

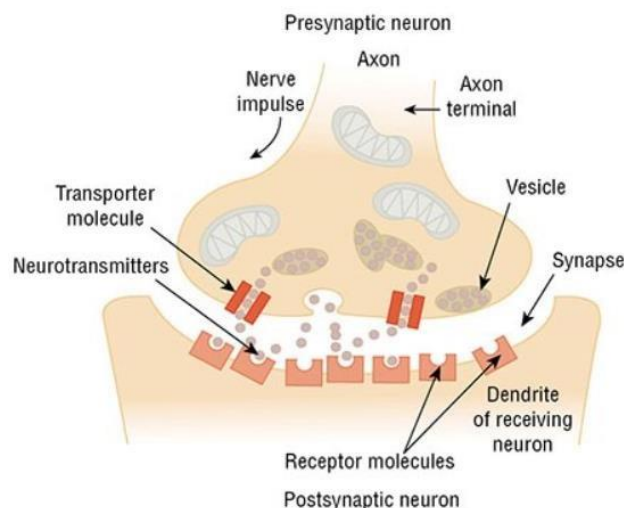
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Depresi

2.1.1 Pengertian Depresi

Depresi adalah kelainan yang mempengaruhi seseorang secara emosional, fisiologis, kognitif, dan perilaku serta mengubah pola dan respons normal (Hadi *et al.*, 2017). Ini adalah penyakit yang ditandai dengan kesedihan terus-menerus dan hilangnya minat pada aktivitas yang biasanya disukai. Tanda selanjutnya adalah menghentikan aktivitas normal sehari-hari setidaknya selama dua minggu (Depkes RI, 2018).



Gambar 1. Mekanisme Depresi (Cluxton, 2006)

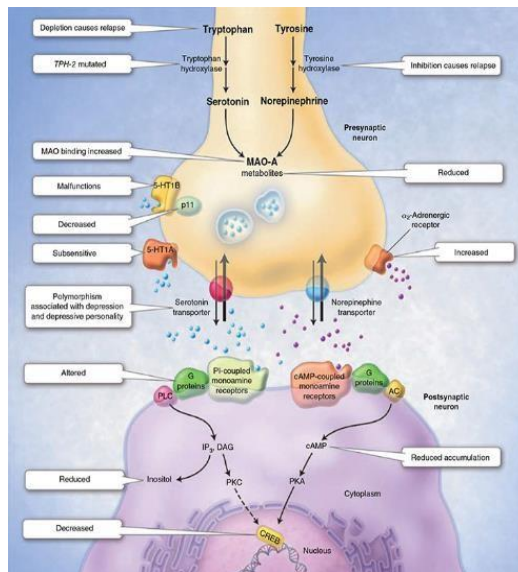
Depresi bukan sekadar gangguan perasaan tidak enak badan atau merasa baik-baik saja dalam jangka pendek, melainkan penyakit serius yang berdampak langsung pada kinerja otak. Depresi biasanya berlangsung dalam jangka waktu lama dan dapat mempengaruhi kehidupan masyarakat. Patofisiologi gangguan depresi terkait dengan berbagai mekanisme neurofisiologis, yaitu sejumlah besar neurotransmitter, neurotrofin dan perubahan neurogenesis, serta sitokin proinflamasi (IL1b, IL-2, IL-6, TNF α). Hal ini dapat terjadi melalui aktivasi dari Akibat hiperaktivitas sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA) akibat sekresi

berlebihan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) (Pingkan et al., 2019).

2.1.2 Patofisiologi Depresi

Hipotesis monoamina mengenai depresi dimana kadar serotonin (5-HT) dopamin (DA) dan norepinefrin (NE) di otak telah didukung selama lebih dari 50 tahun. Depresi berulang disebabkan oleh penipisan akut prekursor triptofan (prekursor 5-HT) dan beberapa pasien dengan depresi memiliki kadar metabolit 5-HT yang rendah dalam cairan serebrospinal mereka. Sistem neurosteroid GABA ini memediasi opioid endogen dan ketidakseimbangan nutrisi.

