

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

Definisi nyeri menurut *The Internasional Association for the Study of Pain*, adalah perasaan tidak nyaman yang berhubungan dengan kerusakan jaringan, inflamasi dan kelainan berat (Seth, 2019). Nyeri disebut pengalaman pribadi yang dapat bersifat adaptif dan maladaptif. Beberapa hal yang mempengaruhi nyeri diantaranya faktor genetika, jenis kelamin, sosial, budaya dan parameter pribadi. Nyeri dapat menyebabkan gangguan fungsi sosial/psikologis orang yang mengalami (Lim *et al.*, 2023; Michaelides & Zis, 2019).

Nyeri dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu nyeri yang berhubungan dengan fisik dan psikis. Contoh nyeri yang berhubungan dengan fisik yaitu ketika seseorang yang terkena air panas maka akan merasakan nyeri ditandai dengan rasa terbakar. Contoh lain yaitu seseorang yang mengalami luka fisik akibat tusukan benda tajam juga akan merasakan nyeri. Nyeri yang berhubungan dengan psikis dapat berdampak terhadap fisik seperti akibat trauma mekanik, termal dan kimia karena tekanan psikologis. Gambaran mengenai tingkat nyeri yang dirasakan oleh tiap individu disebut intensitas nyeri. Skala intensitas nyeri merupakan metode yang mudah dan objektif untuk menentukan intensitas nyeri. Skala yang digunakan kisaran 0-10 dengan 0 menandakan tanpa nyeri dan angka tertinggi menandakan kemungkinan nyeri terburuk bagi individu tersebut (Mayasari, 2016).

2.1.2 Mekanisme Nyeri

Terjadinya nyeri diawali dengan nosiseptor yang menerima rangsangan dari luar tubuh. Nosiseptor adalah reseptor sensoris yang berada diujung serabut saraf sebagai pendeteksi adanya rangsangan saat terjadi kerusakan jaringan (Tjay & Rahardja, 2015). Akibat dari rangsangan tersebut memicu pelepasan mediator nyeri yang dapat membangkitkan nosiseptor. Mediator nyeri diantaranya histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin. Prostaglandin terbentuk dari asam arakidonat melalui jalur enzim siklooksigenase (COX). Jalur siklooksigenase (COX) dibagi menjadi dua yaitu jalur COX 1 dan COX 2

(Nørregaard *et al.*, 2015). Pada kondisi nyeri COX 2 terbentuk didalam sel dan kadarnya akan meningkat seiring dengan terjadinya nyeri dan inflamasi (Soekaryo *et al.*, 2017; Tjay & Rahardja, 2015).

2.1.3 Klasifikasi Nyeri

2.1.2.1 Nyeri Akut

Secara umum nyeri dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu nyeri akut dan kronis. Perbedaan antara nyeri akut dan kronis terletak pada waktu berlangsungnya nyeri. Nyeri akut terjadi selama kurang dari 2 bulan, nyeri subakut terjadi antara 2-6 bulan dan nyeri kronis terjadi selama lebih dari 6 bulan (Tjay & Rahardja, 2015). Nyeri akut muncul secara tiba-tiba ditandai dengan peningkatan tegangan otot dan akan cepat berkurang seiring dengan terjadinya penyembuhan (Nurhanifah & Sari, 2022).

2.1.2.2 Nyeri Kronis

Nyeri kronis adalah nyeri jangka panjang yang terjadi selama lebih dari tiga bulan tanpa terjadinya kerusakan jaringan, muncul secara perlahan dan menetap. Seiring dengan bertambahnya usia individu nyeri kronis akan terus meningkat. Gejala yang terjadi pada pasien yang mengalami nyeri kronis diantaranya kesulitan untuk tidur (insomnia), nafsu makan berkurang, cemas, keinginan menurun, putus asa, dan semangat hidup menurun (A.A & Boy, 2020; Nurhanifah & Sari, 2022).

2.2 Tinjauan Analgesik

2.2.1 Definisi

Analgesik merupakan golongan obat yang dimanfaatkan untuk mengobati nyeri akibat rangsangan mekanis, kimia dan fisis yang telah melewati nilai derajat nyeri. Obat golongan analgesik bekerja tanpa mempengaruhi tingkat kesadaran. Ada dua kelompok obat analgesik yaitu analgesik narkotik (opioid) dan analgesik non narkotik (non opioid) (Darmayanti *et al.*, 2020; Harnis, 2019).

