

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Nyeri

Nyeri merupakan perasaan tidak nyaman akibat dari kerusakan jaringan. Nyeri hadir sebagai bentuk tanggapan sensorik sesudah mendapat dorongan nyeri. Nyeri dapat ditimbulkan oleh rusaknya jaringan tubuh karena kecelakaan, cedera, atau pertolongan medis seperti pembedahan. Nyeri merupakan masalah kesehatan global, dengan sekitar satu dari lima orang dewasa mengalami nyeri dan satu dari sepuluh orang dewasa diduga menderita nyeri kronis masing - masing tahunnya. Empat alasan utama nyeri adalah osteoarthritis, kanker, dan rheumatoid arthritis, pembedahan dan trauma, serta kerusakan tulang belakang (Kurniyawan, 2016).

Nyeri berupa tanggapan sensorik multifaset mengganggu yang disebabkan oleh gangguan jaringan. Nyeri adalah perkara kesehatan yang rumit, dan jadi suatu alasan umum seseorang datang untuk berobat. Nyeri dapat terjadi pada semua orang, tanpa kecuali (Pinzon, 2016). Nyeri digambarkan sebagai sensasi yang dirasakan akibat adanya stimulus yang menyakiti secara fisik. Nyeri dapat dibagi membentuk nyeri nosiseptif, neuropatik dan inflamasi. Nyeri nosiseptif didefinisikan sebagai bentuk nyeri fisik dimana dialami selama cedera eksternal. Nyeri inflamasi diklasifikasikan sebagai kerusakan jaringan dan infiltrasi sel imun, sedangkan nyeri neuropatik digambarkan sebagai nyeri yang dialami melalui setiap kerusakan pada sistem saraf . Transmisi sensasi nyeri diteruskan melalui neuron yang terkena ke sumsum tulang belakang, yang kemudian mengirimkan sinyal ke otak untuk diproses. Nyeri itu sendiri telah menyebabkan beban yang sangat besar dalam sistem perawatan kesehatan kita, karena banyak pasien menderita sensasi nyeri yang merugikan, yang pada akhirnya menurunkan kualitas hidup mereka (Rampazo & Liebano, 2022). Setiap orang memiliki tingkat penerimaan rasa sakit yang tidak sama. Toleransi sakit untuk suhu tubuh hampir setara, yaitu diangka 44-45° C. Rasa sakit berperan sebagai suatu alarm yang berperan memberi perlindungan tubuh. Adanya kelainan terhadap jaringan berupa infeksi jasad renik disebut juga kejang otot dan peradangan merupakan isyarat bahaya yang ditandai dengan nyeri. Nyeri yang terjadi akibat rangsangan kimia, fisika (panas, listrik) maupun dapat kerusakan jaringan. Rangsangan ini dapat mengundang lepasnya zat yang Bernama

mediator analgesik. Mediator analgesik termasuk bradikinin, histamin, leukotrien, prostaglandin, dan serotonin. Prostaglandin sendiri terbentuk dari asam arakidonat dengan memiliki mirip asam lemak (Soekaryo *et al.*, 2017).

2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi nyeri dibagi berdasar lama, penyebab, dan intensitas. Klasifikasi nyeri penting diketahui untuk memilih terapi yang sesuai.

2.1.1.1 Nyeri berdasarkan durasi (waktu terjadinya)

1. Nyeri Akut

Jenis nyeri yang dirasakan hanya hitungan detik hingga 6 (enam) bulan. Nyeri akut berlaku secara mendadak, umumnya dikaitkan dengan cedera tertentu dan biasanya membaik seiring proses pengobatan. Beberapa sumber lain mendefinisikan nyeri akut sebagai nyeri yang terjadi kurang dari 12 minggu. Nyeri antara 6-12 minggu disebut sub akut. Nyeri lebih dari 12 minggu disebut kronis.

2. Nyeri Kronis

Nyeri kronis yaitu jenis nyeri dimana terjadi selama 6 (enam) bulan atau lebih. Nyeri kronis berkelanjutan atau intermiten yang bertahan selama beberapa waktu. Nyeri kronis tidak memiliki spesifikasi dan kebanyakan sulit diobati karena sering tidak memberikan dampak pada beberapa pengobatan.

