

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Leea aequata* (*Leea aequata* L.)

Leea aequata (*Leea aequata* L.) merupakan tumbuhan asli Asia yang dapat ditemukan di sekitar pulau Jawa (Khare, 2007). Tanaman ini termasuk *famili vitaceae*. Tumbuhan ini memiliki nama yang bermacam macam di berbagai negara, seperti kakajangha (India), lalu di daerah indonesia, seperti *leea aequata* (Sunda), girang (Jawa Tengah), jirang (Madura), kayu ajer perempuan (Melayu), mali-mali (Makassar), dan uka (Maluku) (Depkes RI, 2001).

Secara taksonomi, tumbuhan *leea aequata* (*Leea aequata* L.) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Vitales

Famili : Vitaceae

Genus : *Leea*

Spesies : *Leea aequata* L.

Tanaman ini memiliki batang yang berkayu dan bercabang dengan bentuk bulat. Batangnya berbulu ketika masih muda dan berwarna hijau. Daunnya memiliki ciri khas berupa daun majemuk yang terdiri dari anak daun berbentuk lanset. Hampir seluruh bagian tanaman *leea aequata* mengandung fenol, ester dan flavonoid, seperti pada kulit kayu, batang, bunga, dan daun (Motaleb, dkk., 2013)

Masyarakat di Bangladesh menggunakan daun muda tanaman ini untuk mengobati luka dan pembengkakan di pembuluh darah. dengan mengoleskan daun ke daerah yang sakit. Tanaman ini juga dapat mengobati demam berdarah, tukak lambung, rematik, vertigo, mual, anestesi kulit, gatal-gatal dan kejang otot atau spasme (Motaleb, dkk., 2013).

Penggunaan secara tradisional daun *leea aequata* di Tanah Karo untuk perawatan luka tetanus dan dapat mengobati kejang otot atau spasme. Ramuan dapat dibuat dengan cara memasukkan serbuk daun 2 gram ke dalam botol dengan ukuran 250 ml yang mengandung alkohol 20%. Lalu mengambil satu sendok teh ekstrak daun untuk mengobati daerah yg terkena luka tetanus dan kejang otot atau spasme (Khare, 2007)

2.2. Kejang

Kejang adalah suatu kondisi yang terjadi akibat pelepasan cairan yang berlebihan dari jaringan normal ke dalam ruang antar sel atau ke dalam pembuluh darah dalam keadaan patologis, yaitu keadaan yang tidak normal atau menyimpang dari fungsi normal (Price dan Wilson, 2007).

Kejang dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa kejang episodik berulang, yaitu kejang yang terjadi secara tiba-tiba dan berlangsung singkat, atau neuropati umum kronis, yaitu kerusakan saraf yang menetap dan menyebar ke seluruh tubuh. Kedua manifestasi klinis ini ditandai dengan gejala aktivitas saraf yang abnormal, berlebihan, atau tersinkronisasi di otak (Schweich dan Zemansky, 1999).

