

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Inflamasi

Inflamasi merupakan suatu kondisi dimana ketika tubuh bereaksi terhadap infeksi, iritasi, atau luka, ia akan mengalami peradangan, yang ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, dan rasa sakit sebagai respon dari sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya terhadap sel seperti adanya patogen, senyawa beracun, sel-sel yang sudah rusak, dan sinar radiasi. Reaksi inflamasi biasa disebut sebagai respon imun non spesifik. Peradangan juga didefinisikan oleh adanya lima fenomena patologis mikroskopis: tumor (pembengkakan jaringan), calor (peningkatan suhu jaringan), rubor (kemerahan, seperti warna darah dari jaringan vaskularisasi di lokasi di mana peradangan terjadi), dolor (rasa sakit/nyeri), dan *functio laesa* (gangguan fungsi organ) (Buana *et al.*, 2020; Emelda *et al.*, 2022).

Secara umum, pengobatan peradangan dilakukan untuk mencoba mengurangi rasa sakit, yang seringkali merupakan mengurangi indikasi awal peradangan, serta menghentikan jalannya kerusakan jaringan. Kontrol terhadap rasa sakit dan edema akan meningkatkan respon imun dalam penyembuhan luka sehingga berlangsung lebih baik. Salah satu cara mengontrol rasa sakit dan edema adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase. Obat antiinflamasi steroid (SAID) dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) saat ini melawan peradangan. NSAID, termasuk indometasin (Ind), menghambat aktivitas enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), mencegah sintesis tromboksan dan prostaglandin, dan dengan demikian menampilkan efek antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi. Obat SAID mengandung obat glukokortikoid dengan sifat antiinflamasi. Mereka menghambat gen inflamasi dengan mengikat reseptor glukokortikoid serta mengaktifkan gen antiinflamasi. Namun, baik obat SAID dan NSAID memiliki efek samping yang menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Misalnya, obat SAID menyebabkan obesitas dan osteoporosis, sementara obat NSAID menyebabkan penyakit kardiovaskular, tukak gastrointestinal, gangguan

fungsi ginjal, dan hepatotoksisitas. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk menemukan obat baru yang mungkin lebih efektif dan lebih aman terhadap peradangan. Senyawa yang diturunkan secara alami telah memasuki agenda para ilmuwan sebagai strategi yang menjanjikan dengan cara ini (Semis *et al.*, 2021).

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan kortikosteroid memiliki kapasitas untuk mengurangi tanda dan gejala inflamasi tersebut sekaligus menghilangkan respon inflamasi. Obat NSAID dibagi menjadi dua kategori menurut mekanisme kerjanya: inhibitor COX non-selektif dan inhibitor COX-2 selektif. Inhibitor COX non-selektif yang menghambat COX-1 yang diekspresikan dalam saluran cerna, hilangnya kemampuan menahan asam lambung, yang mengakibatkan kerusakan mukosa saluran cerna. Dalam hal inhibitor COX-2 selektif yang dipasarkan seperti *Aspirin*, *Naproxen*, *Indomethacin*, *Ibuprofen*, *Celecoxib*, *Rofecoxib*, *Vardixib*, dan *Parecoxib* yang dapat menimbulkan reaksi merugikan gastrointestinal berkurang secara signifikan tetapi efek samping kardiovaskular dan serebrovaskular menjadi risiko baru. Sehingga jika dikonsumsi dalam jangka panjang, kelompok obat ini dapat menyebabkan kerusakan pencernaan, atrofi kulit, kelainan sistem kekebalan tubuh, hipertensi, aterosklerosis, osteoporosis, dan tukak lambung (Fariesca & Astuti, 2023; Schjerning *et al.*, 2020; Yunita *et al.*, 2019)

2.1.1.1 Mediator Inflamasi

Mediator inflamasi merupakan zat yang dilepaskan secara endogen yang diproduksi pada saat terjadi peradangan. Sedangkan prostaglandin adalah asam lemak yang mendominasi sebagian besar mediator inflamasi pada tahap peradangan kronis yang teroksigenasi, dan diklasifikasikan sebagai hormon yang diproduksi oleh sebagian besar organ tubuh, terutama endometrium. Prostaglandin berkontribusi terhadap respon inflamasi dan bila diproduksi secara berlebihan dapat memperburuk peradangan (Rezki *et al.*, 2022).

Respon inflamasi melibatkan jaringan yang sangat terkoordinasi dari banyak tipe sel yang mana sel-sel tersebut berperan sebagai mediator inflamasi yang diaktifkan oleh makrofag, monosit, dan sel lain sehingga memediasi respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Pada lokasi cedera jaringan, sel epitel dan

endotel yang rusak melepaskan faktor yang memicu jalur pensinyalan inflamasi, bersama dengan kemokin yang menarik neutrofil dan monosit. Sel pertama yang tertarik ke tempat cedera adalah neutrofil, diikuti oleh monosit/makrofag, limfosit, dan sel mast. Monosit dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik dan direkrut melalui kemotaksis ke dalam jaringan yang rusak. Neutrofil adalah sel radang pertama yang direkrut di tempat terjadinya peradangan. Makrofag adalah komponen penting dari sistem fagosit mononuklear, dan sangat penting dalam inisiasi, pemeliharaan, dan resolusi inflamasi. Selama peradangan, makrofag menghadirkan antigen, menjalani fagositosis, dan memodulasi respon imun. Sel mast yang berada di matriks jaringan ikat dan pada permukaan epitel merupakan sel efektor yang memulai respon inflamasi. Sel mast yang teraktivasi melepaskan berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, histamin, protease, prostaglandin, leukotriene (Abdulkhaleq *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018). Adapun mediator inflamasi yang berperan dalam proses peradangan terangkum pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Mediator Inflamasi

Mediator	Sel Penghasil	Penyebab	Referensi
Histamin	Sel mast, basofil, trombosit	Vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah	(Abdulkhaleq <i>et al.</i> , 2018; Chen <i>et al.</i> , 2018; Rasheed, 2020)
Prostaglandin	Sel mast dan leukosit	Vasodilatasi, demam, nyeri	
Leukotrien	Sel mast dan leukosit	Peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kemotaksis, aktivasi leukosit,	
Sitokin (TNF, IL-1, IL-6)	Makrofag, sel-T, adiposity	Proliferasi sel, apoptosis, diferensiasi sel,	
Kemokin	Makrofag, sel T, sel endothelial	Kemotaksis, aktivasi leukosit	
Faktor pengaktif trombosit	Sel mast dan leukosit	Vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, peningkatan adhesi leukosit, dan kemotaksis leukosit.	