Sistem monoamina tidak berfungsi secara independen tetapi bertindak sebagai mekanisme umpan balik satu sama lain. Jadi obat yang secara istimewa meningkatkan transpor NE dapat mengubah aktivitas 5-HT dan DA secara sekunder. Perubahan terkait dengan depresi dan penurunan BDNF. Peningkatan aktivitas reseptor GABA-A dikaitkan dengan penurunan transmisi 5-HT dan peningkatan transmisi NE, sedangkan peningkatan aktivasi reseptor GABA-B dikaitkan dengan penurunan transmisi 5-HT dan NE. Peningkatan serum dan glutamat ekstrasinaptik berkorelasi dengan keparahan gejala depresi. Banyak antidepresan yang tersedia saat ini mengurangi konsentrasi glutamat darah yang diyakini meningkatkan aktivitas BDNF. BDNF telah terbukti menurunkan ekspresi reseptor GABA-A yang menghubungkan transmisi 5-HT dan NE kembali ke hipotesis monoamina (Cluxton, 2006).



Gambar 2. Patofisiologi Depresi (Cluxton, 2006)

2.1.3 Etiologi Depresi

Etiologi gangguan depresi ditentukan oleh faktor neurobiologis, genetik, psikodinamik, dan psikososial seperti depresi yang disebabkan oleh peristiwa traumatis, serta pola pikir dan pikiran negatif terhadap diri sendiri dan orang lain. Terdiri dari beberapa faktor penyebab, seperti faktor kognitif misalnya sebagai kondisi lingkungan atau masa depan. Sekitar 50% pasien yang mengalami depresi untuk pertama kalinya mengalaminya sebelum usia 40 tahun (Pingkan et al., 2019).

2.1.4 Epidemiologi Depresi

Meskipun prevalensi sebenarnya dari depresi termasuk kasus yang tidak terdiagnosis tidak diketahui, perkiraan kejadian telah meningkat selama 25 tahun terakhir namun tetap konstan selama satu dekade terakhir. Insiden depresi seumur hidup adalah 10% - 15% untuk pria dan 20% - 25% untuk wanita. Depresi pada remaja semakin umum terjadi dengan prevalensi tahunan (2015) sebesar 19,4% pada perempuan dan 6,4% pada laki-laki berusia 12 hingga 17 tahun (masing-masing 13,1% dan 4,5% sejak tahun 2004) dan bunuh diri rata-rata menjadi penyebab kematian kedua dari 10 tahun, 17 tahun, dan 34 tahun.

Gangguan depresi dan bunuh diri terjadi dalam keluarga. Misalnya sekitar 8% hingga 18% pasien dengan depresi berat memiliki setidaknya satu kerabat

tingkat pertama (ayah, ibu, saudara laki-laki atau perempuan) dengan riwayat depresi dibandingkan dengan 56% pasien tanpa depresi. Selain itu, kerabat tingkat pertama pasien dengan depresi memiliki kemungkinan 15 hingga 3 kali lebih besar untuk mengalami depresi dibandingkan kontrol yang sehat. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa heritabilitas tanggung jawab untuk depresi berat adalah 37%, sedangkan 63% sisanya dari varian tanggung jawab disebabkan oleh lingkungan spesifik orang tersebut (seperti trauma stres tinggi). Dengan demikian depresi lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dan prevalensinya dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Cluxton, 2006).

2.1.5 Gejala Depresi

Gejala pertama depresi adalah perasaan tertekan hampir setiap hari, yang ditunjukkan oleh pendapat pribadi dan pengamatan orang lainnya. Kedua, hampir setiap hari, kehilangan minat dan kesenangan dalam banyak aktivitas (seperti yang ditunjukkan oleh pendapat pribadi dan pengamatan orang lain). Ketiga, saat tidak sedang berdiet, terlihat perubahan besar pada nafsu makan. Keempat, mengalami insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari. Kelima, kegelisahan atau kelambatan psikomotor hampir setiap hari (harus dapat diamati, bukan perasaan subjektif). Keenam, kelelahan atau kehilangan tenaga yang terjadi hampir setiap hari. Ketujuh merasa tidak berharga atau rasa bersalah yang berlebihan hampir setiap hari. Kedelapan, kemampuan berpikir dan konsentrasi menurun sehingga hampir setiap hari sulit mengambil keputusan.

