

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara kepulauan yang berada di kawasan tropis. Negara ini terdiri dari sekitar 17.500 pulau dengan garis pantai sepanjang sekitar 95.181 km. Indonesia diperkirakan memiliki 25% dari spesies tumbuhan berbunga di dunia, menjadikannya negara ketujuh terbesar dengan sekitar 20.000 spesies tumbuhan. Dari jumlah tersebut, 40% adalah tumbuhan endemik atau asli Indonesia (1). Masyarakat telah lama menggunakan tumbuhan endemik ini untuk obat tradisional sebagai upaya preventif maupun kuratif dalam mengobati berbagai penyakit. Salah satu contohnya adalah akar kuning yang merupakan tumbuhan khas Kalimantan.

Fibraurea tinctoria, yang dikenal sebagai akar kuning di Kalimantan, adalah tanaman yang telah lama digunakan oleh suku-suku asli di Kalimantan untuk mengobati berbagai penyakit seperti diabetes, penyakit kuning, dan malaria. Bagian tanaman yang sering digunakan meliputi daun, akar, batang, dan kulit kayu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Fibraurea tinctoria* memiliki aktivitas anti-inflamasi, anti-malaria, anti-mikroba, dan anti-proliferasi. Menurut klasifikasi taksonomi, tanaman ini termasuk dalam keluarga Menispermaceae, yang diketahui menghasilkan sekitar 22 jenis alkaloid yang berbeda, salah satunya adalah berberin. Senyawa ini diketahui memiliki berbagai sifat farmakologis termasuk antioksidan dan antidiabetik (2).

Penelitian sebelumnya oleh Su *et al* berhasil mengisolasi banyak senyawa, termasuk alkaloid protoberberin dan furanoditerpenoid dari batang *F. tinctoria*. Senyawa-senyawa tersebut seperti: palmatin, berberin dan jatrorrhizin. Senyawa golongan protoberberin diketahui memiliki efek antioksidan yang tinggi. Berdasarkan penelitian Juin *et al*, IC₅₀ dari berberin dengan metode DPPH *radical scavenging assay* sebesar 178.27 µg/mL (10).

Reactive Oxygen Species (ROS) dan peningkatan stres oksidatif memiliki hubungan dalam proses penyembuhan luka dengan peradangan, hemostasis, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan matriks ekstraseluler, penutupan luka, dan pematangan. Antioksidan diharapkan dapat mempercepat

penyembuhan luka dengan mengurangi stres oksidatif. Antioksidan sangat penting untuk mengendalikan kerusakan yang disebabkan oleh ROS pada DNA, protein, dan lipid. Area luka dengan tingkat ROS yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan kolagen dan *Extracelullar matrix*. (ECM). Kerusakan ECM dapat menghambat proses penting dalam penyembuhan luka, seperti angiogenesis dan re-epitelisasi. Selain itu, peningkatan ROS dapat menyebabkan peradangan yang berkepanjangan dengan meningkatkan sitokin inflamasi (4).

Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan suatu molekul yang berperan dalam beberapa proses seluler, termasuk penyembuhan luka. TGF- β diregulasi dengan cepat dan dilepaskan setelah terjadi paparan luka akut. TGF- β diperlukan untuk inisiasi peradangan dan pembentukan granulasi jaringan. Selain itu, TGF- β mendorong angiogenesis, migrasi keratinosit, dan kontraksi luka. TGF- β memainkan peran kunci dalam fibrosis dengan mengatur pembentukan ECM (terutama menginduksi produksi kolagen oleh fibroblast). Sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) adalah salah satu faktor pertama yang dilepaskan sebagai respons terhadap cedera kulit. Dua reseptor ini mengatur aktivitas kekebalan sel selama regenerasi dan berdampak pada keratinosit dan fibroblas. Sitokin inflamasi sangat penting dalam fase awal penyembuhan luka karena mendorong rekrutmen leukosit (5).

