

Penelusuran Senyawa Bioaktif Daun Sampare Muda (*Glochidion sp var. Biak*) sebagai Kandidat Obat Antimalaria Melalui Studi In Silico

Natanael Pardede^{1*}, Hostalige Hutasoit², Risma Uli Situngkir³

^{1,2,3}Teknologi Pertanian, Universitas Papua

*Email: naeln6396@gmail.com

Abstrak

Penelusuran senyawa bioaktif daun sampare muda (*Glochidion Sp Var. Biak*) sebagai kandidat obat antimalaria melalui studi *in silico*. Negara Indonesia terutama di daerah tropis malaria masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang signifikan. Pengobatan yang digunakan untuk mengatasi malaria adalah klorokuin. Namun, masalah resistensi *Plasmodium* menghalangi penggunaan klorokuin, yang merupakan masalah serius karena dapat menyebabkan kegagalan pengobatan atau bahkan kematian ketika tidak ada alternatif yang tersedia. Pengobatan secara tradisional menggunakan obat herbal telah diterima secara luas di negara maju dan berkembang di dunia internasional. Beberapa riset telah dilakukan untuk mendapatkan senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman tertentu diantaranya adalah tumbuhan daun sampare muda. Secara etnofarmasi tumbuhan obat tradisional daun sampare muda sudah lama dimanfaatkan oleh masyarakat lokal Biak. Metode *in silico* salah satunya penambatan molekul (*molecular docking*) dapat digunakan untuk membantu menemukan senyawa-senyawa yang kemungkinan besar berpotensi sebagai obat herbal, dengan membutuhkan waktu yang relatif singkat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memvisualisasikan senyawa-senyawa aktif yang terdapat pada tumbuhan daun sampare muda dan memahami mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut terhadap protein malaria melalui studi *in silico*. Hasil dari pengujian senyawa daun sampare muda dapat dibandingkan dengan senyawa klorokuin. Senyawa aktif yang terkandung dalam daun sampare muda alami, seperti alkaloid karpain, caricaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, politenol, dan quinon, telah ditemukan memiliki aktivitas sebagai antimalaria. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat didalam daun sampare muda terbukti dapat memberikan efek kesehatan sebagaimana yang sudah dipercayai oleh masyarakat Biak. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa daun sampare muda memiliki potensi dan tingkat efektivitas sebagai obat antimalaria.

Kata kunci: Antimalaria, Daun sampare, Docking, In silico, Obat tradisional

Abstract

Exploration of bioactive compounds of young sampare leaves (Glochidion Sp Var. Biak) as antimalarial drug candidates through in silico studies. Country of Indonesia, especially in tropical areas, malaria is still one of the significant public health problems. The treatment used to overcome malaria is chloroquine. However, the problem of Plasmodium resistance hinders the use of chloroquine, which is a serious problem because it can cause treatment failure or even death when there is no alternative available. Traditional treatment using herbal medicine has been widely accepted in developed and developing countries internationally. Some research has been done to obtain chemical compounds contained in certain plants including young sampare leaves. Ethnopharmacologically, young sampare leaf traditional medicinal plants have long been utilized by the local Biak community. In silico methods, one of which is molecular docking, can be used to help find compounds that are likely to have potential as herbal medicines, by requiring a relatively short time. The purpose of this study is to visualize the active compounds contained in young sampare leaf plants and understand the mechanism of action of these compounds against malaria proteins through in silico studies. The results of testing young sampare leaf compounds can be compared with Chloroquine compounds. Active compounds contained in natural young sampare leaves, such as carpain alkaloids, caricaksantin, violaxantin, papain, saponins, flavonoids, politenols, and quinones, have been found to have activity as antimalarials. Based on the results of the study, it can be concluded that the bioactive compounds contained in young sampare leaves are proven to be able to provide health effects as already believed by the Biak community. This study shows that young sampare leaf compounds have the potential and effectiveness as antimalarial drugs.

Keywords: Antimalarial, Docking, In silico, Sampare leaf, Traditional medicine

PENDAHULUAN

Negara Indonesia terutama di daerah tropis penyakit malaria masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang signifikan (Kemenkes, 2019). Di Indonesia, masih ada 152 kabupaten/kota yang dianggap rendah, 23 kabupaten/kota yang dianggap tinggi, dan 21 kabupaten/kota yang dianggap sedang. Ini menunjukkan bahwa Indonesia masih terpapar malaria. Pada tahun 2020, Provinsi Papua, yang terdiri dari 27 kabupaten/kota, mencatat 216.380 kasus malaria, atau 86% dari total kasus malaria di Indonesia (Kemenkes, 2020). Malaria adalah penyakit vektor yang ditularkan oleh protozoa. Menurut data WHO, ada 300 hingga 500 juta kasus malaria setiap tahun dan lebih dari 1 juta kematian (Liwani, 2015). Menurut informasi dari Organisasi Kesehatan Dunia (2010), malaria dapat menyebabkan anemia dan mengurangi produktivitas kerja, bahkan dapat menyebabkan kematian pada kelompok yang sangat rentan terhadap penyakit tersebut, seperti bayi, balita, dan ibu hamil. Selama lima tahun terakhir, malaria telah menjadi penyebab utama kematian anak di seluruh dunia. Malaria falciparum menyebabkan lebih dari 200 ribu kematian anak di Afrika, sedangkan malaria vivax menyebabkan anemia dan kematian anak di Asia dan Oceania (Ashley & Jeanne, 2020).

