

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

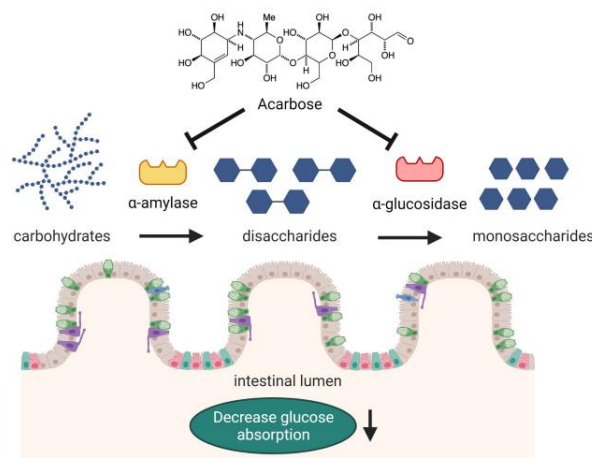
2.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja Insulin atau keduanya (Safitri & Nurhayati, 2018). Diabetes merupakan penyakit tidak menular yang serius yang disebabkan oleh hormon insulin yang di produksi oleh pankreas yang tidak dapat diproduksi secara optimal. Penderita sering tidak menyadari bahwa dirinya mengidap diabetes, sehingga menyebabkan tertundanya pengobatan dan perawatan, dan baru diketahui setelah terjadi komplikasi (Agustin dkk., 2023).

2.2 Patofisiologi

Penyakit diabetes mellitus terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi atau menggunakan insulin dengan efektif. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi untuk mengatur kadar gula darah dalam tubuh. Ketika seseorang menderita diabetes, kadar gula darahnya menjadi tinggi karena insulin tidak dapat bekerja dengan baik (Kaur dkk., 2021).

Patofisiologi diabetes disebabkan oleh peningkatan aktivitas enzim alfa-amilase, yang memecah karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana seperti glukosa. Hal ini meningkatkan kadar gula darah, terutama setelah makan (gula darah postprandial), yang merupakan faktor risiko diabetes. Penghambatan aktivitas alfa-amilase telah menjadi strategi pengelolaan diabetes untuk mengurangi kenaikan kadar glukosa darah setelah makan (Kaur dkk., 2021).



Gambar 1. Mekanisme kerja acarbose menghambat enzim alfa amilase dan alfa glukosidase pada sistem pencernaan (Uuh Narvaez & Segura Campos, 2022).

. Pankreas dan kelenjar ludah menghasilkan enzim alfa amilase, yang menghidrolisis pati untuk menghasilkan glukosa dan maltosa dan penting untuk pemecahan karbohidrat. Mengurangi jumlah glukosa yang diserap dari karbohidrat dengan menghambat aktivitas alfa amilase sangat penting untuk mengelola diabetes mellitus (Kamble, P. S., 2022). Pankreas dan usus kecil, serta enzim kelenjar ludah, semuanya dapat menekan enzim alfa amilase. Inhibitor alfa amilase yang efektif dapat menurunkan glukosa pasca makan dengan mengurangi aktivitas enzim di kedua lokasi ini. Aktivitas alfa amilase telah terbukti sangat dihambat oleh inhibitor termasuk asam galat dan zat bioaktif dari sejumlah tanaman, yang menunjukkan potensinya sebagai penghambat (Sharma, R., 2021).

Menghambat alfa amilase dengan inhibitor alami juga dapat menurunkan kemungkinan hiperglikemia persisten pada penderita diabetes. Penelitian oleh Wang, L., (2023) memverifikasi bahwa meskipun penghambatan alfa amilase di pankreas atau usus kecil menghentikan pemecahan lebih lanjut karbohidrat dan penyerapan glukosa ke dalam darah, penghambatan di mulut menurunkan jumlah glukosa yang tersedia untuk penyerapan awal di dalam darah. saluran pencernaan. Studi oleh Gupta, S., (2024) menunjukkan bahwa pengobatan berbasis penghambat alfa amilase menunjukkan kontrol glikemik yang lebih

baik dan menurunkan kadar HbA1c menggunakan model hewan dan uji klinis. Temuan ini menekankan pentingnya strategi manajemen diabetes yang berfokus pada proses penghambatan alfa amilase di seluruh saluran pencernaan sebagai cara untuk mencapai pengendalian diabetes yang lebih sukses.

