

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hipertensi

#### 2.1.1 Diagnosis Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang akan ditegakkan diagnosisnya apabila terjadi suatu keadaan berupa meningkatnya dua jenis nilai tekanan darah arteri tubuh yaitu tekanan darah tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg secara berulang pada pengukuran sebanyak dua kali atau lebih (DiPiro, *et al.*, 2020). Dilansir dari data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 silam 9,4 juta kematian di dunia disebabkan oleh hipertensi, oleh sebab itu hipertensi ditetapkan WHO sebagai salah satu faktor resiko bagi penyakit kardiovaskular (*World Health Organization*, 2016).

Dalam melakukan diagnosis hipertensi, biasanya dilakukan pembagian derajat keparahan kondisi hipertensi seseorang, yang mana hal tersebut sangat penting untuk menentukan pemilihan terapi nantinya. Berikut akan disajikan tabel klasifikasi derajat keparahan hipertensi.

Tabel 2. 1 Klasifikasi derajat keparahan hipertensi pada orang dewasa berdasarkan JNC (*Joint National Committe*) 8

No	Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
1	Normal	< 120	dan	< 80
2	Pre-Hipertensi	120 – 139	dan/ atau	80 – 89
3	Hipertensi Derajat 1	140 – 159	dan/ atau	90 – 99
4	Hipertensi Derajat 2	$\geq 160$	dan/ atau	$\geq 100$

Sumber : James, *et al.*, 2014

#### 2.1.2 Jenis Hipertensi

Jika dilihat dari sebabnya, hipertensi dikelompokkan menjadi dua jenis yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder.

### 1. Hipertensi Primer

Hipertensi primer atau yang disebut juga dengan hipertensi esensial ialah penyumbang 90% jenis hipertensi yang sering diidap di dunia, hipertensi jenis ini terjadi tanpa diketahui sebab pastinya, pengidapnya lebih banyak pada wanita serta pada masyarakat dengan domisili kota dan sering kali hipertensi jenis ini rata-rata diinduksi oleh kondisi psikis yang tidak sehat.

### 2. Hipertensi Sekunder

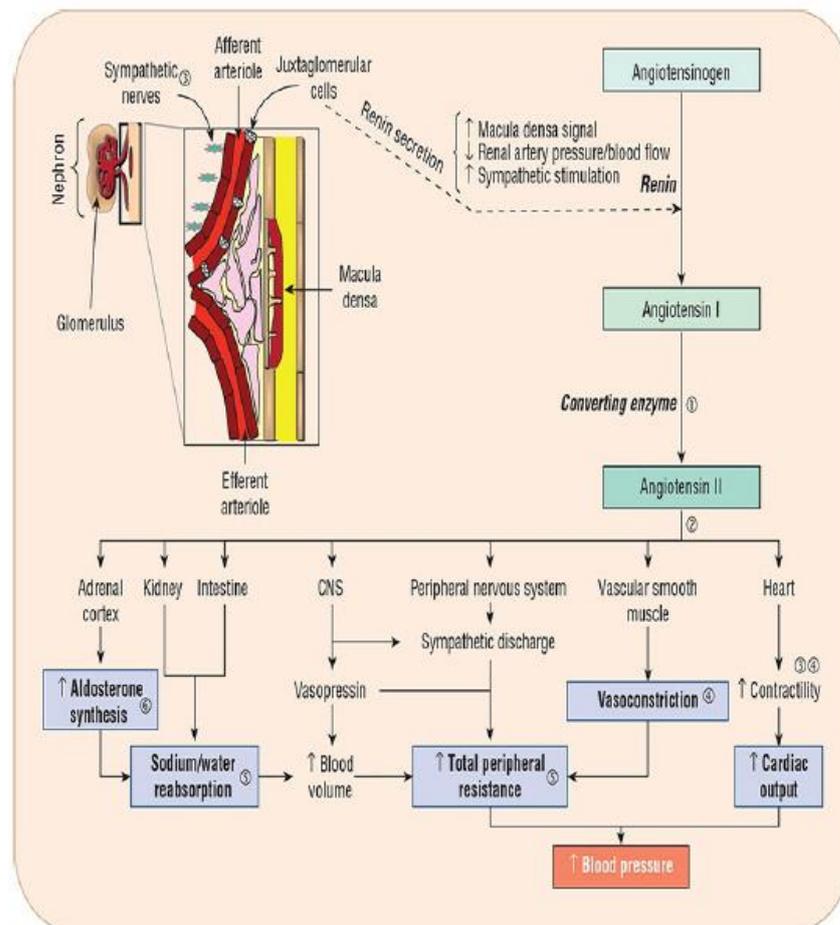
Berbeda dari hipertensi primer, hipertensi sekunder hanya menyumbang 5-10% dari total jumlah pengidap hipertensi yang ada, terapinya harus dilakukan sedini mungkin dan yang termasuk bagian dari hipertensi jenis ini ialah hipertensi renal, hipertensi hormonal serta hipertensi neurogenik (Antonia Anna Lukito, Eka Harmeiwaty, 2019)

## 2.2 Enzim ACE

Enzim ACE merupakan suatu enzim yang dengan kandungan Zinc-nya mampu memecah dipeptida menjadi suatu peptida. Enzim ACE ini termasuk dalam suatu sistem regulasi tekanan plasma dan keseimbangan air dan natrium dalam tubuh atau yang biasa disebut dengan sistem RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*). Enzim ini ditemui pada pembuluh paru serta bekerja dengan mengubah atau memecah angiotensin I yang merupakan peptida tidak aktif menjadi angiotensin II yang merupakan peptida yang sangat reaktif. Selain mengaktifkan angiotensin II, enzim ACE juga terlibat dalam katalisis dalam reaksi pemecahan bradikinin yang merupakan agen relaksasi pembuluh darah yang sangat kuat juga (Mutmainah & Estiasih, 2016).

### 2.3 Patofisiologi Hipertensi

Keadaan meningkatnya tekanan darah dalam tubuh atau yang biasa disebut dengan hipertensi tercipta melalui suatu sistem yang disebut RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*). Sistem RAAS ini adalah sistem yang sifat pengaturannya hormonal. Sehingga sistem ini akan selalu mengatur berbagai sistem lainnya yang masih termasuk dalam sistem hormonal tubuh yaitu seperti sistem kasrdiovaskular, ginjal, kelenjar, adrenal dan pengaturan tekanan darah. Berikut merupakan ilustrasi terjadinya kondisi hipertensi melalui perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II yang diawali dari ketidakseimbangan sistem RAAS.



Gambar 2. 1 Patofisiologi skematis terjadinya kondisi hipertensi

Sumber : (DiPiro, *et al.*, 2020)

Dari ilustrasi gambar di atas dapat dideskripsikan ketika terjadi ketidakseimbangan dalam sistem RAAS seperti kondisi penurunan tekanan darah dalam arteriol ginjal melalui reseptor beta-1. Sistem RAAS akan memicu pelepasan renin dari ginjal oleh stimulasi saraf simpatis. Renin sendiri ialah enzim protein yang dieksresikan oleh ginjal saat penurunan tekanan darah arteri sedang berlangsung. Renin akan bekerja pada protein plasma lainnya dengan cara enzimatis pada suatu globulin yang biasa dikenal dengan angiotensinogen. Renin akan mengaktifkan molekul protein produksi hati, yakni angiotensin I dengan cara memasuki sirkulasi plasma tersebut. Angiotensin I ini hadir dengan sifat melakukan penyempitan pembuluh darah atau vasokonstriksi, tetapi sifatnya hanya ringan atau tidak cukup mampu mengubah fungsional sirkulasi plasma. Renin yang telah masuk dalam sirkulasi plasma akan bertahan di dalamnya sekitar 30 menit hingga 1 jam, dan selama ia berada dalam sirkulasi plasma maka pembentukan angiotensin I pun akan terus berlangsung sepanjang waktu tersebut (Mutmainah & Estiasih, 2016).

Ketika angiotensin I tadi telah terbentuk, tidak memerlukan waktu lama sekitar beberapa detik saja, dengan bantuan suatu enzim yang sifatnya pengubah dan terdapat pada endotelium pembuluh paru yang biasa dikenal dengan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*), angiotensin I tadi akan pecah menjadi angiotensin II. Berbeda dengan angiotensin I yang sifatnya vasokonstriktor lemah, angiotensin II ini sifatnya lebih mengarah ke vasokonstriktor kuat yang selanjutnya akan menyebabkan tekanan pada pembuluh perifer meningkat. Berbeda dengan renin yang cukup lama bertahan dalam plasma tubuh, angiotensin II hanya akan bertahan selama 1 hingga 2 menit saja. Hal itu disebabkan oleh adanya enzim darah dan jaringan yang biasa dikenal dengan angiotensinase menginaktivasi angiotensin II secara cepat (Mutmainah & Estiasih, 2016).

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, ketika angiotensin II berada dalam plasma, ia akan menyebabkan meningkatnya tekanan plasma perifer atau yang dikenal dengan hipertensi. Peningkatan tekanan plasma perifer itu sendiri

dilakukan oleh angiotensin II dengan tiga cara, yaitu meningkatkan reabsorpsi natrium di ginjal dan menurunkan ekskresi garam serta air dalam urin, menurunkan aliran darah dengan menyempitkan pembuluh arteriol dan vena serta yang terakhir memodulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal yang akibatnya reabsorpsi natrium di ginjal menjadi meningkat juga. Dari penjelasan tersebut, dapat diketahui jika enzim ACE adalah awal mula terjadinya kondisi penyakit hipertensi (Mutmainah & Estiasih, 2016).

#### **2.4 Penatalaksanaan Hipertensi Secara Non Farmakologi**

Terapi non farmakologi hanya dapat dilakukan pada pasien hipertensi dengan ketentuan keadaan hipertensinya masih ada pada derajat atau *stage* 1 serta tanpa faktor resiko penyakit kardiovaskular lainnya. Terapi ini dilakukan dengan menjalani perilaku hidup yang menyehatkan tubuh, contohnya dengan melakukan beberapa aktivitas ringan seperti olahraga (dengan kaki lebih disarankan) agar mendapatkan tubuh yang sehat sekaligus kondisi berat badan yang menurun, kemudian melakukan pembatasan konsumsi garam kurang lebih hanya diperbolehkan 2 gr/hari, kemudian menurunkan tingkat frekuensi pengonsumsi alkohol (jika rutin mengonsumsi) serta berhenti melakukan aktivitas sebagai perokok. Apabila dalam kurun waktu 6 bulan terhitung sejak terapi non farmakologi dilakukan penderita hipertensi tidak terlihat mengalami turunnya tekanan darah yang signifikan, maka terapi wajib dilakukan penambahan dengan adanya pemberian terapi secara farmakologi atau yang biasa disebut dengan menggunakan obat-obatan (Antonia Anna Lukito, Eka Harmeiwaty, 2019).

#### **2.5 Penatalaksanaan Hipertensi Secara Farmakologi**

Secara garis besar, terapi farmakologi bagi pengidap hipertensi terkelompokkan menjadi empat jenis yang berbeda yaitu penghambat sistem renin-angiotensin, antagonis kalsium, penghambat adrenergik serta diuretik. Golongan penghambat sistem renin-angiotensin terbagi menjadi lebih kecil lagi atas golongan penghambat *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE - Inhibitor) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB). Golongan antagonis kalsium diisi

oleh golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB). Golongan penghambat adrenergik yaitu golongan  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Blocker dan adrenolitik sentral. serta terakhir golongan diuretik, yang terbagi lagi menjadi golongan diuretik kuat, diuretik hemat kalium dan diuretik *thiazide* (DiPiro, *et al.*, 2020).

### **2.5.1 Golongan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) - Inhibitor**

Golongan ACE – Inhibitor bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II serta menghambat degradasi bradikinin yang secara otomatis jumlah bradikinin akan tetap banyak serta mediator inflamasi lainnya juga akan teraktifkan terutama yang mengarah pada penyebab batuk kering. Contoh obat dari golongan ini adalah captopril, lisinopril, ramipril, dan imidapril (DiPiro, *et al.*, 2020).

### **2.5.2 Golongan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*)**

Golongan ARB bekerja sebagai antagonis dari reseptor angiotensin II, tetapi tidak menghambat degradasi bradikinin sehingga tidak menimbulkan batuk kering serta yang termasuk didalamnya adalah valsartan, irbesartan, telmisartan dan kandesartan (DiPiro, *et al.*, 2020).

### **2.5.3 Golongan CCB (*Calcium Channel Blocker*)**

Golongan CCB bekerja dengan beberapa obat yang struktur kimianya berbeda tetapi efek terapeutiknya sama yaitu memblokir kanal kalsium pada membran sehingga masuknya ion-ion kalsium ke dalam sel dapat terhambat. Perbedaan struktur kimiawi pada golongan obat CCB dibedakan menjadi golongan dihidropiridin dan non-dihidropiridin. Golongan dihidropiridin berisikan obat amlodipine, nifedipine, nimodipine, felodipine, lacidipine dan lainnya serta golongan non-dihidropiridin berisikan obat verapamil dan diltiazem (DiPiro, *et al.*, 2020).