2.2.2 Klasifikasi

2.2.2.1 Analgesik Opioid

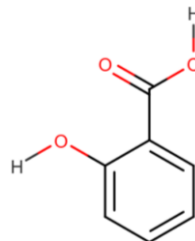
Analgesik opioid adalah salah satu golongan obat analgesik kuat yang digunakan untuk mengatasi nyeri pada tubuh manusia. Opioid memiliki beberapa efek fisiologis diantaranya euforia, sedasi, gangguan pernafasan yang lambat

(hipoventilasi), hipotensi dan mual muntah (Angkejaya, 2018). Contoh obat analgesik opioid diantaranya metadon, fentanil, dan kodein (Mita & Husni, 2017).

2.2.2.2 Analgesik Non Opioid

Analgesik non opioid merupakan obat analgesik yang tidak terdiri dari obat-obat narkotik dan tidak menurunkan kesadaran serta tidak menyebabkan ketagihan. Hal ini karena analgesik non opioid tidak bekerja pada sistem saraf pusat. Obat ini sering digunakan pada kondisi nyeri derajat ringan hingga sedang seperti pada nyeri kepala, sakit gigi, nyeri otot atau nyeri sendi, nyeri perut, nyeri haid dan nyeri akibat benturan atau kecelakaan. Selain sebagai anti nyeri obat ini juga digunakan sebagai antipiretik dan anti radang khususnya kelompok obat NSAID. NSAID bekerja dengan menghambat prostaglandin yang merupakan mediator nyeri. Keluhan nyeri yang disertai peradangan biasanya diatasi dengan obat-obat NSAID (Tjay & Rahardja, 2015). Contoh obat golongan non opioid diantaranya parasetamol, salisilat, Antidepresan dan antikonvulsan (Gondo *et al.*, 2022).

2.3 Tinjauan Asam Salisilat



Gambar 2. 1 Struktur senyawa asam salisilat

Asam salisilat pertama kali ditemukan dari ekstrak kulit kayu pohon willow putih yang digunakan untuk menghilangkan nyeri dan demam selama ribuan tahun (White & Stevenson, 2018). Asam salisilat atau asam orto-hidroksibenzoat dapat memiliki sifat kelarutannya dalam air kecil dan koefisien partisi benzen atau air 300 kali lebih besar daripada asam para-hidorksibenzoat sehingga dapat menembus membran sistem saraf pusat dan menimbulkan efek analgesik. Asam salisilat memiliki efek samping pada saluran cerna lebih tinggi dibanding asetosal (Siswandono, 2020). Asam salisilat juga digunakan sebagai bahan keratolitik pada terapi dermatologik. Jika digunakan dengan konsentrasi yang tinggi dapat menyebabkan peradangan akut, iritasi lokal dan ulserasi (Katzung *et al.*, 2018).

2.4 Tinjauan Enzim Siklooksigenase (COX)

Enzim COX merupakan enzim yang merangsang asam arakidonat menghasilkan prostaglandin sehingga disebut protaglandin sintase, proses ini terjadi di dalam membran lipid (Famitafreshi & Karimian, 2020). Enzim COX mempunyai dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2 (Łanocha-Arendarczyk *et al.*, 2018). Enzim COX-1 diekspresikan ke sebagian besar sel tubuh sedangkan COX-2 tergantung dari rangsangan yang muncul dan harus diinduksi (Katzung *et al.*, 2013). COX-2 adalah enzim yang terkait dengan peradangan yang diinduksi oleh beberapa sitokin dan mediator inflamasi (Rumzhum & Ammit, 2016). COX-2 dapat merangsang asam arakidonat untuk menghasilkan prostaglandin diantaranya PGD₂, PGF_{2a}, PGI₂, TXA₂ dan PGE₂. Masing-masing prostaglandin memiliki efek biologis yang berbeda dan reseptor akan berpasangan dengan protein yang sesuai (Chen *et al.*, 2020).

