

**STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN INGGU  
(*Ruta angustifolia* L.) TERHADAP TARGET TERAPI HEPATITIS C**



Oleh :  
**Fenny Febriyanti Soviana**  
**23175094A**

**FAKULTAS FARMASI**  
**UNIVERSITAS SETIA BUDI**  
**SURAKARTA**  
**2021**

**STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN INGGU  
(*Ruta angustifolia* L.) TERHADAP TARGET TERAPI HEPATITIS C**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi*

*Universitas Setia Budi*

**Oleh :**

**Fenny Febriyanti Soviana**

**23175094A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2021**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

### **STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN INGGU (*Ruta angustifolia* L.) TERHADAP TARGET TERAPI HEPATITIS C**

Oleh :

Fenny Febriyanti Soviana  
23175094A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 21 Juli 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

apt. Ismi Puspitasari, M. Farm.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si, M.Si.
2. Prof. Dr. Muchalal, DEA.
3. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

## HALAMAN PERSEMBAHAN

### **to God be the Glory**

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

Tuhan Yesus Kristus atas segala kasih karunia, hikmat, kekuatan serta pertolongan-Nya sehingga penulisan skripsi selesai tepat waktu.

Kedua orang tuaku terkasih Bapak Otok Andiatmo dan Ibu Suminem atas segala doa, dukungan, semangat dan kasih sayang yang tak pernah usai.

Adikku terkasih Ira Widya Hapsari serta seluruh keluarga besar yang selalu mengasihi, mendoakan dan membangkitkan semangat.

Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas beasiswa unggulan masyarakat berprestasi yang menjadi sarana pembiayaan saya menempuh pendidikan di jenjang perguruan tinggi.

Dosen pembimbing Dr. Rina Herowati, M.Si dan Apt. Ismi Puspitasari, M. Farm yang senantiasa membimbing dan mengarahkan serta menjadi motivator agar terus semangat dalam menuntut ilmu. Semoga lelah Ibu Rina dan Bu Ismi menjadi amal ibadah, berkah dan ilmu yang dibagikan bermanfaat.

*“Ia membuat segala sesuatu indah pada waktunya.”*

*“Diberkatilah orang yang mengandalkan Tuhan,  
yang menaruh harapannya pada Tuhan!”*

*“Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang.”*

Pengkhotbah 3:11a || Yeremia 17:7 || Amsal 23:18

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 10 Juli 2021



Fenny Febriyanti Soviana

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kasih karunia dan hikmat-Nya sehingga penulisan skripsi dapat terlaksana dengan baik. Penulisan skripsi ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Skripsi ini berjudul **STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN INGGU (*Ruta angustifolia* L.) TERHADAP TARGET TERAPI HEPATITIS C**, dengan harapan dapat memberikan partisipasi terhadap kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, baik secara spiritual maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Apt. Taufik Taruhman, S. Farm., M.Farm. selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, M.Si. selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan dukungan, motivasi serta arahan sehingga terselesaikannya skripsi ini.
5. Apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku Pembimbing Pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan memberikan semangat sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Kedua orang tuaku tercinta atas doa, kasih sayang, semangat, dukungan dan usaha yang tak kenal lelah bekerja agar penulis bisa meraih gelar sarjana.

8. Adikku Ira atas semangat dan doanya.
9. Markus Rinaldi Bagariang atas dukungan, bantuan, doa, dan semangatnya.
10. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017 atas dukungan dan semangat.
11. Teman-teman tim *docking* atas kerjasama, doa dan semangatnya.
12. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Semoga Tuhan memberikan balasan yang terbaik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna. Oleh sebab itu, penulis menerima adanya kritik serta saran yang diberikan dalam usaha penyempurnaan karya skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga karya ini bermanfaat.

