

## **BAB II**

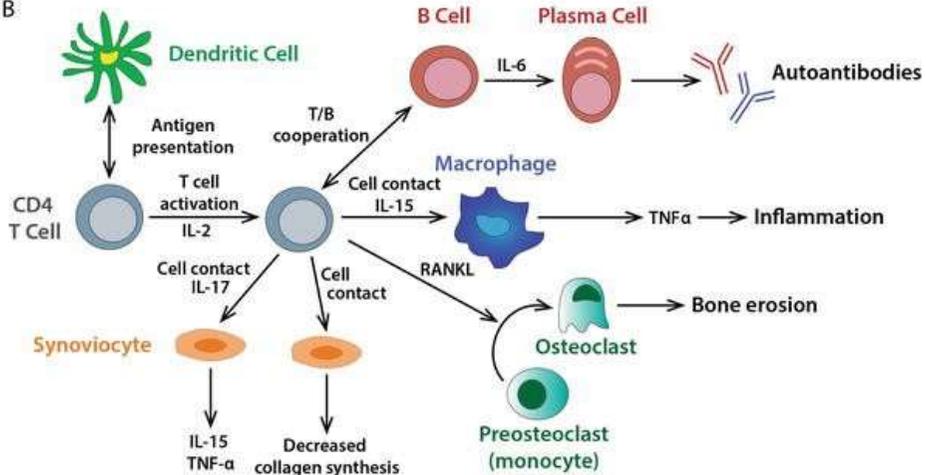
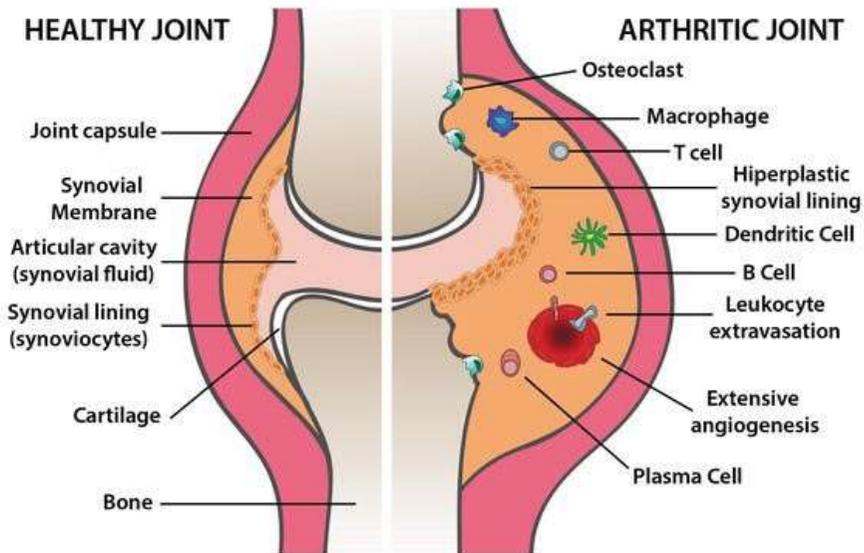
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Arthritis Reumatoid**

##### **1. Penyakit Arthritis Reumatoid**

Arthritis reumatoid merupakan penyakit autoimun yang menyerang jaringan persendian. Arthritis reumatoid terjadi ketika sistem kekebalan tubuh yang biasanya melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit berbalik menyerang jaringannya sendiri. Arthritis reumatoid ditandai oleh sinovitis erosif (penebalan cairan sinovial) yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstra artikular. Perjalanan penyakit arthritis reumatoid ada 3 macam yaitu monosiklik (hanya mengalami satu episode AR dan selanjutnya akan mengalami remisi sempurna), polisiklik (menderita AR sepanjang hidup dengan diselingi oleh beberapa masa remisi yang singkat), dan progresif (menderita AR sepanjang hidup dan juga disertai dengan penurunan kapasitas fungsional yang menetap). Sebagian besar kasus perjalanannya kronik dan sering mengakibatkan kematian dini. Penyakit ini seringkali menyebabkan kerusakan sendi dan kecacatan, serta menyerang penduduk pada usia produktif. Diagnosis diri seringkali menghadapi kendala karena pada tahap awal sering tidak selalu memvisualisasikan karakteristik yang berkembang seiring dengan berjalannya waktu sudah terlambat untuk memulai pengobatan yang adekuat (Febriana, 2015).

Arthritis reumatoid ditandai dengan terjadinya proses autoimun, yang melalui reaksi imun kompleks dan reaksi imunitas seluler. Terjadi pembentukan faktor reumatoid, suatu antibodi terhadap antibodi abnormal, sehingga terjadi reaksi imun kompleks (autoimun). Proses fagositosis menghasilkan enzim yang akan memecah kolagen sehingga terjadi edema, proliferasi membran sinovial dan akhirnya pembentukan pannus. Pannus akan menghancurkan tulang rawan dan menimbulkan erosi tulang. Akibatnya adalah hilangnya permukaan sendi yang akan mengganggu gerak sendi. Otot akan turut terkena karena serabut otot akan mengalami perubahan degeneratif dengan hilangnya elastisitas otot dan kekuatan kontraksi otot (Smelter *et al.*, 2002). Arthritis reumatoid berkaitan dengan genetik, respon imun individu dan agen tertentu yang mungkin berasal dari bakteri ataupun virus, dimana semuanya dapat memainkan peran lama atau tidaknya durasi AR. Kehadiran epitop yang terkait dengan kerentanan dan keparahan AR pada beberapa populasi.