#### **2.5.4 Golongan Penghambat Adrenergik**

Selanjutnya golongan penghambat adrenergik diisi oleh golongan  $\beta$ -*Blocker* memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat reseptor  $\beta_1$  serta yang termasuk di dalamnya adalah obat propanolol, bisoprolol, atenolol, metoprolol, dan carvediol. Kemudian golongan  $\alpha$ -*Blocker* yang bekerja dengan menghambat reseptor  $\alpha$  pasca sipnatik serta yang termasuk di dalamnya adalah obat doxazosin, terazosin, dan prazosin. Lalu, golongan adrenolitik sentral yang biasanya digunakan pada saat kehamilan, yang termasuk di dalamnya adalah obat metildopa (DiPiro, *et al.*, 2020).

#### **2.5.5 Golongan Diuretik**

Terakhir yaitu golongan diuretik yang berisikan golongan diuretik kuat dengan fungsi kerjanya dengan melakukan penghambatan reabsorpsi cairan dari lengkung Henle, golongan ini berisikan obat furosemid. Kemudian golongan diuretik hemat kalium yang kerjanya dengan melakukan peningkatan retensi kalium dan ekskresi natrium di bagian tubulus distal ginjal, golongan ini berisikan obat spironolakton. Lalu, golongan diuretik thiazide yang bekerja dengan melakukan blokade atau penghambatan reabsorpsi natrium di bagian awal tubulus distal pada ginjal, yang termasuk ke dalam golongan ini adalah obat hidroklortiazid (DiPiro, *et al.*, 2020).

### **2.6 Tanaman Daun Salam**

#### **2.6.1 Taksonomi Daun Salam**

Tanaman daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) biasanya tersebar di kawasan negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Singapura dan Thailand. Tanaman ini dapat tumbuh di daerah perbukitan dan hutan, dan dapat juga tumbuh di kebun yang dekat dengan pemukiman penduduk. Dalam keseharian, tanaman daun salam di Indonesia memiliki nama-nama lokal sesuai daerah masing-masing.

Biasanya disebut dengan maselangan atau ubar serai (Sumatera), salam (Jawa, Madura dan Sunda), kastolam (Kangean) dan sebagainya (Azlini Ismail & Wan Ahmad, 2019).

Berikut merupakan gambar dari tanaman daun salam :



Gambar 2.2 Tanaman daun salam  
Sumber : Widyawati, *et al.*, 2015

Klasifikasi tanaman daun salam ialah sebagai berikut (Azlini Ismail & Wan Ahmad, 2019) :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Myrtales

Famili : Myrtaceae

Genus : *Syzygium*

Spesies : *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp

### 2.6.2 Morfologi Tanaman Daun Salam

Tanaman daun salam memiliki pohon yang tingginya berkisar 25 m. Akarnya berbentuk tunggang disertai dengan batang pohon yang membulat dengan cabang yang rimbun. Daunnya berbentuk elips dengan rentang panjangnya sekitar 5 sampai 15 cm dan lebarnya sekitar 3 sampai 8 cm dengan bentuk meruncing pada pangkal dan ujung daun. Bagian atas daun berwarna hijau tua dan bagian ujung daunnya

berwarna hijau terang. Tangkai daun salam memiliki ukuran yang berkisar 0,5 hingga 1 cm. Tanaman ini memiliki bunga berwarna putih dengan aroma yang khas. Selain memiliki bunga, tanaman daun salam juga memiliki buah yang berdiameter 8 hingga 9 mm. Buah dari tanaman ini memiliki warna hijau saat masih mentah dan memiliki warna merah tua saat telah masak, buah dari tanaman ini memiliki biji yang berwarna coklat dengan diameter 1 mm (Azlini Ismail & Wan Ahmad, 2019).

### 2.6.3 Kandungan Kimia Tanaman Daun Salam

Beberapa penelitian secara garis besar berfokus melakukan skrining kandungan kimia hanya pada bagian daunnya saja. Maka dari itu berfokus pada bagian daunnya tanaman daun salam memiliki banyak konstituen kimia yang terkandung di dalamnya. Diantaranya adalah minyak esensial atau minyak menguap seperti octanal, 1-decyl aldehyde, dan capryl aldehyde dari golongan aldehid kemudian  $\alpha$ -pinene dan  $\alpha$ -caryophyllene,  $\alpha$ -copaene,  $\alpha$ -selinene,  $\alpha$ -zingiberene,  $\beta$ -caryophyllene dan caryophyllene oxide dari golongan terpenoid (Azlini Ismail & Wan Ahmad, 2019).

Selain dari golongan minyak esensial, tanaman daun salam juga mengandung konstituen kimia dari golongan fenolik, alkana dan asam lemak. Konstituen kimia dari golongan fenolik pada daun salam berisikan senyawa asam galat, hydroxychavicol,  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -tokoferol,  $\gamma$ -tokoferol, quercetin, quercitrin, myricetin, myricitrin, cassialactone, aspidinol, dihydroeugenol, gingerone, pyrogallol dan lainnya. Kemudian juga terdapat hentriacontane, heptana, eicosane, n-pentacosane dari golongan alkana. Serta terdapat asam palmitat dan asam stearat dari golongan asam lemak pada tanaman daun salam. Kandungan kimiawi dalam daun salam tidak terbatas pada ini saja, terlebih jika dilakukan penelitian terus menerus di masa depan, tentu

akan lebih banyak konstituen kimianya yang akan terkuak (Azlini Ismail & Wan Ahmad, 2019).

#### **2.6.4 Toksisitas Tanaman Daun Salam**

Berasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Dewijanti, *et al.*, (2019) dapat dikatakan tanaman daun salam tidak memiliki aktivitas toksik. Hal tersebut dibuktikan dengan melakukan tes toksisitas daun salam terhadap tes letalitas *brine shrimp* (BSLT). Daun salam dilakukan pengekstrasian menggunakan pelarut etanol konsentrasi 70% dan 90%. Hasil dari tes ini akan menunjukkan suatu bahan alam bersifat toksik apabila nilai  $LC_{50}$  nya berada di atas nilai ambang batasnya yaitu 1000 ppm (Dewijanti, *et al.*, 2019).

Setelah dilakukan tes, ternyata ekstrak daun salam dengan pelarut etanol konsentrasi 70% menghasilkan nilai  $LC_{50}$  senilai 707,945 ppm sedangkan dari ekstrak daun salam dengan pelarut etanol 90% menghasilkan nilai  $LC_{50}$  senilai 977,237 ppm. Kedua hasil tersebut berada di bawah nilai ambang batas maksimal 1000 ppm, maka dari itu dapat disimpulkan jika ekstrak daun salam praktis tidak toksik (Dewijanti, *et al.*, 2019).

#### **2.6.5 Aktivitas Anti-Hipertensi Konstituen Daun Salam**

Ekstrak daun salam sendiri telah diteliti sebagai anti-hipertensi dalam beberapa penelitian. Seperti yang telah dilaporkan oleh Ismail, *et al.*, (2013) jika ekstrak air dan ekstrak metanol dari daun salam diberikan secara intravena kepada tikus normal Wistar-Kyoto dan tikus yang diinduksi hipertensi secara spontan, terbukti dapat menurunkan tekanan darah kedua jenis tikus tersebut (Ismail, *et al.*, 2013). Kemudian penelitian tersebut dilanjutkan oleh Ismail, *et al.*, (2018) dengan perubahan cara pemberian yaitu dari diberikan secara intravena diganti dengan pemberian secara oral dan hasilnya tekanan darah tikus yang mengalami penurunan hanya tikus yang diinduksi hipertensi secara

spontan saja (Ismail, *et al.*, 2018). Tidak hanya pada hewan percobaan, penelitian yang membuktikan bahwa daun salam memiliki efek anti-hipertensi juga telah dilakukan pada manusia. penelitian ini berlangsung pada wilayah kerja Puskesmas Sungai Bungkal Provinsi Jambi tahun 2016, pasien yang mengalami hipertensi diberikan air rebusan daun salam sebanyak 120 ml dikonsumsi 2 x sehari dan hasilnya menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik serta diastolik pasien sejak hari pertama pengkonsumsian (Dafriani, 2016).

Selain itu, dalam penelitian yang lain yang dilakukan oleh Eff, *et al.*, (2020) ekstrak etanol daun salam telah terstandarisasi dan termasuk dalam salah satu kelompok tanaman asli Indonesia yang biasa digunakan sebagai obat tradisional (jamu) dengan nilai  $IC_{50}$  terhadap enzim ACE terendah yaitu 18,37 ppm (Eff, *et al.*, 2020). Penelitian ini juga didukung oleh penelitian terdahulunya yang dilakukan oleh Muthia, *et al.*, (2017) yang mana peneliti tersebut mengemukakan jika ekstrak etanol daun salam pada konsentrasi 100 ppm terbukti memiliki nilai  $IC_{50}$  terhadap enzim ACE senilai  $53,37 \pm 0,95$  % dibanding obat anti-hipertensi konvensional captopril yang nilai  $IC_{50}$  nya  $88,17 \pm 2,89$  % (Muthia, *et al.*, 2017). Nilai  $IC_{50}$  sendiri merupakan nilai konsentrasi penghambatan sebanyak 50%, jika pada penelitian Eff, *et al.*, (2020) nilai  $IC_{50}$  terhadap enzim ACE yang terkecil menunjukkan jika nilai penghambatan terhadap enzim ACE nya terbesar, karena hanya memerlukan sedikit konsentrasi untuk melakukan proses hambat (Eff, *et al.*, 2020). Sedangkan pada penelitian Muthia, *et al.*, (2017) nilai  $IC_{50}$  ditampilkan dalam bentuk persen serta dibandingkan dengan kontrol positifnya yaitu obat captopril, seperti yang telah dilaporkan penelitian tersebut, ekstrak daun salam memiliki persen  $IC_{50}$  yang cukup tinggi, hal itu berarti kemampuan ekstrak daun salam sebagai anti-hipertensi hampir menyamai setengah kemampuan obat konvensional captopril (Muthia, *et al.*, 2017).

## 2.7 Mekanisme Anti-Hipertensi Tanaman

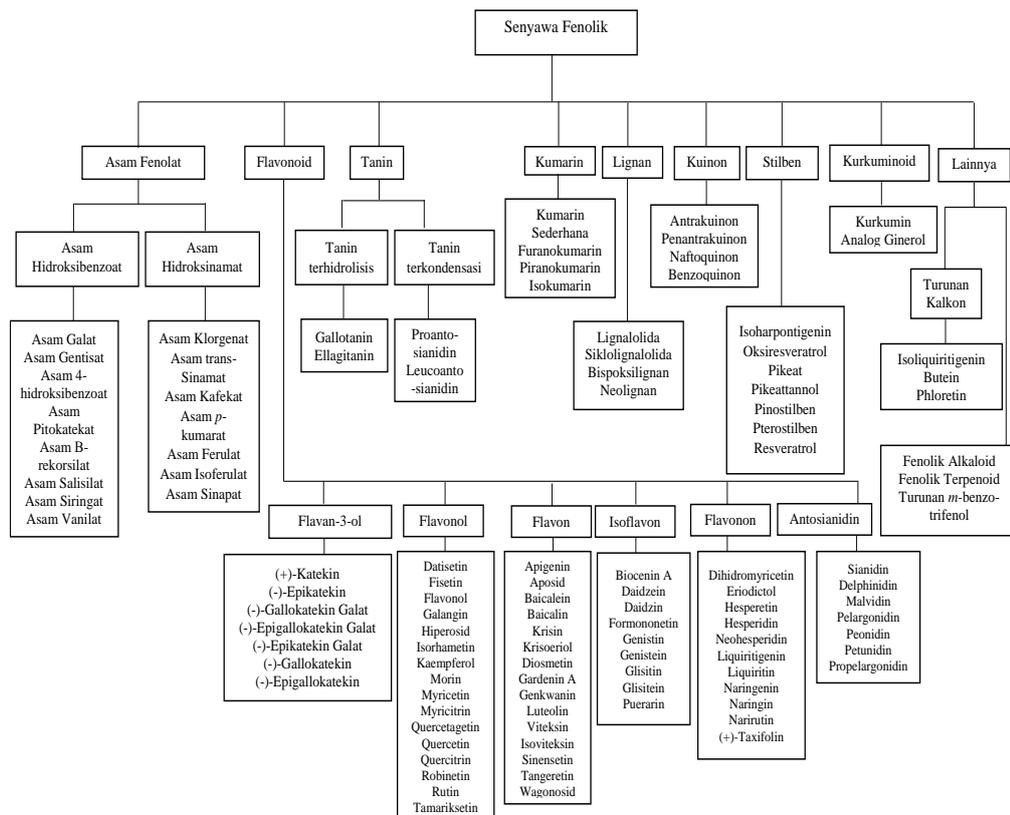
Adanya suatu khasiat dari tanaman diakibatkan adanya kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman tersebut. Dikutip dari Anwar, *et al* (2016), aktivitas metabolit sekunder dari tanaman akan menghasilkan efek anti-hipertensi dengan melakukan beberapa mekanisme, diantaranya yaitu dengan mampu memberikan efek vasodilatasi pembuluh darah yang mana hal ini dilakukan oleh beberapa mekanisme yaitu (1) memodulasi normalisasi rute adrenal dan jalur endotelial, (2) membantu elevasi dilatori prostaglandin dan reseptornya serta (3) meningkatkan produksi H<sub>2</sub>S dan (4) menghambat pembentukan enzim ACE. Selain dengan menghasilkan efek vasodilatasi, tanaman juga akan menghasilkan efek antihipertensi dengan mengurangi stres oksidatif di dalam tubuh sehingga sintesis fenotipe sel otot halus pembuluh darah akan terhambat dan vasokonstriksi sel pembuluh darah pun akan menurun. Efek tersebut dapat dihasilkan dari beberapa mekanisme yaitu dengan (5) memodulasi penurunan dari aktivitas mediator inflamasi, kemudian (6) memodulasi penangkapan radikal bebas, (7) meningkatkan bioavailabilitas NO, serta (8) memodulasi peningkatan antioksidan di tingkat seluler tubuh (Anwar, *et al.*, 2016).

