

BAB II

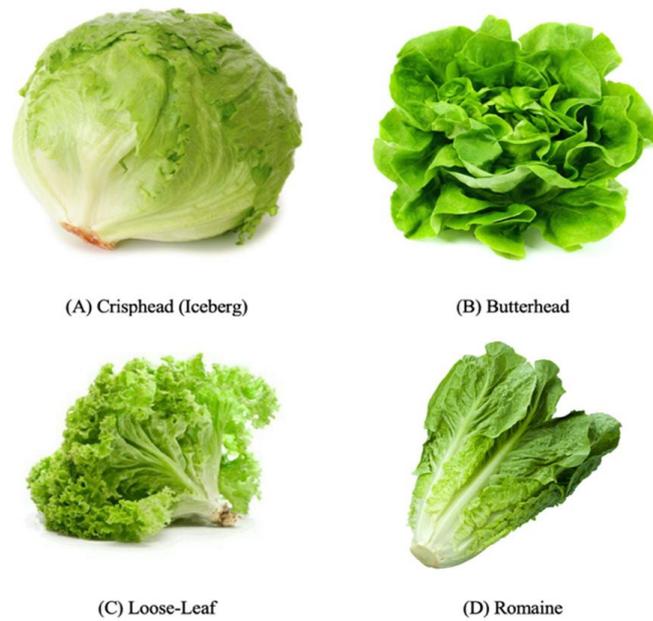
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Selada

2.1.1 Definisi

Selada yang merupakan jenis tanaman sayur daun dan sudah dikenal dikalangan masyarakat. Tanaman ini berasal dari daerah beriklim sedang yaitu Asia Barat, dan Amerika (Samoal, Botanri dan Gawariah, 2018). Daerah penyebaran tanaman selada antara lain Karibia, Malaysia, Afrika, serta Filipina dan kemudian menyebar ke Indonesia (Hasriati dan Anshar, 2023). Selada umumnya dikonsumsi segar sebagai lalapan ataupun sebagai hidangan pembuka yang dicampur dengan sayuran lainnya. Selada sangat baik untuk dikonsumsi karena mengandung berbagai zat makanan yang esensial bagi kesehatan tubuh (Ashari, Sugianto dan Nurhidayati, 2020).

Selada merupakan sayuran yang termasuk ke dalam famili *Asteraceae* dan mempunyai nilai ekonomis tinggi (Shi *et al.*, 2022). Selada mengandung mineral yodium, fosfor, besi, tembaga, kobalt, seng, kalsium, mangan, dan kalium sehingga berkhasiat dalam menjaga keseimbangan tubuh (Utami dan Anwar, 2021). Daun selada kaya akan antioksidan berupa betakaroten, folat, dan lutein serta mengandung indol yang berkhasiat melindungi tubuh dari serangan kanker dan memperlancar pencernaan (Lee *et al.*, 2017; Abbaoui *et al.*, 2018; Farvid *et al.*, 2019).



Gambar 2.1 Jenis Selada (Shi *et al.*, 2022)

2.1.2 Taksonomi Selada (*Lactuca sativa L*)

Berikut ini taksonomi selada :

Kingdom—Plantae

Subkingdom—Viridiplantae

Infrakingdom—Streptophyta

Superdivision—Embryophyta

Division—Tracheophyta

Subdivision—Spermatophyta

Class—Magnoliopsida

Superorder—Asteranae

Order—Asterales

Family—Asteraceae

Genus—Lactuca L.

Species—Lactuca sativa L.

(Shi *et al.*, 2022)

2.1.3 Morfologi Tanaman Selada

a. Akar

Akar yang dimiliki oleh tanaman selada adalah akar tunggang dan serabut. Akar tunggang tersebut tumbuh ke dalam tanah, sedangkan akar serabutnya menempel pada batang selada kemudian mereka menyebar ke sekitar tanaman ini tumbuh hingga sekitar 20–50 cm. Perakarannya juga bisa tumbuh dengan baik pada tanah subur, mudah menyerap air dan gembur (Asprillia, Darmawati dan Slamet, 2018).