(Pinzon, 2016)

2.1.1.2 Nyeri Berdasarkan Etiologi (Penyebab Timbulnya Nyeri)

1. Nyeri Nosisseptik

Nyeri nosisseptik yaitu nyeri yang disebabkan adanya penyebab/stimulus mekanis menuju nosisseptor. Nosisseptor yaitu saraf aferen utama yang berperan dalam mendapat dan meneruskan rangsang nyeri. Ekor saraf bebas nosisseptor merupakan bagian saraf yang sensitive dengan rangsangan kimia, listrik, mekanis, dan suhu penyebab nyeri.

2. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik yaitu jenis sakit akibat lesi atau kerusakan fungsi utama pada sistem saraf. Nyeri neuropatik seringkali lama dan sulit disembuhkan. Nyeri neuropatik yang banyak dijumpai berupa nyeri sehabis herpes dan nyeri neuropatik pada DM.

3. Nyeri Inflamatorik

Nyeri inflamatorik yaitu nyeri yang terjadi akibat inflamasi. Nyeri inflamatorik sering digolongkan sebagai nyeri nosiseptif. Nyeri inflamatorik yang banyak ditemui yaitu akibat osteoarthritis.

4. Nyeri Campuran

Nyeri campuran yaitu jenis nyeri yang penyebabnya belum pasti antara nosiseptif atau neuropatik. Nyeri campuran yang banyak terjadi pada nyeri punggung bawah dan ischialgia akibat HNP (*Hernia Nukleus Pulposus*).

(Pinzon, 2016)

2.1.1.3 Nyeri Berdasarkan Intensitasnya

1. Tidak Nyeri

Tidak nyeri yaitu dimana seseorang tidak memiliki gangguan nyeri atau tidak merasakan nyeri.

2. Nyeri Ringan

Nyeri ringan terjadi dimana seseorang dapat berkomunikasi dengan baik, melakukan aktivitas harian tanpa terganggu rasa nyeri.

3. Nyeri Sedang

Nyeri sedang yaitu nyeri dimana intensitas yang dirasakan lebih besar. Pada umumnya rasa nyeri sedang mulai menghalangi aktivitas harian.

4. Nyeri Berat

Nyeri berat/ hebat yaitu nyeri yang sangat kuat dan sangat mengganggu aktivitas harian, bahkan dapat mengganggu psikis dimana dapat mendorong rasa marah dan mengganggu pengendalian diri.

(Pinzon, 2016).

2.1.1.4 Nyeri Berdasarkan Tempat

1. Nyeri Somatik

Nyeri badan merupakan nyeri yang terjadi akibat rangsangan reseptor nyeri superfisial dan dalam. Iritasi atau rangsangan pada reseptor nyeri yang terjadi dapat terjadi pada kulit atau jaringan subkutan dan selaput lendir yang mendasarinya. Hal ini ditandai dengan sensasi tajam, terbakar, atau kesemutan dan mungkin berhubungan dengan nyeri akibat rangsangan yang umumnya tidak nyeri (misalnya allodynia) dan hiperalgesia. Jenis nyeri ini seringkali konstan dan terlokalisasi dengan jelas. Nyeri superfisial merupakan respons terhadap luka, goresan, dan luka bakar yang dangkal.

2. Nyeri Visceral

Nyeri visceral merupakan nyeri yang disebabkan oleh kerusakan organ yang mengandung saraf simpatis. Nyeri ini disebabkan oleh ketegangan atau kontraksi abnormal pada dinding otot polos, kontraksi cepat kapsul organ (misalnya hati), iskemia otot rangka, iritasi pada serosa atau mukosa, pembengkakan atau puntiran. Jaringan melekat pada organ. di rongga peritoneum dan nekrosis. jaringan. Seringkali terasa seperti nyeri yang dalam, tumpul, nyeri, ditarik, diremas, atau ditekan. Contoh nyeri visceral adalah nyeri alih.