## 2.8 Senyawa Fenolik

Fenolik merupakan suatu senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme sekunder tumbuhan. Metabolisme tumbuhan sendiri terbagi menjadi dua jenis yaitu metabolisme primer yang berguna secara umum untuk keberlangsungan hidup tumbuhan dan metabolisme sekunder yang prosesnya akan berguna untuk proses perlindungan tumbuhan tersebut. Metabolisme primer akan menghasilkan metabolit primer seperti karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat. Sedangkan metabolisme sekunder akan menghasilkan metabolit sekunder seperti alkaloid, terpenoid, fenolik dan asam amino non protein (de la Rosa, *et al.*, 2018).

Dari pemaparan di atas telah disebutkan jika fenolik merupakan senyawa metabolit sekunder dari suatu tanaman. Berdasarkan struktur kimiawinya,

senyawa fenolik memiliki ciri khas memiliki cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil serta tergolongkan dalam beberapa subgolongan yaitu asam fenolat, flavonoid, tanin, kumarin, lignan, kuinon, stilbens dan kurkuminoid dengan ciri khasnya yang memiliki gugus hidroksil (Gan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar skematis senyawa fenolik beserta turunannya.

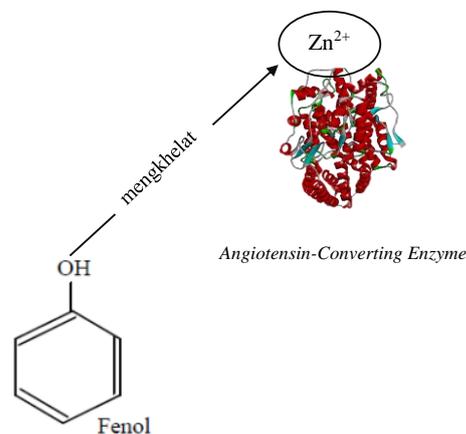


Gambar 2.3 Senyawa fenolik beserta turunannya

Sumber : Gan, *et al.*, 2018

Kemudian keberadaan senyawa fenolik di tumbuhan, dihasilkan dari proses metabolisme sekunder melalui metabolisme fenilpropanoid, yang mana metabolisme ini kemudian melibatkan suatu prekursor yang akan disintesis lanjutan melalui dua jalur utama yaitu jalur asam shikimat dan jalur asam malonat (de la Rosa, *et al.*, 2018).

Bentuk fisik senyawa fenolik yang memiliki cincin aromatik dengan satu atau lebih gugus hidroksil inilah yang akan menyebabkan senyawa ini mampu menghasilkan berbagai macam aktivitas biologis. Salah satunya ialah sebagai anti-hipertensi. Dikutip dari Komolafe, *et al.*, (2018) senyawa fenolik memiliki banyak mekanisme dalam menurunkan pembuluh darah. Salah satunya ialah dengan mekanisme sebagai inhibisi kompetitif enzim ACE. Menjadi inhibisi kompetitif pada enzim ACE dilakukan senyawa fenolik dengan menggunakan gugus hidroksil bebasnya yang bekerja dengan cara mengkhelat ion  $Zn^{2+}$  yang ada pada enzim ACE. Ion  $Zn^{2+}$  sendiri merupakan penyusun dari enzim ACE (metalopeptida Zn) yang memerankan peran penting dalam pengaturan tonus pembuluh darah salah satunya ialah akan mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Maka dari itu, jika ion  $Zn^{2+}$  di inhibisi secara kompetitif oleh gugus hidroksil fenolik, maka enzim ACE tidak akan terbentuk dan segala hal yang akan menyebabkan kondisi hipertensi pun juga tidak akan terbentuk (Komolafe, *et al.*, 2018). Berikut merupakan ilustrasi inhibisi ion  $Zn^{2+}$  yang dilakukan oleh gugus hidroksil senyawa fenolik.



Gambar 2.4 Ilustrasi mekanisme inhibisi ion  $Zn^{2+}$  oleh gugus OH fenolik

## 2.9 Studi Penambatan Molekuler

Proses penemuan obat baru dengan memanfaatkan teknologi komputer telah dimulai sejak tahun 1980 silam. Penggunaan komputasi sebagai bentuk pendekatan dalam menemukan obat baru dilakukan karena dapat menjadi suatu alat yang berfungsi sebagai penafsir dan pemandu bagi eksperimen lanjutan seperti *in vitro* dan *in vivo* yang prosesnya menjadi lebih cepat karena telah ada data rujukan (Yu & D.MacKerell Jr, 2017). Dari pemanfaatan teknologi komputer tersebut dikenal satu teknik yang disebut dengan *Computer-Aided Drug Design* (CADD) yang mana teknik ini digunakan sebagai alat untuk tiga alasan yaitu dapat melakukan skrining secara virtual, pengoptimasian *hit* atau *lead* dan melakukan desain senyawa baru (Salmaso & Moro, 2018).

Sebagai teknik dari pemanfaatan teknologi komputer dalam penemuan obat baru, teknik CADD memiliki dua metode yang berbeda yaitu metode CADD yang berbasis ligan atau *Ligan-Based Drug Design* (LBDD) dan metode CADD yang berbasis struktur atau *Structure-Based Drug Design* (SBDD). Perbedaan antara keduanya adalah di fokus yang berbeda dimana jika LBDD fokusnya pada ligan yang akan diteliti pada suatu target tertentu yang mana hal itu memungkinkan untuk memprediksi dan menafsirkan proses pengikatan ligan berdasar sifat fisikokimia serta aktivitas dari ligan tersebut yang selanjutnya disebut sebagai hubungan aktivitas-struktur atau *Structure-Activity Relationship* (SAR) (Yu & D.MacKerell Jr, 2017). Dengan fokus tersebut beberapa metode menjadi pendekatan dalam LBDD, yaitu skrining virtual berbasis ligan, pemodelan QSAR atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* dan pembuatan farmakofor (Sliwoski, *et al.*, 2014)

Berbeda dengan LBDD, maka SBDD berfokus pada struktur tiga dimensi suatu makromolekul biasanya protein atau RNA yang dianalisis informasinya untuk mengidentifikasi sisi aktif utama yang dapat mendukung fungsi biologisnya untuk dapat berinteraksi dengan target yang akan dipasangkan dalam penelitian (Yu & D.MacKerell Jr, 2017). Dari fokus SBDD tersebut, terdapat beberapa metode yang sering digunakan dalam SBDD yaitu penambatan molekuler atau

*molecular docking*, skrining virtual berbasis struktur, dan dinamika molekuler. Selain itu, dengan memanfaatkan teknologi komputasi juga untuk mengetahui profil farmakodinamik seperti potensi afinitas, efikasi serta selektivitas dan profil farmakokinetik seperti potensi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi serta toksisitas (Ferreira, *et al.*, 2015).

Seperti yang telah disebutkan di atas, penambatan molekuler atau *molecular docking* merupakan komponen kunci dari SBDD yang pertama kali dikembangkan di pertengahan tahun 1990 dengan maksud untuk memprediksi mode pengikatan terbaik senyawa secara virtual untuk mengurangi biaya dan mempercepat waktu penemuan obat dalam suatu penelitian (Pinzi & Rastelli, 2019). Secara singkat, studi penambatan molekuler ialah suatu model interaksi antara molekul kecil yang biasa disebut ligan dan molekul besar yang biasanya berupa protein dalam tingkatan atom. Studi penambatan molekuler memiliki dua langkah dasar yaitu memprediksi konformasi ligan (posisi dan orientasinya) serta melakukan asesmen terhadap afinitas ikatan (Ferreira, *et al.*, 2015).

Secara lebih lanjut, studi penambatan molekuler memiliki dua aspek krusial dalam programnya yaitu *search algorithm* dan *scoring function*. Adanya *search algorithm* berperan dalam memprediksi konformasi dari interaksi ligan dan protein, kemudian adanya *scoring function* berperan dalam memprediksi afinitas ikatan dari interaksi ligan dan protein (Naga Madhaviatha & Rama Mohan Babu, 2019). Studi penambatan molekuler memiliki beberapa kategori berdasar pada metodologinya yaitu yang pertama *rigid ligand and rigid receptor*, yang kedua *flexible ligand and rigid receptor*, serta yang ketiga *flexible ligand and flexible receptor*. Metodologi yang pertama yaitu *rigid ligand and rigid receptor* merupakan metode yang hasilnya dapat diketahui secara cepat namun akurasinya kurang. Hal ini dikarenakan oleh ruang pencarian untuk pengikatan sangat terbatas, pengikatan hanya mampu melakukan 3<sup>o</sup> translasi dan 3<sup>o</sup>rotasi. Sehingga *scoring function* dari metodologi ini hanya dapat mengemukakan ikatan *van der waals*, interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik (Ferreira, *et al.*, 2015).

Selanjutnya metodologi yang kedua yaitu *flexible ligand and rigid receptor*, akurasi dan waktu pengerjaan komputasinya termasuk dalam peringkat menengah. Tetapi metode ini merupakan metode yang sangat umum dan banyak digunakan serta dijuluki metode *molecular docking* peringkat pertama dikarenakan mampu memberikan akurasi yang baik tanpa memakan banyak waktu. Sehingga *scoring function* dari metode ini berdasar pada *AMBER force field*, termasuk ikatan *van der waals*, ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik serta konformasi entropi dan desolvasi (Ferreira, *et al.*, 2015).

Terakhir, metodologi yang ketiga yaitu *flexible ligan and flexible receptor* memiliki akurasi dan waktu komputasi yang tinggi tingkatannya. Dikarenakan ligan dan reseptornya bersifat fleksibel, maka derajat kebebasan kompleks reseptor ligan dapat dimodelkan secara keseluruhan. Tetapi karena sifat keduanya yang fleksibel, pengambilan sampel menjadi tidak adekuat. Selain itu, untuk mendapatkan keakuratan yang tinggi tersebut maka diperlukan waktu komputasi yang lebih lama juga. Sehingga metode ini tidak disarankan karena keefektivannya masih kurang dibanding metode yang kedua (Ferreira, *et al.*, 2015).

Dalam melakukan penambatan molekuler ada beberapa proses yang harus dilakukan yaitu seperti proses mendapatkan struktur target yang mana umumnya terdiri dari molekul biologis yang ukurannya besar seperti protein dan pasangannya berupa molekul yang lebih kecil biasanya dinamakan ligan (Ferreira, *et al.*, 2015).

## 2.10 Ligand

Suatu molekul atau senyawa yang berikatan dengan suatu reseptor dengan tujuan berupa menghasilkan respon biomolekuler biasanya dikenal dengan sebutan ligan. Diantara yang paling sering muncul sebagai ligan ialah molekul obat-obatan yang ukurannya kecil, hormon, neurotransmitter, limfokin, lektin dan juga antigen. Tetapi pada kondisi tertentu, ligan juga dapat

diartikan sebagai biopolimer atau makromolekul, biasanya ditemui dalam kasus penempelan protein (Roy, *et al.*, 2015).

Ligand dengan bentuk berupa molekul atau ion, pada umumnya akan secara langsung berikatan pada atom pusat serta memiliki sifat sebagai donor elektron atau basa lewis yang mana hal itu termasuk pada suatu atom atau molekulnya mempunyai kelebihan pasangan elektron bebas non ikatan dikarenakan pada orbitalnya tidak ditemui lagi tempat yang kosong untuk melakukan pengorbitan. Biasanya ikatan pada atom pusat seperti ini termasuk dalam jenis ikatan kovalen koordinat (Roy, *et al.*, 2015).

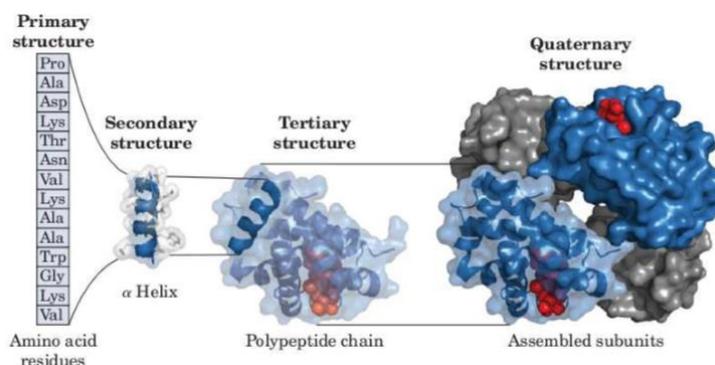
Suatu ligan dalam menjalankan tugasnya untuk berikatan dengan reseptor biasanya akan memberikan sinyal sel terlebih dahulu. Ligan yang spesifik akan berikatan dengan reseptor yang spesifik juga, hal tersebut dilakukan agar efek farmakologis yang diinginkan dapat tercapai dengan baik (Roy, *et al.*, 2015).