b. Batang

Tanaman selada memiliki batang sejati. Pada tanaman selada yang membentuk krop, batangnya sangat pendek dan hampir tidak terlihat dan terletak pada bagian dasar yang berada di dalam tanah. Sedangkan selada yang tidak membentuk krop (selada daun dan selada batang) memiliki batang yang lebih panjang dan terlihat. Batang bersifat tegak, kokoh, dan kuat dengan ukuran diameter berkisar antara 5,6–7 cm (selada batang), 2–3 cm (selada daun), serta 2–3 cm (selada kepala) (Adlian, Lenci Patty dan Kirihio, 2023).

c. Daun

Daun tanaman selada memiliki bentuk, ukuran, dan warna yang beragam, bergantung pada varietasnya. Misalnya, jenis selada yang membentuk krop

memiliki bentuk daun bulat atau lonjong dengan ukuran daun lebar atau besar, daunnya ada yang berwarna hijau tua, hijau terang, dan ada yang berwarna hijau agak gelap. Sedangkan jenis selada yang tidak membentuk krop, daunnya berbentuk bulat panjang, berukuran besar, bagian tepi daun bergerigi (keriting), dan daunnya ada yang berwarna hijau tua, hijau terang, dan merah (Prabowo, Ihsan dan Juli, 2022). Daun selada memiliki tangkai daun lebar dan tulang – tulang daun menyirip. Tangkai daun bersifat kuat dan halus. Daun bersifat lunak dan renyah apabila dimakan, serta memiliki rasa agak manis. Daun selada umumnya memiliki ukuran panjang 20–25 cm dan lebar 15 cm atau lebih (Sunarjono dan Nurrohmah, 2018).

d. Bunga

Bunga pada tanaman selada adalah berwarna kuning yang tumbuh dalam satu rangkaian secara lengkap. Bunga tersebut memiliki panjang sekitar 80 cm bahkan lebih. Tanaman selada sendiri akan bisa tumbuh secara cepat dan berbuah jika di tanam di daerah beriklim sedang atau subtropis (Sunarjono dan Nurrohmah, 2018).

e. Biji

Buah selada berbentuk polong, di dalam polong berisi biji–biji yang berukuran sangat kecil. Biji yang dimiliki oleh selada termasuk ke dalam biji berkeping dua yang berbentuk lonjong pipih, agak keras, berbulu dan memiliki warna coklat tua serta berukuran sangat kecil sekitar 4 mm panjangnya sedangkan lebar sekitar 1 mm. Biji selada termasuk biji tertutup, sehingga bisa digunakan untuk memperbanyak tanaman atau untuk perkembangbiakan (Noor, 2022).

f. Nilai Gizi dan Manfaat

Selada merupakan salah satu tanaman sayuran rendah kalori dan sumber antioksidan serta vitamin K. Selain itu, selada juga memiliki kandungan vitamin A dan C yang tinggi. Di samping mengandung vitamin dan mineral, seluruh jenis selada mengandung senyawa yang dikenal sebagai *Lactucarium* atau Opium Selada, yaitu senyawa yang bila dikonsumsi menimbulkan rasa kantuk menyerupai reaksi yaitu senyawa yang bila dikonsumsi menimbulkan rasa kantuk menyerupai reaksi tubuh setelah mengonsumsi opium. Oleh karena itu, pada masa lalu, penduduk Romawi dan Mesir memanfaatkan selada sebagai makanan penutup untuk merangsang timbulnya rasa kantuk (Ikram, 2019). Selada mengandung gizi cukup tinggi terutama sumber mineral. Kandungan zat gizi dalam 100 g selada antara lain: kalori 15,00 kal, protein 1,20 g, lemak 0,2 g, karbohidrat 2,9 g, Ca 22,00 mg, P 25 mg, Fe 0,5 mg, Vitamin A 540 SI, Vitamin B 0,04 mg, dan air 94,80 g (Manullang, Hasibuan dan Mawarni, 2019). Selada juga mengandung *lakton seskuiterpen* utama dari spesies *Lactuca* adalah *konjugat 15-oksalil* dan *8-sulfat* dari guaianolida seperti *lactucopicrin*, *lactucin*, *dihydrolactucin*, dan *deoxylactucin*. Senyawa ini memiliki efek sedatif dan dapat membantu mengurangi kecemasan serta insomnia (Ilgün *et al.*, 2020; Weng *et al.*, 2020).

