

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1. Kajian Pustaka

2.1.1. *In Silico*

In silico merupakan istilah untuk menggambarkan “melakukan di komputer atau melalui simulasi komputer”. *In silico* merupakan pendekatan penelitian yang penggunaannya diikuti dengan perkembangan teknologi dan informasi database yang telah tersedia. Pendekatan ini sudah sangat umum digunakan pada bidang kedokteran dan kesehatan lainnya. Meskipun studi *in silico* relatif baru, namun penggunaannya sudah sangat meluas. Ketersediaan database (DNA, RNA dan sebagainya) yang mudah diakses oleh publik yang terbuka dan gratis, memberikan peluang kepada peneliti untuk menggunakan informasi tersebut dalam pemecahan masalah medis dan pengembangan ilmu kedokteran dan kesehatan (Hadi et al., 2020).

Reverse docking berfokus pada kemampuan satu atau beberapa senyawa untuk *mengikat* beberapa protein yang dievaluasi secara *in silico*, yang dilakukan dengan teknik *molecular docking* yang merupakan metode komputasi yang berguna untuk mengidentifikasi potensi interaksi antara molekul dan target farmakologisnya. Hal tersebut berguna untuk mengidentifikasi target molekuler dari senyawa bioaktif yang akan diprediksi, sehingga akan mengusulkan mekanisme molekuler baru, menemukan indikasi alternatif obat, atau memprediksi toksisitas obat (Kharkar et al., 2014).

Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. Penggunaan lain dari metode *in silico* adalah untuk sebagai informasi awal yang diduga memiliki sifat farmakologis serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas senyawa. Penggunaan metode *in silico* sudah menjadi salah satu teknik dalam meramal fungsi farmakologi suatu bahan kimia, (Bare et al., 2019).

Metode *in silico* memiliki kelebihan yaitu lebih murah dan lebih cepat untuk menghasilkan hasil. Upaya besar telah difokuskan pada pengembangan pendekatan komputasi untuk penelitian sains seperti prediksi.

2.1.2.1. Ligan

Struktur tiga dimensi (3D) diambil dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Suhaenah, Asriani, Mamat Pratama, 2021) (S. K. Pandey et al., 2019). Preparasi ligan dan minimalisasi energi menggunakan prosedur pada YASARA structure. Ligan disimpan dalam format *_ligand.sdf (*mempresentasikan harus memiliki nama atau angka yang sama dengan file *_receptor.sce) (Gholam & Firdausy, 2022). Model ligan atau senyawa uji dibuat struktur 2D dan 3D menggunakan *MarvinSketch* dan disimpan dalam dalam format *_mol (Gaffar et al., 2016). Adapun ligan-ligan yang akan diteliti yaitu senyawa *5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone*, *Deidaclin*, *Linamarin*, *Volkenin*, *(1S,4S)-Tetraphyllin B*, *(S)-Tetraphyllin A*, dan *Passifloricin A* yang didapatkan dari website KNApSack.

2.1.2.2. Protein Reseptor

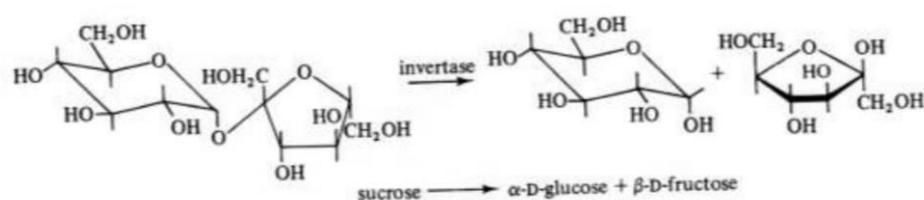
Protein reseptor adalah kelas khusus protein yang berfungsi mengikat molekul ligan tertentu, ketika ligan berikatan dengan reseptornya, maka reseptor dapat mengubah konformasi, mentransmisikan sinyal ke dalam sel (Casem, 2016). Salah satu jenis molekul protein reseptor yakni enzim yang merupakan benda tak hidup yang diproduksi oleh sel hidup dan menyusun sebagian besar total protein dalam sel, fungsinya sebagai biokatalisator yang merupakan komponen penting dalam metabolisme dan proses biologik (Ferdinal, 2005; Susanti & Febriana, 2017). Protein target yang telah diunduh dihilangkan molekul yang tidak diperlukan selama proses docking seperti penghapusan molekul air dan memisahkan ligan alami (Gaffar et al., 2016). Tanaman rambusa diketahui mengandung senyawa seperti flavonoid, fenol, alkaloid, dan steroid (Priyadi et al., 2022).

Ekstraksi flavonoid berupa glikosida dan aglikon yang lebih polar dapat dilakukan dengan pelarut air, alkohol (metanol dan etanol) atau campuran keduanya, sedangkan ekstraksi flavonoid yang bersifat semi polar menggunakan etil asetat (Suhaenah, Asriani, Mamat Pratama, 2021). Aktivitas *glukosidase* ditemukan dalam empat jenis glikoprotein yang berbeda-beda yaitu *glukoamilase*, *sukrase-maltase kompleks*, *trehalase* dan *laktase-glucosylceramidase* (Wahyuni, 2017). Adapun aktivitas enzim disakaridase yang dapat dihambat oleh asam asetat

yakni sukrase, maltase, trehalase dan laktase (Ogawa et al., 2000). Sukrase dan maltase merupakan dua enzim penting dalam golongan *α-glukosidase* usus dan dianggap sebagai enzim kunci yang terlibat dalam langkah akhir pencernaan karbohidrat dan biosintesis glikoprotein (Lee et al., 2012). Senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim *α-glukosidase* merupakan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid dan fenol (Alwie et al., 2021).

2.1.2.3. Enzim Sukrase

Enzim sukrase adalah salah satunya enzim dari usus halus yang mampu menghidrolisis sukrosa atau gula meja. Enzim sukrase berkaitan erat dengan enzim invertase karena enzim invertase membelah ikatan O-C (fruktosa), sedangkan enzim sukrase akan membelah ikatan O-C (glukosa) (Pyner et al., 2017; Susanti & Febriana, 2017). Sukrosa dianggap sebagai sumber karbon utama untuk memproduksi invertase karena keberadaan kandungan glukosa bergantung pada proses hidrolisis sukrosa, sehingga konsentrasi sukrosa mempengaruhi biosintesis invertase (Shankar et al., 2013). Enzim invertase memiliki kemampuan untuk mengkatalisis hidrolisis sukrosa menjadi campuran equimolar monosakarida D-glukosa dan D-fruktosa yang disebut gula invert. Invertase sendiri umumnya banyak ditemukan di berbagai bagian tanaman yang mengandung kandungan karbon (N. Hasanah & Ilmi, 2019).