Pengujian aktivitas farmakologis dari *F. tinctoria* telah dilakukan secara luas. Dikutip dari Laumer *et al.*, 2024 peneliti mengobservasi perilaku dari orang utan yang mengaplikasikan daun *F. tinctoria* yang dikunyah pada lukanya. Hal ini dilakukan oleh Orang Utan tersebut untuk mempercepat penyembuhan luka. Perilaku ini dilakukan secara alami dan diketahui *F. tinctoria* memiliki banyak aktivitas farmakologis serta digunakan sebagai obat tradisional (2). *F. tinctoria* baru diaplikasikan sebagai pengobatan untuk kondisi patologis. Oleh karena itu, penelitian untuk menemukan senyawa spesifik dengan aktivitas farmakologis menjadi semakin penting, terutama terkait dengan efek samping dari obat-obatan yang sudah ada serta menemukan obat potensial baru untuk dikembangkan ke depannya. (6).

Penemuan obat (*drug discovery*) dan pengembangan kandidat obat dari alam terkendala oleh kesulitan dalam menemukan senyawa potensial dalam pengembangan obat. Saat ini, jumlah senyawa yang diketahui telah mencapai puluhan juta, yang

memberikan dasar untuk penelitian dan pengembangan obat dengan secara luas. Pada kasus ini, mengandalkan farmakologi tradisional dan model eksperimental saja untuk banyak senyawa membutuhkan waktu dan biaya yang sangat banyak (7).

Selama beberapa dekade terakhir, biaya dari proses *drug discovery* telah meningkat secara signifikan. Laporan dari Pharmaceutical Manufacturer Association menunjukkan bahwa pengeluaran untuk pengembangan obat naik dari \$4 juta pada tahun 1962 menjadi lebih dari \$350 juta pada tahun 1996. Waktu yang dibutuhkan untuk mengembangkan obat, dari sintesis awal hingga diperkenalkan ke pasar, hampir dua kali lipat antara tahun 1960 dan 1980. Menurut penelitian dan produsen farmasi, biaya keseluruhan proses penemuan obat diperkirakan sekitar \$880 juta pada tahun 2001, dengan waktu yang dibutuhkan hingga 14 tahun dari penelitian awal hingga obat dipasarkan. (8).

Dewasa ini, kimia komputasi atau *in silico* adalah suatu teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan ligan terhadap protein reseptor. Desain obat *in silico* adalah bidang yang luas di mana berbagai aspek penelitian dasar dan praktik digabungkan dan saling menginspirasi. Teknik modern seperti QSAR/QSPR, desain berbasis struktur, desain perpustakaan kombinatorial, kemoinformatika, bioinformatika, dan peningkatan jumlah basis data biologis dan kimia digunakan di bidang ini. Teknik *in silico* dapat mengksrining obat secara banyak dengan waktu dan biaya yang efisien. Meskipun awalnya memiliki potensi penggunaan dalam penelitian nutrasetikal, teknik ini telah berkembang menjadi metode yang signifikan dalam pengembangan obat, sehingga dapat membantu dalam pengembangan terapi baru, bahkan spesifik untuk penyakit tertentu (9).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Eksplorasi Senyawa Kandungan Akar Kuning *Fibraurea tinctoria* (Lour.) sebagai Antioksidan dan Penyembuhan Luka Secara *in silico*”. Penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki afinitas ikatan senyawa kandungan *F. tinctoria* terhadap protein yang berhubungan dengan antioksidan dan penyembuhan luka. Besarnya potensi dari senyawa uji tersebut dapat diketahui dengan membandingkannya terhadap *native* ligannya. Hasil perbandingan ini akan dinilai dari *docking score* senyawa yang diuji.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif dari *Fibraurea tinctoria* yang berpotensi menjadi kandidat obat antioksidan dan penyembuhan luka secara *in silico* ?
2. Berapakah *docking score* dari senyawa hits dari *Fibraurea tinctoria* sebelum optimasi dan setelah dioptimasi?
3. Bagaimanakah profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) senyawa hits *Fibraurea tinctoria* sebelum dan setelah optimasi secara *in silico* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menentukan senyawa aktif dari *Fibraurea tinctoria* yang berpotensi menjadi kandidat obat antioksidan dan penyembuhan luka secara *in silico*.
2. Untuk mengetahui *docking score* senyawa hits *Fibraurea tinctoria* terhadap protein target antioksidan dan penyembuhan luka sebelum dan setelah optimasi secara *in silico*
3. Mengetahui profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) senyawa kandungan dari *Fibraurea tinctoria* sebelum dan setelah optimasi secara *in silico*