Kriteria lainnya adalah apakah gejala depresi menyebabkan gangguan signifikan dalam pekerjaan, hubungan sosial, atau bidang penting lainnya. Gejala ini bukan merupakan efek psikologis dari penggunaan narkoba atau penyakit lainnya. Episode depresi tidak dapat dijelaskan dengan lebih baik oleh gejala skizofrenia, gangguan delusional, atau gangguan psikotik, dan tidak ada episode manik atau hipomanik (Hadi et al., 2017).

2.1.6 Pengobatan Depresi

Antidepresan biasanya digunakan untuk mengobati depresi. Antidepresan mengobati depresi dengan cara yang berbeda, diantaranya dengan cara meningkatkan suasana hati, memiliki pengaktifan psikomotorik (peningkatan aktivitas) dan atau penekan psikomotor (penurunan aktivitas), juga efek vasolitik. Antidepresan pengobatan yang mengembalikan keseimbangan kimiawi di otak pasien depresi, dengan tujuan meringankan gejala depresi akut, meminimalkan efek samping, dan membantu memulihkan tingkat fungsi sebelum depresi (Livana et al., 2020).

2.1.7 Klasifikasi Antidepresan

Penggolongan obat antidepresan dapat dibedakan berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), Inhibitor Monoamin Oksidase, dan Trisiklik.

a) *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*

Mekanisme kerja SSRI adalah menghambat serapan 5-HT ke neuron prasinaps. Karena efek samping umumnya aman, sering digunakan sebagai pengobatan lini pertama. Obat jenis ini memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor monoamina, tetapi tidak memiliki afinitas terhadap reseptor adrenergik alfa, histamin, muskarinik, atau asetilkolin, yang juga terdapat pada antidepresan trisiklik (Ningtyas *et al.*, 2019). SSRI menghambat pengambilan kembali serotonin di neuron dan menurunkan transporter serotonin (SERT). Hal ini meningkatkan kadar serotonin (5HT1A, 5HT7 di inti raphe, 5HT1D di terminal serotonin) di celah sinaptik, sehingga meningkatkan aktivitas neuron di celah postsinaptik. Ini mengurangi reseptor 5HT2A postsinaptik dan memiliki efek antidepresan. antidepresan, termasuk SSRI, memerlukan 2 minggu untuk meningkatkan mood, dan memerlukan 12 minggu atau lebih untuk mencapai efek maksimal. Pada orang normal, obat tidak menyebabkan rangsangan sistem saraf pusat atau perbaikan mood (Grösch *et al.*, 2019). Contoh obat yang termasuk dalam

golongan SSRI antara lain citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine, dan sertraline. Efek samping SSRI antara lain sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan, disfungsi seksual, dan penambahan berat badan. SSRI telah dilaporkan berinteraksi dengan 40 obat lain dan menyebabkan sindrom serotonin. Sindrom ditandai dengan kekakuan, gemetar, demam, kebingungan, atau kegelisahan. SNRI juga dapat menyebabkan sindrom serotonin. Namun, kecuali amitriptyline, trisiklik tidak memiliki efek samping ini. Penelitian terbaru menyebutkan bahwa terdapat obat golongan SSRI bernama vortioxetine yang dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki insiden efek samping yang rendah. Vortioxetine secara signifikan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien depresi (Ningtyas *et al.*, 2019). Dimana obat dari golongan ini digunakan sebagai obat pembanding yaitu escitalopram.