2.1.1.2 Jalur Pensinyalan Inflamasi (*Signaling Pathway*)

Rangsangan inflamasi mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang kemudian mengaktifkan produksi mediator inflamasi. Adapun jalur pensinyalan inflamasi terbagi menjadi 3 jalur antara lain sebagai berikut:

a) Jalur *Nuclear factor κB* (NF-κB)

Nuclear factor κB (NF-κB) merupakan aktivator transkripsional gen respon inflamasi yang mengatur ekspresi gen pro-inflamasi termasuk yang mengkode sitokin dan kemokin, rekrutmen leukosit, aktivasi dan diferensiasi sel imun bawaan dan sel T-helper inflamasi yang merupakan kontributor penting terhadap respon inflamasi. Aktivasi jalur NF-κB mengarah ke beberapa respon fisiologis, misalnya respon sel bertahan hidup atau proliferasi sel, respon inflamasi atau imun. Jalur aktivasi ini terjadi sangat cepat dan merupakan respon akan adanya sinyal dalam sel yang kemudian dapat merusak DNA. Respon inflamasi sistemik dan teregulasi merupakan bagian dari pertahanan tubuh terhadap cedera, infeksi dan penyakit. Namun jika aktivasi NF-κB yang mengalami peningkatan yang berlebihan dan deregulasi menyebabkan inflamasi yang tidak terkontrol. Aktivasi NF-κB yang terderegulasi dapat menyebabkan aktivasi sel T yang menyimpang, yang berhubungan dengan respon autoimun dan inflamasi. Sehingga deregulasi aktivasi NF-κB merupakan tanda dari penyakit peradangan kronis (Fristiohady *et al.*, 2020; Lawrence, 2009; T. Liu *et al.*, 2017).

b) Jalur *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK)

MAPK merupakan keluarga kinase protein serin / treonin yang mengarahkan respon seluler ke berbagai rangsangan, termasuk stres osmotik, mitogen, kejutan panas, dan sitokin inflamasi (seperti IL-1, TNF-α, dan IL-6), yang mengatur proliferasi sel, diferensiasi, kelangsungan hidup sel dan apoptosis. MAPK mengarah pada ekspresi respon terhadap rangsangan dan terlibat dalam pengaturan fungsi seluler utama yang meliputi proliferasi sel, ekspresi gen, motilitas sel, dan kelangsungan hidup atau kematian sel. Jalur ini diaktifkan oleh berbagai rangsangan kimia dan fisik dan beragam kelompok virus. Terdapat tiga jalur MAPK yang dapat teraktivasi yaitu *extracellular signal-regulated kinases* (ERKs), *c-Jun amino terminal kinases* (JNK), dan p38 kinase. Dan aktivasi dari ERKs yang akan

menyebabkan terjadinya ekspresi COX-2 dan juga produksi prostaglandin (Chen *et al.*, 2018; S. Q. Liu *et al.*, 2020; Manzoor & Koh, 2012).

c) Jalur Asam Arachidonat

Jalur asam arakidonat memiliki tiga sistem enzim yaitu, siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX), dan enzim sitokrom P450 (CYP). Asam arakidonat menghasilkan mediator lipid prostaglandin dan leukotrien, serta merangsang reaksi vaskular dan seluler pada inflamasi akut. Mediator asam arakidonat yang dikenal sebagai *eicosanoid* yang berperan dalam respon imun dan inflamasi diproduksi oleh 2 enzim: siklooksigenase (menghasilkan *prostaglandin*) dan lipoksigenase (menghasilkan leukotrien dan lipoksin). Siklooksigenase-1 (COX-1) berperan pada fungsi fisiologis normal seperti sekresi mukus untuk melindungi mukosa pencernaan dan untuk memelihara fungsi ginjal. Siklooksigenase-2 (COX-2) merupakan enzim yang keberadaannya dipengaruhi adanya rangsangan pada jaringan. Rangsangan tersebut dapat berupa sitokin, lipopolisakarida bakteri, inflamasi atau keadaan patologis lainnya yang mengakibatkan penimbunan sel darah putih, terutama neutrofil dan monosit (Kusumastuti *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2021).

2.1.1.3 Respon Peradangan

Peradangan merupakan respon biologis dari sistem kekebalan tubuh yang dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk patogen, sel-sel yang rusak dan senyawa beracun. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan inflamasi akut dan / atau kronis pada jantung, pankreas, hati, ginjal, paru-paru, otak, persendian, saluran usus dan sistem reproduksi, yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan atau penyakit (Chen *et al.*, 2018).

Adapun respon peradangan pada manusia terbagi kedalam 2 jenis antara lain sebagai berikut:

a) Peradangan Akut

Respon peradangan akut didefinisikan sebagai serangkaian respon jaringan yang dapat terjadi dalam beberapa jam pertama setelah cedera. Respon peradangan sangat hebat dalam beberapa jam atau hari pertama dan kemudian secara bertahap menurun kecuali agen penyebab yang tidak bisa melakukan regenerasi

mengakibatkan proses pemulihan tidak dapat terjadi. Proses fisiologis ini terdiri dari vasodilatasi dan rekrutmen granulosit dan leukosit ke jaringan yang meradang dengan tujuan untuk menghilangkan stimulus dan mengembalikan homeostasis. Namun, jika respon inflamasi akut gagal untuk menghilangkan rangsangan, hal tersebut akan berkembang menjadi peradangan kronis dengan rangsangan yang terus menerus terjadi (Bai *et al.*, 2021; Ward, 2014).

b) Peradangan Kronis

Peradangan kronis didefinisikan sebagai proses di mana peradangan terjadi secara berkelanjutan dengan upaya penyembuhan jaringan terjadi secara bersamaan. Perbaikan biasanya dicapai dengan pertumbuhan ke dalam jaringan granulasi, yang meliputi makrofag, fibroblas, dan pembuluh darah baru. Namun peradangan kronis terjadi akibat kegagalan fase pemulihan peradangan akut, atau dapat terjadi sebagai proses yang berbeda sejak awal karena sifat yang iritannya. Dikarenakan iritan gagal dihilangkan dalam peradangan kronis (baik karena karakteristik bawaannya atau karena respons inang yang tidak efektif) dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, sebagian besar iritan persisten dikenali sebagai antigen asing oleh respon imun. Hal ini dideskripsikan dengan baik pada penyakit seperti tuberkulosis dan hepatitis B, di mana agen pemicu bertahan di inang dan terus menimbulkan respons peradangan kronis. Dalam jangka panjang, peradangan kronis dikaitkan dengan penyakit radang kronis, seperti asma, rheumatoid arthritis, tuberkulosis, hepatitis kronis, tiroiditis, dan multiple sclerosis (Chen *et al.*, 2018; Wakefield & Kumar, 2003).

2.1.2 Senyawa Metabolit Sekunder *Physalis peruviana L.*

Senyawa metabolit sekunder didefinisikan sebagai sumber baru untuk pengembangan obat-obatan, bahan tambahan makanan, dan produk industri lainnya. Senyawa dengan berat molekul rendah dengan berbagai struktur kimia yang memiliki efek, menyebabkan reaksi, atau memicu respon dalam jaringan hidup atau dengan kata lain memiliki aktivitas biologis yang ditemukan pada bagian-bagian tumbuhan (Guaadaoui *et al.*, 2014; Khade *et al.*, 2023). Dikarenakan berat molekulnya yang rendah membuat peranannya terhadap fungsi utama tumbuhan tidak berpengaruh namun memiliki peran penting dalam interaksi antara

tumbuhan dengan lingkungannya. Senyawa metabolit sekunder dapat dianalisis dan ditelusuri pada berbagai bagian tubuh tumbuhan tanpa terkecuali *Physalis peruviana L.* (Delgoda & Murray, 2017).