2.1.4 Jenis – Jenis Selada

a. *Crisphead*

Crisphead dikenal sebagai gunung es merupakan salah satu spesies *Lactuca sativa var. capitata* yang membentuk kepala daun bulat rapat dan padat yang saling melipat. Hal ini dikenal karena itu daun tebal dan renyah serta urat

menonjol. Warna daunnya beragam, mulai dari hijau muda hingga hijau tua dan sebagian besar varietas berwarna hijau pertengahan selama masa dewasa, sementara beberapa genotipe tertentu mengandung antosianin (Shi *et al.*, 2022).

b. *Butterhead*

Butterhead juga milik *Lactuca sativa var. capitata* dan memperlihatkan kepala kecil dari daun berbentuk bulat, seperti *Crisphead* yang juga dapat dibentuk oleh kelompok *butterhead*, tetapi daunnya tidak terlipat rapat. Daun bagian dalam berwarna hijau krem karena kurang cahaya, sedangkan daun bagian luar berwarna lebih gelap atau kecoklatan serta lebih mudah robek dibandingkan kelompok *Crisphead* (Shi *et al.*, 2022).

c. *Loose leaf*

Loose leaf dikenal sebagai daun selada. Kelompok-kelompok ini tidak berbentuk kepala tetapi memiliki banyak daun di bagian tengah selada dengan pinggiran halus, daun melengkung dan berpohon. Daun selada memiliki ciri daun yang lebih pendek dan lembut dibandingkan *romaine* sehingga lebih mudah rusak selama pengiriman. Selada *loose leaf* dapat dipasarkan sebagai produk utuh dan bahan campuran salad, biasanya diklasifikasikan menjadi tiga jenis: hijau, merah, dan *oak*. Warna daunnya beragam, mulai dari hijau hingga hijau kekuningan, bahkan ada yang memiliki warna merah tergantung kandungan antosianin pada selada dan intensitas cahaya yang digunakan saat tumbuh (Shi *et al.*, 2022).

d. *Romaine*

Romaine juga disebut *Cos* adalah salah satu dari empat jenis selada utama yang tumbuh paling tegak. Spesies ini berbentuk kepala lonjong, daun panjang dan

kaku dengan pelepah menonjol, tegak, dan dapat tumbuh maksimal 30 cm. Daun luar berwarna hijau sedang, sedangkan daun terlipat rapat berwarna putih kehijauan di tengah. Rasa manisnya lebih terlihat dibandingkan kultivar selada lainnya. Banyak negara di seluruh dunia membudidayakan selada yang dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kegunaan konsumen seperti selada utuh, panen massal (untuk pembuatan salad atau layanan makanan), dan daun bayi (Shi *et al.*, 2022).

2.2 Insomnia

2.2.1 Definisi

Insomnia adalah gangguan mental kedua dan keluhan tidur yang paling umum. Insomnia didefinisikan sebagai kesulitan memulai atau mempertahankan tidur yang secara subjektif dialami dan mempunyai konsekuensi buruk terhadap fungsi di siang hari. Insomnia dapat terjadi meskipun dalam keadaan dan kesempatan yang tepat untuk tidur. Prevalensi gejala insomnia akut dalam populasi umum diperkirakan mencapai 37% per tahun. Insomnia kronis memiliki prevalensi sekitar 10%–20% dan lebih sering terjadi pada wanita, orang dewasa yang lebih tua, dan individu dengan status sosial ekonomi yang lebih rendah (Ferini-Strambi *et al.*, 2021).

2.2.2 Klasifikasi

DSM-5 mengatur ulang gangguan tidur menjadi 10 kelompok besar dengan gangguan insomnia sebagai kelompok pertama. DSM-5 mendahului ICSD-3 dalam menggabungkan semua varian insomnia ke dalam diagnosis tunggal gangguan insomnia, dengan penentu (komorbiditas mental gangguan non tidur, komorbiditas medis lainnya, dan gangguan tidur lainnya). Kondisi komorbiditas dapat ditentukan tanpa menyiratkan hubungan sebab akibat. Lebih jauh lagi, kita dapat menentukan

apakah penyakit ini bersifat episodik (1-3 bulan), persisten (3 bulan), atau berulang (dua episode atau lebih dalam 1 tahun). Meskipun tidak termasuk dalam kriteria diagnostik utama, kriteria kuantitatif juga direkomendasikan dalam teks yang menyertainya (kesulitan memulai tidur dapat didefinisikan sebagai latensi tidur subjektif yang lebih besar dari 20-30 menit) (Poon *et al.*, 2021).