2.5 Tinjauan Tentang Pengembangan Obat (*Drug Design*)

Pada tahap awal riset pengembangan dan desain obat menggunakan metode komputasional terdapat dua jenis desain diantaranya *Structure Based Drug Design* (SBDD) dan *Ligan Based Drug Design* (LBDD). Desain obat dengan metode *Structure Based Drug Design* (SBDD) berdasarkan ketersediaan struktur 3D dari protein target. *Ligan Based Drug Design* (LBDD) merupakan desain yang berdasarkan ketersediaan struktur 3D dari ligan (senyawa aktif) terhadap protein target. Desain obat dengan bantuan komputer atau komputasi (*Computer Drug Aided Design* atau CADD) merupakan kombinasi antara SBDD dan LBDD. Pada bidang industri farmasi dan pendidikan CADD menjadi program yang penting untuk melakukan pencarian atau skrining virtual (*virtual screening*) dalam penyeleksian komponen-komponen kimia aktif (*compound selection*). Tahap selanjutnya dapat dilakukan penemuan obat baru yang optimal (Saudale, 2019).

2.5.1 *Structure Based Drug Design* (SBDD)

Structure Based Drug Design (SBDD) merupakan proses penemuan obat yang berdasarkan struktur 3D protein target dengan senyawa uji. Karena berkaitan dengan struktur 3D protein target dan pengetahuan tentang penyakit pada tingkat molekular sehingga menjadikan SBDD lebih spesifik, efisien, dan cepat untuk

penemuan dan pengoptimalan obat. Metode ini menghasilkan prediksi interaksi protein yang akurat sehingga banyak digunakan dalam penelitian berbasis komputer. SBDD memiliki banyak aplikasi dalam analisis energetika, interaksi ligan protein, dan evaluasi perubahan konformasi yang terjadi selama proses *docking*. Penambatan molekuler (*molecular docking*) adalah salah satu metode SBDD yang umum digunakan (Batool & Choi, 2018; Luthfia *et al.*, 2021).

2.5.2 Ligan Based Drug Design (LBDD)

Ligan Based Drug Design (LBDD) merupakan proses penemuan obat menurut informasi ligan yang diketahui sebelumnya. Informasi sifat fisikokimia senyawa aktif seperti Hubungan Struktur dan Aktivitas (HKSA), pemodelan farmakofor, dan penapisan senyawa secara virtual berbasis ligan dibutuhkan untuk mendesain senyawa obat baru (Alamhari, 2020). Pada metode LBDD hubungan antara struktur dan aktivitas senyawa dapat dilihat pada database publik dan hasil skrining atau pencarian virtual yang dilakukan dengan metode SBDD. Hubungan struktur dan aktivitas senyawa juga dipelajari menggunakan pendekatan matematika dan statistik (Saudale, 2019).

2.5.3 Metode Topliss

Metode Topliss adalah metode untuk memodifikasi struktur molekul senyawa penuntun yang telah diketahui aktivitasnya berdasarkan pendekatan hubungan struktur dan aktivitas model Hansch. Struktur dimodifikasi dengan cara memasukkan gugus-gugus pada posisi yang memberikan aktivitas lebih tinggi, lebih rendah, dan sama dibandingkan aktivitas senyawa penuntun. Gugus-gugus ini memiliki sifat lipofilik, elektronik, dan sterik tertentu (La Kilo *et al.*, 2019). Gugus-gugus diambil secara acak dengan memperhatikan sifat lipofilik dan elektronik serta mempertimbangkan bahan awal di industrinya. Untuk memeriksa tersedianya struktur bahan baku atau bahan awal dapat diakses situs *Sigma Aldrich*. Berikut adalah beberapa gugus atau substituen yang telah tersedia di *Sigma Aldrich* (Siswandono, 2016).

Tabel 2. 1 Substituen pada pendekatan Topliss

Substituen	Ketersediaan di <i>Sigma Aldrich</i>	Digunakan atau tidak digunakan
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(CH ₃) ₂		
3-CH ₃		
2-Cl	√	√
2-CH ₃		
2-OCH ₃		
4-F	√	√
4-C(CH ₃) ₃	√	√
3-CF ₃		
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 ₂ NH ₂	√	√
3-Br ₃	√	√
3,5-bis-CF ₃	√	√

2.5.4 Molecular Docking

Penambatan atau *docking* disebut sebagai proses mencocokkan dua atau lebih molekul dalam ruang 3D. *Molecular docking* adalah metode berbasis

genetika yang melibatkan dua molekul (reseptor dan ligan) serta dapat dimanfaatkan dalam mencari pola interaksi paling sesuai. Ligan adalah molekul yang memiliki sinyal kecil yang berperan pada proses anorganik dan biokimia. Sedangkan reseptor adalah suatu protein target yang digunakan untuk memperoleh informasi tentang agen farmakologi yaitu aktivitas senyawa. Sisi aktif kerja obat yang berperan terhadap efek farmakologi disebut juga sebagai reseptor (Fauziah *et al.*, 2023).