Gambar 2.1. Mekanisme aksi enzim intervase atau sukrase dalam memecah sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa

Sumber: (Susanti et al., 2017)

2.1.2.4. Enzim Maltase

Maltase adalah enzim bernilai ekonomis yang digunakan untuk mengkatalisis proses hidrolitik maltosa dan menghasilkan D-glukosa sebagai produk (Nawaz et al., 2019). Maltase merupakan enzim maltase mukosa ditandai dengan aktivitas yang menghasilkan glukosa dari polimer glukosa linier, diuji

dengan disakarida maltose. Enzim terkait isomaltase menghasilkan glukosa dari glukosa bercabang polimer, diuji dengan palatinose. Aktivitas maltase dan isomaltase adalah bagiannya dari 4 disakaridase yang diuji dari homogenates biopsi duodenum klinis. Aktivitas maltase yang dilaporkan lebih sulit untuk ditafsirkan daripada aktivitas laktase dan sukrase karena protein sukrase-isomaltase dan maltase-glukoamilase memiliki aktivitas maltase yang tumpang tindih. Awal karya Dahlqvist mengidentifikasi 4 aktivitas maltase dari usus kecil manusia mukosa (Nichols et al., 2018). Maltase merupakan enzim yang memecah maltosa menjadi glukosa. Sebelumnya maltosa (disakarida) merupakan hasil digesti enzim amilase yang awalnya berbentuk molekul pati kompleks (polisakarida) (Susanti & Febriana, 2017).



Gambar 2.2. Perubahan pati menjadi glukosa dengan bantuan enzim amylase dan maltase

Sumber: (Susanti & Febriana, 2017)



Gambar 2.3. Mekanisme kerja enzim maltase dalam memecah maltosa menjadi glukosa

Sumber: (Laboratory, 2019)

2.1.2.5. Interaksi Ligand-Protein

Preparasi dilakukan dengan menggunakan software Discovery Studio Visualizer untuk menghapus ikatan protein dari ligan yang terikat di dalamnya serta membuang molekul air untuk selanjutnya disimpan dalam format .pdb. Berkas reseptor di preparasi menggunakan software Autodock Tools dengan cara memisahkan reseptor dengan ligan alami yang terikat (Ningrat, 2022). Interaksi antara protein-ligan yaitu pengikatan antara molekul kecil atau ligan dengan protein atau senyawa kompleks dengan tujuan untuk mengetahui konformasi interaksi

senyawa uji pada sisi aktif reseptor protein tersebut dengan kata lain menemukan pengikatan terbaik dengan afinitas pengikatan, meninjau pose pengikatan, dan *site* pengikatan (Muttaqin, 2019).

Interaksi lain antara ligan dan reseptor yang dapat meningkatkan kestabilan konformasi adalah interaksi elektrostatik dan interaksi van der Waals (Manalu, 2021). Hasil interaksi ligan-protein ini akan menghasilkan sebuah nilai afinitas pengikatan. Penilaian afinitas pengikatan protein-ligan tertentu erat kaitannya dengan interaksi van der Waals, ikatan hidrogen, penalti deformasi, dan efek hidrofobik. Selain itu, analisis energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) perlu diamati dalam afinitas pengikatan. (Muttaqin, 2019).

Adapun reseptor yang akan digunakan dalam penelitian adalah *Alpha-glucosidase* yang didapatkan dari website RCSB Protein Data Bank (PDB) Struktur 3D yang digunakan pada penelitian ini adalah *Alpha-glucosidase* subunit B dengan PDB ID 7KBJ.

2.1.2.6. Tahapan Molecular Docking

a. Pembuatan Struktur 2 Dimensi dan 3 Dimensi Senyawa Alami

Molekul senyawa alami yang akan dijadikan ligan perlu dibuatkan strukturnya berupa 2 Dimensi dan 3 Dimensi dan dapat diperoleh dari database PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) dan diunduh dalam format Sybil Data Files (*.sdf). Senyawa alami yang telah diunduh diminimasi sebanyak 100 kali sekaligus dilakukan konformasi geometris menggunakan Trust, hasil pencarian konformasi terbaik digunakan sebagai senyawa alami yang akan ditambatkan pada makromolekul atau protein reseptornya (Alwie et al., 2021).

b. Pengunduhan Makromolekul Target

Makromolekul target yang akan dijadikan sebagai protein reseptor dapat diperoleh dari protein data bank yang merupakan tempat penyimpanan struktur-struktur biologi, dapat diakses di <http://www.rcsb.org> dan diunduh dalam format PDB file (Alwie et al., 2021).

c. Pemisahan Makromolekul Target

Makromolekul atau protein target yang telah diunduh masih memiliki rantai atau ligan berupa residu nonstandar yang terikat sehingga perlu dipisahkan

menggunakan program USCF CHIMERA yang dapat diakses di www.cgl.uscf.edu/chimera/ dan pelarutnya berupa air pun perlu dipisahkan, lalu hasil pemisahan disimpan dalam format .pdb. Pemisahan makromolekul target bertujuan supaya makromolekul atau protein target dapat dilakukan pengujian superposisi (Frengki et al., 2013; Rollando, 2018; Zuchrian, 2010).

d. Superposisi Rantai

Makromolekul atau protein target yang telah dipisahkan dari rantai atau ligan berupa residu nonstandar yang terikat, selanjutnya akan digunakan sebagai bahan superposisi untuk dilakukan superposisi rantai menggunakan program CCP4 atau Pymol. Jika superposisi antara rantai tersebut menghasilkan struktur yang mirip satu sama lain maka dipilih salah satunya saja sebagai target penambatan, lalu hasil superposisi disimpan dalam format (Rollando, 2018; Zuchrian, 2010).

e. Optimasi Molekul sebagai Target Penambatan

Makromolekul atau protein target yang telah di superposisi, selanjutnya akan digunakan sebagai target penambatan dan dioptimasi dengan menggunakan aplikasi VegaZZ. Struktur tiga dimensi dari makromolekul atau protein target yang digunakan ditambahkan atom hidrogen dan diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan parsial Gasteiger Charges dan diberikan forcefield Autodock (Rollando, 2018; Zuchrian, 2010).

f. Penambatan Molekuler

Proses penambatan molekul dapat dilakukan menggunakan program Arguslab 4.01., Argus Dock, AutoDock Tools (ADT), AutoDock Vina, GOLD dan PyRx 0,8. Ligan yang ditambatkan pada sisi ikatan struktur makromolekul atau protein target yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Hasil perhitungan energi bebasnya dicatat dan hasil dari penambatannya disimpan dalam format .pdb (Frengki et al., 2013; Rollando, 2018; Zuchrian, 2010).

Prediksi afinitas senyawa aktif menggunakan metode *in silico*. Jenis metode *in silico* yang digunakan adalah *molecular docking* dengan pendekatan *spesific docking* dengan parameter ikatan hidrogen pada residu asam amino (Sugiharto et al., 2021). Selain itu, dilihat juga dari parameter *binding affinity* dan nilai RMSD. Nilai RMSD ini ada dua yaitu RMSD *Lower Bound* dan RMSD *Upper Bound*

(Vartiainen et al., 2020). Dua varian metrik RMSD disediakan oleh perangkat lunak, *rmsd/lb* (batas bawah RMSD) dan *rmsd/ub* (RMSD batas atas), berbeda dalam bagaimana atom dicocokkan dalam perhitungan jarak: (i) *rmsd/ub* mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan dirinya sendiri di konformasi lain, mengabaikan simetri apa pun; (ii) *rmsd'* mencocokkan setiap atom dalam satu konformasi dengan atom terdekat dari jenis unsur yang sama di konformasi lainnya (*rmsd'* tidak dapat digunakan secara langsung, karena tidak simetris); (iii) *rmsd/lb* ditentukan sebagai berikut: $\text{rmsd/lb}(c1, c2) = \text{maks}(\text{rmsd}'(c1, c2), \text{rmsd}'(c2, c1))$ (Ferencz & Muntean, 2022).

g. Evaluasi Penilaian (Scoring) Hasil Visualisasi Penambatan

Hasil penambatan makromolekul atau protein reseptor dan ligan divisualisasikan jarak dan interaksi hidrogen yang terjadi dalam bentuk gambar menggunakan PyMOL, analisis afinitas energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) dapat diperoleh melalui AutoDock, energi ikatan reseptor-ligan dapat diperoleh melalui program ArgusLab, dan residu asam amino yang terdekat dengan ligan ($< 5 \text{ \AA}$) dapat diperoleh melalui Chimera (Frengki et al., 2013; Rollando, 2018; Zuchrian, 2010). Secara umum, hasil visualisasi penambatan digunakan untuk melihat pose pengikatan, site pengikatan, dan afinitas pengikatan.