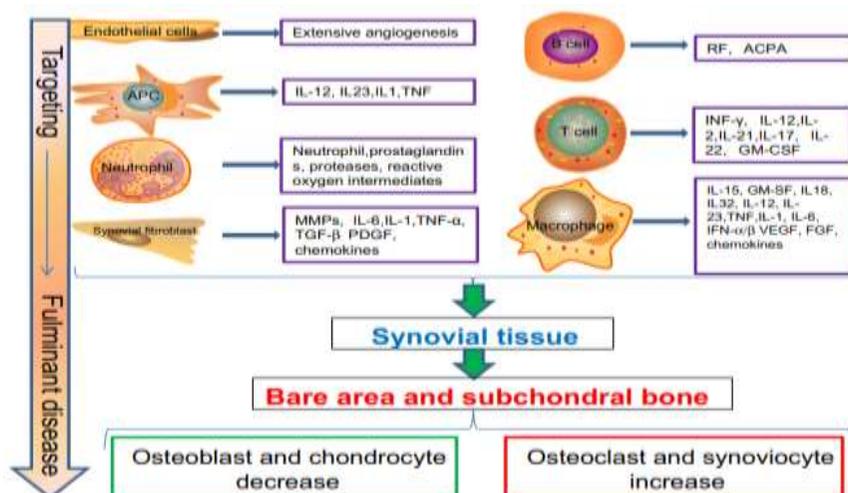
**Gambar 1. Patofisiologi Arthritis Reumatoid**

(<https://beranisehat.com/rheumatoid-arthritis/>)

Pensinyalan sitokin pada arthritis rheumatoid dapat dilihat pada Gambar 1. Terjadinya perkembangan secara bertahap dari aktivasi imunitas bawaan dengan merangsang DC, kemudian mengaktifkan sel T yang pada akhirnya merangsang sel B, makrofag, sinoviosit, kondrosit, dan osteoklas untuk mensekresi sitokin pro inflamasi dan penghancur tulang yaitu, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan matriks *metalloproteinase* (MMPs) yang mengakibatkan kerusakan tulang dan tulang rawan dengan disertai penebalan membran sinovial dan angiogenesis di sinovium dan sumsum tulang yang berdekatan. Integrasi jalur imun adaptif dan bawaan untuk mendukung *remodeling* dan kerusakan jaringan pada fase AR kronis.

## 2. Patogenesis

Patogenesis arthritis reumatoid berawal pada antigen yang berada di membran sinovial yang akan diproses oleh antigen presenting cells (APC). Antigen yang telah diproses selanjutnya akan dilekatkan pada CD4+ dan selanjutnya mengaktifasi sel limfosit T. Sel APC juga mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) yang akan menyebabkan kerusakan sendi dan inflamasi (Goldring *et al.*, 2003).



Gambar 2. Skema Patogenesis Arthritis Reumatoid (<https://smart.servier.com/>)

Arthritis reumatoid menyerang jaringan fibroblast seperti sinovium dan menghasilkan IL-6 dan IL-8 yang berkontribusi terhadap kerusakan sendi dan peradangan, kedua sitokin ini terlibat dalam regulasi gen NF- $\kappa$ B dalam proses imun dan peradangan (Georganas *et al.*, 2000). Dapat dilihat pada Gambar 2 sinovitis dapat terjadi pada pembuluh darah sehingga menyebabkan hiperplasia sel endotel pembuluh darah, fibrin, trombosit, platelet dan peradangan sel yang dapat menurunkan aktivitas vaskuler pada jaringan sinovial. Hal ini menyebabkan terganggunya sirkulasi darah dan peningkatan metabolisme sehingga menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia dan sel dalam keadaan hipoksia. Sel yang mengalami hipoksia dalam sinovium akan berkembang menjadi edema yang menyebabkan multiplikasi sel sinovial. Sel pada sinovium membelah secara abnormal yang membuat lapisan sinovium menjadi tebal, sehingga sendi membengkak dan besar (Ackerman *et al.*, 2004).

Pada kasus arthritis reumatoid stres oksidatif digambarkan sebagai mekanisme penting yang mendasari terjadinya kerusakan sinovitis

proliferatif. TNF- $\alpha$  yang berlebih sebagai poros dalam patogenesis AR diperkirakan menjadi penyebab utama pelepasan ROS. Kerusakan endotel ROS meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler dan mengubah neutrofil menjadi peradangan.