2.2.1. Patofisiologi Kejang

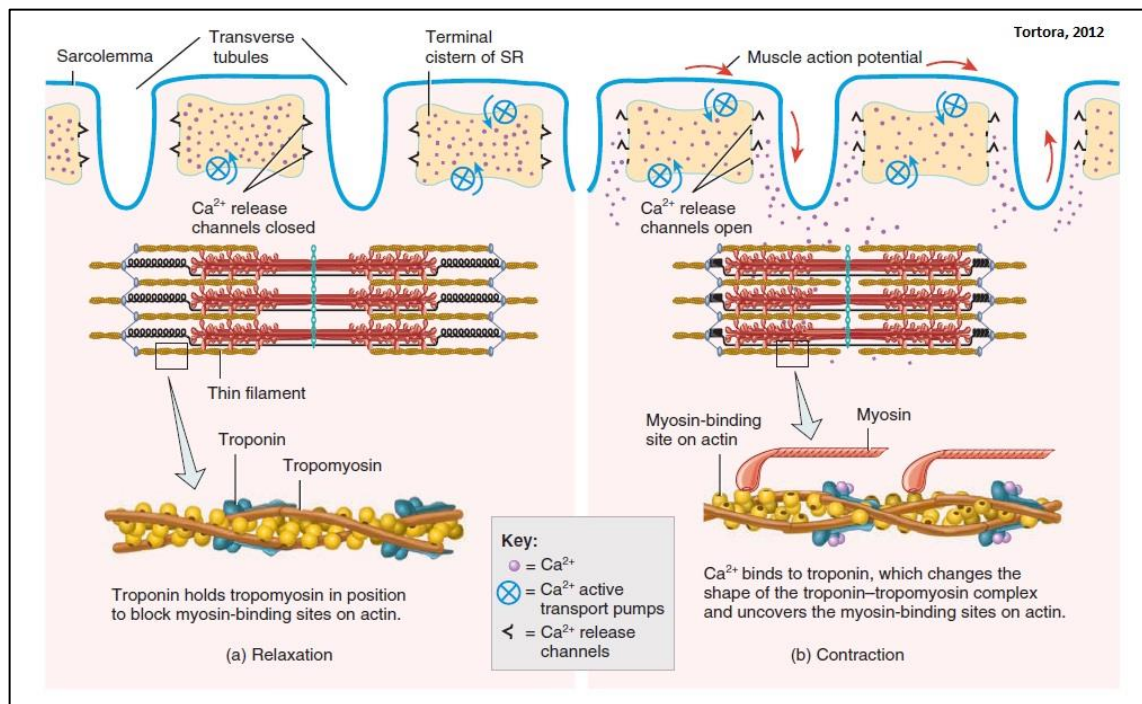
Kejang terjadi ketika neuron di sistem saraf pusat mengalami depolarisasi berlebihan. Depolarisasi diinduksi oleh potensi membran neuron, yang diubah oleh keseimbangan antara *Excitatory Postsynaptic Potential* (EPSP) dan *Inhibitory Postsynaptic Potential* (IPSP) (Kurniawaty dan Kalanjati, 2013).

Salah satu faktor yang dapat mengganggu keseimbangan antara EPSP dan IPSP adalah cedera tulang belakang, yaitu suatu kondisi yang menyebabkan kerusakan pada sumsum tulang belakang yang merupakan bagian dari sistem saraf pusat. Cedera tulang belakang dapat mengakibatkan gangguan pada transmisi sinyal saraf antara otak dan tubuh, sehingga memicu hipereksitabilitas saraf dan hipersinkroni. Hipereksitabilitas saraf dan hipersinkroni adalah proses patofisiologi umum yang mendasari di jantung dan gejala kejang. Sebagai permulaan, sejumlah kecil neuron hipereksitasi menyala secara tidak tepat dalam sinkroni selama kejang, mengganggu konduksi membran normal dan penghambatan sinaptik. Akibatnya, otak memberikan perintah yang salah kepada otot untuk berkontraksi secara tidak terkendali, sehingga menyebabkan kejang otot. (Joseph T. Dipiro, 2020).

2.2.2. Mekanisme Kontraksi Otot Tubuh dan Kejang

Kontraksi otot terjadi karena adanya interaksi antara dua protein utama dalam otot, yaitu aktin dan miosin. Aktin adalah protein tipis yang membentuk filamen halus, sedangkan miosin adalah protein tebal yang membentuk filamen kasar. Kedua filamen ini saling menempel dan bergeser satu sama lain saat otot berkontraksi atau melemas. Kontraksi otot dipicu oleh sinyal listrik dari sistem saraf yang dikirim ke sel-sel otot melalui saraf motorik. Saraf motorik berakhir di ujung saraf presinaptik yang berdekatan dengan sel-sel otot postsinaptik. Di antara keduanya terdapat celah kecil yang disebut sinapsis neuromuskular. Saat sinyal listrik sampai di ujung saraf