## **2.11 Protein**

Adanya sekumpulan 20 jenis asam amino membentuk suatu ikatan peptida dan menjadi sebuah molekul dinamakan sebagai protein. Urutan asam amino yang ada akan menentukan struktur 3 dimensi yang unik untuk setiap protein yang mana hal itu akan menentukan fungsi spesifiknya seperti sebagai katalisis reaksi biokimia, dukungan mekanis dan perlindungan kekebalan, transmisi impuls saraf dan mengontrol pertumbuhan diferensiasi serta pergerakan dan pengangkutan ligan (Roy, *et al.*, 2015).

Fungsi spesifik protein sebagai pergerakan dan pengangkutan ligan diawali dengan melakukan pengenalan dan pengikatan molekul ligan atau senyawa yang bertindak sebagai pembawa pesan molekuler, dimana jika protein sedang melakukan fungsi ini maka disebut sebagai reseptor (Roy, *et al.*, 2015).

Sementara itu struktur protein sendiri terklasifikasi atas beberapa macam yaitu struktur primer, sekunder, tersier dan kuartener (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan ilustrasi perjalanan struktur protein dari yang masih berupa struktur primer hingga menjadi struktur kuartener.

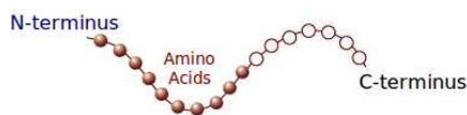


Gambar 2.5 Perjalanan struktur protein dari struktur primer, struktur sekunder, struktur tersier hingga struktur kuartener  
Sumber : Rashid, *et al.*, 2015

### 2.11.1 Struktur Protein Primer

Struktur primer dari protein merupakan struktur asli yang belum mengalami perubahan, biasanya tersusun atas urutan linier asam amino dan lokasi ikatan disulfida (-S-S-). Dari ikatan disulfida tersebutlah dua pasangan asam amino akan terus tersusun berikatan satu sama lain membentuk ikatan peptida yang mana akhirnya terbentuk suatu rantai primer. Maka dari itu biasanya ikatan pada struktur primer protein akan disatukan oleh ikatan kovalen atau peptida yang mana hal itu didapat saat proses sintesis atau proses translasi protein. Susunan linier protein terdiri atas 20 asam amino standar yang dari santai sampingnya akan berpengaruh besar pada sifatnya apakah akan hidrofilik atau hidrofobik. Adanya suatu hidrofobitas dari asam amino yang tersusun akan mempengaruhi aktivitas dari protein itu sendiri (Khan, *et al.*, 2018).

Berikut merupakan ilustrasi jika protein masih tersusun atas struktur primer.



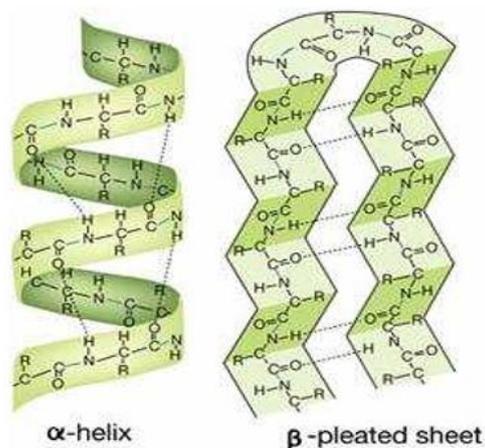
Gambar 2.6 Struktur primer protein  
Sumber : Rashid, *et al.*, 2015

### 2.11.2 Struktur Protein Sekunder

Struktur sekunder dari protein merupakan lipatan dari struktur primer protein. Hal itu dikarenakan rantai peptida protein membentuk struktur reguler secara berulang-ulang. Keadaan tersebut diakibatkan pada saat rantai peptida telah terbentuk, adanya kedekatan antar asam amino menjadi keterikatan satu sama lain yang dimediasi oleh ikatan hidrogen dengan melakukan donor ikatan hidrogen (NH) dan akseptor ikatan hidrogen (C=O) juga (Khan, *et al.*, 2018).

Akibat ikatan hidrogen antara rantai peptida tersebut, struktur sekunder protein tergolongkan atas alpha-heliks, dan beta-sheet. Ikatan hidrogen ini merupakan suatu interaksi antara atom hidrogen bersama atom elektronegatif yang biasanya dicontohkan oleh nitrogen, oksigen atau flour dari molekul atau gugus kimia lain yang ikut berinteraksi. ikatan hidrogen sendiri memiliki sifat yang lebih kuat jika dibanding interaksi *van der Waals*, tetapi peringkatnya masih di bawah ikatan kovalen atau ikatan ionik. Ikatan ini dapat terjadi di molekul anorganik seperti air dan molekul organik seperti DNA maupun protein (Khan, *et al.*, 2018).

Berikut merupakan ilustrasi jika protein telah terbentuk hingga struktur sekundernya.



Gambar 2.7 Struktur sekunder protein  
Sumber : Rashid, *et al.*, 2015

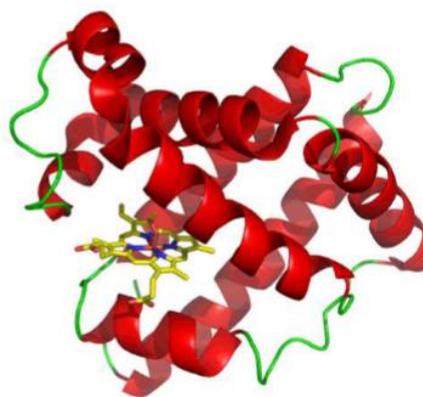
### 2.11.3 Struktur Protein Tersier

Struktur tersier dari protein merupakan pelipatan lanjutan dari struktur sekunder, yang mana dapat diketahui jika pelipatan lanjutan tersebut akan menghasilkan penata ulangan rantai alfa helix dan beta sheet. Pada proses pembentukan struktur tersier protein ini terdapat beberapa interaksi yang berperan penting untuk menstabilkan struktur tersier dari protein dengan menyatukan asam amino yang mengalami spasial atau kondisi berjauhan dalam urutan linier polipeptida sehingga asam amino tersebut akan tersatukan dalam jarak yang berdekatan. Beberapa interaksi yang berperan penting tersebut diantaranya ikatan disulfida, ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan ikatan ionik (Khan, *et al.*, 2018).

Dalam melakukan penstabilan struktur tersier protein, ikatan disulfida terjadi dikarenakan mendekatnya dua asam amino gugus sulfhidril (-SH) saat proses pelipatan dari struktur sekunder menuju struktur tersier, sehingga jika dilihat lebih lanjut akan seolah terbentuk jembatan disulfida, ikatan disulfida ini sendiri termasuk dalam jenis ikatan

kovalen (Rashid, *et al.*, 2015). Sementara itu interaksi lain yang berupa ikatan ionik akan terjadi ketika muatan positif dan negatif asam amino terletak bersebelahan dengan inti hidrofobik protein, biasanya akan membentuk runtutan seperti jembatan berbentuk garam. Ikatan ionik ini bersifat kuat, tetapi kemunculannya dapat dikatakan jarang karena sebagian besar sifat protein merupakan hidrofilik serta letaknya berada di permukaan. Adanya ikatan ionik akan menghasilkan dampak besar bagi struktur tersier protein karena sifat kekuatan ikatan ini kemungkinan besar akan sama besarnya dengan sifat kekuatan dari ikatan kovalen (Rashid, *et al.*, 2015).

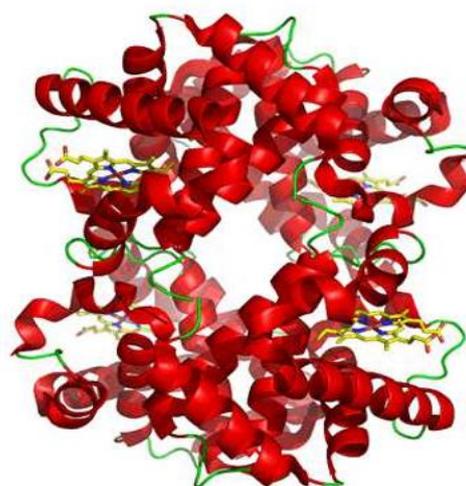
Secara sederhana, struktur tersier protein mengatur pola pelipatan peptida yang bergerak secara otomatis, yang mana dari pergerakan tersebut, jarak antar asam amino yang mengalami spasial atau berjauhan, dapat tersatukan. Adanya aktivitas enzimatik protein, proses pengikatan antibodi-antigen dan proses pengikatan faktor pertumbuhan bersama sitokin merupakan peran besar dari struktur tersier protein (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan ilustrasi jika protein telah tersusun hingga struktur tersiernya.



Gambar 2.8 Struktur tersier protein  
Sumber : Rashid, *et al.*, 2015

#### 2.11.4 Struktur Protein Kuartener

Struktur kuartener dari protein merupakan struktur yang mengandung dua atau lebih rantai atau subunit polipeptida terpisah yang mungkin identik ataupun berbeda. Adanya susunan subunit protein yang berbentuk tiga dimensi serta dapat berfungsi secara biologis disebut sebagai struktur kuartener protein. Kestabilan struktur kuartener protein yang didukung oleh ikatan disulfida yang sama dengan struktur tersier protein serta didukung oleh interaksi non-kovalen. Dari kestabilan tersebut, aktivitas biologis suatu protein akan nampak dari struktur kuartener ini (Rashid, *et al.*, 2015). Berikut merupakan ilustrasi jika struktur protein telah sempurna atau telah mencapai struktur kuartenernya.

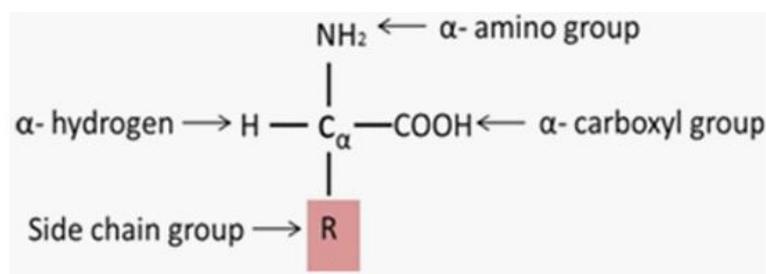


Gambar 2.9 Struktur kuartener protein  
Sumber : Rashid, *et al.*, 2015

#### 2.12 Asam Amino

Suatu asam amino sendiri ialah senyawa organik yang berperan penting dalam kehidupan manusia, biasanya tersusun atas gugus amina ( $-\text{NH}_2$ ), gugus karboksil ( $-\text{COOH}$ ) beserta rantai sampingnya (gugus R) yang spesifik untuk setiap jenis asam amino. Sekumpulan asam amino akan membentuk sebuah makromolekul berupa protein (Khan, *et al.*, 2018).

Berikut merupakan ilustrasi suatu asam amino beserta penyusunnya.



Gambar 2.10 Struktur suatu asam amino beserta penyusunnya  
Sumber : Khan, *et al.*, 2018

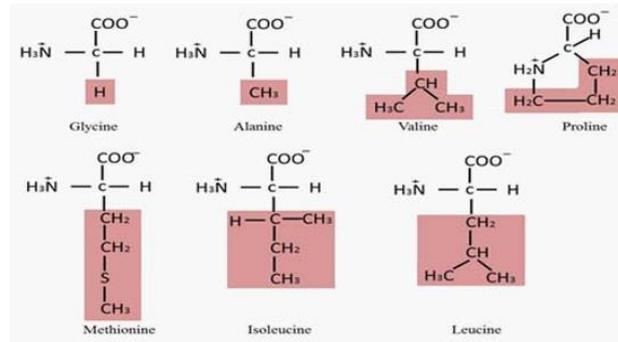
Pada umumnya ditemukan 20 jenis asam amino pada setiap protein. Jenis asam amino yang berjumlah 20 macam tersebut biasanya disintesis oleh tumbuhan ataupun mikroorganisme. Manusia sendiri sifatnya hanya mampu memproduksi proses sintesis asam amino sebanyak 12 jenis saja, diantaranya yaitu alanin, arginin, asparagin, aspartat, sistein, glutamat, glutamin, glisin, histidin, prolin, serin dan tirosin. Sedangkan jumlah 8 jenis asam amino lainnya diantaranya yaitu isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, triptopan dan valin hanya bisa didapatkan dari makanan yang dikonsumsi, oleh karena itu biasanya jenis asam amino ini akan disebut sebagai asam amino esensial (Khan, *et al.*, 2018).

Dari 20 macam asam amino yang tersedia, selanjutnya menurut para ahli, asam amino tersebut diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok berdasar pada bentuk dan sifatnya diantaranya yaitu asam amino bersifat nonpolar (alifatik), asam amino bersifat intermediet (aromatik), asam amino bersifat polar, asam amino bersifat asam, asam amino bersifat basa (Khan, *et al.*, 2018).

