BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

Berdasarkan pengertian yang diberikan International *Association for Study of Pain* (IASP), Nyeri merupakan kondisi emosional serta sensorik yang tak mengenakkan, disebabkan rusaknya jaringan, baik secara potensial ataupun aktual menimbulkan rusaknya jaringan, atau dari suatu situasi yang merujuk pada jaringan yang rusak (Raja S *et al*., 2021). Nyeri merupakan penanda dari rusaknya jaringan tubuh. Nyeri dapat dibedakan berdasarkan intensitas (ringan, sedang, berat), lama terjadinya (sedang, intermiten, persisten), dan jangkauan rasa nyeri (superfisial dan terlokalisir). Nyeri merupakan campuran respon fisik, emosional, dan perilaku. Rangsangan pemicu rasa sakit yang diterima oleh nosirespetor kulit mengirimkan impuls yang menyebabkan rasa sakit berjalan melalui salah satu dari banyak saraf. Sehingga akan timbul mediator nyeri. Mediator nyeri ini berupa histamine, bradikinin, dan prostaglandin. Pesan nyeri yang didapat berinteraksi dengan neuron penghambat untuk mencegah rangsangan rasa sakit mencapai otak, atau disampaikan secara bebas ke korteks serebral agar otak menginterpretasikan rasa sakit (Fadhillah *et al*., 2019).

2.1.2 Klasifikasi Nyeri

Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi beberapa macam berdasarkan onset dan waktu terjadinya nyeri, berdasarkan pathogenesis, intensitas dan penyebabnya.

2.1.2.1 Nyeri berdasarkan onset dan waktu perjalanan terjadinya nyeri

a. Nyeri akut

Nyeri akut dapat diartikan sebagai situasi emosional hingga sensorik yang terjadi setelah cedera akut, baik karena pembedahan atau penyakit yang berlangsung secara singkat atau tidak lebih dari enam bulan dengan intensitas ringan sampai berat. Nyeri akut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, terutama faktor yang menyebabkan lesi seperti infeksi, faktor fisik berbahaya seperti luka bakar, prosedur pembedahan dan faktor kimia berbahaya (Di *et al*., 2018).

b. Nyeri Kronis

Sedangkan nyeri kronis ialah rasa nyeri dalam waktu lama secara berkelanjutan atau dalam kurun waktu enam bulan bahkan lebih. Contoh dari nyeri kronis adalah nyeri persisten terkait dengan nyeri punggung, artritis, dan kerusakan saraf atau nyeri neurogenik (Sari & Halim, 2017).

2.1.2.2 Nyeri berdasarkan patogenesis terjadinya nyeri

a. Nyeri nosisepsi

Nyeri nosiseptif dapat didefinisikan sebagai sensasi tidak menyenangkan akibat aktivasi nosiseptor perifer. Nosiseptor terletak dijaringan lain di luar sistem saraf dan dapar berasal dari sel somatic atau struktur visceral. Contoh : nyeri pasca operasi, nyeri patah tulanh, nyeri luka bakar, dan lain-lain (Kemenkes, 2019).

b. Nyeri inflamasi

Nyeri inflamasi merupakan reaksi hipersensitivitas spontan terhadap nyeri yang terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan atau peradangan. Contoh: nyeri pasca operasi, trauma, atau artritis (Das, 2015).

c. Nyeri neuropatik

Nyeri neuropatik digambarkan sebagai sensasi nyeri akibat trauma atau disfungsi saraf sensorik pusat atau sistem saraf tepi. Contoh : nyeri kausal, nyeri tungkai, neuropati perifer (Kemenkes, 2019)

2.2.1.3 Nyeri berdasarkan intensitas nyeri

a. Nyeri ringan

Merupakan nyeri yang terjadi pada pasien yang ditandai dengan skala 0 (Kemenkes, 2019).

b. Nyeri sedang

Merupakan nyeri yang terjadi pada pasien yang ditandai dengan skala 0-5 (Kemenkes, 2019).

c. Nyeri berat

Merupakan nyeri yang terjadi pada pasien yang ditandai dengan skala 6-10 (Kemenkes, 2019).