Insomnia dapat diklasifikasikan sebagai insomnia primer dan sekunder. Meskipun etiologi insomnia primer mencakup faktor intrinsik dan ekstrinsik, insomnia ini tidak dianggap sebagai akibat dari masalah lain. Insomnia sekunder terutama terjadi karena manifestasi penyakit psikiatri atau medis, masalah tidur lainnya, atau kecanduan obat. Meskipun insomnia primer dapat muncul pada siapa saja, insomnia kronis biasanya berkembang pada sekelompok orang yang memiliki kecenderungan mendasar terhadap insomnia. Insomnia kronis ditandai dengan gejala yang muncul setidaknya tiga kali seminggu selama minimal tiga bulan. Insomnia yang berlangsung kurang dari tiga bulan disebut sebagai insomnia jangka pendek. Individu mungkin menunjukkan gejala insomnia yang tidak memenuhi kriteria untuk insomnia jangka pendek dan membutuhkan jenis terapi yang berbeda disebut sebagai insomnia lainnya (Porwal *et al.*, 2021).

2.2.3 Etiologi

Insomnia bisa disebabkan oleh stres eksternal dan faktor psikologis internal. Model Spielman mencakup tiga faktor. Faktor predisposisi adalah ciri-ciri yang membuat seseorang rentan terhadap insomnia, seperti reaktivitas tidur, sifat kepribadian seperti kecenderungan untuk khawatir, dan faktor sosial seperti ketidakcocokan jadwal tidur dengan pasangan atau tekanan sosial yang mengarah pada jadwal tidur yang tidak diinginkan. Kombinasi faktor predisposisi dan

pencetus (seperti stres) dapat memicu insomnia. Insomnia kronis sering dipertahankan oleh faktor atau perilaku pemeliharaan yang diadopsi untuk mengurangi gejala insomnia dan mengompensasi kekurangan tidur, seperti tidur lebih awal atau tetap di tempat tidur lebih lama, yang akhirnya menyebabkan ketidaksesuaian regulasi homeostasis tidur. Dengan demikian, meskipun faktor pemicu awal dihilangkan atau membaik, insomnia dapat tetap terjadi (Rosenberg, Citrome dan Drake, 2021).

2.2.4 Faktor Risiko

Insomnia tersebar secara bervariasi di seluruh dunia di antara semua gender, kelompok usia, dan lokasi geografis yang bergantung pada faktor-faktor seperti stres, gaya hidup, budaya kerja, status penyakit, lingkungan, kondisi tidur, dan lain-lain. Selain itu, perubahan gaya hidup terbaru dan penggunaan perangkat elektronik yang berlebihan telah memengaruhi kualitas dan efisiensi tidur, sehingga meningkatkan kasus gangguan tidur dan insomnia. Faktor-faktor yang meningkatkan prevalensi insomnia termasuk respons terhadap faktor sosial dan ekonomi, pendapatan rendah, dan tingkat pendidikan, kerentanan terhadap penyakit kronis seperti osteoporosis dan komplikasi yang timbul akibat menopause. Berdasarkan gender, insiden insomnia lebih tinggi di antara populasi perempuan dan lansia di Arab Saudi, yang mungkin terkait dengan menjadi tua, janda/bercerai, perempuan, atau ibu rumah tangga, kurangnya pendidikan, dan konsumsi teh berlebihan (Lo *et al.*, 2022).

