bajakah (*Spatholobus suberectus*). Bajakah merupakan obat tradisional yang banyak digunakan karena memiliki aktivitas farmakologis yaitu meningkatkan sirkulasi darah, antiplatelet, anti peradangan, antibakteri, pelindung saraf, dan efek anti kanker (*National Pharmacopoeia Committee*, 2010; Zhang Y et al 2015).



Gambar 2.17. Struktur Kimia *6-Methoxyeriodictyol*

2.3.3.16 3,7-Dihydroxy-6-methoxyflavanone. Merupakan salah satu senyawa flavonoid yang terdapat dalam bajakah (*Spatholobus suberectus*). Flavonoid pada tanaman bajakah menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada *5-lipoksigenase* (5-LOX), sebuah enzim yang penting untuk biosintesis leukotrien (Zhang, L., et al 2013).



Gambar 2.18. Struktur Kimia *3,7-Dihydroxy-6-methoxyflavanone*

2.4 Interaksi Ikatan

Pada interaksi ikatan salah satu hal yang berperan adalah ikatan hidrogen, ikatan ion, dan ikatan van der Waals. Kemudian obat membentuk suatu ikatan kovalen dengan target (Patrick, 2001).

2.4.1 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen lebih lemah daripada ikatan ion. Ikatan ini melibatkan interaksi dua molekul yang berperan sebagai donor dan juga akseptor. Gugus fungsi yang mempunyai proton dan terikat bersama atom elektronegatif dalam sebuah ikatan hidrogen, sehingga sedikit bermuatan positif disebut hidrogen donor. Sedangkan gugus fungsi yang memiliki elektronegatif atom (nitrogen atau oksigen) disebut hidrogen akseptor (Patrick, 2001).

2.4.2 Ikatan Hidrofobik

Hidrokarbon bersifat tidak larut dalam air yang terbentuk dari hidrogen dan karbon. Ikatan hidrofobik adalah gaya antar molekul hidrofobik nonpolar. Gaya ini diperlukan agar molekul nonpolar dapat masuk ke dalam air (Lodish., et al 2000). Molekul nonpolar tidak membentuk ikatan hidrogen dengan suatu molekul air, sehingga menimbulkan gangguan struktur air.

Pada keadaan normal, molekul air dapat bergerak dengan kecepatan

konstan, tetapi kurungan baku dapat membatasi pergerakan air yang bertujuan agar meningkatnya struktur air tersebut (Lodish., et al 2000). Molekul nonpolar dapat berikatan dengan sebuah interaksi van der Waals. Molekul hidrofobik akan sangat kuat jika terjadi interaksi antara hidrofobik dan van der Waals. Menurut teori *like dissolves like*, suatu molekul nonpolar larut pada pelarut nonpolar dan molekul polar akan larut pada pelarut polar (Lodish., et al 2000).

2.4.4 Interaksi Van Der Waals

Interaksi muncul antara gugus-gugus seperti gugus alkil dan cincin aromatik secara lemah disebut interaksi van der waals. Interaksi tersebut diakibatkan oleh teracaknya fluktuasi didalam densitas elektron dan membentuk daerah sedikit elektron atau kaya elektron yang bersifat sementara. Daerah yang memiliki banyak elektron dalam molekul yang mempengaruhi suatu daerah sedikit elektron terhadap molekul lainnya (Patrick, 2001).

2.4 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul atau *molecular docking* merupakan metode yang digunakan untuk memperkirakan suatu molekul berikatan satu dengan yang lain agar terbentuknya kestabilan kompleks. Hal ini dapat digunakan dalam prediksi kekuatan afinitas, dan hubungan antara molekul seperti lipid, asam nukleat, protein, dan karbohidrat. Selanjutnya, *docking* dapat berguna dalam prediksi jenis sinyal dan kekuatan yang dihasilkan, dan *docking* sering dalam memprediksi kandidat obat yang memiliki molekul kecil terhadap suatu target protein agar mendapatkan afinitas maupun aktivitas dari molekul tersebut. Sehingga metode penambatan molekul menjadi peran penting dalam suatu penemuan obat baru yang potensial (Mukesh & Rakesh, 2011).

Tujuan dari metode tersebut yaitu agar mendapat konformasi dan orientasi secara optimal antara kedua ligan dan protein sehingga energi yang terbebas diminimalkan dari sistem keseluruhan. Komputasi dilakukan dengan proses

pencarian ligan yang tepat dalam proses ikatan protein yang disebut penambatan molekul yang dapat membantu mempelajari suatu ligan (obat) atau interaksi reseptor (protein) dan identifikasi keaktifan dengan protein, menghitung energi yang didapatkan antara interaksi berbeda dari ligan dan mendapatkan ligan paling berpotensi (Mukesh & Rakesh, 2011).