2.2.1.4 Nyeri berdasarkan penyebabnya

a. Nyeri pasca bedah

b. Nyeri trauma

c. Nyeri persalinan

d. Nyeri kanker
e. Nyeri reumatik dan lainnya

2.1.3 Mekanisme Terjadinya Nyeri

Timbulnya nyeri diawali dengan pengenalan stimulus nyeri pada tingkatreseptor nyeri (nosireseptor), yang merupakan reseptor khusus pada sistem saraf tepi. Sinyal listrik yang dihasilkan (ditransmisikan) di saraf tulang belakang dan kranial oleh serabut saraf aferen, serabut a-deltas (serabut bermielin, kecil dan lambat), dan serabut C (serabut saraf tak bermyelin, paling lambat). Neuron aferen primer dari serabut ini terletak di ganglia akar dorsal atau ganglia kranial. Serabut aferen nyeri visceral (A-δ dan C) berjalan bersama serabut saraf simpatis dan parasimpatis. Sinyal nyeri kemudian ditransmisikan ke neuron sensorik (sekunder) di tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Saluran nosiseptif asedens mengangkut rangsangan nyeri dan tanduk dorsal sumsum tulang belakang ke pusat sistem saraf pusat (SSP) bagian atas. Jalur tersebut adalah saluran spinohypothalamic, saluran spinoreticular dan jalur alternative lainnya. Struktur saraf kortikal dan subkortikal berkontribusi pada pemrosesan sinyal nyeri untuk menghasilkan nyeri (Kemenkes, 2019).

2.2 Tinjauan Analgesik

2.2.1 Klasifikasi Golongan Obat Analgesik

Obat golongan analgesik adalah yang dipakai guna meredakan atau menetralkan nyeri, dengan tidak membuat kesadaran menjadi hilang. Obat ini dipakai guna menghilangkan rasa sakit. Obat ini sering kita gunakan, seperti saat sakit kepala (pusing) maupun saat sakit gigi. Satu di antara kandungan obat yang kita konsumsi kebanyakan berisi analgesik atau pereda nyeri.

Golongan analgesik terbagi atas dua kelompok, yakni analgesik opioid / narkotik serta analgesik yang non-narkotika. Analgesik opioid adalah sekelompok obat yang sifatnya mirip dengan morfin atau opium. Kelompok obat yang demikian ini, dipakai sebagai pereda atau menekan rasa sakit. Contohnya ialah nyeri akibat patah tulang dan kanker.

2.2.1.1 Tinjauam analgesik non-narkotik atau *analgesic anti-inflamasi Non Steroid* (OAINS)

Analgesik non-narkotika disebut juga sebagai analgesik perifer. Analgesik perifer (non-narkotika) merupakan obat non-narkotika yang bekerja secara tidak

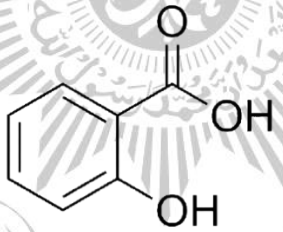
terpusat. Penggunaan analgesik non-narkotika atau analgesik perifer dapat menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf sentral atau sampai membuat kesadaran menjadi turun. Analgesik/pereda nyeri perifer (non-narkotika) juga tidak membuat ketagihan untuk penggunanya (Mita & Husni, 2017).

2.2.1.2 Analgesik opioid

Analgesik opioid bekerja pada reseptor u atau melalui pemblokiran sinyal dari rasa nyeri di sel saraf yang mengarah ke-otak. Analgesik golongan opioid ini dapat menyebabkan ketergantungan. Tidak hanya itu, efek samping pemberian analgesik opioid juga sangat berbahaya yang menjadikan golongan obat ini dihindari dalam praktek tenaga medis sehari-hari. Contoh obat analgesik opioid ini adalah morfin (Angkejaya *et al*., 2018). Sedangkan, analgesik golongan non-opioid bekerja dengan menekan pembentukan dari prostaglandin lewat asam arakidonat. Dengan demikian, menekan banyaknya rangsangan rasa nyeri yang sistem saraf pusat terima. Contoh obat analgesik non-opioid ini adalah aspirin (Prasetyaningrum & Wahyu, 2018).

2.3 Tinjauan Asam Salisilat

2.3.1 Asam Salisilat



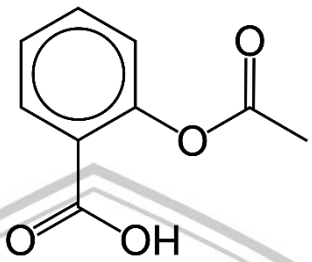
Gambar 2. 1 Struktur senyawa asam salisilat

Asam salisilat tidak lain ialah asam monohidroksibenzoat, yaitu jenis asam benzoate dengan gugus hidroksil pada posisi ortho. Asam salisilat memiliki rumus kimia C7H6O3 (PubMed, 2020). Asam salisilat telah lama digunakan sebagai obat untuk demam dan nyeri. Senyawa ini terdiri dari enam karbon (C) cincin benzena dengan dua gugus hidroksil dan gugus karboksilat (Dominas *et al*., 2020).

