

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Beluntas (*Pluchea indica*)

##### 2.1.1. Klasifikasi *Pluchea indica*.

Klasifikasi tanaman beluntas secara taksonomi yaitu sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Sub kingdom : Tracheobionta  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Sub kelas : Asteridae  
Ordo : Asterales  
Family : Asteraceae  
Genus : *Pluchea*  
Spesies : *Pluchea indica* (L.) Less.  
Sinonim : *Baccharis indica* L., *Conyza corymbosa* Roxb., *Conyza foliolosa*



**Gambar 1.** Tanaman Beluntas

(Wall. Ex DC.), *Conyza indica* (L.) Blume ex DC., *Conyza indica* var *indica*, *Conyza indica* var. *integrifolia* Miq., *Erigeron denticulatum* Burm.f., *Erigeron denticulatus* Burm.f., *Eupatorium foliolosum* (Wall. Ex DC.), *Pluchea indica* subsp. *indica* (The World Flora Online, WFO).

##### 2.1.2. Morfologi *Pluchea indica*

Beluntas merupakan tanaman yang tumbuh secara liar, tingginya dapat mencapai 2-3 meter, umumnya tumbuhan ini ditanam di pekarangan sekitar rumah sebagai pagar. Beluntas memiliki daun berbentuk bulat telur dan bergerigi pada tepinya dengan susunan tulang daunnya menyirip, ukuran daunnya sekitar 1-8 cm. Bunga beluntas terdiri dari tangkai bunga, mahkota bunga, dan kelopak bunga yang berwarna putih-ungu. Batang beluntas berkayu keras dan ukurannya tidak terlalu besar. Warna batang berwarna coklat ke abu-abuan dengan banyak percabangan dan batang utama selalu lebih besar dibandingkan percabangannya (monopodial). akar pada beluntas memiliki warna coklat kekuningan yang terdiri

dari bagian utama akar besar atau induk, akar serabut yang memanjang yang tumbuh di tiap titik tumbuh akar pada akar induk dari pangkal hingga ujung akar dengan jarak antara akar 0,5-1,5 cm. akar serabut memiliki warna yang lebih muda dari akar induk sebagai akar penyangga bagi pohon beluntas (Susetyarini *et al.*, 2019).

### 2.1.3. Senyawa Metabolit Sekunder *Pluchea indica*

Senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan terbentuk sebagai upaya dalam mempertahankan diri dari ekosistem pertumbuhan. Tinggi atau rendahnya kandungan senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan telah dipengaruhi oleh faktor lingkungan sekitar seperti ketinggian tempat, intensitas cahaya, jenis tanah, mikroorganisme, status zat hara dalam tanah, hujan dan suhu sehingga dapat dikatakan jika faktor lingkungan mempengaruhi faktor genetik tumbuhan dalam memproduksi senyawa metabolit sekunder. Keanekaragaman senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman merupakan hasil adaptasi metabolik tanaman terhadap lingkungan. Senyawa metabolit sekunder memiliki peran struktural dalam berbagai jaringan pendukung dan perlindungan diri tanaman dari herbivore dan organisme patogen. Tanaman *Pluchea indica* termasuk dalam famili Asteraceae yang memiliki berbagai macam senyawa metabolit sekunder dalam studi fitokimia diantaranya; alkaloid, flavonoid, hidrokuinon fenol, tannin, minyak atsiri, benzenoid, fenilpropanoid, lignin, terpena, quercetin, dan steroid (Yuliani *et al.*, 2015).

Konstituen utama dari bagian *Aerial* dan daun tanaman *Pluchea indica* adalah dari golongan asam caffeoylquinic, asam fenolat, flavonoid dan tiofena. Asam caffeoylquinic merupakan ester dari asam caffeic dan quinic, asam fenolat merupakan turunan dari asam benzoate dan asam sinamat sedangkan untuk flavonoid merupakan senyawa fenolik yang memiliki struktur C6-C3-C6 dimana dua cincin benzena dihubungkan oleh cincin C3. Tiofena merupakan senyawa heterosiklik yang mengandung atom belerang (Chan *et al.*, 2021). Kandungan senyawa metabolit sekunder dari tanaman *Pluchea indica* telah teridentifikasi yaitu dari seskuiterpen, monoterpena, sulfat flavonoid, flavonoid, lignin, tiofena, derivat asam caffeoylquinic, dan fenolik lainnya. Berbagai metode ekstraksi, pemisahan, dan karakterisasi digunakan untuk memurnikan dan mengidentifikasi

senyawa metabolit sekunder dari berbagai bagian morfologi tanaman *Pluchea indica* (Ibrahim *et al.*, 2022).

#### **2.1.4. Manfaat *Pluchea indica***

Telah banyak penelitian yang menyatakan bahwa beluntas terkait dengan peningkatan kesehatan memberikan efek, baik secara langsung maupun tidak langsung seperti bermanfaat dalam aktivitas antihiperlipidemia dari ekstrak metanoliknya, terapi antihiperlipidemia konvensional seperti simvastatin memiliki efek yang parah dan efektivitas yang terbatas, penggunaan pengobatan tradisional sebagai pengobatan alternatif memungkinkan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan pengobatan konvensional. Daun segar beluntas digunakan dalam berbagai jenis makanan termasuk sup, salad, lauk pauk saat makan serta minuman jus. Selain itu kandungan daun beluntas yang dikonsumsi dengan konsentrasi 750 µg hingga 1000 µg/ml mampu mengurangi akumulasi lipid, menekan adipogenesis dan penghambatan lipase yang memberikan efek antihiperlipidemia. Beberapa penelitian mengkonfirmasi potensi aktivitas biologis yang signifikan dari berbagai ekstrak beluntas sangat berkorelasi dengan kandungan total fenol dan flavonoid yang tinggi (Ibrahim *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa banyaknya kandungan senyawa metabolit sekunder pada tanaman beluntas memiliki kegunaan yang luas dan bioaktivitasnya yang beragam. Antara lain; anti-inflamasi, anti-kanker, antioksidan, antimikroba, aktivitas insektisida. Secara signifikan total fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam tanaman beluntas mampu menurunkan rasio kolesterol, trigliserida dan low-density lipoprotein (LDL) namun meningkatkan rasio high-density lipoprotein (HDL) hal ini terkait juga dengan turunan asam caffeoylquinic acid, beta-caryophyllene (Ibrahim *et al.*, 2022).

## **2.2 Lipid**

### **2.2.1 Definisi**

Lipid didefinisikan sebagai kelompok zat heterogen secara kimia yang memiliki sifat tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut kloroform, hidrokarbon atau alkohol. Bagi orang awam, pengertian lipid atau lemak adalah zat yang memiliki tekstur berminyak saat disentuh dengan kulit dan tidak dapat bercampur dengan air. Lipid atau lemak secara kimiawi kontras dengan protein,

karbohidrat dan asam nukleat (Gurr *et al.*, 2016). Lipid merupakan molekul biologis yang berkontribusi pada fungsi seluler dan organisme dalam berbagai aktivitas. Lipid menjadi elemen dasar dari struktur membran sel, lipid sebagai molekul kunci metabolisme energi untuk menjadi sumber tenaga aktivitas sel (Mutlu *et al.*, 2021).

Lipid diangkut oleh darah dalam bentuk lipoprotein yang mengandung komponen hidrofobik pada bagian dalam yaitu ester kolesterol dan trigliserida dan pada bagian luar terdiri fosfolipid amfifilik dan kolesterol bebas. Komponen bagian luar tersebut yang menyebabkan lipid memiliki partikel permukaan hidrofilik (Durrington *et al.*, 2014). Lipid juga berfungsi sebagai dasar untuk sintesis hormon steroid (adrenal, testis, dan ovarium) yang juga disebut sebagai kolesterol. Selain itu, salah satu jenis lipid yaitu trigliserida menjadi penyusun utama jaringan adiposa. Penyimpanan energi oleh lipid membantu mempertahankan aktivitas sel tubuh selama periode puasa sehingga lipid berperan penting dalam memastikan kelangsungan hidup (Real *et al.*, 2020).

### 2.2.2 Jenis-jenis Lipid

#### A. *Chylomicrons*

Kilomikron menjadi lipoprotein terbesar yang diproduksi oleh enterosit usus halus. Kilomikron membawa trigliserida dengan memasuki sirkulasi darah melalui saluran limfatik. Selama menuju ke jaringan, trigliserida akan dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) yang terletak di endotel kapiler. Trigliserida tersebut akan dihidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol yang kemudian digunakan sebagai substrat respirasi dan sebagai simpanan energi. Lipoprotein lipase membutuhkan apoC-II sebagai kofaktor untuk beraktivitas dalam mengubah kilomikron menjadi sisa-sisa trigliserida-depleted. Sisa-sisa ini yang membawa kolesterol dari usus halus dan kolesterol ester transfer protein (CETP) akan memindahkan ke lipoprotein berdensitas rendah (Durrington *et al.*, 2014).

#### B. *Very Low-density Lipoprotein (VLDL)*

Lipoprotein berdensitas sangat rendah yang kaya kandungan trigliserida, lipoprotein ini diekskresikan oleh hati. VLDL berperan dalam mengangkut trigliserida yang diproduksi secara endogen ke jaringan target. Lipoprotein

lipase (LPL) akan mengeluarkan trigliserida yang diangkut VLDL pada jaringan adiposa, otot rangka, jantung dan payudara. Lipoprotein lipase memiliki aktivitas lebih rendah terhadap VLDL dari pada kilomikron (Durrington *et al.*, 2014).

### **C. *Low-Density Lipoprotein (LDL)***

Pembentukan kolesterol lipoprotein berdensitas rendah berawal dari pembersihan trigliserida atau pengambilan kolesterol melalui kolesterol ester transfer protein (CETP) yang mengubah VLDL menjadi lipoprotein yang kaya kolesterol. LDL mensuplai kolesterol ke jaringan melalui endositosis setelah berikatan dengan reseptor LDL di permukaan sel. suplai tersebut ditunjukkan dengan pertumbuhan membran sel, perbaikan membran sel dan sintesis steroid. LDL membawa kolesterol ke hati untuk dieliminasi menjadi garam empedu. LDL dapat memasuki makrofag yang terletak pada dinding arteri yang memiliki peran dalam aterosklerosis. Makrofag akan mengambil LDL untuk diubah menjadi sel busa dan makrofag dapat memulai pembentukan lapisan lemak pada dinding arteri. Namun, sebelum LDL diserap oleh makrofag, LDL akan mengalami modifikasi aterogenik seperti oksidasi, glikasi dan gliko oksidasi (Durrington *et al.*, 2014).