### 2.12.1 Asam Amino Bersifat Non-Polar (Alifatik)

Asam amino bersifat nonpolar (alifatik) pada rantai sampingnya (gugus R) berisikan asam amino alanin, valin, leusin, dan isoleusin yang mana secara alami asam amino dalam kelompok ini memiliki sifat

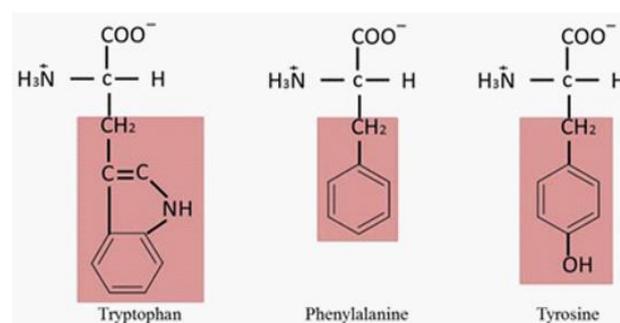
hidrofobik. Sehingga dalam melakukan stabilisasi struktur protein, kelompok ini menggunakan interaksi hidrofobik (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar asam amino yang bersifat non polar.



Gambar 2.11 Asam amino yang bersifat non polar  
Sumber : Khan, *et al.*, 2018

### 2.12.2 Asam Amino Bersifat Intermediet (Aromatik)

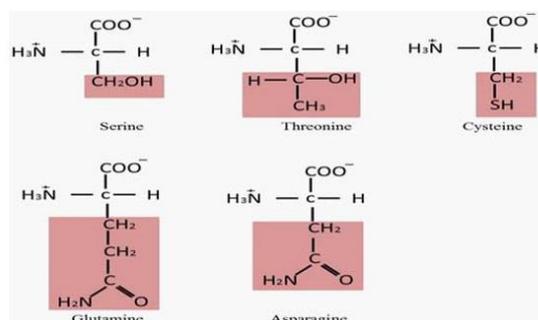
Asam amino bersifat intermediet (aromatik) sesuai namanya pada asam amino ini memiliki cincin aromatik pada bentuk strukturnya. Dinamakan intermediet karena pada kelompok ini terdapat gabungan asam amino antara yang sifatnya lebih hidrofobik dan lebih hidrofilik. Pada kelompok ini rantai sampingnya (gugus R) berisikan asam amino fenilalanin, tirosin dan triptofan. Untuk asam amino fenilalanin secara alami lebih bersifat ke arah hidrofobik. Berbeda daripada itu untuk asam amino tirosin dan triptofan sifatnya cenderung ke arah hidrofilik (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar asam amino yang bersifat intermediet.



Gambar 2.12 Asam amino yang bersifat intermediet  
Sumber : Khan, *et al.*, 2018

### 2.12.3 Asam Amino Bersifat Polar

Asam amino bersifat polar pada kelompok ini berisikan asam amino serin, treonin, sistein, asparagin dan glutamin. Pada kelompok ini, rantai sampingnya (gugus R) berisikan gugus fungsi OH, SH dan CONH<sub>2</sub> yang berasal dari ikatan hidrogen di dalam air, sehingga pada kelompok ini sifat asam amino nya lebih ke arah larut dalam air atau hidrofilik. Untuk asam amino serin dan treonin sifat kepolarannya dikontribusikan oleh gugus hidroksil yang mereka punya. Berbeda daipada itu, untuk asam amino sistein sifat kepolarannya dipengaruhi oleh gugus sulfhidril yang mana hal itu menyebabkan asam amino sistein memiliki kemampuan ikatan hidrogen yang kuat sehingga dapat berikatan dengan oksigen dan nitrogen dengan sangat baik. Selanjutnya untuk asam amino asparagin dan glutamin sifat kepolarannya dipengaruhi oleh kontribusi dari gugus amida yang mereka punya (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar asam amino yang bersifat polar.



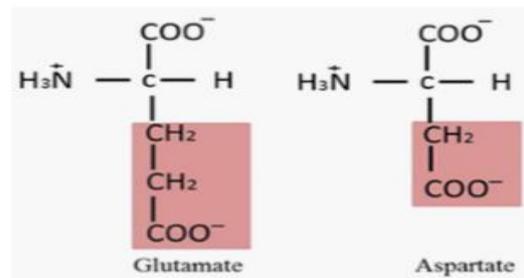
Gambar 2.13 Asam amino yang bersifat polar

Sumber : Khan, *et al.*, 2018

### 2.12.4 Asam Amino Bersifat Asam

Asam amino bersifat asam pada kelompok ini strukturnya berisikan dua kelompok gugus karboksil, yang pertama kelompok alfa-karboksil dan yang kedua beta-karboksil dan atau gamma-karboksil. Pada asam amino kelompok ini, rantai sampingnya (gugus R) berisikan asam

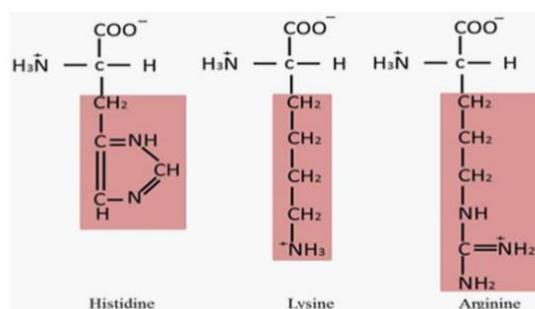
amino glutamat dan aspartat. Sesuai dengan sifatnya, kelompok asam amino ini akan mengubah fisiologis pH menjadi lebih kecil (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar asam amino yang bersifat asam.



Gambar 2.14 Asam amino yang bersifat asam  
Sumber : Khan, *et al.*, 2018

### 2.12.5 Asam Amino Bersifat Basa

Asam amino bersifat basa pada kelompok ini strukturnya berisikan kelompok alfa-amino dengan rantai sampingnya yang mengandung gugus amino/imino *second* (imidazole dan guanidin). Pada kelompok ini, asam amino yang termasuk di dalamnya antara lain yaitu histidin, lisin dan arginin. Sesuai dengan sifatnya, kelompok asam amino ini akan mengubah fisiologis pH menjadi lebih besar (Khan, *et al.*, 2018). Berikut merupakan gambar asam amino yang bersifat basa.



Gambar 2.15 Asam amino yang bersifat basa  
Sumber : Khan *et al.*, 2018

## 2.13 Interaksi Protein Ligan

### 2.13.1 Interaksi Hidrofobik

Adanya interaksi yang paling banyak terjadi dan ditemukan antara protein dan ligan adalah interaksi hidrofobik. Interaksi ini terjadi pada ligan dengan protein yang rantai sampingnya merupakan asam amino hidrofobik sehingga keduanya akan menghasilkan kontribusi yang sangat baik terhadap meningkatnya energi bebas yang dihasilkan. Energi bebas lebih banyak dihasilkan pada interaksi ini dikarenakan residu yang dihasilkan dari interaksi ini saling menolak air dan gugus kutub lainnya sehingga dihasilkan tarikan yang non-polar dari gugus ligan. Kemudian daripada itu, cincin polar aromatik yang ditemukan pada asam amino intermediet yaitu fenilalanin, triptofan dan tirosin juga ikut memberikan pengaruh pada interaksi gugus aromatik dari ligan. Penelitian sebelumnya telah banyak yang menunjukkan jika interaksi ini merupakan parameter struktural yang korelasi dengan energi bebas pengikatannya sangat tinggi dikarenakan pada interaksi ini dilakukan proses pengukuran jumlah permukaan hidrofobik pada saat pengikatan ligan sedang berlangsung (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

### 2.13.2 Interaksi Ikatan Hidrogen

Adanya suatu keterikatan antara atom hidrogen bersama dengan atom O, N dan F maka suatu ikatan yang dinamakan ikatan hidrogen akan terbentuk. Pada ikatan hidrogen, kekuatannya dihasilkan dan bergantung pada elektronegatifitas atom, biasanya diklasifikasikan dalam jenis ikatan hidrogen sangat kuat, kuat dan lemah yang mana klasifikasi jenis sifat ikatan hidrogen bergantung pada energi ikatan yang dihasilkan. Ikatan hidrogen yang sangat kuat biasanya dicontohkan oleh  $[F \dots H \dots F]$  kemudian ikatan hidrogen kuat dicontohkan oleh  $[O-H \dots O=C]$  dan ikatan hidrogen yang lemah dicontohkan oleh  $[C-H \dots O]$  (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

Ikatan hidrogen biasanya dianggap sebagai fasilitator pengikatan protein dan ligan. Seperti yang telah dilaporkan dari penelitian terdahulu, adanya molekul air akan mengganggu proses biologis reversibel serta mengakibatkan terjadinya penurunan entalpi-entropi selama pembentukan ikatan hidrogen, oleh karena itu molekul air sering menjadi pesaing ikatan hidrogen dalam sistem biologis. Ikatan hidrogen sendiri merupakan jenis ikatan yang mudah terbentuk dimanapun hal itu sesuai dengan perannya yang sangat penting dalam proses biologis yaitu terlibat dalam pelipatan struktur protein, interaksi protein dan ligan serta sebagai katalisis (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

Ikatan hidrogen terkadang berperan sebagai donor ataupun akseptor yang mana dari kedua hal tersebut biasanya ditujukan untuk membangun ikatan protein dan ligan menjadi lebih kuat, tetapi terkadang dan bahkan sering kali tidak menghasilkan afinitas ikatan yang baik sesuai yang diharapkan. Biasanya ikatan hidrogen akan mampu meningkatkan afinitas pengikatan dengan cara melakukan pemindahan molekul air yang masih terikat pada protein ke dalam pelarut (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

Afinitas ikatan yang baik akan dihasilkan oleh ikatan hidrogen apabila berada pada pasangan ligan dan protein yang sama-sama kuat antara keduanya. Jika salah satunya ada yang lemah, contohnya ligan yang kuat berikatan dengan protein yang lemah maka afinitas yang dihasilkan akan rendah atau bahkan buruk meskipun ikatan hidrogen yang terlibat lebih kuat secara signifikan daripada molekul air. Ikatan hidrogen dapat meningkatkan afinitas yang dihasilkan dari ikatan hidrogen atom ligan secara mudah karena tidak memerlukan peningkatan lipofilitas ligan. Sehingga, prinsip ini akan sangat efektif jika digunakan dalam pembuatan ligan dengan afinitas ikatan yang tinggi, selektif serta sifat ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas) karena akan menghasilkan kemaksimalan dalam perancangan yang

akan dilakukan seperti yang telah disebutkan (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

### 2.13.3 Interaksi Ikatan *Van der Waals*

Interaksi *Van der Waals* merupakan interaksi yang menggunakan gaya, dimana jumlah gaya tarik atau tolak antar molekul atau antara bagiannya terhitung sama. Ikatan ini terdiri atas beberapa gaya diantaranya yaitu gaya antara dipol permanen dan dipol yang diinduksi sesuai biasanya disebut sebagai gaya *Debye* kemudian ada gaya antara dua dipol yang diinduksi secara instan biasanya dinamakan gaya dispersi London. Ikatan *Van der Waals* terbentuk ketika dua atom berdekatan serta membentuk gaya tarik yang tidak spesifik dan juga lemah seperti halnya interaksi antar atom atau molekul yang letaknya berdekatan tetapi tidak memiliki muatan. Interaksi ini umumnya terjadi antara rantai hidrokarbon dengan reseptor atau antara cincin benzena dengan reseptor. Interaksi *Van der Waals* jika dibandingkan dengan ikatan kovalen atau interaksi elektrostatik nilai interaksinya sangat lemah yaitu hanya berkisar 0,1 – 4 kJ/mol. Meskipun begitu, interaksi *Van der Waals* tetap memberikan kontribusi yang signifikan terhadap total energi bebas saat proses penengenalan molekuler berlangsung (Ferreira De Freitas & Schapira, 2017).

### 2.14 Aturan Lipinski (*Lipinski Rules of Five*)

Dalam menentukan bagaimana kelayakan suatu molekul bioaktif sebelum dijadikan suatu obat dalam tubuh, perlu dilakukan studi pendahuluan yang akan mengetahui apakah suatu molekul bioaktif tersebut memiliki sifat molekuler yang layak atau malah sebaliknya. Pada tahun 1997 silam, seorang peneliti yang bernama Lipinski, mengembangkan lima aturan dasar Lipinski atau yang sekarang disebut dengan *Lipinski Rules of Five*. Aturan ini mampu melakukan identifikasi mengenai absorpsi dan permeabilitas suatu kandidat obat tersebut, sehingga sering digunakan sebagai suatu parameter yang digunakan sebelum proses penetapan kandidat obat berlangsung. Menurut aturan ini,

bioavailabilitas oral atau ketersediaan hayati yang buruk, akan terjadi ketika : (Pollastri, 2010).