Pada umumnya pengobatan yang digunakan untuk mengatasi malaria adalah klorokuin. Namun, masalah resistensi Plasmodium menghalangi penggunaan klorokuin, yang merupakan masalah serius karena dapat menyebabkan kegagalan pengobatan atau bahkan kematian ketika tidak ada alternatif yang tersedia. Pengobatan secara tradisional menggunakan obat herbal telah diterima secara luas di negara maju dan berkembang di dunia internasional (Jumiarni & Komalasari, 2017). Salah satu cara untuk menemukan obat herbal yang baru adalah dengan cara mencari senyawa bioaktif yang dapat dijadikan sebagai obat herbal baru yang relatif lebih aman dan murah melalui kegiatan eksplorasi senyawa bioaktif dari bahan alam. Beberapa riset telah dilakukan untuk mendapatkan senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman tertentu diantaranya adalah tumbuhan daun sampare muda. Menurut hasil analisis fitokimia simplisia dan ekstrak daun sampare muda, senyawa golongan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan kuinon ditemukan, tetapi tidak ditemukan senyawa triterpenoid atau steroid. Flavonoid dan quinon adalah senyawa bioaktif yang berfungsi secara aktif untuk menghambat atau membunuh Plasmodium (Oktalia dkk., 2017).

Sebagian masyarakat di Provinsi Papua juga sering menggunakan tumbuhan daun sampare muda sebagai obat. Di pulau kecil di Teluk Cendrawasih, Kabupaten Biak, orang-

orang telah menggunakan tumbuhan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit. Masyarakat lokal secara tradisional menggunakan daun sampare muda, tumbuhan dari famili Euphorbiaceae, sebagai obat untuk penyakit malaria. Sampare adalah salah satu tumbuhan endemis di Provinsi Papua. Pendekatan pengobatan secara tradisional dalam penemuan obat herbal baru memakan waktu yang cukup lama, kurang efisien dan memerlukan biaya yang sangat tinggi (Tripathi & Misra, 2017). Metode *in silico* salah satunya penambatan molekul (*molecular docking*) dapat digunakan untuk membantu menemukan senyawa-senyawa yang kemungkinan besar berpotensi sebagai obat herbal, dengan membutuhkan waktu yang relatif singkat (Zukrullah dkk., 2012).

Oleh karena itu perlu dilakukan analisis teknik *in silico*, yang aktivitas utamanya menggunakan aplikasi komputer. Aplikasi komputer memungkinkan senyawa aktif untuk mengkaji interaksi dengan reseptor dalam dua dimensi dan tiga dimensi, serta memprediksi aktivitas senyawa aktif dan menampilkan berbagai senyawa dalam berbagai bentuk (Istyanto, 2015). Proses pencarian ligan menunjukkan aktivitas biokomputasi, yang menghasilkan kecocokan prediksi bentuk ikatan dan kesesuaian lokasi ikatan. Seleksi senyawa membutuhkan banyak dana, energi, dan sumber daya manusia, serta waktu yang lama (Yanuar dkk., 2011), tetapi dengan perkembangan teknologi biokomputasi, tantangan ini dapat diatasi. Penelitian ini diharapkan dapat mengangkat potensi penggunaan daun sampare muda sebagai bahan alternatif pada proses penanganan penyakit malaria untuk menggantikan penggunaan obat kimia seperti kloroquin dan obat kimia lainnya.

METODE

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Komputer, Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Papua, Manokwari. Penelitian ini direncanakan akan berlangsung mulai dari Maret – Mei 2024. Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah data senyawa bioaktif Daun Sampare Muda (Biak Papua) yang diperoleh dari penelitian (Rumbrapuk, 2024). Alat yang akan digunakan pada penelitian ini adalah berupa satu buah komputer\laptop dengan spesifikasi (intel ® Core TM i3), buku tulis, alat tulis dan handphone (Infinix Note 30). Adapun beberapa situs dan perangkat lunak yang digunakan selama proses studi *in silico* ini antara lain: 1).Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mengunduh struktur senyawa uji dan senyawa pembanding, 2).RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) alat untuk eksplorasi, visualisasi, dan analisis struktur 3D Protein, 3).PyMOL merupakan open-source software yang dapat melakukan visualisasi struktur molekuler secara 3-D, 4).PyRx

(<https://pyrx.sourceforge.io/>) adalah software rigid docking yang banyak digunakan untuk virtual screening untuk penemuan obat., 5). Aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 untuk preparasi ligan dan reseptor serta untuk visualisasi hasil penambatan molekuler dan 6). PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) untuk mengetahui prediksi ADMET dan Toksisitas senyawa uji dan senyawa pembanding. Penelitian ini akan dilakukan dalam 3 tahap, yaitu: (1) Preparasi data sekunder senyawa biaktif daun sampare muda (Rumbrapuk, 2024); (2) Preparasi protein target (3IKK, Chein B); (3) Proses docking ligan dan protein. Variabel yang diamati pada penelitian adalah (1) Panjang ikatan yang terikat; (2) Jenis ikatan yang terikat; (3) Protein yang terikat. Data yang diperoleh dari penelitian ini akan dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi trend, hubungan, dan memvisualisasikan ligan dan protein.