Berdasarkan pernyataan para ahli mengenai teknik *in silico* pada molekular docking, maka penulis menyimpulkan bahwa teknik *in silico* merupakan sebuah teknik analisis untuk memprediksi potensi suatu senyawa bioaktif yang disebut ligan terhadap protein target atau protein reseptornya, dengan melalui serangkaian tahapan *molecular docking* untuk melihat interaksi ligan dan protein target yang ditambatkan atau di *docking*.

2.1.2. Analisis In Silico

In silico istilah mendeskripsikan “Melakukan di komputer atau melalui simulai komputer”. Istilah ini pertama kali dipublikasikan tahun 1989 oleh Pedro Miramontes. Uji *in silico* adalah nama pengujian yang dilakukan dengan simulasi komputer. uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mulai mencari koneksi obat baru dan peningkatan efektivitas untuk mengoptimalkan aktivitas senyawa awal (Hardjono, 2013).

Adapun langkah-langkah analisis *in silico* diantaranya dimulai dari memprediksi, berhipotesis dan memberikan penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Bare et al., 2019). Pendekatan komputasi dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu berbasis ligan (*ligand-based*) dan berbasis struktur (*structure-based*) (Nabilah, 2022).

Pada penelitian yang akan dilakukan penulis mencoba untuk menggunakan pendekatan berbasis ligan (*ligand-based*) yaitu penemuan kandidat obat baru berdasarkan ligan yang sudah diketahui. Ligan yang dimaksud adalah 7 senyawa yang terkandung di dalam *Passiflora foetida* L. yang didapatkan dari bantuan website Knapsack dan beberapa artikel. Adapun metode yang digunakannya adalah *molecular docking* (docking molekul).

2.1.3.1. Lipinski's Rule of Five

Sebelum dilakukan proses docking, perlu dilakukan pengecekan kembali sifat-sifat ligan yang akan di docking berdasarkan Aturan Lipinski. Aturan Lipinski menegaskan tentang sifat molekuler dan farmakokinetik obat bagi tubuh manusia. Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif (Rambitan et al., 2021).

Dalam penentuan kandidat obat maka syarat kemiripan suatu obat tersebut dapat dihitung menggunakan *Lipinski's rule of five*. Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas yang tinggi apabila memenuhi 2 atau lebih kriteria dari hukum Lipinski (*Lipinski's rule of five*) (Zhani et al., 2021). Hukum *Lipinski's rule of five* mengatakan bahwa molekul dengan permeasi dan absorpsi oral rendah apabila memiliki berat molekul >500 kDa, $ClogP$ (koefisien partisi oktanol/air) > 5 , hidrogen donor >5 , dan akseptor hidrogen >10 serta pelanggaran/*violation* >2 (Christine et al., 2022).

2.1.3.2. Prediksi Fisikokimia

Prediksi fisikokimia senyawa menggunakan kriteria Berat Massa (BM) < 500 , Logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) < 5 , hydrogen bond donor (HBD) < 5 , hydrogen bond acceptor (HBA) < 10 dan pelanggaran/*violation* < 2 . Prediksi senyawa tersebut menggunakan *Lipinski's rule of five* (Shofi, 2022).

Prediksi sifat fisikokimia bertujuan untuk menentukan apakah senyawa tersebut dapat digunakan sebagai obat oral aktif dengan memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five* (Novianty et al., 2021).

2.1.3.3. Prediksi Farmakokinetik

Prediksi farmakokinetik suatu senyawa aktif bertujuan untuk melihat profil suatu senyawa yang akan dijadikan obat dari aspek ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (Kholifah & Endah, 2022)). Prediksi ini menggunakan bantuan pkCSM Online Tool. Untuk absorpsi diukur dari absorpsi intestinal, kelarutan dalam air, dan permeabilitas CaCO₂. Profil Distribusi diukur dari *Volume Distribution Steady-state* (VD_{ss}), permeabilitas Blood Brain Barrier (BBB), fraction unbound, dan permeabilitas *Central Nervous System* (CNS). Sementara itu, profil metabolisme diukur dari substrat CYP yaitu CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 dan inhibitor CYP yaitu CYP2D6 dan CYP3A4. Untuk profil ekskresi diukur dari Renal Organic Cation Transporter 2 (Renal OCT2) dan *total clearance*.

2.1.3.4. Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan dengan tujuan untuk menilai dan memprediksi kemungkinan toksisitas dan adanya reaksi yang muncul dari senyawa uji yang memungkinkan memiliki efek buruk bagi manusia. Senyawa uji yang akan digunakan sebagai kandidat obat tersebut harus memiliki nilai toksisitas yang rendah (Fakih et al., 2022). Hasil prediksi toksisitas berupa nilai LD₅₀ dalam mg/kg. Menurut Lusiana (2011), nilai LD₅₀ merupakan dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% dari populasi organisme dalam serangkaian kondisi percobaan yang sudah ditentukan. Semakin kecil nilai LD₅₀ maka dapat dikatakan semakin toksik senyawa tersebut, adapun sebaliknya semakin besar nilai LD₅₀ maka semakin rendah tingkat toksisitasnya (Jumain et al., 2018). Prediksi toksisitas ini menggunakan aplikasi pkCSM dan ProTox *online tools*. Menurut Drwal et al., (2014) menjelaskan bahwa kelas toksisitas dibedakan menurut *Globally Harmonized System* (GHS) sebagai berikut:

1. Kelas I: fatal jika tertelan manusia ($LD_{50} \leq 5$)
2. Kelas II: fatal jika tertelan manusia ($5 < LD_{50} \leq 50$)

3. Kelas III: toksik jika tertelan manusia ($50 < LD50 \leq 300$)
4. Kelas IV: berbahaya jika tertelan manusia ($300 < LD50 \leq 2000$)
5. Kelas V: mungkin berbahaya jika tertelan manusia ($2000 < LD50 \leq 5000$)
6. Kelas VI: tidak beracun bagi manusia ($LD50 > 5000$)

2.1.3.5. Interaksi Obat dan *Binding Site*

Binding site merupakan suatu ruang protein struktural yang memungkinkan adanya ikatan antara ligan dan residu asam amino (Pramesiti & Laksmiani, 2022). Jenis ikatan kimia dibagi ke dalam 4 macam berdasarkan jenis ikatan antara obat dan *binding site* diantaranya adalah (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020):

1. Ikatan Kovalen. Ikatan ini adalah ikatan kimia yang paling kuat terjadi antara obat dan reseptor. Ikatan ini akan membentuk suatu ikatan secara *irreversible* antara ligan dan reseptor serta membutuhkan energi sebesar 50-150kcal/mol untuk memisahkan ikatan tersebut. Efeknya memperpanjang efek farmakologi.
2. Ikatan Ionik. Ikatan ini terjadi pada molekul dengan perbedaan yang berlawanan pada muatan elektrostatis. Ikatan ini membutuhkan energi sebesar 5-10 kcal/mol untuk melepas ikatan ionik.
3. Ikatan Hidrogen. Interaksi hidrogen adalah interaksi antara kutub-kutub muatan yang terkuat. Ikatan ini terbentuk karena interaksi atom hidrogen dan atom dengan nilai elektronegatif tinggi seperti oksigen (O), nitrogen (N), dan flour (F). Ikatan ini membutuhkan energi 2-5 kcal/mol untuk memisahkan ikatan.
4. Ikatan Hidrofobik. Ikatan ini adalah ikatan yang paling rendah afinitasnya sehingga mudah lepas. Konstanta afinitas ikatan ini adalah $0 > k1/k2 < 1$. Jenis ikatan ini diantaranya adalah ikatan *van der Waals*, ikatan *Phi*, dan sebagainya.

