

## BAB II

### LANDASAN TEORI

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Tanaman Mengkudu (*Morinda citrifolia*)

Tumbuhan mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah salah satu tumbuhan yang biasa digunakan sebagai obat. Mengkudu adalah salah satu tanaman multifungsi. Semua bagian tanaman mengkudu mengandung bahan kimia dan nutrisi yang bermanfaat bagi kesehatan. Secara tradisional, tanaman mengkudu telah digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit (hasri *et al.*, 2018).

a. Klasifikasi mengkudu menurut Sumbamurty dalam (Nirawati, 2016).

Kingdom : Plantae  
Filum : Magnoliophyta  
Class : Magnoliopsida  
Subclass : Asteridae  
Ordo : Rubiales  
Famili : Rubiaceae  
Genus : *Morinda*  
Spesies : *Morinda citrifolia*

Ukuran panjang daun 20 - 40 cm dan ukuran lebar daun tumbuhan mengkudu 7 - 15 cm bunganya berbentuk bunga bongkol yang kecil - kecil dan berwarna putih. Buahnya berwarna

hijau mengkilap dan berbentuk buni dan berbentuk lonjong dengan adanya variasi trotol- trotol. Bijinya banyak terdapat dalam daging buah dengan ukuran yang kecil-kecil. Tanaman mengkudu dapat hidup di dataran rendah sampai pada ketinggian 1500 m diatas permukaan laut. Pada umumnya tumbuhan mengkudu merupakan tumbuhan yang berkembang biak secara liar di hutan-hutan bahkan banyak di pinggiran kebun rumah (Waluyo, 2020).

b. Kandungan Senyawa

Senyawa obat yang berasal dari tanaman dibagi menjadi 3 kelas biokimia utama: alkaloid (vinblastin, vincristin, pilocarpin, berberin, kafein, piperin, dll), flavonoid (quercetin, kaempferol, chrysin, naringenin, genistein, rutin, dll) dan terpenoid (artemisin, taxol, digitoksin, azadarachtin, camfor, limonen, dll) (Takshak, 2018).

Daun mengkudu merupakan bagian tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Kandungan senyawa dalam daun mengkudu yaitu scopoletin (Setyani *et al.*, 2019). Adapun senyawa lain yang terkandung dalam daun mengkudu yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tannin. Ekstrak daun mengkudu juga memiliki kandungan senyawa epikatekin (Wan Osman *et al.*, 2019). Senyawa rutin dan triterpenoid juga terkandung dalam ekstrak daun mengkudu (Ly *et al.*, 2020).

Buah maupun daun dari tanaman mengkudu mengandung saponin dan beberapa golongan senyawa seperti minyak atsiri,

alkaloid, saponin, flavonoid, steroid, tanin, serta fenol. Disamping asam askorbat, scolopetin, serotonin, damnacanthal, resin, glikosida, eugenol dan proxeronin (Technology, 2017).

Bagian tanaman mengkudu seperti batang, kulit kayu, akar, daun dan buah digunakan secara tradisional. Bagian tanaman ini terutama buahnya dilaporkan memiliki kandungan senyawa alkaloid (xeronin), polisakarida (asam glukoronat, glikosida), dan skopolin (Norma Ayunda *et al.*, 2020).

Ekstrak daun mengkudu memiliki aktivitas antioksidan dengan IC<sub>50</sub> 133,99 µg/mL menggunakan metode DPPH dan antiinflamasi dengan IC<sub>50</sub> 70,21 µg/mL. Ekstrak daun mengkudu juga memiliki aktifitas bakterisidal terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus* dengan nilai MIC masing-masing 6,25, 6,25 dan 25 mg/mL. Selain itu ekstrak daun mengkudu dilaporkan memiliki aktivitas penyembuhan luka pada konsentrasi 1% (Ly *et al.*, 2020).