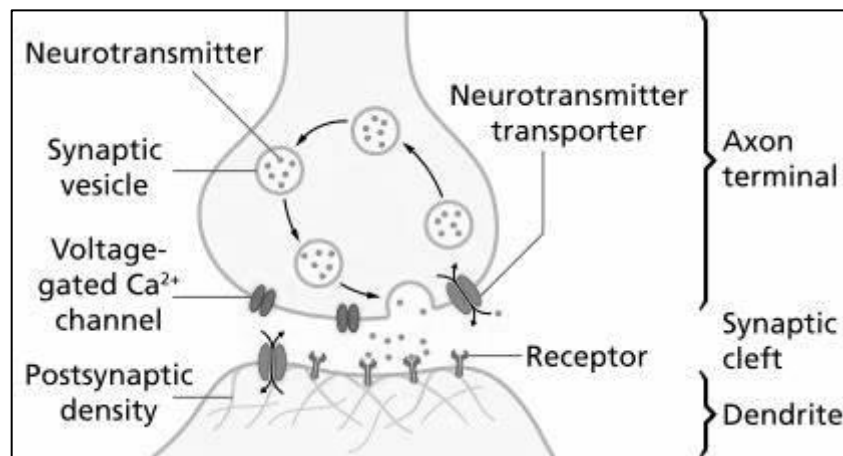
presinaptik, akan dilepaskan zat kimia yang disebut asetilkolin ke dalam sinapsis. Asetilkolin akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel-sel otot postsinaptik dan menyebabkan perubahan potensial listrik di membran sel (Joseph T.Dipiro, 2020).



Gambar II.1 Skema mekanisme kejang otot (tortora,2012)

Perubahan potensial listrik ini akan menyebar ke dalam sel-sel otot melalui sistem tubulus T yang menghubungkan membran sel dengan retikulum sarkoplasma. Retikulum sarkoplasma adalah struktur yang menyimpan ion kalsium di dalam sel-sel otot. Saat potensial listrik mencapai retikulum sarkoplasma, akan terjadi pelepasan ion kalsium ke dalam sitoplasma sel-sel otot. Ion kalsium ini akan berikatan dengan protein troponin yang terdapat pada filamen aktin. Troponin akan mengubah bentuknya dan menyingkirkan protein tropomiosin yang menutupi tempat ikatan antara aktin dan miosin. Dengan demikian, aktin dan miosin dapat berinteraksi satu sama lain dengan bantuan molekul ATP (*adenosin trifosfat*) sebagai sumber energi. Interaksi antara aktin dan miosin akan membentuk jembatan silang yang membuat filamen aktin bergeser ke arah tengah filamen miosin. Hal ini akan menyebabkan pemendekan atau pengencangan serat otot, yang disebut sebagai kontraksi isotonik konsentris. Kontraksi isotonik konsentris adalah jenis kontraksi di mana otot memendek saat menahan beban tetap. Contohnya adalah saat mengangkat benda berat dari lantai. Sebaliknya, jika otot memanjang saat menahan beban tetap, disebut sebagai kontraksi isotonik eksentrik. Contohnya adalah saat menurunkan benda berat ke lantai. Selain itu, ada juga jenis kontraksi lain yang disebut kontraksi isometrik, yaitu kontraksi di mana otot tidak berubah panjangnya saat menahan beban tetap. Contohnya adalah saat menahan posisi tertentu tanpa bergerak (Joseph T.Dipiro, 2020).