Langkah pertama proses *molecular docking* yaitu menyiapkan beberapa *software* seperti *Chimera*, *MarvinSketch*, dan *BIOVIA* yang digunakan dalam preparasi ligan dan reseptor. Kemudian untuk menghapus molekul-molekul yang tidak digunakan dalam proses *molecular docking* seperti air, ligan, dan heteroatom digunakan *Discovery Studio*. Tujuan dilakukan *Discovery Studio* yaitu untuk memperoleh struktur polos agar tidak menghambat proses validasi *molecular docking*. Selanjutnya dilakukan validasi *molecular docking* untuk memastikan proses *molecular docking* berlangsung dengan benar dan tepat (Fauziah *et al.*, 2023).

2.6 Tinjauan Hukum Lima Lipinski

Hukum Lima lipinski merupakan aturan yang seluruh nilainya kelipatan angka lima. Lipinski *et al* (1977) melakukan analisis obat sebanyak 2.245 dan menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit untuk diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah jika obat dengan berat molekul >500 , nilai $\log P$ (koefisien partisi oktanoil/air) >5 , jumlah gugus OH dan NH atau ikatan H donor (HBD) >5 , dan jumlah gugus O dan N atau ikatan H-reseptor >10 (Muflihunna & Sukmawati, 2023).

2.7 Tinjauan Tentang Farmakodinamik

Farmakodinamik adalah studi tentang biokimia dan efek fisiologis obat pada tubuh yang meliputi mekanisme aksi obat serta hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya. Farmakodinamik dapat diartikan bagaimana suatu obat dapat berinteraksi secara kuantitatif dengan reseptor obat sehingga berefek atau memberikan respon. Efek farmakodinamik juga disebut sebagai efek farmakologi dapat bersifat terapeutik yang diinginkan atau menyebabkan toksisitas yang tidak

diinginkan. Semakin tinggi dosis suatu obat maka semakin tinggi konsentrasi obat dalam tubuh menghasilkan efek farmakodinamik yang kuat (Shargel, 2016).

2.6.1 Target Obat

Target obat adalah target biologis yang sering digunakan untuk memvisualisasikan protein di tubuh. Aktivitas protein ini diubah oleh obat sehingga efek yang ditimbulkan berupa efek terapi dan efek samping (Agus *et al.*, 2023). Target obat atau reseptor merupakan suatu molekul yang dapat berinteraksi dengan obat tertentu untuk menghasilkan efek farmakologi dalam tubuh (Shargel, 2016). Reseptor adalah suatu protein spesifik yang bereaksi dengan obat maupun metabolit obat didalam tubuh. Reseptor disebut juga sebagai letak molekul obat untuk berinteraksi dengan protein dalam membentuk suatu yang lebih kompleks dan bersifat reversibel sehingga muncul suatu respon. Senyawa yang dapat mengaktifasi dan memberikan respon disebut agonis sedangkan senyawa yang dapat bereaksi untuk membentuk kompleks dengan reseptor tetapi tidak menimbulkan respon disebut antagonis. Istilah antagonis parsial diberikan pada senyawa yang memiliki kedua aktivitas tersebut. Tidak semua reseptor dapat ditempati dan berinteraksi dengan agonis untuk menghasilkan respon yang maksimal, hal ini menyebabkan kelebihan reseptor atau bisa disebut reseptor cadangan (Basuki & Melinda, 2017).

Fungsi dari reseptor yaitu mengenali kemudian mengikat suatu ligan/obat dengan spesifisitas yang tinggi dan memberikan signal kedalam sel melalui beberapa proses diantaranya perubahan permeabilitas membran, pembentukan *second messenger*, dan memengaruhi transkripsi gen. Reseptor memiliki beberapa jenis berdasarkan perbedaan transduksi signalnya (Ikawati, 2018):

1. *Ligan-gated ion channel receptor* (reseptor kanal ion)

Ligan-gated ion channel receptor disebut sebagai reseptor ionotropik yang dapat terhubung secara langsung dengan suatu kanal ion untuk menghubungkan secara cepat aktivitas sinaptik. Contohnya yaitu reseptor GABAA, asetilkolin nikotinic, , dan glutamat.