2.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

1. Diabetes tipe 1 akibat kerusakan sel beta autoimun, biasanya mengakibatkan defisiensi insulin absolut, termasuk diabetes autoimun laten di masa dewasa.
2. Diabetes tipe 2 akibat hilangnya sekresi insulin oleh sel beta secara progresif, seringkali resistensi insulin.
3. Diabetes gestasional : diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan, yang pastinya bukan diabetes sebelum kehamilan.
4. Beberapa jenis diabetes lain disebabkan oleh penyebab yang berbeda seperti sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan remaja), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan penyakit yang disebabkan oleh obat-obatan atau bahan kimia. disebabkan oleh diabetes (misalnya penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (Khalifa dkk., 2021).

2.4 Gejala Klinis Diabetes Mellitus

Gejala yang sering terjadi pada penderita DM yaitu

1. poliuria, yaitu peningkatan keluaran urin yang terjadi ketika peningkatan reabsorpsi glukosa (glikosuria) di ginjal berada diatas batas normal Hal ini menyebabkan diuresis osmotik yang secara klinis bermanifestasi sebagai poliuria.
2. Terjadi polidipsia atau rasa haus yang meningkat, hal ini terjadi karena kadar gula darah yang tinggi menyebabkan dehidrasi seluler yang parah sehingga glukosa tidak dapat melakukan penyebar dengan mudah melalui pori-pori membran sel.

3. polifagia dimana terjadi peningkatan rasa lapar yang disebabkan oleh berkurangnya rasa kenyang di hipotalamus sehingga glukosa sebagai hasil metabolisme karbohidrat tidak masuk ke dalam sel, membuat sel kelaparan (Rahman dkk., 2021).

2.5 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi Diabetes mellitus Obat Antihiperglikemia Oral (OHO)

1. Pemacu sekresi insulin seperti Sulfonilurea dan Glinid.
2. Peningkatan sensitivitas terhadap insulin seperti Metformin, Tiazolidinedion (TDZ).
3. Penghambat Alfa Glukosidase seperti Acarbose.
4. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4) seperti Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saagliptin, dan Alogliptin.
5. Penghambat Enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (Soelistijo, 2021).

2.6 Klasifikasi Tumbuhan *Halimeda tuna*

Halimeda tuna atau disingkat *H. tuna* adalah rumpul laut berkapur yang menempel didasar laut *H. tuna* dengan kedalaman mencapai 70 m, biasa dijumpai laut tropis dan sub tropis indo-paciflo, laut mediterania, dan samudra atlantik bagian barat (kader, 2020).

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Filum/divisi	: Chlorophyta
Subfilum/sub divisi	: Chlorophytina
Class/ kelas	: Ulvophyceae

Order / ordo	: Bryopsidales
Suborder/ subordo	: Halimedineae
Family	: Halimedaceae
Tribe/suku	: Halimedeae
Genus	: Halimeda
Species	: <i>Halimeda tuna</i>



Gambar 2. Tanaman *Halimeda tuna* (frederic, 2023)

2.7 Morfologi

Makroalga adalah tumbuhan berthallus yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi karakteristik dari makroalga tersebut *H. tuna* memiliki thallus berwarna hijau muda dengan bentuk kipas . Tinggi thallus 7,3-10,4 cm dan berjumlah 19-43, diameter segmen 0,7-2,1 cm, segmen lemas dan segmen bagian tengah cenderung lebih besar daripada bagian pangkal dan apeks pada umumnya berbentuk oval. Lebar mencapai 4-4,9 cm. Blade tampak langsung berlekatan kecuali pada bagian percabangan. Percabangannya trichotomous dan kadang tumpang tindih. Memiliki alat pelekak berupa rhizoid yang berkumpul seperti cakram dengan panjang 0,1 – 1,6 cm. Habitat Substrat berpasir, karang mati dan berbatu di daerah intertidal (Khairun dkk., 2020).