b) *Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)*

SNRI bekerja dengan mengangkut serotonin dan norepinefrin. Transportasi norepinefrin secara struktural mirip dengan transportasi serotonin. Transportasi norepinefrin memiliki afinitas yang kecil terhadap dopamin. Afinitas dari sebagian besar SNRI cenderung lebih besar untuk transporter serotonin dibandingkan norepinefrin. Contoh obat golongan SNRI antara lain venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran, dan levomilnacipran (Ningtyas *et al.*, 2019). SNRI efektif dalam mengobati depresi dimana SSRI tidak efektif karena menghambat reuptake 5HT dan NE mengurangi ekspresi SERT dan NET. Ini juga termasuk gangguan kecemasan. Depresi sering kali disertai nyeri neuropatik, seperti nyeri punggung atau otot, yang tidak dapat diobati secara efektif dengan SSRI. Di SSP, nyeri ini sebagian diatur oleh serotonin dan norepinefrin. SNRI dan ADT efektif dalam meredakan nyeri neuropatik, namun SNRI memiliki efek samping yang lebih sedikit karena tidak bekerja pada reseptor adrenergik, muskarinik, atau histamin. Kelompok ini mencakup venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, dan revimilnacipran. (Grösch *et al.*, 2019).

c) Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

Obat ini bekerja melalui mekanisme yang meningkatkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT, dan dopamin dalam sinapsis saraf melalui penghambatan sistem enzim monoamine oksidase. Oksidase monoamine dalam tubuh berfungsi untuk mendeaminasi oksidatif katekolamin dalam MAOI karena pembentukan kompleks antara MAOI dan MAO, yang meningkatkan kadar adrenalin, norepinefrin, dan serotonin.

MAOI tidak hanya menghambat MAO, tetapi juga menghambat enzim lain sehingga menyebabkan terganggunya metabolisme obat di hati. Penggunaan obat golongan MAOI sangat jarang karena efek toksik dari. Efek samping yang umum termasuk tekanan darah rendah dan tekanan darah tinggi. Contoh obat MAOI antara lain isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, dan selegiline (Ningtyas *et al.*, 2019).

MAO: MAO A dan B adalah enzim untuk proses deaminasi oksidatif katekolamin pada mitokondria (proses degradasi) jaringan saraf, usus, dan hati (MAO A hingga adalah enzim untuk proses deaminasi oksidatif katekolamin, terutama amina biogenik hadir dalam makanan lindungi tubuh).. Dengan mengistirahatkan neuron, MAO bertindak sebagai katup pengaman terhadap kelebihan neurotransmitter. Penghambatan MAO oleh MAOI menyebabkan peningkatan adrenalin, noradrenalin, dan 5HT di otak, sehingga menimbulkan rangsangan psikologis. MAO A terutama memetabolisme 5HT dan NE, tetapi juga pada DA. Di sisi lain, MAO B aktif melawan 5HT dan DA memiliki kegunaan yang sangat terbatas dalam bidang psikiatri, karena beracun dan memerlukan pembatasan asupan makanan. MAOI menghambat organ yang dipengaruhi amin simpatomimetik dan 5HT (Grösch *et al.*, 2019).

d) Trisiklik (TCA)

Jenis antidepresan pertama yang disintesis pada tahun 1940 adalah imipramine, yang digunakan sebagai antidepresan pada tahun 1948. Saat ini, golongan tidak digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk depresi

karena banyaknya efek samping yang serius. Antidepresan trisiklik berbeda dalam efektivitas dan selektivitasnya dalam menghambat pengambilan kembali amina biogenik, dan oleh karena itu efeknya juga bervariasi. Pada dopamin, memiliki efek stimulan, pada 5-HT memiliki efek sedatif dan antidepresan, dan pada norepinefrin, memiliki efek antidepresan (Grösch *et al.*, 2019).

Trisiklik efektif dalam mengobati depresi, namun penggunaannya telah menurun karena telah tersedia dosis obat yang lebih aman dan dapat ditoleransi dengan kemanjuran terapeutik yang serupa. Mekanisme kerja obat trisiklik ini adalah menghambat serapan norepinefrin dan 5-HT serta menghambat reseptor adrenergik, reseptor kolinergik, dan reseptor histaminergik (Ningtyas *et al.*, 2019).