2.2.5 Patofisiologi

Faktor-faktor penyebab insomnia mencakup aspek psikologis, fisik, biologis, dan lingkungan, serta interaksi di antara mereka. Insomnia sering dianggap sebagai

penyakit yang terkait dengan hiperaktivitas atau peningkatan aktivasi kognitif, somatik, dan kortikal. Penderita insomnia mungkin mengalami hiperaktivitas fisiologis pada sistem saraf perifer dan pusat. Hiperaktivitas juga dapat melibatkan proses emosional dan kognitif, dengan beberapa teori menunjukkan bahwa hiperaktivitas afektif dan kognitif saat tidur dapat menyebabkan insomnia akut dan kronis. Hiperaktivitas ini dapat diukur melalui EEG, variabilitas detak jantung, peningkatan kadar kortisol, atau laporan diri (Porwal *et al.*, 2021).

a. Genetika

Atribut tidur dan bangun, seperti waktu tidur dan durasi, bersifat herediter dan dikendalikan oleh berbagai gen. Penilaian gen pada relawan telah menemukan variasi gen yang mungkin terlibat dalam patofisiologi insomnia, seperti PER34/4, Clock gene 3111C/C, Apoε4, alel pendek (s-) dari 5-HTTLPR, dan HLA DQB1*0602 (Bollu dan Kaur, 2019). Studi genom mengungkapkan berbagai polimorfisme nukleotida tunggal yang terkait dengan gejala insomnia. Polimorfisme nukleotida tunggal yang paling signifikan ditemukan dalam gen yang berhubungan dengan reaktivitas stres (misalnya, STK39, USP25, dan MARP10), neuroplastisitas (misalnya, ROR1, PLCB1, EPHA4, dan CACNA1A), kesehatan mental (misalnya, NPAS3), dan eksitabilitas *neuronal* (misalnya, GABRB1 dan DLG2) (Porwal *et al.*, 2021).

b. Mekanisme Molekuler

Neurotransmitter adalah pembawa pesan kimia yang membawa, mempromosikan, dan menyeimbangkan sinyal antara neuron dan sel target di seluruh tubuh. *Gamma-aminobutyric acid* (GABA) dan adenosin adalah neurotransmitter yang mendorong tidur yang berfungsi di nukleus ventrolateral

preoptik (VLP) di hipotalamus. Neurotransmitter GABA dan adenosin di nukleus VLP menghambat aktivitas selama tidur, menghasilkan transisi dari siklus tidur NREM ke REM. Berdasarkan interaksi tersebut, GABA tampaknya menjadi neurotransmitter penting yang memodulasi tidur. Selain perannya dalam tidur, GABA juga terlibat langsung atau tidak langsung dalam fungsi normal otak seperti kognisi, memori, dan pembelajaran. GABA adalah neurotransmitter penghambat utama di otak yang menyeimbangkan neurotransmitter rangsang, glutamat. Neuron GABA terutama berada di forebrain basal dan hipotalamus anterior yang berperan penting dalam mengatur tidur dengan melepaskan GABA dalam jumlah tinggi selama tidur untuk menghambat sel-sel yang merangsang bangun. Penelitian menunjukkan bahwa gangguan tidur berkaitan dengan penurunan kadar GABA (Varinthra *et al.*, 2024).

2.2.6 Manajemen Insomnia

Setelah didiagnosis menderita insomnia, pasien dapat memulai terapi dengan salah satu dari beberapa obat yang mudah didapat. Pengobatan ini dapat dibagi menjadi farmakologis dan terapi non-farmakologis dengan jumlah pengobatan herbal yang lebih sedikit.

a. Terapi non-farmakologis

Sleep hygiene dapat meningkatkan kualitas tidur dengan memengaruhi waktu untuk tertidur, durasi terjaga setelah tidur, total waktu tidur, tidur gelombang lambat, dan tidur REM. Rekomendasi *sleep hygiene* mencakup olahraga, pembatasan kafein, menghindari alkohol, pengaturan makanan dan cairan, serta lingkungan kamar tidur. Olahraga dapat mengurangi waktu untuk tertidur dan

durasi terjaga setelah tidur, meningkatkan total waktu tidur dan tidur gelombang lambat, serta sedikit menunda dan mengurangi tidur REM. Konsumsi kafein sebelum tidur memperpanjang waktu untuk tertidur, mengurangi total waktu tidur, dan mengurangi tidur gelombang lambat secara dosis-responsif. Alkohol sebagai sedatif dapat menarik sebagai hipnotik, tetapi tidur dengan perut kosong atau setelah makan berat tidak dianjurkan, dan asupan cairan harus diminimalkan pada malam hari (2–3 jam sebelum tidur). Tidur setelah makan berat, terutama makanan tinggi lemak atau pedas, dapat membuat tidur lebih sulit (Porwal *et al.*, 2021).