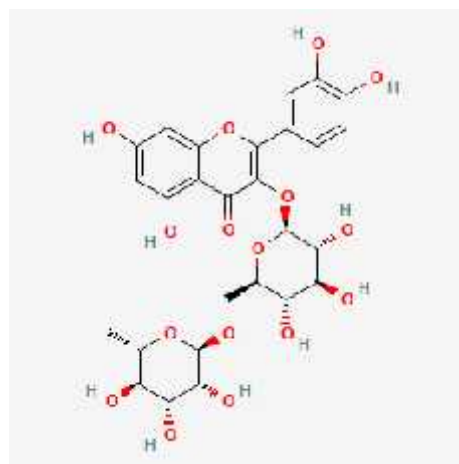
Dalam penelitian (Abnaz, Zahra Dzakhirah & Jutti Levita, 2018) senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman mengkudu adalah sebagai berikut :

- 1) Alkaloid (xeronin) : mengaktifkan protein dan enzim seperti pro-collagenase dan enzim protoase yang dapat membantu menyembuhkan jaringan yang rusak.
- 2) Antrakuinon : dapat dimanfaatkan sebagai antiseptik dan

antibakteri.

- 3) Scopoletin : melebarkan pembuluh darah, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, analgesik, penghambat histamin dan modulator serotonin. Scopoletin dapat bermanfaat sebagai antimikroba dan bermanfaat sebagai antihipertensi.
- 4) Polisakarida (galaktosa, arabinosa, rhamnosa, asam glukuronat) : dapat dimanfaatkan sebagai imunostimulan, imunomodulator, antitumor dan mungkin memainkan peran dalam manfaat melawan kanker.
- 5) 1-metoksi-2-formil-3-hidroksi antrakuinon (dari akar) : dapat dimanfaatkan sebagai antivirus.
- 6) Vitamin A dan C, karoten, kalium : dapat dimanfaatkan sebagai penangkal radikal bebas.
- 7) Alizarin, acubin, L-asperuloside : dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri .

## 2. Rutin



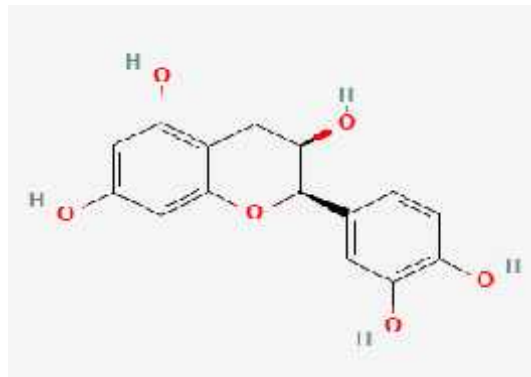
Gambar 2. 1 Rutin

Struktur kimia Rutin (*PubChem CID: 5280805*), glikosida flavanol dengan nama *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one, rumus molekul  $C_{27}H_{30}O_{16}$ , dan berat molekul 610,51g/mol. Rutin yang merupakan turunan flavonol dari quercetin, sangat berlimpah dalam sumber alami, dan terkandung dalam sebagian besar makanan manusia. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi dengan rutin dalam model praklinis penyakit metabolik dapat secara efektif memperbaiki peradangan melalui penurunan jalur sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2, dan IL-1 (E.Mazibuko-Mbejea, 2022).

Rutin adalah flavonoid yang telah terbukti memiliki kemampuan melawan *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, dan bakteri lainnya, aktivitas antiinflamasi melalui beberapa sinyal sebagai COX-2, iNOS, p38 MAP kinase, JNK, menghambat sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, IL-31, IL-32, dan interferon ( $\gamma$ ) (Ganeshpurkar & Saluja, 2017).

### 3. Epicatechin

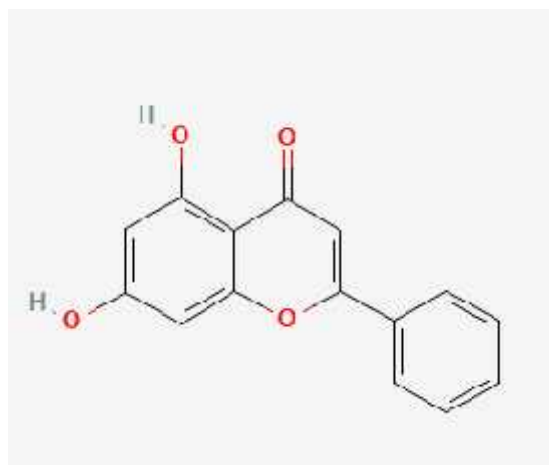
Epicatechin mempunyai sifat fisikokimia terdiri dari dua cincin aromatik dan satu cincin heterosiklik yang mengandung oksigen (Qu *et al.*, 2021).