### **3. Terapi Arthritis Reumatoid**

**3.1 Managemen Inflamasi** Pengobatan lini pertama bertujuan untuk meningkatkan remisi atau menghilangnya tanda klinis pada suatu penyakit dengan memperlambat atau menghentikan perkembangan kerusakan dan deformitas sendi. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) merupakan terapi yang memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi. DMARD merupakan antagonis asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase, yang memiliki efek antiinflamasi multiple terkait dengan kemampuannya menstimulasi pelepasan adenosine yang selanjutnya menekan fungsi inflamasi dari neutrofil, makrofag dan limfosit. Obat DMARD yang sering digunakan pada terapi AR adalah metotreksat (MTX), sulfasalazine, leflunomide, klorokuin, siklosporin, dan azatioprin. Methotrexate (MTX) bekerja dengan menghambat pengikatan asam dihidrofolat (FH2) ke enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah FH2 menjadi asam folinat (FH4). Hydroxychloroquine adalah obat antimalaria dan dapat digunakan untuk pengobatan AR jangka panjang. Mekanisme kerja obat dengan menurunkan sekresi sitokin proinflamasi yang diturunkan dari monosit. Aurothioglucose (Solganal), auranofin (Ridaura), Myochrysine, dan D-penicillamine sering digunakan dalam pengobatan AR. Obat immunosupresif lainnya seperti azathioprine (Imuran), cyclophosphamide (Cytoxan), chlorambucil (Leukeran), dan cyclosporine (Sandimmune) dapat digunakan tetapi untuk pasien dengan AR protein yang sangat agresif atau dengan komplikasi penyakit (Saila *et al.*, 2014). Semua DMARD bersifat related slow acting yang memberikan efek terapi setelah 1-6 bulan pengobatan kecuali agen biologic yang dapat memberikan efeknya lebih awal. DMARD mempunyai toksisitas masing-masing yang memerlukan monitoring yang tepat. Pemberian DMARD dapat diberikan dalam dosis tunggal ataupun kombinasi.

**3.2 Managemen Gejala** Pengobatan gejala bertujuan untuk menghilangkan rasa sakit dan mengurangi peradangan. *Nonsteroidal anti-inflammatory* (NSAID) bekerja dengan menghambat siklooksigenase untuk mencegah sintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan.

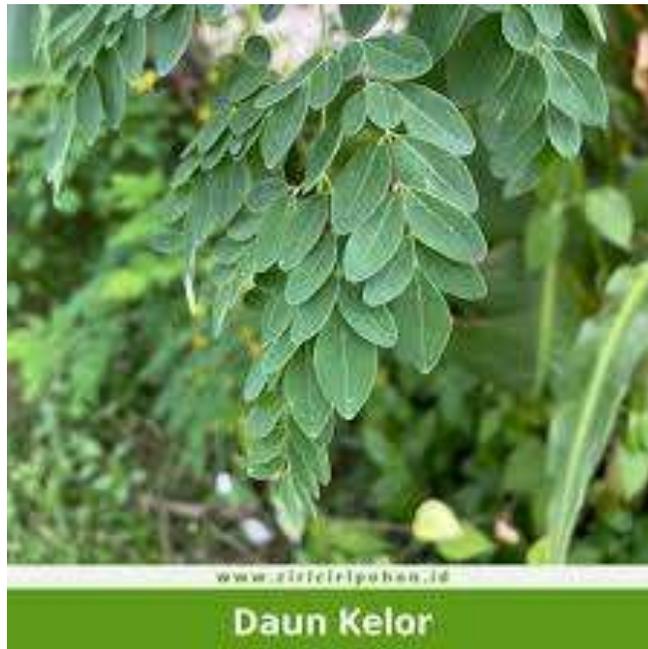
Kortikosteroid merupakan obat anti inflamasi yang lebih efektif dibandingkan dengan NSAID, namun kortikosteroid memiliki efek samping yang lebih besar. Kortikosteroid bekerja dengan mencegah pelepasan fosfolipid dan mengurangi kerja eosinofil, sehingga mengurangi peradangan.

## **B. Tanaman Kelor**

### **1. Morfologi Kelor**

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) merupakan tanaman dalam famili Moringaceae. Tanaman ini berasal dari dataran sepanjang kaki semenanjung Himalaya yaitu India, Pakistan, Bangladesh, dan Afghanistan. Tanaman kelor memiliki batang berkayu lunak. Daun memiliki karakteristik bersirip tak sempurna, berukuran kecil, dan berbentuk seperti telur. Helai anak daun memiliki bentuk telur dengan panjang 1-3 cm, lebar 4 mm sampai 1 cm. Kelor berakar tunggang, berwarna putih, berbentuk seperti lobak, berbau tajam dan berasa pedas. Bunga kelor besar muncul di ketiak daun, kelopak berwarna putih, memiliki aroma yang khas. Bunga kelor keluar sepanjang tahun dengan aroma yang khas (Lestari, 2013).

Beberapa penyelidikan ilmiah menunjukkan metabolit sekunder yang terkandung dalam *Moringa oleifera* sangat padat, setidaknya ada 96 senyawa bersifat antioksidan, 46 senyawa yang dapat memperbaiki kebutuhan nutrisi tulang, dan 75 senyawa antidiabetes. Pada daun kelor senyawa fitokonstituent *benzyl isothiocynate* yang terdapat senyawa bioaktif seperti niazirin, niazirinin, niazimicin, niazimicin A, niazimicin B, kaemferol, dan beberapa senyawa fenolik yang tersebar mulai dari daun, akar, dan bunga. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, anti *rheumatoid arthritis*, dan agen perbaikan sistem imun (Srivastava *et al.*, 2023).