2.2 Reseptor Serotonin 5-HT

Serotonin, atau 5-hydroxytryptamine (5-HT), suatu indolamine dari keluarga monoamine, ditemukan baik di perifer maupun di sistem saraf pusat (SSP). 5-HT terutama ditemukan di dalam tubuh sebagai hormon lokal (atau autacoid) dan dalam jumlah yang lebih sedikit sebagai neurotransmitter (David & Gardier, 2016). Transporter serotonin (SERT) ditargetkan oleh obat anti depresi dan psikostimulan, yang menghentikan pengambilan kembali neurotransmitter yang bergantung pada natrium dan klorida ke dalam neuron presinaptik. Ini menghentikan pengambilan kembali dan memperpanjang pensinyalan neurotransmitter.

Serotonin terbuat dari asam amino triptofan dengan bantuan enzim triptofan hidroksilase. Kemudian, serotonin diangkut dari sitoplasma neuron 5-HT ke membran melalui transporter monoamine vesikuler (VMAT) berpasangan H⁺. VMAT memasukkan monoamina ke dalam vesikel prasinaps. Kemudian serotonin dilepaskan dari terminal prasinaps ke celah sinaptik, di mana ia berikatan dengan reseptor 5-HT pascasinaps dan memulai transmisi sinyal. Di sisi lain, serotonin dapat berikatan dengan autoreseptor pada membran prasinaps, yang memberikan umpan balik negatif dan menghentikan pelepasan serotonin ke celah sinaptik.

Serotonin (5-hydroxytryptamine atau 5-HT) mengatur aktivitas sistem saraf pusat dan berbagai fungsi tubuh lainnya, seperti suhu, pencernaan, endokrin, reproduksi, dan kardiovaskular (Coleman et al., 2016). 5-HT dan reseptornya didistribusikan ke seluruh sistem saraf pusat dan perifer, serta di jaringan non-neuronal usus, sistem kardiovaskular, dan darah. Terdapat tujuh keluarga reseptor 5-HT (5-HT1-5-HT7) yang dibagi lagi menjadi 14 sub tipe reseptor. Semua reseptor 5-HT yang diketahui berpasangan dengan protein G kecuali reseptor 5-HT3 yang berikatan dengan saluran ion yang terjaga keamanannya (Jaronczyk & Walory, 2022).

Reseptor serotonin adalah protein yang terletak di permukaan sel-sel tubuh, terutama sel-sel saraf di otak dan sistem saraf pusat lainnya. Fungsi utama reseptor serotonin adalah untuk mengenali dan berinteraksi dengan neurotransmitter serotonin yang mengambang di sekitarnya. Proses ini memungkinkan serotonin untuk mentransmisikan sinyal-sinyal penting antara sel-sel saraf, yang mengatur berbagai fungsi biologis dan psikologis. Ketika serotonin terikat pada reseptor, ini menginisiasi serangkaian perubahan biokimia di dalam sel. Reseptor serotonin memediasi respons yang beragam terhadap serotonin, mulai dari peningkatan atau penurunan aktivitas neuron, perubahan produksi neurotransmitter lain, hingga modulasi jalur sinyal seluler yang kompleks (Hannon & Hoyer, 2008).

Aktivasi reseptor serotonin terlibat dalam regulasi berbagai fungsi fisiologis dan perilaku misalnya, reseptor serotonin berperan dalam mengatur suasana hati. Karena peran mereka yang penting dalam keseimbangan biologis dan psikologis, reseptor serotonin sering menjadi target terapi dalam pengobatan gangguan psikiatri seperti depresi (Hoyer, 2017).