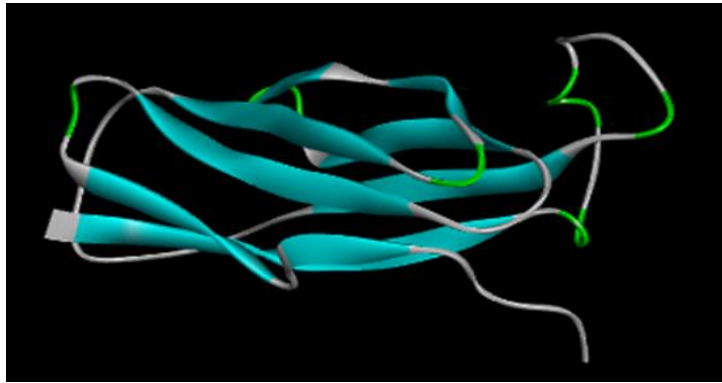
HASIL DAN PEMBAHASAN

Ligan

Ligan merupakan senyawa aktif yang terikat pada asam-asam amino suatu protein. Adapun reseptor merupakan molekul tempat terikatnya ligan, umumnya memiliki ukuran molekul yang besar, contohnya adalah enzim dan protein. Untuk lebih mengenal dan mengetahui apa itu ligan dapat dilihat pada penelusuran senyawa 2D dan 3D dari software PubChem berikut.

Protein 3IKK

Protein uji pada penelitian ini adalah protein 3IKK yang telah melewati tahap analisis. Protein 3IKK merupakan protein dengan domain MSP yang memiliki 2 chein (A,B), struktur kristal protein ini telah dijelaskan dan menunjukkan bahwa protein ini memiliki struktur homodimer (dua monomer protein) dengan panjang 127 asam amino dan berat molekul teoritis 14,36 KDA. Protein ini diperoleh dari Homo sapiens. Berikut visualisasi protein 3IKK yang menggunakan software BIOVIA_DS2024Client.



Gambar 1. Visualisasi protein 3IKK menggunakan software DS Biovia2024

Docking

Proses docking dilakukan menggunakan program Autodock Vina PyRx untuk mengkonversi ligan dan reseptor dalam bentuk file PDB ke bentuk file PDBQT. PDBQT merupakan perpanjangan dari format file PDB. Sebelumnya molekul atau protein yang diambil dari RCSB PDB harus dibersihkan terlebih dahulu pada bagian polar menggunakan PyMOL yang terikat pada protein 3ikk tersebut. Program PyRx juga membantu dalam mengatur grid box (ruang interaksi antara ligan dan reseptor) dari makromolekul, dimana hal ini akan menentukan posisi dari sisi pengikatan (binding site dan aktif site) dari protein 3ikk yang sebelumnya telah dihilangkan molekul airnya guna untuk mendekatkan dengan keadaan yang sebenarnya, yaitu berupa asam-asam amino.

Program PyRx menggunakan parameter fungsi scoring energi bebas ikatan (Ascore). Adapun perhitungan docking menggunakan konfigurasi file dengan bantuan vina, untuk menampilkan atau mengoperasikan perintah sesuai dengan format-format tertentu, dan akan menghasilkan keluaran berupa energi bebas ikatan yang menggambarkan kekuatan (afinitas) ikatan yang dihasilkan dari interaksi ligan reseptor, berupa energi rendah pada pembentukan kompleks obat reseptor. Energi pengikatan hasil scoring berupa fungsi energi bebas sebagai penjabaran dari hukum termodinamika ketiga. Data dari Tabel 3 menunjukkan kestabilan interaksi (ikatan) ligan dengan reseptor pada binding site. Semakin kecil nilai afinitas ikatan, semakin kuat ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor, dan semakin stabil. Adapun Data Hasil docking yang didapatkan dari software PyRx dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Docking Interaksi 53 Senyawa dengan Protein 3ikk

No	Senyawa Daun Sampare Muda	Panjang Ikatan	Prediksi ADMET	x	Center Y	z
1.	Corchoionoside C	-6.3	NT	14.8473	27.9884	1.2751
2.	Glochidone	-7.5	NT	14.8469	28.3146	1.2751
3.	Lupenone	-7.4	NT	14.8473	28.0531	1.2751
4.	B-Amyrin	-7.5	NT	14.9260	28.2553	1.2751
5.	Hypophyllanthin	-5.8	NT	14.9928	28.1655	1.2751
6.	Epifriedelanol	-7.3	NT	14.8014	28.1648	1.2751
7.	Zeorin	-7.3	NT	14.9025	28.3426	1.2751
8.	Lup-20(29)-ene- 1 β ,3 β -diol	-7.2	NT	14.8924	28.2643	1.2751
9.	Glochidiol	-7.3	NT	14.9902	28.1654	1.2751
10.	Rutin	-7.2	NT	14.8247	28.1837	1.2751
11.	Corilagin	-7.3	NT	14.9958	28.4604	1.2751