**Gambar 3. Tanaman Kelor**

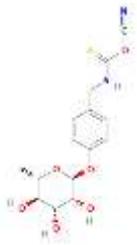
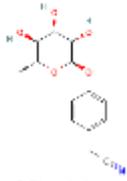
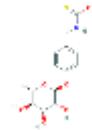
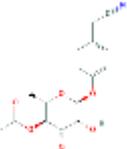
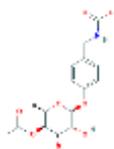
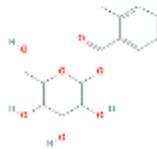
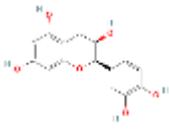
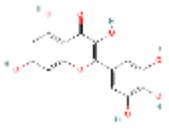
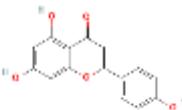
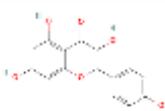
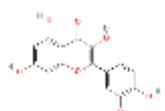
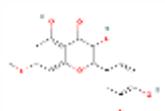
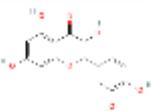
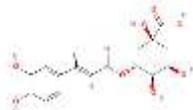
Klasifikasi tanaman kelor menurut *Integrated Taxonomic Information System*, 2023 sebagai berikut :

Kingdom : Plantae  
Filum : Tracheophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Brassicales  
Familia : Moringaceae  
Genus : Moringa Adans.  
Species : *Moringa oleifera* Lam.

## **2. Kandungan Senyawa**

Kelor (*Moringa oleifera*) mengandung berbagai senyawa kimia yang diantaranya sebagai antireumatoid. Kandungan senyawa kimia pada kelor ditunjukkan Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Pada Tanaman Kelor

Senyawa golongan fenolik			
			
Niazidin	Niazirin	Ellagic acid	Niazinin
			
Niazimicin A	Niazirinin	Niazimin A	Niazicin A
			
Niazicinin A	Moringyne		
Senyawa golongan karotenoid			
			
Epicatechin	Myricetin	Caffeic acid	Apigenin
			
Kaemferol	Quercetin	Rhamnetin	Isorhamnetin
Senyawa golongan fenilpropanoid			
			
Asam klorogenat		Caffeoylquinic acid	

Penelitian yang dilakukan oleh Shamlan (2021) membuktikan bahwa ekstrak daun kelor dan minyak atsiri kelor dapat menurunkan sitokin proinflamasi. Tikus yang diinduksi dengan CFA, sitokin proinflamasi IL-6, IL-1b, dan TNF-a meningkat secara signifikan ( $p < 0,05$ ) pada kelompok yang diinduksi artritis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada tikus yang diberi perlakuan tingkat IL-6 menurun secara signifikan ( $p < 0,05$ ) pada semua kelompok perlakuan, namun tingkat terendah diamati pada kelompok minyak atsiri, diikuti oleh kelompok kombinasi minyak atsiri dan daun kelor dan kemudian kelompok daun kelor. Kadar IL-1b juga mengalami penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan kadar terendah pada kelompok kombinasi, disusul kelompok minyak atsiri dan kemudian kelompok daun kelor. Begitu pula dengan kadar TNF-a yang signifikan ( $p < 0,05$ ) mengalami penurunan dengan kadar terendah pada kelompok minyak atsiri, disusul kelompok kombinasi dan kelompok daun kelor secara berurutan.

Penelitian yang dilakukan oleh Mahdi *et al* (2018) mengungkapkan potensi ekstrak etanol secara *in vivo* terhadap tikus jantan sebagai anti artritis reumatoid (AR), inflamasi, dan anti-nociceptive. Hal itu dibuktikan dengan hasil penurunan indeks AR yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dengan dosis ekstrak 250 mg/kgBB dengan pembanding indometasin.

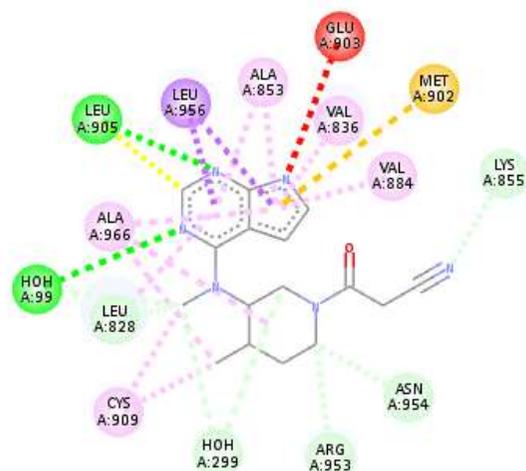
### C. Protein Target

Artritis reumatoid merupakan penyakit autoimun yang menyerang jaringan sendiri. Penghambatan protein yang terlibat dalam regulasi AR menjadi target terapi dalam mengurangi aktivitas penyakit dan gejala AR. Beberapa protein target yang dapat dihambat pada AR yaitu JAK3, TACE, dan mPGES1.

#### 1. JAK3 (*Janus kinase 3*)

JAK3 merupakan sebuah enzim yang berperan dalam jalur pensinyalan JAK-STAT. Enzim ini masuk kedalam golongan Janus kinases (JAKs), yang berfungsi untuk pengaktifator sinyal dari lebih dari 50 sitokin. Jak3 secara khusus mengatur spektrum sitokin yang sempit karena itu JAK3 menjadi target untuk penyakit autoimun yang potensial (Yin *et al.*, 2022). JAK3 (Janus Kinase 3) memiliki peran penting dalam penyakit artritis reumatoid (AR) dengan aktivasi pensinyalan MAPK oleh IL-6, IL-22, dan IFN- $\alpha$ .