Adapun senyawa metabolit sekunder terkandung oleh *Physalis peruviana L.* tersaji pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Senyawa Metabolit Sekunder *Physalis peruviana L.*

No.	Nama Senyawa	Jenis Metabolit Sekunder	Bagian Tumbuhan	Referensi
1.	<i>Hesperetin</i>	Flavonoid	Daun	(Ivanova <i>et al.</i> , 2019)
2.	<i>Quercetin</i>	Flavonoid		
3.	<i>Luteolin</i>	Flavonoid		
4.	<i>Kaempferol</i>	Flavonoid		
5.	<i>Caffeic acid</i>	Fenolik		
6.	<i>Naringenin</i>	Flavonoid	Buah	(El-Beltagi <i>et al.</i> , 2019)
7.	<i>Ferulic acid</i>	Fenolik		(Kasali <i>et al.</i> , 2022)
8.	<i>Campesterol</i>	Steroid		(Mier-Giraldo <i>et al.</i> , 2017)
9.	<i>Epicatechin</i>	Flavonoid		(El-Beltagi <i>et al.</i> , 2019)
10.	<i>Apigenin</i>	Flavonoid		(Mazova <i>et al.</i> , 2020)
11.	<i>Peruvianoxide A</i>	Steroid	Batang	(Rosmainar, 2018)
12.	<i>4β-Hydroxywithanolide E</i>	Steroid		(Fang <i>et al.</i> , 2012)
13.	<i>Perulactone B</i>	Steroid		(Kubwabo <i>et al.</i> , 1993)
14.	<i>Physoperuvine</i>	Alkaloid		(Mazova <i>et al.</i> , 2020)
15.	<i>Phyperunolide A</i>	Steroid		(El-Gengaihi <i>et al.</i> , 2013)
16.	<i>Cuscohygrine</i>	Alkaloid	Akar	(Kasali <i>et al.</i> , 2022)
17.	<i>Physalolactone C</i>	Steroid		(Kasali <i>et al.</i> , 2022)
18.	<i>Withaperuvin E</i>	Steroid		(Kubwabo <i>et al.</i> , 1993)
19.	<i>Tigloidine</i>	Alkaloid		(Kubwabo <i>et al.</i> , 1993)
20.	<i>Pseudotropine</i>	Alkaloid		(Kubwabo <i>et al.</i> , 1993)

Berdasarkan pada tabel 2.2 telah terangkum beragam senyawa metabolit sekunder yang diidentifikasi dari berbagai bagian tumbuhan *Physalis peruviana L.* Mengacu pada senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada *Physalis peruviana L.*, senyawa flavonoid merupakan fitokonstituen yang paling banyak ditemukan pada tumbuhan tersebut dibandingkan dengan senyawa metabolit sekunder lainnya. Dan pada penelitian ini, senyawa metabolit sekunder yang akan

digunakan sebagai bahan dari penelitian analisis *in silico* diambil dari bagian daun memiliki potensi bioaktivitas antiinflamasi yang merupakan bagian paling potensial sebagai kandidat obat antiinflamasi.

2.1.3 Mekanisme Kerja Senyawa Metabolit Sekunder *Physalis peruviana L.* Sebagai Obat Antiinflamasi

Adapun mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder *Physalis peruviana L.* sebagai obat antiinflamasi ialah sebagai berikut:

a) Flavonoid

Flavonoid dicirikan sebagai senyawa yang terdiri atas 15 karbon yang diiringi dengan 2 cincin benzena yang diberi label cincin A dan cincin B yang dihubungkan dengan piran heterosiklik yang dinamai cincin C. Flavonoid menurunkan pelepasan metabolit asam arakidonat dan kemokin, sehingga mengurangi edema. Selain itu, flavonoid mengikat zat besi dan menghambat aktivasi sistem komplemen, sehingga menurunkan peradangan. Flavonoid pun mengikat ion transisi, sehingga mengurangi pembentukan ROS (Al-Khayri *et al.*, 2022).

Adapun senyawa flavonoid yang teridentifikasi dari bagian daun dan buah *Physalis peruviana L.* tersaji pada gambar 2.1 merupakan senyawa *Luteolin*, *Quercetin*, *Hesperetin*, *Kaempferol*, *Naringenin*, *Apigenin*, dan *Epicatechin*.



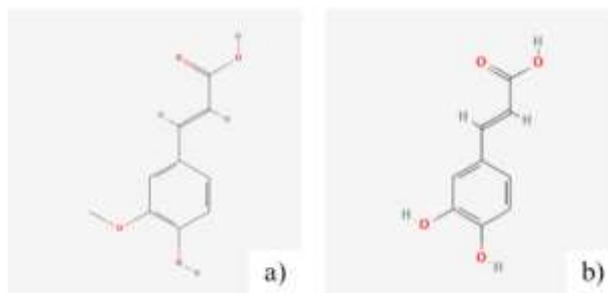
Gambar 2.1 Struktur 2D Senyawa Flavonoid a) *Luteolin*, b) *Quercetin*, c) *Hesperetin*, d) *Kaempferol*, e) *Naringenin*, f) *Apigenin*, dan g) *Epicatechin*

Sumber : (Pubchem, 2023)

Senyawa-senyawa flavonoid (gambar 2.1) seperti *Quercetin* memiliki mekanisme kerja yang dapat meningkatkan produksi IL-10, senyawa antiinflamasi, dengan penghambatan gabungan IL-1 β dan TNF- α . Kaempferol memiliki mekanisme kerja yang dapat menunjukkan penghambatan lipoksigenase, menghambat asam arakidonat, fosfolipase A2, siklooksigenase, dan NOS. Sehingga dapat mengurangi produksi prostaglandin, leukotrien, dan NO, yang merupakan zat inflamasi utama. *Luteolin* memiliki mekanisme kerja yang dapat memberikan efek penghambatan pada sintase NO yang dapat diinduksi, penghambatan NF- κ B, dan penghambatan TNF- α , IL-6. *Hesperetin* memiliki efek penghambatan NO dan menekan aktivitas reaksi COX-1 dan COX-2. *Naringenin* juga menunjukkan mekanisme kerja antiinflamasi dengan mengurangi infiltrasi leukosit dan penghambatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, dan IL-22. Ekstrak *Physalis peruviana L.* telah terbukti menjadi penghambat yang efektif dari generasi NO yang diinduksi LPS dan produksi PGE2, serta enzim proinflamasi (protein sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOS) dan ekspresi COX-2) dalam sel RAW 246.7 (Al-Khayri *et al.*, 2022; Parhiz *et al.*, 2015; Peñaloza *et al.*, 2023).

b) Fenolik

Fenolik tergolong pada senyawa kimia yang telah diindikasikan mengatur kekebalan dengan meregulasi sel kekebalan tubuh, sintesis sitokin proinflamasi, dan ekspresi gen. Polifenol pun menonaktifkan NF- κ B (faktor nuklir kappa-light-chain-enhancer sel B yang diaktifkan) dan memodulasi protein Kinase yang diaktifkan mitogen (MAPk) dan jalur asam arakidonat. Pada manusia, jumlah sel T regulator terlibat dalam toleransi kekebalan dan kontrol autoimun yang ditingkatkan oleh polifenol (Rahman *et al.*, 2022; Yahfoufi *et al.*, 2018).