Surakarta, 10 Juli 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	v
HALAMAN PERNYATAAN .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
ABSTRAK .....	xviii
<i>ABSTRACT</i> .....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan peneliian .....	5
D. Manfaat penelitian .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Hepatitis C .....	7
1. Hepatitis.....	7
2. Etiologi Hepatitis C .....	7
3. Patogenesis HCV.....	9



4.	Transmisi HCV.....	9
5.	Manifestasi Klinis Hepatitis C .....	10
6.	Diagnosis HCV.....	10
7.	Tatalaksana Terapi .....	11
B.	Target Molekuler hepatitis C.....	13
C.	Daun inggu .....	15
1.	Klasifikasi.....	15
2.	Morfologi.....	15
3.	Kegunaan dan kandungan tanaman.....	15
4.	Aktivitas antivirus senyawa kimia daun inggu.....	16
D.	Biokemoinformatika .....	17
E.	Parameter Farmakokinetik.....	18
F.	Perangkat lunak, Bank Data dan <i>Webtools</i> .....	19
1.	RCSB Protein Data Bank .....	19
2.	PubChem .....	20
3.	AutoDock .....	20
4.	Pymol.....	20
5.	VegaZZ.....	21
6.	<i>Discovery Studio</i> .....	21
7.	<i>SEA search server</i> .....	21
8.	<i>Swiss Target Prediction</i> .....	22
9.	<i>SwissADME</i> .....	22
G.	Landasan teori .....	23
H.	Keterangan empiris .....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....		26
A.	Populasi dan sampel .....	26
B.	Variabel penelitian.....	26
1.	Identifikasi variabel utama .....	26
2.	Klasifikasi variabel utama .....	26
3.	Definisi operasional variabel utama .....	27

C.	Alat dan bahan .....	27
1.	Alat .....	27
2.	Bahan .....	28
D.	Cara kerja.....	28
1.	Skrining Target Molekuler .....	28
2.	Pengunduhan target molekuler .....	28
3.	Preparasi ligan uji .....	28
4.	Cara kerja penambatan molekuler .....	28
5.	Prediksi profil farmakokinetika.....	31
E.	Analisis hasil .....	30
1.	Validasi.....	30
2.	Energi ikatan.....	30
3.	Data interaksi .....	30
4.	Profil farmakokinetika .....	31
F.	Skema jalannya penelitian.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		32
A.	Hasil prediksi skrining target molekuler .....	32
B.	Pengunduhan dan preparasi makromolekul.....	33
C.	Preparasi ligan uji .....	34
D.	Validasi metode penambatan molekul.....	35
E.	Analisa dan Visualisasi hasil penambatan molekuler .....	37
1.	<i>Epidermal growth factor receptor</i> (5HG7) .....	38
2.	<i>Cyclin dependent kinase-4</i> (CDK4) dan <i>Cyclin dependent kinase-2</i> (CDK2) .....	40
3.	<i>Glycogen synthase kinase-3-beta</i> (4BTK) .....	47
4.	<i>Caspase-3</i> (2XYG).....	51
5.	NS3-4A HCV (4WXP).....	54
6.	NS5A (3FQQ) .....	59
F.	Prediksi profil farmakokinetika .....	65
1.	Parameter fisikokimia .....	66

2. Absorpsi.....	68
3. Distribusi .....	70
4. Metabolisme .....	72
5. Ekskresi .....	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
DAFTAR PUSTAKA .....	78
LAMPIRAN.....	87