Asam salisilat adalah obat antiinfeksi, antijamur, anti nyeri, dan keratolitik. Selain itu, juga digunakan secara topikal untuk mengobati jerawat dengan membuat sel-sel kulit lebih mudah mengelupas dan mencegah pori-pori mengelupas (PubMed, 2020). Secara klinis, menggunakan asam salisilat secara peroral adalah

berbahaya atau dapat menyebabkan keracunan akut dan kronis. Asam salisilat dapat menyebabkan iritasi lambung. Akibatnya, pengembangan obat baru dilakukan dengan mengubah struktur kimia dari turunan asam salisilat (Santoso *et al*., 2019).

2.3.2 Asam Asetil Salisilat



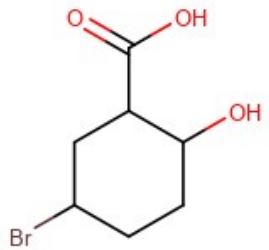
Gambar 2. 2 Struktur senyawa kimia asam asetilsalisilat

Asam asetilsalisilat adalah turunan dari asam salisilat yang sangat umum dipakai. Aspirin, atau asam asetilsalisilat adalah salah satu obat konvensional yang sering digunakan sebagai pereda rasa nyeri. Cara kerja aspirin adalah dengan meng asetilasi gugus aktif serum enzim prostaglandin (Iskandar & Prabawati, 2016). Aspirin bekerja melalui berbagai cara. Asam ini mengaktifkan secara permanen enzim platelet siklooksigenase (COX), mengubah jumlah prostaglandin yang tidak serupa, serta berfungsi selaku analgesik antiinflamasi. Tiga isoform dari enzim COX yang bisa dipakai aspirin berasal dari trombosit. Namun, turut bisa ditemui pada sel kekebalan lainnya. Contoh makrofag, monosit, dan leukosit. Aspirin bekerja dengan cara menggagalkan secara permanen COX-1 serta COX-2 dengan reversible. Agregasi platelet dicegah oleh penghalang yang menghambat pembentukan *thromboxane*-A2 yang bergantung pada COX (Berliana, 2020).

Salah satu efek samping asam asetilsalisilat yaitu pada sistem respirasi serta saluran cerna yang menjadi sebab lambung mengalami pendarahan yang hebat. Efek samping ini terjadi karena asam asetilsalisilat menghentikan pembentukan prostaglandin, yang dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat melalui katalisator enzim. Terus dilakukan upaya dalam mencari alternatif menaikkan analgesik-antipiretik dari asam asetilsalisilat, juga menekan efek sampingnya. Pembaruan pada struktur senyawa turunan asam salisilat dijalankan melalui pengubahan pada gugus karboksil, lewat diproduksinya garam, amida, ataupun ester; Pembaruan pada gugus hidroksil serta karboksil; penggantian gugus hidroksil

; menggabungkan gugus hidroksil maupun gugus yang lain ke cincin aromatic, bisa juga melalui pengubahan pada gugus fungsionalnya (Tamayanti *et al*., 2016).

2.3.3 Asam 5-Bromo Salisilat



Asam 5-bromo salisilat

Gambar 2. 3 Struktur senyawa kimia asam 5-bromo salisilat

Senyawa asam 5 bromo salisilat, strukturnya ialah seperti yang terlihat pada gambar. Gugus bromo berada di posisi lima dalam asam 5-bromo-O-benzoil salisilatyang berpotensi membuat kelarutan di membrane mengalami peningkatan. Sebab, senyawa ini memproduksi senyawa yang sifatnya lipofilik. Asam 5-bromo-O-benzoil salisilatini punya struktur yang nyaris sama dengan asetosal atau asam asetilsalisilat. Demikian ini karena senyawa tersebut tidak lain ialah golongan dari senyawa ester (Sigma Aldrich, 2023).

2.4 Tinjauan Enzim Siklooksigenase

2.4.1 Klasifikasi Enzim Siklooksigenase

Selain dikenal sebagai prostaglandin H-Sintase atau prostaglandin endoperoksida sintase, enzim siklooksigenase (COX) adalah enzim yang membatasi kecepatan pembentukan prostanoid. COX juga merupakan pembawa pesan lipid bioaktif yang kuat dengan banyak peran penting dalam fisiologi dan penyakit. Dua isoform utama enzim siklooksigenase, yaitu COX-1 serta COX-2 dikenal sebagai enzim yang terikat membran. Enzim COX-1 memproduksi banyak prostaglandin yang penting untuk menjaga fungsi sistem pencernaan dan kardiovaskuler. Sementara enzim COX-2 mengeluarkan lebih banyak enzim dalam berbagai kondisi patofisiologis seperti peradangan (Hawash *et al*., 2023).