- a. Berat molekul lebih dari 500 Dalton.
- b. Log P yang dihitung (Clog P – logaritma yang dihitung dari koefisien partisi antara noktanol dan air)  $C \text{ Log P} > 5$ .
- c. Ada lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (jumlah O-H dan N-H).
- d. Ada lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen (jumlah N dan O).
- e. *Polar Surface Area* (PSA) lebih dari  $140 \text{ \AA}^2$ .

Berat molekul menunjukkan bagaimana penyerapan atau absorpsi dari suatu obat yang akan berkurang serta penetrasi menuju sawar darah otak juga akan lebih rendah apabila berat molekul lebih dari 500 Dalton. Berat molekul lebih dari 500 Dalton akan lebih susah dilakukan absorpsi dikarenakan proses pengikatan target menjadi lebih rumit dan tentunya akan menghasilkan waktu interaksi yang lebih lama. Maka dari itu, absorpsi akan sulit dilakukan beriringan dengan sulitnya obat berdifusi menembus membran sel. Sedangkan apabila suatu obat memiliki berat molekul yang nilainya di bawah 500 Dalton, terutama sekitar 400 Dalton, hal itu menunjukkan jika fleksibilitas molekul serta ikatan yang dapat diputar berkurang, sehingga ketersediaan oralnya akan lebih tinggi (La Kilo, *et al.*, 2019).

Log P atau logaritma koefisien partisi (P) merupakan suatu parameter yang dapat mengukur sifat suatu kandidat obat apakah memiliki sifat yang lebih mengarah sifat hidrofilik atau sifat hidrofobik. Hal itu dapat dilakukan, karena Log P berisikan perbandingan konsentrasi suatu senyawa dalam campuran n-oktanol beserta air. Dalam bentuk nyatanya, Log P dimanfaatkan untuk melihat penyerapan suatu obat dalam usus, hal tersebut karena sebelum diserap obat harus mampu larut dan menembus membran lipid bilayer usus. Selain untuk mengetahui penyerapan di usus, Log P juga dapat digunakan untuk menentukan bagaimana obat dalam tubuh terdistribusikan serta untuk menentukan seberapa mudah obat akan mencapai target yang diinginkan dan berapa lama waktu obat tersebut mampu berada di dalam tubuh. Lipofilitas sebagai suatu penentu utama dalam pendistribusian obat yang akan melintasi *blood brain barrier* juga

dapat ditentukan dengan menggunakan Log P, dimana semakin tinggi nilai Log P yang ada, maka lipofilitas obat tersebut pun akan semakin besar. Apabila nilai Log P lebih besar daripada 5, hal tersebut akan membuat obat cenderung akan memiliki sifat dan efek toksik yang lebih tinggi, hal itu disebabkan karena obat tidak dapat keluar dari sel dan akan lebih lama berada di dalam tubuh, serta proses distribusi pun akan berjalan terus menerus menjadi lebih luas di dalam tubuh, sehingga kekuatan ikatan terhadap enzim pun ikut berkurang (La Kilo, *et al.*, 2019).

Donor dan akseptor ikatan hidrogen merupakan suatu kemampuan atom dalam senyawa obat yang mampu berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen. Apabila ikatan hidrogen yang dijumpai terlalu sedikit ataupun terlalu banyak, maka kedua hal tersebut hasilnya tidaklah baik. Hal tersebut dibuktikan apabila ada lebih dari sekitar sepuluh ikatan hidrogen di dalam senyawa obat maka obat tersebut akan kesulitan masuk ke dalam plasma melalui dinding usus. Terlebih jika obat tersebut diberikan melalui mulut (secara oral), setelah masuk dalam lipid bilayer usus maka harus segera dikeluarkan menuju plasma darah tubuh. Singkatnya, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen akan menggambarkan apabila ikatan hidrogen kapasitasnya lebih tinggi, maka akan semakin tinggi juga energi yang diperlukan agar proses absorpsi obat dapat terjadi dengan segera (La Kilo, *et al.*, 2019).

*Polar Surface Area* (PSA) atau yang biasa disebut juga dengan PSA topografi merupakan jumlah permukaan molekul dari atom yang polar (oksigen, nitrogen dan atom hidrogen yang terikat). PSA memiliki korelasi dengan transpor pasif yang dilakukan suatu molekul melalui membran, contohnya seperti absorpsi usus dan penetrasi sawar darah otak. Maka dari itu PSA dapat digunakan untuk melakukan optimalisasi kemampuan suatu obat dalam menembus sel. Nilai PSA yang lebih dari  $140 \text{ \AA}^2$  memiliki permeabilitas yang buruk dalam melewati membran suatu sel. Nilai PSA yang cukup baik hasilnya berkisar dari 40 hingga  $130 \text{ \AA}^2$ . Terkhusus untuk nilai PSA yang kurang dari  $90 \text{ \AA}^2$  akan cenderung lebih mudah dalam menembus *blood brain barrier* (La Kilo, *et al.*, 2019).

## 2.15 Sumber Informasi Berbasis Data

### 2.15.1 Protein Data Bank

Salah satu hal yang sangat diperlukan dalam studi penambatan molekuler adalah struktur tiga dimensi protein sebagai reseptor. Salah satu basis data yang paling umum digunakan untuk mencari struktur tiga dimensi tersebut ialah *Protein Data Bank*. *Protein Data Bank* atau yang biasa disebut dengan PDB, didirikan pada tahun 1971 silam di *Brookhaven National Laboratory*. Hingga saat ini Protein Data Bank telah menampung lebih dari 81.000 struktur protein yang sebagian besarnya telah diolah melalui kristalografi sinar-X dan sebagian kecilnya diolah menggunakan spektroskopi NMR (Sliwoski, *et al.*, 2014).

### 2.15.2 PubChem

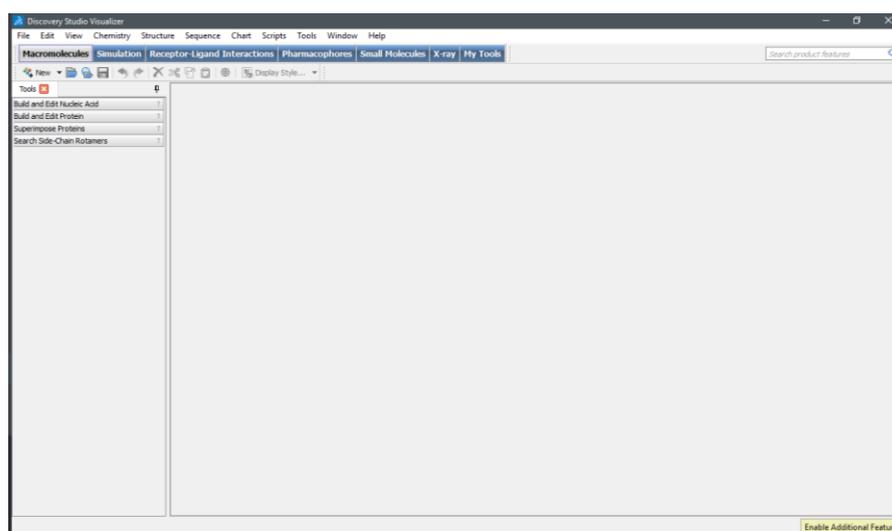
Bagian dari studi penambatan molekuler yang tidak kalah penting adalah struktur dari ligan atau molekul kecil yang akan dipasangkan dengan protein atau reseptor. Untuk mendapatkan struktur ligan, terdapat pusat data yang dapat diakses secara online contohnya seperti PubChem. PubChem merupakan suatu situs *online* penyedia dan pengelola segala informasi mengenai ilmu kimia. PubChem dikelola dan dikembangkan oleh *National Institute of Health* (NIH) Amerika Serikat, yang mana dalam situs ini terdapat kumpulan senyawa-senyawa yang dideskripsikan secara lengkap beserta aktivitas biologisnya yang berasal dari ratusan data terpercaya dan dapat diakses secara *free* tanpa biaya. Dengan lengkapnya informasi kimia mengenai suatu senyawa, serta akses kemudahan untuk mengunduhnya maka tak heran jika PubChem sangat sering dijadikan sebagai rujukan yang diikutsertakan dalam banyak penelitian terutama penelitian yang memanfaatkan teknologi komputer seperti studi penambatan molekuler contohnya (Kim, 2016).

## 2.16 Perangkat Lunak

### 2.16.1 Discovery Studio Visualizer

Salah satu perangkat lunak yang sangat berguna dalam proses penambatan molekuler adalah Discovery Studio. Perangkat lunak ini dapat digunakan dalam sistem terintegrasi yang mampu melakukan desain molekuler biologis meliputi sebagai pengelola, penganalisis, serta pengguna data dan informasi biologis-kimiawi. Sebagai tempat penyedia pemodelan, simulasi dan informatika, perangkat lunak Discovery Studio juga mampu menyatukan pemodelan dan visualisasi sehingga analisis dan prediksi sifat dari sistem kimia-biologi dapat terdeteksi secara baik (Accelrys, 2008).

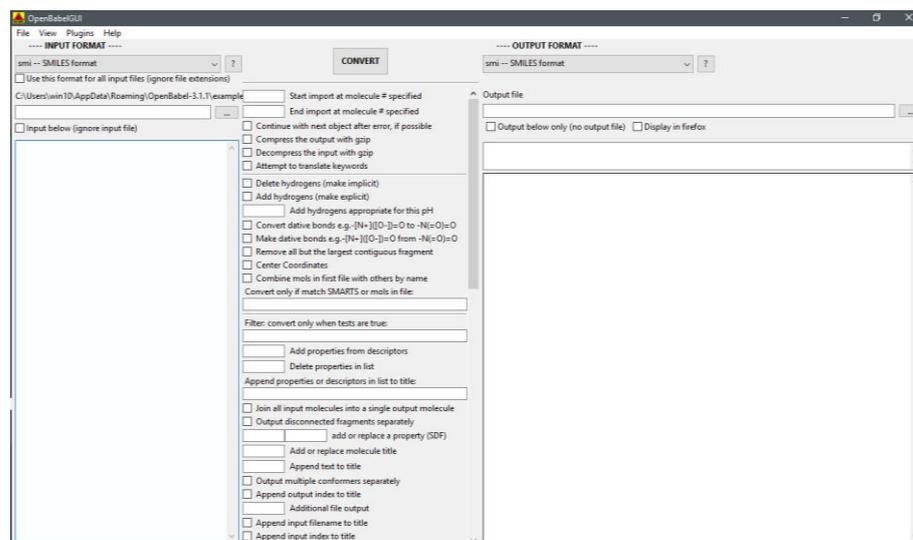
Selain mampu melakukan pemodelan dan visualisasi, perangkat lunak Discovery Studio juga memiliki kemampuan untuk melakukan pemeriksaan molekul besar dan kecil secara mudah, bahkan lebih dari itu, perangkat lunak ini mampu melakukan pemisahan antara makromolekul protein dengan residu serta molekul air dan ligan alami. Visualisasi dari hasil studi penambatan molekuler dilakukan oleh Discovery Studio Visualizer dengan menampilkan interaksi antara ligan dan reseptornya (Accelrys, 2008). Berikut merupakan tampilan perangkat lunak Discovery Studio Visualizer.



Gambar 2.16 Tampilan dari perangkat lunak Discovery Studio Visualizer

### 2.16.2 Open Babel

Open Babel merupakan *toolbox* yang berisikan banyak bahasa pemrograman untuk data kimiawi. Merupakan suatu perangkat lunak yang biasanya digunakan untuk mengkonversi suatu format ke format lainnya yang mana hal tersebut akan berguna dalam studi penambataan molekuler. Secara total, perangkat lunak ini mampu mengkonversi lebih dari 110 format. Selain mampu melakukan perubahan format, fungsi Open Babel sebagai *toolbox* juga sangat berguna dikarenakan dapat mewakili berbagai kebutuhan terkait kepustakaan data kimia dan molekuler seperti kimia organik, pendesainan obat, serta material kimia komputasi yang jenis keputusannya menggunakan algoritma kimiawi. Perangkat lunak Open Babel tersedia secara *free* berlisensi dengan pengunduhan melalui <http://openbabel.org> (O'Boyle, *et al.*, 2011). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak Open Babel.