2.8 Khasiat

Pemanfaatan Rumpul laut hijau jenis *H. tuna* relatif masih rendah, belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pemanfaatan lebih lanjut terkait senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam *H. tuna* dan khususnya aktivitas farmakologi sebagai antidabetes yang dapat menghambat enzim alfa amilase dan alfa glukosidase. Menurut penelitian yang dilakukan oleh gazali dkk (Gazali dkk., 2023). *H. tuna* memiliki aktivitas penghambatan (IC50) pada ekstrak metanol H.tuna, fraksi etil asetat, fraksi air dan acarbose terhadap enzim alfa amilase dan alfa glukosidase.

2.9 Kandungan Senyawa

Rumput laut dikenal sebagai penghasil antioksidan yang baik. Dalam beberapa penelitian secara umum *Halimeda* memiliki kandungan senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan karena memiliki gugus fenol dari polifenol bromat sederhana selain itu memiliki kandungan flavonoid dan katekin (Muzaki dkk., 2018). Pada peneitian yang dilakukan oleh ghazali dkk (Gazali dkk., 2023), kandungan bioaktif pada fraksi metanol dan fraksi etil asetat H.tuna antara lain alkaloid, steroid, flavonoid dan fenol hidrokuinon.

Tabel 1. Senyawa uji Alga hijau *Halimeda tuna*

Kode Ligan	Nama Senyawa Uji	Kode Smile
1.	β -Sitosterol	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>
2.	Campesterol	<chem>CC(C)C(C)CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>
3.	1-Docosanol	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCO</chem>
4.	2-Nonanol. 5-ethyl- Stigmasta-7.22-dien-3-ol	-
5.	Chondrillasterol acetate	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)OC(=O)C)C)C(C)C</chem>
6.	methyl ketostearate	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)C(=O)OC</chem>

7.	Neophytadiene	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)C CCC(=C)C=C</chem>
8.	Phytol	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)C CCC(=CCO)C</chem>
9.	Octadecyl vinyl ether	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC COC=C</chem>
10.	n-Tetratetracontane	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCCCCCCCCC</chem>
11.	3 - Ethyl - 5 - (2' - ethylbutyl) octadecane	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(CC(CC)CC)CC(CC)CC</chem>
12.	n-Dotriacontane	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem>
13.	n-Nonadecane	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC CC</chem>
14.	Androstenedione	<chem>CC12CCC(=O)C=C1CCC3 C2CCC4(C3CCC4=O)C</chem>
15.	1-hexadecanol	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCO</chem>
16.	Dodecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
17.	Hexadecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
18.	halitunal	-
19.	fukosterol	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C 4)O)C)C)C(C)C</chem>
20.	Amaralin	<chem>CC1CC2C(CC3(C1C4C(C3 O)O4)C)C(=C)C(=O)O2</chem>
21.	Aromaticin	<chem>CC1CC2C(CC3(C1C=CC3 =O)C)C(=C)C(=O)O2</chem>
22.	Heleniamarin	<chem>CC1CC2C3C(C4(C1=CCC 4=O)C)OC(C3(C(=O)O2)C)C)O</chem>
23.	(1S,5R)-5-[(1R,2S)-2-[(1E)-2,6- dimethylhepta-1,5-dienyl]-1- formylcyclopropyl]cyclopent-2-ene- 1,2-dicarbaldehyde	<chem>CC(=CCCC(=CC1CC1(C= O)C2CC=C(C2C=O)C=O) C)C</chem>
24.	(1R,2R,6R,7R,9S,12R,13S,15R)-13- hydroxy-2,7,12,13-tetramethyl- 10,14-dioxatetracyclo [7.5.1.02,6.012,15] pentadec-4-ene- 3,11-dione	<chem>CC1CC2C3C(C4(C1C=CC 4=O)C)OC(C3(C(=O)O2)C)C)O</chem>
25.	(3aR.5R.5aR.8aR.9R.9aS)-9- hydroxy-5.8a-dimethyl-1- methylidene-3a.4.5.5a.9.9a- hexahydroazuleno[6.7-b]furan-2.8- dione	<chem>CC1CC2C(C(C3(C1C=CC3 =O)C)O)C(=C)C(=O)O2</chem>