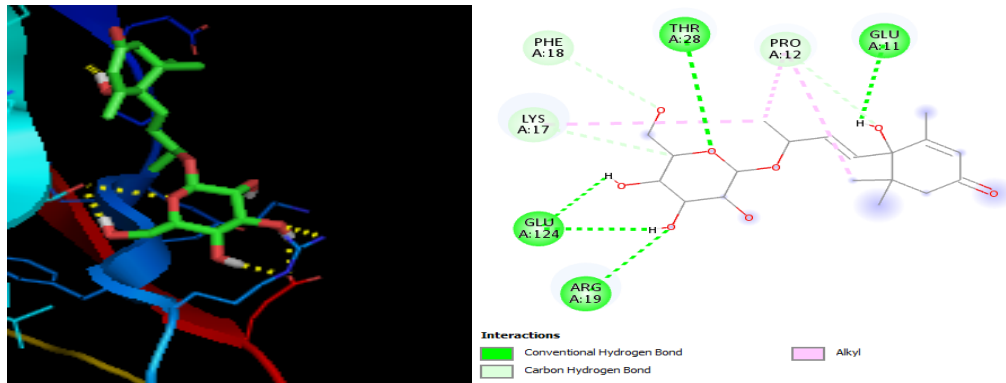
Visualisasi 2D dan 3D Hasil Docking

Berdasarkan 53 gambar dibawah ini merupakan hasil visualisasi 2D dan 3D antara ligan-ligan dan protein 3ikk yang dapat melalui tahap docking menggunakan PyRx, PyMOL dan DS BIOVIA2024.

Corchoionoside C

Corchoionoside C adalah suatu senyawa yang termasuk dalam golongan flavonoid. Corchoionoside C merupakan senyawa yang memiliki potensi dalam bidang farmakologi dan biokimia, terutama dalam konteks pengembangan obat tradisional dan penelitian tentang aktivitas antiosidannya. Senyawa Corchoionoside C dapat menghambat pertumbuhan parasite malaria dengan mengganggu metabolisme sel parasite. Dalam penelitian juga akan menyelidiki apakah senyawa ini memiliki potensi sebagai obat anti-malaria yang efektif dan aman (Doe, 2015).

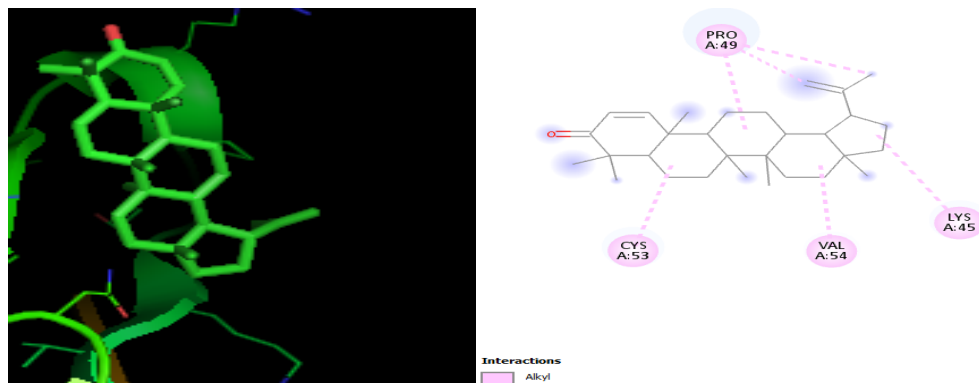
Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Conventional Hydrogen Bond yang merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada GLU A:124, ARG A:19, THR A:28, GLU A:11, ikatan Carbon Hydrogen Bond yang merupakan jenis ikatan interaksi non-kovalent yang kaya akan elektron dan berperan dalam berbagai proses biologis yang terbentuk pada LYS A:17, PHE A:18, PRO A:12, ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron ikatan ini terbentuk pada PRO A:12 dan LYS A:17.



Gambar 2. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan corchoionoside C dan show 2D diagram (Corchoionoside C)

Glochidone

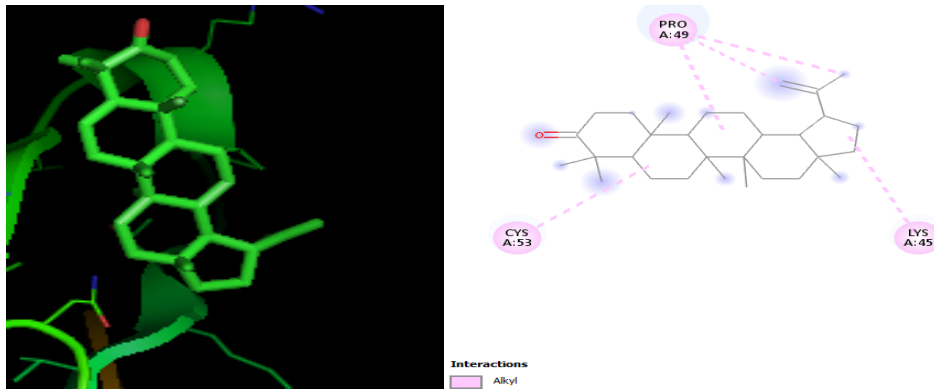
Senyawa Glokidon memiliki struktur kimia yang kompleks dan khas, serta memiliki sifat fisik dan kimia yang menunjukkan potensi dalam pengobatan penyakit. Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit yang ditularkan melalui gigitan nyamuk, dengan gejala seperti demam tinggi dan menggigil. Metode pengobatan yang umum digunakan saat ini termasuk obat antimalaria, namun masih terdapat tantangan dalam pengobatan malaria karena resistensi obat yang semakin meningkat (PhubChem). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron terbentuk pada CYS A:53, PRO A:49, VAL A:54, LYS A:45.