Kontraksi otot dapat terganggu oleh berbagai faktor, salah satunya adalah cedera tulang belakang. Cedera tulang belakang adalah kerusakan pada sumsum tulang belakang yang merupakan bagian dari sistem saraf pusat. Sumsum tulang belakang berfungsi sebagai penghubung antara otak dan tubuh, serta mengatur gerakan dan sensasi tubuh. Cedera tulang belakang dapat menyebabkan gangguan pada transmisi sinyal saraf antara otak dan otot, sehingga memicu hipereksitabilitas saraf dan hipersinkroni. Hipereksitabilitas saraf dan hipersinkroni adalah proses patofisiologi umum yang mendasari gejala kejang. Kejang adalah kondisi di mana aktivitas listrik di otak menjadi abnormal dan meningkat secara tiba-tiba, sehingga menyebabkan kontraksi otot secara tidak terkendali. Kejang dapat memengaruhi sebagian atau seluruh tubuh, tergantung pada lokasi dan luasnya kerusakan pada sumsum tulang belakang (Joseph T.Dipiro, 2020).



Gambar II.2 Mekanisme penghantar Sinyal Neuron (katzung B.G, 2009)

Untuk mencegah atau mengurangi kejang otot akibat ketidakseimbangan neurotransmitter, salah satu caranya adalah dengan memanfaatkan reseptor GABA (B). Reseptor ini adalah protein yang terdapat di permukaan neuron dan berfungsi sebagai penerima pesan dari GABA. Reseptor ini terletak di bagian presinaptik (ujung saraf yang melepaskan neurotransmitter) dan postsinaptik (ujung saraf yang menerima neurotransmitter) dari neuron. Reseptor ini berperan dalam mengatur aliran ion kalsium di dalam sel saraf. Ion kalsium adalah salah satu ion yang penting untuk proses pelepasan neurotransmitter dari ujung saraf presinaptik. Jika ion kalsium masuk ke dalam sel saraf presinaptik, maka neurotransmitter akan dilepaskan ke celah sinapsis (ruang antara dua ujung saraf) dan menuju ujung saraf postsinaptik (Joseph T.Dipiro, 2020).

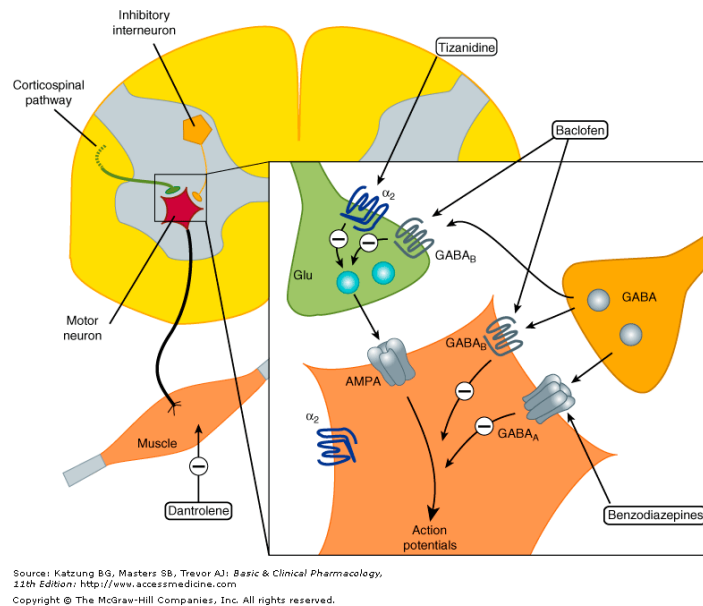
Jika ion kalsium keluar dari sel saraf presinaptik, maka pelepasan neurotransmitter akan berhenti atau berkurang. Ketika GABA menempel pada reseptor GABA (B) di ujung saraf presinaptik, reseptor ini akan mengaktifkan protein G yang terkait dengan kanal ion kalsium.

Protein G ini akan menutup kanal ion kalsium, sehingga menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel saraf presinaptik. Dengan demikian, pelepasan neurotransmitter eksitatorik seperti glutamat akan menurun atau terhenti. Hal ini akan mengurangi aktivitas listrik di otak dan membuat neuron menjadi lebih tenang. Akibatnya, otak tidak akan memberi perintah kepada otot untuk berkontraksi secara tidak terkendali dan otot pun menjadi lebih rileks (Joseph T. DiPiro, 2020).