Gambar 2. 2 *Epicatechin*

Epicatechin adalah flavanol yang mudah diperoleh melalui makanan dan terdapat dalam teh, kakao, sayuran, buah-buahan dan sereal. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa epicatechin dapat melindungi kesehatan manusia dan menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang menonjol. Interleukin (IL)-1b adalah faktor pemicu inti dalam jalur inflamasi dan dapat dimodulasi melalui pengobatan dengan epicatechin. Epicatechin memainkan peranan antiinflamasi dengan menghambat ekspresi gen TNF- $\alpha$ , IL-1 dan COX-2 pada sel Huh-7 (Lin *et al.*, 2013).

#### 4. Chrysin



Gambar 2. 3 Chrysin

Nama IUPAC : 5, 7-dihidroksi-2-fenil-4H-krom 4-1 dan 5, 7-dihidroksiflavin.

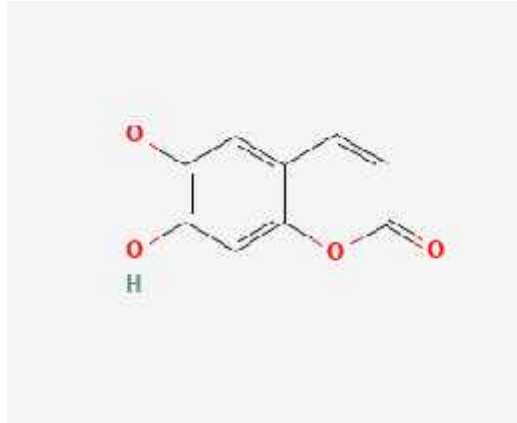
Chrysin adalah fitokimia yang termasuk dalam kelas flavonoid berdasarkan struktur kimianya. Chrysin banyak terkandung dalam propolis, madu, markisa, jamur dan sumber tanaman lainnya.

Secara struktural, chrysin mempunyai dua cincin benzen (A dan B) dan satu oksigen yang mengandung cincin heterosiklik. Berdasarkan klasifikasi struktural, chrysin termasuk dalam kelas flavon, dimana Chrysin memiliki 2-3 karbon terikat ganda dengan gugus karbonil yang melekat pada karbon ke-4, sementara tidak memiliki gugus hidroksil 3-karbon.

Chrysin juga digunakan untuk tujuan farmakologis, diantaranya dalam pengobatan berbagai penyakit degeneratif, fungsi sitotoksik, dan antiinflamasi. Mekanisme chrysin sebagai antiinflamasi adalah dengan memainkan peran penting untuk mengurangi peradangan sistem kekebalan tubuh untuk mengurangi kerusakan yang dihasilkan melalui makrofag, neutrofil, dan respon imun inflamasi lainnya.

Chrysin merupakan salah satu agen penghambat yang efektif terhadap NF-KB dan gamma reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPAR) yang memainkan peranan penting dalam menurunkan regulasi proinflamasi enzim yaitu COX-2, myeloperoksidase (MPO), sintase oksida nitrit terinduksi (iNOS), prostanoide dan fosfolipase A2 (Naz *et al.*, 2019).

## 5. Scopoletin



Gambar 2. 4 Scopoletin

Scopoletin yang juga dikenal sebagai pigmen 7-hydroxy-6-methoxychromen-2-one adalah kelompok kumarin sederhana yang berasal dari 1,2-benzopyrones yang ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, disintesis dari jalur fenilpropanoid (Gnonlonfin *et al.*, 2012).