Cognitive Behavioural Therapy (CBT) menggabungkan *sleep hygiene* dalam pendekatan kognitif dan perilaku untuk mengatasi insomnia. Terbangun karena kondisi tertentu adalah salah satu faktor utama dalam patogenesis insomnia. Kamar tidur/tempat tidur dan episode terbangun secara fisiologis, ketakutan, kegelisahan, dan iritasi membuat tempat tidur menjadi stimulus untuk terbangun, yang tidak cocok dengan memulai dan mempertahankan tidur. Untuk mengatasi stimulus ini, individu dianjurkan untuk menjauh dari kamar tidur dan tempat tidur jika tidak mengantuk dan duduk dengan tenang sampai rasa kantuk kembali. Kecenderungan pasien untuk tetap berada di tempat tidur lebih lama adalah alasan umum lain yang bertanggung jawab atas perkembangan dan pemeliharaan insomnia. Pasien berusaha mendapatkan tidur kapan pun mereka bisa, tetapi durasi berlebihan di tempat tidur menyebabkan terjaga dan tidur yang terputus-putus. Untuk melakukan prosedur ini secara efektif, pasien harus diberikan buku harian tidur setidaknya selama satu minggu (meskipun dua

minggu lebih disarankan), dengan demikian mengurangi waktu pasien di tempat tidur sesuai dengan total jam tidur mereka (Porwal *et al.*, 2021).

b. Farmakologis

Obat-obatan untuk insomnia bekerja dengan berbagai mekanisme. Benzodiazepin seperti alprazolam (Widmaier, Raff dan Strang, 2022) dan z-drugs (seperti zolpidem, zaleplon, dan eszopiclone) mengikat reseptor GABA tipe A menyebabkan hiperpolarisasi sel dan efek sedatif. Z-drugs lebih spesifik dalam menargetkan subunit reseptor GABA tipe A yang terkait dengan efek sedatif daripada efek ansiolitik. Melatonin, yang disekresikan oleh kelenjar pineal saat gelap, membantu menjaga siklus tidur-bangun, dan ramelteon, agonis melatonin, digunakan untuk mengatasi masalah tidur dengan efek samping minimal dan tanpa ketergantungan (Porwal *et al.*, 2021).

Doxepin dalam dosis rendah bertindak sebagai antagonis reseptor histamin H1 yang selektif, meskipun awalnya dikembangkan sebagai antidepresan. *Orexin receptor antagonists*, seperti suvorexant, mempromosikan tidur dengan menghalangi efek oreksin yang memicu terjaga. Beberapa antidepresan yang awalnya digunakan untuk depresi kini juga digunakan untuk insomnia dengan menghalangi reseptor *neurotransmitter* yang menyebabkan terjaga, seperti asetilkolin, serotonin, histamin, dan norepinefrin (Porwal *et al.*, 2021).

Antihistamin seperti doxylamine dan diphenhydramine sering diresepkan untuk insomnia terkait kehamilan, meskipun dapat menyebabkan efek samping seperti pusing, sedasi, penglihatan kabur, gangguan kognitif, dan lain-lain. Antipsikotik, yang biasanya digunakan untuk kondisi psikotik, juga kadang digunakan untuk insomnia pada dosis yang lebih rendah. Obat antikonvulsi seperti pregabalin dan

gabapentin, yang awalnya dikembangkan untuk terapi kejang, kini juga digunakan untuk mengelola insomnia dengan mengurangi pelepasan norepinefrin dan glutamat (Porwal *et al.*, 2021).