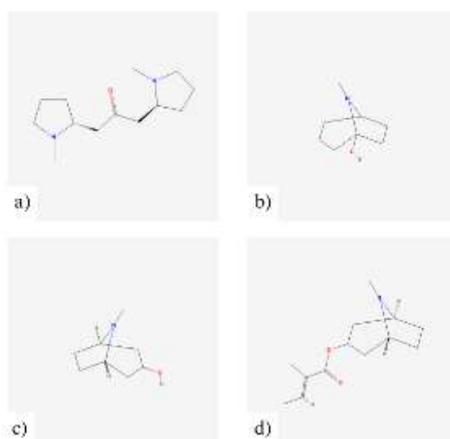
Gambar 2.2 Struktur 2D Senyawa a) *Ferulic acid* dan b) *Caffeic Acid*

Sumber : (Pubchem, 2023)

Adapun *ferulic acid* dan *caffeic acid* sebagai senyawa yang teridentifikasi pada bagian daun dan buah *Physalis peruviana L.* dengan struktur 2 dimensinya tersaji dalam gambar 2.2 merupakan asam hidroksisinamat yang menampilkan kerangka fenil propanoid dengan cincin aromatik 3,4-dihidroksilasi yang terhubung ke gugus asam karboksilat oleh transetilena ether. Senyawa ini memiliki mekanisme kerja yang menghambat fosfolipase A2 (PLA2), siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX) yang menyebabkan penurunan produksi prostaglandin (PG) dan leukotrien (LTs), penghapusan radikal bebas serta mencegah pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) (Cizmarova *et al.*, 2020).

c) Alkaloid

Alkaloid tergolong pada sekelompok senyawa kimia alami yang mengandung sebagian besar atom nitrogen dasar. Senyawa golongan alkaloid menunjukkan efek antiinflamasi dan menekan NF- κ B sinyal dengan menghambat lipopolisakarida (LPS) diinduksi peradangan dalam sel trofoblas (Roy, 2017; Zong & Zhao, 2021).



Gambar 2.3 Struktur 2D Senyawa a) *Cuscohygrine*, b) *Physoperuvine*, c) *Pseudotropine*, dan d) *Tigloidine*

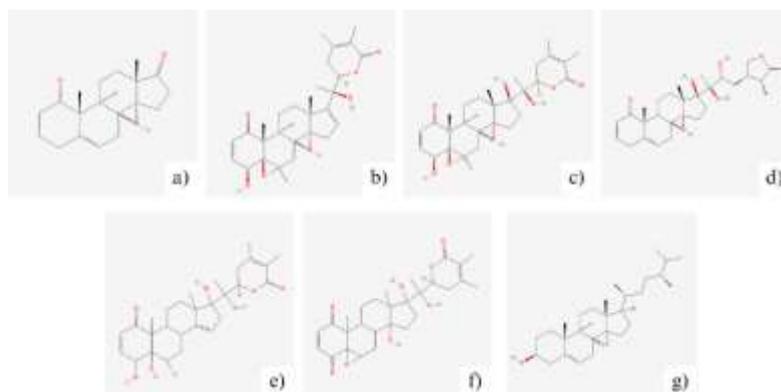
Sumber : (Pubchem, 2023)

Struktur 2 dimensi yang tersaji pada gambar 2.3 merupakan senyawa *Cuscohygrine*, *Physoperuvine*, *Pseudotropine*, dan *Tigloidine* yang mana adalah

senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid yang teridentifikasi dari bagian batang dan akar *Physalis peruviana L.*

d) Steroid

Steroid dapat menghambat enzim fosfolipase sehingga asam arachidonat dan prostaglandin tidak terbentuk dengan cara merintanginya, bebasnya enzim, menstabilkan membran lisosom, menghambat pelepasan mediator-mediator inflamasi dan menghambat migrasi serta infiltrasi leukosit (Astika *et al.*, 2022).



Gambar 2.4 Struktur 2D Senyawa a) *Peruvianoxide*, b) *Phyperunolide A*, c) *4β-Hydroxywithanolide E*, d) *Perulactone B*, e) *Physalolactone C*, f) *Withaperuvine E* dan g) *Campesterol*

Sumber : (Pubchem, 2023)

Struktur 2 dimensi yang tersaji pada gambar 2.4 merupakan senyawa *Peruvianoxide*, *Phyperunolide A*, *4β-Hydroxywithanolide E*, *Perulactone B*, *Physalolactone C*, *Withaperuvine E*, dan *Campesterol* yang mana adalah senyawa metabolit sekunder golongan steroid yang teridentifikasi dari bagian buah, batang dan akar *Physalis peruviana L.*

2.1.4 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode pemisahan komponen-komponen terlarut suatu campuran yang dipisahkan dari komponen yang tidak larut dalam pelarut. Faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi diantaranya: metode ekstraksi, jenis pelarut, ukuran partikel, dan lama ekstraksi. Ekstraksi seringkali diperuntukkan dalam proses pemisahan senyawa metabolit sekunder pada bagian tanaman. Pentingnya memerhatikan jenis senyawa yang diinginkan, kelarutan dan kepolaran

dari pelarut yang digunakan ketika akan dilakukan proses ekstraksi. Dengan tujuan agar senyawa yang diinginkan dapat diekstraksi secara maksimal (Julianti *et al.*, 2019; Sekali *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini metode ekstraksi yang akan digunakan adalah metode ekstraksi maserasi. Metode ekstraksi maserasi yaitu salah satu metode pemisahan senyawa dengan cara perendaman menggunakan pelarut organik pada temperatur tertentu yakni 27 °C. Proses maserasi sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena selain sederhana, murah dan mudah dilakukan, dengan perendaman serbuk simplisia tumbuhan yang mana prosesnya dilakukan tanpa dipanaskan sehingga bahan alam tidak pun terurai dan hanya terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel, sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut. Pemilihan ekstraksi dingin memungkinkan banyak senyawa terekstraksi. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk simplisia dan pelarut yang sesuai ke dalam botol zat gelap yang tertutup rapat yang disimpan pada suhu ruang yakni 27°C. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi pelarut dipisahkan dari sampel melalui proses penyaringan (Fakhruzzy *et al.*, 2020; Mukhtarini, 2014; Puspitasari & Proyogo, 2017).

Efektivitas ekstraksi suatu senyawa sangat tergantung kepada kelarutan senyawa tersebut dalam pelarut, sesuai dengan prinsip *like dissolve like* yaitu suatu senyawa akan terlarut pada pelarut dengan sifat yang sama. Pelarut yang bersifat polar diantaranya adalah etanol, metanol, aseton dan air. Etanol akan digunakan sebagai pelarut pada saat penelitian berlangsung dikarenakan dalam prosesnya mengisolasi komponen yang terekstrak menjadi lebih banyak (Kurniawati, 2019; Verdiana *et al.*, 2018).

2.1.5 Gas Chromatography – Mass Spectroscopy (GC-MS)

Gas Chromatography – Mass Spectroscopy (GC-MS) merupakan teknik kromatografi gas yang digunakan bersama dengan spektrometri massa. Penggunaan Kromatografi gas dilakukan untuk mencari senyawa yang mudah menguap pada kondisi vakum tinggi dan tekanan rendah jika dipanaskan. Sedangkan spektrometri

massa untuk menentukan bobot molekul, rumus molekul, dan menghasilkan molekul bermuatan.

Pencarian senyawa metabolit sekunder dilakukan dengan analisis kromatografi gas dan spektrometri massa dari ekstrak daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) (Hotmian *et al.*, 2021). *Gas Chromatography Mass Spectrophotometry* (GC-MS) merupakan salah satu alat kimia yang banyak digunakan dalam analisis senyawa dalam tanaman obat seperti minyak esensial, asam lemak, hidrokarbon, lipid dan lain-lain. Metode ini sederhana, sensitif dan efektif dalam memisahkan komponen suatu campuran. Selain itu, GC-MS merupakan alat untuk identifikasi senyawa-senyawa metabolit sekunder yang dapat diandalkan (Surahmaida *et al.*, 2019).