2. *G-protein coupled receptor* (reseptor yang terhubung dengan protein G)

Reseptor ini disebut reseptor metabotropik atau 7 transmembran (7TM), merupakan reseptor membran yang terhubung dengan protein G atau sistem

efektor. Reseptor ini berperan pada aksi yang lambat beberapa neurotransmitter dan hormon.

3. *Tyrosine kinase-linked receptor* (reseptor yang berkaitan dengan aktivitas kinase)

Reseptor ini disebut reseptor *sigle transmembrane* yang artinya dapat sekali melintasi membran dan memiliki aktivitas kinase dalam proses transduksi sinyalnya. Contohnya yaitu reseptor *growth factor*, reseptor insulin, dan reseptor sitokin.

4. *Nuclear receptor* (reseptor anti)

Reseptor ini berada di membran sel (intraseluler) sitoplasmik atau nukleus. Aktivitas yang dilakukan oleh reseptor ini yaitu menentukan sintesis protein tertentu dengan mengatur transkripsi gen.

2.6.2 Ligan

Ligan merupakan suatu molekul yang dapat berikatan dengan reseptor secara spesifik dengan reseptor untuk memicu proses biokimia didalam sel sehingga menimbulkan efek, ligan dapat berupa obat, hormon, dan *neurotransmitter*. Suatu senyawa atau ligan dapat bekerja sebagai agonis dan antagonis. Jika berikatan dengan reseptor dan menghasilkan efek maka ligan bekerja sebagai agonis. Ligan memiliki kemampuan berikatan (afinitas) dengan reseptor dan kemampuan menghasilkan efek (efikasi). Sedangkan ligan bekerja sebagai antagonis jika berikatan dengan reseptor tetapi tidak ada efek yang dihasilkan. Ligan ini memiliki kemampuan berikatan (afinitas) tetapi tidak memiliki kemampuan menghasilkan efek (efikasi). Aktivasi reseptor oleh suatu agonis atau ligan akan diiringi respon biokimia atau fisiologi yang melibatkan molekul-molekul yang disebut *second messenger* (Ikawati, 2018).

2.6.3 Interaksi Target Obat dan Ligan

Ikatan antara ligan/obat dengan reseptor ditentukan oleh kecocokan antara dua molekul tersebut. Jika kedua molekul memiliki kecocokan maka afinitasnya bertambah besar dan interaksi yang terbentuk juga bertambah kuat. Interaksi yang baik terjadi jika suatu ligan hanya mengikat satu tipe reseptor saja. Interaksi ini ditandai dengan adanya spesifitas dalam ikatan antara ligan dan reseptor (Ikawati, 2018).

Ligan dinyatakan kurang spesifik jika mengikat lebih dari tipe reseptor. Spesifisitas antara ligan dan reseptor dapat bersifat kimiawi dan biologi. Spesifisitas kimiawi merupakan adanya perubahan struktur kimia atau stereoisomerisasi sehingga menyebabkan perbedaan kekuatan ikatan ligan dengan reseptor dan akan mempengaruhi efek farmakologinya. Spesifisitas biologi adalah jika terdapat jaringan yang berbeda sehingga menghasilkan efek yang sama tetapi kekuatan berbeda (Ikawati, 2018).

Ikatan antara reseptor dan obat bersifat reversibel yang artinya jika cairan luar sel kadar obat menurun maka obat akan segera meninggalkan reseptor. Syarat ikatan yang berperan dalam interaksi obat-reseptor harus dapat bersaing dengan ikatan lainnya serta bersifat relatif lemah tetapi cukup kuat. Ikatan-ikatan kimia yang berperan dalam interaksi obat-reseptor diantaranya ikatan kovalen, *reinforce ions* (ion-ion yang saling memperkuat), *elektrostatik* (ion), hidrogen, dan lainnya. Interaksi yang terjadi antara obat dan reseptor dapat diprediksi dengan metode *In silico* (Basuki & Melinda, 2017).