Penelitian yang dilakukan oleh Yin *et al* (2022) menunjukkan bahwa inhibitor JAK3 yang selektif dapat menjadi kandidat terapi untuk mengobati AR. JAK3 dipilih sebagai protein target terapi yaitu; pertama, JAK3 sebagian besar diekspresikan dalam sel hematopoietic dibandingkan dengan tiga sub tipe. Kedua, JAK3 hanya memediasi pensinyalan sitokin relative yang umum seperti, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, dan IL-21 dibandingkan dengan tiga isoform JAK lainnya. Ketiga, JAK3 memiliki residu yang unik yakni pada posisi Cys909, dan residu ini digantikan oleh serin pada posisi sejajar dalam tiga isoform JAK lainnya. Kekhususan JAK3 inilah yang menjadikan JAK3 sebagai target yang berpotensi untuk menemukan inhibitor JAK3 selektif (Chen *et al.*, 2022). Inhibitor JAK3 yang dikembangkan yaitu Z583 menunjukkan inhibisi yang kuat terhadap JAK3 dengan IC<sub>50</sub> 0,1 nM dan memiliki selektivitas 4500 kali lebih tinggi terhadap JAK3 dibandingkan dengan subjenis JAK lainnya. Z583 dapat menghambat perkembangan respon inflamasi pada AR sementara tidak mengganggu hematopoiesis (Yin *et al.*, 2022).



**Gambar 4. Interaksi JAK3 dengan Native Ligand**

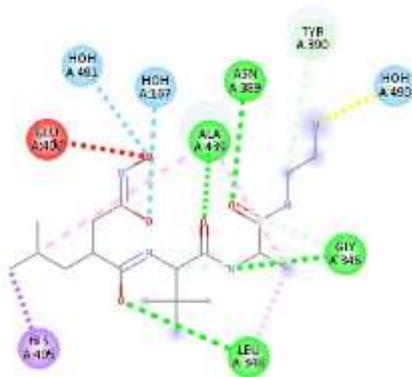
Penelitian ini menggunakan JAK3 sebagai protein target dengan kode PDB 3lxx. Kriteria dari 3lxx adalah memiliki *classification transferase*, *resolution* 2.0 Å, *organism* *Homo sapiens*, dan metode x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika JAK3 (3lxx) berinteraksi dengan native ligand 3-((3R,4R)-4-methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile ditunjukkan pada Gambar 4. Asam amino yang terdapat pada JAK3

adalah Lys855, Asn954, Arg953, Hoh299, Cys909, Leu828, Hoh99, Ala966, Leu905, Leu956, Ala853, Glu903, Val836, Met902, Val884.

## 2. *TNF- $\alpha$ Converting Enzym (TACE)*

*TNF- $\alpha$  Converting Enzym (TACE)* memainkan peran penting dalam regulasi pelepasan proteolitik beberapa sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan reseptornya dari membran sel melalui proses yang dikenal sebagai pelepasan ectodomain. Pada manusia TACE mengandung 824 polipeptida asam amino yang dikodekan oleh gen - 50kb yang terdiri dari 19 ekson dan 18 intron, dan terlokalisasi pada kromosom 2p25. TACE disintesis sebagai zymogen dan mengandung pro-domain (1-212 asam amino), domain katalitik (214-472 asam amino), daerah yang kaya disintegrin dan sistein (473-670 asam amino), segmen transmembran (671-692 asam amino) dan perluasan sitoplasma (693-824 asam amino).

Beberapa inhibitor TACE saat ini sedang dalam uji klinis untuk pencegahan artritis reumatoid dan kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penghambatan TACE dapat digunakan untuk menghambat sinyal faktor pertumbuhan patogen pada kanker dan studi klinis sedang dilakukan untuk menyelidiki efek antikanker dari penghambat TACE (Murumkar *et al.*, 2010). Penggunaan inhibitor TNF- $\alpha$  seperti reseptor TNF- $\alpha$  (etanercept) dan antibodi monoklonal (influximab) telah terbukti memperbaiki kondisi peradangan dengan keterbatasan pada uveitis dan penyakit Behcet (Cantarini *et al.*, 2009). Telah terbukti bahwa pada penyakit autoimun, penggunaan influximab dan etanercept dapat mengembangkan auto-antibodi, dan dalam beberapa kasus, mirip sindrom lupus (Jap *et al.*, 2008).



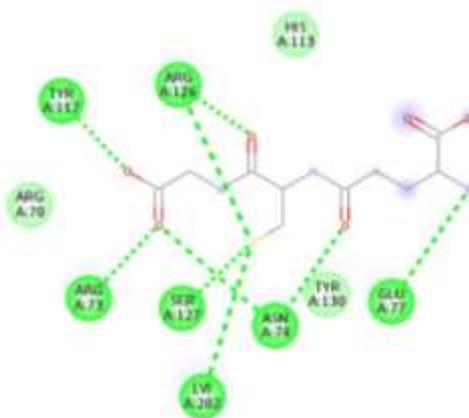
**Gambar 5.** Interaksi TACE dengan *Native Ligand*

Penelitian ini menggunakan protein target TACE dengan kode protein data bank (PDB) 3KME. Kode protein 3KME memiliki *resolution* 1.85 Å, *organism* *Homo sapien*, *clasification* hidrolase, dan metode x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika TACE (3KME) berinteraksi dengan *native ligand* N-((2R)-2-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]-4-methylpentanoyl)-3-methyl-L-valylN-(2-aminoethyl)-L-alaninamide ditunjukkan pada Gambar 4. Asam amino yang terdapat pada TACE adalah His405, Glu406, Hoh491, Hoh167, Ala439, Asn389, Leu348, Tyr390, Hoh490, dan Gly346.