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Profil farmakologis DAA.....	13
2. Kandungan senyawa kimia daun inggu .....	16
3. Hasil prediksi target molekuler menurut KEGG .....	32
4. Hasil prediksi target molekuler secara keseluruhan.....	33
5. Target molekuler yang terpilih.....	34
6. <i>Gridbox</i> target molekuler .....	36
7. RMSD ligan asli penambatan ulang .....	37
8. Hasil penambatan molekuler terhadap EGFR.....	39
9. Hasil penambatan molekuler terhadap CDK4 .....	41
10. Hasil penambatan molekuler terhadap CDK2 .....	43
11. Hasil penambatan molekuler terhadap GSK3 $\beta$ .....	48
12. Hasil penambatan molekuler terhadap CASP3.....	52
13. Hasil penambatan molekulerterhadap NS3-4A.....	55
14. Hasil penambatan molekulerterhadap NS5A.....	59
15. Lipinski Rules kandungan kimia daun inggu.....	67
16. Prediksi parameter absorpsi kandungan kimia daun inggu.....	68
17. Hasil prediksi bioavailabilitas .....	70
18. Prediksi parameter distribusi kandungan kimia daun inggu .....	70
19. Prediksi parameter metabolisme kandungan kimia daun inggu.....	72

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Struktur Virus Hepatitis C .....	7
2. Organisasi Genom HCV .....	8
3. Daun Inggu .....	15
4. Skema jalannya penelitian .....	31
5. Hasil overlay ligan asli penambatan ulang (biru)ligan kristalografi (hijau) .....	36
6. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	40
7. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	42
8. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	44
9. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap $\gamma$ -fagarin (kiri) .....	45
10. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap arborinin (kiri) .....	46
11. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap kokusaginin (kiri) .....	47
12. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	49
13. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap arborinin (kiri) .....	50
14. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap kokusaginin (kiri) .....	51
15. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	53
16. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap arborinin (kiri) .....	53
17. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	56
18. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap $\gamma$ -fagarin (kiri) .....	56
19. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap arborinin (kiri) .....	57
20. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap kokusaginin (kiri) .....	58
21. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap NNQ (kiri) .....	58
22. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap chalepin (kiri) .....	60
23. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap skopoletin (kiri) .....	61
24. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap $\gamma$ -fagarin (kiri) .....	62
25. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap arborinin (kiri) .....	62
26. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap kokusaginin (kiri) .....	63
27. Diagram interaksi ligan asli dibandingkan terhadap NNQ (kiri) .....	64
28. Diagram kesimpulan penambatan molekuler .....	65

29. Radar bioavailabilitas.....	69
30. Hasil pemeriksaan metode <i>boiled egg</i> .....	71

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Hasil prediksi senyawa hasil skrining .....	87
2. KEGG <i>pathway</i> hepatitis C <i>human</i> .....	89
3. Data hasil penambatan molekuler .....	90
4. Struktur 3D makromolekul.....	94

## DAFTAR SINGKATAN

HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HEV	Hepatitis E Virus
DAA	<i>Direct Acting Antiviral</i>
IFN	Interferon
PEG	Pegylated
PEG-IFN	Pegylated Interferon
PPHI	Perhimpunan Peneliti Indonesia
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
WHO	World Health Organization
SVR	<i>Sustained Viral Response</i>
NNQ	<i>2-nonyl-4-hydroxyquinoline</i>



## ABSTRAK

**SOVIANA, F.F., 2021, STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN INGGU (*Ruta angustifolia* L.) TERHADAP TARGET TERAPI HEPATITIS C, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Hepatitis merupakan suatu masalah kesehatan terbesar di dunia. Hepatitis C ialah penyakit peradangan hati disebabkan oleh virus hepatitis C (HCV). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak daun inggu memiliki aktivitas antivirus terhadap HCV. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi target molekuler kandungan kimia daun inggu, memprediksi senyawa apa saja yang memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler antihepatitis C serta memprediksi parameter farmakokinetika kandungan kimia daun inggu.

Sebanyak enam senyawa aktif dari daun inggu diidentifikasi menggunakan *database Swiss target prediction* dan *SEA search* untuk memprediksi target molekuler yang sesuai dengan *pathway* hepatitis C spesies human. Selanjutnya makromolekul target dianalisis dengan metode penambatan molekuler menggunakan *AutoDock tools* kemudian melakukan tahapan prediksi farmakokinetika menggunakan *SwissADME* untuk menilai kualitas kandidat klinis potensial obat baru.