2.1.3. Aplikasi Penunjang

Adapun beberapa aplikasi penunjang penelitian ini dijelaskan di bawah ini.

2.1.4.1. Autodock Tools 1.5.7

AutoDock (Gambar 2.4.) adalah rangkaian alat docking otomatis. Aplikasi ini dirancang untuk memprediksi bagaimana molekul kecil, seperti substrat atau kandidat obat, berikatan dengan reseptor struktur 3D yang diketahui. Selama

bertahun-tahun, telah dimodifikasi dan ditingkatkan untuk menambah fungsionalitas baru, dan beberapa mesin telah dikembangkan. Selain digunakan untuk docking, bisa juga memvisualisasikan afinitas atom. Hal ini dapat membantu, misalnya, untuk memandu ahli kimia sintetik organik merancang pengikat yang lebih baik.



Gambar 2.4. Logo Aplikasi Autodock Tools 1.5.7

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4.2. Biovia Discovery Studio Visualizer 2021

Discovery Studio (Gambar 2.5.) merupakan suatu perangkat lunak *offline* yang menyediakan info rangkaian ilmu alam diantaranya alat untuk visualisasi protein ligan, dan *pharmacophore modeling* (Balakrishnan and Xavier, 2015) dalam (Khaerunnisa, Siti, et al., 2020). Aplikasi ini dapat digunakan untuk simulasi, penambatan molekul, memandu desain bioterapi, prediksi farmakofor, QSAR, ADMET, prediksi toksisitas, dan visualisasi hasil *molecular docking*.



Gambar 2.5. Logo Aplikasi Biovia Discovery Studio Visualizer 2021

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4.3. pkCSM Online Tool

Pendekatan menggunakan pkCSM (Gambar 2.6.), juga menyediakan sebuah platform untuk analisis dan optimalisasi farmakokinetik dan sifat toksisitas diimplementasikan secara *user-friendly* yang tersedia

(<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm>), aplikasi ini untuk membantu ahli kimia dalam menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik suatu obat (Pires et al., 2015).

The logo features the text "pkCSM - pharmacokinetics" in a stylized, cursive font. The "pk" is in a smaller, more compact script, while "CSM" is larger and more prominent. The text is centered within a light gray rectangular background.

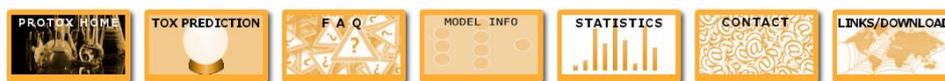
Gambar 2.6. Logo Aplikasi web server pkCSM Online Tool

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4.4. ProTox Online Tool

ProTox (Gambar 2.7.) merupakan server web untuk memprediksi nilai LD50 dan kelas toksisitas suatu senyawa. Metode prediksi ini didasarkan pada analisis kesamaan dua dimensi (2D) dengan senyawa berupa nilai LD50 yang diketahui dan identifikasi fragmen yang terlalu terwakili dalam senyawa beracun. Selain prediksi toksisitas oral, ProTox ini juga dapat menunjukkan kemungkinan target toksisitas berdasarkan kumpulan farmakofor berbasis protein-ligan (toksikofor) dan dapat memberikan saran untuk mekanisme pengembangan toksisitas. Validasi pada dataset eksternal menunjukkan kinerja ProTox yang baik dibandingkan dengan beberapa alat prediksi toksisitas *in silico* lainnya (Drwal et al., 2014).

Hasil prediksi toksisitas oral didasarkan pada analisis kemiripan 2D dan pengenalan fragmen toksik. Selain prediksi LD50 dalam mg/kg, senyawa input diklasifikasikan ke dalam kelas toksisitas mulai dari I hingga VI, menurut sistem klasifikasi pelabelan bahan kimia yang diselaraskan secara global (Drwal et al., 2014).



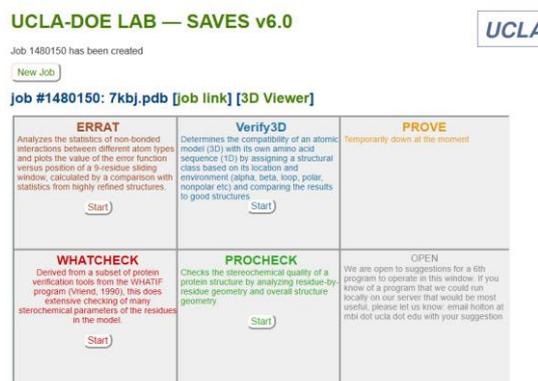
Gambar 2.7. Gambar Awal Web server ProTox Online Tool

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4.5. ERRAT Online Tool

Program ERRAT (Gambar 2.8.) menganalisis frekuensi relatif interaksi nonkovalen antara atom dari berbagai jenis. Hal ini dapat dilihat sebagai

perpanjangan dari pendekatan profil 3D sebelumnya dari tingkat residu ke tingkat atom. ERRAT beroperasi di bawah hipotesis bahwa jenis atom yang berbeda akan didistribusikan secara non-acak terhadap satu sama lain dalam protein karena pertimbangan geometris dan energetik yang kompleks, dan bahwa kesalahan struktural akan menyebabkan anomali yang dapat dideteksi dalam pola interaksi. Penilaian interaksi tak berikatan tunduk pada batasan berikut: jarak antara dua atom dalam ruang kurang dari batas yang telah ditetapkan, biasanya 3,5 Å dan atom dalam residu yang sama atau yang terikat secara kovalen satu sama lain adalah tidak dianggap (Rossman & Arnold, 2006).



Gambar 2.8. Gambar Awal Web server ERRAT Online Tool

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4. Tumbuhan Rambusa (*Passiflora foetida* L.)

2.1.4.1. Klasifikasi Rambusa

Sistem klasifikasi yang digunakan yakni *system the Angiosperm Phylogeny Group Classification is the fourth version* (APG IV) yang merupakan klasifikasi tumbuhan berbunga versi ke empat yang menggunakan pendekatan berbasis molekuler. Adapun sistem klasifikasi menurut APG IV di Sistem Informasi Taksonomi Terpadu atau *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS, n.d.) *ITIS.gov*, yakni sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
 Sub-kingdom : Viridiplantae
 Divisi : Tracheophyta

Class	: Magnoliopsida
Cladus	: Rosanae
Ordo	: Malpighiales
Famili	: <i>Passifloraceae</i>
Genus	: <i>Passiflora</i> L.
Spesies	: <i>Passiflora foetida</i> L.