### **3. Prostaglandin E Synthase 1**

Prostaglandin E (PGE) memainkan peran penting dalam respon inflamasi, biosintesisnya meningkat pada jaringan yang meradang. PGE disintesis oleh prostaglandin E synthase microsomal (mPGES), termasuk mPGES1 dan mPGES2. mPGES1 terdiri dari 152 asam amino dan 16 kDa yang termasuk dalam protein terkait membran yang terlibat dalam metabolisme *eicosamoid* dan *glutation* (MAPEG). Struktur kompleks kristal mPGES1 pada manusia dalam dengan *glutation* (GSH) baru ini ditentukan pada 1,2 Å (Sjögren *et al.*, 2013). Setiap monomer homotrimer terdiri dari empat heliks transmembran (TMI-4) yang mirip dengan LTC4 sintase dan protein pengaktif 5-LO (FLAP).

Prostaglandin E Synthase-1 (mPGES-1) berperan dalam mengaktifkan jalur prostaglandin dengan mengubah Prostaglandin H2 (PGH2) menjadi Prostaglandin E2 (PGE2) yang pada akhirnya mengaktifkan faktor transkripsi seperti pengikatan elemen respons cAMP protein (CREB), faktor inti sel T teraktivasi (NFAT) dan faktor inti NF-κB, dan berkontribusi terhadap sel proliferasi, invasi, dan angiogenesis pada AR (Korotkova *et al.*, 2011). Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (NSAID) yang diketahui berperan dalam menghambat pertumbuhan mikrosomal Prostaglandin E Synthase1 (mPGES1) merupakan piroksikam dan meloxicam sebagai turunan dari oxicam.



**Gambar 6. Interaksi mPGES1 dengan Native Ligand**

Penelitian ini menggunakan makromolekul target mPGES-1 dengan kode protein data bank (PDB) 4WAB. Kode PDB 4WAB memiliki *resolution* 2.704 Å, *organism* *Homo sapien*, *classification* isomerase, dan metode x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika mPGES1 (4WAB) berinteraksi dengan native ligand 2-[[2,6-bis(chlorany)-3-[(2,2dimethylpropanoylamino)methyl]phenyl]amino]-1 methyl-6-(2-methyl-2oxidanylpropoxy)N[2,2,2tris(flourenyl)ethyl]benzimidazole-5-carboxamide ditunjukkan pada Gambar 6. Asam amino yang terdapat pada mPGES-1 adalah His113, Arg126, Tyr117, Arg70, Arg73, Ser127, Lys202, Asn74, Tyr130, dan Glu77.

#### **D. Analisis Docking Molekuler**

Analisis *docking molekuler* adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan dan orientasi molekul kecil (ligan) ke makromolekul target (reseptor), seperti protein atau asam (Navien *et al.*, 2021). Analisis *docking molekuler* dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti penemuan obat, studi interaksi protein-ligan, dan identifikasi inhibitor enzim potensial (Navien *et al.*, 2021). Analisis *docking molekuler* adalah alat yang berharga dalam penemuan obat, karena dapat membantu mengidentifikasi senyawa timbal potensial, mengoptimalkan afinitas pengikatannya, dan memprediksi sifat farmakokinetiknya. Hal ini sering digunakan dalam kombinasi dengan metode komputasi dan eksperimental lainnya untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang interaksi ligan-reseptor.

## 1. Software

**1.1 *MarvinSketch*** Aplikasi yang dibuat oleh *ChemAxon* digunakan untuk menggambar dan memvisualisasikan struktur kimia. *MarvinSketch* dapat digunakan untuk membuat struktur 2D maupun 3D hanya dengan memasukkan struktur kimia dari suatu senyawa, selain itu aplikasi ini memiliki kelebihan dengan adanya fitur *Document to Structure* yang memudahkan pengguna aplikasi ini untuk membuat dan menggambar struktur. *MarvinSketch* mampu menampilkan data koefisien partisi, protonasi, dan analisis topologi (Kaushik *et al.*, 2014).

**1.2 *YASARA View***. *YASARA View* merupakan versi yang paling sederhana dan mudah diunduh secara online serta cocok digunakan untuk melakukan analisis molekuler. Pemodelan molekul dan dinamika molekul dapat menggunakan *YASARA Model* dan *YASARA Dynamics* sedangkan untuk pemodelan homolog dan simulasi analisis *docking molekuler* menggunakan *YASARA Structure*. *YASARA* cocok dipilih untuk memberikan gambaran struktural secara realistis melalui homologi dan pemodelan molekul yang digunakan untuk memandu studi rekayasa protein dan penelitian biokatalitik (Land *et al.*, 2018). *YASARA View* juga dapat menyajikan data validasi dari protein target untuk keakuratan data analisis. Perangkat lunak ini melakukan *docking molekuler* yang akan melakukan kalkulasi untuk menemukan posisi (pose) terbaik. Syarat pose dikatakan baik apabila memiliki nilai RMSD  $\leq 2\text{\AA}$  (Hongyan *et al.*, 2019).