(Pinzon, 2016)

2.2 Tinjauan Analgesik

Analgesik yaitu golongan yang dimaksudkan untuk meredakan atau mengangkat nyeri atau merupakan kelompok obat yang menghilangkan nyeri tanpa mempengaruhi tingkat kesadaran. Obat bisa untuk membantu meminimalkan nyeri, obat ini sering digunakan secara tidak langsung misalnya untuk sakit kepala atau sakit gigi, salah satu bahan obat yang digunakan sering kali terkandung zat analgetik atau analgetik (Mita & Husni, 2017).

Analgesik dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu Parasetamol, salisilat (asetasol, benorilat, dan salisilamida), inhibitor prostaglandin (NSAID), ibuprofen, turunan antranilat (floktafenine, mefena-mylate, niflumic acid glafenin), turunan pirazolinon (aminophenazone, isoprofil Penazone, isopro-filaminophenazone), benzidamin lainnya. Obat pereda nyeri narkotika berupa acetaminophen dan phenacetin. Obat anti inflamasi nonsteroid berupa aspirin dan salisilat lainnya, turunan asam propionat, asam indolacetic, turunan oxycam, fenamate, fenilbutazon (Mita & Husni, 2017).

2.2.1 Klasifikasi Golongan

Klasifikasi analgesik dibagi menuju dua kategori, yaitu analgesik opioid/narkotika dan analgesik non-narkotika. Obat pereda nyeri opioid adalah sekelompok obat yang khasiatnya mirip dengan opium atau morfin. Kelompok obat ini diindikasikan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit seperti patah tulang dan kanker. Misalnya: Fentanil, Kodein, Metadon. Analgesik non-narkotika dalam farmakologi sering disebut analgesik perifer. Analgesik perifer (non-narkotika) adalah kelompok analgesik yang meliputi obat-obatan non-narkotika dan obat-obatan yang tidak aktif secara sentral. Penggunaan analgesik perifer atau non-

narkotika berpotensi menghilangkan atau mengurangi nyeri lebih lanjut tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau bahkan menurunkan tingkat kesadaran. Analgesik perifer non-adiktif ini juga tidak menimbulkan efek adiktif pada penggunaannya (Mita & Husni, 2017).

2.2.1.1 Analgesik Opioid

Analgesik opioid bagian analgesik yang sifatnya mirip dengan opium atau morfin. Golongan analgesik ini berguna untuk meringankan atau menyingkirkan rasa nyeri seperti pada patah tulang dan kanker (Mita & Husni, 2017). Analgesik Opioid ditujukan untuk nyeri sedang hingga berat akibat pembedahan atau trauma, nyeri krisis akut pada anak penderita sickle cell, dan nyeri kronis seperti kanker. Analgesik opioid meniru efek ligan endogen endorfin, menimbulkan efek setelah berikatan dengan reseptor opioid spesifik pada presinaps dan postsinaps otak, medulla spinalis, dan sel saraf perifer (Djayanti Sari, Sudadi, 2019).

Analgesik opioid adalah analgesik yang bertindak seperti opioid endogen dengan menyokong aktivasi reseptor opioid. Kelompok obat ini bekerja menuju reseptor opioid khas di sistem saraf pusat, sehingga mengubah penyerapan rasa sakit dan respons emosional terhadap rasa sakit. Kelompok ini sering digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri menengah hingga lanjutan seperti patah tulang dan kanker. Pemakaian analgesik opioid secara berulang dapat menyebabkan ketergantungan dan oleh karena itu penggunaannya tidak dianjurkan untuk pengobatan nyeri pada pasien penyakit terminal. Efek samping paling umum termasuk mual dan muntah, sembelit, dan kantuk. Pada saat yang sama, pada dosis yang lebih tinggi dapat menyebabkan kegagalan pernafasan dan kardiovaskular. (Jannah, 2020).

Berdasarkan cara kerjanya analgesik opioid dibagi menjadi :

1. Agonis opiat

Cara kerja agonis opiat yaitu aktivasi berbagai reseptor meski dengan afinitas yang bermacam – macam. Contohnya Alkaloida penyebab kecanduan seperti heroin, kodein, morfin, dan nikomorfin. Kemudian zat-zat buatan seperti *derivate* metadon, *derivate* petidin dan tramadol.