Hal utama yang menjadi syarat dalam proses skrining adalah struktur reseptor yang ingin diujikan. Struktur dapat dilakukan dengan teknik biofisik yaitu spektroskopi NMR, atau kristalografi sinar-x. Basis data ligan dan struktur protein potensial berfungsi untuk input dalam program *docking*. Keberhasilan *docking* tergantung dalam fungsi *scoring* dan pencarian algoritma (Mukesh, 2011). Dalam perhitungan afinitas yang dibentuk oleh ligan-reseptor digunakan *scoring* untuk mengurutkan peringkat yang paling terbaik dari semua senyawa digunakan (Reddy et al, 2007).

Menurut teori energi bebas Gibbs, semakin rendah nilai energi bebas gibbs maka akan menunjukkan konformasi hasil yang paling stabil, sedangkan jika nilai semakin tinggi maka menunjukkan suatu konformasi yang kurang stabil saat pembentukan kompleks. Dan algoritma memiliki peran untuk kestabilan pembentukan kompleks *docking pose* atau penentuan konformasi (Funkhouser, 2007). Beberapa jenis *molecular docking* berdasarkan interaksi yang terjadi adalah:

1. *Docking* protein/ligan kecil
2. *Docking* protein/peptida
3. *Docking* protein/protein
4. *Docking* protein/nukleotida (Mukesh & Rakesh, 2011).

2.5 ChemDraw

ChemDraw merupakan salah satu fitur dari *ChemOffice Perkin Elmer* dan *Cambridge Software* yang mempunyai program untuk menggambar suatu struktur molekul yang sangat variatif serta menarik untuk membuat metode pembelajaran lebih menyenangkan (Parkin, 2018).

2.7 Protein Data Bank

Database ini merupakan kumpulan data atau dokumen struktur tiga dimensi makromolekul yang dapat diunduh melalui <http://www.rcsb.org/pdb/> untuk eksperimental dan berjumlah 32.500 lebih termasuk asam nukleat dan protein (Berman, et al., 2000). Molekul tersebut ditemukan pada semua organisme seperti manusia, bakteri, tanaman, hewan, dan ragi. Dan dapat digunakan dalam menganalisa struktur yang berperan dalam suatu penyakit atau kesehatan manusia, serta proses perkembangan obat. Struktur yang ada pada arsip ini yaitu potongan-potongan DNA, protein kecil, dan molekul kompleks (RCSB, 2014).

2.8 PubChem

PubChem adalah wadah informasi mengenai molekuler yang didirikan oleh Institut Kesehatan Nasional Amerika. Data catatan struktur kimia yang dimiliki *PubChem* yaitu lebih dari 27 juta dan berasal dari senyawa endapan berjumlah sekitar 70 juta serta memiliki catatan *bioassay skimming* sel dan biokimia *in vitro* sebanyak lebih dari 449.000, serta terhubung dengan 1,8 juta lebih antara senyawa-gen, dan target protein lebih dari 7000 (Xie, 2010). Pada *database* ini juga bisa mengunduh struktur kimia suatu ligand untuk digunakan dalam proses penambatan molekul.

2.9 BIOVIA Discovery Studio 2017 R2 Client Visualizer

Aplikasi ini digunakan untuk mengakses semua fungsionalitas di *Discovery Studio*. *Discovery Studio Visualizer* adalah aplikasi yang bisa didapatkan secara gratis untuk membuka data yang dibuat oleh perangkat lunak lain dalam lini produk *Discovery Studio* yang dirancang untuk dianalisis dan *editing* sebuah struktur, data refleksi sinar-X, skrip, dan lainnya. Selain itu, DS menyediakan kumpulan plot, representasi data grafis yang dapat dijalankan pada *Windows* dan *Linux*.

2.10 *AutoDock*

Aplikasi utama yang paling penting dalam proses penambatan molekul adalah *AutoDock* yang merupakan suatu program yang secara cepat, akurat dan efektif dalam melakukan simulasi docking dan mendapatkan energi dan konformasi dari ikatan antara reseptor dan ligan. *AutoDock* memiliki dua program yaitu *AutoDock* dan *AutoDock grid*. *AutoDock* digunakan untuk penambatan molekuler protein dan ligan target menggunakan koordinat *active site* pada Autogrid (Morris., et al., 2009).