Scopoletin memiliki beberapa sinonim diantaranya *Gelseminic acid*, *Chrysotropic acid*, *Scopoletine*, *6-Methylesculetin*, *Murrayetin*, and *Scopoletol*, *Escopoletin*, *Methylesculetin*, *6-O-Methylesculetin*, *Esculetin-6-methyl ether*, *7-Hydroxy-5-methoxycoumarin*, *6-Methoxyumbelliferone* (Kang *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian, scopoletin memiliki titik leleh 202-204°C, memiliki rumus kimia C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, dengan berat molekul 192,17 g/mol, titik didih 413,5°C, dan titik nyala 172,4°C, berbentuk bubuk amorf kuning muda (Sichaem *et al.*, 2020). Scopoletin memiliki aktivitas farmakologi dengan memberikan aktivitas signifikan pada oksidasi LDL (IC<sub>50</sub>=10.2µM) dan memberikan efek anti-inflamasi vaskular pada sel endotel manusia EA.hy926 yang diaktifkan oleh TNF-α (Kang *et al.*, 2020).



(Wan Osman *et al.*, 2019) telah melaporkan bahwa daun dari *Morinda citrifolia* digunakan sebagai sayuran, salad, atau suplemen makanan karena mengandung antioksidan, antiinflamasi, anti kolagenase, anti kanker, immunosimulan, fitoestrogenik, dan analgesik. Ekstrak daunnya mengandung terutama skopoletin (*coumarin*) dan epicatechin (flavonoid). Scopoletin adalah kumarin utama yang ada pada *M. citrifolia*. Saat ini diketahui bahwa scopoletin memiliki analgesik sifat dan kemampuan untuk mengontrol kadar serotonin dalam tubuh.

Berdasarkan penelitian (Muenmuang *et al.*, 2017), kandungan senyawa skopoletin tertinggi diperoleh pada ekstrak metanol, kemudian ekstrak etanol dan tidak ada skopoletin pada ekstrak n-heksan.

## **6. Reseptor Antiinflamasi COX-2**

### **a. Inflamasi**

Inflamasi merupakan suatu respon terhadap cedera jaringan yang melibatkan proses fisiologis berupa aktivasi enzim siklooksigenase (*COX*) yang memiliki dua isoform yaitu enzim siklooksigenase-1 (*COX-1*) dan siklooksigenase-2 (*COX-2*)(Sudewa & Budiarta, 2017).

Secara umum, peradangan adalah respon sistem kekebalan tubuh terhadap adanya iritan. Iritan ini bisa berupa patogen seperti bakteri, virus, dan jamur. Iritan yang lain juga dapat disebabkan oleh cedera eksternal seperti goresan atau kerusakan akibat benda asing serta efek bahan kimia atau radiasi (Chen *et al.*, 2018).

Terdapat dua jenis peradangan atau inflamasi, yaitu akut dan

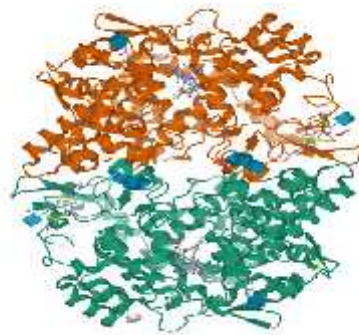
kronis. Inflamasi yang umum dikenal masyarakat adalah inflamasi akut. Secara fisik, inflamasi akut ditandai dengan kemerahan, demam, bengkak, dan nyeri di sekitar jaringan dan persendian yang menjadi tempat terjadinya inflamasi berlangsung sebagai respons tubuh, seperti saat seseorang terjatuh. Ketika tubuh terluka, sistem kekebalan tubuh akan melepaskan sel darah putih untuk mengelilingi dan melindungi area tersebut. Sebaliknya, ketika peradangan menjadi terlalu parah dan bertahan untuk waktu yang lama, sistem kekebalan tubuh akan terus memompa sel darah putih dan pembawa pesan kimiawi yang memperpanjang proses tersebut, yang dikenal sebagai peradangan kronis. Ketika ini terjadi, sel darah putih mungkin akhirnya menyerang jaringan dan organ sehat di dekatnya. Misalnya, jika penderita memiliki kelebihan berat badan dan sel lemak visceral (jenis lemak dalam yang mengelilingi organ) yang berlebih, sistem kekebalan mungkin melihat sel tersebut sebagai ancaman dan menyerangnya dengan sel darah putih. Semakin lama kelebihan berat badan berlangsung, semakin lama tubuh mengalami inflamasi. Penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan kronis dikaitkan dengan penyakit jantung, diabetes, kanker, radang sendi, dan penyakit usus seperti penyakit *Crohn* dan kolitis ulserativa (Health, 2020).