2. Antagonis opiat

Mekanisme kerja Antagonis opiat yaitu menghambat fungsi pada semua jenis reseptor. Contohnya buprenorfin, nalokson, pentazosin, dan nalorfin.

3. Golongan Campuran

Mekanisme kerja golongan campuran yaitu agonis terhadap reseptor tertentu dan bersifat antagonis pada reseptor yang lain. Contohnya nalbufin dan nalorfin.

(Jannah, 2020)

2.2.1.1 Analgesik Non Opioid

Analgesik non-opioid dalam farmakologi sering disebut dengan analgesik perifer. Analgesik perifer (non-opioid) adalah kelompok analgesik non-adiktif yang bekerja tidak terpusat. Penggunaan obat analgesik golongan ini cenderung menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau bahkan menyebabkan penurunan tingkat kesadaran. Obat pereda nyeri non opioid juga tidak menimbulkan efek adiktif pada penggunaanya (Wardoyo & Oktarlina, 2019).

Berdasarkan struktur kimianya, analgesik non narkotik dibagi menjadi dua yaitu :

1. Analgesik antipiretik

Analgesik dan analgesik banyak digunakan sebagai pengobatan simptomatik dengan menghilangkan gejala penyakit tanpa menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit.

2. Obat anti radang bukan steroid (*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs/NSAID*)

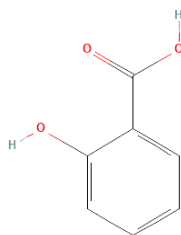
Golongan NSAID memiliki banyak efek, antara lain pereda nyeri, penurunan demam, dan anti inflamasi. NSAID adalah yang paling banyak digunakan karena hanya menimbulkan sedikit efek samping. Efek samping yang umum dari NSAID termasuk gangguan pencernaan, mual, mulas, dan sakit perut.

(Jannah, 2020).

2.2.2 NSAID

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID) golongan anti inflamasi dan analgesik yang bekerja dengan cara menghambat enzim pro inflamasi berupa cyclooxygenase (COX). analgesik golongan ini bekerja secara non selektif atau spesifik menghambat enzim COX-2 dan COX-1, dan dapat bekerja secara spesifik pada inhibitor COX 2 (Purnamayanti & Artini, 2020).

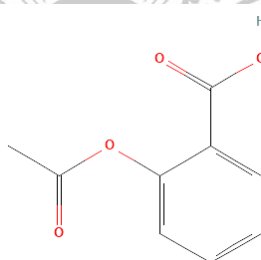
2.3 Tinjauan Asam Salisilat



Gambar 2. 1 Struktur senyawa asam salisilat

Asam salisilat bagian dari kelompok senyawa farmasi yang dapat digunakan secara luas dalam pengobatan karena efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi (Savitri, 2017). Asam salisilat dan turunannya merupakan bagian dari kelompok obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Mekanisme kerja NSAID adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga menghambat konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Jika kadar asam arakidonat dalam darah terlalu tinggi dapat menimbulkan nyeri, demam, atau peradangan (M. P. Wulandari, 2010).

2.4 Asam Setil Salisilat



Gambar 2. 2 Struktur senyawa asam asetil salisilat

Asam asetilsalisilat, dengan sebutan lain asetosal atau aspirin, adalah obat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang dijual bebas. Aspirin dalam dosis tertentu mempunyai efek menurunkan demam yang efektif dan cepat. Dosis berlebih obat ini sendiri menimbulkan efek sebaliknya, khususnya efek pemicu demam, sampai pada keracunan parah akan terjadi demam dan peningkatan hidrolisis. Selain itu, aspirin juga dapat menghambat pembentukan prostaglandin, jenis salisilat yang paling efektif. Mekanisme kerja utamanya adalah penghambatan siklooksigenase, enzim yang mengubah asam arakidonat ke endoperoksida, prekursor prostaglandin dan tromboksan. Asetosal diserap dengan baik secara oral dan dihidrolisis pada darah dan jaringan membentuk asetat dan asam salisilat,

senyawa induk. Orang dimana sangat sensitif terhadap aspirin mungkin mengalami gempuran asma akibat peningkatan sintesis leukotrien. Dalam dosis besar, aspirin dapat menimbulkan efek pada sistem saraf pusat, seperti tinitus dan pusing. Pada dosis yang sangat tinggi, obat ini dapat menyebabkan hipoventilasi, demam, dehidrasi, koma, kegagalan vasomotor, dan akhirnya gagal ginjal dan pernafasan (Perdana, 2012).