### **D. *High-Density Lipoprotein (HDL)***

Sebagai lipoprotein terkecil dan yang paling melimpah, menjadikan lipoprotein berdensitas tinggi sebagai rute utama untuk mengangkut kolesterol dari jaringan ke hati. HDL menerima kelebihan kolesterol dari jaringan perifer, kolesterol bebas dari hati, dan melindungi kolesterol lipoprotein berdensitas rendah dari modifikasi bahan kimia. Agar HDL mampu menerima kelebihan kolesterol, HDL akan berintegrasi dengan *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT)* untuk memperbesar ukuran. LCAT yang berada di lapisan luar HDL, akan membantu esterifikasi kolesterol bebas dengan masuk ke inti partikel hidrofobik dan memungkinkan pengambilan lebih lanjut kolesterol bebas ke permukaan. Tanpa proses ini, HDL akan menghilang melalui proses filtrasi ginjal karena ukurannya yang tidak cukup besar. Secara fisiologis, ester kolesterol dapat dibersihkan dari HDL melalui reseptor

B1 dihati atau ditransfer ke lipoprotein yang memiliki ukuran yang lebih besar (Durrington *et al.*, 2014).

### 2.2.3 Metabolisme Lipid

Metabolisme lipid dimulai di usus, dimana trigliserida yang tertelan akan dipecah menjadi asam lemak dengan rantai yang lebih pendek dan selanjutnya menjadi molekul monogliserida oleh lipase pankreas (enzim yang memecah lemak setelah diemulsi oleh garam empedu). Secara bersama, lipase pankreas dan garam empedu akan memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak ini dapat diangkut melintasi membran usus, namun setelah melintasi membran tersebut mereka akan bergabung kembali membentuk molekul trigliserida yang akan diangkut menuju hati ataupun jaringan adiposa (Betts *et al.*, 2013).

Asam lemak dioksidasi menjadi molekul dua karbon Acetyl-CoA melalui asam lemak atau  $\beta$ -oksidasi, yang kemudian menghasilkan ATP dengan masuknya ke dalam siklus Krebs. Ketika Acetyl-CoA yang berlebihan dibuat dari oksidasi asam lemak dan siklus Krebs kelebihan beban dan tidak dapat mengatasinya, Acetyl-CoA dialihkan untuk membuat badan keton. Dalam reaksi sintesis keton ini, kelebihan Acetyl-CoA diubah menjadi 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Badan keton utama dalam darah,  $\beta$ -hidroksibutirat, terbentuk oleh HMG-CoA sebagai prekursor dan perantara kolesterol, yang mengalami perubahan. Badan keton ini dapat berfungsi sebagai sumber bahan bakar jika kadar glukosa dalam tubuh terlalu rendah (Betts *et al.*, 2013).

Lipolisis merupakan proses pemecahan trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak, sehingga lebih mudah diproses oleh tubuh, sedangkan lipogenesis adalah proses pembentukan asam lemak. Lipogenesis atau sintesis asam lemak dapat menggunakan kelebihan Acetyl-CoA yang disebabkan berlebihnya konsumsi glukosa atau karbohidrat. Dalam pembuatan lipid, kolesterol, trigliserida, hormon steroid, serta garam empedu, digunakanlah Acetyl-CoA. Lipogenesis dimulai dengan Acetyl-CoA dan berlanjut dengan penambahan dua atom karbon dari Acetyl-CoA lain; proses ini diulangi sampai asam lemak memiliki panjang yang sesuai. Karena ini adalah proses anabolik yang menciptakan ikatan, memerlukan ATP. Namun, untuk menyimpan energi secara efisien, maka pembuatan trigliserida dan lipid dapat menjadi solusinya.

Trigliserida dan lipid, molekul berenergi tinggi, disimpan dalam jaringan adiposa sampai dibutuhkan (Betts et al., 2013).

## **2.3 Hiperlipidemia**

### **2.3.1 Definisi**

Abnormalitas pada beberapa fraksi lipid plasma yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol, trigliserida, fosfolipid, kolesterol, lipoprotein plasma (meningkatnya lipoprotein densitas rendah dan menurunnya lipoprotein densitas tinggi) dan penyebab utama penyakit kardiovaskular menjadi tanda suatu kondisi medis yang disebut dengan hiperlipidemia. Hiperkolesterolemia adalah tanda bahwa kadar kolesterol yang abnormalitas dan hipertrigliseridemia juga ditandai dengan tingginya kadar trigliserida plasma, kedua hal tersebut merupakan bentuk lain dari hiperlipidemia yang pada umumnya disebabkan peningkatan LDL secara signifikan menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular (Durrington. *et al.*, 2014). Secara umum hiperlipidemia diklasifikasikan menjadi 2 yaitu sebagai berikut:

#### **1. Hiperlipidemia Primer**

Perubahan dalam metabolisme lipid karena predisposisi genetika yang mungkin dapat bersifat monogenik (cacat gen tunggal) dan poligenik (cacat multi gen). Sifat monogenik umumnya disebabkan dari peningkatan kolesterol serum adalah familial heterozigot hiperkolesterolemia yang memiliki kadar kolesterol dua kali lipat lebih banyak dari orang sehat umumnya dan dapat didiagnosa pada usia anak-anak. Sifat poligenik ditandai dengan hiperkolesterolemia yang memiliki kadar LDL > 2 mmol/l dan kombinasi dari hiperlipidemia atau disebut dengan hipertrigliseridemia yang memiliki kadar trigliserida > 1.7 mmol/l (Durrington *et al.*, 2014).

#### **2. Hiperlipidemia Sekunder**

Sindrom metabolik yang diakibatkan oleh penyakit lain seperti diabetes melitus yang berhubungan dengan hipertrigliseridemia. Pada Diabetes Melitus tipe 1, pengobatan insulin cenderung mengembalikan kadar trigliserida menjadi normal (Durrington *et al.*, 2014). Beberapa faktor dikaitkan dengan peningkatan risiko hiperlipidemia. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi termasuk diet tinggi lemak jenuh atau lemak trans, kurangnya aktivitas fisik, merokok, dan obesitas.

Penyebab sekunder peningkatan LDL termasuk penyakit seperti obstruksi bilier, penyakit ginjal kronis, diabetes mellitus type 2, tekanan darah tinggi, dan hipotiroidisme. Obat-obatan seperti diuretik, siklosporin, dan glukokortikoid juga dapat berkontribusi pada peningkatan kadar LDL (Karr *et al.*, 2017)

Sindrom metabolik seperti hiperlipidemia tidak menunjukkan gejala yang jelas dari pemeriksaan secara fisik, namun akan lebih jelas apabila dilakukan pemeriksaan pada tahap mencapai bahaya atau komplikasi. Memungkinkan jika dilakukan pemeriksaan lipid dalam darah akan lebih mudah untuk mendapatkan penanganan sejak dini. Hiperlipidemia dapat memberikan komplikasi seperti aterosklerosis sebagai penyebab penyakit kardiovaskular (ASCVD) dan menjadikan hiperlipidemia menjadi penyebab utama, *stroke* juga disebut dengan penyakit arteri koroner yang diakibatkan penumpukan plak di saluran arteri oleh peningkatan kadar LDL (Karr *et al.*, 2017).

### 2.3.2 Patofisiologi hiperlipidemia

Secara umum, hiperlipidemia terjadi didasarkan pada kondisi lipid dalam darah yang tidak stabil, meningkatnya kadar kolesterol dan trigliserida yang diangkut oleh lipoprotein densitas rendah, menurunnya kadar lipoprotein densitas tinggi akibat ketidak mampuan dalam menerima kelebihan kolesterol bebas dan trigliserida. Menurunnya kadar lipoprotein densitas tinggi juga memiliki tekanan darah yang meningkat akibat meningkatnya trigliserida yang meningkat seperti diet tinggi lemak, obesitas, diabetes mellitus type 2, konsumsi alkohol yang tinggi (Durrington *et al.*, 2014).

- **Patofisiologi Hiperkolesterolemia**

Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena penurunan katabolisme LDL yang dimediasi reseptor LDL melalui penurunan aktivitas lipoprotein lipase. Turunnya aktivitas lipoprotein lipase menyebabkan menurunnya proses pemecahan kolesterol bebas dan trigliserida yang dibawa oleh lipoprotein densitas sangat rendah dan kilomikron. Sindrom nefrotik dapat menyebabkan peningkatan kolesterol lipoprotein densitas rendah, penyakit hati obstruksi juga berhubungan dengan kolesterol tinggi. (Durrington *et al.*, 2014).



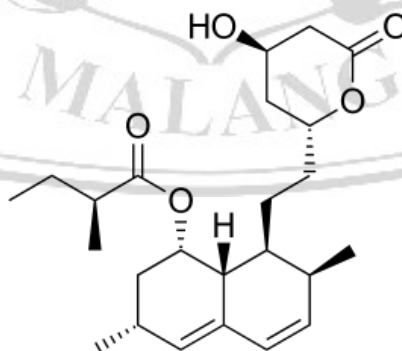
- **Patofisiologi Hipertrigliseridemia**

Hipertrigliseridemia terjadi ketika kapasitas lipoprotein lipase terlampaui akibat membersihkan trigliserida dari kilomikron dan lipoprotein densitas sangat rendah karena meningkatnya produksi atau mutasi gen lipoprotein lipase. Paling umum muncul dari kombinasi faktor hiperlipidemia genetik dengan faktor yang dapat meningkatkan kadar trigliserida dan gangguan pada fungsi lipoprotein lipase (resistensi insulin, hipotiroidisme dan blokade  $\beta$ -adrenoceptor). Hipertrigliseridemia dikaitkan dengan peningkatan resiko pankreatitis akut, hepatosplenomegali dan erupsi xanthomata (Durrington *et al.*, 2014).

