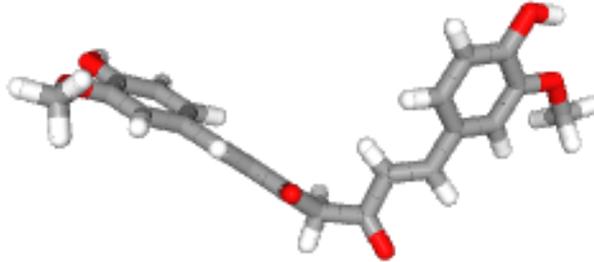


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

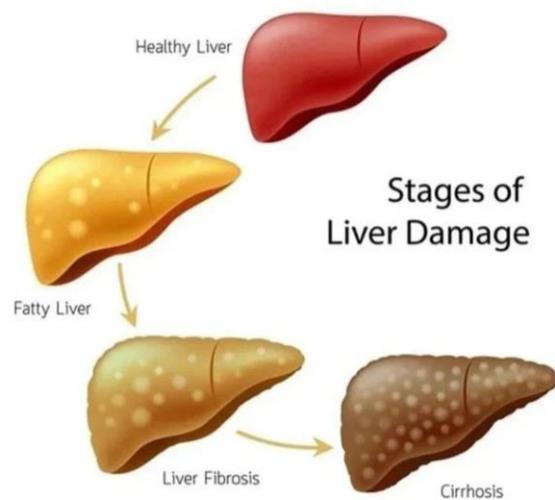
1. Kurkumin



Gambar 1. Struktur Model Senyawa Kurkumin (Kim *et al.*, 2023)

Kurkumin adalah senyawa yang terdapat pada tumbuhan kunyit (*Curcuma longa Linn*) atau tumbuhan temulawak (*Curcuma Xanthoriza*), dengan komposisi sebesar 2 - 6%. kurkumin merupakan senyawa polifenol dan pemberi warna kuning pada kunyit serta temulawak. Kurkumin memiliki dua turunan lainnya yaitu demetoksi *Curcumin* dan bis-demetoksi *Curcumin* serta memiliki dua bentuk tautomeri yaitu bentuk keto dan bentuk enol. Kurkumin memiliki rumus molekul $C_{21}H_{20}O_6$ dan berat molekul 368,38 g/mol. Manfaat kurkumin sangat banyak seperti pewarna alami untuk makanan, minyak atsiri, pengobatan hepatitis, anti mikroba, anti kolesterol, anti HIV, menghambat proliferasi sel tumor pada usus besar, anti invasi, dan anti rematik, serta sebagai antioksidan dan lain-lain (Puteri, 2020).

2. Sirosis Hati



Gambar 2. Tahapan Terbentuknya Sirosis Hati (Yulian, 2021)

Hati memainkan peran penting dalam sintesis protein seperti albumin, faktor pembekuan, faktor pelengkap, dan detoksifikasi dan penyimpanan vitamin A. Hati berpartisipasi dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Sirosis sering diikuti dengan peningkatan penumpukan lemak di hati (*hepatic steatosis*), terlepas dari penyebabnya. Pada sirosis, perkembangan jaringan parut menggantikan parenkim normal, menghalangi aliran portal darah ke organ, dan mempengaruhi fungsi normal. Studi menunjukkan peran penting sel stellate dalam perkembangan sirosis, yang umumnya menyimpan vitamin A (Pattabang et al., 2013). Kerusakan parenkim hati karena peradangan mengaktifkan sel stellate, meningkatkan fibrosis, dan menghambat aliran darah dalam sirkulasi. Pembentukan pita jaringan fibrosa memisahkan nodul hepatosit yang menggantikan arsitektur seluruh hati yang berujung pada penurunan aliran darah di seluruh hati (Kesuma, 2014). Fibrosis dimulai dengan mengaktifkan sel stellata, dan sel Kupffer; kerusakan hepatosit dan trombosit teraktivasi juga terlibat. Sel stellata diaktifkan oleh berbagai sitokin dan reseptornya, pembawa pesan oksigen reaktif, sinyal autokrin, dan sinyal