2.2.3. Mekanisme Agonist GABA (B)

Reseptor GABA (B) adalah salah satu jenis reseptor yang terikat dengan neurotransmitter GABA (*gamma-aminobutyric acid*) yang berfungsi sebagai penghambat di sistem saraf. Reseptor GABA (B) terletak di membran presinaptik dan postsinaptik neuron. Reseptor ini memiliki sifat yang unik, yaitu pengikatannya pada GABA. Pengikatan GABA ke reseptor GABA (B) menyebabkan aktivasi protein G yang terkait dengan kanal ion kalsium. Protein G ini akan menghambat pembukaan kanal ion kalsium, sehingga mengurangi aliran ion kalsium ke dalam sel. Reseptor ini memainkan peran penting dalam fisiologi tubuh manusia, beberapa di antaranya termasuk relaksasi otot polos, penurunan tekanan darah, dan pengaturan rasa sakit. Terdapat 2 jenis sub unit reseptor GABA (B) yaitu GABA (B) 1 dan GABA (B) 2 yang masing-masing memiliki struktur dan fungsi berbeda dan terdapat di sistem saraf pusat. GABA (B) 1 adalah subunit yang berikatan dengan GABA, sedangkan GABA (B) 2 adalah subunit yang berinteraksi dengan protein G (Bowery et al., 2002).

Reseptor GABA (B) dapat diaktifkan oleh senyawa yang disebut agonis GABA (B), yang dapat meningkatkan efek penghambatan GABA pada neuron. Agonis GABA (B) dapat berasal dari dalam tubuh, seperti GABA itu sendiri, atau dari luar tubuh, seperti obat-obatan tertentu. Beberapa contoh agonis GABA (B) yang umum digunakan adalah baklofen, fenibut, dan gamma-hidroksibutirat (GHB). Agonis GABA (B) dapat mempengaruhi berbagai fungsi otak, seperti relaksasi otot, pengurangan nyeri, peningkatan tidur, dan pengobatan antikejang akibat cedera tulang belakang (Bowery N. G., 1980).



Gambar II.3 Skema mekanisme kerja obat agonis GABA (B) (katzung B.G, 2009)

Mekanisme kerja agonis GABA (B) pada reseptor GABA (B) melibatkan beberapa langkah. Pertama, agonis GABA (B) mengikat bagian luar dari subunit GABA (B) 1, yang menyebabkan perubahan bentuk pada subunit tersebut. Kedua, perubahan bentuk ini ditransmisikan ke subunit GABA (B) 2, yang menyebabkan aktivasi protein yang terhubung dengan reseptor (protein G). Ketiga, protein G kemudian memecah molekul energi *guanosine triphosphate* (GTP) menjadi molekul lain *guanosine diphosphate* (GDP) dan fosfat, sehingga melepaskan dua bagian dari protein G (subunit α dan $\beta\gamma$). Keempat, subunit α dari protein G dapat menghambat enzim yang menghasilkan molekul sinyal *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), sehingga mengurangi sinyal di dalam sel. Kelima, subunit $\beta\gamma$ dari protein G dapat mengaktifkan saluran kalium yang terhubung dengan protein G *gated inwardly rectifying potassium channel* (GIRK), yang memungkinkan kalium keluar dari sel. Hal ini menyebabkan sel menjadi lebih negatif (hiperpolarisasi), sehingga lebih sulit untuk mengirim sinyal listrik (potensial aksi). Keenam, subunit $\beta\gamma$ dari protein G juga dapat menghambat saluran kalsium yang mengatur pelepasan neurotransmitter lain (glutamat dan asetilkolin), sehingga mengurangi aktivitas di antara sel-sel saraf (sinapsis) (Evenseth LL, 2020).