2.1.6 *In Silico*

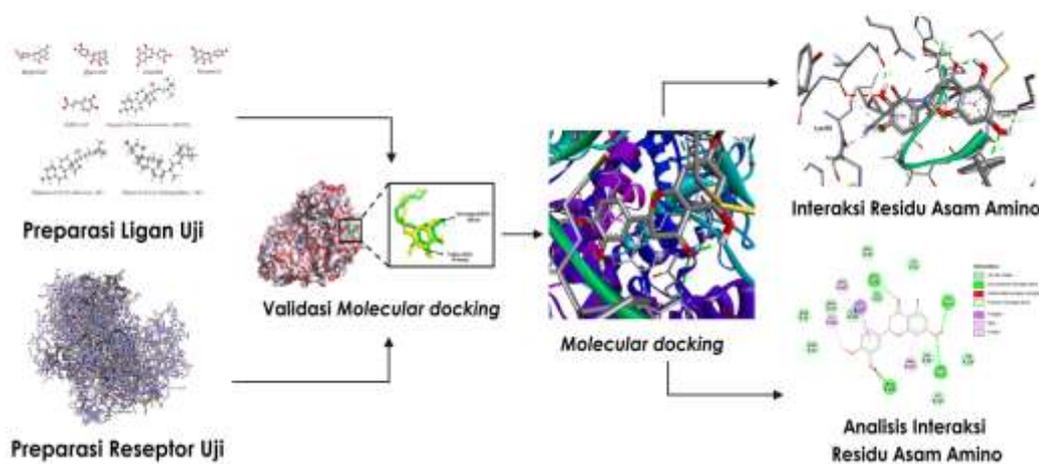
In silico merupakan salah satu metode yang digunakan untuk mengekspresikan atau memodelkan suatu penelitian melalui biologi komputasi dengan menggunakan perangkat lunak yang sesuai. *In silico* lebih dipilih dibanding dengan uji analisis secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memprediksi, memberi hipotesis, dan penemuan baru dalam suatu pengobatan terkait aktivitas suatu senyawa atau ligan (Warnasih *et al.*, 2023).

Teknik yang digunakan adalah dengan penambatan molekuler atau *molecular docking*. *Molecular docking* adalah teknik biologi komputasi yang diperuntukkan dalam memprediksi suatu interaksi antara dua molekul yang ditambatkan sehingga menghasilkan model yang berikatan (Dian Wulan Dari *et al.*, 2022). Protokol berbasis *docking* adalah teknik *in silico* yang terkenal untuk desain inhibitor polifarmakologis untuk memberikan interpretasi yang tepat dari jalur kimia yang mendasarinya, teknik komputasi sebagian besar telah digunakan untuk memperkirakan aktivitas suatu senyawa yang mengikat daerah reseptor (Coumar, 2021; Nur *et al.*, 2022; Williams, 2013).

Perkiraan gambaran aktivitas suatu senyawa yang mengikat daerah reseptor dapat dideskripsikan melalui proses *molecular docking* tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu yang kemudian dapat memangkas waktu, energi, dan biaya yang banyak. Dalam proses *molecular docking* dapat dilakukan

menggunakan perangkat lunak seperti *PyRx*, *BIOVIA Discovery Studio 2021*, *PyMOL*, *AutoDock Tools*, dan perangkat lunak lainnya.

Adapun parameter dari *molecular docking* yaitu energi ikatan (*binding affinity*) dan RMSD. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor semakin rendah. Sehingga senyawa tersebut berpotensi lebih baik dalam berinteraksi dan membentuk ikatan yang kuat dengan protein target. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang digunakan untuk melihat jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* (ligan alami) dengan protein setelah dilakukan *docking* terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya. Metode *docking* dengan nilai $\text{RMSD} \leq 2.0 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa metode *docking* tersebut valid. Nilai $\text{RMSD} < 2.0 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa semakin kecil kesalahan dari perhitungan, sehingga dapat dikatakan lebih akurat perhitungannya. Namun jika nilai $\text{RMSD} > 2.0 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar sehingga hasil interaksi ligan dan reseptor secara *in silico* tidak dapat digunakan sebagai acuan (Fransiska *et al.*, 2023; Masula *et al.*, 2018). Sehingga gambaran umum prosedur pelaksanaan *molecular docking* tersaji pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Gambaran Umum Prosedur Pelaksanaan *Molecular Docking*

Sumber: Dokumentasi Pribadi, 2023

2.1.6.1 Hukum Lipinski Rule of Five

Efek samping obat adalah salah satu perhatian utama dalam penelitian farmasi dan pengembangan obat, karena dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan dan penghapusan obat dari pasar. Efek samping obat sangat berkaitan erat dengan sifat fisikokimia obat. Perbedaan sifat fisikokimia obat dapat mengatur mekanisme penyerapan obat, distribusi, khasiat, metabolisme dan ekskresi (ADME) senyawa ketika berada di dalam tubuh. Molekul obat yang ideal akan mematuhi pedoman sifat fisikokimia dan farmakokinetik dari *Lipinski rule of five*. Ini dilakukan guna memprediksi kemiripan obat dari senyawa kimia dengan aktivitas biologis tertentu yang dirancang untuk suatu senyawa metabolit sekunder ketika melintasi membran sel tubuh. Jika dua atau lebih syarat tersebut tidak dipenuhi maka dapat dikatakan bahwa kemungkinan yang besar senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki aktivitas oral dan bioavailabilitas yang rendah sebagai kandidat obat (Chagas *et al.*, 2018; Praceka *et al.*, 2022).

Sehingga dalam penggunaan senyawa metabolit sekunder diperlukan penyesuaian terhadap beberapa kriteria antara lain sebagai berikut:

- 1) Massa molekul kurang dari 500 Dalton,
- 2) Lipofilik tinggi (dinyatakan sebagai LogP kurang dari 5),
- 3) Memiliki kurang dari 5 donor ikatan hidrogen,
- 4) Memiliki kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen,
- 5) Refraktivitas molar antara 40-130 (Lipinski *et al.*, 2001; Yusuf *et al.*, 2018).

2.1.6.2 Uji Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder *Physalis peruviana L.*

Uji toksisitas perlu dilakukan untuk mengetahui takaran efek toksik suatu senyawa yang mempunyai aktivitas biologi. Toksisitas suatu senyawa dapat ditentukan dengan menggunakan uji *ames toxicity*, uji *skin sensitization*, maupun uji *hepatotoxicity*. Uji *ames toxicity* merupakan suatu metode untuk memperkirakan potensi mutagenik suatu senyawa dengan memakai bakteri. Uji *skin sensitization* (sensitivitas kulit) adalah suatu metode untuk memperkirakan apakah suatu senyawa mengiritasi kulit (Gilmour *et al.*, 2018). Uji *hepatotoxicity* adalah suatu metode untuk memperkirakan toksisitas suatu senyawa terhadap hepar. Untuk memprediksi toksisitas (LD₅₀) per oral pada rodent dan klasifikasi toksisitas

senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) digunakan web server pkCSM dan Protox-II (Dian Wulan Dari *et al.*, 2022; Kesuma *et al.*, 2018).