Hasil keseluruhan identifikasi menggunakan kedua *database* menghasilkan sembilan target molekuler dan tiga protein target dari HCV yang memiliki mekanisme kerja terhadap senyawa. Berdasarkan hasil penambatan molekuler diprediksi target molekuler potensial kandungan kimia daun inggu yakni EGFR, CDK4, CDK2, GSK3B, CASP3, NS3-4A dan NS5A dengan senyawa yang diprediksi berinteraksi terhadap target molekuler yakni senyawa chalepin, skopoletin,  $\gamma$ -fagarin, arborinin, kokusaginin dan *2-nonyl-4-hydroxyquinoline*. Pada prediksi ADME menunjukkan chalepin memiliki profil farmakokinetik terbaik yang memiliki kemampuan menembus sawar darah otak.

---

**Kata kunci** : antihepatitis C, *Ruta angustifolia* L, biokemoinformatika, *SwissADME*

## ABSTRACT

**SOVIANA, F.F., 2021, STUDY BIOCHEMOINFORMATICS OF THE CHEMICAL CONTENT OF INGGU LEAVES (*Ruta angustifolia* L.) AS THERAPY TARGETS OF HEPATITIS C, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Hepatitis is a major health problem in the world. Hepatitis C is an inflammation of the liver caused by the hepatitis C virus (HCV). Extract inggu leaves has been shown to be activity against HCV. The purpose of this research to predict the molecular target of the chemical content of inggu leaves, predict which compounds had good interaction with the molecular target of antihepatitis C and predict the pharmacokinetic parameters from the chemical content of inggu leaves.

Six active compounds from inggu leaves were identified using the *Swiss* target prediction database and SEA search to predict the molecular targets according to hepatitis C pathway of human species. Furthermore, target macromolecules were analyzed by molecular anchoring method using AutoDock tools and then performed pharmacokinetic prediction using *SwissADME* to assess the quality of potential clinical candidates for new drugs.

The overall results of the identification using the two databases resulted in nine molecular targets and three target proteins from HCV that have a mechanism of action against each compound. Based on the results of docking molecular, it is predicted that the potential molecular targets for the chemical content of inggu leaves are EGFR, CDK4, CDK2, GSK3B, CASP3, NS3-4A and NS5A with compounds predicted to interact with molecular targets namely chalepin, scopoletin,  $\gamma$ -fagarin, arborinin, kokusagin and *2-nonyl-4-hydroxyquinoline*. ADME predictions indicate that chalepin has an excellent pharmacokinetic profile which has the ability to penetrate the blood brain barrier.

---

**Keywords** : antihepatitis C, *Ruta angustifolia* L, *biochemoinformatics*, *SwissADME*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Hepatitis ialah penyakit peradangan hati yang ditimbulkan oleh infeksi virus. Jenis virus yang menyebabkan hepatitis antara lain virus hepatitis A (HAV), virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis D (HDV) dan virus hepatitis E (HEV). Beberapa infeksi akibat virus hepatitis dapat menyebabkan karsinoma hepatoseluler, sirosis hati hingga menyebabkan kematian pada sebagian besar pasien (Jefferies *et al.*, 2018).