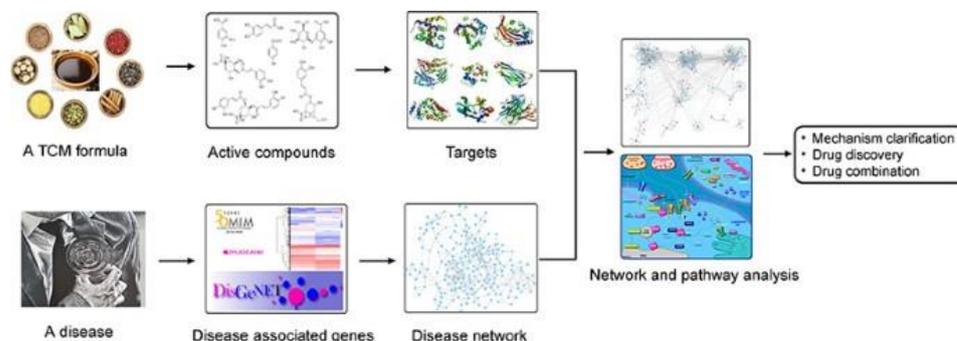
parakrin. Pada tahap awal aktivasi, sel-sel stellate yang bengkak kehilangan retinoid dengan reseptor pengatur untuk sitokin fibrogenik dan proliferasi seperti mengubah faktor pertumbuhan $\beta 1$ (TGF $\beta 1$ (mediator fibrogenik yang kuat) dan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF). Penyebab sel inflamasi menyebabkan fibrosis akibat sekresi sitokin Kolagen (tipe I dan III) dan fibronektin menggantikan matriks standar di ruang Disse Fibrosis subendotel menyebabkan hilangnya fungsi endotel dan merusak fungsi hati (Nurdjanah, 2014).

3. **Network Pharmacology**

Network Pharmacology adalah pendekatan untuk desain obat yang mencakup biologi sistem, analisis jaringan, konektivitas, redundansi, dan pleiotropi. *Network Pharmacology* menawarkan cara berpikir tentang penemuan obat yang secara bersamaan mencakup upaya untuk meningkatkan kemanjuran klinis dan memahami efek samping dan toksisitas, dua alasan kegagalan yang paling penting. Berbagai penelitian telah menunjukkan kekuatan analisis jaringan dalam memahami sistem biologis. Selain itu, fenotipe yang muncul di luar yang terlihat dalam percobaan penghapusan gen tunggal telah diamati melalui perilaku sintetik, kombinasi, dan penyelidikan biologi kimia. Alasan biologis untuk mempertimbangkan strategi multitarget daripada pendekatan target tunggal sangat menarik, namun strategi tersebut saat ini merupakan aktivitas minoritas dalam industri farmasi.

Alasannya adalah mengoptimalkan beberapa aktivitas, sambil mencoba menyeimbangkan sifat seperti obat dan mengontrol efek tidak diinginkan yang tidak diinginkan, adalah tugas yang sulit. Kami belum memiliki seperangkat alat desain yang kuat untuk menerapkan pendekatan ini secara rutin. Desain obat berbasis struktur membutuhkan waktu hampir dua dekade

dari berbagai perbaikan teknologi paralel untuk sampai pada posisi utamanya saat ini dalam kimia medisinal. Penemuan obat berbasis struktur yang cepat dan berulang membutuhkan kemajuan dalam grafik komputer, sumber radiasi bertenaga tinggi, kekuatan pemrosesan komputasi, protokol penyempurnaan, skrining virtual, dan cryocrystallography.