2.1.6.3 Ligan

Ligan ialah molekul kecil yang akan dipasangkan dengan makromolekul atau senyawa yang akan terikat dengan reseptor pada *binding pocket*. Istilah "terikat" mengacu pada ligan yang terkandung dalam kantong pengikat yang terdefinisi dengan baik dan jelas dan tipe ligan yang digunakan tergantung pada tujuan yang ingin dicapai (Khariz, 2016; Sotriffer, 2016).

Ligan yang akan digunakan sebagai senyawa uji pada penelitian ini ialah senyawa flavonoid dan fenolik yang merupakan senyawa metabolit sekunder yang diidentifikasi dari bagian daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) yang tersaji pada tabel 2.3.

Tabel 2.3 Senyawa Ligan yang Digunakan

No	Nama Senyawa	Jenis
1.	<i>Hesperetin</i>	Ligan Uji
2.	<i>Quercetin</i>	Ligan Uji
3.	<i>Luteolin</i>	Ligan Uji
4.	<i>Kaempferol</i>	Ligan Uji
5.	<i>Caffeic acid</i>	Ligan Uji

2.1.6.4 Protein Reseptor

Reseptor adalah protein yang berikatan dengan molekul tertentu. Molekul yang diikatnya dikenal sebagai *ligand*. Reseptor tersebut merupakan sisi aktif kerja obat yang berperan pada efek farmakologi yang dapat mengikat molekul ligan tertentu, ketika ligan berikatan dengan reseptornya maka reseptor dapat mengubah konformasi serta mentransmisikan sinyal ke dalam sel (Hardjono, 2013; Thahara *et al.*, 2022). Rancangan obat berbasis ligan jika telah diketahui struktur molekul aktif beserta reseptornya (*ligand based drug design*) yang biasa disebut rancangan obat secara tidak langsung. Selain itu, terdapat rancangan obat berbasis struktur jika belum diketahui struktur molekul aktifnya dan telah didapatkan reseptor target yang diinginkan (*structure based drug design*) yang biasa disebut rancangan obat secara langsung (Sharma *et al.*, 2021). Analisis protein target dilakukan dengan melihat profil protein menggunakan perangkat *online* PDBSum

(<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/>). Hasil analisis protein yang digunakan untuk melihat bahwa protein yang digunakan baik adalah plot Ramachandran. Untuk dilihat nilai Ramachandran pada protein tersebut, Plot ramachandran adalah visualisasi dari sebuah fungsi, caranya yaitu dengan melihat plot residu non glisin yang terletak pada wilayah sudut dihedral yang dilarang (*disallowed regions*). Suatu struktur protein dinyatakan baik jika jumlah plot residu yang terdapat pada *disallowed regions* kurang dari 0,8% (Ruswanto *et al.*, 2018).

2.1.6.5 Interaksi Ligan-Reseptor

Analisis *in silico* akan memprediksi interaksi antara ligan dan protein reseptor melalui pendekatan pemodelan *molecular docking* sesuai dengan target pencapaian yang diinginkan. Adapun interaksi yang akan ditemukan dari hasil analisis melalui pendekatan pemodelan *molecular docking* senyawa metabolit sekunder pada *Physalis peruviana L.* antara lain sebagai berikut:

1) Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif seperti flour (F), nitrogen (N), oksigen (O). Terbentuknya ikatan hidrogen pada interaksi antara reseptor dan ligan akan berkontribusi pada stabilitas struktur kompleks, jumlah ikatan hidrogen yang semakin banyak akan menyebabkan struktur yang terbentuk di antara reseptor dan ligan akan semakin kompleks (Arwansyah *et al.*, 2014; Warnasih *et al.*, 2023).

2) Interaksi Van Der Walls

Interaksi Van der Waals adalah ikatan yang terbentuk saat dua atom dalam keadaan dekat satu sama lain dan membentuk gaya tarik lemah nonspesifik. Interaksi ini hanya terbentuk ketika atom-atom berjarak sangat dekat (Ekawasti *et al.*, 2021).

3) Interaksi Hidrofobik

Ikatan hidrofobik merupakan ikatan lemah namun masih lebih kuat dibanding interaksi Van der Waals. Interaksi hidrofobik adalah interaksi antara molekul nonpolar yang tidak mampu membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air (Ekawasti *et al.*, 2021).

2.1.7 Tumbuhan Ciplukan (*Physalis peruviana L.*)

2.1.7.1 Definisi dan Klasifikasi Ciplukan (*Physalis peruviana L.*)

Tumbuhan ini tersebar luas di seluruh dunia baik daerah tropis maupun subtropis seperti Afrika, Asia, Mexico, Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Di Indonesia, seperti di Jawa, tanaman ini tumbuh secara liar di kebun, tegalan, tepi jalan, kebun, semak, dan tepi hutan. Tanaman ini termasuk tanaman semak/perdu sehingga dapat mengganggu lahan. *Physalis peruviana L.* memiliki ciri-ciri tanaman herba perennial yang tumbuh baik di daerah sub-tropis dan dapat tumbuh hingga 1,8 m. Suhu optimum untuk pertumbuhan *Physalis peruviana L.* ada pada titik 18°C, sedangkan suhu tinggi dapat mempengaruhi waktu berbunga dan berbuah. *Physalis peruviana L.* tumbuh subur di tanah yang sedikit asam nilai pH yang baik antara 5,5 dan 7,3 dengan kandungan bahan organik yang baik dan curah hujan antara 1000 dan 2000 mm (Rosmainar, 2018; Silalahi, 2018).

Physalis peruviana L. yang (gambar 2.6) memiliki sistem akar bercabang yang dalamnya 10 hingga 15 cm dan berserat, dengan panjang akar primer antara 50 dan 80 cm. Batang utama *P. peruviana* berwarna hijau dengan daunnya yang berbentuk hati, panjang 5-15 cm dan lebar 4-10 cm. Bunganya hermafrodit, berbentuk lonceng dan bertangkai, berdiameter sekitar 15-20 mm, dengan mahkota 5 lobus dan kuning dengan bintik-bintik ungu-coklat di dalamnya. Buahnya berry bulat telur, dengan diameter antara 1,25 hingga 2,50 cm dan berat antara 4 dan 10 g, mengandung sekitar 100 hingga 300 biji kecil. Buah matang berwarna kuning cerah hingga oranye, mengkilap, dengan tekstur lembut dan berair, kaya rasa (manis dan asam, dengan sedikit jeruk) (Dwi Yamika *et al.*, 2019; Mazova *et al.*, 2020; Yıldız *et al.*, 2015).