2.3 Database dan Software Penunjang

2.3.1 Database KNApSAcK

Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry (FT/ICR-MS) merupakan teknologi yang dapat menunjukkan hasil dengan akurasi baik pada analisis metabolit dikarenakan dapat menghasilkan lebih dari 2000 senyawa. Dengan menggunakan data senyawa yang dihasilkan melalui teknologi (FT/ICR-MS) (Thompson *et al.*, 2021). Informasi terkait berbagai metabolit dari senyawa-senyawa tersebut telah dikumpulkan pada beberapa *Database*, yang sebagian besar lebih menekankan pada jalur biologis. Data dari KNApSAcK merupakan hasil pengumpulan dari 18.210 pasangan antara spesies tanaman dan metabolit yang meliputi 7462 metabolit dan 6324 spesies yang dikumpulkan dari *Database* terdahulu yang yang lebih awal mendapatkan data menggunakan teknologi (FT/ICR-MS). *Database* KNApSAcK dapat menyajikan data dari berbagai aspek terkait hubungan metabolit dengan spesies serta mengambil beberapa informasi rinci terkait metabolit dari berbagai spesies. KNApSAcK menyediakan fitur untuk mengambil daftar metabolit yang sesuai dengan berat molekul tertentu pada spektrum massa dan informasi pada metabolit beserta sumbernya. Dengan melakukan identifikasi secara komprehensif dan menyeluruh terhadap hubungan metabolit dan spesies dalam beberapa *Database*, KNApSAcK mengklasifikasikan jumlah metabolit dalam unit taksonomi seperti spesies dan genus (Afendi *et al.*, 2012).

KNApSAcK adalah proyek yang diperingati awal pembuatannya yakni pada tanggal 1 April 2004. Dipelopori oleh 6 orang diantaranya adalah Yukiko Nakamura, Ken Kurokawa, Yoko Shinbo, Hiroko Asahi, Shigehiko Kanaya dan Md. Altaf-UI-Amin. Pada awal terbentuknya *Database* KNApSAcK terdapat 101.500 hubungan antara spesies dengan metabolit diantaranya 20.741 spesies dan 50.048 spesies. Data terbaru saat ini per tanggal 02 Februari 2022 dimana terdapat 141.486 hubungan spesies dengan metabolit dengan 24.690 spesies dan 57.906 metabolit. *Database* KNApSAcK dapat diakses melalui tautan http://www.KNApSAcKfamily.com/KNApSAcK_core/top.php (Afendi *et al.*, 2012).

2.3.2 Database PubChem

PubChem merupakan suatu *Database* yang berisikan berbagai molekul kimia disertai aktivitasnya yang dihasilkan dari penelitian terhadap penelitian biologi. Sistem penghasil *Database* ini dipelihara oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) yang merupakan bagian dari *National Library of Medicine* dibawah naungan *National Institutes of Health*, Amerika Serikat. Sejak awal peluncurannya pada tahun 2004, PubChem merupakan sumber informasi yang banyak dimanfaatkan oleh banyak orang dari berbagai kalangan seperti para ilmuwan, akademisi seperti mahasiswa, bahkan kalangan masyarakat umum. Situs *web* dan layanan dari PubChem terus berkembang setiap bulannya untuk menyediakan data ke beberapa juta pengguna PubChem (Kim *et al.*, 2022).

Hampir sebagian besar data yang disajikan oleh PubChem memuat molekul kecil, namun juga terdapat data mengenai molekul besar seperti nukleotida, karbohidrat, lipid, peptida, dan makromolekul yang telah mengalami modifikasi

struktur secara kimia. PubChem melakukan pengumpulan data terkait informasi struktur kimia, sifat kimia, pengidentifikasi, fisika, aktivitas biologis, kesehatan, data toksisitas, serta data-data berkaitan lainnya. PubChem juga memuat informasi mengenai pemerian bahan-bahan disertai molekul kecil yang dengan jumlah atom yang sangat banyak hingga 1000 atom dan 1000 ikatan. Berkembangnya PubChem juga diiringi bantuan 80 vendor lain yang berkontribusi pada *Database* PubChem agar senantiasa menambah jumlah data yang dimiliki (Kim *et al.*, 2022).