2.4.2 Enzim Siklooksigenase -2 (COX-2)

COX-2 adalah target yang layak dan khusus dalam pengembangan obat anti-inflamasi dan analgesik. COX-2 menghasilkan reaksi dalam dua tahap. Pertama, reaksi COX mengubah arakidonat menjadi PG-G_2 di saluran HYD inti protein,

kemudian reaksi kedua yaitu reaksi peroksidase mengubah PG-G_2 menjadi PG-H_2, yang merupakan prekursor penting prostasiklin yang diekspresikan selama peradangan. Reaksi ini terjadi di tempat aktif mengandung heme yang terletak di dekat permukaan protein (Jain *et al*., 2023). Bentuk prostaglandin akan dihasilkan oleh perubahan ini, terutama Prostaglandin E_2 (PGE_2). Prostaglandin E_2 ini bertanggung jawab atas berbagai tahap inflamasi, termasuk nyeri, edema, serta vasodilatasi pembuluh darah (Kanda *et al*., 2021).

PGE_2 adalah mediator lipid penting dari respon inflamasi dan bertanggung jawab atas pembentukan nyeri inflamasi dan neuropatik. Ini diproduksi secara endogen sebagai tanggapan terhadap cedera, infeksi, atau kondisi patologis. PGE_2 membuat neuron aferen nosiseptif peka dalam sistem saraf tepi melalui reseptor E-Prostanoid (EP). Di sistem saraf pusat, PGE_2 memodulasi sensitivitas nyeri dan berkontribusi pada pembentukan nyari (Kanda *et al*., 2021).

2.5 Tinjauan Pengembangan Obat (*Drug Design*)

Penemuan obat baru atau rancangan obat yang terkini memerlukan tahapan yang tidak sebentar serta memerlukan pengeluaran yang banyak. Diperkirakan diperlukan waktu lebih dari 14 tahun agar senyawa obat baru dapat memasuki uji klinis. Oleh karena itu, jangka waktu tersebut dapat dipercepat dengan perkembangan teknologi paling mutakhir sekarang ini. Teknologi yang sedang diperbarui yakni CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang memacu dikembangkannya obat sesuai dengan keterangan obat serta penyakit yang terjadi. CADD (*Computer Aided Drug Design*) digunakan untuk mengidentifikasi obat aktif, menentukan senyawa induk, dan mengoptimalkan senyawa induk (seperti, memodifikasi struktur senyawa aktif biologis menggunakan senyawa bioaktif, sifat fisika, kimia, farmasetika, dan farmakokinetika). CADD (*Computer Aided Drug Design*) mempunyai dua pendekatan, diantaranya adalah SBDD (*Structure Based Drug Design*) serta LBDD (*Lig*and *Based Drug Design*) (Farida Suhud, 2015).

2.5.1 Structure Based Drug Design (SBDD)

Pada pendekatan SBDD (*Structure Based Drug Design*) digunakan untuk menganalisis informasi pada struktur 3 dimensi target macromolekul, biasanya RNA. Rancangan atau skrining obat berdasarkan struktur digunakan untuk reseptor yang telah dipahami selaku tempat di mana interaksi antara obat dan reseptor terjadi (Yu & MacKerell, 2017). Pada pendekatan SBDD (*Structure Based Drug Design*),

struktur protein target diketahui dan interaksi atau bioafinitas seluruh senyawa yang diuji dihitung setelah proses docking, guna merancang molekul obat baru yang dapat berinteraksi menjadi lebih baik dengan protein target. SBDD (*Structure Based Drug Design*) ini akan melewati beberapa siklus sebelum prospek yang dioptimalkan mencapai hingga tahap uji klinis (ZAKIYAH, 2021).

2.5.2 *Lig*and *Based Drug Design* (LBDD)

Pada pendekatan LBDD (*Lig*and *Based Drug Design*) berfokus pada kumpulan ligan yang terikat pada target yang sama. Pendekatan ini ditujukan untuk reseptor yang tidak diketahui, yaitu pencocokan senyawa kandidat obat dengan ligan tertentu yang telah dipahami untuk berfungsi di reseptor-reseptor spesifik (Yu & MacKerell, 2017). Dalam LBDD (*Lig*and *Based Drug Design*), struktur tiga dimensi dari protein target tidak diketahui tetapi pengetahuan tentang lokasi target ligan pengikatan yang diinginkan diketahui. Ligan ini dapat digunakan sebagai pengembangan molekul model atau farmakofor yang memiliki semua fitur struktural untuk mengikat situs aktif target (ZAKIYAH, 2021).