26.	[(2S,3E)-1-(7-formylcyclopenta[c]pyran-4-yl)-4,8-dimethylnona-3,7-dien-2-yl] acetate (2'S.4R.4aR.7aR)-2'-[(1E)-2.6-dimethylhepta-1.5-dienyl]-1-	<chem>CC(=CCCC(=CC(CC1=CO</chem> <chem>C=C2C1=CC=C2C=O)OC(</chem> <chem>=O)C)C)C</chem> -
27.	oxospiro[3.4a.5.7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-4.1'-cyclopropane]-7-carbaldehyde (3aS.5aS.8R.8aR.9aR)-5.8-dimethyl-1-methylidene-8-[(2S.3R.4S.5S)-3.4.5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy-5a.6.7.8a.9.9a-hexahydro-3aH-azuleno[6.5-b]furan-2-one	<chem>CC1=CC2C(CC3C1CCC3(</chem> <chem>C)OC4C(C(C(CO4)O)O)O</chem> <chem>C(=C)C(=O)O2</chem>
28	[(1R.3aR.5R.8aR.9S.9aR)-1.5.8a-trimethyl-2.8-dioxo-3a.4.5.7.9.9a-hexahydro-1H-azuleno[6.5-b]furan-9-yl] acetate	<chem>CC1CC2C(C(C(=O)O2)C)</chem> <chem>C(C3(C1=CCC3=O)C)OC(</chem> <chem>=O)C</chem>
29.	(1R.2S.3S.7S.10S.11R.13S.14R)-2.14-dihydroxy-1-methyl-4-methylidene-6.12-dioxatetracyclo[8.4.0.03.7.011.13]tetradecan-5-one	<chem>CC12C(CCC3C(C1O)C(=C</chem> <chem>)C(=O)O3)C4C(C2O)O4</chem>
30	4-[(1R.2S)-3.3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)cyclobutyl]pent-4-enal [(2S.3R.4S.5S)-2-[(3aR.5aS.8R.8aR.9aR)-8-methyl-1.5-dimethylidene-2-oxo-3a.4.5a.6.7.8a.9.9a-octahydroazuleno[6.7-b]furan-8-yl]oxy]-4.5-dihydroxyoxan-3-yl] acetate	<chem>CC(=O)CCC1C(CC1(C)C)</chem> <chem>C(=C)CCC=O</chem> <chem>CC(=O)OC1C(C(COC1OC</chem> <chem>2(CCC3C2CC4C(CC3=C)O</chem> <chem>C(=O)C4=C)C)O)O</chem>
31.	2-Desoxypleniradin-L- A-arabinopyranoside. 2-acetate	<chem>CC(=O)OC1C(C(COC1OC</chem> <chem>2(CCC3C2CC4C(CC3=C)O</chem> <chem>C(=O)C4=C)C)O)O</chem>
32.	2-Desoxyflorilenalin-L- A-arabinopyranoside	<chem>CC1(CCC2C1CC3C(CC2=</chem> <chem>C)OC(=O)C3=C)OC4C(C(</chem> <chem>C(CO4)O)O)O</chem>
33.	[(1S.2R.3R.7S.9R.10S.11R.13S.14R)-14-hydroxy-1.9-dimethyl-4-methylidene-5-oxo-6.12-dioxatetracyclo[8.4.0.03.7.011.13]tetradecan-2-yl] acetate	<chem>CC1CC2C(C(C3(C1C4C(C</chem> <chem>3O)O4)C)OC(=O)C)C(=C)</chem> <chem>C(=O)O2</chem>
34.	(1R.2R.6S.7S.9R.12R.13R.15R)-13-hydroxy-2.7.12.13-tetramethyl-10.14-	<chem>CC1CC2C3C(C4(C1C=CC</chem> <chem>4=O)C)OC(C3(C(=O)O2)C</chem> <chem>)(C)O</chem>
35.		
36.		
37.		