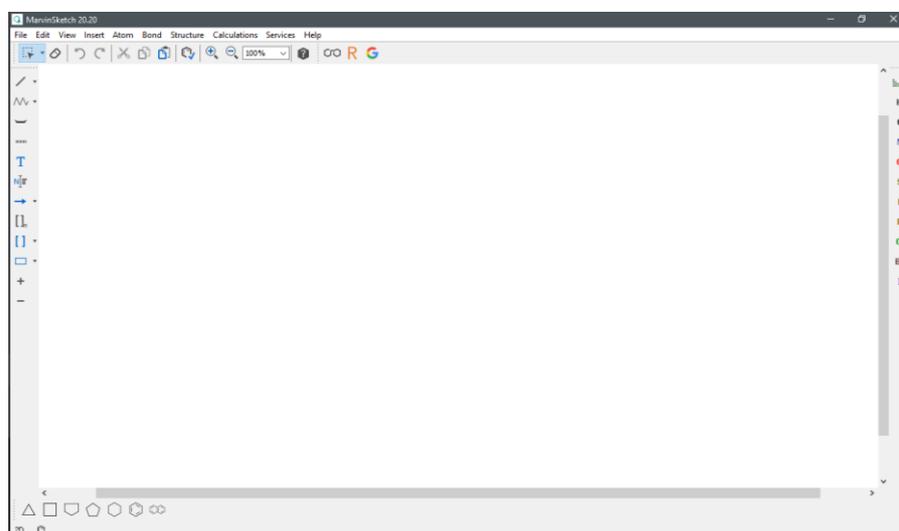


Gambar 2.17 Tampilan dari perangkat lunak Open Babel

### 2.16.3 Marvin Sketch

Marvin Sketch merupakan salah satu perangkat lunak yang tidak kalah penting dalam studi penambatan molekuler. Perangkat lunak ini mampu berperan sebagai editor dalam hal kimiawi yang meliputi fungsi

melakukan penggambaran struktur, serta mampu menjawab hasil dari suatu reaksi secara kimiawi. Perangkat lunak Marvin Sketch merupakan jenis perangkat lunak yang terus menambah fasilitas contohnya seperti fitur untuk melakukan pengeditan. Selain itu, secara khusus perangkat lunak Marvin Sketch ini jika dalam studi penambatan molekuler biasanya sering digunakan untuk melakukan analisis terkait aturan 5 *Lipinski's Rule*. Terlebih dari itu juga, perangkat lunak ini bahkan mampu melakukan preparasi pH dan memvisualisasi suatu bentuk tiga dimensi (ChemAxon, 2015). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak Marvin Sketch.



Gambar 2.18 Tampilan dari perangkat lunak Marvin Sketch

#### 2.16.4 SCFBio (*Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computation Biology*)

Selain menggunakan Marvin Sketch sebagai perangkat lunak offline yang dapat melakukan prediksi uji Lipinski. Pengujian aturan lipinski juga dapat dilakukan secara *online* melalui suatu situs yaitu SCFBio (*Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computation Biology*).

SCFBio (*Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computational Biology*) merupakan *website* yang dapat diakses tanpa bayaran. SCFBio merupakan alat bioinformatika dan biologi komputasi secara gratis dalam menentukan struktur tiga dimensi target protein, menciptakan molekul obat dengan afinitas serta sensitifitas yang tinggi terhadap target protein/DNA dengan toksisitas paling rendah. SCFBio menjalankan kemampuannya menggunakan metode ilmiah dengan algoritma yang sangat efisien, sehingga dapat menggabungkan prinsip-prinsip kimia dan biologi dengan teknologi informasi untuk analisis genom, prediksi protein struktur dan desain molekul obat pada protein target. Pada *website* ini <http://www.scfbio-iitd.res.in/> terdapat beberapa layanan yang membantu dalam pengerjaan komputasi, salah satunya yaitu terdapat *screening Lipinski rules of five* (Jayaram, 2004). Berikut merupakan tampilan dari situs SCFBio.

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>. The page content is as follows:

**Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computational Biology, IIT Delhi**  
**SCFBio**

**Lipinski Rule of Five**

Lipinski rule of 5 helps in distinguishing between drug like and non drug like molecules. It predicts high probability of success or failure due to drug likeness for molecules complying with 2 or more of the following rules

- Molecular mass less than 500 Dalton
- High lipophilicity (expressed as LogP less than 5)
- Less than 5 hydrogen bond donors
- Less than 10 hydrogen bond acceptors
- Molar refractivity should be between 40-130

These filters help in early preclinical development and could help avoid costly late-stage preclinical and clinical failures. To draw a chemical structure [Click here](#) and follow the instructions given.

**Step 1: Input Drug File.**

Input PDB file  No file chosen

**Step 2: Input pH Value**

pH Value  [Value ranges from 0.0 to 14.0]

**Step 3: Click on 'Submit' to submit your job**

**How to Use the Tool**

**OPTION 1:-**

- The input file should be in the following formats [`*.pdb`, `*.mol`, `*.mol2`, `*.xyz`, `*.sdf`, `*.smi`]
- The input file name should not contain whitespace(s).
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.
- If the results were not showing, please recheck you input file format and submit it again.

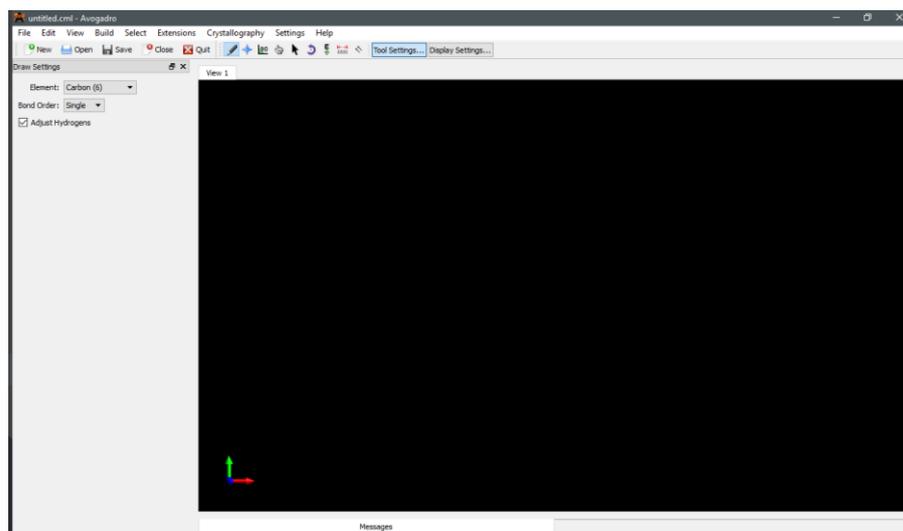
Gambar 2.19 Tampilan situs SCFBio

### 2.16.5 Avogadro

Avogadro merupakan salah satu perangkat lunak yang juga diperlukan dalam proses penambatan molekuler. Dalam studi penambatan molekuler biasanya Avogadro sendiri memiliki kemampuan untuk

melakukan pengoptimalan secara otomatis yang mana hal ini berguna untuk melakukan pemangkasan molekul beserta geometrinya secara konstan. Fasilitas ini biasanya digunakan dalam studi penambatan molekuler dengan nama minimisasi energi, yang mana teknik ini berfungsi untuk tetap menstabilkan konformasi suatu data kimiawi yang digunakan. sehingga digunakan sebagai perangkat lunak untuk melakukan minimisasi energi.

Selain untuk minimisasi energi, perangkat lunak ini menawarkan fungsinya yang mudah digunakan serta terintegrasi untuk pengunduhan database kimiawi seperti PubChem. Perangkat lunak Avogadro ini dapat diunduh secara *free* serta berlisensi melalui website <http://avogadro.openmolecules.net> (López, 2014). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak Avogadro.



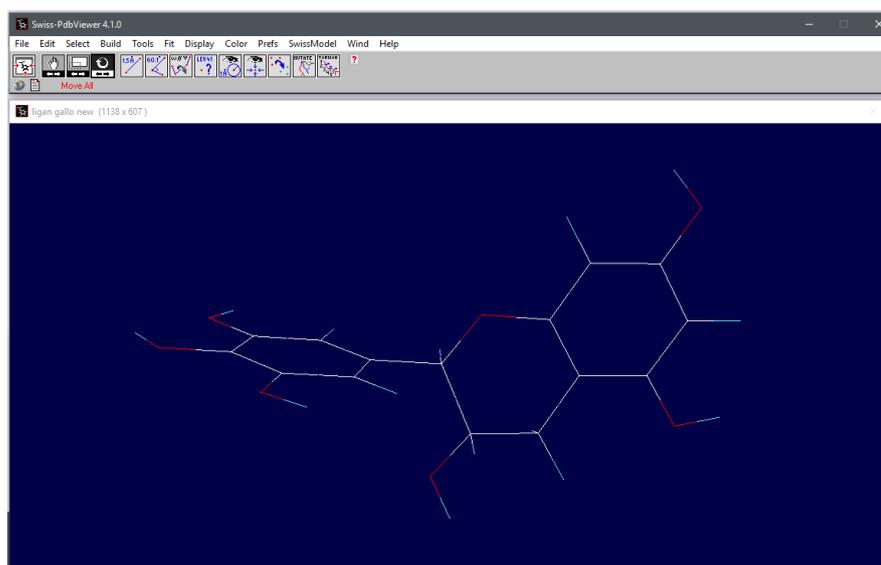
Gambar 2.20 Tampilan dari perangkat lunak Avogadro

### 2.16.6 Swiss PDB Viewer

Swiss PDB Viewer juga termasuk salah satu perangkat lunak yang penting dalam melakukan studi penambatan molekuler. Perangkat lunak ini mampu melakukan visualisasi struktur protein, terkhusus untuk

struktur protein yang didapatkan dari *website* Protein Data Bank. Selain untuk melakukan visualisasi, perangkat lunak ini juga mampu melakukan minimisasi energi terkhusus minimisasi energi protein yang akan digunakan sebagai pasangan ligan pada saat proses penambatan molekuler berlangsung. Setelah dapat melakukan minimisasi energi, perangkat lunak ini akan memvisualisasikan konformer yang telah diminimisasi sehingga pengguna aplikasi ini dapat melakukan analisis lebih lanjut melalui hasil yang divisualisasikan (Elmore, *et al.*, 2010).

Berikut akan disajikan tampilan dari perangkat lunak Swiss PDB Viewer. Dikarenakan aplikasi ini penyajiannya hanya tab menu jika tidak ada file yang dibuka, maka pada tampilan berikut akan disajikan tampilan perangkat lunak yang dimaksud pada saat sedang membuka suatu file.



Gambar 2.21 Tampilan dari perangkat lunak Swiss PDB Viewer

### 2.16.7 AutoDock4 dan AutoGrid4

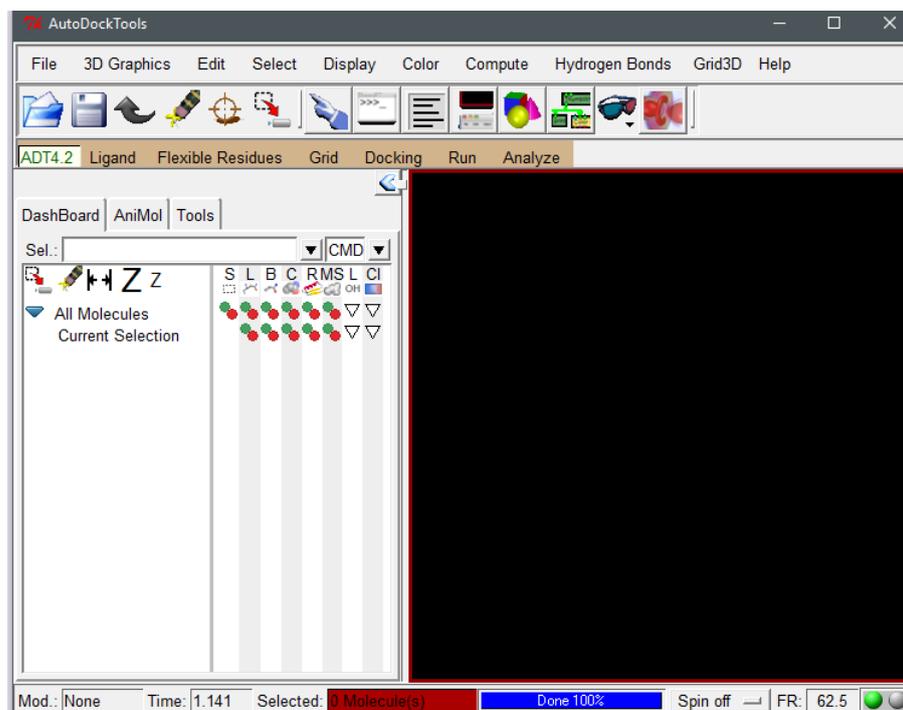
AutoDock merupakan suatu perangkat lunak yang dapat dimanfaatkan untuk melakukan studi penambatan molekuler. AutoDock merupakan alat *docking* otomatis yang dapat memprediksi bagaimana molekul

kecil (ligan) dapat berikatan pada target makromolekul dari struktur tiga dimensi (protein) yang telah disiapkan sebelumnya. Perangkat lunak ini banyak digunakan dalam proses penambatan molekuler karena mampu mengeksplorasi konformasi ligan dengan beberapa pemrograman yaitu *Monte Carlo Simulated Annealing* (SA) dan *Genetic Algorithm* (GA) atau *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA). Tetapi yang paling efisien untuk digunakan adalah autodock dengan bahasa pemrograman *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA), karena mampu menemukan posisi pengikatan ligan dan protein berdasar pada medan gaya dari energi bebas yang ada. Untuk AutoDock4 sendiri menggunakan bahasa pemrograman *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dengan simulasi penambatannya menggunakan 100 run (Naga Madhavalatha & Rama Mohan Babu, 2019).