Peradangan akut terjadi dalam beberapa menit atau jam, biasanya sembuh dalam beberapa hari, memiliki tanda dan gejala klasik, dan memiliki infiltrat seluler yang terutama terdiri dari neutrofil. Eritema

yang terlihat pada peradangan akut terjadi akibat peningkatan aliran darah ke area yang terkena akibat adanya vasodilatasi. Peradangan kronis memiliki onset hari yang lambat, durasi bertahun-tahun, tanda dan gejala klasik yang kurang menonjol, dan infiltrat seluler terutama terdiri dari monosit/makrofag dan limfosit. Paparan kronis seperti bahan kimia beracun dan agen lingkungan seperti asap rokok dapat menyebabkan peradangan kronis yang sesuai dengan macam iritan yang telah disampaikan (Burns, 2021).

Mekanisme terjadinya inflamasi diawali dengan adanya stimulus yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan sel, maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolipid yang diantaranya adalah asam arakhidonat. Setelah asam arakhidonat bebas akan diaktifkan oleh beberapa enzim, diantaranya siklooksigenase dan lipooksigenase. Prostaglandin dan leukotrien bertanggungjawab terhadap gejala-gejala peradangan (Katzung, 2006).

b. COX-2



*Gambar 2. 5 Enzim COX-2*

Enzim siklooksigenase (COX) adalah suatu enzim yang mengkatalisis sintesis prostaglandin dan asam arakhidonat. Enzim ini memiliki dwi-fungsi yang berperan mengkatalisis dua tahap penting dalam pembentukan prostanoïd, yaitu siklooksigenasi dan peroksidasi. Tahap siklooksigenasi merupakan tahap dimana COX melakukan proses siklisasi dan penambahan dua molekul oksigen terhadap asam arakidonat untuk membentuk Prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>). Sedangkan tahap peroksidasi merupakan tahap reduksi terhadap PGG<sub>2</sub> menjadi senyawa endoperoksida yang tidak stabil yang disebut Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) (Sinardja, 2016).

Terdapat dua isoform utama dari enzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Meskipun kedua enzim menjalankan reaksi katalisis yang sama, namun terdapat perbedaan dalam ekspresi, fungsi dan betuknya. COX-1 mengatur berjalannya fungsi-fungsi fisiologis seperti perlindungan terhadap mukosa lambung, agregasi platelet, dan pengaturan fungsi ginjal. Sedangkan COX-2 hanya diekspresikan bila ada rangsangan inflamasi saja. COX-2 hampir tidak terdeteksi dalam manusia yang sehat, ekspresinya dengan cepat diinduksi oleh sel inflamasi dalam menganggapi rangsangan pro-inflamasi seperti sitokin, *growth factors*, *tumor promoting agents*, dan bakteri endotoksin. Prostaglandin yang diproduksi oleh COX-2 memiliki peran utama dalam reaksi inflamasi

dan bertanggung jawab untuk gejala karakteristik inflamasi (kemerahan, nyeri, edema, demam dan kehilangan fungsi) (Sinardja, 2016).

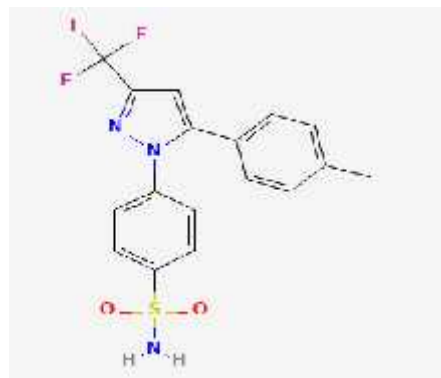
## 7. Obat Antiinflamasi

Obat antiinflamasi sintetik merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan sering digunakan tanpa resep dokter terdiri atas obat antiinflamasi steroid (AIS) dan antiinflamasi nonsteroid (AINS). Masalah serius yang timbul pada penggunaan obat AINS yaitu umumnya terjadi efek samping dalam penggunaan jangka panjang. Obat AINS berpotensi menyebabkan efek samping pada tiga sistem organ yaitu saluran cerna, ginjal, dan hati.