2.1.4.2. Rambusa (*Passiflora foetida* L.)

Rambusa (*Passiflora foetida* L.) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan sering ditemukan merambat pada tanaman lainnya. Rambusa biasanya hidup di daerah berair seperti rawa dan sungai, tetapi tanaman rambusa juga sering tumbuh pada lahan kosong. Rambusa termasuk tanaman liar dan belum dibudidayakan secara khusus. Tanaman ini dapat dimanfaatkan sebagai sup ataupun teh herbal, serta buahnya dapat dikonsumsi saat sudah matang walaupun masih terbatas penggunaannya (Lim, 2016). Daun rambusa memiliki komposisi senyawa bioaktif utama yaitu alkaloid, fenolik dan flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antioksidan (Dhawan et al., 2004). Hasil penelitian Ajane dan Patil (2019) menggunakan metode ekstraksi maserasi, melaporkan bahwa ekstrak daun rambusa menghasilkan total flavonoid 24,05 mg QE/g (Ary Koesnadi et al., 2021).

Tanaman rambusa (*Passiflora foetida* L.) merupakan tumbuhan yang tumbuh liar dan merambat. Buahnya berbentuk bulat-bulat kecil berwarna hijau saat mentah dan kuning terang saat buahnya masak, yang dibungkus dengan selaput seperti bulu atau jaring-jaring. Buah rambusa banyak kita jumpai di Indonesia. Salah satunya di wilayah sekitaran kota Palu. Dikalangan masyarakat, buah ini dikenal dengan istilah buah keranjang. Tumbuhan ini banyak tumbuh di antara semak belukar misalnya di kebun, tegalan, sawah yang mengering, di pasir pantai, tepi jalan, tepi hutan dan bagian-bagian hutan yang terbuka yang disinari terik matahari. Buah yang matang rasanya manis dan beraroma harum, biji-biji hitam dalamnya mirip biji markisa. Buah ini bisa dinikmati atau dikonsumsi langsung tanpa harus diolah menjadi makanan lain terlebih dahulu. Tak hanya enak dimakan,

buah ini juga memiliki kandungan gizi yang sangat tinggi sehingga sangat bermanfaat bagi kesehatan tubuh (Karmila & Nuryanti, 2021).

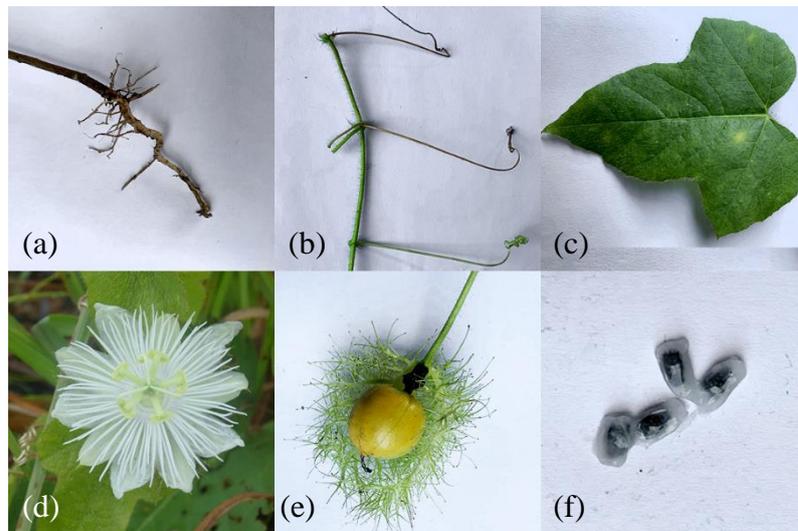
Tanaman rambusa (*Passiflora foetida* L.) bermanfaat sebagai obat untuk mengobati tulang, anemia, kanker, tekanan darah, gusi dan gigi, gangguan ginjal, dan stress. Bagian yang dimanfaatkan pada tumbuhan rambusa adalah buahnya, dikarenakan didalam buah rambusa terdapat kandungan kalsium, zat besi, antioksidan, mineral dan vitamin C (Karmila & Nuryanti, 2021).

Pemanfaatan dan penelitian yang dilakukan pada tanaman rambusa masih berkisar antara buah dan daun yang banyak dimanfaatkan. Selain itu masyarakat sendiri belum memanfaatkan dengan optimal sebagai bahan pangan dan mengetahui kandungan yang terdapat dalam buah rambusa (Karmila & Nuryanti, 2021).

2.1.4.3. Morfologi Tumbuhan Rambusa

Akar serabut, berwarna kuning-kecoklatan. Batang tumbuhan rambusa tumbuh menjalar atau tumbuh memanjat, batangnya agak lunak, berpenampang bulat ditumbuhi rambut-rambut yang rapat, panjangnya 1,5-5 m. Duduk daun tersebar secara spiral, pada buku-bukunya terdapat sulur cabang pembelit untuk memanjat. Helai daun pada tumbuhan rambusa berbentuk hati dengan tiga tonjolan membulat yang ujungnya runcing, tonjolan di tengah lebih besar, permukaannya berambut halus dan rapat, ukurannya panjang 4,5-14,5 cm, lebarnya 3,5-13 cm, tangkai daun berambut halus dan rapat panjangnya 2-10 cm (Mudaffar, 2022).

Bunga dari tumbuhan rambusa merupakan bunga tunggal yang tumbuh dari ketiak daun, dan bunga sempurna dengan helaian ganda, kelopak lonjong, berlepas, ujung membulat, panjang 2-3 cm, hijau, benang sari jumlah banyak, ungu mahkota, berlepas berbentuk oval, ujung membulat. Buah rambusa disebulungi oleh daun pembalut yang menyerupai lumut, berbentuk bulat, berwarna hijau, bercorak hijau tua dan merah kuning bila masak, panjang 1,5-2 cm diameter 5-8 cm, permukaan licin. Sewaktu buah masak setelah daun pembalut lepas. Biji rambusa memiliki selaput yang keras (Mudaffar, 2022).



Gambar 2.9. Morfologi bagian-bagian tanaman rambusa: (a) akar, (b) batang, (c) daun, (d) bunga, (e) buah; (f) biji

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.4.4. Kandungan dari Tumbuhan Rambusa

Didalam buah rambusa terdapat kandungan kalsium, zat besi, antioksidan, mineral dan vitamin C. Berdasarkan hasil skrining fitokimia bahwa ekstrak batang dan daun mengandung senyawa metabolit sekunder dari golongan alkaloid, flavonoid, tanin / polifenol, steroid dan saponin. Pada ekstrak kulit buah dan buah terkandung golongan alkaloid, flavonoid, tanin / polifenol, dan kuinon. Hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya perbedaan jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak batang dan daun dengan ekstrak kulit buah dan buah. Perbedaan terletak pada senyawa golongan steroid dan saponin. Ekstrak kulit buah dan buah menunjukkan hasil negatif pada saat uji terpenoid karena menunjukkan perubahan warna yang berbeda dengan warna yg menunjukkan hasil positif untuk uji terpenoid. Uji saponin pada ekstrak kulit buah dan buah menunjukkan hasil negatif karena busa yang dihasil saat uji hanya sedikit dan cepat hilang (Wardhani & Pardede, 2022).

Senyawa kimia pada *Passiflora foetida* L. yang diakses di website KNApSack adalah *5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone*, *Deidaclin*, *Linamarin*, *Volkenin*, *(1S,4S)-Tetraphyllin B*, *(S)-Tetraphyllin A*, dan *Passifloricin A*. Fitokimia penting dari tanaman ini adalah alkaloid, fenol, glikosida, flavonoid, senyawa

sianogen konstituen lainnya adalah flavonoid C-glikosil, apigenin, dan luteolin. *Passiflora foetida* L. memiliki total senyawa fenol dan flavonoid yang sangat tinggi (Rofiqoh, 2017).