2.3 Tanaman *Leea aequata*. L

Leea aequata atau yang biasa sering disebut dengan ginggyang adalah tanaman yang termasuk kedalam keluarga *Leeaceae*. tanaman obat tradisional yang berasal dari Myanmar, India, Melayu Indonesia, Semenanjung dan juga di hutan Chittagong dan Sylhet di Bangladesh. Dari sejarah kita telah melihat bahwa masyarakat memanfaatkan tanaman obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit.



Gambar 3. *Leea aequata*.L (S. Islam, 2017)

Klasifikasi tanaman *Leea aequata*.L:

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Vitales
Family	: Vitaceae
Genus	: Leea
Species	: <i>Leea aequata</i> .L

2.3.1 Morfologi Tanaman *Leea aequata*. L

Tanaman ini dapat tumbuh sampai setinggi 3–12 m dengan batang muda. Panjang daun ganda dengan ukuran 75-18 x 25-45 cm. Tangkai daun tidak melebar pada bagian pangkalnya dan berbentuk bulat telur atau bulat telur dan runcing. Kedua permukaannya kurang lebih berbulu dan retikulat. Bagian bawahnya ditutupi cincin melingkar datar dengan 7-12 pasang, urat utama menanjak dan melengkung. Bunga subterminal atau gundul pendek berwarna putih kompak pada daun berseberangan. dan *bracts*nya berbentuk bulat telur besar dan lebar.

Kelopaknya besar dan permukaan luarnya ditutupi dengan cakram kelenjar jarang yang menempati sekitar seperempat ruang lobus bulat telur atau subakut. Lobus tabung staminal berbentuk segi empat-elips dan benang sari menyatu dalam kuncup. Buah beri berdiameter 6 mm berlubang dengan sekitar 2 hingga 6 lobus dan berubah menjadi hitam saat matang. Nomor kromosom tidak diketahui. Waktu

berbunga dan berbuah diantara bulan Juni - Desember (S. Islam, 2017).

2.3.2 Kandungan Kimia Tanaman *Leea aequata*. L

Berdasarkan penelitian Nay Lin Tun dkk (2019). Dua puluh tiga senyawa termasuk satu lignan baru yaitu (7S,8R)-9'-O-acetylcedrusin, satu laktam baru yaitu (3S,4S)-4-chloro-3-hydroxypiperidin-2-one). 21 senyawa yang diketahui dengan lima ligan yang diketahui, empat glikosida flavonoid, dan senyawa lain diisolasi dari ekstrak etanol tanaman *Leea aequata*.L dari Myanmar.

Data NMR-nya menunjukkan adanya satu cincin fenil tertrisubstitusi yang menunjukkan kandungan senyawa yang terkandung dalam *leea aequata* diantaranya 9-O-acetylisolaricires-inol, lariciresinol, syringaresinol, urolignoside, astragalin, isorhamnetin 3-O- β -d-glucopyranoside, isoquercitrin mauritianin, trans-N-p-coumaroyltyramine, N-trans-feruloyltyramine, vanillic acid, syringic acid, α -hydroxyacetovanillone, 3,4,5-trihydroxybenzoic acid ethyl ester, dihydro-p-methoxy cinnamic acid, isotachioside, (6S,9S)-roseoside C, (6S,9R)-roseoside, scopoletin, and 5-hydroxymethylfurfural (Tun et al., 2019).

2.3.3 Aktivitas Farmakologi Tanaman *Leea aequata*.L

Berdasarkan penelitian Tun dkk (2019) dari 23 senyawa yang terdapat dalam tanaman *Leea aequata*.L, hanya etil ester asam 3,4,5 trihidroksibenzoat yang menunjukkan aktivitas penghambatan yang lemah terhadap *Escherichia coli* dan *Salmonella enterica* subsp. *enterica*.

Berdasarkan penelitian Rahim dkk (2021). Senyawa yang terdapat dalam tanaman *Leea aequata*.L memiliki aktivitas sebagai antikanker yaitu senyawa (7-O-methylmearnsitrin (7-OM) dan roseoside A (RA) yang kuat pada sel kanker yang berbeda dan aktivitasnya disebabkan oleh induksi.