2.5 Tinjauan Siklooksigenase

Enzim siklooksigenase (COX) yaitu enzim yang berperan mempercepat laju pembuatan prostaglandin (mediator inflamasi) menjadi hasil metabolisme (asam arakidonat). Enzim siklooksigenase (COX) mempunyai dua isoenzim, COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 berperan dalam menjaga fisiologi dan homeostatis normal, sedangkan COX-2 adalah enzim yang diproduksi pada sel inflamasi (Ifora *et al.*, 2020). Keduanya mempunyai efek yang sama, namun penghambatan selektif menimbulkan efek samping yang berbeda. COX-1 dianggap sebagai enzim konstitutif yang terdapat di sebagian besar sel mamalia. COX-2 tidak terdeteksi di sebagian besar jaringan normal. COX-1 ditemukan di sebagian besar jaringan, termasuk trombosit, ginjal, dan saluran pencernaan. COX-2 umumnya ditemukan pada jaringan yang meradang, membantu mengurangi iritasi lambung saat mengonsumsi inhibitor COX-2 dan mengurangi risiko sakit maag (Rachmania *et al.*, 2018).

Enzim siklooksigenase (COX) merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan mediator analgesik seperti prostaglandin. Ada dua isoenzim COX di dalam tubuh COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 terbentuk terutama di banyak jaringan berbeda dan melimpah di lapisan lambung dan ginjal. Pada kondisi normal, enzim COX-2 tidak terbentuk di dalam sel namun totalnya dapat meningkat saat terjadi peradangan (Soekaryo *et al.*, 2017).

2.6 Tinjauan Pengembangan Obat (*Drug Design*)

Proses mengembangkan obat baru di industri farmasi memakan waktu, berisiko, dan mahal. Tahap konsep, penelitian, pengembangan dan komersialisasi obat memakan waktu sekitar 14 tahun. Studi jangka panjang dan penelitian dasar di berbagai bidang percobaan, mulai dari percobaan *in vitro* dan *in vivo* hingga studi obat praklinis pada hewan percobaan dan uji klinis multistadium pada manusia diperkirakan menelan biaya \$0,8-1 miliar. Dalam perekonomian yang tidak

menentu, dalam upaya mengurangi penyakit dan fokus pada keuntungan, perusahaan farmasi telah mengalihkan desain dan pengembangannya dari metode konvensional berupa isolasi senyawa baru, uji aktivitas dengan coba coba (*trial and error*) menjadi metode lebih efektif seperti CADD (*Computer Aided Drug Design*) (Saudale, 2020).

Rancangan obat berbantuan komputer (CADD) dapat berkontribusi tidak hanya pada pengembangan senyawa yang efektif, namun juga pada banyak langkah dalam transisi "konsep-ke-klinik". Metode CADD memanfaatkan informasi yang terkandung dalam struktur tiga dimensi dari target tak terikat untuk merancang senyawa timbal baru secara *de novo*, serta kumpulan kombinatorial virtual skala besar yang dapat disaring secara komputasi sebelum digunakan. Metode ini efektif karena mengeluarkan biaya sintesis dan pengujian yang sebenarnya (Jain, 2017). CADD sendiri terbagi menjadi *Ligand-Based Drug Design* (LBDD) dan *Structure-Based Drug Design* (SBDD).

2.6.1 Ligand Based Drug Design (LBDD)

LBDD merupakan pengembangan obat yang didasarkan pada informasi tentang senyawa aktif atau ligan yang secara eksperimental diketahui berinteraksi dan memodulasi protein target. LBDD menggunakan pendekatan statistik dan model matematika untuk mempelajari hubungan antara struktur dan aktivitas baik senyawa yang tersedia di database publik maupun senyawa yang diperoleh dari hasil penyaringan. Melalui penerapan virtual QSAR (hubungan struktur-aktivitas kuantitatif tiga dimensi) (Saudale, 2019).