**1.3 *PLANTS (Protein-Ligands Ant System)***. *Software* berdasar program algoritma pencarian stokastik yang memperlakukan ligan dan protein secara fleksibel berdasarkan optimasi ACO (*Ant Colony Optimatization*). ACO sendiri melambangkan perilaku semut nyata menemukan jalur terpendek antara sarang dan sumber makanan. Pada kasus analisis *docking molekuler* protein-ligan, sebuah koloni semut artifisial berperan untuk menemukan konformasi energi minimum ligan di situs pengikat (*binding site*). Program ini mampu mencapai derajat kebebasan sampai 6 tingkatan dalam memperlakukan ligan dan protein. *PLANTS* mampu mempertimbangkan fleksibilitas protein dengan melakukan optimalisasi atom hidrogen yang terlibat dalam ikatan hidrogen. Penggunaan yang praktis, proses *docking molekuler* fleksibel, rentang skor rheum yang lebar dengan bantuan CMD (Purnomo, 2019b).

**1.4 BIOVIA DS.** *Software* yang berperan sebagai visualisasi hasil interaksi antara ligan dengan makromolekul. *Software* yang dapat mengevaluasi jenis ikatan yang terbentuk dengan format (.pdb) antara ligan dengan makromolekul target menjadikan pilihan yang banyak diminati dalam protokol visualisasi *docking* (Shaweta *et al.*, 2021).

**1.5 PyMoL (Phyton Molecular Viewer).** *Software* yang digunakan untuk visualisasi protein, DNA, dan senyawa yang memberikan hasil yang powerful dan mudah digunakan. *Software* Pymol dapat diunduh pada <https://pymol.org>. PyMoL dapat dijalankan melalui graphical user interfaces atau dapat juga dijalankan dari baris perintah, file skrip, atau jupyter Notebook melalui Phyton APInya (Mooers, 2021).

**1.6 Ligplot+.** *Software* yang digunakan untuk program LIGPLOT dan DIMPLOT. Plot yang dihasilkan oleh program ini dapat diedit secara interaktif di layar dan kemudian ditulis ke *PostScript* untuk dicetak atau diubah ke berbagai format gambar. Selain itu, program ini dapat digunakan untuk menumpangkan LIGPLOT atau DIMPLOT yang terkait untuk menyorot persamaan dan perbedaan antara protein yang mengikat ligan yang sama atau mirip (Ying Chu, 2018).

## 2. Webserver

**2.1 USDA Phytochem.** Merupakan webserver yang mampu membantu proses pencarian berbagai tanaman, senyawa kimia tanaman beserta bioaktivitasnya. Webserver ini dapat memberikan hasil berdasarkan pencarian dan bisa diunduh dengan format Excel. Phytochem sangat bermanfaat bagi penelitian pada bidang farmasi, nutrisi dan pengobatan lainnya (USDA, 2021).

**2.2 KNApSAcK family.** KNApSAcK family merupakan suatu database yang dikembangkan untuk menyusun sistem obat dengan memberikan informasi tentang hubungan spesies – metabolit serta penggunaan obat dari tanaman tradisional. Database KNApSAcK (Wijaya *et al.*, 2016). KNApSAcK memuat informasi tentang 101.500 pasangan spesies – metabolit yang mencakup 20.741 spesies dan 50.048 metabolit. Semua database yang ada pada KNApSAcK dapat diakses dan digunakan (Afendi *et al.*, 2012).

**2.3 Pubchem.** Pubchem merupakan database kimia di NIH (National Institutes of Health) yang dapat diakses bebas di dunia. Pubchem berisi informasi yang memuat nama kimia suatu senyawa, rumus molekul, struktur kimia, dan identifikasi lain seperti aktivitas

biologis, toksisitas, dan lainnya. Selain itu, pubchem juga menjelaskan tentang molekul kecil dan molekul besar seperti nukleotida, karbohidrat, lipid, dan makromolekul yang dimodifikasi secara kimia (Savitri *et al.*, 2020).

**2.4 RCSB PDB.** Merupakan repositori global mengenai struktur tiga dimensi makromolekul. Webservice ini didirikan pada tahun 1971, didesain guna penemuan aneka macam struktur protein. Pencarian molekul mampu dilakukan dengan urutan makromolekul, kemiripan urutan, dan nama dari molekul. Pada awal pendirian webservice ini hanya terdapat tujuh struktur atom sedangkan saat ini sudah terdapat lebih dari 155.000 struktur atom yang terdiri dari protein, RNA, dan DNA dengan berbagai macam klasifikasi (Goodsell *et al.*, 2020).

**2.5 ADMETlab 2.0.** Merupakan webservice yang digunakan untuk evaluasi dan screening. Webservice ini dibangun menggunakan kerangka kerja web Python, kemudian dikembangkan berdasarkan kerangka kerja Model- View-Template (MVT). Menyediakan *template* visualisasi hasil, rendering halaman, integrasi dokumentasi, dll. File yang diunggah dan diunduh, model pre-trained, dan model prediksi disimpan di server. Model prediksi dibangun dengan Bahasa pemrograman Python (Xiong *et al.*, 2021)

**2.6 Venny 2.1.** Merupakan webservice yang digunakan untuk analisis, visualisasi, dan interpretasi penelitian terkait genomik dan proteomik. Webservice ini dibangun dengan dukungan biostatistik untuk mengekstraksi hasil kuantitatif dari penelitian genomik dan proteomik. Venny 2.1 interaktif membandingkan diagram venn dengan tersedia hingga 4 set (Kahvejian *et al.*, 2008).