Berdasarkan penelitian Sabrina Islam senyawa yang terdapat dalam *Leea aequata*.L menunjukkan efek antioksidan sedang yang dibuktikan dengan aktivitas penangkal radikal bebas DPPH, kandungan fenolik total, kandungan flavonoid total, dan kapasitas antioksidan total. Mekanisme yang mungkin terjadi seperti reaksi pemutusan rantai atau pengurangan ROS atau pemulungan radikal bebas dan

pengkkelat logam oleh ekstrak daun dapat berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan (S. Islam, 2017).

Berdasarkan penelitian Halder dkk (2018) Ekstrak metanol daun *Leea aequata*.L menunjukkan aktivitas antelmintik yang mendalam dengan cara yang bergantung pada dosis dengan waktu kelumpuhan dan kematian terpendek pada konsentrasi 100 mg / ml. Ini menyebabkan kelumpuhan cacing tanah *Pheretima posthuma* pada 9,44 menit dan kematian pada 12,9 menit jika dibandingkan dengan obat standar albendazole.

Berdasarkan penelitian Bulbul dkk (2022) ekstrak daun etanolik *Leea aequata*.L ditemukan memiliki aktivitas antidiare yang kuat dalam penyelidikan ini. Ini mengurangi jumlah waktu yang dibutuhkan seseorang untuk buang air besar dan juga memiliki efek penghambatan pada penggerak saluran pencernaan. Fitokimia seperti tanin, alkaloid, saponin, flavonoid dan fitosterol mungkin bertanggung jawab atas sifat antidiare dari ekstrak.

Berdasarkan penelitian Chowdhury dkk (2020) tanaman *Leea aequata*.L dapat digunakan sebagai antidepresan dengan membandingkan khasiat ekstrak metanol *Leea aequata*.L dengan obat pembanding imipramine. Hasil yang didapatkan bahwa ekstrak metanol *Leea aequata*. L dengan dosis 400mg/kg memiliki khasiat yang lebih baik dibandingkan dengan obat pembanding yaitu imipramine.

2.4 Penambatan Molekul

Penambatan molekul adalah pendekatan metodologis untuk memperkirakan ikatan antara satu molekul dengan molekul lainnya. Contohnya adalah adanya interaksi elektrostatik antara satu molekul dengan molekul lainnya sehingga membentuk ikatan yang stabil. Penambatan molekul senyawa obat pada tempat pengikatan reseptor dilakukan dan afinitas pengikatan ligan dihitung. Ini adalah bagian terpenting dari proses desain obat berbasis struktur (Frenette, 2017).

Penambatan molekul bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan eksperimental dan afinitas molekul kecil pada lokasi pengikatan target reseptor spesifik dan saat ini menjadi standar dalam desain obat dan studi penyaringan

virtual untuk optimalisasi formulasi timbal. Ini digunakan sebagai alat perhitungan. Menemukan molekul baru yang aktif secara biologis. Alat dasar metode docking mencakup algoritma pencarian dan fungsi evaluasi energi untuk menghasilkan dan mengevaluasi posisi ligan (Guedes et al., 2014).

2.4.1 Parameter Penambatan Molekul

Terdapat beberapa parameter penambatan molekul yang menjadi pedoman untuk interpretasi hasil proses penambatan molekul:

a. Energi Bebas Ikatan (ΔG)

Pengikatan energi bebas dapat menunjukkan kestabilan pengikatan dengan reseptor. Nilai ΔG yang lebih tinggi menunjukkan stabilitas ikatan yang terbentuk lebih rendah, dan nilai ΔG yang lebih rendah menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi sehingga ikatan yang terbentuk semakin kuat (Wei *et al.*, 2020).

b. Konstanta Inhibisi (K_i)

Analisis penambatan molekul mengungkapkan bahwa konstanta penghambatan (K_i) berhubungan dengan afinitas pengikatan. Kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor disebut afinitas pengikatan. Afinitas ligan yang tinggi ditunjukkan dengan nilai konstanta penghambatan (K_i) yang rendah (Wei *et al.*, 2020).