Gambar 2.6 Ciplukan (*Physalis peruviana L.*)

Sumber: Dokumentasi Pribadi, 2023

Adapun sistem klasifikasi ciplukan (*Physalis peruviana L.*) menurut APG IV yang diperoleh dari perangkat *online* GBIF (*Global Biodiversity Information Facility*) ialah sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Solanales
Suku	: Solanaceae
Marga	: <i>Physalis L.</i>
Jenis	: <i>Physalis peruviana L.</i>

2.1.7.2 Pemanfaatan Ciplukan (*Physalis peruviana L.*)

Ciplukan (*Physalis peruviana L.*) diindikasikan untuk mengobati berbagai penyakit, terutama pada manusia yang dimanfaatkan sebagai anti hiperglikemik, antibakteri, antivirus, imunostimulan dan immunosupresan (imunomodulator), antiinflamasi, antioksidan, analgesik, dan sitotoksik. *Physalis peruviana L.* paling banyak digunakan untuk mengobati penyakit dan gangguan saluran pencernaan (25,33%), penyakit radang, malaria, gigitan ular, infeksi jamur, infeksi bakteri, dan cacar (17,33%), diikuti oleh saluran kelamin dan payudara wanita (13,33%), kulit (9,33%), hati dan saluran empedu (8,01%), mata dan telinga (8,01%), sistem kekebalan tubuh (5,33%), sistem endokrin (5,33%), sistem pernapasan (2,67%),

dan gangguan metabolisme (2,67%). Adapun bagian yang digunakan menunjukkan bahwa daun adalah bagian yang paling banyak digunakan (49,28%) diikuti oleh buah-buahan (14,49%), seluruh tanaman (11,59%), akar (7,5%), batang (4,35%), bagian udara, dan biji (2,90%). Namun, umbi, bunga, buah matang, dan ranting dikutip sekali (1,45%). Rebusan sering ditemukan sebagai formulasi obat herbal yang efektif karena mudah disiapkan dengan mencampur obat dengan air mendidih. Ramuan itu digunakan di hampir 31,58% dari semua kasus. Namun, mode persiapan lain telah ditemukan termasuk jus (14,04%), maserasi (8,77%), infus (7,02%), ekstraksi, dan bahan baku (3,51%) (Devitria, 2020; Kasali *et al.*, 2021).

Adapun pemanfaatan *Physalis peruviana L.* sebagai obat tradisional tersaji dalam tabel 2.4.

Tabel 2.4 Penggunaan *Physalis peruviana L.* Sebagai Obat Tradisional

No.	Bagian Tumbuhan	Potensi Pemanfaatan	Cara Pengolahan	Referensi
1.	Daun	Kanker, leukemia, hepatitis, rematik, asma	Direbus	(Habibah, 2021; Park <i>et al.</i> , 2019; Wu <i>et al.</i> , 2009)
2.	Akar	Rematik	Direbus	(Habibah, 2021)
3.	Batang	Maag	Direbus	
4.	Buah	Diabetes melitus, cacar	Dikonsumsi langsung	(Silalahi & Nisyawati, 2018), (Oktavia <i>et al.</i> , 2017)

Berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada masyarakat Desa Wanasuka Kecamatan Pangalengan Kabupaten Bandung mengenai pemanfaatan ciplukan (*Physalis peruviana L.*) digunakan sebagai obat. Maka pada penelitian ini, analisis *in silico* yang akan dilakukan hanya terkait penggunaannya sebagai obat tradisional pada penyakit peradangan seperti rematik, dan asma.

2.1.8 Sumber Belajar Biologi

Ketersediaan sumber belajar biologi berupa buku yang cenderung kurang menarik bahkan menimbulkan rasa bosan hingga rasa malas ketika hendak membaca perlu diciptakan sebuah solusi agar terciptanya peningkatan dalam

kemampuan literasi dan keterampilan mahasiswa selaku calon guru biologi maupun masyarakat maka inovasi pengembangan sumber belajar biologi yakni *booklet* yang dianggap sebagai buku kecil yang hanya terdiri kurang lebih 100 halaman termasuk sampul memiliki kegunaan untuk sumber belajar yang diciptakan dengan tujuan menarik minat dan perhatian mahasiswa, guru biologi maupun masyarakat (Dewi *et al.*, 2020; Fitriasih *et al.*, 2019).

Kelebihan dalam penggunaan *booklet* sebagai sumber belajar biologi antara lain sebagai media informasi yang relatif ringkas, jelas, sederhana, beragam warna dan gambar yang ditampilkan, ukurannya yang tidak terlalu memakan tempat akibatnya mampu digunakan di dalam dan luar ruangan kelas sehingga memberikan kemudahan yang terkesan lebih fleksibel, mudah dipahami yang akhirnya dapat mengunggah rasa ingin tahu (Apriyeni & Gusti, 2021; Intika, 2018).

Booklet sebagai media sumber belajar yang dapat dijadikan salah satu alternatif untuk melengkapi pemahaman dalam mata kuliah bioinformatika pada pembelajaran biologi komputasi secara *in silico* berisikan sebagai berikut:

- a) Pemanfaatan *Physalis peruviana L.* sebagai obat tradisional
- b) Database senyawa metabolit sekunder daun *Physalis peruviana L.* dan prediksi senyawa metabolit sekunder sebagai ligan uji
- c) Database protein reseptor berdasarkan ligan uji dan prediksi protein reseptor terkait inflamasi
- d) Proses pelaksanaan *molecular docking*
- e) Mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder sebagai obat antiinflamasi

Sehingga menjadikan sebuah data dalam menyebarluaskan fakta ilmiah bahwa ciplukan (*Phyalis peruviana L.*) dapat digunakan untuk obat antiinflamasi ataupun masyarakat dapat menjadikan *booklet* tersebut untuk media informasi ilmiah terkait pemanfaatan ciplukan (*Phyalis peruviana L.*) yang telah digunakan sebagai obat tradisional.

2.2 Hasil Penelitian yang Relevan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Habibah *et, al* (2021) menjelaskan bahwa pendataan tumbuhan obat yang dimanfaatkan oleh masyarakat setempat yang mana terdiri dari 70 spesies tumbuhan yang tergolong kedalam 38

famili. Pemanfaatan tumbuhan oleh masyarakat tersebut diolah dengan cara ditumbuk, dibakar, diseduh, diremas, dimasak, dikukus, direbus, dan dikonsumsi secara langsung.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan, Ihsan (2018) menjelaskan bahwa hasil prediksi secara *in silico* yang menunjukkan bahwa kuersetin mampu menghambat beberapa protein kanker dapat digunakan sebagai acuan dasar dalam penelitian yang dapat dilakukan secara *in vitro*. ERK2 dan PDK1 ditemukan dengan ekspresi yang tinggi pada beberapa jenis kanker, hal ini menunjukkan kuersetin diperkirakan mampu menghambat beberapa jenis kanker tersebut.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dewi, Puri (2017) menjelaskan bahwa hasil kandungan senyawa yang terdapat dalam bagian daun tumbuhan ciplukan (*Physalis angulata*) adalah dua senyawa flavonoid yaitu quercetin-3-O-rutinoside dan 3-O-metilquercetin-O-rutinoside, tiga senyawa physalin yaitu physalin D, G, dan F yang diperoleh dari hasil analisis HP-LC dan UPLC-MS

2.3 Kerangka Konseptual

Peranan pengetahuan yang ada pada masyarakat memberikan informasi tentang tumbuhan obat dalam mengobati beragam penyakit, serta penelusuran adanya hubungan antara komponen senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas biologi sebagai upaya penyembuhan penyakit. Inflamasi merupakan reaksi tubuh terhadap zat asing. Sel-sel kekebalan tubuh mengenali berbagai zat asing seperti virus, bakteri, parasit, zat antigenik, atau bahan kimia dengan menggunakan banyak reseptor sel.