### 2.3.3 Golongan Obat Antihiperlipidemia

#### 1. Statin

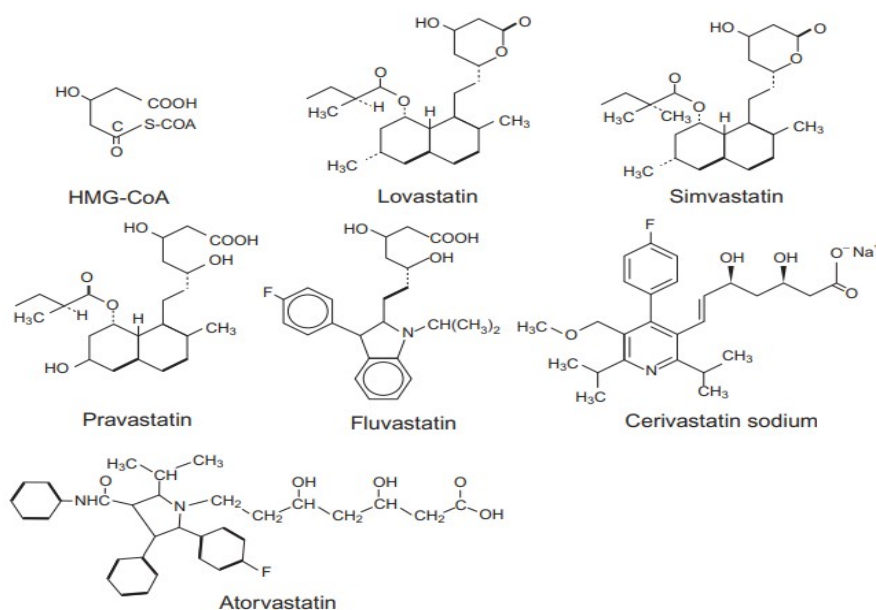
Statin merupakan golongan obat yang digunakan untuk menghambat aktivitas enzim *HMG-CoA Reduktase* dalam membatasi laju biosintesis kolesterol sebagian besar dihati. Hasil penurunan kolesterol intrahepatik menyebabkan peningkatan aktivitas reseptor LDL hati sehingga menurunkan kolesterol lipoprotein densitas rendah yang bersirkulasi. Efek samping yang ditimbulkan seperti peradangan otot (Myositis), nyeri otot, dan peningkatan creatine kinase. Namun efek samping itu jarang terjadi dan mungkin efek yang ditimbulkan mempengaruhi kepatuhan pasien. Obat golongan statin lebih efektif dalam menurunkan kolesterol LDL, seperti; Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Pitavastatin dan Fluvastatin (Durrington *et*



*al.*, 2014).

**Gambar 2.** Struktur Statin

Statin sebagai senyawa amfifilik yang mengandung farmakofor dengan mekanisme penghambatan kompetitif *HMG-CoA reduktase/HMGR* melalui



pengikatan kompetitif dengan substrat *HMG-CoA reduktase*. Statin membatasi atau menurunkan laju *HMG-CoA reduktase* dalam produksi mevalonat yang berperan dalam produksi kolesterol. Selain itu, statin meningkatkan konsentrasi kolesterol lipoprotein densitas tinggi yang bermanfaat menurunkan trigliserida serum (Murphy, *et al.*, 2020).

### Gambar 3. Struktur Obat Golongan Statin

Statin sebagai inhibitor enzim *HMG-CoA reduktase* menjadi obat lini pertama dalam pengobatan hiperlipidemia dengan membantu menghambat produksi kolesterol atau membatasi laju sintesis asam mevalonat. beberapa penelitian menunjukkan bahwa dengan penggunaan statin memberikan hasil pada penurunan LDL hingga 39% dan pada takaran yang tinggi, statin mampu menurunkan LDL hingga 50%. Statin juga telah dipelajari dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas terhadap orang dewasa yang kejadian penyakit kardiovaskular dalam kategori beresiko tinggi (Stewart *et al.*, 2020).

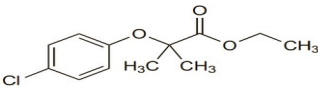
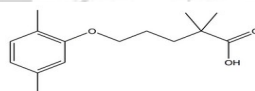
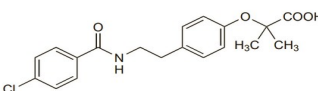
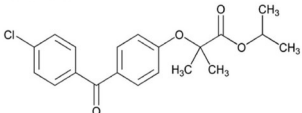
## 2. Asam Fibrat

Terapi dengan obat golongan asam fibrat bekerja terutama untuk menurunkan kadar trigliserida serum. Asam fibrat mampu mengurangi trigliserida serum hingga 70 % atau menyebabkan efek hipotrigliseridemia,

Asam fibrat dapat digunakan sebagai monoterapi yang memungkinkan dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis dengan HDL rendah dan kadar trigliserida tinggi. Namun untuk terapi pilihan pertama adalah statin dan asam fibrat dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama. Terapi dengan asam fibrat dipertimbangkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular aterosklerosis dan konsentrasi kadar trigliserida > 200 mg/dl meskipun kadar LDL telah turun atau normal dan dengan modifikasi gaya hidup. Obat-obat golongan/turunan asam fibrat antara lain: Clofibrate, Gemfibrozil, Bezafibrate, fenofibrate (Laufs *et al.*, 2020).

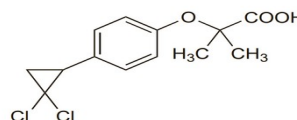
*Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\alpha$*  (PPAR $\alpha$ ) agonis sebagai derivat asam fibrat, telah terbukti mampu meningkatkan kadar HDL 15%, menurunkan kadar LDL 15% hingga 25% dan mengurangi penyakit koroner utama. Asam fibrat telah menjadi agen farmakologis lini pertama untuk hipertrigliseridemia berat (Karr, *et al.*, 2017). Namun, asam Fibrat tidak direkomendasikan untuk digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap obat golongan statin karena kurangnya data hasil kardiovaskular positif, profil efek samping, dan pengurangan LDL secara keseluruhan (Lempp, 2021).

**Tabel 1** Struktur Turunan Asam Fibrat

| Nama Obat   | Dosis        | Struktur kimia   |
|-------------|--------------|--|
| Clofibrate  | 500mg, 3-4dd |  |
| Gemfibrozil | 600mg, 2dd   |  |
| Bezafibrate | 200mg, 3dd   |  |
| Fenofibrate | 100mg, 3dd   |  |

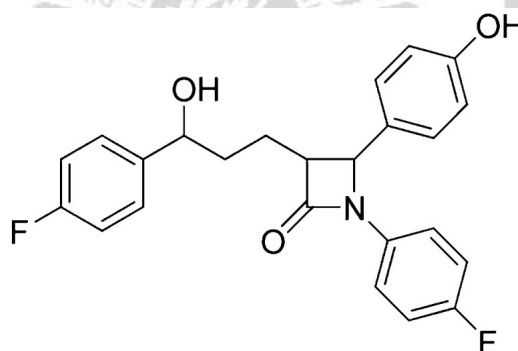
Ciprofibrate

100 mg/d



### 3. Ezetimibe

Ezetimibe bekerja dengan menghambat penyerapan kolesterol usus yang mencakup kolesterol dari makanan yang memasuki usus dengan mencegah sel epitel usus menyerap kolesterol. Di dalam usus, Ezetimibe bekerja dengan mengikat Niemann-Pick C1-Like 1 yang merupakan mediator penting dalam penyerapan kolesterol di usus. Ezetimibe dapat menjadi terapi tambahan untuk terapi statin pada peningkatan kadar LDL yang sangat tinggi. Ezetimibe juga dapat digunakan sebagai terapi pengganti statin apabila pasien dengan resiko tinggi terhadap terapi statin yang tidak dapat ditolerir (Durrington *et al.*, 2014). Beberapa uji klinis juga menyebutkan bahwa penggunaan ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin mengurangi rata-rata kadar LDL secara signifikan lebih baik daripada monoterapi statin atau ezetimibe (Karr *et al.*, 2017).



**Gambar 4.** Struktur Ezetimibe

Sebagai penghambat penyerapan kolesterol, Ezetimibe bekerja dengan menurunkan kadar LDL dengan penggunaan utama untuk hiperkolesterolemia familial atau berat. Efek samping selama penggunaan jarang terjadi, ezetimibe tidak direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit hati aktif yang menggunakan statin. Ezetimibe sering digunakan sebagai terapi tambahan dengan obat lain dan berapa uji klinis (Stewart *et al.*, 2020).

### 4. Bile Acid Sequestrants

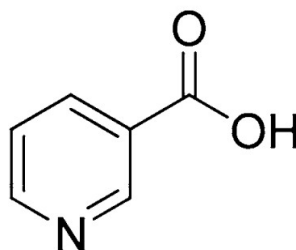
Bile Acid Sequestrants (BASs) merupakan obat yang mengurangi kolesterol dan bereaksi dengan mengikat asam empedu di dalam usus. Obat

golongan BASs termasuk cholestyramine, colestipol, and colesevelam sebagai pengikat asam empedu memiliki beberapa mekanisme seperti; BASs menghambat reabsorpsi dalam siklus enterohepatik; meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam empedu, dan meningkatkan jumlah reseptor LDL hati. Hal ini menyebabkan peningkatan pembersihan LDL dan penurunan LDL. Menambahkan pengikat asam empedu sebagai terapi tambahan untuk Statin, Fibrat, Niacin atau Ezetimibe dapat secara signifikan mengurangi kadar LDL dibandingkan sebagai pengobatan monoterapi (Karr *et al.*, 2017).

BASs menghambat reabsorpsi asam empedu dari terminal ileum sehingga meningkatkan kebutuhan hati akan kolesterol untuk sintesis asam empedu (Durrington, *et al.*, 2014). BASs bertindak untuk menurunkan kadar LDL dengan penggunaan utama untuk familial hiperkolesterolemia. Penggunaan pengikat asam empedu ini dapat mengganggu penyerapan vitamin yang larut dalam lemak dan asam folat (Stewart *et al.*, 2020).