Infeksi virus hepatitis menjadi salah satu masalah kesehatan terbesar di dunia yakni sekitar 2,3 miliar penduduk dunia terpapar infeksi satu atau lebih virus hepatitis. Hepatitis C merupakan salah satu jenis infeksi virus yang paling tinggi terjadi di dunia yaitu sekitar 71 juta orang terinfeksi HCV kronis kemudian berkembang menjadi sirosis hati dan kanker hati yang hingga menyebabkan kematian (Tun *et al.*, 2013; Khoury *et al.*, 2012). Prevalensi infeksi HCV terbesar di dunia terdapat di wilayah Asia Pasifik dengan penderita kanker hati yang menyebabkan kematian sebanyak 74% (Wait *et al.*, 2016). Persentase angka prevalensi hepatitis C di Indonesia berdasarkan data Riskesdas (2013) terjadi peningkatan prevalensi penderita infeksi HCV dari 2,1% menjadi 2,5%. Pada tahun 2010 hingga tahun 2014 sekitar 8.400-12.100 penduduk Indonesia terinfeksi virus hepatitis C setiap tahun melalui donor darah (Liakina *et al.*, 2015). Pada tahun 2014, diperkirakan sebanyak 9% dari penderita infeksi HCV mengalami sirosis hati, kanker hati sehingga dilakukan transplantasi hati dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 15% dengan jumlah kasus 19.400 penderita yakni hampir dua kali lipat dari nilai tahun 2014 (Sibley *et al.*, 2015). Penderita hepatitis C terbanyak terjadi pada kelompok umur 20-29 tahun sekitar 30,94% dengan perbandingan laki-laki 83% dan perempuan 17% (PPHI, 2017).

Pengobatan standar infeksi HCV yang ditetapkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1998 yakni kombinasi *Pegylated interferon- $\alpha$*  (PEG IFN- $\alpha$ ) dan ribavirin, terapi infeksi HCV dengan kombinasi obat ini

memiliki mekanisme kerja menghambat replikasi RNA virus. Namun pengobatan kombinasi ini kurang berhasil dalam mengobati infeksi HCV genotipe 1 karena hanya 40-50% pasien yang berhasil mencapai tanggapan virologi berkelanjutan selama pengobatan 24 minggu/ *sustained virological respons* (SVR24) sedangkan pada genotipe 2 dan 3 terapi pengobatan HCV berhasil baik yaitu sekitar 80% pasien dapat mencapai keberhasilan terapi selama pengobatan 24 minggu. Saat ini berbagai pengobatan terapi infeksi HCV telah banyak ditemukan serta digolongkan menjadi dua jenis yakni *direct-acting antiviral* (DAAs) dan *host targeting antiviral*. Sasaran DAAs antara lain NS3 *protease*, NS5A protein, dan NS5B RNA *polymerase*, sedangkan sasaran *host targeting antiviral* pada protein *host* yang membantu replikasi virus antara lain *cyclophilin A* dan *micro RNA 122* (miR-122) (Apriyanto *et al.*, 2016). Kombinasi pengobatan ini dapat meningkatkan SVR hingga 75% pada hepatitis C genotipe 1, namun penggunaan obat konvensional jangka panjang dapat mengakibatkan efek samping serius bagi penggunaannya yaitu menyebabkan perubahan atau disfungsi tiroid melalui mekanisme autoimun, menurunkan kadar hemoglobin (Hb) dalam darah, menurunkan jumlah kadar sel darah putih, menurunkan jumlah trombosit dalam darah, anemia, demam, depresi, kerontokan rambut, depresi sumsum tulang dan timbulnya gejala menyerupai flu seperti nyeri otot, *malaise*, tidak nafsu makan (Andrade *et al.*, 2011) dan harga obat yang mahal. Sehingga, untuk mengatasi permasalahan tersebut pengobatan herbal menjadi pilihan pasien, dikarenakan sedikitnya efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan herbal serta harganya yang relatif terjangkau. Penggunaan daun inggu (*Ruta angustifolia L.*) secara empiris digunakan untuk mengobati penyakit hepatitis, demam, influenza, radang paru, epilepsi, kejang, cacingan, nyeri ulu hati, nyeri dada, haid tidak teratur, radang kulit bernanah, memar akibat benturan benda keras, keracunan, pelebaran pembuluh darah balik dan radang vena (Mulyani *et al.*, 2016).