2.5.3 Tinjauan Tentang Pendekatan Topliss

Model pendekatan Topliss merupakan metode mengubah senyawa kimia lewat cara menggabungkan gugus dengan karakteristik lipofilik, sterik, dan elektronik ke kedudukan yang spesifik di dalam struktur senyawa penuntun, sebagai prediksi yang nantinya memberi senyawa yang aktivitasnya lebih besar, setara, atau lebih rendah daripada senyawa penuntun, serta mencari rute sintesis yang terbaik (Siswandono, 2016).

Terdapat dua golongan dalam pendekatan Topliss ini. Pertama yakni, pengubahan struktural di cincin aromatik. kedua, yakni pada rantai samping dari alkil. Perubahan struktur cincin aromatik fokus pada sifat lipofilik, (+) π atau (-) π dan sifat elektronik, (+) σ atau (-) σ yang asalnya ialah dari substituen yang ada pada struktur penuntun. Sedangkan, untuk perubahan pada rantai samping, modifikasi aktivitas mendapat pengaruh dari karakteristik elektronik (σ), sterik (Es) substituent, serta lipofilik (π) (Siswandono, 2016) .

Pendekatan Topliss digunakan untuk pemilihan substituen pada senyawa turunan yang akan dilakukan modifikasi dengan mengganti struktur pada cincin aromatis atau penggantian gugus pada rantai sampingnya. Dijalankannya pengubahan pada struktur yakni dengan mensintesis turunan dari senyawa induk,

dan kemudian diidentifikasi strukturnya, untuk selanjutnya dilakukan pengujian aktivitas biologis.

Pada penelitian ini pemilihan ligan sudah mengikuti metode Topliss, namun untuk pemilihan substituent pada penelitian ini dilakukan secara acak dengan memperhatikan sifat lipofilik dan elektronik untuk mengetahui pengaruhnya terhadap aktivitas biologis. Selain itu pada pemilihan substituen pada penelitian ini juga dengan mempertimbangkan ketersediaan bahan awal di industri atau berdasarkan *Sigma Aldrich.*

Tabel II. 1 Substituen pendekatan Topliss

Substituen	**Ketersediaan di *Sigma Aldrich***	**Digunakan atau tidak**
H		
4-Cl	✓	✓
3,4-Cl_2	✓	✓
4-Cl, 3-CF_3		
4-NO_2, 3-CF_3		
4-CF_3	✓	✓
4-Br	✓	✓
4-I		
2,4-Cl_2		
4-NO_2	✓	✓
4-CH_3	✓	✓
3-Cl	✓	✓
3-$N(CH3)_2$	✓	✓
3-CH_3		
2-Cl	✓	✓
2-CH_3		
2-OCH_3		
4-F	✓	✓
4-$C(CH_3)_3$	✓	✓
3-CF_3		

Lanjutan dari halaman 16

3,5-Cl_2		
4-OCH_3	✓	✓
4-$N(CH_3)_2$		
4-NH_2		
4-OH		
4-$OCH(CH_3)_2$		
3-CH_3, 4-$N(CH_3)_2$		
4-SO_2NH_2	✓	✓
3-Br_3	✓	✓
3,5-bis-CF_3	✓	✓

2.5.4 Tinjauan Tentang *Molecular docking*

Molecular docking merupakan prosedur dari komputasional yang berfungsi guna mengetahui serta memperkirakan struktur molekul, yang memberikan gambaran interaksi antar molekul dari obat berupa ligan dan reseptor. Tahapan komputasi ini nantinya menemukan lgan memperlihatkan kesesuaian geometris juga energik (memperkirakan hubungan yang mengikat). Metode penggunaan tahapan docking molekuler yang tepat bisa memberi kelebihan, diantaranya adalah dapat mengurangi waktu, tenaga, dan biaya yang diperlukan dibandingkan dengan menggunakan metode konvensional. Dengan *molecular docking* aktivitas suatu senyawa dapat divisualisasikan tanpa melakukan sintesis senyawa sebelumnya (Farida Suhud, 2015).

2.6 Tinjauan Tentang Farmakodinamik

Farmakodinamik adalah salah satu cabang ilmu dari farmakologi yang mengkaji efek dari biokimia serta fisiologis obat serta bagaimana alur kerjanya. tujuannya ialah untuk mengkaji efek pokok dari obat, memahami hubungan antara obat dan sel, serta respon apa yang muncul. Farmakodinamik mengacu pada relasi antara jumlah penumpukan obat di tempat kerja (reseptor) serta respon farmakologis, masuk di dalamnya ialah efek biokimia serta fisiologis yang memiliki pengaruh ke interaksi antara reseptor dan obat. Interaksi obat dengan reseptor dapat

menjadi sebab aktivasi rantai peristiwa molekuler yang membuat sebuah respons farmakologis atau toksik (Shargell, 2012).