#### 5. Asam Nikotinat (Niacin)

Asam Nikotinat atau Niacin secara umum digunakan untuk meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar lipoprotein densitas sangat rendah. Penurunan kadar lipoprotein sangat rendah akan membantu menurunkan aliran trigliserida yang dibawa ke hati untuk diekskresikan. Penurunan lipoprotein densitas sangat rendah juga akan menurunkan pembentukan LDL. Tetapi penggunaan niacin tidak terkait dengan penurunan kadar LDL yang signifikan dibandingkan dengan penggunaan statin sebagai monoterapi. Beberapa studi yang melibatkan kombinasi niacin dengan statin memberikan hasil yang bertentangan serta menunjukkan bahwa penambahan niacin tidak dapat mengurangi resiko kejadian kardiovaskular dan menunjukkan peningkatan resiko efek samping (Karr *et al.*, 2017).



**Gambar 5.** Struktur Niacin

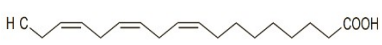
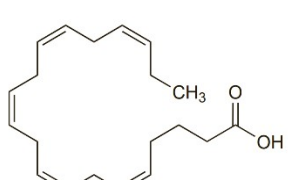
Niacin dapat digunakan sebagai monoterapi apabila penurunan kadar HDL dengan pengobatan statin tidak dapat meningkatkan kadar HDL. Penggunaan niacin yang dikombinasikan dengan obat golongan statin harus dibatasi dosis penggunaannya. Niacin dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki penyakit hati aktif, penyakit tukak lambung, atau pendarahan arteri (Karr *et al.*, 2017).

## 6. Asam Lemak Omega-3

Seperti turunan asam fibrat dan asam nikotinat digunakan untuk menurunkan kadar trigliserida dan mampu meningkatkan HDL. Namun, kemanjurannya dalam mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular masih belum begitu jelas. Asam lemak Omega-3 rantai panjang yang dimurnikan dari minyak ikan digunakan sebagai tambahan pada hipertrigliseridemia. Dengan tujuan untuk menurunkan kadar trigliserida serum, meskipun begitu, mekanisme aksi dari Omega-3 tidak sepenuhnya dipahami. Mekanisme aksi yang potensial dengan penghambatan Acyl-CoA: 1,2-Diacylglycerol Acyltransferase dan peningkatan oksidasi peroksisomal dihati (Durrington *et al.*, 2014).

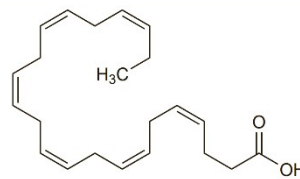
Asam-asam lemak alami yang termasuk dalam kelompok asam lemak omega-3 yaitu asam linolenat, asam eikosapentaenoat, dan asam dokosaheksanoat. Omega-3 juga berkontribusi dalam pembentukan kilomikron dan mudah teroksidasi pada ikatan rangkapnya. Omega-3 bekerja dengan meningkatkan metabolisme kilomikron dan mengurangi sekresi VLDL. Namun penggunaan obat ini lebih efektif pada orang dewasa dari pada anak-anak dan omega-3 tidak disarankan digunakan sebagai monoterapi (Stewart *et al.*, 2020).

**Tabel 2** Struktur Turunan Asam Lemak Omega-3

| Nama                  | Dosis   | Struktur   |
|-----------------------|---------|--|
| Asam Linolenat        |         |  |
| Asam Eikosapentaenoat | 2-4 g/d |  |

---

Asam Dokosaheksanoat      2-4 g/d



## 2.4 Bioavailabilitas Obat

Ilmu Farmakologi menjadi studi ilmiah tentang aksi dan efek suatu obat serta interaksi obat. Bioavailabilitas merupakan salah satu bagian dari dua cabang ilmu farmakologi. Bioavailabilitas menjadi kunci untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam kisaran terapeutik antara lain bioavailabilitas dan faktor faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas. Bioavailabilitas pada dasarnya adalah studi tentang Absorpsi (penyerapan obat), Distribusi (pengedaran obat), Metabolisme (mekanisme kerja obat) dan Ekskresi (pengeluaran obat). Ruang lingkup Bioavailabilitas mencakup dalam kondisi fisiologis atau patologis, penyesuaian dosis terkait dengan penyakit, dan interaksi obat. Aspek-aspek Bioavailabilitas ini memungkinkan penyesuaian komposisi obat, jumlah obat, dan frekuensi pemberian obat untuk meningkatkan outcome (Currie, 2018).

### 2.4.1 Absorpsi

Absorpsi merupakan transportasi obat dari tempat obat pertama kali diberikan hingga menuju ke sirkulasi yang dituju. Penyerapan dan faktor-faktor yang dapat menghambat secara langsung memberikan pengaruh terhadap ketersediaan hayati obat tersebut. Bioavailabilitas dalam konteks farmakokinetik merupakan fraksi obat yang diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik. Seperti pada perjalanan pemberian obat melalui rute intravena dan intraarterial yang mentransfer obat langsung ke sirkulasi darah sehingga memberikan bioavailabilitas 100%. Hal ini mengasumsikan bahwa obat mencapai tempat kerja langsung dari sistemik (Currie, 2018).

Rute pemberian obat memberikan pengaruh terhadap nilai bioavailabilitas obat dari awal obat diberikan hingga sampai obat tersebut mencapai sirkulasi sistemik. Secara umum, obat dapat diberikan dalam beberapa rute seperti intranasal (hidung) yang dapat memberikan efek langsung karena tidak melalui metabolisme lintas pertama serta menghindari proses absorpsi di lambung. Sublingual (dibawah lidah), oral/enteral (Mulut) yang secara umum paling banyak

digunakan karena penggunaannya yang mudah untuk dilakukan. Rectal (dubur) menjadi pemberian obat yang memiliki desain bentuk sediaan yang khusus seperti suppositoria. Inhalasi (tenggorokan), intramuscular, intravena, transdermal, dan perkutan (Currie, 2018).

Rute yang paling sederhana dan paling umum yaitu pemberian obat secara oral (mulut). Rute ini merupakan rute pemberian obat yang memiliki bioavailabilitas bervariasi dan banyak faktor yang mempengaruhi penyerapan obat. Antara lain; ukuran molekul obat, kelarutan obat dalam lipid, derajat ionisasi obat, bentuk sediaan (misal; tablet atau sirup) dan sifat kimia obat. Obat yang melalui penyerapan pada gastrointestinal akan diangkut melalui sistem vena portal ke hati dan mengalami metabolisme lintas pertama (Currie, 2018).

#### **2.4.2 Distribusi**

Distribusi mengacu pada pergerakan obat dari sirkulasi sistemik ke jaringan. Obat didistribusikan ke tempat kerjanya dalam konsentrasi yang cukup untuk menghasilkan aksi terapeutik. Pada dasarnya, proses distribusi melibatkan sistem peredaran darah yang mendistribusikan obat ke semua jaringan terkecuali otak dan testis dikarenakan adanya hambatan oleh membran. Faktor utama yang mempengaruhi distribusi obat meliputi kecepatan difusi, afinitas obat ke jaringan, aliran darah (perfusi), dan ikatan dengan protein plasma (protein intraseluler, albumin, glikoprotein). Konsep penting untuk prinsip dan perhitungan bioavailabilitas adalah volume distribusi obat yang diberikan dibagi dengan konsentrasi obat dalam plasma. Volume ini menunjukkan distribusi obat antara plasma darah dengan jaringan. Volume distribusi digunakan sebagai prinsip untuk pemodelan kompartemen dan dalam hitungan bioavailabilitas. Namun, volume distribusi bukan merupakan volume fisik yang sebenarnya (Currie, 2018).

#### **2.4.3 Metabolisme**

Metabolisme menjadi suatu proses pengubahan suatu obat atau senyawa yang tidak polar menjadi senyawa yang lebih polar atau transformasi obat dari bentuk tidak aktif menjadi bentuk yang aktif. Metabolisme obat sebagian besar terjadi di hati tetapi juga dapat terjadi di ginjal, paru-paru, kulit dan saluran pencernaan. Dalam proses metabolisme melibatkan enzim yang dapat memodifikasi obat berbagai sel. sebagian obat diformulasikan untuk larut dalam



lemak sehingga dapat melewati membran fosfolipid bilayer. Metabolisme obat yang larut dalam lemak menjadi struktur yang larut dalam air diperlukan untuk eliminasi ginjal yang efektif (Currie, 2018).

Sebaliknya, metabolisme terhadap obat yang aktif berhubungan dengan modifikasi enzim dari struktur obat untuk membuatnya kurang aktif seperti aspirin yang diubah menjadi asam salisilat, tidak aktif seperti morfin yang dinaktivasi menjadi morfin-3-glukuronida meskipun pada metabolit kedua morfin menjadi morfin-6-glukuronida yang lebih aktif (Currie, 2018).

#### **2.4.4 Eliminasi**

Eliminasi menjadi proses terakhir suatu obat untuk diekskresikan oleh tubuh. Obat dan metabolitnya dapat dieliminasi dari tubuh melalui beberapa mekanisme dan dalam beberapa bentuk. Beberapa obat dapat memiliki eliminasi fraksional melalui beberapa rute. Eliminasi cairan terutama meliputi ekskresi ginjal dan *bilier* (urin dan empedu), melalui keringat, air mata, air liur, serta dapat diekskresikan melalui ASI pada ibu menyusui. Eliminasi padat dapat terjadi melalui saluran pencernaan (*feses*). Beberapa obat juga dapat kembali ke sirkulasi melalui proses reabsorpsi seperti obat yang dieliminasi melalui sistem bilier dapat direabsorpsi kembali dari usus dan dikembalikan melalui siklus enterohepatik (Currie, 2018).

#### **2.4.5 Drug Likeness**

Kemiripan Obat merupakan pertimbangan utama ketika memilih senyawa selama tahap awal penemuan obat. Kemiripan obat menilai secara kualitatif peluang suatu molekul untuk menjadi obat sehubungan dengan bioavailabilitas. Kemiripan dinilai berdasarkan bentuk struktur atau fisikokimia senyawa sebagai kandidat obat baru (Daina *et al.*, 2016). Kemiripan obat dapat dirasionalkan dengan mempertimbangkan bagaimana sifat fisikokimia yang sederhana dapat berdampak pada perilaku molekuler *in-vivo*, khususnya terhadap sifat kelarutan, permeabilitas, stabilitas metabolik dan efek transporter. Kemiripan obat memiliki aturan sebagai penilaian terhadap kesamaan dalam aturan Lipinski, yaitu berat molekul  $> 500$  Da,  $\log P > 5$ , jumlah dari grup donor proton hidrogen (atom nitrogen dan oksigen)  $> 5$  sedangkan akseptor proton  $> 10$ , dimana aturan tersebut

menyerupai kriteria dari suatu senyawa dengan bioavailabilitas yang baik (Bickerton, *et al.*, 2012).