Adapun efek samping yang paling sering dijumpai adalah kecenderungan menginduksi ulser lambung atau usus yang suatu keadaan dapat disertai anemia akibat pendarahan yang terjadi pada saluran cerna (Goodman, 2007). Efek samping lainnya yaitu urtikaria, mual muntah, dan dapat menurunkan aliran darah ginjal total yang menyebabkan vasokonstriksi renal akut sehingga menyebabkan turunnya fungsi ginjal (Nugroho, 2012).

Obat antiinflamasi yang merupakan COX-2 spesifik *inhibitor* ialah Celecoxib. Celecoxib adalah penghambat selektif COX-2 yang pertama dan sudah tersedia sejak 1998. Tidak seperti kebanyakan NSAID, yang menghambat kedua jenis COX-1 dan COX-2, celecoxib adalah *inhibitor* nonkompetitif selektif enzim COX-2. Penghambatan enzim ini mengurangi sintesis metabolit yang meliputi prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>),

prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), tromboksan (TXA<sub>2</sub>), prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), dan prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>). Penghambatan yang dihasilkan dari mediator ini mengarah pada pengurangan rasa sakit dan peradangan. Dengan menghambat sintesis prostaglandin, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) menyebabkan kerusakan mukosa, ulserasi dan komplikasi ulkus di seluruh saluran pencernaan. Celecoxib menimbulkan lebih sedikit risiko ulserasi daripada NSAID lainnya, karena efeknya yang menurun pada sintesis prostaglandin mukosa lambung jika dibandingkan dengan plasebo (Kim *et al.*, 2016).



Gambar 2. 6 Celecoxib

## 8. *Molecular Docking*

### a. Penambatan molekular (*Molecular Docking*)

Merupakan metode komputasi untuk meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan reseptor yang menjadi targetnya sehingga dapat diprediksikan bagaimana hubungannya antara molekul ligan dengan reseptor tersebut sebelum diujikan. Tujuan penambatan yaitu untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas energi ikatan.

Metode komputasi yang digunakan dalam memprediksi pengikatan suatu molekul calon obat dengan target proteinnya, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul calon obat serta melihat geometri tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif protein yaitu penambatan molekul. Oleh karena itu, penambatan molekuler sangat berperan penting dalam hal desain obat rasional (Pratama *et al.*, 2017).

Sumber Informasi *Database*:

### 1) *PubChem*

*PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah gudang publik untuk informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologis mereka. Sejak diluncurkan pada tahun 2004 sebagai komponen dari Inisiatif Peta Jalan Perpustakaan Molekuler dari Institut Kesehatan Nasional AS (NIH), *PubChem* telah berkembang pesat menjadi sumber informasi kimia utama yang melayani komunitas ilmiah di banyak bidang seperti sebagai kimiawi, biologi kimia, kimia obat dan penemuan obat. *PubChem* berisi salah satu kumpulan terbesar informasi kimiawi yang tersedia untuk umum. *PubChem* memiliki lebih dari 157 juta bahan kimia yang disediakan oleh deposit deskripsi zat, 60 juta struktur kimia unik dan 1 juta deskripsi uji biologis, meliputi sekitar 10 ribu urutan target protein unik. *PubChem* mengatur sejumlah besar data ini menjadi tiga *database*

yang saling terkait: *Substance*, *Compound*, dan *BioAssay* (Kim *et al.*, 2016).

## 2) *Protein Data Bank (PDB)*

*Protein Data Bank (RCSB PDB, <http://www.rcsb.org>)* menyediakan akses ke struktur 3D dari makromolekul biologis seperti protein dan asam nukleat serta merupakan salah satu sumber daya terkemuka dalam biologi dan biomedis di seluruh dunia. Molekul-molekul tersebut adalah molekul yang ditemukan pada semua organisme termasuk manusia, bakteri, hewan dan tanaman. PDB mengembangkan deposisi, anotasi, kueri, alat analisis dan visualisasi, dan sumber daya pendidikan dengan menggunakan arsip PDB. Arsip PDB adalah satu-satunya *repository global* dari koordinat atom 3D (Rose *et al.*, 2015).