2.8 Tinjauan Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah cabang ilmu farmakologi yang mengkaji tentang absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat saat masuknya obat ke dalam tubuh hingga obat dikeluarkan dari tubuh. Istilah farmakokinetik digambarkan sebagai aktivitas tubuh terhadap obat (Basofi, 2023; Novianty, 2023).

2.7.1 Absorpsi

Absorpsi adalah proses perjalanan obat mulai dari tempat pemberian hingga ke darah. Beberapa rute pemberian obat diantaranya per oral, intravena, intramuskular, subkutan, sublingual, rektal, topikal, transdermal, dan inhalasi (Siti, 2022). Proses penyerapan obat dipengaruhi oleh kelarutan dan permeabilitas, faktor formulasi, variabel fisiologis, pH, enzim mukosa, motilitas usus, dan lainnya (Shargel, 2016).

2.7.2 Distribusi

Setelah proses penyerapan obat secara sistemik dari tempat pemberian, molekul obat didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh. Letak dan persebarannya ditentukan oleh sifat fisikokimia obat dan karakteristik tiap individu seperti perfusi organ dan aliran darah. Pada proses distribusi molekul

obat dalam darah, obat akan diikat oleh protein plasma kemudian diangkut oleh darah dan disebarkan ke seluruh tubuh. Molekul obat yang dibawa oleh darah ke tempat target (reseptor) dan jaringan lain (nosiseptor) untuk memberikan efek terapeutik atau melakukan aksi obat. Selanjutnya molekul obat didistribusikan ke organ yang berperan dalam proses eliminasi (metabolisme dan ekskresi) seperti hati dan ginjal. Molekul obat juga didistribusikan ke jaringan-jaringan lain seperti otak, kulit dan otot (Shargel, 2016).

2.7.3 Metabolisme

Metabolisme merupakan proses perubahan obat secara kimiawi menjadi metabolit yang terjadi didalam tubuh. Metabolisme disebut juga biotransformasi atau proses enzimatik (Shargel, 2016). Proses metabolisme obat yang utama terjadi dihati. Tujuan dari proses metabolisme untuk mengubah obat non polar yang bersifat larut lemak menjadi polar yang larut air agar mudah diekskresi oleh ginjal dan empedu. Metabolisme obat terbagi menjadi dua fase yaitu reaksi fase I dan fase II. Reaksi fase I yaitu proses oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang mengakibatkan obat menjadi lebih polar. Reaksi oksidasi dilakukan oleh enzim *cytochrome* p450 (CYP), CYP memetabolisme sebagian besar obat dan banyak ditemukan di hati serta usus halus (Siti, 2022).

2.7.4 Ekskresi

Ekskresi adalah proses menghilangkan obat yang ada di dalam tubuh. Obat-obat yang memiliki sifat tidak menguap dan polar akan diekskresikan oleh ginjal. Obat akan melewati ginjal kemudian ke kandung kemih dan dikeluarkan melalui urin (Shargel, 2016). Ginjal merupakan organ tubuh yang memiliki peran penting dalam proses ekskresi obat. Ginjal mengekskresi obat dalam bentuk utuh atau metabolitnya. Selain melalui ginjal obat diekskresi melalui empedu kemudian masuk kedalam usus dan dikeluarkan bersama feses. Bentuk ekskresi obat lainnya dapat melalui keringat, saliva, air mata dan ASI (Siti, 2022).

2.9 Tinjauan Toksisitas

Toksisitas diartikan apabila terdapat suatu molekul yang masuk kedalam tubuh atau organ yang rentan terhadap molekul tersebut dan menimbulkan kerusakan (Nisah, 2017). Uji toksisitas merupakan pengujian yang dilakukan mengamati dan menganalisis gejala keracunan yang mengakibatkan kematian

pada hewan uji akibat suatu bahan yang memiliki efek toksik (Ayun *et al.*, 2021). Terdapat tiga macam uji toksisitas yaitu uji toksisitas akut, subkronik, dan kronik. Uji toksisitas akut adalah uji pra klinik dengan pemberian dosis tunggal dalam waktu tertentu untuk mengukur derajat efek toksik suatu senyawa. Zat kimia diberikan sebanyak satu kali atau lebih dalam waktu 24 jam untuk uji toksisitas akut pada hewan coba. Uji toksisitas akut digunakan untuk menentukan *Lethal dose* (LD_{50}) suatu zat sehingga LD_{50} menjadi tolak ukur kuantitatif pada uji toksisitas akut (Jumain *et al.*, 2018).