## **2.5. Afinitas dan interaksi Obat**

Afinitas dan interaksi obat menjadi bagian matematis dari hubungan antara konsentrasi obat dengan efek terapinya, menggabungkan konsep seperti pengikatan antara obat dengan sel, penyerapan obat dan metabolisme obat intraseluler. Biofase menjadi tempat obat dalam menjalankan aksinya, obat akan meninggalkan plasma untuk mencapai jaringan dalam mengerahkan efek menguntungkan atau merugikan (Rimmington, 2020).

### **2.5.1. Interaksi Obat-Reseptor**

Efek terapeutik suatu obat ditimbulkan dengan adanya ikatan kompleks antara obat dengan reseptor. Reseptor adalah protein atau polipeptida yang memiliki tempat pengikatan obat atau disebut dengan ligan. Reseptor mungkin dapat berada di permukaan sel atau intraseluler. Sebagai tempat pengikatan obat, ligan menentukan penyesuaian dalam pengikatan dengan reseptor secara tepat. Reseptor obat memiliki sifat spesifitas yang menunjukkan bahwa reseptor spesifik hanya dapat berikatan dengan ligan yang spesifik. Sifat afinitas merupakan aviditas reseptor dalam mengikat obat dan aktivitas intrinsik atau kemajuan merupakan kapasitas untuk memperoleh response farmakologis (Rimmington, 2020).

### **2.5.2. Asam Amino**

Asam amino merupakan *building-blocks* primer struktur protein. lebih dari 300 asam amino alami yang ditemukan, 22 merupakan unit monomer dari protein yang secara kimiawi dihubungkan melalui ikatan peptida dalam urutan yang telah ditentukan secara genetik untuk membentuk struktur dasar semua protein. Rantai samping R menentukan sifat asam-basa dan hidrofilik-hidrofobik dari asam amino. Asam amino dapat disebut dengan ion zwitter karena memiliki setidaknya satu gugus amino yang dapat menghasilkan muatan positif ketika terprotonasi dan setidaknya satu gugus asam karboksilat yang memberikan muatan negatif jika mengalami deprotonasi (Bischoff, *et al.*, 2012).

### 2.5.3. Reseptor

Reseptor merupakan molekul protein jaringan sel hidup. Terdiri atas rangkaian asam amino dengan kandungan gugus-gugus fungsi atau atom-atom yang terorganisir. Reseptor reaktif secara kimia dan bersifat spesifik, mampu berinteraksi dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional spesifik (Farmakofor) secara reversible, serta menghasilkan respon biologis yang spesifik (Siswandono & Purwanto, 2016). Efek terapeutik dan toksik obat dihasilkan dari interaksi obat dengan molekul dalam tubuh. Sebagian besar obat bekerja dengan cara berasosiasi dengan makromolekul tertentu dengan cara mengubah aktivitas biokimia atau biofisika dari makromolekul tersebut. Reseptor diaktifkan melalui pelepasan sinyal molekuler, hampir semua reseptor bersifat heterogen yang artinya reseptor diaktifkan oleh molekul pensinyalan yang sama (Hans, 2017).

- **Reseptor berpasangan dengan protein-G (G protein-Coupled receptors)**

*G protein-Coupled receptors* merupakan reseptor dengan jumlah terbesar sekitar 800 reseptor pada tubuh manusia. Sekitar 50% reseptor bekerja untuk indra penciuman dan rasa. Diperkirakan 30% reseptor dari *G protein-Coupled receptors* bekerja untuk obat dan menjadi target penting dalam penelitian obat. Sinyal molekuler atau rangsangan yang diterima pada reseptor ini termasuk rasa, bau, cahaya (foton), ion, monoamina, nukleotida, lipid, asam amino, peptida, protein, dan feromon. Contoh reseptor kelompok ini seperti acetylcholine, histamine, dopamine, serotonin, opioid, cannabinoid, glucagon, glutamat dan GABA. *G protein-Coupled receptors* juga disebut dengan 7 reseptor transmembrane karena 7 segment  $\alpha$ -heliks transmembrane ditemukan pada semua kelompok (Hans, 2017).

- **Reseptor yang terkait Tirosin kinase (Tyrosine kinase-linked Receptors)**

*Tyrosine kinase-linked receptors* (TKLRs) merupakan sub kelas dari *cell surface growth factor receptors* (CGFR) yang mempunyai aktivitas enzimatik *ligand dependent* (aktivitas kinase) yang mengkatalisis transfer gugus  $\gamma$ -fosfat dari donor nukleosida trifosfat, seperti adenosin trifosfat, ke gugus hidroksil residu pada tirosin protein target. Protein reseptor dalam TKLRs terdiri dari tiga ranah (*domain*) utama, yaitu ranah pengikatan ligan pada permukaan

ekstra sel membran; ranah pengikatan ligan satu  $\alpha$ -heliks yang melintasi membran; dan ranah pengikatan ligan di daerah intra sel dengan aktivitas tirosin kinase. TKLRs memainkan peranan penting dalam sebagian besar proses fundamental sel, termasuk diantaranya siklus sel, migrasi sel, metabolisme dan kehidupan sel, proliferasi dan diferensiasi sel, serta berperan penting dalam proses karsinogenesis (Siswandono & Diyah, 2016). Contoh dari reseptor ini adalah reseptor untuk insulin, sitokin, dan faktor pertumbuhan (Neal, 2012).

- **Reseptor yang terkait dengan kanal ion (Ion channel-linked Receptors)**

Kanal ion adalah pori transmembrane yang terdiri dari unsur pori. Pori ini bertanggung jawab atas transit Ion, serta membuka dan menutupnya *gates* dalam menanggapi rangsangan tertentu yang diterima oleh sensor. Terdapat dua jenis kanal ion, yaitu *voltage-gated ion channels* (bentuk konformasi tergantung pada gradien tegangan transmembran) dan *ligand-gated ion channels* (keberadaan ligan yang terikat dengan protein mempengaruhi bentuk konformasi). Dari berbagai reseptor, *ligand-gated ion channels receptors* (LGICs) merupakan reseptor terumit dan disebut juga sebagai reseptor inotropik (Siswandono & Diyah, 2016).

- **Reseptor Inti (Nuclear Receptors)**

Reseptor Inti merupakan reseptor yang terdapat di inti sel (nukleus). Reseptor ini merupakan faktor transkripsi yang tergantung ligan (*ligand-dependent transcription factors*) dan bertanggung jawab untuk mengikat ligan. Ikatan ligan reseptor tersebut akan mengubah bentuk konformasi reseptor sehingga terjadi aktivasi reseptor yang kemudian bekerjasama dengan protein lain untuk mengatur peningkatan atau penurunan proses transkripsi atau ekspresi gen, sehingga dapat mengontrol pengembangan, diferensiasi, metabolisme, dan reproduksi organisme (Siswandono & Diyah, 2016). Reseptor ini untuk membentuk hormon tiroid dan steroid serta mengatur transkripsi dan sintesis protein (Neal, 2006).

#### 2.5.4. Ligan

Ligan merupakan suatu zat yang dalam aktivitas biologisnya membentuk kompleks dengan biomolekul (protein). Dalam pengikatan protein-ligan, ligan

akan menduduki sisi aktif protein target sehingga dapat menghasilkan sinyal. Umumnya, pengikatan ini akan mengubah isomerisme dari konformasi protein target. Dalam suatu studi mengenai DNA-ligan, disebutkan bahwa ligan dapat berupa molekul kecil, ion, protein, atau senyawa dalam yang berikatan secara heliks ganda pada DNA (Teif, 2005; Teif & Rippe, 2010).

### **2.5.5. Interaksi Ligan Dengan Reseptor**

Reseptor bekerja dengan mengikat senyawa mikromolekul (ligan). Gaya antar molekul dan bentuk komplementer menentukan kekuatan ikatan antara reseptor dan ligan yang pada umumnya bersifat reversibel. Ketika ligan berinteraksi dengan gugus fungsi makromolekul protein (reseptor), timbullah suatu energi. Energi yang timbul tersebut akan berkompetisi dengan energi penstabil makromolekul. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan pada struktur dan distribusi muatan molekul, sehingga terbentuk konformasi baru makromolekul. Respon biologis timbul sebagai akibat adanya modifikasi pada fungsi organ spesifik yang dikarenakan perubahan konformasi tersebut (Siswandono & Diyah, 2016).

Obat yang dapat berinteraksi dengan ligan, ditinjau dari strukturnya, terbagi atas (Siswandono & Soekardjo, 2015):

#### 1) Obat dengan struktur Spesifik

Obat dengan struktur spesifik adalah obat yang berikatan dengan reseptor spesifik untuk dapat memberi efek. Pada enzim, obat ini berperan dalam pengaktifan ataupun pengaktifan kembali enzim-enzim tubuh, serta berperan dalam penghambatan. Obat dengan struktur ini bekerja secara antagonis dengan menekan fungsi sel, atau mengubah membran sel dan mempengaruhi sistem transportnya.

Obat dengan struktur spesifik memiliki karakteristik senyawa, yaitu:

- a. Pada kadar rendah telah efektif;
- b. Kesetimbangan kadar obat dalam biofasa serta fasa eksternal ikut terlibat;
- c. Memiliki ikatan kimia yang kuat;
- d. Aktivitas biologis akan maksimal saat keadaan setimbang;

- e. Sifat fisika dan kimia memiliki peranan dalam menentukan efek yang diberikan; dan
- f. Perubahan struktur kimia akan mempengaruhi aktivitas biologisnya.