PubChem mendapatkan data melalui sumbangan dari berbagai ratusan bahkan ribuan sumber data dari berbagai instansi pemerintahan, vendor bahan kimia, penerbit jurnal, penelitian tertentu, dan masih banyak lagi yang semuanya berhasil dikemas menjadi suatu data baru oleh PubChem. PubChem menyediakan sumber informasi kimia dengan jumlah yang cukup banyak yaitu 750 sumber. Data terbaru yang dimiliki PubChem hingga saat ini sudah bertambah menjadi 856 sesuai klasifikasi kategori diantaranya vendor kimia (418) seperti Maccsen Labs, penelitian dan pengembangan (256) seperti *Comparative Toxicogenomics Database* (CTD), organisasi pemerintah (106) seperti NCBI. PubChem dapat diakses melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi> (Kim *et al.*, 2022).

2.3.3 *SwissADME*

SwissADME adalah salah satu jenis program yang dikemas dalam bentuk *Website* yang memiliki fungsi untuk memprediksi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari suatu obat dengan meninjau beberapa sifat obat seperti sifat farmakokinetik, fisikokimia, kemiripan obat, dan kelayakan obat apakah aman digunakan dengan interpretasi data yang mudah diolah serta data yang

dihasilkan juga lebih efisien. SwissADME merupakan *Website* yang dikembangkan oleh Institut Bioinformatika Swiss (Daina, Michielin dan Zoete, 2017).

Database SwissADME berperan penting untuk melihat prediksi *druglikeness* dengan menggunakan parameter lipinski. Parameter Lipinski pada *Database* SwissADME diantaranya yaitu berat molekul (MW) dengan ketentuan tidak lebih dari sama dengan 500 dalton. Koefisien partisi (MLOGP) tidak lebih dari sama dengan 4.15. Jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari sama dengan 10. Jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari sama dengan 5.

2.3.4 Avogadro

Avogadro adalah penampil dan editor molekul canggih, yang dirancang untuk digunakan dalam kimia komputasi, pemodelan molekul, bioinformatika, ilmu material, dan bidang terkait lainnya. Avogadro dapat digunakan oleh peneliti untuk visualisasi molekuler dan simulasi molekul tiga dimensi; pengguna aplikasi ini dapat memperkecil struktur tersier mereka dan melihatnya dari semua sudut dan perspektif yang memungkinkan. Avogadro memiliki grafis antarmuka yang mudah digunakan atau mudah diubah, yang dapat dengan mudah dimanipulasi oleh pengguna untuk memvisualisasikan struktur molekul dari sudut yang berbeda, dalam ruang tiga dimensi. Sangat menyenangkan bagi pengguna untuk membuat struktur beraneka macam sesuai yang mereka inginkan sendiri dan terlihat bagus serta dapat menginspirasi mereka untuk mulai mengajukan pertanyaan dan mengasosiasikan struktur dengan properti. Alat ini dapat membuat lebih dekat atau lebih dapat dipahami dengan bentuk molekul, mengeksplorasi detail pada tingkat mikroskopis dan membawa mereka lebih dekat untuk lebih memahami hukum

kimia, sifat kimia, reaksi kimia dan fenomena kimia lainnya (Rayan dan Rayan, 2017; Rajendran *et al.*, 2023).

2.3.5 Uji In Silico

Uji *in silico* merupakan istilah untuk menggambarkan sebuah penelitian terkait suatu topik bahasan untuk menguji sesuatu dengan menggunakan metode simulasi komputer. Uji *in silico* banyak dimanfaatkan sebagai metode untuk mengawali proses suatu penemuan senyawa obat baru serta untuk menambah efektivitas dalam mengoptimalkan aktivitas senyawa induk (Jatmiko, 2020).

Metode *in silico* yang dipilih adalah *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan metode komputasi yang ditujukan untuk penapisan senyawa menggunakan prinsip berbasis struktur (*structure based*) dengan memanfaatkan teknologi komputasi. *Molecular docking* digunakan untuk memahami interaksi obat dengan reseptor dan seringkali digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan dari kandidat obat pada protein target. Interaksi yang terjadi pada molekul obat dan protein target akan menghasilkan energi ikatan dan aktivitas dari molekul obat tersebut. Energi ikatan hasil *docking* merupakan parameter utama untuk mengetahui kestabilan antara ligan dan protein (Syaqila *et al.*, 2024). Interaksi antara ligan dan reseptor akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah. Energi yang paling rendah menunjukkan bahwa molekul berada pada kondisi yang stabil (Amin *et al.*, 2023).