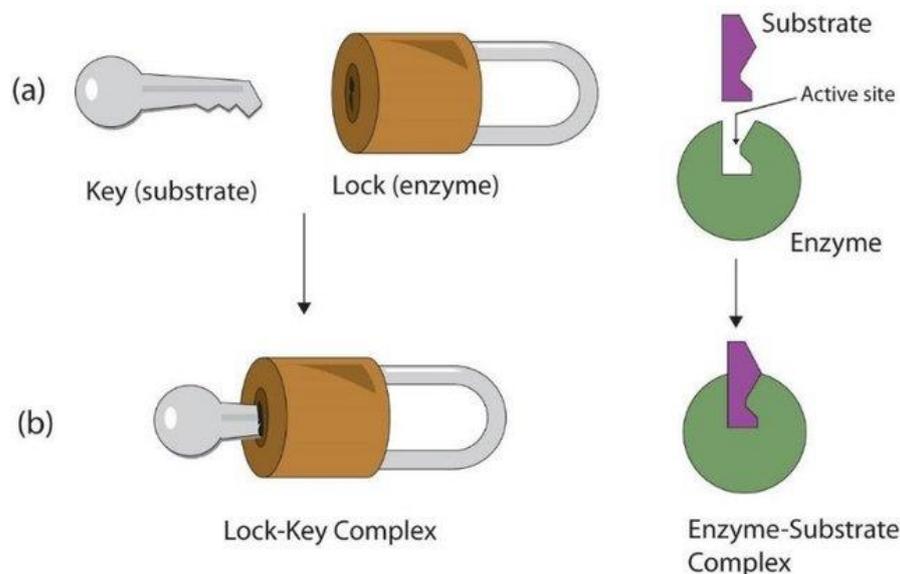
Gambar 3. Alur Kerja dan Konsep *Network Pharmacology* (Zhao *et al.*, 2019)

Untuk membuat *Network Pharmacology* tersebar luas, seperangkat alat berbeda yang melibatkan algoritme pencarian kombinatorial dan jaringan serta metode untuk memprediksi profil biologis perlu disempurnakan. Menurut *Network Pharmacology*, memahami profil alami dan kinetik obat lebih penting daripada validasi individu terhadap target atau kombinasi tanda. Dalam banyak hal, strategi *Network Pharmacology* yang dirinci di sini adalah penemuan ulang modern dari metode asli Paul Janssen yang sangat sukses untuk penemuan obat, di mana efek samping senyawa diselidiki melalui spektrum yang luas dari hubungan struktur-aktivitas. Mengingat krisis translasi yang dihadapi industri farmasi, *Network Pharmacology* memberikan kerangka kerja baru untuk mempertimbangkan bagaimana berinovasi dalam penemuan obat dan, oleh karena itu, merupakan ide yang waktunya telah tiba.

4. ***Molecular Docking***

Metode komputasi penambatan molekuler dapat memperkirakan energi interaksi antara dua molekul. *Molecular Docking*

meramalkan bagaimana dua molekul akan berinteraksi ketika bergabung bersama untuk membentuk kompleks yang stabil. Selain itu, Metode *Molecular Docking* merupakan teknik pemodelan molekul untuk memprediksi interaksi yang terjadi ketika molekul kecil (*ligand*) dan makromolekul (*receptor*) terikat membentuk kompleks (Trott *et al.*, 2009). Menganalisis kompleks berlabuh yang menawarkan energi pengikatan Gibbs terendah memungkinkan kita untuk menentukan konformasi stabil terbaik dari reseptor dan ligan dalam situasi ini. Sinyal yang dihasilkan oleh dua molekul yang berinteraksi dapat bervariasi tergantung pada orientasinya. Analisis *docking* sering digunakan untuk memprediksi interaksi dan energi yang dihasilkan.



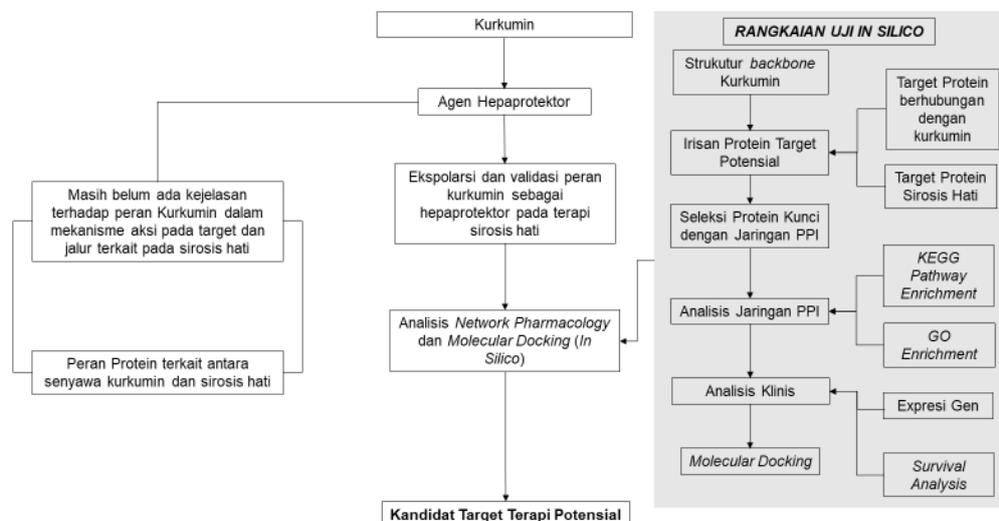
Gambar 4. Teori *Lock and Key* pada *Molecular Docking* dengan membentuk kompleks ikatan antara Makromolekul dan Ligand (Raval *et al.*, 2022)