	dioxatetracyclo[7.5.1.02.6.012.15]pentadec-4-ene-3,11-dione	
38.	4-[(1S,4R)-4-(5-hydroxypent-1-en-2-yl)-2,2-dimethylcyclobutyl]butan-2-one	<chem>CC(=O)CCC1C(CC1(C)C)C(=C)CCCO</chem>
39.	Hexadecamethyl-cyclooctasiloxane	<chem>C[Si]1(O[Si](O[Si](O[Si](O[Si](O[Si](O[Si](O[Si](O1)(C)C)(C)C)(C)C)(C)C)(C)C)(C)C)C</chem>
40.	Dibutyl Phthalate	<chem>CCCCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCCCC</chem>
41.	Lupeol	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)(C)C)O)C)C</chem>
42.	Betulinaldehyde	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)(C)C)O)C)C=O</chem>
43.	Thiophanate-methyl	<chem>COC(=O)NC(=S)NC1=CC=CC=C1NC(=S)NC(=O)O</chem>
44.	Carbofuran	<chem>CC1(CC2=C(O1)C(=CC=C2)OC(=O)NC)C</chem>
45.	Doconexent	<chem>CCC=CCC=CCC=CCC=C</chem> <chem>CC=CCC=CCCC(=O)O</chem>

2.10 Enzim Alfa Amilase

Salah satu upaya pengendalian diabetes adalah menurunkan kadar gula dalam darah dengan menghambat enzim yang berperan dalam menghidrolisis karbohidrat sehingga penyerapan glukosa pada sistem pencernaan melambat. Enzim yang memiliki peran dalam pemecahan karbohidrat menjadi gula sederhana atau monosakarida pada sistem pencernaan adalah enzim alfa amilase dan alfa glukosidase, dengan menghambat enzim pencernaan tersebut maka waktu untuk penyerapan glukosa lebih lambat sehingga dapat menurunkan kadar gula dalam darah (Akshatha dkk., 2021).

Amilase adalah enzim pencernaan yang memiliki kemampuan memotong polisakarida atau saccharidase yang di produksi oleh pankreas dan kelenjar ludah selain itu amilase memiliki kemampuan memecah pati dalam makanan sehingga dapat digunakan tubuh Proses kimia pemecahan karbohidrat dimulai dengan proses

menghidrolisis ikatan glikosidi menjadi pati atau poli sakarida menjadi oligosakarida kemudian dipecahkan kembali menjadi gula sederhana dan dapat diserap tubuh. Enzim alfa-amilase (1,4- α -D-glukan glukanohidrolase, EC 3.2.1.1) menjadi target terapi utama yang dikembangkan menjadi obat sintetik seperti acarbose, voglibose, dan miglitol (Ogunyemi dkk., 2022).

2.11 *Lipinski Rule of Five*

Suatu molekul dapat diprediksi menjadi kandidat obat yang efektif melalui penilaian *druglikeness* pada penambatan molecular (Kusuma & Hadi, 2019). Penilaian *druglikeness* dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*Lipinski's rule of five*). Aturan *Lipinski* berperan dalam membangun obat baru karena ada beberapa komponen penting harus dipertimbangkan dalam mendesain molekul obat yaitu molekul obat harus memiliki kemampuan untuk melewati membran biologis, berinteraksi dengan reseptor target, dan memiliki efek farmakologis (Chakraborty dkk., 2020). Berikut adalah Aturan *Lipinski's rule of five* :

1. Berat molekul < 500.

Senyawa dengan berat molekul yang besar akan sulit menembus membran sel dan mencapai target biologisnya di dalam tubuh . Oleh karena itu, aturan *Lipinski* menekankan pentingnya berat molekul kurang dari 500 Dalton sebagai salah satu kriteria untuk kelayakan obat yang diabsorpsi secara oral dan dapat diserap secara efisien oleh tubuh (Chakraborty dkk., 2020).

2. Memiliki gugus donor hidrogen tidak lebih dari 5.

Pada aturan *Lipinski* gugus donor hidrogen (NH dan OH) pada senyawa tidak boleh lebih dari 5 karena terlalu banyak donor ikatan hidrogen pada senyawa obat dapat mengganggu permeabilitas melintasi membran bi-layer, sehingga dapat mengurangi kemampuan senyawa obat untuk diserap melalui saluran pencernaan (Lipinski dkk., 2012).