2.6.1 Tinjauan Interaksi Ligan dan Reseptor

Ligan adalah suatu zat yang dapat menghasilkan suatu kompleks melalui molekul biologis, contohnya protein, guna mengerahkan aktivitas biologisnya. Reseptor adalah makromolekul seluler yang berikatan dengan spesifik serta langsung dengan ligan mengaktifkan tahapan biokimia didalam sel yang pada akhirnya menghasilkan efek. Reseptor dibedakan menjadi dua berdasarkan fungsinya, yakni reseptor antagonis dan agonis. Reseptor agonis adalah ligan yang mempunyai ikatan dengan reseptor guna menciptakan suatu efek yang maksimal dan memiliki afinitas (kemampuan mengikat) terhadap reseptor dan efisiensi.Sedangkan ligan antagonis tidak lain ialah ligan yang mempunyai ikatan dengan reseptor, tapi tak menghasilkan efek dan memiliki afinitas tetapi tidak efektif (Ikawati, 2018).

Molekul memiliki afinitas bawaan satu sama lain karena gaya elektrostatis, seperti gaya tarik *Coulomb*, ikatan hidrogen, dan gaya dispersi. Reseptor dan ligan akan bertukar interaksi dengan molekul pelarut dan zat terlarut untuk berinteraksi satu sama lain. Molekul berinteraksi secara non kovalen dengan molekul lain. Akibatnya, semua protein memiliki afinitas tertentu terhadap permukaan sel. Interaksi reseptor-ligan dibedakan dari interaksi non kovalen lainnya antar molekul berdasarkan afinitasnya. Kebanyakan, interaksi yang ditimbulkan ligan dengan reseptor yaitu dalam bentuk ikatan hidrogen. Dengan demikian, penting adanya penambahan hidrogen dalam rangka mengoptimasi interaksi yang ditimbulkan (Attie & Raines, 2017).

2.6.2 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang terbentuk ketika dua atom berbagi sepasang electron. Ikatan ini merupakan ikatan kimia terkuat dengan kekuatan ikatan rata-rata 100 kkal/mol. Sifat ikatan ini bersifat ireversibel dan hanya dapat diputus oleh pengaruh katalis enzim tertentu. Interaksi antara obat dan respetor melalui ikatan kovalen dapat membentuk kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini telah dimanfaatkan untuk tujuan medis tertentu (Siswandono, 2020).

2.6.3 Ikatan Ion

Ikatan ionik adalah ikatan yang dibentuk oleh gaya Tarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan Tarik menarik ini semakin berkurang seiring dengan bertambahnya jarak antar ion, dan penurunan ini berbanding terbalik dengan jarak (Siswandono, 2020).

2.6.4 Ikatan ion dipol (Dipol-Dipol)

Dipol merupakan keelektronegatifan yang terjadi antara atom C dengan atom lain yang mengakibatkan distribusi electron asimetris. Dari distribusi asimetris tersebut dapat terbentuk ikatan dengan ion atau dipol lain (baik yang mempunyai massa jenis tinggi maupun rendah) (Siswandono, 2020).

2.6.5 Ikatan Van Der Waals

Ikatan Van Der Waals merupakan gaya Tarik menarik antara molekul tak bermuatan atau atom yang berdekatan (4-6 Amstrong). Ikatan ini terjadi akibat polarisasi molekul atau atom (Siswandono, 2020).

2.6.6 Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik

Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi antara atom hidrogen dari salah satu molekul dan salah satu unsur (N,O,F) dari molekul lain yang mewakili gaya dipol-dipol terkuat. Sedangkan interaksi hidrofobik adalah interaksi antara molekul air dengan molekul nonpolar yang tidak dapat membentuk ikatan hidrogen (Vinsiah & Fadhillah, 2018)

2.7 Tinjauan Tentang Farmakokinetik

Farmakokinetika merupakan suatu studi terkait proses penyerapan, penyebaran, serta pengeluaran (ialah metabolisme serta ekskresi) obat. Ilmu farmakokinetika mempelajari ketika obat sudah terlepas dari wujud sediaannya, ia diabsorbsi ke dalam jaringan sekitarnya, tubuh, maupun kedua-duanya. Penyebaran serta pengeluaran obat pada tubuh tidaklah serupa pada setiap penderita yang bisa dibuat karakteristiknya menggunakan model matematika serta statistika (Shargell, 2012).