Fitokonstituen utama *Passiflora foetida* L. adalah alkaloid, fenol, glikosida, flavonoid, senyawa sianogenik, passifloricin, polipeptida dan alpha-pyrones (Foudah et al., 2019). Komponen fitokimia *Passiflora foetida* L. adalah flavonoid *pachypodol*, *7,40-dimethoxyapigenin*, *ermanin*, *40,7-O-dimetil-naringenin*, *3,5-dihidroksi-4,7-dimetoksiflavanon*, *C-glikosil flavonoid chrysoeriol*, *apigenin*, *isovitexin*, *vitexin*, *200-xylosylvitexin*, *luteolin-7-b-D-glukosida*, *kaempferol*, *cyanohy-minum glikosida tetrafilin A*, *tetrafilin B*, *tetrafilin B sulfat*, *deidaclin*, *volkenin*, *asam lemak asam linoleat* dan *linolenat asam*, *alpha-pyrones* bernama *passifloricins* (Ahmad et al., 2017).

Hasil uji fitokimia secara kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) mengandung alkaloid, saponin, tannin, dan steroid. Uji yang sama jug dilakukan, akan tetapi dalam penelitiannya tidak menemukan saponin dalam ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.). Perbedaan kandungan ini dapat disebabkan karena beberpa faktor seperti kualitas daun, unsur hara demografis, serta dalam proses identifikasinya (Mulyani, 2019).

Berdasarkan hasil skrining fitokimia, diketahui bahwa ekstrak batang dan daun mengandung senyawa metabolit sekunder dari golongan alkaloid, flavonoid, tanin/polifenol, steroid, dan saponin. Pada ekstrak kulit buah dan buah terkandung golongan alkaloid, flavonoid, tanin / polifenol, dan kuinon. Hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya perbedaan jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak batang dan dengan ekstrak kulit buah dan buah (Wardhani & Pardede, 2022).

2.1.5. Diabetes

Diabetes Melitus (DM) di Indonesia dikenal sebagai penyakit kencing manis yang merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh terjadinya kerusakan pada sel β pankreas. Penyakit ini ditemukan pada setiap populasi di dunia atau semua wilayah, termasuk daerah pedesaan atau negara berpenghasilan rendah dan berpenghasilan menengah (Alwie et al., 2021).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang berlangsung kronik dan penderita diabetes tidak bisa memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadi kelebihan gula didalam darah. Berdasarkan Diabetes Atlas 6th Edition (2013) dalam Gatot (2014), Indonesia menduduki peringkat ketiga jumlah penderita diabetes terbanyak di kawasan Asia setelah China dan India (Khaerati et al., 2015).

Hiperglikemia (peningkatan konsentrasi glukosa darah) adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring berjalannya waktu hal ini menyebabkan kerusakan, dan disfungsi serta kegagalan banyak organ tubuh termasuk mata. Ini diklasifikasikan menjadi dua utama jenis: diabetes tipe 1 (sebelumnya dikenal sebagai ketergantungan insulin) dan diabetes tipe 2 (sebelumnya dikenal sebagai diabetes yang tidak bergantung pada insulin) (O'Donnell, 2018).

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Penyakit DM Tipe II merupakan jenis penyakit DM yang paling sering terjadi di kalangan masyarakat dan menjadi masalah kesehatan yang utama di dunia. Indonesia menempati urutan ke 4 dengan prevalensi penderita DM di dunia. Peningkatan aktivitas senyawa aktif bahan alam dapat dilakukan melalui purifikasi. Purifikasi merupakan metode untuk mendapatkan komponen bahan alam murni bebas dari komponen kimia lain yang tidak dibutuhkan. Purifikasi ekstrak diharapkan akan meningkatkan khasiat senyawa aktif dalam ekstrak (Vifta et al., 2020).

Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Klasifikasi utamanya adalah diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1), yang ditandai dengan penghancuran autoimun sel beta pankreas yang menyebabkan hilangnya sekresi insulin, dan diabetes melitus tipe 2, yaitu ditandai dengan produksi insulin yang tidak mencukupi; yang terakhir adalah bentuk yang paling umum. Diabetes mempengaruhi seluruh bagian mata manusia, dengan retinopati diabetik menjadi yang paling jelas secara klinis komplikasi. Optik dan biometri mata juga demikian berubah pada penderita diabetes (Adnan et al., 2014).

Perlambatan dan penundaan penyerapan karbohidrat dengan inhibitor α -glukosidase nabati menawarkan pendekatan terapeutik prospektif untuk pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 (Elakya & Boominathan, 2016).

Glukosa darah, atau gula darah, adalah gula utama yang ditemukan dalam darah Anda. Ini adalah sumber energi utama tubuh Anda. Itu berasal dari makanan yang Anda makan. Tubuh Anda memecah sebagian besar makanan itu menjadi glukosa dan melepaskannya ke aliran darah Anda. Ketika glukosa darah Anda naik, itu memberi sinyal pada pankreas Anda untuk melepaskan insulin. Insulin adalah hormon yang membantu glukosa masuk ke sel Anda untuk digunakan sebagai energi (Tan et al., 2023).

2.1.6. Obat Pembanding *Metformin*

Metformin saat ini merupakan obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia untuk perawatan untuk DM tipe 2. Metformin adalah biguanide oral insulin-sensitizing agent dapat menurunkan produksi glukosa hepatic, menurunkan glukosa diusus, glukosa perifer, serapan oleh otot dan hati. Efek samping metformin yang paling umum adalah gangguan gastrointestinal yaitu mual, muntah, diare, dan kembung. Gejala tersebut tergantung dosis. Hipoglikemia biasanya tidak terjadi dan efek yang langka tetapi berpotensi berbahaya efeknya adalah asidosis laktik. Metformin merupakan kontraindikasi dengan penyakit hati atau ginjal yang sudah ada sebelumnya (Zetira et al., 2019).

Metformin merupakan obat yang dapat menurunkan resistensi insulin dan juga mempengaruhi produksi glukosa hati, memaparkan metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi, metformin bekerja dengan cara menghambat proses glukoneogenesis dan glikogeneolisis, memperlambat penyerapan glukosa pada usus, serta meningkatkan sensitifitas insulin dalam tubuh (Nurhidayati et al., 2019).

Obat metformin kombinasi dengan glimepirid dapat mengontrol glukosa darah pasien. Metformin merupakan obat antidiabetik pilihan utama bagi penderita yang gemuk, disertai dengan dislipidemia dan resistensi insulin. Glimepirid merupakan obat golongan sulfonilurea yang berfungsi untuk meningkatkan sekresi

insulin. Terapi pengobatan yang baik dan benar akan sangat menguntungkan bagi pasien diabetes terutama bagi pasien yang menderita penyakit kronis (Padmasari et al., 2021).

2.1.7. Desa Bojong Kecamatan Parigi Pangandaran

Desa Bojong merupakan salah satu desa di Kabupaten Pangandaran yang memiliki daya tarik tersendiri terutama wisatanya. Desa yang indah, sejuk, dan bebas polusi ini membuat para wisatawan ingin sekali mengunjunginya, apalagi akses transportasi dan akomodasi yang cenderung mudah dan biasanya memakai mobil bak kecil atau bus medium. Selain wisatanya, desa ini kaya akan warisan budaya dan tradisi (Hermansah, 2019).