c. Interaksi Ikatan

Interaksi ikatan antarmolekul yang terjadi dapat dikenali dari ikatan-ikatan yang mungkin terbentuk, seperti: Contoh: ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, ikatan ionik, ikatan hidrofobik, dll. Parameter ini membantu mengidentifikasi hubungan antara struktur dan aktivitas. Ikatan hidrogen terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor jauh. Hal ini membuat ikatan hidrogen lebih kuat daripada interaksi van der Waals. Ikatan Van der Waals merupakan interaksi lemah yang terbentuk antara gugus hidrofobik seperti cincin aromatik dan gugus alkil. Hal ini terjadi karena adanya fluktuasi kerapatan elektron secara acak sehingga menimbulkan daerah kaya elektron atau sebaliknya daerah miskin elektron (Wei *et al.*, 2020).

Ikatan hidrofobik merupakan interaksi antar molekul nonpolar yang tidak melibatkan ion dan mempunyai dipol atau momen hidrasi. Molekul- molekul ini disebut hidrofobik karena tidak larut atau hampir tidak larut dalam air. Sebaliknya, ikatan ionik adalah ikatan yang terbentuk antara gugus yang bermuatan berlawanan. Berbagai interaksi obat dengan target dan interaksi alami tubuh melalui ikatan ion (Sun *et al.*, 2016).

2.4.2 Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul merupakan metode pemodelan tingkat atom yang menganalisis interaksi antara senyawa dan protein target untuk mengetahui stabilitas senyawa uji dalam kondisi fisiologis tubuh (Ferreira *et al.*, 2015). Simulasi dinamika molekul mengasumsikan bahwa setiap atom senyawa obat terus bergerak di dalam tubuh. Perubahan struktur, pengikatan ligan, dan pelipatan protein merupakan beberapa proses biomolekuler yang dapat diprediksi dengan simulasi dinamika molekul. Selain itu, simulasi ini juga dapat memprediksi pada tingkat atom respon biomolekul terhadap adanya gangguan seperti mutasi, protonasi, fosforilasi, atau penambahan atau penghapusan ligan (Hollingsworth & Dror, 2018).

Penggunaan simulasi MD dalam mengkombinasikan berbagai Teknik seperti transfer energi resonansi forster (FRET), *biology structural eksperimental*, *Electron Paramagnetic Resonance* (EPR), termasuk kristalografi sinar-X, *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), dan mikroskop *cryoelektron* (cryo-EM) (Hollingsworth & Dror, 2018).

2.4.3 Parameter Simulasi Dinamika Molekul

1. *Root Mean Square Deviantion* (RMSD)

RMSD digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul yang ditentukan dari simulasi. Metode ini menunjukkan perubahan struktural selama simulasi. Parameter yang digunakan adalah kemiripan yang didasarkan pada perbandingan jarak atom antar senyawa yang sama. RMSD mengidentifikasi dan menampilkan pelipatan protein (Singh *et al.*, 2021).

2. *Root Mean Square Fluctuation (RMSF)*

RMSF adalah variasi yang diamati antara residu atau atom dalam makromolekul. Analisis ini digunakan untuk memperoleh informasi mengenai residu asam amino fleksibel dan kaku selama proses simulasi. Nilai RMSF ditentukan dari titik variasi minimum energi potensial minimum, dan nilai RMSF secara umum mewakili perubahan konformasi pada setiap residu asam amino yang menghasilkan fleksibilitas protein (J.Hati., 2014).

3. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area (MMGBSA)*

Parameter MMGBSA dimaksudkan untuk menghitung energi bebas pengikatan antara protein dan ligan dalam simulasi dinamika molekuler dengan menggabungkan perhitungan mekanika molekuler menggunakan model *Generalized Born* (GB) dengan perhitungan solvasi kontinum. MMGBSA dapat memprediksi afinitas pengikatan protein-ligan dan memahami interaksi pada tingkat atom (Xie et al., 2015)