## 3) *PyRx-Vina*

*PyRx* adalah perangkat lunak penyaringan virtual untuk penemuan obat secara komputasi. *Molecular docking* adalah prosedur komputasi yang mencoba memprediksi nonkovalen pengikatan makromolekul atau, lebih sering, dari makromolekul (reseptor) dan makromolekul kecil molekul (ligan) secara efisien, dimulai dengan struktur tak terikatnya, struktur diperoleh dari simulasi MD, atau pemodelan homologi, dll. Tujuannya adalah untuk memprediksi batasan konformasi dan afinitas pengikatan. Prediksi pengikatan molekul kecil ke protein sangat penting secara praktis karena



digunakan untuk menyaring perpustakaan virtual molekul mirip obat untuk mendapatkan petunjuk untuk pengembangan obat lebih lanjut.

Pada *Pyrx* terdapat dua fitur untuk melakukan penambatan molekuler yaitu *AutoDock 4* dan *AutoDock Vina*. *AutoDock Vina* merupakan program baru yang disajikan untuk penambatan molekuler dan skrining virtual. *AutoDock Vina* mencapai kecepatan sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan perangkat lunak penambatan molekuler yang sebelumnya dikembangkan yaitu *AutoDock 4*. *AutoDock Vina* juga secara signifikan meningkatkan akurasi prediksi mode binding. Percepatan lebih lanjut dicapai dari paralelisme, oleh menggunakan *multithreading* pada mesin *multi-core*. *AutoDock Vina* secara otomatis menghitung *grid* memetakan dan mengelompokkan hasilnya dengan cara yang transparan bagi pengguna (Trott & Olson, 2009).

#### **4) BIOVIA Discovery Studio Visualizer**

*BIOVIA Discovery Studio Visualizer* adalah rangkaian lengkap yang tervalidasi aplikasi sains yang dibangun di atas *BIOVIA Pipeline Pilot*. Perangkat lunak yang memberikan perpaduan unik antara terbuka, terukur kolaboratif, alat penelitian yang dirancang untuk penemuan ilmu hayati kebutuhan penelitian. Pada program ini dapat memperbaiki komponen sebuah struktur hingga melihat ikatan suatu interaksi struktur serta mengubah format suatu file (Dassault Systèmes, 2016).

### 5) *Lipinski's Rule of Five*

Lipinski's Rule of Five merupakan aturan yang dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa melalui membran sel oleh difusi pasif. Syarat yang harus dipenuhi oleh suatu ligan berdasarkan aturan Lipinski adalah berat molekul lebih kecil dari 500 Da, nilai LogP lebih kecil dari 5, memiliki ikatan hidrogen akseptor sebanyak sepuluh, ikatan hidrogen donor sebanyak 5. Refraksi molar (Molar Refractivity) adalah ukuran polarisasi total suatu zat dalam  $\text{cm}^3/\text{mol}$  yang tergantung pada suhu, indeks bias dan tekanan. Rentang *Molar Refractivity* yaitu 42,24 sampai dengan 231  $\text{cm}^3/\text{mol}$  (Putra *et al.*, 2020).

#### **b. Interaksi Obat-Reseptor**

Hasil dari penambatan molekul dapat dianalisis dengan energi bebas, ikatan hidrogen dan kemiripan residu asam amino dari masing-masing ligan uji yang dapat dilihat pada visualisasi. Tipe ikatan kimia yang terlibat dalam interaksi obat reseptor antara lain adalah ikatan kovalen, ikatan hidrogen, ikatan ion, ikatan ion-dipol dan dipol-dipol, ikatan van der Waal's, ikatan hidrofob, dan transfer muatan (Siswandono, 2016):

##### 1) Ikatan kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan

ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol. Dengan kekuatan ikatan yang tinggi ini, pada suhu normal ikatan bersifat ireversibel dan hanya dapat pecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat-reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Siswandono, 2016).

## 2) Ikatan ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion - ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Kekuatan ikatan ion sebesar 5 kkal/mol (Siswandono, 2016).

## 3) Interaksi ion-dipol dan dipol-dipol

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau dipol, yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun yang rendah. Kekuatan ikatan ion-dipol dan dipol-dipol sebesar 1-7 kkal/mol (Siswandono, 2016).

## 4) Ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat

elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap, seperti O, N dan F. Kekuatan ikatan hidrogen sekitar 1-7 kkal/mol.