Daun inggu diketahui mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai antivirus yang berpotensi baik untuk dikembangkan menjadi obat. Pada penelitian Wahyuni *et al.* (2014) diketahui ekstrak etanol, ekstrak heksana, ekstrak diklorometana dan ekstrak metanol daun inggu memiliki aktivitas antivirus

terhadap sel hepatoma dari sel tumor ganas hati (HuH7.5) dengan nilai  $IC_{50}$  antara 1,6 - 15,6  $\mu\text{g/mL}$  melalui pengujian *in vitro*. Selanjutnya dilakukan fraksinasi pada ekstrak diklorometana dan diperoleh senyawa daun inggu diantaranya yakni chalepin dan *2-nonyl-4-hydroxyquinoline* yang menunjukkan aktivitas antivirus kuat dengan  $IC_{50}$  sebesar  $1,7 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$  dan  $1,4 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$  melalui mekanisme penghambatan masuknya virus dalam sel hati, menurunkan tingkat replikasi RNA virus hepatitis C dan sintesis protein virus, akan tetapi mekanisme sitotoksitasnya belum jelas. Di sisi lain Wahyuni *et al.* (2019) melakukan penelitian *in vitro* terapi kombinasi ekstrak daun inggu dan obat anti HCV terhadap sel tumor ganas hati (HuH-7) dan diperoleh hasil bahwa kombinasi ekstrak daun inggu dengan obat antihepatitis C telaprevir (TVR) menunjukkan aktivitas antivirus dengan  $IC_{50}$  sebesar  $3,64 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$  lebih baik dibandingkan penggunaan telaprevir dalam terapi pengobatan tunggal dengan aktivitas antivirus  $IC_{50}$  sebesar  $10,48 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$ . Kombinasi ekstrak daun inggu dengan obat antihepatitis C simeprevir (SMV) menunjukkan aktivitas antivirus dengan  $IC_{50}$  sebesar  $19,70 \pm 0,28 \mu\text{g/mL}$ , sedangkan jika simeprevir digunakan sebagai pengobatan tunggal menunjukkan aktivitas antivirus dengan  $IC_{50}$   $43,84 \pm 0,96 \mu\text{g/mL}$ . Mekanisme kerja telaprevir dan simeprevir mengganggu kerja enzim *protease* dan kofaktor pada NS3-4A serta menekan proses replikasi virus hepatitis C (Tamori *et al.*, 2016). Kombinasi obat anti HCV dengan ekstrak daun inggu memberikan efek sinergis dalam meningkatkan efektivitas antivirus.

Beberapa protein target virus hepatitis C yang berperan dalam mekanisme kerja antihepatitis C antara lain protein NS3-4A, protein NS5A dan protein NS5B. Protein NS3-4A berperan sebagai antagonis terhadap *dsRNA dependent interferon regulatory factor 3* (IRF-3) dalam menghambat RNA untai ganda pada sensor protein (RIG-I) intraselular (Moradpour dan Penin, 2013). Protein NS5A berperan penting dalam replikasi virus, modulasi jalur pensinyalan sel, resistensi interferon dengan berikatan dan menghambat efektor antivirus interferon serta mengaktifasi transkripsi yang terlibat dalam proses regulasi pertumbuhan dan persinyalan seluler (Gupta *et al.*, 2012). Protein NS5B berperan meningkatkan

sintesis RNA melalui rantai negatif dan positif untai ganda RNA yang digunakan sebagai kunci mereplikasi virus HCV (Jin *et al.*, 2012; Rigat *et al.*, 2010).