2.7.1 Absorbsi

Absorbsi tidak lain ialah tahapan penyerapan obat dari lokasi pemberian obat menuju ke dalam peredaran sistemik. Tidak sedikit faktor yang bisa memberi pengaruh ke penyerapan obat, Contohnya ialah wujud dari sediaannya, formulasi besarnya partikel obat, wujud serta kondisi dari partikel fisiologi tubuh, Contohnya

pembuluh darah di tempat penyerapan, keasaman, dan adanya makanan pada obat yang diberikan melalui rute secara peroral, dan sebagainya. Usia turut dapat berpengaruh pada penyerapan obat melalui pemberian yang lain. Pada orang yang telah tua renta, epidermisnya semakin menipis serta struktur dermisnya melemah, sehingga bisa mempengaruhi serta probabilitas penyerapan obat menjadi naik (Djarami, 2021).

2.7.2 Distribusi

Distribusi merupakan tahapan obat tersebar ke bagian tubuh. Jangkauan distribusi obat ini begitu terkait dengan sifat fisikokimia dari obat itu sendiri, seperti kelarutan dalam lipid serta koneksi antara protein plasma/jaringan. Penyebaran obat mendapat pengaruh dari bobot serta muatan dari tubuh, yakni cairan, massa otot, fungsi dan sirkulasi darah di sejumlah bagian. Selain itu, penyebaran turut tergantung dari kuantitas serta derajat distribusinya terikat pada protein, keduannya bisa dipengaruhi oleh proses penuaan (Maulida & Puspitasari, 2020).

2.7.3 Metabolisme

Metabolisme merupakan reaksi kimia keseluruhan dari transformasi biologis dua zat endogen serta zat eksogen yang hadir dalam bentuk enzim. Tahapan metabolisme terpenting ada di *liver*, sekalipun turut pula terdapat di jaringan, organ paru, kulit, saluran cerna, juga ginjal. Target dari metabolisme obat ialah guna mentransformasi obat nonpolar (larut lemak) ke obat polar (larut air) yang bisa diekskresikan lewat empedu maupun ginjal. Melalui transformasi ini, obat aktif seringkali berubah jadi tidak aktif, namun ada pula yang menjadi lebih aktif, tidak aktif, atau berubah ke toksik. Metabolisme memiliki tiga tujuan utama, yaitu untuk menyediakan energi bagi tubuh, untuk memecah senyawa yang lebih sederhana atau melakukan biosintesis senyawa yang lebih kompleks (Wanadiatri, 2019).

2.7.4 Ekskresi

Ekskresi adalah proses paling akhir dari obat atau hasil metabolisme dari peredaran sistemik lewat ginjal bergabung dengan urine, lewat empedu serta air liur ke usus bergabung dengan tinja, lewat keringat, lewat kulit serta air susu ibu. Sejumlah obat yang tak terlalu bisa larut di dalam air, sukar diekskresi lewat proses-proses di atas. Sejumlah obat itu, bisa dimetabolisme terlebih dulu, supaya bertransformasi ke wujud polar, untuk setelahnya bisa masuk ke tahap ekskresi (Djarami, 2021).

2.7.5 Uji Toksisitas

Pengujian toksikologi adalah pengujian pengamatan aktivitas farmakologi pada senyawa yang prosesnya terjadi dalam tempo cepat, sesudah kontak atau dosis yang spesifik telah diberikan. Dasar pengujian toksisitas ialah bahwasannya bahan bioaktif senantiasa beracun bila digunakan dalam dosis tinggi dan obat-obatan dalam dosis rendah. Uji toksisitas umumnya dilakukan setelah pemberian sediaan uji dalam dosis tunggal, atau dosis repetitif dalam kurun waktu 24 jam. Dasar pengujian toksisitas akut oral, yang menjadi sediaan uji umum ialah sejumlah tingkat dosis yang diberi sejumlah kategori hewan uji, lewat ketentuan satu dosis setiap kategorinya. Selanjutnya, dijalankan servasi atas efek toksik yang timbul serta kematian. Hewan yang dikorbankan karena sekarat (memperlihatkan tanda-tanda nyeri, sakit serta distres) dimasukkan ke dalam kelompok hewan mati yang terkait dengan diberikannya sediaan uji. Hewan yang mati dalam percobaan serta yang masih bertahan, dinekropsi guna mengevaluasi munculnya tanda-tanda toksisitas. Pengujian yang demikian ini dilakukan guna menentukan dosis mematikan atau nilai LD50 dari suatu zat (Jelita *et al*., 2020).