2.6.2 Structure Based Drug Design (SBDD)

Structure-based Drug Design (SBDD) merupakan pengembangan obat yang menggunakan struktur tiga dimensi target obat sebagai dasar pengembangan obat, saat ini berkembang pesat, didukung oleh berkembangnya teknik desain obat berbantuan komputer (CADD). Memprediksi struktur tiga dimensi kompleks antara protein target dan kandidat obat memainkan peran penting dalam SBDD (Kartasmita et al., 2010). Rancangan ini didasarkan pada pengetahuan tentang struktur tiga dimensi target biologis yang diperoleh dari studi sinar-X atau NMR (resonansi magnetik nuklir). Jika struktur target tidak tersedia, Anda dapat membuat model target lain (Siswandono, 2016).

2.6.3 Metode Topliss

Tabel 2. 1 Tabel Penggunaan Substituen Metode Topliss

Substituen	Ketersediaan di <i>Sigma Aldrich</i>	Digunakan atau tidak
H		
4-Cl	✓	✓
3,4-Cl ₂	✓	✓
4-Cl, 3-CF ₃		
4-NO ₂ , 3-CF ₃	✓	✓
4-CF ₃	✓	✓
4-Br	✓	✓
4-I		
2,4-Cl ₂	✓	✓
4-NO ₂	✓	✓
4-CH ₃	✓	✓
3-Cl		
3-N(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	✓	✓
3,5-bis-CF ₃	✓	✓

Metode Topliss dipilih sebagai metode dalam penelitian ini dengan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (1) yang dihasilkan melalui substitusi gugus selektif untuk memodifikasi struktur cincin aromatik. (Siswandono, 2016). Pemilihan ligan pada penelitian ini mengikuti metode Topliss namun untuk substituenya diambil secara acak dengan memperhatikan sifat lipofilik dan elektronik juga mempertimbangkan ketersediaan bahan awal di industrinya yaitu dengan mengunjungi *website SigmaAldrich*.

2.6.4 Molecular Docking

Docking molekuler adalah metode pengembangan obat yang paling umum digunakan ketika struktur 3D protein target tersedia. Tujuan dari metode ini adalah untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekul secara struktural (berdasarkan mode pengikatan potensial yang ditemukan) dan secara energetik (berdasarkan prediksi afinitas pengikatan). Cocok untuk pengenalan molekuler antara ligan dan protein target (R. P. Wulandari *et al.*, 2023).

2.7 Tinjauan Farmakodinamik

Farmakodinamik mempelajari efek obat dan mekanisme kerjanya terhadap fisiologi dan biokimia berbagai organ tubuh. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat adalah untuk mempelajari efek utama obat, mengidentifikasi interaksi obat-sel, dan mengidentifikasi urutan kejadian serta spektrum efek dan reaksi yang terjadi. Pengetahuan menyeluruh tentang hal ini adalah dasar pengobatan rasional dan membantu sintesis obat baru (Sanjoyo, 2013).

2.7.1 Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel. Ketika sinyal kimia berikatan dengan reseptor, terjadi berbagai bentuk respons seluler, termasuk perubahan aktivitas listrik sel. reseptor terletak di membran sel, sitoplasma, dan nukleus. Molekul pemberi sinyal yang berikatan dengan reseptor disebut ligan. Ini mungkin berupa peptida atau molekul kecil lainnya seperti neurotransmitter, hormon, obat-obatan, atau racun. Setiap reseptor dikaitkan dengan jalur sinyal biokimia seluler tertentu. Kebanyakan sel mempunyai banyak reseptor,

dan masing-masing reseptor hanya berikatan dengan ligan struktural tertentu, seperti gembok yang menerima kunci berbentuk khusus. Ketika ligan berikatan dengan reseptornya, jalur biokimia terkait reseptor diaktifkan (Hall, 2016).