Mekanisme kerja suatu senyawa dan pengenalan makromolekul target senyawa aktif mempermudah proses optimasi aktivitas. Jika diketahui mekanisme kerja suatu senyawa dalam memberikan efek farmakologis, selanjutnya dilakukan optimasi aktivitas obat yang terstruktur berdasarkan pola interaksi obat-target. Proses pengujian yang panjang dengan biaya yang besar karena harus diujikan ke banyak protein target menjadi tantangan dalam menentukan target dari senyawa. Salah satu cara untuk mengembangkan obat secara ilmiah melalui studi biokemoinformatika dalam mengidentifikasi protein target dengan metode penambatan molekuler yakni metode yang memberikan suatu gambaran bagaimana senyawa berinteraksi dengan protein target dengan memprediksi konformasi dan ikatan energi bebasnya (Forli *et al.*, 2016). Metode penambatan molekuler dapat dilakukan dengan cepat sehingga efisien waktu dan biaya dibandingkan dengan pengujian secara *in vitro* (Cosconati *et al.*, 2010).

Pengembangan penemuan obat baru dengan metode penambatan molekuler untuk memprediksi ikatan terkuat antara senyawa dengan protein target melalui berbagai fungsi *scoring*. Hasil *scoring* berhubungan dengan afinitas ligan terhadap protein target sebagai petunjuk mekanisme kerja senyawa yang diuji, sehingga hal ini digunakan untuk mempelajari berbagai interaksi molekul seperti senyawa dalam kandidat obat dengan suatu protein target yang saling berikatan satu dengan yang lain. Molekul bioaktif ligan mampu berikatan dengan protein target tertentu (Fatmawaty *et al.*, 2015). Prediksi profil farmakokinetika pada manusia merupakan bagian penting dalam menilai kualitas kandidat obat dengan memperhatikan kemampuan obat ketika proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Prediksi farmakokinetika dapat dilakukan dengan pendekatan *in silico* yakni menerapkan teknik pemodelan dan simulasi secara komputasi. Pendekatan ini dapat menggunakan bantuan perangkat lunak prediksi yang tersedia secara komersial seperti *SwissADME* yang telah dilaporkan akurat dalam memberikan prediksi profil farmakokinetik suatu kandidat obat (Hosea, 2013).

Beberapa perangkat biokemoinformatika yang digunakan untuk penambatan molekuler menggunakan *Swiss Target Prediction*, *SEA Search*, PDB (Protein Data Bank), PubChem, *AutoDock tools 4.0*, *AutoDock tools 1.5.6*, PyMol, VegaZZ dan *Discovery Studio* serta untuk parameter farmakokinetika menggunakan *SwissADME* (Forli *et al.*, 2016). Penelitian ini akan mempelajari kandungan kimia dari daun inggu sebagai antihepatitis C dari enam senyawa yang telah diisolasi, yang sebelumnya diketahui memiliki aktivitas antivirus secara *in vitro* terhadap target molekuler hepatitis C selanjutnya dianalisis untuk menentukan *binding energy* serta pola interaksi hasil perhitungan secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock 1.5.6 dan kemudian memprediksi parameter farmakokinetika berupa proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) menggunakan *database SwissADME*.

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, maka dapat diambil suatu rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, protein apa saja yang diprediksi menjadi target molekuler kandungan kimia daun inggu sebagai antihepatitis C?

Kedua, apa saja kandungan kimia dari daun inggu yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler hepatitis C?

Ketiga, bagaimana prediksi parameter farmakokinetika berupa ADME kandungan kimia daun inggu?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

Pertama, memprediksi protein apa saja yang menjadi target molekuler kandungan kimia daun inggu sebagai antihepatitis C.

Kedua, mengetahui kandungan kimia dari daun inggu yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap target molekuler hepatitis C.

Ketiga, memprediksi parameter farmakokinetika berupa ADME kandungan kimia daun inggu.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu mendapatkan data ilmiah melalui pendekatan penambatan molekuler dengan melihat target molekuler dan interaksi yang baik dalam kandungan kimia daun inggu sebagai antihepatitis C. Kemudian dilakukan pendekatan untuk memperkuat data ilmiah dengan melihat parameter farmakokinetika berupa prediksi ADME di dalam tubuh. Manfaat bagi peneliti supaya penelitian ini menambah wawasan dan keterampilan terkait data dan metode serta hasil dalam penambatan molekuler.