Ikatan hidrogen ada dua yaitu ikatan hidrogen intramolekul, yaitu yang terjadi dalam satu molekul dan ikatan hidrogen intermolekul, yaitu yang terjadi antar molekul-molekul. Kekuatan ikatan hidrogen intermolekul lebih lemah dibanding ikatan molekul intramolekul. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia fisika senyawa seperti titik didih, titik lebur, kalarutan dalam air, kemampuan pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis obat (Adriani, 2018).

#### 5) Ikatan van der waal's

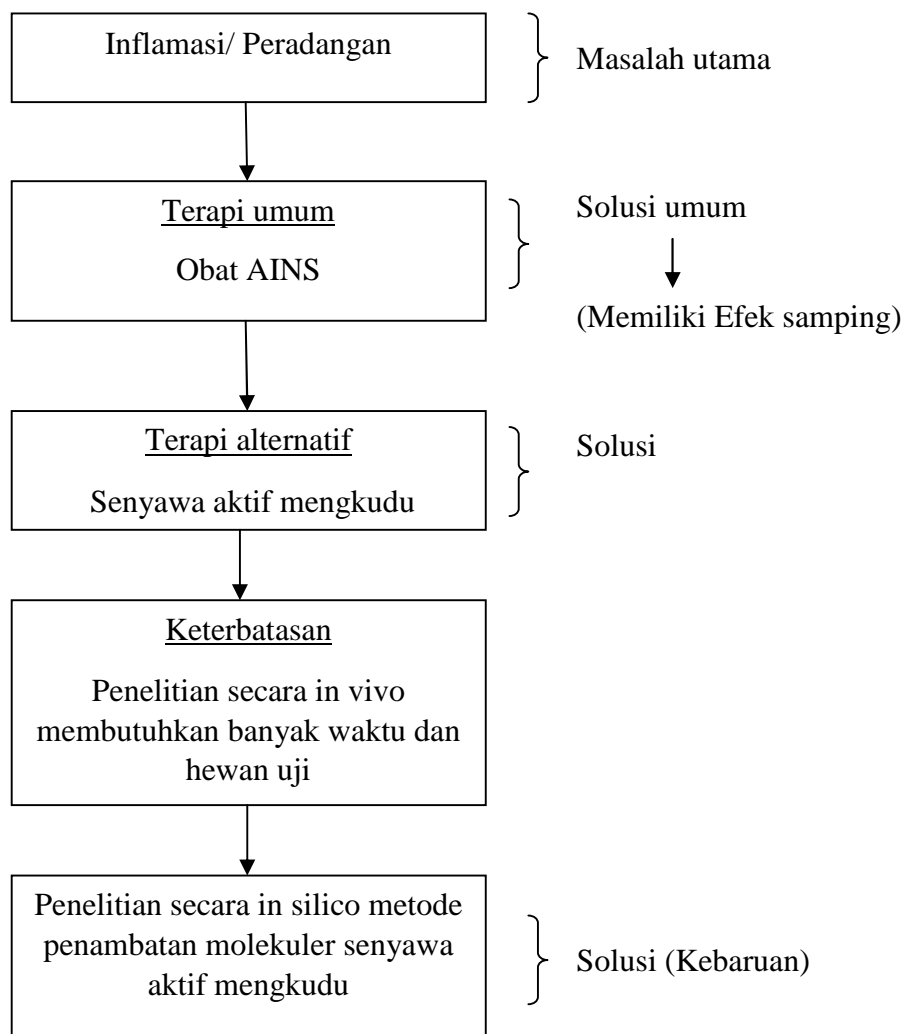
Ikatan Van der waal's merupakan kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya  $\pm 4-6$ . Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Kekuatan ikatan Van Der Waal's sebesar 0,5 kkal/mol (Siswandono, 2016).

#### 6) Ikatan hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya, akan

bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline (*icebergs*) (Siswandono, 2016).

## B. Kerangka Pemikiran



**Gambar 2.7. Kerangka Pemikiran**

**C. Hipotesis**

1. Senyawa rutin, epicatechin, chrysin dan scopoletin secara in silico mempunyai aktifitas menghambat reseptor antiinflamasi COX-2