Kemudian, perangkat lunak AutoDock ini dalam proses memasang ligan kepada sisi pengikatan protein (reseptor) pasangannya menggunakan peta grid yang telah dihitung sebelumnya serta menggunakan struktur protein yang statis dalam proses penambatan molekuler. Sisi pengikatan dalam *docking* disebut juga sebagai *binding site*, yang mana ini merupakan tempat sisi aktif dari makromolekul yang memungkinkan terjadinya suatu interaksi dengan ligan yang dipasangkan. Sedangkan peta grid dalam *docking* biasanya disebut dengan *grid box*, yang mana hal ini merupakan ruang dari sisi aktif makromolekul. Biasanya bentuknya berbentuk kubus dengan ukuran dan posisi yang dapat diatur sesuai ukuran ligan untuk suatu penambatan. Ukuran dan posisi dari *grid box* ini ditampilkan menggunakan koordinat x, y dan z dengan aturan spasi (jarak) tertentu (Yanuar, 2012).

Perangkat lunak autodock sendiri memiliki beberapa jenis yaitu AutoDock 3, AutoDock 4 dan AutoDock Vina. AutoDock 3 tidak disarankan karena kemampuannya yang hanya berhasil melakukan

*docking* separuh langkah saja. Sedangkan AutoDock 4 merupakan jenis AutoDock yang disarankan karena mampu menghasilkan fleksibilitas terbatas dari reseptor sehingga energi bebas dari pengikatan ligan dan protein dapat diprediksi melalui medan gaya energi bebas semi empiris. Selanjutnya, AutoDock vina merupakan model terbaru yang dikeluarkan, tentunya memiliki kelebihan yang sangat unggul dibanding dua jenis autodock sebelumnya yaitu dapat memberikan hasil yang lebih akurat dan cepat dengan model yang sangat canggih (Naga Madhavalatha & Rama Mohan Babu, 2019). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak AutoDock Tools yang di dalam aplikasinya mampu menjalankan program AutoDock4 dan AutoGrid4.



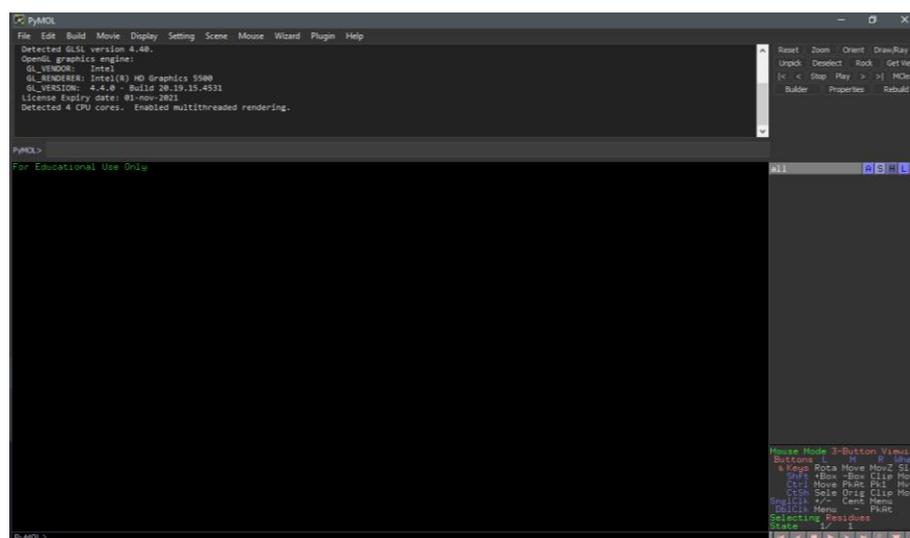
Gambar 2. 22 Tampilan dari perangkat lunak AutoDock Tools

### 2.16.8 PyMol

Salah satu perangkat lunak yang juga berguna dalam studi penambatan molekuler adalah PyMol. Dengan budget yang minimal, perangkat lunak ini dapat melakukan visualisasi hasil penambatan secara

molekuler. Dalam melakukan visualisasi, perangkat lunak ini memiliki kemampuan desain grafis yang baik sehingga visualisasi gambar yang dihasilkan pun memiliki kualitas yang tinggi. Tidak hanya visualisasi berupa gambar, perangkat lunak ini juga mampu menghasilkan visualisasi berbentuk animasi video (Yanuar, 2012).

Perangkat lunak PyMol juga memiliki kemampuan untuk visualisasi gambar tiga dimensi molekul kecil maupun besar dengan kualitas yang sangat baik. Perangkat lunak ini menjalankan programnya dengan bahasa pemrograman *Python*, yang mana hal itu ditunjukkan dengan kata Py di awal nama perangkat lunak ini (Yanuar, 2012). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak PyMol.

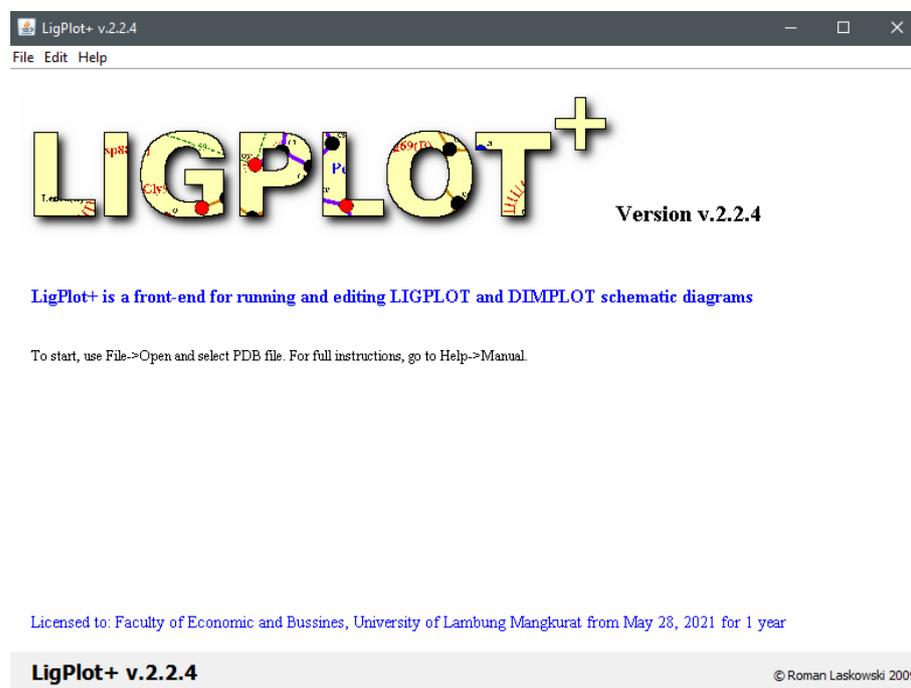


Gambar 2.23 Tampilan dari perangkat lunak PyMol

### 2.16.9 LigPlot

LigPlot merupakan salah satu perangkat lunak yang dapat mempresentasikan skematis 2D dari suatu kompleks protein dan ligan secara otomatis. Dalam presentasi skematis tersebut, perangkat lunak LigPlot menampilkan informasi sederhana dari interaksi antarmolekul diantara kompleks protein dan ligan, diantaranya adalah ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan aksesibilitas atom. Interaksi yang

ditunjukkan oleh LigPlot untuk ikatan hidrogen berupa adanya garis putus-putus antara atom yang terlibat serta setiap residu dari ikatan hidrogen tersebut akan ditampilkan secara lengkap. Berbeda halnya dengan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik ditunjukkan perangkat lunak LigPlot dengan menampilkan bentuk busur merah dari setiap residu yang terlibat disertai dengan jari-jari yang memancar ke arah suatu atom ligan yang ikut berinteraksi dan begitu juga sebaliknya, atom dari suatu ligan yang juga berinteraksi tersebut ditandai dengan adanya jari-jari ke arah suatu residu protein. Terakhir untuk aksesibilitas suatu atom digambarkan dengan suatu warna yang mendefinisikan aksesibilitasnya terhadap suatu pelarut. Secara keseluruhan, perangkat lunak LigPlot memberikan informasi secara skematis dari interaksi non-kovalen antara kompleks protein dan ligan (Wallace, 1995). Berikut merupakan tampilan dari perangkat lunak LigPlot.



Gambar 2.24 Tampilan dari perangkat lunak LigPlot

### 2.16.10 PkCSM

Penemuan obat sangat berkembang pesat dan menghasilkan berbagai jenis aktivitas yang bagus. Namun terdapat beberapa aspek penting lainnya yang juga harus diteliti seperti keamanan dan farmakokinetik suatu obat yang mana hal tersebut berguna untuk meminimalisir kegagalan farmakokinetik dan toksisitas suatu kandidat obat baru (Pires, *et al.*, 2015).

Beberapa parameter farmakokinetik sendiri berupa absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi atau yang biasa dikenal dengan ADME. Parameter-parameter ini sangat penting untuk diketahui dari suatu calon obat yang akan diteliti lebih lanjut nantinya. Selain ADME, toksisitas suatu calon obat juga tidak kalah penting untuk dilihat lebih dalam, karena hal ini akan berkaitan dengan keamanan suatu obat (Noviani & Nurilawati, 2017).

Parameter yang pertama yaitu absorpsi, merupakan suatu parameter yang terdefiniskan sebagai proses masuknya suatu obat yang telah diberikan dari tempat pemberian menuju sirkulasi plasma darah. Seperti yang telah diketahui, proses absorpsi hanya akan berlangsung pada obat yang diberikan melalui rute selain injeksi intravena, yaitu seperti rute oral, transdermal dan lainnya. Secara seluler, obat akan diabsorpsi oleh tubuh melalui beberapa mekanisme yaitu transport aktif dan transport pasif. Transport aktif akan memberikan pergerakan pada obat dari tempat yang konsentrasinya lebih rendah menuju tempat yang konsentrasinya lebih tinggi. Sehingga transport aktif akan memerlukan energi yang lebih banyak dalam melakukan proses absorpsi. Berbeda dari transport aktif, transport pasif akan membawa obat dengan cara berdifusi yaitu berpindah dari suatu tempat yang konsentrasinya tinggi menuju tempat yang konsentrasinya lebih rendah. Sehingga dalam melakukan prosesnya, transport pasif ini tidak memerlukan energi (Noviani & Nurilawati, 2017).

Parameter berikutnya merupakan distribusi. Distribusi suatu obat merupakan proses yang akan mengantarkan obat yang telah diterima sirkulasi sistemik menuju jaringan dan cairan tubuh lainnya. Dalam melakukan prosesnya, distribusi harus dipengaruhi beberapa faktor. Yaitu diharuskan memiliki aliran darah sebagai alat utama dalam melakukan perjalanan obat dalam distribusi. Kemudian juga diharuskan memiliki permeabilitas terhadap kapiler yang baik. Serta harus dapat memiliki sifat yang rendah berikatan dengan protein agar distribusi obat menjadi lebih bebas dan lancar (Noviani & Nurilawati, 2017).

Selanjutnya ialah parameter metabolisme. Parameter ini disebut juga sebagai biotransformasi, yaitu suatu proses yang mampu mengubah sifat obat, baik yang belum aktif menjadi aktif, ataupun mengubah yang non polar menjadi polar agar mudah dieksresikan oleh tubuh. Proses parameter metabolisme ini kebanyakan berlangsung di hati, meskipun tidak semua dikarenakan ada juga yang sebagian kecil melakukan metabolisme paru-paru, darah, otak dan lainnya (Noviani & Nurilawati, 2017).

Parameter terakhir dalam proses farmakokinetik adalah ekskresi. Ekskresi merupakan proses pembuangan atau eliminasi obat yang telah dikonsumsi sebelumnya dari dalam tubuh. Sebagian besar proses ini berlangsung pada ginjal melalui urin sebagai bentuk nyata hasil prosesnya. Namun sebagian kecil, terdapat juga prosesnya pada paru-paru, eksokrin (keringat, ludah, dan payudara) serta kulit. Proses ekskresi akan mengeluarkan obat ataupun metabolitnya dalam keadaan polar, sehingga harus benar-benar dilakukan metabolisme yang baik terlebih dahulu agar obat dapat dikeluarkan (Noviani & Nurilawati, 2017).

Selain empat parameter farmakokinetik, terdapat satu parameter lain yang tidak kalah penting, yaitu toksisitas. Berasal dari suku katanya, toksisitas berarti menunjukkan suatu penilaian mengenai sifat suatu obat, apakah akan menimbulkan efek toksik atau efek beracun atau tidak. Dalam melakukan pengkonsumsian obat-obatan, tentu saja mutunya harus selalu terjaga dan terjamin. Salah satunya seperti yang telah dijelaskan, yaitu terlepas dari kadar toksik (Noviani & Nurilawati, 2017).

Serangkaian hal tersebut dapat dilakukan prediksi cepat menggunakan situs *Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures* (pkCSM) yang menawarkan prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (Pires, *et al.*, 2015). Berikut merupakan tampilan dari halaman *online* pkCSM.

The screenshot displays the pkCSM web application interface. At the top, a navigation bar contains the site name 'pkCSM' and various utility links. The main heading is 'Pharmacokinetic properties'. Below this, a flowchart illustrates the process from 'Input Molecules' through 'Calculate All-Pair Shortest Paths' and 'ADMET Train, test Predict' to 'Calculate Properties'. A 'Run example' button is positioned below the flowchart. A yellow 'Disclaimer' box states that no molecule information is retained. The interface is divided into two main steps: 'Step 1: Please provide a set of molecules (SMILES format)', which offers two input methods (file upload or string input), and 'Step 2: Please choose the prediction mode'.

Gambar 2.25 Tampilan situs pkCSM