3. Memiliki gugus akseptor hidrogen tidak lebih dari 10.

Senyawa obat yang mempunyai terlalu banyak gugus akseptor ikatan hidrogen juga dapat mengganggu permeabilitas membran bilayer, sehingga akan menghambat penyerapan obat melalui saluran pencernaan (gastrointestinal) maka gugus akseptor hidrogen tidak boleh lebih dari 10 (Lipinski dkk., 2012).

4. Nilai logP tidak lebih dari 5

Nilai log P pada aturan *Lipinski* menunjukkan koefisien kelarutan dalam lemak atau air semakin besar nilai log P menunjukkan senyawa tersebut hidrofobik ketika senyawa obat memiliki sifat hidrofobik yang tinggi akan menyebabkab toksisitas karena terdistribusi luas dalam tubuh sehingga terlalu lama tertahan di *lipid bilayer* maka nilai log P tidak boleh lebih dari 5 (Maftucha dkk., 2022).

5. Luas permukaan (PSA) < 140

Salah satu kriteria yang digunakan untuk memprediksi kemiripan obat dari suatu senyawa kimia dengan aktivitas biologis tertentu yang dirancang untuk rute pemberian oral. Namun, penting untuk dicatat bahwa beberapa obat, khususnya obat antikanker, mungkin tidak memenuhi semua kriteria Aturan Lima Lipinski karena mekanisme dan strukturnya yang kompleks (Lipinski dkk., 2012).

2.12 Penambatan Molekul

Penambatan molekul atau *molecular docking* merupakan metode komputasi yang bertujuan untuk memprediksi bagaimana ligan atau molekul kecil bergabung dengan molekul target melalui simulasi interaksi fisik. Hasil dari simulasi ini ditunjukkan dengan skor *docking*, dimana menghitung kekuatan ikatan molekul dan prediksi konformasi 3D (Varela-Rial dkk., 2022).

Penambatan molekul banyak digunakan karena biaya yang dibutuhkan relatif murah dan dapat memprediksi interaksi antara senyawa dan target protein dengan akurasi yang baik. Interaksi antara senyawa dengan target protein

digambarkan besarnya dalam nilai afinitas ikatan. Semakin negatif nilai afinitas ikatan maka semakin besar atau kuat ikatan yang terjadi (Oksal dkk., 2023).

Tujuan dari metode ini mengembangkan senyawa obat baru untuk meningkatkan efektivitas aktivitas senyawa induk, memprediksi, membuat hipotesis, dan menghasilkan penemuan atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Nursanti dkk., t.t.). Dalam penemuan dan pengembangan obat baru metode *docking* lebih efektif dan metode ini sering digunakan. Metode ini memiliki peran penting dalam memprediksi hubungan pengikatan antara molekul kecil dengan afinitas terbaik dari reseptor target (Farmasi dkk., 2017).

2.13 Parameter Penambatan Molekul

Parameter penambatan molekul ini bertujuan untuk memprediksi afinitas ikatan dan menemukan ikatan. Hasil dari penambatan molekul dapat diinterpretasikan dengan menggunakan nilai energi bebas ikatan (G) dan konstanta inhibisi (K_i).

1. Energi Bebas Ikatan (ΔG)

Energi bebas ikatan menunjukkan kestabilan ikatan dengan reseptor. Nilai ΔG menunjukkan kestabilan ikatan, semakin rendah nilai ΔG menunjukkan ikatan yang terbentuk lebih stabil, sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat

2. Konstanta Inhibisi (K_i)

Konstanta inhibisi (K_i) berkaitan dengan afinitas pengikatan. Kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor dikenal sebagai afinitas pengikatan. Afinitas ligan yang lebih tinggi ditunjukkan oleh nilai konstanta inhibisi (K_i) yang lebih rendah