Pangandaran merupakan salah satu Kabupaten dengan potensi terbesar di sektor pariwisata, yang mana sektor pariwisata ini menjadi sektor unggulan yang menghasilkan pendapatan daerah bagi Kabupaten Pangandaran. Sampai saat ini terdapat beberapa objek wisata yang telah menjadi destinasi wisata bagi wisatawan, salah satunya objek wisata Citumang. Objek wisata ini terletak di Desa Bojong Kecamatan Parigi Pangandaran (Hermansah, 2019).

Salah satu usaha yang sedang digeluti oleh masyarakat di Desa Bojong Kecamatan Parigi Kabupaten Pangandaran adalah kerajinan hata. Desa Bojong Kecamatan Parigi tidak hanya pariwisatanya saja yang terkenal, akan tetapi hasil kerajinan dan keanekaragaman floranya pun sangat dikenal, dan masyarakat belum mengetahui manfaat dari beberapa flora yang terdapat di Desa Bojong, salah satunya adalah tumbuhan rambusa (Fitriadi et al., 2022).

Pada desa bojong, kecamatan Parigi, Kabupaten Pangandaran peneliti ingin melakukan penelitian pada tumbuhan yang ada di desa tersebut, salah satu tumbuhannya adalah tumbuhan rambusa (*Passiflora foetida* L.) yang terdapat di desa tersebut dan belum diketahui manfaat dari tumbuhan tersebut.

2.1.8. Sumber Belajar Biologi

Biologi merupakan mata pelajaran yang memiliki beberapa materi yang bersifat abstrak dan konsep yang termasuk proses-proses fisiologi. Perkembangan IPA-Biologi pada abad ini melaju dengan pesat seiring dengan perkembangan teknologi. Pembaharuan di bidang pendidikan terus dilakukan untuk meningkatkan

kualitas pendidikan, yang salah satu diantaranya adalah munculnya kurikulum yang mengisyaratkan guru sebagai fasilitator dan pendorong siswa untuk menggunakan keterampilan proses, bersikap ilmiah, serta menerapkan inovasi model pembelajaran, sehingga IPA-Biologi mampu mengembangkan *life skill* bagi siswa (R. A. A. Sari & Irawati, 2018).

Ada literatur tertentu yang memberikan kerangka potensial untuk memahami aspek proses dalam sumber belajar dalam pengajaran biologi. Penelitian ini dipandu oleh teori-teori berikut: Teori Belajar Jerome Bruner, ia memperkenalkan konsep belajar dengan penemuan. Dia berpandangan bahwa anak akan memiliki pembelajaran yang efektif dia akan terlibat untuk menemukan fakta sendiri. Dia juga berpendapat bahwa jika informasi akan diperkenalkan dalam presentasi belaka tidak akan menjadi solusi untuk masalah tersebut. Teori tertentu menegaskan efektivitas kognitif. Bruner percaya bahwa pembelajaran dengan penemuan akan dimulai jika seorang guru sains akan menyajikan masalah dan akan menyajikannya kepada siswa dengan menunjukkan kontradiksi dengan sumber informasi yang diberikan dalam proses pembelajaran (Saro, 2022).

Marsh mengemukakan bahwa sumber belajar biologi adalah segala sesuatu, baik benda maupun gejalanya, yang dapat digunakan untuk memperoleh pengalaman dalam rangka pemecahan permasalahan biologi tertentu (Suryaningsih, 2018). Pemanfaatan sumber belajar dalam mendukung proses pembelajaran tentunya dapat beranekaragam jenis dan bentuknya, baik itu berupa buku saku, *booklet*, majalah, dan sebagainya. Berdasarkan pendapat para ahli tersebut, penulis menyimpulkan bahwa sumber belajar merupakan segala sesuatu yang berasal dari apapun yang memuat sejumlah informasi dan pengetahuan untuk menunjang proses pembelajaran serta meningkatkan kemampuan dan keterampilan seseorang dalam pemecahan masalah belajar.

2.2. Hasil Penelitian yang Relevan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Khaerati et al., 2015), tentang kandungan dari ekstrak daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) dapat menurunkan kadar gula darah yang diuji cobakan pada mencit dengan dosis yang

diberikan 750 mg/kgBB yang paling efektif untuk menurunkan kadar gula darah mencit.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Suhendy et al., 2021) tentang aktivitas antidiabetes yang bereaksi dengan ekstraksi etil asetat, bahwa dengan Pelarut yang dipakai yaitu n-heksana, etil asetat, etanol 70%. Digunakan ke 3 pelarut berbeda agar dapat mengetahui ekstrak yang terbaik diantara ke 3 ekstrak tersebut dalam penurunan angka glukosa darah puasa pada mencit. Filtrat hasil ekstraksi yang diperoleh, dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental. Bahwa nilai rendemen yang tinggi menunjukkan banyaknya komponen bioaktif yang terkandung didalamnya.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Hilma et al., 2020) tentang kandungan total fenolik dan flavonoid ekstrak yang tinggi mempengaruhi aktivitas antioksidan ekstrak yang tergolong sangat kuat serta aktivitas antidiabetes secara *in vitro* dan *in silico*. Hasil pengujian kuantitatif total fenol dan flavonoid ekstrak etil asetat daun *E. heterophylla* L. didapatkan nilai total fenolik ekstrak adalah 4,24 mg GAE/g berat kering dan nilai flavonoid total adalah: 3,22 mg KE/g berat kering. Hasil uji aktivitas antioksidan ekstrak didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 37,56 µg/mL. Hasil uji aktivitas antidiabetes secara *in vitro* didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 138, 63 µg/mL. Hasil docking molekular juga memperlihatkan bahwa senyawa-senyawa aktif yang terdapat didalam ekstrak mampu membentuk ikatan hidrogen antara ligan dengan protein, tetapi lebih sedikit dengan asam amino penting yang berperan sebagai antidiabetes dan memiliki nilai ikatan yang lebih kecil jika dibandingkan dengan akarbosa.

2.3. Kerangka Konseptual

Penyakit diabetes merupakan salah satu masalah kesehatan global yang terjadi di beberapa negara atau bahkan seluruh dunia, karena masyarakat kurang menjaganya pola makan dan kesehatan. Diabetes ini disebabkan oleh meningkatkannya kadar gula dalam darah yang menyebabkan meningkatnya glukosa di dalam darah dan menyebabkan penyakit tersebut.

Obat modern seperti metformin dan insulin yang dapat mengurangi peningkatan kadar gula dalam darah dianggap sebagai obat yang dapat dengan cepat

memberikan efek langsung pada gejala-gejala diabetes, namun menimbulkan efek samping yang tidak menguntungkan bagi tubuh jika dikonsumsi dalam kurun waktu yang lama. Sedangkan obat tradisional yang merupakan pilihan terapi alternatif untuk mencegah efek samping yang tidak menguntungkan bagi tubuh yaitu menyebabkan ketergantungan pada obat.

Terapi pada diabetes ini biasa diberikan menggunakan terapi suntik insulin atau meminum obat metformin, terapi non farmakologi, maupun menjaga pola hidup sehat. Penggunaan terapi obat masih tidak rasional karena mengakibatkan adanya efek samping. Melihat dari permasalahan itu, maka perlu dilakukan penelitian penemuan kandidat antidiabetes yang lebih kuat dan memiliki sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, serta ekskresi (ADME) yang baik. Salah satu strateginya dengan memanfaatkan potensi tanaman-tanaman yang melimpah di sekitar kita.