2.8 Tinjauan Hukum Lima Lipinski

Lipinski *et al*. (1997) mengemukakan bahwasannya, obat yang aktif secara oral tidaklah melebihi satu pelanggaran dari hukum lima Lipinski yakni bobot molekulnya di bawah lima ratus, besaran koefisien partisi (Log P) di bawah lima, donor ikatan hidrogen di bawah lima (keseluruhan banyaknya ikatan nitrogen-hidrogen serta oksigen-hidrogen), juga akseptor ikatan hidrogen ada di bawah sepuluh (keseluruhan atom oksigen maupun nitrogen). Nilainya yang berkelipatan lima, menjadikannya dikenal dengan hukum lima Lipinski. Hukum ini dipakai guna memperlihatkan bahwasannya senyawa yang dilakukan pengujian bisa dengan mudah diserap serta punya permeabilitas yang bagus. Perkiraan sifat fisikokimia tersusun atas *Hidrogen Bond Acceptors* (HBA), berat molekul (BM), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), sampai dengan logaritma koefisien partisi (Log P), (Kesuma *et al*., 2018).

2.9 Tinjauan Tentang *In Silico*

Metode *in silico* merupakan eksperimental yang dilakukan dengan menggunakan komputer untuk memprediksi interaksi senyawa protein target bagik enzim maupun reseptor. Metode *in silico* ini menawarkan strategi yang lebih efisien

dalam hal harga dan penggunaannya yang lebih efektif dalam penelitian obat. Modifikasi struktur secara *in silico* ini menggunakan komputer yang melakukan simulasi dan perhitungan aktivitas, geometri, dan optimalisasi respons, sebelum sintesis senyawa dilakukan penelitian (Res *et al*., 2019). Teknik ini bertujuan untuk membantu dalam bidang desain dan optimasi baru dalam memahami efek obat, metabolisme dan efek samping (Fadilla *et al*., 2018).

2.10 Tinjauan Tentang Perangkat Lunak

2.10.1 *Autodock*

Docking dalam penelitian di sini dengan memanfaatkan *software Autodock*. Dasar kerja *software* ini ialah mengevaluasi energy bebas, putaran bebas, bentuk interaksi yang terbentuk antara enzim dengan ligan sesuai dengan energi *forcefield* dalam algoritma, juga seberapa kuat kompleksnya. Ligan protein yang tercipta diukur lewat nilai yang ditentukan inhibisi. Perolehan nilai titik pemasangan meningkat negatif dan rendah memperlihatkan pembentukan terjadi antara ligan dan enzim lebih konsisten (Noviardi & Fachrurrazie, 2015).

Autodock Vina merupakan satu di antara *software* docking paling mutakhir yang diciptakan guna memprediksi molekul-molekul kecil, contohnya inhibitor berikatan dengan reseptor sebagai struktur 3D. Prinsipnya, *Autodock Vina* mencakup dua *software*, yakni *Autodock* yang melakukan tahapan docking dari ligan ke kumpulan *grids* yang menerangkan protein yang menjadi tujuan serta Autogrid yang berperan dalam mengkalkulasi *grids*. Demikian itu bisa dimanfaatkan selaku panduan untuk merancang struktur kimia untuk memperoleh ikatan yang semakin baik nantinya (Syahputra *et al*., 2014).

2.10.2 Avogadro

Avogadro dikembangkan dengan sungguh-sungguh pada tahun 2007, dan selama lima tahun pertama pengembangannya telah diunduh lebih dari 270.000 kali. *Avogadro* digunakan dalam menyusun kerangka kerja yang baik serta mudah beradaptasi, dalam rangka menciptakan dan menggambarkan bagaimana struktur dari molekulnya. Kegunaan umum diantaranya adalah membangun struktur molekul, memformat file masukan, dan menganalisis keluaran dari beberapa paket kimia komputasi. Seiring berjalannya waktu, penggunaan aplikasi ini semakin banyak digunakan dalam proses *molecular docking*. Dalam proses docking, *Avogadro* digunakan dalam pembuatan struktur kimia 3D yang membantu

Autodock menemukan struktur geometris struktur kimia yang paling stabil sebelum menuju ke reseptor target (López, 2014).

2.10.3 pkCSM

PkCSM merupakan suatu database yang menyediakan informasi mengenai farmakokinetik untuk senyawa yang akan diuji dengan prediksi farmakokinetik suatu senyawa menggunakan grafik. Parameter yang diuji dalam pada pkCSM meliputi *Absorbsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas* (ADMET). pkCSM ini memiliki performa yang baik bahkan semakin bagus dibanding metode in silico lainnya yang terdahulu, contohnya relasi kuantitas struktur dan aktivitas (HKSA), menemukan kesamaan, dan 3D HKSA, juga pada pendekatan struktur, contohnya *molecular docking* antara ligan-protein dan pemodelan farmakofor. Dalam menggunakan pkCSM ini diharapkan dapat memperoleh keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik dari suatu senyawa (Nursanti O, 2019).