2.7.2 Ligan

Ligan (Latin *ligandum*, konjugat) adalah suatu zat (biasanya molekul kecil) yang membentuk kompleks kimia dengan molekul biologis untuk memenuhi tujuan biologis. Dalam arti sempit, ligan adalah molekul penginduksi sinyal yang berikatan dengan tempat pengikatan pada protein target (Harefa, 2019).

2.8 Tinjauan Farmakokinetika dan Toksisitas (ADMET)

2.8.1 Absorpsi

Penyerapan adalah tahapan masuknya obat ke dalam sistem peredaran darah dari tempat masuknya (pemberian oral) (Sirait & Novianty, 2022).

2.8.2 Distribusi

Distribusi yaitu tahap pengangkutan obat ke dalam cairan dan jaringan tubuh. Distribusi obat ditentukan oleh aliran darah, afinitas (kekuatan pengikatan) terhadap jaringan, dan pengikatan protein. Obat yang didistribusikan dalam plasma terutama terikat pada protein (terutama albumin) dengan derajat (persentase) yang berbeda-beda (Nabila, 2020).

2.8.3 Metabolisme

Obat yang telah diserap dan masuk dalam dinding usus kemudian akan didistribusikan melalui aliran darah menuju hati hingga masuk ke sistem peredaran darah. Secara umum, hati bertanggung jawab terhadap metabolisme sebelum obat memasuki sistem peredaran darah (Winadiarti, 2019).

2.8.4 Ekskresi

Obat dikeluarkan dari tubuh sebagai metabolit akibat biotransformasi atau dalam bentuk aslinya melalui sekresi oleh berbagai organ. Obat atau metabolit polar atau larut dalam air diekskresikan lebih mudah dibandingkan obat yang larut dalam lemak, kecuali melalui ekskresi paru. Organ terpenting dalam proses ekskresi berupa ginjal. Penghapusan obat juga dapat dilakukan melalui keringat, air liur, air mata, susu dan rambut, namun relatif sedikit hingga tidak terlalu efektif dalam menghalangi efek obat (Sanjoyo, 2013).

2.8.5 Toksisitas

Toksisitas adalah sifat relatif suatu zat atau racun yang dapat menimbulkan akibat yang merugikan dan membahayakan, karena dapat menyebabkan kerusakan

secara fungsional dan struktural hingga menimbulkan kematian. (Nugroho *et al.*, 2019).

2.9 Tinjauan *In silico*

In silico merupakan metode yang menggabungkan pengetahuan biologi dengan teknik komputasi (Sari & Bare, 2020). Metode ini dapat digunakan dalam mempercepat pemilihan senyawa yang digunakan pada tahap isolasi dan sintesis dengan mengenali dan mengoptimasi senyawa penuntun untuk penemuan obat. Kelebihan metode *in silico* yaitu biaya yang lebih murah dan didapatkan hasil lebih cepat (Makatita *et al.*, 2020).

2.10 Tinjauan Software

2.10.1 Avogadro

Avogadro adalah suatu perangkat lunak akses bebas yang dapat dipakai dalam melakukan visualisasi struktur kimia suatu molekul (Maahury *et al.*, 2022). Avogadro merupakan salah satu perangkat lunak dalam bidang kimia komputasi yang dapat memvisualisasikan struktur molekul dalam bentuk tiga dimensi (3D). Avogadro merupakan perangkat lunak yang berbasis Linux, Mac OS dan Windows. Avogadro merupakan perangkat lunak yang menggunakan sistem open source, sehingga bebas diakses dan tidak berbayar. Avogadro dapat memudahkan pengguna untuk melakukan perhitungan dan visualisasi komputasi sederhana di dalam kimia komputasi (Maahury *et al.*, 2023).

2.10.2 Autodock

AutoDock Vina adalah perangkat lunak *docking* yang digunakan untuk memprediksi proses dimana molekul kecil seperti inhibitor dapat berikatan dengan reseptor pada bentuk 3D. Pada kenyataannya AutoDock Vina memiliki dua program utama, berupa AutoDock yang berperan dalam proses penambatan ligan pada sekumpulan grid dengan menggambarkan protein target, dan AutoGrid yang berperan dalam menghitung grid. Ini semua dapat digunakan sebagai panduan dalam merancang struktur kimia untuk mencapai ikatan yang lebih baik. Bahan jadi disiapkan menggunakan parameter AutoGrid dan kemudian divalidasi menggunakan kontrol antagonis dan agonis. Kemudian dilakukan penambatan dan analisis gambar menggunakan beberapa perangkat lunak pendukung seperti Ligplot++1.4.5 dan PyMol1 (Syahputra *et al.*, 2014).