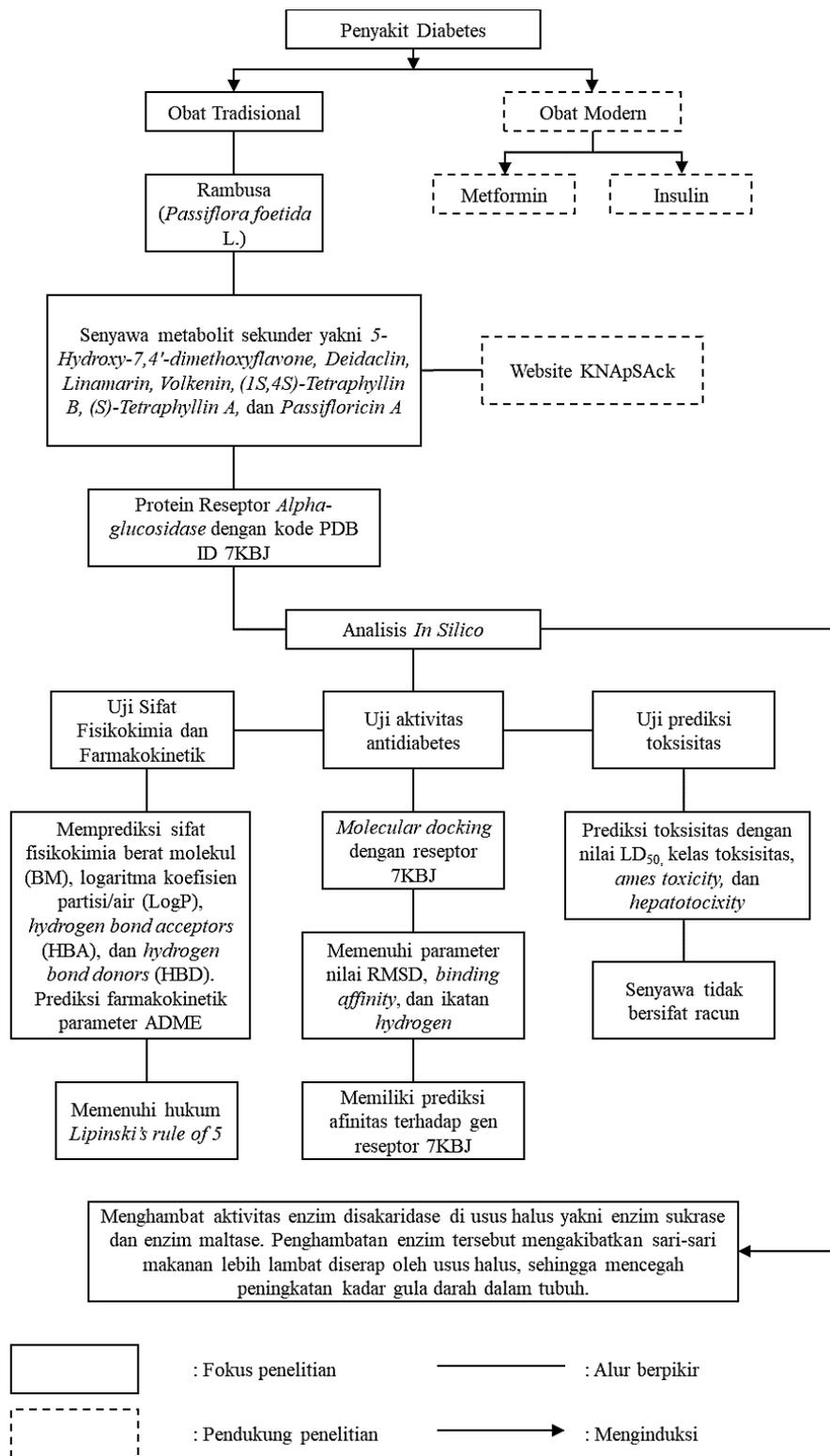
Masyarakat lokal yang memiliki hubungan erat dengan pemanfaatan tumbuhan rambusa dengan nama ilmiah *Passiflora foetida* L. sebagai pengobatan tradisional. Rambusa (*Passiflora foetida* L.) diketahui memiliki beberapa senyawa aktif sebagai antidiabetes. Senyawa aktif tersebut diharapkan memiliki afinitas terhadap *Alpha-glucosidase*. *Alpha-glucosidase* ini bertindak sebagai reseptor dari kadar gula dalam darah dengan kode PDB ID 7KBJ. *Alpha-glucosidase* memiliki peran penting dalam terjadinya peningkatan atau bahkan penurunan gula dalam darah.

Kemajuan teknologi yang semakin pesat, sehingga sangat memudahkan pekerjaan manusia saat ini. Salah satunya dalam metode penemuan senyawa baru untuk menjadi kandidat obat diabetes dapat dilakukan menggunakan metode *in silico*. *In silico* ini merupakan suatu langkah yang menggunakan media komputasi (komputer). *In silico* dilakukan menggunakan metode molecular docking untuk memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan afinitas senyawa. Prediksi ini dibutuhkan sebagai rancangan awal untuk mengembangkan kandidat obat baru.

Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik ini menggunakan *pkCSM Online Tools* dengan memasukkan kode SMILES yang didapatkan di PubChem untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi hukum *Lipinski's rule of five* dengan mengacu pada parameter berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi

(Log P), *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Prediksi farmakokinetik dinilai berdasarkan ADME (*Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi*). Prediksi toksisitas ini dilakukan dengan memasukkan kode SMILES atau PubChem name untuk mengetahui tingkat toksisitas dari suatu senyawa tersebut. Hasilnya berupa nilai LD₅₀ dan kelas toksisitas yang diakses melalui ProTox serta berupa *ames toxicity* dan *hepatotoxicity* yang diakses melalui pkCSM. Senyawa yang memenuhi *Lipinski's rule of five* kemudian digunakan sebagai ligan untuk digunakan dalam penambatan molekul terhadap *Alpha-glucosidase* (PDB ID: 7KBJ) yang berperan dalam penghambat enzim disakaridase. Penyiapan ligan diketahui menggunakan KNApSACK. Selanjutnya dilakukan proses docking antara ligan dan reseptor menggunakan *software* AutoDock Tools 1.5.7 dengan parameter *docking* nilai RMSD, *binding affinity*, dan interaksi ikatan hidrogen.

Berdasarkan permasalahan tersebut, adapun kerangka konseptual dari penelitian yang akan dilakukan sebagai berikut:



Gambar 2.10. Kerangka Konseptual

Sumber: Dokumentasi pribadi

2.4. Pertanyaan Penelitian

Adapun pertanyaan penelitian terkait dengan penelitian yang akan dilaksanakan, yaitu:

1. Bagaimana prediksi fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif *Passiflora foetida* L. untuk menghambat kadar gula dalam darah?
2. Bagaimana tingkat toksisitas senyawa aktif *Passiflora foetida* L. secara *in silico*?
3. Apakah senyawa aktif pada *Passiflora foetida* L. memiliki afinitas terhadap reseptor *Alpha-glucosidase* secara *in silico*?
4. Bagaimana perbandingan tingkat toksisitas dan afinitas senyawa aktif *Passiflora foetida* L. dengan obat pembanding *metformin* secara *in silico*?