Asetilkolin adalah salah satu neurotransmitter yang berperan dalam mengaktifkan otot rangka melalui reseptor nikotinik. Asetilkolin diproduksi dan dilepaskan oleh saraf motorik yang terpengaruh oleh berbagai faktor. Namun, asetilkolin juga dapat menyebabkan kejang otot jika terlalu banyak atau tidak terkendali. Hal ini dapat terjadi akibat cedera tulang belakang yang mengganggu keseimbangan antara neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik. Untuk mengatasi hal ini, tubuh membutuhkan neurotransmitter inhibitorik lain yang dapat menetralkan efek asetilkolin, yaitu GABA. GABA (B) berikatan dengan reseptor GABA (B) yang dapat menghambat pelepasan asetilkolin dan mengurangi aktivitas neuron (R.A. John Challis, 2020).

2.3. Studi *In Silico*

In silico merupakan salah satu cara untuk mencari senyawa kimia yang dapat digunakan sebagai kandidat obat. Penggunaan metodologi penelitian *in silico* memiliki banyak keuntungan, antara lain kemampuan untuk melihat mekanisme aksi molekul kandidat terapeutik pada target dan mengurangi jumlah hewan percobaan yang digunakan dan dibutuhkan selama percobaan (Mirza, 2019).

Analisis *in silico* membantu interpretasi temuan penelitian, interpretasi interaksi antara obat dan target reseptor, dan prediksi aktivitas katalitik dan selektivitas. Teknologi ini juga dapat digunakan untuk melihat molekul tiga dimensi (3D) sederhana, yang dapat dilakukan dengan cepat dan bahkan digabungkan secara *real time* (Foscato, et. All, 2020).

2.3.1. Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah salah satu studi *in silico* yang didasarkan pada metode komputasi. Pendekatan ini dapat digunakan untuk menentukan pola interaksi terbaik antara molekul ligan dan reseptor. Saat ini, penelitian yang menggunakan metode pemrosesan sangat penting di banyak sektor penelitian biologi dan medis. Salah satu keuntungan menggunakan strategi ini adalah dapat diamati dalam berbagai prosedur pengembangan dan pembuatan obat (Widodo, 2018).

Penambatan molekul adalah jenis pemodelan komputer berdasarkan struktur kompleks yang dibuat oleh dua atau lebih interaksi molekul. Sebuah protein dan asam nukleat adalah dua contoh. Pada skenario ini dilakukan pembuatan kandidat obat baru, dimulai dengan pencarian dan pembuatan struktur, kemudian proses *docking*, dan terakhir proses pengikatan molekul (Ruyck, et.all, 2016).

Penambatan molekul dapat digunakan untuk membangun dan menentukan interaksi antara molekul kecil dan molekul besar seperti protein, serta untuk menilai aktivitas pengikatan protein target dan proses biokimia. Teknik ini memprediksi dua proses atau langkah utama: konformasi dan lokasi ligan serta pengikatannya. Teknik pengambilan sampel dan metodologi analisis akhir merupakan elemen kedua dan ketiga (Meng, et.al., 2011).

langkah-langkah dalam mengeksplorasi penambatan molekul:

1. tahapan penelitian dilakukan Pertama adalah dibuatkan struktur senyawa ligan yang memiliki potensi untuk berinteraksi dengan molekul target menggunakan chemdraw 2D setelah itu struktur ligan dioptimalkan dengan membuat struktur 3D menggunakan chembio 3D agar memiliki aktivitas dan selektivitas yang lebih tinggi, dan terakhir struktur 3D dari ligan uji dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak Gaussian09
2. Persiapan reseptor dilakukan sebelum *docking*. Protein target diunduh dari basis data online PDB (*Protein Data Bank*) dan dimodifikasi. Protein dibuat fleksibel agar dapat menyesuaikan diri dengan bentuk ligan baru dan disimpan sebagai PDB. Molekul air yang terikat pada protein dihapus agar tidak mengganggu proses *docking*.
3. Identifikasi lokasi pengikatan antara ligan dan reseptor merupakan salah satu langkah penting dalam desain obat. Perhitungan komputasi digunakan untuk mencari dan menilai tempat-tempat potensial di mana ligan dapat berikatan dengan reseptor. Perhitungan tersebut juga dapat mengantisipasi efek yang ditimbulkan oleh ikatan tersebut terhadap struktur dan fungsi reseptor.
4. Simulasi penambatan molekul dilakukan setelah mempersiapkan ligan dan reseptor. Perangkat lunak dan algoritma yang dapat menghitung energi dan konformasi dari kompleks ligan-reseptor digunakan. Simulasi dilakukan dengan berbagai parameter dan kondisi untuk mendapatkan hasil yang optimal dan akurat.
5. Analisis hasil simulasi penambatan molekul dilakukan setelah Simulasi penambatan molekul. Kualitas dan kuantitas dari kompleks ligan-reseptor dievaluasi dengan menggunakan beberapa kriteria, seperti energi ikatan, jarak ikatan, sudut ikatan, dan interaksi non-kovalen. Kompleks ligan-reseptor juga dibandingkan dengan data eksperimen atau literatur untuk menentukan validitas dan reliabilitas hasil simulasi.

2.3.2. Simulasi Dinamika Molekul (*Molecular Dynamics*)

Dinamika Molekul (*Molecular Dynamics*) merupakan suatu metode simulasi dengan menggunakan media komputer yang dapat mempresentasikan interaksi atom dan molekul dalam kurun waktu tertentu. Teknik ini didasarkan pada persamaan hukum Newton dan hukum mekanika klasik. Dinamika molekul mensimulasikan molekul yang saling tarik-menarik, mendorong dan bertabrakan satu sama lain. Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statis dan dinamis pada skala atom, seperti posisi dan kecepatan. Informasi ini kemudian dapat diolah menjadi informasi skala makro, seperti tekanan dan suhu. Dinamika molekuler bersifat deterministic, jika keadaan materi diketahui pada waktu tertentu, keadaan materi pada waktu yang berbeda dapat ditentukan dengan sempurna (Allen. 2008). Contoh aplikasi program dalam dinamika molekuler adalah Amber dan Gromac.

Simulasi dinamika molekul memodelkan interaksi antar partikel dengan menghitung gerakan partikel secara periodik dan integral/jumlah dari seluruh persamaan gerak. Menggabungkan mekanika statistik dan teori kinetik, sehingga elemen mikroskopis molekul dapat dihitung.

Metode simulasi komputer khususnya simulasi dinamika molekul, telah membantu banyak peneliti untuk memahami sifat biomolekul seperti DNA, RNA, dan protein yang terkait dengan regulasi dan interaksi antarmolekul. Simulasi molekuler telah memungkinkan untuk mengamati sifat-sifat molekul yang sulit diuji. Salah satu metode simulasi komputer yang paling banyak digunakan untuk mengamati dinamika molekul saat ini adalah molecular dynamic simulation. simulasi dinamika molekul dapat memprediksi dan mengkalkulasi dinamika suatu sistem sebagai fungsi waktu (dt) serta dapat mengeksplorasi konfigurasi suatu sistem (*trajectory*) dengan mengintegrasikan hukum mekanika Newton tentang gerak dan gaya, yaitu :

1. Hukum mekanika newton 1 (tentang gerak dan gaya) yang berbunyi, “Sebuah benda yang bergerak lurus akan memiliki kelajuan konstan kecuali ada gaya yang diberikan.”
2. Hukum mekanika newton 2 (tentang gerak dan gaya) yang berbunyi, “Gaya yang terbentuk sebanding dengan kecepatan rata-rata perubahan momentum.”
3. Hukum mekanika newton 3 (tentang gerak dan gaya) yang berbunyi, “Setiap aksi adalah hasil dari reaksi yang berlawanan.”

(Yusuf. 2015)