## **E. Prediksi Farmakokinetik**

Prediksi Farmakokinetik terhadap senyawa uji dilakukan untuk memprediksi profil ADME (absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi). Prediksi farmakokinetik senyawa dapat dilakukan secara *in vivo* melalui hewan uji dan *in silico* dengan menggunakan komputasi (Daina *et al.*, 2017). Prediksi farmakokinetik secara komputasi diyakini dapat mengefisienkan dan mengefektifkan penelitian terkait penemuan dan pengembangan obat (Ruiz-Garcia *et al.*, 2008).

Profil farmakokinetik dapat diprediksi menggunakan webservice ADMETlab 2.0. Penelitian yang dilakukan oleh Zadorozhnyi *et al* (2022) menjelaskan bahwa webservice ADMETlab 2.0 dapat digunakan untuk

mengevaluasi profil farmakokinetik suatu senyawa, *drug-likeness*, dan *medical chemistry friendliness* dari makromolekul.

ADMETlab 2.0 merupakan webserver gratis yang berguna dalam proses prediksi ADME. ADMETlab 2.0 memiliki berbagai macam fitur yang dapat digunakan dalam proses analisis obat. ADMETlab 2.0 banyak direkomendasikan oleh beberapa peneliti dalam proses penemuan obat baru karena webserver ini gratis dan mudah digunakan. Parameter yang terdapat pada ADMETlab 2.0 yaitu parameter absorpsi meliputi *pgp-inhibitor*, HIA, Caco-2; parameter distribusi meliputi BBB (Brain Blood Barrier), parameter metabolisme meliputi CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor; parameter ekskresi meliputi clearance dan  $t_{1/2}$  (Dong *et al.*, 2020).

## F. Landasan Teori

Artritis rheumatoid terjadi Ketika system kekebalan tubuh menyerang jaringan sendiri. Artritis reumatoid menyerang jaringan fibroblast seperti sinovium dan menghasilkan IL- 6 dan IL-8 yang berkontribusi terhadap kerusakan sendi dan peradangan, kedua sitokin ini terlibat dalam regulasi gen NF-kB dalam proses imun dan peradangan (Georganas *et al.*, 2000).

Janus kinase 3 (JAK3) mengaktifasi pensinyalan MAPK oleh IL-6, IL-22, dan IFN- $\alpha$  pada artritis reumatoid. Janus kinase dengan kode JAK3 memiliki *classification* transferase, *resolution* 2.0 Å, *organism* *Homo sapiens*, dan metode x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika JAK3 (3lxx) berinteraksi dengan native ligand ditunjukkan pada Gambar 4.

*TNF- $\alpha$  Converting Enzym* (TACE) memiliki peran dalam regulasi pelepasan proteolitik pada beberapa sitokin, kemokin, factor pertumbuhan, dan reseptor dari membrane sel melalui ectodomain. TACE dengan kode 3KME memiliki *resolution* 1.85 Å, *organism* *Homo sapien*, *clasification* hidrolase, dan metode x-ray difraksi. Asam amino yang terdapat ketika TACE (3KME) berinteraksi dengan *native ligand* ditunjukkan pada Gambar 5.

*Prostaglandin E Synthase 1* berperan dalam meningkatkan biosintesis pada jaringan yang meradang dalam suatu respon inflamasi. mPGES1 dengan kode 4WAB memiliki *resolution* 2.704 Å, *organism* *Homo sapien*, *classification* isomerase, dan metode x-ray

difraksi. Asam amino yang terdapat Ketika mPGES1 (4WAB) berinteraksi dengan *native ligand* ditunjukkan pada Gambar 6.

. Senyawa fitokonstituent *benzyl isothiocynate* yang terdapat senyawa bioaktif seperti niazirin, niazirinin, niazimicin, niazimicin A, niazimicin B, kaemferol, dan beberapa senyawa fenolik yang tersebar mulai dari daun, akar, dan bunga. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, anti-reumatoid arthritis, dan agen perbaikan sistem imun (Srivastava *et al.*, 2023).

Metode *in silico* berbasis *docking molekuler* menjadi alternatif dalam penemuan kandidat obat yang menjajikan. Pengembangan ini menjadi terobosan bagi perancang obat dalam membantu mengidentifikasi senyawa dan melihat potensi interaksi antara senyawa dan protein terhadap terapi yang diinginkan atau tidak, sehingga senyawa tidak percuma untuk disintesis (Joy *et al.*, 2015)

PLANTS memiliki kemampuan untuk mencapai derajat kebebasan sampai 6 tingkatan. Software yang merupakan program algoritma berdasarkan pencarian stokastik yang memperlakukan protein dan ligan berdasarkan optimasi ACO (*Ant Colony Optimatization*) secara fleksibel. PLANTS mampu mempertimbangkan fleksibilitas protein dnegan melakukan opstimasi atom hidrogen yang terlibat dalam ikatan hidrogen (Korb *et al.*, 2007).

### **G. Keterangan Empiris**

Berdasarkan uraian di atas maka diberikan keterangan empiris seperti sebagai berikut :

Terdapat komponen senyawa kimia yang terkandung pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki interaksi dengan target AR seperti JAK3, TACE, dan mPGES1.

Terdapat interaksi senyawa kimia dari tanaman kelor (*Moringa oleifera*) terhadap protein target AR seperti JAK3, TACE, dan mPGES1.

Terdapat profil ADME dari senyawa kimia pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) yang dapat diprediksi terhadap protein target AR seperti JAK3, TACE, dan mPGES1 menggunakan ADMETlab 2.0.