## 2) Obat dengan struktur Non-Spesifik

Obat dengan struktur tidak spesifik adalah obat yang mengandung senyawa dengan struktur bervariasi, tidak berinteraksi dengan reseptor spesifik, dan aktivitas biologisnya dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia, seperti derajat ionisasi, kelarutan, aktivitas termodinamik, tegangan permukaan, serta redoks potensial.

Obat dengan struktur non-spesifik memiliki karakteristik senyawa, yaitu:

- a. Dosis yang diperlukan relatif besar;
- b. Aktivasi termodinamik berhubungan langsung dengan efek biologis. Jika efek termodinamik hampir sama, begitupun dengan efek biologisnya;
- c. Kadar obat dalam bio fasa dan fasa eksternal memiliki keseimbangan;
- d. Aktivitas termodinamik pada setiap fasa harus sama pada kesetimbangan;
- e. Aktivitas termodinamik biofasa dicerminkan melalui pengukuran terhadap aktivitas termodinamik fasa eksternal; dan
- f. Senyawa dengan derajat kejenuhan yang sama akan memiliki aktivitas termodinamik yang sama, sehingga derajat dari efek biologis akan sama pula.

### 2.5.6. Jenis Ikatan Obat Dengan Reseptor

Adanya interaksi molekul obat dengan gugus fungsi reseptor akan mengakibatkan timbulnya respon biologis. Adanya suatu ikatan kimia tertentu memungkinkan berlangsungnya interaksi tersebut. Umumnya, obat akan meninggalkan reseptor segera saat terjadi penurunan kadar obat di dalam cairan ekstra sel akibat ikatan obat-reseptor yang bersifat reversibel. Oleh karena itu, ikatan pada interaksi obat-reseptor harus relative lemah, namun cukup kuat untuk dapat berkompetisi pada tempat kehilangan (*site of loss*) dengan ikatan lain. Untuk menghasilkan ikatan yang cukup kuat dan stabil tersebut, senyawa dapat menggabungkan beberapa ikatan lemah, seperti ikatan hidrogen, ionik, ion-dipol,

dipol-dipol, transfer muatan, hidrofobik, dan ikatan van der Waals (Purwanto & Hardjono, 2016).

### A. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan terkuat dengan kekuatan ikatan rata-rata mencapai 100 kkal/mol. Dikarenakan kuatnya ikatan kovalen, ikatan ini sulit untuk dipecah atau hanya dapat dipecah dengan adanya katalisator dari suatu enzim tertentu dan dapat dikatakan bahwa ikatan ini bersifat ireversibel. Dalam pengobatan tertentu, obat-reseptor yang berinteraksi dengan ikatan kovalen dapat digunakan karena mampu menghasilkan suatu kompleks yang cukup stabil. Contoh obat yang melibatkan ikatan kovalen dalam mekanisme kerjanya (Purwanto & Hardjono, 2016):

- 1) Turunan nitrogen mustard, senyawa pengalkilasi yang pada umumnya digunakan sebagai antikanker, seperti mekloreteamin, siklofosamid, klorambukil, dan thiotepa.
- 2) Turunan antibiotika  $\beta$ -laktam, seperti penisilin dan sefalosporin.
- 3) Senyawa organofosfat, seperti malation dan diisopropilfluorofosfat (DFP).
- 4) Senyawa As-organik, seperti salvarsan dan karbarson, serta Hg-organik, seperti mercaptomerin dan chlormerodrin.
- 5) Asam etakrinat.

### B. Ikatan Ionik

Suatu ikatan yang terbentuk oleh adanya daya tarik-menarik elektrostatik antara ion-ion dengan muatan yang berbeda, disebut sebagai ikatan ionik. Kekuatan dari daya tarik-menarik tersebut dipengaruhi oleh jarak antar ion, dimana pengurangan kekuatannya berbanding terbalik dengan jarak. Selain itu, kemampuan interaksi antara gugus-gugus dengan muatan berbeda dipengaruhi oleh susunan makromolekul dari reseptor. Obat dengan kandungan gugus anion potensial ( $\text{RCOO}^-$ ,  $\text{RSO}_3^-$ , dan  $\text{RCOS}^-$ ) dan kandungan gugus kation potensial ( $\text{R}_3\text{NH}^+$ ,  $\text{R}_4\text{N}^+$ ,  $\text{R}_2\text{C}=\text{NH}_2^+$ ) dapat membentuk ikatan ionik terhadap reseptor atau protein dengan muatan yang berbeda (Purwanto & Hardjono, 2016).

### C. Ikatan Hidrogen

Ketika suatu atom H bermuatan positif parsial berikatan dengan atom lain yang memiliki sepasang elektron bebas, beroktet lengkap, dan bersifat elektronegatif, menggunakan ikatan yang terbentuk disebut ikatan hidrogen. Secara terminologi ikatan ini digambarkan sebagai bentuk interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif dengan atom elektronegatif lainnya. Ikatan ini dapat terjadi baik pada antar-molekul maupun intra-molekul (Prananto, 2018).

Jenis ikatan ini mampu mempengaruhi sifat-sifat fisika dan kimia dari suatu senyawa, seperti pada kelarutan, titik lebur, titik didih, keasaman, dan kemampuan membentuk gelat. Perubahan tersebut dapat mempengaruhi pada aktivitas biologisnya. Ikatan hidrogen terbagi atas (Purwanto & Hardjono, 2016):

- 1) Ikatan hidrogen intramolekul, dimana ikatan hidrogen terjadi dalam satu molekul.
- 2) Ikatan hidrogen intermolekul, dimana ikatan terjadi antar molekul.

### D. Ikatan Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Perbedaan pada keelektronegatifan antara atom C dengan atom lainnya, membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau dipol, yang mana mampu berikatan dengan ion atau dipol lain (Siswandono & Soekardjo, 2015). Gugus-Gugus dengan fungsi dipolar antara lain, gugus karbonil, ester, amida, eter, dan nitril, dimana gugus-gugus tersebut banyak dijumpai pada senyawa berstruktur spesifik. Sebagai contoh obat adalah Metadon yang merupakan senyawa narkotik analgesik (Purwanto & Hardjono, 2016).

### E. Transfer Muatan

Transfer Muatan Melalui ikatan hidrogen, di antara dua molekul akan terbentuk suatu kompleks yang disebut dengan transfer muatan. Hal ini merupakan kasus khusus dari fenomena yang umum pada kompleks donor-akseptor. Fenomena tersebut dapat distabilkan dengan adanya daya tarik-menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dengan molekul akseptor elektron (Purwanto & Hardjono, 2016).



## F. Ikatan Vander Waals

Daya tarik-menarik antar molekul atau atom yang tidak memiliki muatan dengan letak yang berdekatan atau berkisar 4-6 Å, disebut dengan ikatan van der Waals. Sifat kepolaritasan suatu molekul atau atom memungkinkan terjadinya ikatan ini. Pada senyawa-senyawa dengan berat molekul tinggi, khususnya, penjumlahan dari ikatan ini menjadi faktor pengikat yang cukup bermakna, meskipun secara individu lemah (Purwanto & Hardjono, 2016).

## G. Ikatan Hidrofobik

Ikatan yang terjadi ketika daerah non-polar reseptor biologis bergabung dengan daerah non-polar molekul obat adalah ikatan hidrofobik. Daerah non-polar dari molekul obat yang tidak larut dalam air akan membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air di sekelilingnya, sehingga terbentuk suatu struktur *quasi-crystalline (icebergs)* (Purwanto & Hardjono, 2016). Struktur tersebut akan pecah dikarenakan berkurangnya jumlah air yang kontak dengan daerah non-polar akibat adanya tekanan yang terjadi. Ketika dua daerah non-polar berada pada lingkungan air secara bersama. Pecahnya struktur *quasi-crystalline* akan meningkatkan entropi yang digunakan pada isolasi struktur non-polar, sehingga molekul air menjadi stabil dan tidak kontak dengan daerah non-polar. Penggabungan tersebut yang disebut dengan ikatan hidrofobik (Siswandono & Soekardjo, 2015).

### 2.5.7. Enzim

#### 2.5.7.1. Definisi Enzim

Enzim merupakan biomolekul berupa protein berbentuk globular yang terdiri atas satu atau lebih rantai polipeptida. Enzim berfungsi sebagai katalisator atau senyawa yang dapat mempercepat proses reaksi tanpa habis bereaksi, sehingga mempercepat perubahan molekul awal (substrat) menjadi molekul lain (produk) (Grisham & Garrett, 1999). Enzim bersifat spesifik, baik terhadap substrat yang dikatalisis maupun produk akhirnya. Keunggulan enzim sebagai biokatalisator adalah memiliki spesifitas tinggi dan mampu menghasilkan produk akhir yang tidak terkontaminasi, sehingga mengurangi biaya purifikasi dan efek kerusakan lingkungan (Chaplin & Bucke, 1990).

### 2.5.7.2. Spesifitas Enzim

Enzim berinteraksi sangat selektif terhadap substrat yang spesifik. Ikatan yang terjadi antara substrat dengan enzim berupa ikatan non kovalen, seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, ikatan hidrofobik, dan interaksi Van der Waals. Gugus kimia pada sisi aktif akan berinteraksi dengan gugus pada substrat, pada posisi yang sesuai. Selama reaksi, ikatan yang terbentuk antara enzim dengan substrat adalah ikatan kovalen (Blanco & Blanco, 2017).