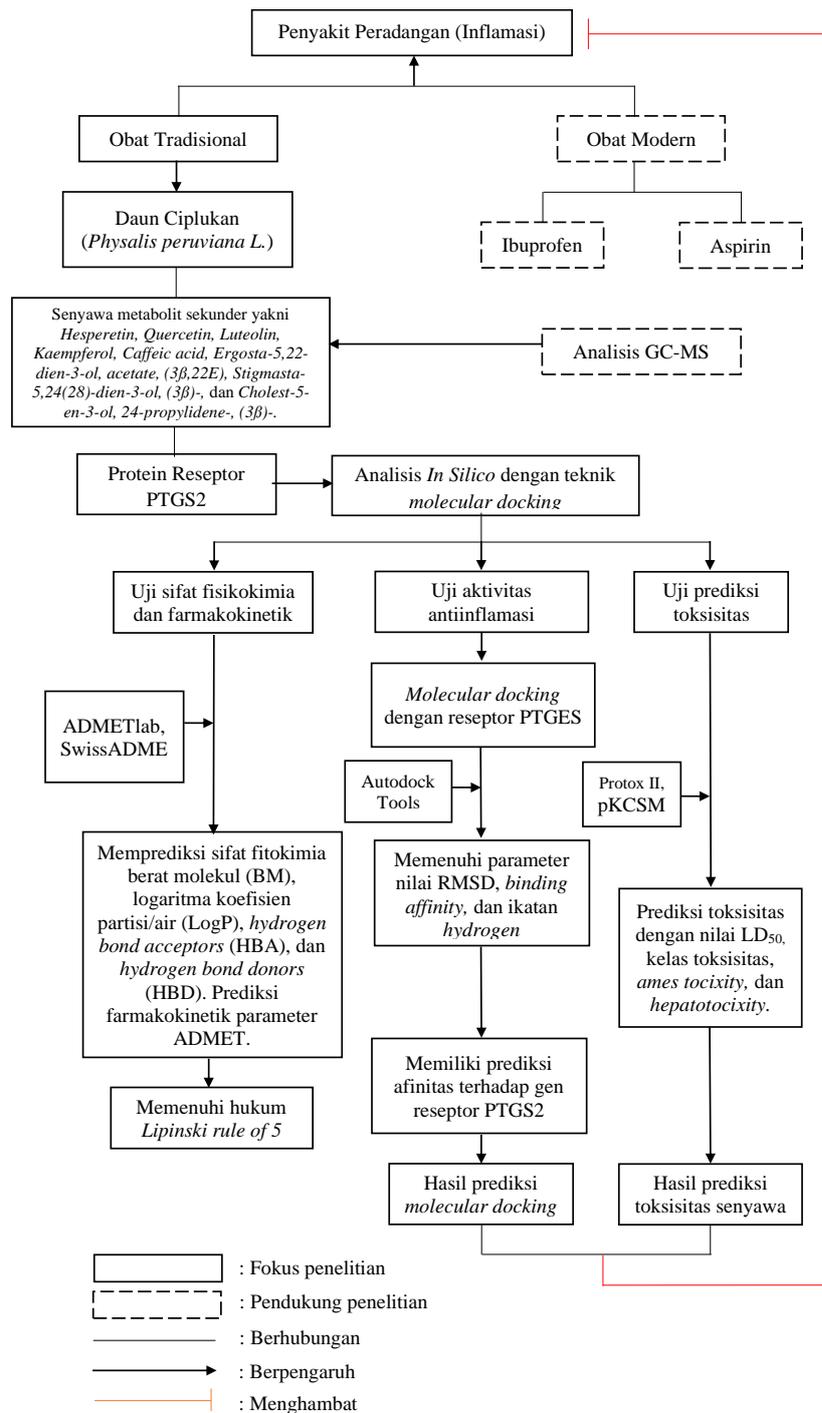
Obat modern seperti *Ibuprofen* dan *Aspirin* dianggap sebagai obat yang dengan cepat memberikan efek langsung pada gejala-gejala inflamasi namun menimbulkan efek samping yang tidak menguntungkan bagi tubuh jika dikonsumsi dalam kurun waktu yang lama. Sedangkan obat tradisional yang merupakan pilihan terapi alternatif untuk mencegah pembentukan radikal bebas dan mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan dengan keuntungan yang mudah didapat, hemat biaya dan tingkat toksisitas pada tubuh dapat diminimalkan.

Ciplukan (*Physalis peruviana L.*) merupakan salah satu tumbuhan *Solanaceae* yang sudah dimanfaatkan keberadaannya oleh masyarakat Desa Wanasuka Kecamatan Pangalengan Kabupaten Bandung sebagai obat tradisional untuk mengobati beragam penyakit yang diperoleh dari bagian daun, akar, batang, ataupun buahnya. Berdasarkan beragam literatur yang bagian tubuh ciplukan (*Physalis peruviana L.*) bahwa daun dianggap sebagai bagian yang paling potensial sebagai obat antiinflamasi dikarenakan kandungan senyawa metabolit sekundernya yang relatif lebih banyak memiliki aktivitas biologis dalam mengatasi inflamasi dibandingkan bagian lainnya.

Sehingga diperlukan analisis *in silico* yang dikemudian dideskripsikan berdasarkan pada interaksi antara senyawa metabolit sekunder yang ada pada daun *Physalis peruviana L.* dengan reseptor PTGS2 selaku reseptor inflamasi. Serta tingkatan toksisitas yang terdapat senyawa metabolit sekunder untuk memastikan kebenaran khasiatnya sebagai obat antiinflamasi yang mengobati penyakit peradangan dengan menghambat enzim inflamasi sehingga asam arachidonat, prostaglandin, migrasi serta infiltrasi leukosit tidak terbentuk, proses peradangan dan terjadinya menurunkan aktivitas sitokin, kemokin, dan enzim inflamasi dengan melihat *druglikeness* berdasarkan *Lipinski Rule of 5*, ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*) dari metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) menggunakan perangkat *online* SwissADME dan ADMETlab, serta analisis toksisitasnya menggunakan perangkat *online* Proto-II dan pKCSM.

Hasil akhir dari penelitian akan didokumentasikan menjadi sumber belajar biologi berupa booklet yang direalisasikan dalam bentuk *flipbook* yang diintegrasikan menggunakan perangkat *online* FLIPHTML5 dengan pembahasan mengenai fakta ilmiah daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) sebagai obat antiinflamasi yang dimanfaatkan oleh masyarakat Desa Wanasuka Kecamatan Pangalengan Kabupaten Bandung dan juga sebagai upaya meningkatkan kemampuan *computational thinking* bagi mahasiswa calon guru biologi maupun guru biologi sebagai kebutuhan ilmu biologi pada era digital di abad 21 ini.

Adapun kerangka konseptual (gambar 2.7) dari penelitian yang dilaksanakan sebagai berikut:



Gambar 2.7 Bagan Kerangka Konseptual

2.4 Pertanyaan Penelitian

Adapun pertanyaan penelitian terkait penelitian yang akan dilaksanakan antara lain:

- a) Apakah senyawa metabolit sekunder pada daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) memiliki potensi aktivitas biologis untuk menghambat inflamasi pada tubuh manusia?
- b) Apakah senyawa metabolit sekunder pada daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) yang digunakan memenuhi kriteria kemiripan obat berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*?
- c) Bagaimana afinitas pengikatan dan interaksi molekuler antara senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) dengan reseptor PTGS2 sebagai antiinflamasi?
- d) Bagaimana visualisasi hasil penambatan molekuler antara senyawa metabolit sekunder daun ciplukan (*Physalis peruviana L.*) dengan reseptor PTGS2 sebagai antiinflamasi?
- e) Bagaimana implikasi penerapan hasil analisis *in silico* senyawa metabolit sekunder *Physalis peruviana L.* terhadap pendidikan?