Gambar 3. Visualisasi interaksi Protein 3IKK dengan ligan Glochidone dan Show 2D diagram (Glochidone)

Lupenone

Lupenon adalah triterpenoid. Ia berperan sebagai metabolit. Ia berasal dari hidrida lupana. Lupenon, yang ditemukan dalam propolis, memiliki sifat antiparasit yang dapat memengaruhi patogen dan inang. Zat ini menghambat kemampuan patogen untuk menyerang sel inang dan mengganggu proses replikasi dan metabolismenya. Selain itu, propolis bertindak sebagai imunomodulator, meningkatkan kekebalan bawaan dan memodulasi jalur sinyal inflamasi untuk mempertahankan status antioksidan seluler selama infeksi (Kavita dkk.,2021). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron terbentuk pada CYS A:53, PRO A:49 dan LYS A:45.

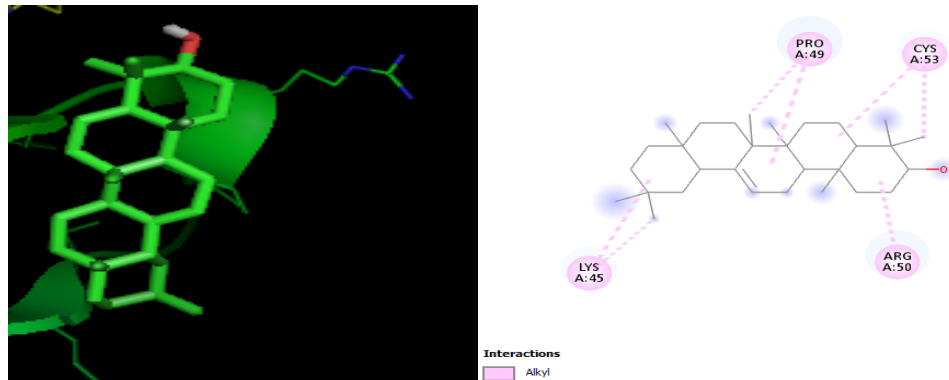


Gambar 4. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Lupenone dan show 2D diagram (Lupenone)

Beta-amyrin

Beta-amirin merupakan salah satu triterpenoid yang paling umum terdapat pada tumbuhan tingkat tinggi. Beta-amirin adalah senyawa yang dalam tumbuhan dadap serep (*Erythrina crista-galli* L.) yang digunakan oleh masyarakat Desa Colo sebagai pengobatan tradisional. Senyawa ini memiliki potensi sebagai obat penyakit pada anak, namun belum terdapat informasi spesifik mengenai dampaknya pada pengobatan malaria. Studi etnobotani telah menunjukkan bahwa tumbuhan dadap serep mengandung beta-amirin, namun belum ada penelitian yang secara khusus membahas kegunaannya untuk pengobatan malaria (Mulyana, 2019). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron

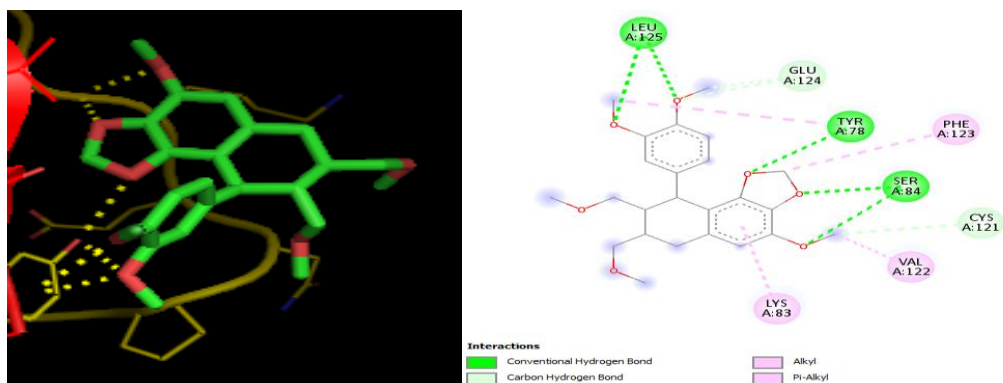
dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron terbentuk pada LYS A:45, PRO A:49, CYS A:53(sisteina) dan ARG A:50.



Gambar 5. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Beta-amyrin dan show 2D diagram (Beta-amyrin)

Hypophyllanthin

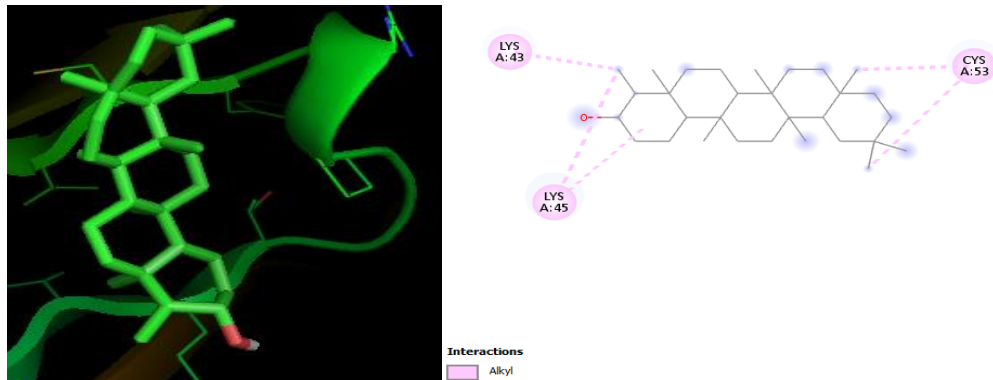
Hypophyllanthin telah diekstraksi dan diisolasi dari tanaman Phyllanthus untuk mengetahui struktur dan aktivitasnya lebih lanjut. Senyawa ini memiliki potensi sebagai kandidat obat untuk berbagai penyakit, termasuk penyakit inflamasi dan imunologis (PubChem). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Conventional Hydrogen Bond yang merupakan komponen kunci dari berbagai molekul terbentuk pada LUE A:125, TYR A:78, SER A:84, ikatan Carbon Hydrogen Bond yang merupakan jenis ikatan interaksi non-kovalent yang kaya akan elektron dan berperan dalam berbagai proses biologis terbentuk pada GLU A:124, CYS (Sisteina) A:121, ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron terbentuk pada PHE A:123, VAL A:122 dan LYS A:83.