### 2.5.7.3. Inhibisi Enzim

Aktivitas enzim adalah ukuran jumlah produk yang terbentuk atau substrat yang digunakan dalam reaksi per satuan waktu. Molekul yang mampu memperlambat atau mengurangi aktivitas enzim disebut dengan inhibitor. Inhibitor enzim dapat terlibat pada jalur metabolik dan mengganggu aktivitas biokimia atau biologi. Dalam pengobatan, inhibitor digunakan untuk mengontrol aktivitas spesifik enzim (Lehninger, 1982). Berdasarkan sifatnya, inhibisi enzim dibagi menjadi dua, yaitu: menjadi dua, yaitu:

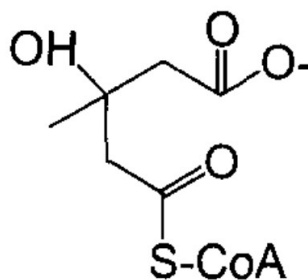
- 1) Inhibisi reversibel terbagi atas tiga bentuk:
  - a. Inhibisi kompetitif terjadi ketika inhibitor berkompetisi dengan substrat untuk berikatan pada sisi aktif enzim untuk membentuk kompleks enzim substrat sehingga enzim menjadi inaktif.
  - b. Inhibisi non-kompetitif terjadi ketika inhibitor berikatan dengan sisi selain sisi aktif dari enzim sehingga dapat mengubah bentuk dan kemampuan dari sisi aktif enzim. Hal ini menyebabkan sulitnya substrat untuk berikatan dengan sisi aktif, aktivitas enzim berkurang, dan laju reaksi maksimum akan menurun tetapi nilai konstanta Michaelis ( $K_m$ ) tidak berubah.
  - c. Inhibisi irreversibel terjadi ketika molekul memasuki sisi aktif enzim dan membentuk ikatan kovalen terhadap enzim, sehingga sisi aktif enzim akan diblok dan enzim menjadi inaktif secara permanen.

## 2.6. Enzim HMG-CoA Reduktase

### 2.6.1. Definisi HMG-CoA Reduktase

*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase* atau yang disebut dengan *HMG-CoA Reduktase* merupakan enzim pembatas laju kecepatan dalam

sintesis kolesterol dan substrat katalitiknya menghasilkan mevalonat. Aktivitas *HMG-CoA Reduktase* mempengaruhi sintesis kolesterol (Deng *et al.*, 2019). HMGR dapat dikatakan sebagai enzim yang paling terkenal dari jalur mevalonat eukariotik untuk biosintesis isoprenoid. Hal ini dikarenakan pentingnya HMGR dalam bidang biomedis sebagai target obat penurun kolesterol yang disebut statin (Haines, *et al.*, 2013).

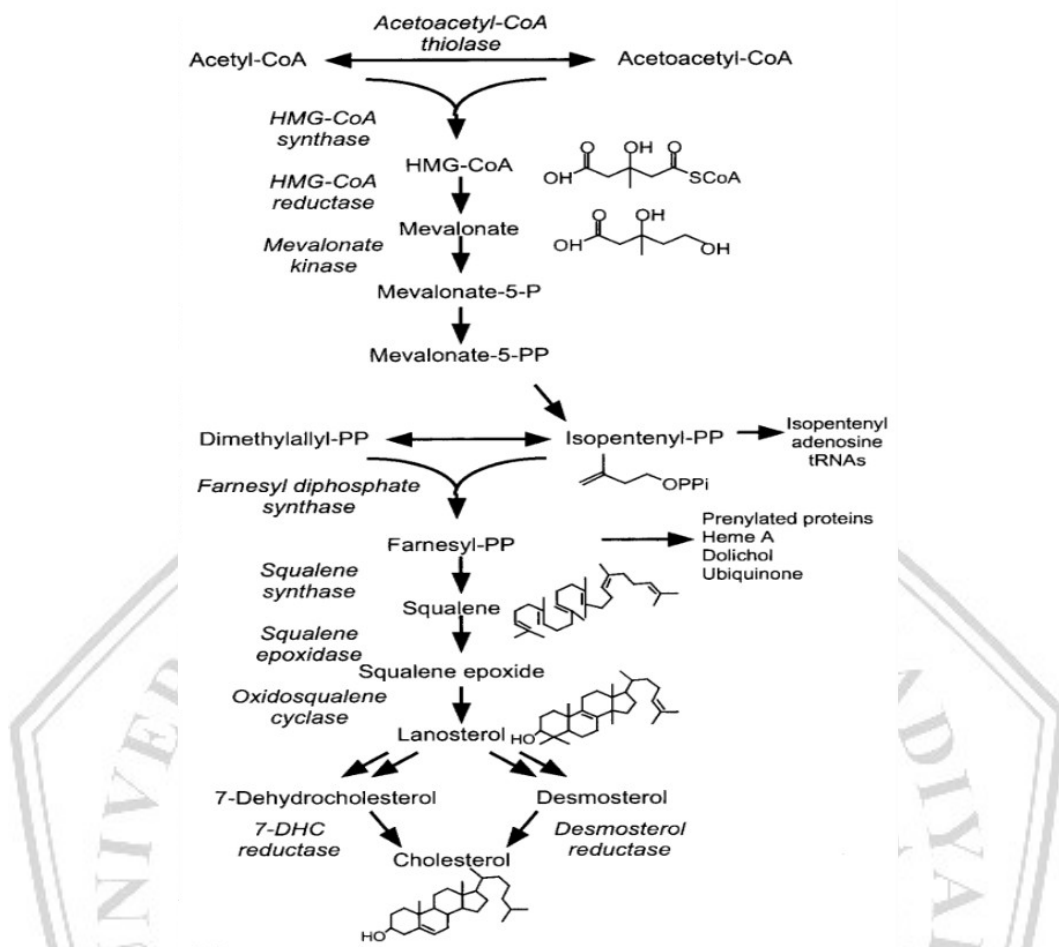


**Gambar 6.** Struktur HMG-CoA reductase

*HMG-CoA reductase* (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase), disingkat HMGR) adalah enzim yang sangat terkonservasi, terikat dengan membran, mengkatalisis dalam biosintesis sterol dan isoprenoid, dimana enzim ini menjadi target utama dalam terapi obat hipokolesterolemik. HMGR merupakan enzim yang sangat terawetkan dengan urutan homolog pada eukariota, prokariota, dan archaea. Berdasarkan sequence alignment, HMGR dapat dikategorikan menjadi dua kelas, yaitu enzim kelas I yang sangat mirip dengan HMGR manusia dan memanfaatkan NADPH sebagai donor elektron, serta enzim kelas II yang ditemukan terutama pada eubacteria dan memanfaatkan NADPH (Burg & Espenshade, 2011).

### 2.6.2. Mekanisme Kerja HMG-CoA Reduktase

Konversi *HMG-CoA* menjadi asam mevalonat pada jalur biosintesis kolesterol dikatalisis oleh enzim *HMG-CoA reductase*. Hal ini menjadi prekursor awal kolesterol yang dibutuhkan baik dalam jaringan hati maupun bukan jaringan hati. Berdasarkan hal tersebut, enzim ini menjadi target penting dari obat penurun kolesterol (Neal, 2006).

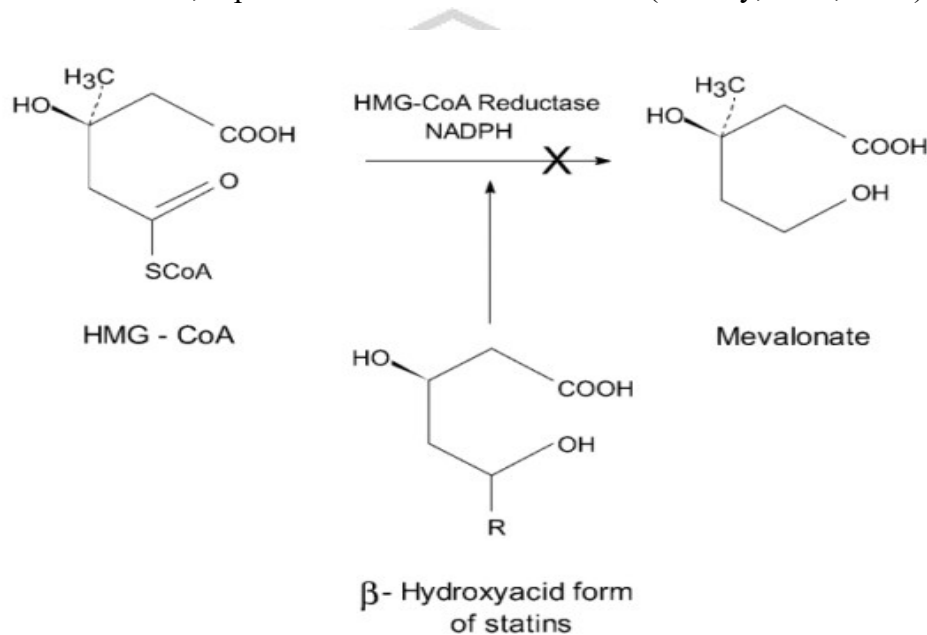


**Gambar 7.** Biosintesis Kolesterol

Biosintesis kolesterol diatur oleh kadar kolesterol secara langsung, dimana menurunnya produksi kolesterol disebabkan adanya peningkatan pada kadar kolesterol yang diakibatkan pola makan dan begitupun sebaliknya. Protein regulasi yang mengikat protein memediasi mekanisme penting dalam homeostasis kolesterol dalam intraseluler. Selain itu, protein regulator yang mengikat sterol juga mengatur pengkodean gen reseptor LDL. Ketika kolesterol pada tingkat intraseluler menurun, peranan ganda akan dimainkan oleh protein regulator yang mengikat sterol (Neal, 2006). Hati menjadi organ tempat enzim *HMG-CoA reductase* dalam biosintesis kolesterol, produksi lipoprotein dan katabolisme LDL. Biosintesis kolesterol jaringan ekstrahepatik memiliki peran dalam struktur dan fungsi normal sel (Mahdavi *et al.*, 2020).

### 2.6.3. HMG-CoA Reduktase Inhibitor

HMG-CoA reduktase inhibitor dikenal juga sebagai statin. Statin digunakan juga dengan tambahan diet dan olahraga untuk mengobati hiperkolesterolemia dengan cara menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida sekaligus meningkatkan konsentrasi kadar HDL. Umumnya statin diindikasikan untuk pengobatan dan/ atau pencegahan penyakit kardiovaskular aterosklerosis klinis primer dan sekunder, seperti infark miokard atau stroke (Grundy, et al., 2019).



**Gambar 8.** Mekanisme Penghambatan Statins Terhadap HMG-CoA Reduktase

Bentuk aktif statin merupakan analog dari HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) dalam sintesis kolesterol. Analog ini menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase sehingga produksi kolesterol dalam hati akan berkurang. Afinitas inhibitor statin lebih tinggi beberapa kali dibandingkan dengan substrat. Struktur Kristal HMG-CoA reduktase pada situs katalitik membentuk kompleks dengan substrat dan produk (HMG-CoA, HMG, CoA, NADPH) sehingga memberikan gambaran rinci mengenai situs aktif enzim. Situs aktif HMG-CoA reduktase membentuk kompleks dengan obat golongan statin. Bentuk kompleks antara situs aktif HMG-CoA reduktase dengan golongan statin ini menghalangi terbentuknya kompleks antara substrat dengan enzim. Ikatan yang terjadi antara obat golongan statin dan enzim HMG-CoA reduktase adalah ikatan van der Waals yang bersifat ikatan kuat (Hardianto, 2014).