2.10 Tinjauan *In silico*

2.9.1 Definisi

Definisi *In silico* menurut IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) adalah suatu disiplin ilmu yang digunakan dalam memperkirakan sifat molekular dan menumbuhkan sistem molekular dengan metode matematika (Basuki & Melinda, 2017). Metode *In silico* berbasis komputasi yang dimanfaatkan untuk menganalisis interaksi yang dihasilkan suatu senyawa kimia. Metode ini juga sebagai informasi terkait sifat farmakologis suatu senyawa dan aktivitas senyawa yang optimal. Tahapan metode *In silico* dimulai dari memprediksi, membuat hipotesis, menemukan sesuatu yang baru dalam pengobatan dan terapi. Beberapa kelebihan metode *In silico* diantaranya pengerjaannya lebih singkat dan biaya lebih murah daripada metode *In vivo* dan *In vitro* (Bare *et al.*, 2019).

2.9.2 Perangkat Lunak (*Software*)

2.9.2.1 Avogadro

Avogadro adalah aplikasi penggambaran dan pengeditan molekul yang dikembangkan oleh segolongan peneliti dari *Pittsburgh University*. Aplikasi ini memiliki kelebihan fitur penggambaran molekul 3D yang sangat bagus dan digunakan dalam menyusun file serta perhitungan sederhana didalam kimia komputasi. Selain itu *Avogadro* merupakan salah satu *software* yang dapat diakses tanpa berbayar (Maahury *et al.*, 2021; Yuanita *et al.*, 2018).

Avogadro merupakan visualisator dan editor molekul tingkat lanjut yang dirancang dalam kimia komputasi, bioinformatika, ilmu material, dan permodelan molekuler, dan visualisasi molekul tiga dimensi. Pada aplikasi *avogadro* struktur

kimia dapat digambar dengan mudah, pilih *draw tool* untuk membentuk atom dan fragmen menjadi molekul. Pada kotak “*Adjust Hidrogen*” dapat dicentang untuk menyesuaikan jumlah atom hidrogen yang terikat dapat secara otomatis. Struktur molekul yang telah dibuat selanjutnya dioptimasi geometri dengan menekan ikon “*Optimize Geometry*” (Rayan & Rayan, 2017).

2.9.2.2 Autodock

Autodock merupakan sebuah program untuk dijalankannya proses *running* pada *docking molecular* yang menghasilkan validasi dari ligan dalam protein target. Data yang dihasilkan dalam proses *autodock* berupa nilai RMSD dan skor *docking*. Nilai RMSD yang didapat kurang dari 2 Å menunjukkan bahwa suatu metode memiliki nilai validitas tinggi, hal ini menandakan bahwa ligan yang dihasilkan dari preparasi mirip dengan ligan asli. Kompleks yang terbentuk antara ligan dan reseptor memiliki karakteristik ikatan dan interaksi yang sangat kuat jika skor *docking* bernilai negatif dan semakin kecil (Endriyatno & Walid, 2022).

Autodock adalah program untuk mensimulasikan model molekul. Fokus utama dari metode ini ialah *docking* ligan dan protein (Kemiseti *et al.*, 2023). Program *autodock* memiliki prinsip mengevaluasi energi bebas, torsional bebas dari konformasi ikatan yang terbentuk antara enzim dan ligan berdasarkan energi *forcefield* pada algoritma serta kekuatan yang kompleks ligan-protein yang terbentuk secara kuantitatif dengan melihat nilai inhibisi (Noviardi & Fachrurrazie, 2015).

2.9.2.3 PkCSM Online Tool

pkCSM adalah pendekatan baru dalam memprediksi sifat farmakokinetika (ADME) dan toksisitas suatu senyawa. Program ini dapat diakses pada alamat <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>. Untuk memprediksi sifat fisikokimia senyawa seperti Berat Partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) dan polar digunakan pkCSM *online tool*. Terlebih dahulu digambar struktur molekul 2D senyawa yang akan diprediksi kemudian menggunakan aplikasi Chem Bio Ultra dibuat struktur 3D. Selanjutnya disimpan dalam format SMILES dan diproses menggunakan pkCSM *online tool* (Nursanti, 2023; Wilapangga *et al.*, 2023).