Fungsi penilaian, yang memperkirakan energi interaksi dan menerjemahkannya ke dalam nilai numerik yang disebut skor *docking*, digunakan untuk menganalisis hasilnya. Menggunakan alat visualisasi seperti *Discovery Visual Studio*, yang dapat membantu menemukan ligan terbaik, seseorang dapat melihat bentuk 3D dari ligan tersebut. Penelitian dan desain obat sering menggunakan *Molecular Docking* (Meng *et al.*, 2011). Ada

berbagai macam interaksi dalam interaksi yang muncul dalam analisis *docking*. Gaya yang dihasilkan oleh molekul yang membawa partikel mungkin menjadi penyebab interaksi antar partikel. Empat gaya yang dihasilkan adalah sebagai berikut:

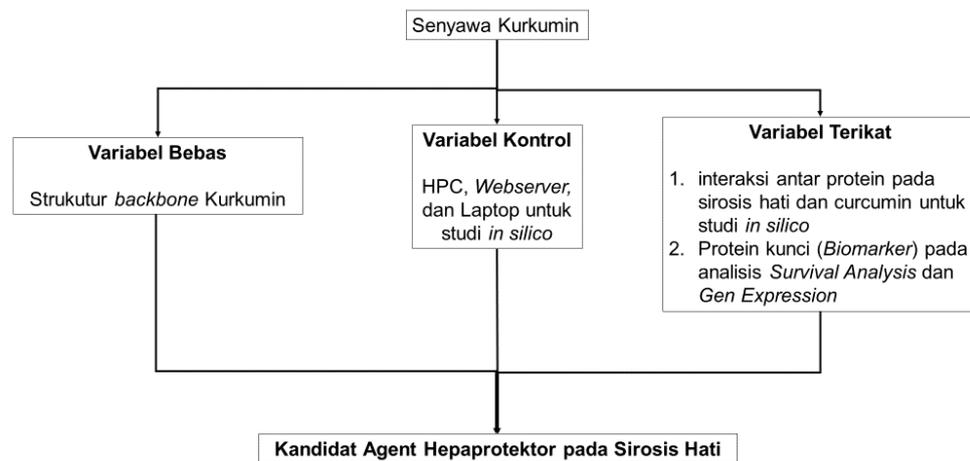
- Gaya elektrostatik, Gaya yang dihasilkan oleh setiap muatan molekul disebut gaya elektrostatik. Interaksi muatan-dipol, muatan-dipol, dan dipol-dipol adalah yang paling sering terjadi.
- Interaksi *Van der Waals* adalah gaya yang berhubungan dengan titik elektrodinamik.
- Gaya sterik adalah gaya yang berkembang ketika atom-atom dari berbagai molekul disatukan, berinteraksi satu sama lain, dan mulai mempengaruhi reaktivitas satu sama lain. Gaya yang dihasilkan dapat berdampak pada energi bebas sistem dan reaksi kimia.
- Gaya *Solvent-Related*, terjadi dari interaksi kimiawi antara protein atau ligan dan pelarut. Contoh interaksi hidrofilik dan hidrofobik termasuk ikatan hydrogen (Baldi, 2010).

B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian

C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

D. Hipotesis

Terdapat protein yang memiliki hubungan interaksi antara kurkumin dan sirosis hati yang kemudian protein tersebut di ukur penambatan molekulernya secara *In Silico*.