Cara kerja dari program AutoDock adalah mempertimbangkan energi bebas, torsi bebas dari struktur ikatan yang tercipta pada enzim dan ligan berdasarkan energi medan gaya dalam algoritma, serta kekuatan kompleks ligan dengan protein yang dikonstruksi secara kuantitatif dengan mempertimbangkan nilai konstanta inhibisi. Nilai skor penambatan yang lebih kecil dan negatif menunjukkan ligan dan enzim membentuk konformasi yang lebih stabil (Noviardi & Fachrurrazie, 2015).

Dinamika molekuler (MD) merupakan satu teknik yang bisa digunakan dalam simulasi. Metode simulasi dinamika molekul berperan dalam mempelajari struktur, dinamika dan kompleksitas molekul suatu molekul N. Metode ini didasarkan pada hukum fisika kehidupan sehari-hari (Insani *et al.*, 2015).

2.10.3 Prediksi Admet

pkCSM merupakan salah satu metode dalam memprediksi dan mengoptimalkan sifat farmakokinetik dan sifat toksisitas (ADMET) dengan menggunakan pendekatan grafis. pkCSM juga memiliki *platform* untuk menelaah dan memaksimalkan sifat farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) yang diterapkan dalam situs web yang mudah digunakan dan tidak berbayar (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm>). Web analisis pkCSM merupakan alat yang penting untuk membantu ahli kimia obat dalam menemukan keselarasan antara sifat farmakokinetik, potensi, dan keamanan. Beberapa penelitian telah melakukan serangkaian percobaan komparatif yang menunjukkan bahwa kinerja pkCSM sama baiknya atau lebih baik daripada beberapa metode lain yang banyak digunakan (Pires *et al.*, 2015).

SwissADME dari *Swiss Institute of Bioinformatics* dan pkCSM dari *Biosig Lab University of Melbourne* digunakan sebagai server prediksi ADMET. SwissADME adalah web gratis untuk menilai kualitas fisikokimia senyawa, farmakokinetik, kemiripan obat, dan kemudahan kimia obat. Ini banyak digunakan karena kesederhanaannya dalam menentukan profil kemiripan obat dengan memasukkan aturan Lipinski, yang mengevaluasi zat aktif oral untuk menentukan parameter fisikokimia untuk kemungkinan besar menjadi obat oral. Teknik pkCSM memprediksi dan mengoptimalkan sifat farmakokinetik dan toksisitas. Ide cut-off scanning diperluas oleh pkCSM untuk membuat simulasi prediksi karakteristik ADMET yang dapat mendukung kemajuan obat. Program pkCSM bekerja dengan

baik pada dataset validasi luar, dengan akurasi nilai 83,8% pada pemeriksaan mutagenisitas. pkCSM memiliki banyak titik akhir, termasuk LD50, tes Ames, dosis harian tertinggi, dan hepatotoksik (Azzam, 2023).

Toxtree merupakan perangkat lunak yang dapat digunakan dalam proses prediksi toksisitas suatu senyawa. Uji toksisitas bertujuan untuk mempelajari pengaruh bahan kimia yang toksik ataupun tercemar oleh organisme tertentu. Parameter yang digunakan dalam perangkat lunak Toxtreea adalah Cramer Rules dan The Benigni/Bossa Rulebase (Pratama *et al.*, 2023). Prediksi mengenai tingkat mutagenitas dan karsinogenisitas ligan merupakan bagian prediksi akan dilakukan. Prediksi tersebut diawali dengan *mengimpor* ligan dengan format *.sdf, kemudian memilih metode untuk menentukan kriteria toksisitas senyawa. Perkiraan dilakukan untuk menentukan kriteria toksisitas senyawa berbasis Toxtree (Himawan *et al.*, 2018).