Pemodelan homologi telah menjadi teknik penting dalam biologi struktural yang berkontribusi dalam mempersempit kesenjangan antara urutan protein yang diketahui dan struktur yang ditentukan secara eksperimental. Alur kerja dan server yang sepenuhnya menyederhanakan secara otomatis dan meminimalkan proses pemodelan homologi. Hal tersebut juga memungkinkan pengguna yang tidak memiliki keahlian komputasi dapat menghasilkan model protein yang andal dan memiliki akses mudah ke hasil pemodelan, visualisasi, dan interpretasinya (Waterhouse *et al.*, 2018). Pemodelan homologi bergantung pada 2 prinsip; pertama, urutan primer asam amino menentukan struktur 3D protein, dan kedua, struktur 3d protein dipertahankan sehubungan dengan urutan primer. Menggunakan pemodelan homologi dapat mengisi kesenjangan antara struktur primer dengan 3D yang memungkinkan untuk menyimpulkan sifat fungsional dan menerapkan eksperimental struktur 3D dapat dilakukan dengan cara yang sama. Dengan demikian, dapat memberikan lebih banyak target terapeutik dan dapat diaplikasikan ke berbagai studi fungsi protein seperti enzim katalitik dan substratnya, peran struktural protein dalam sel dan interaksi protein seperti pengikatan antibodi (Hameduh, *et al.*, 2020).

### **2.7.3. Jenis Metode Uji Aktivitas Secara *In Silico***

#### **2.7.3.1. Uji Bioavailabilitas Secara *In Silico***

Uji Bioavailabilitas meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) yang dilakukan secara *in silico*, dengan uji ini dapat mengetahui sifat senyawa aktif dari analisa dengan *web-based* aplikasi yang terprogram. Identifikasi awal akan membawa senyawa menuju penapisan obat. Sifat-sifat yang tidak diinginkan pada senyawa akan menyebabkan kegagalan dalam pengembangan obat. Prediksi sifat ADME senyawa kandidat obat menggunakan program komputasi yang telah ditentukan, senyawa aktif dari simplisia dianalisis sifat ADME berdasarkan bioavailabilitas, volume distribusi, tempat distribusi dan evaluasi protein (Novian *et al.*, 2019).

Dalam melakukan pengujian Bioavailabilitas secara *in silico* dibutuhkan perangkat lunak pendukung untuk dapat menjalankan penelitian. Prediksi terhadap *physicochemical properties*, Bioavailabilitas, *drug-likeness*, dan *medicinal chemistry friendliness* dapat dilakukan dengan mengakses secara gratis

## 2.7. Metode *In Silico*

### 2.7.1. Definisi Metode *In Silico*

Pengujian dengan metode *in silico* digunakan sebagai metode awalan dalam penemuan obat baru dikarenakan penggunaan metode ini mampu meningkatkan efisiensi optimasi pada senyawa induk. Pengujian dengan metode ini menerapkan docking molekul terhadap senyawa obat yang akan dikembangkan dengan suatu protein target atau reseptor yang dipilih (Hardjono, 2013). *In silico* dapat mengkodekan dan menguji hipotesis tentang mekanisme yang mendasari fungsi sel, patogenesis, patofisiologi penyakit dan berkontribusi dalam identifikasi target dan desain obat. Perkembangan model *in silico* difasilitasi oleh alat eksperimental dan analitis yang maju pesat yang menghasilkan data biologis dengan *High-Throughput*. Biofarmasetika menyediakan peralatan untuk pengenalan tahap awal, pengenalan pola, pembelajaran mesin, pemodelan statistik, dan ekstraksi data dari database yang berkontribusi pada pemodelan *in silico*. Data eksperimen diperlukan untuk parameterisasi, kalibrasi, dan validasi model *in silico* (Barh *et al.*, 2014).

Pendekatan *Docking* molekul digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom. *Docking* molekul memungkinkan untuk mengkarakterisasi molekul dalam situs pengikatan protein target serta untuk menjelaskan proses biokimia dasar. *Docking* molekul dapat dicapai dengan dua langkah yang saling terkait dengan mengambil sampel konformasi ligan pada sisi aktif protein dan kemudian peringkat konformasi ini melalui fungsi penilaian (Meng *et al.*, 2011).

### 2.7.2. Homology Modeling

Pemodelan homologi merupakan metode untuk membangun struktur protein 3D dengan menggunakan urutan protein primer dan memanfaatkan dasar pengetahuan dari kesamaan struktural antar protein. Proses pemodelan homologi dilakukan dengan langkah langkah berurutan dimana keselarasan urutan/struktur dioptimalkan, kemudian rangka disusun dan rantai samping ditambahkan. Setelah *Loop* dimodelkan, seluruh struktur 3D dioptimalkan dan kemudian dapat divalidasi (Hameduh, *et al.*, 2020).

*webservice SwissADME*. Pada *web-server* digunakan beberapa metode, seperti *BOILED-Egg*, *iLOGP*, dan *Bioavailability* radar, yang merupakan metode valid dalam prediksi profil Bioavailabilitas. Terdapat lima filter berbasis aturan yang berbeda dengan rentang sifat beragam, dimana molekul dianggap menyerupai obat. Analisis oleh perusahaan farmasi seringkali menjadi sumber filter tersebut, dengan tujuan meningkatkan kualitas koleksi kimia milik mereka. Pelopor dari lima filter yang diterapkan ref adalah filter Lipinski (Pfizer) (Daina, et al., 2017).

Database uji Bioavailabilitas menggunakan *SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)* pada web *Pubchem* yang menyajikan kode atau notasi dari konversi senyawa yang dapat menggambarkan senyawa kimia. *SMILES* dirancang khusus dalam notasi kimia agar dapat digunakan dengan mudah dalam aplikasi komputer. Hal ini cukup fleksibel untuk digunakan dalam menginterpretasikan notasi kimia independen dan spesifik (Witanto *et al.*, 2019).

### **2.7.3.2. Prediksi Afinitas dan Interaksi Senyawa Secara *In Silico***

Metode komputasi yang melibatkan potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas obat, disebut sebagai prediksi afinitas dan interaksi senyawa secara *in silico*. Penentuan sifat-sifat afinitas dan interaksi senyawa berperan penting dalam proses pengembangan obat pada setiap tahapannya, mulai dari tahap perancangan hingga uji praklinik. Dilakukannya uji ini untuk melihat sifat fisikokimia dan drug likeness dari obat yang akan dikembangkan (Novian, et al., 2019).

#### **1. Perangkat Lunak Pendukung Prediksi Afinitas dan Interaksi Senyawa**

##### ***A. Discovery studio***

*Discovery studio* merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk dapat memberikan gambaran mikro molekul serta sistem dari makromolekul. Perangkat yang Accelrys kembangkan ini mampu memberikan pemodelan struktur 3D dengan menggunakan *MODELER*. Dalam berbagai aktivitas penelitian, penentuan struktur 3D serta sifat dari makromolekul (enzim, antibodi, dan DNA atau RNA) menjadi komponen yang fundamental. Untuk membantu dalam setiap aspek penelitian berbasis makromolekul tersebut, *Discovery studio* mampu memberikan portofolio komprehensif alat ilmiah yang terdepan dan tervalidasi di pasaran (Accelrys, 2017).



### **B. Autodock**

*Autodock* merupakan rangkaian perangkat lunak *open-source* yang tersedia untuk umum untuk *docking* komputasi dan virtual *screening* molekul kecil ke reseptor makromolekul. *Autodock* mencakup metode untuk menangani pilihan rantai samping reseptor secara eksplisit, untuk memperhitungkan perubahan konformasi terbatas pada reseptor, *Autodock* mampu mengatasi adanya molekul air yang menghalangi interaksi antara ligan dengan reseptor (Forli *et al.*, 2016).

### **C. Avogadro**

*Avogadro* Dalam kimia komputasi, pemodelan molekular, bioinformatika, ilmu material, dan lainnya, dirancang perangkat lunak *Avogadro*. Dengan menggunakan perangkat lunak ini, dapat memudahkan dalam menggambar struktur kimia. Untuk menggambar struktur kimia menggunakan perangkat lunak ini dimulai dengan memilih *draw tools*, kemudian buatlah rancangan molekul dari atom dan fragmen. Setelahnya, ikon optimalkan geometri dapat dipilih untuk merapikan struktur molekul yang dibuat (Rayan & Rayan, 2017).

## **2. Database pendukung prediksi afinitas dan interaksi senyawa**

### **A. Pubchem**

*Pubchem* merupakan kumpulan informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologisnya. Pada tahun 2015, *pubchem* telah memiliki lebih dari 157 juta deskripsi zat kimia yang disediakan oleh deponan, 60 juta struktur kimia unik dan 1 juta deskripsi uji biologis, dan mencakup sekitar 10 ribu urutan target protein. Sejumlah besar data tersebut telah diatur dalam tiga basis data yang saling terkait yaitu: *Substance* yang menyimpan data struktur kimia yang diekstraksi dari database *substance* dan disimpan dalam database *Compound*, dan *BioAssay* sebagai basis data yang menyimpan deskripsi pengujian biologis zat kimia (Kim *et al.*, 2016).

### **B. MarvinSketch**

*MarvinSketch* merupakan software yang digunakan untuk menggambar visualisasi atom, ion, molekul termasuk ikatan kimia yang terjadi didalamnya. Dengan software *MarvinSketch*, struktur kimia yang dibuat dapat ditampilkan

dalam bentuk gambar dan animasi 2D/3D, menampilkan nama IUPAC, struktur yang dibuat atau sebaliknya. *software* marvinsketch juga menampilkan isomer, pasangan elektron bebas, juga termasuk validasi dan struktur molekul yang dibuat (Saudale *et al.*, 2019).