Gambar 6. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Hypophyllanthin dan show 2D diagram (Hypophyllanthin)

Epifriedelanol

Epi-Friedelanol merupakan triterpenoid produk alami yang ditemukan di *Elephantopus scaber*, *Anchietea salutaris*. Epi-Friedelanol yang terdapat dalam ekstrak kulit batang jamblang, memiliki potensi antihiperlikemik yang dapat membantu dalam pengobatan diabetes melitus. Ekstrak kulit batang jamblang juga mengandung senyawa lain seperti asam betulinic, β -sitosterol, quercetin, dan kaempferol yang dapat berperan dalam manajemen. Fitokimia dari jamblang memiliki peran utama dalam pengelolaan DM dan perlu dieksplorasi lebih lanjut untuk pengobatan dan nutraceuticals dari sumber daya alam (E., 2013). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Alkyl merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron yang terbentuk pada LYS A:43, LYS A:45 dan CYS A:53.

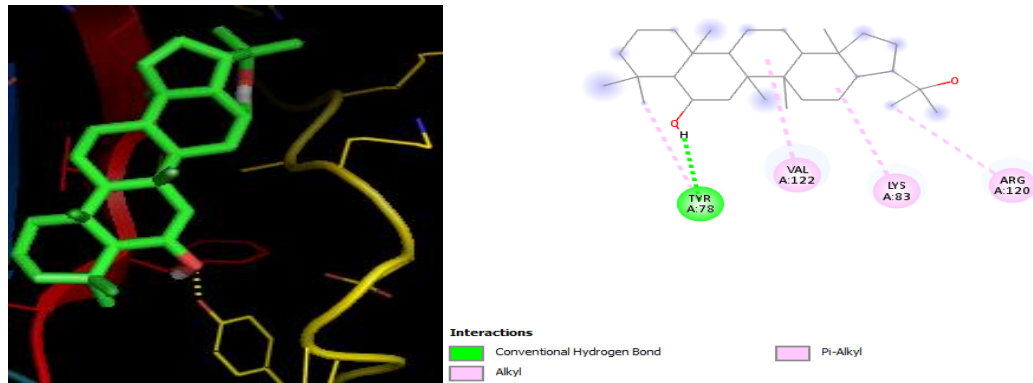


Gambar 7. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Epifriedelanol dan show 2D diagram (Epifriedelanol)

Zeorin

Zeorin adalah hopanoid yang merupakan hopana yang digantikan oleh gugus hidroksi pada posisi 6 dan 22 (stereoisomer (α)). Zeorin merupakan senyawa yang ditemukan dalam lumut *Usnea baileyi*, yang digunakan sebagai obat tradisional di Bogor, Jawa Barat. Senyawa ini disebutkan hadir di sumsum lumut bersama dengan senyawa lain seperti eumitrin, asam protocetraric, asam norstiktik, asam difraksi, dan asam thamnolik (Nida dkk, 2020). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Conventional Hydrogen Bond yang merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada TYR A:78, ikatan Alkyl dan Pi-Alkyl kedua ikatan ini memiliki kemiripan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki

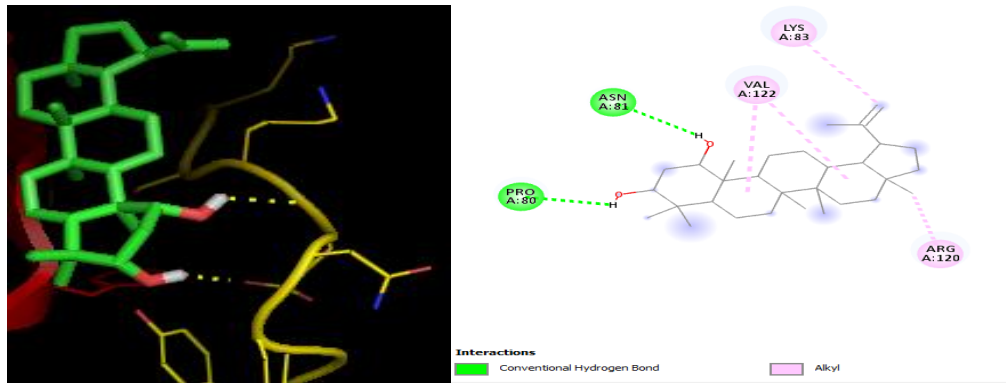
satu elektron (ikatan lemah) ikatan ini terbentuk pada TYR A:78, VAL A:122, LYS A:83 dan ARG A:120.