3. Interaksi Intermolekuler

Ikatan yang mungkin terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, ikatan ionik, dan ikatan hidrofobik, dapat menunjukkan interaksi ikatan intermolekuler yang terjadi. Meskipun jarak antara ligan dan reseptor

cukup jauh, ikatan hidrogen dapat terbentuk; ini membuatnya lebih kuat daripada interaksi van der Waals (Syahputra dkk., 2014)

a. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan Interaksi ligan yang fleksibel dengan molekul target. Dapat berupa interaksi non kovalen atau non-ikatan, yang terjadi antara ligan dan molekul target dan dapat meningkatkan afinitas ligan terhadap reseptor (Syahputra dkk., 2014). Atom donor (D) dan atom hidrogen (H) terdiri dari ikatan hidrogen di satu molekul dan atom akseptor (A) di lain molekul. Atom donor harus terikat pada atom hidrogen, sedangkan atom akseptor belum tentu terikat pada atom hydrogen (Chakraborty dkk., 2020).

b. Ikatan Van der Waals

Berdasarkan polarisabilitas, ikatan van der Waals terjadi pada semua atom karena nukleus atom tetangga menginduksi awan elektron asimetris pada atom. Ikatan van der Waals lemah, tetapi gabungan beberapa ikatan van der waals membentuk energi yang kuat (Agus, 2023).

c. Ikatan Ionik

Ikatan yang terbentuk antara ion dengan muatan berlawanan disebut ikatan ionik bertindak sebagai interaksi nonkovalen yang labil, Baik dalam larutan maupun dalam keadaan padat (Agus, 2023).

d. Ikatan Hidrofobik

Jika dua gugus hidrofobik berdekatan, molekul air akan berkurang, yang berarti energi turun. Karena gugus hidrofob menyebabkan molekul air berorientasi tinggi di sekitarnya (Agus, 2023)

2.14 Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul merupakan metode uji *in silico* yang dapat memprediksi bagaimana ligan uji dan reseptor protein target berinteraksi, sehingga dapat melihat mekanisme kerjanya. Studi *docking* ini melihat berbagai struktur molekul yang terikat satu sama lain secara tiga dimensi dengan mempelajari dan memprediksi metode molekul, serta untuk mengidentifikasi konformasi dan afinitas pengikatan antar keduanya (Kusuma & Hadi, 2019).

Simulasi dinamika molekul ini menghasilkan informasi statis dan dinamis pada tingkat atom seperti posisi dan kecepatan. Dengan simulasi molekul menarik, mendorong, atau bertabrakan satu sama lain. perangkat lunak AMBER dan Gromacs digunakan pada komputer yang menjalankan sistem operasi Linux (Zubair dkk., 2020).

2.15 Parameter Dinamika Molekul

Beberapa parameter simulasi dapat digunakan untuk menggambarkan hasil simulasi dinamika molekul, yang meliputi:

a. Root Mean Square Deviation (RMSD)

RMSD digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul yang dihasilkan dari simulasi. Metode ini menunjukkan perubahan konformasi selama simulasi. Parameter yang digunakan adanya kemiripan yang didasarkan pada perbandingan jarak atom antar senyawa yang sama. RMSD mengidentifikasi dan menunjukkan pelipatan protein (Husni dkk., 2024). Parameter RMSD dikatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ (Dinata dkk., 2023).

b. Root Mean Square Fluctuation (RMSF)

RMSF merupakan ukuran perpindahan dan perubahan atom dan residu yang ada dalam makromolekul. Parameter RMSF digunakan untuk mengidentifikasi perubahan pada masing-masing residu yang memberikan gambaran residu asam amino (Husni dkk., 2024). Semakin rendah nilai

RMSF menandakan kestabilan interaksi sisi aktif enzim dan senyawa uji semakin stabil (Dinata dkk., 2023).

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

Parameter MMGBSA bertujuan untuk menghitung energi bebas ikatan antara protein dan ligand dalam simulasi dinamika molekuler dengan menggabungkan perhitungan mekanika molekuler dengan perhitungan solvasi kontinum menggunakan model Generalized Born (GB). MMGBSA dapat digunakan untuk memprediksi afinitas ikatan protein-ligand dan untuk memahami interaksi pada tingkat atom (Ramírez-Salinas dkk., 2020). Nilai MMGBSA yang rendah menunjukkan afinitas paling baik (Dinata dkk., 2023).