Gambar 8. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Zeorin dan show 2D diagram (Zeorin)

lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol

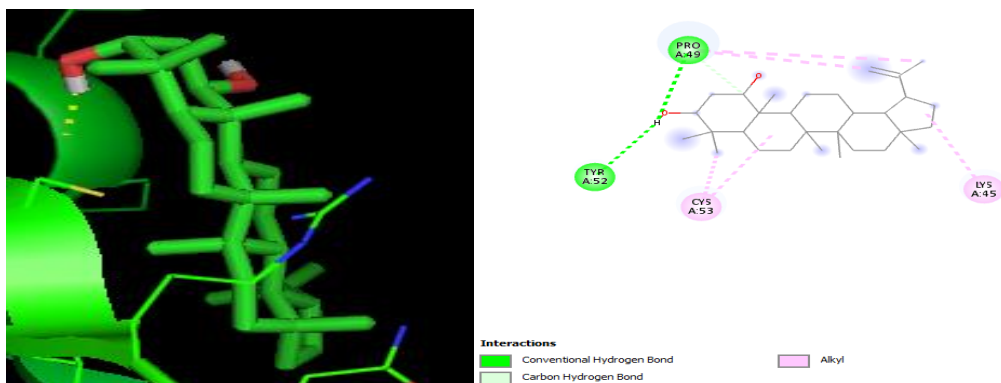
20(29)-lupena-1beta,3beta-diol adalah triterpenoid pentasiklis yang merupakan lup-20(29)-ena yang disubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 1 dan 3 (stereoisomer 1beta,3beta). Senyawa ini telah diisolasi dari *Breynia fruticosa*. Senyawa ini berperan sebagai metabolit tumbuhan. Interaksi senyawa 20(29)-lupena-1beta,3beta-diol terhadap parasit malaria telah menunjukkan aktivitas yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan parasit tersebut. Analisis data hasil penelitian menunjukkan potensi senyawa ini sebagai kandidat obat anti-malaria yang potensial di masa depan, dengan efek samping minimal pada sel-sel tubuh manusia. Perbandingan aktivitas senyawa ini dengan obat anti-malaria lainnya perlu dilakukan untuk memastikan keefektifan dan keamanannya lebih lanjut. Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Conventional Hydrogen Bond yang merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada PRO A:80, ASN A:81, ikatan Alkyl merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron yang terbentuk pada VAL A:122, LYS A:83, dan ARG A:120.



Gambar 9. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol dan show 2D diagram (lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol)

Glochidiol

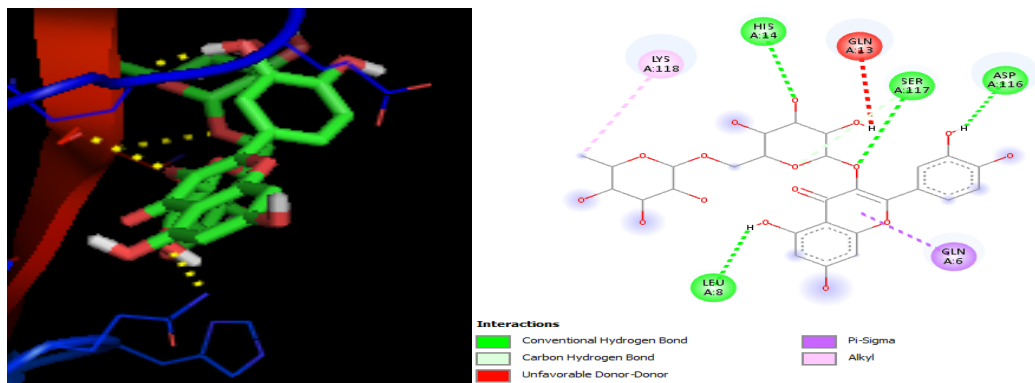
Glochidiol yang merupakan senyawa yang berperan sebagai metabolit tumbuhan. Senyawa yang terkandung dalam tumbuhan bermarga Glochidion antara lain glochidiol. Daun mareme juga digunakan secara empiris sebagai antidiare dan telah diuji secara mencit untuk mengurangi durasi feses cair menjadi normal. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak daun mareme menunjukkan aktivitas antioksidan dengan IC50 sebesar 45,6 mg/L (Ilham & Hendy, 2020). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Conventional Hydrogen Bond yang merupakan komponen kunci dari berbagai molekul terbentuk pada TYR A:52, PRO A:49, ikatan Carbon Hydrogen Bond merupakan jenis ikatan interaksi non-kovalent yang kaya akan elektron dan berperan dalam berbagai proses biologis yang terbentuk pada PRO A:49, ikatan Alkyl yang merupakan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron terbentuk pada PRO A:49, CYS A:53 dan LYS A:45.



Gambar 10. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Glochidiol dan show 2D diagram (Glochidiol)

Rutin

Rutin adalah rutinosida yang merupakan quercetin dengan gugus hidroksi pada posisi C-3 yang digantikan dengan gugus glukosa dan gula rhamnosa. Rutin berperan sebagai metabolit dan antioksidan. Rutin merupakan turunan disakarida, quercetin O-glukosida, tetrahidroksiflavin, dan rutinosida (PubChem). Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Conventional Hydrogen Bond merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada HIS A:14, SER A:117, ASP A:116, LEU A:8, ikatan Carbon Hydrogen Bond yang terbentuk pada SER A:117, ikatan Unfavorable Donor-Donor merupakan jenis ikatan yang tidak menguntungkan yang terbentuk pada GLN A:13, ikatan Pi-Sigma merupakan ikatan kimia kuat yang terbentuk pada GLN A:6 dan ikatan Alkyl ikatan ini memiliki interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron yang terbentuk pada LYS A:118.

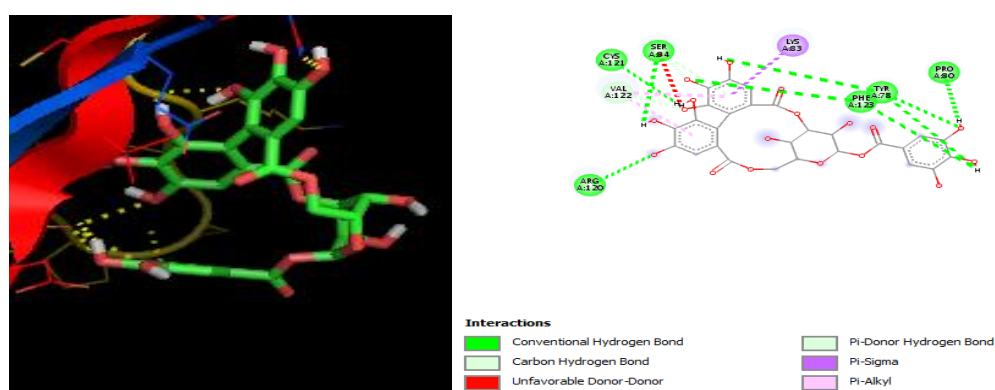


Gambar 11. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Rutin show 2D diagram (Rutin)

Corilagin

Corilagin adalah asam tanat polifenol dan senyawa bioaktif utama yang ditemukan di berbagai spesies tanaman. Senyawa ini pertama kali diisolasi pada tahun 1951 dari ekstrak *Caesalpinia coriaria* (dividivi) dan sejak itu telah diidentifikasi di tanaman lain seperti *Alchornea glandulosa* dan *Punica granatum* (delima). Corilagin memiliki aktivitas antinefrolitiasis dan potensi sebagai agen antiviral yang lebih kuat daripada senyawa myricetin. Dari hasil docking, corilagin menunjukkan afinitas energi yang lebih kuat terhadap protein PD-ACE-2 dan TMPRSS2 dibandingkan dengan senyawa myricetin (Chatri, 2024).

Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan Conventional Hydrogen Bond merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada ARG A:120, CYS A:121, SER A:84, PHE A:123, TYR A:78, PRO A:80, Ikatan Carbon Hydrogen Bond dan Pi Donor Hydrogen Bond yang terbentuk pada SER A:84 dengan VAL A:122. Ikatan Unfavorable Donor-Donor merupakan ikatan yang tidak menguntungkan yang terbentuk pada SER A:84, ikatan Pi-Sigma merupakan ikatan kimia kuat yang terbentuk pada LYS A:83, ikatan Pi- Alkyl ikatan ini memiliki interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron yang terbentuk pada VAL A:122.



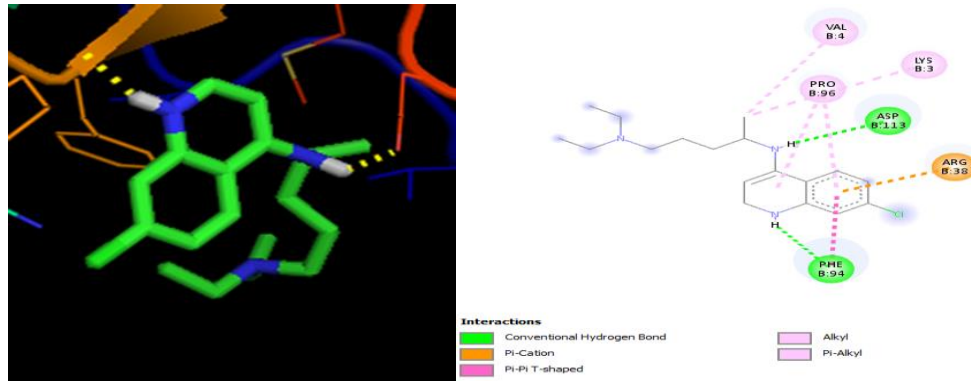
Gambar 12. Visualisasi interaksi protein 3IKK dengan ligan Corilagin show 2D diagram (Corilagin)

Klorokuin

Klorokuin adalah aminoquinoline yaitu quinoline yang pada posisi 4 disubstitusi oleh gugus amino [5-(diethylamino)pentan-2-yl]amino pada posisi 7 oleh klorin. Klorokuin digunakan untuk pengobatan malaria, amoebiasis hati, lupus eritematosus, erupsi kulit sensitif terhadap cahaya, dan artritis reumatoid. Ia mempunyai peran sebagai antimalaria, obat antirematik, obat dermatologis, inhibitor autophagy dan agen anticoronaviral. Ini adalah aminoquinoline, senyawa amino sekunder, senyawa amino tersier dan senyawa organoklorin. Ini adalah basa konjugasi dari klorokuin(2+). Pada penelitian ini senyawa klorokuin akan menjadi senyawa pembanding untuk ke 76 senyawa yang ada pada daun sampare muda.

Oleh sebab itu pada gambar hasil visualisasi docking 3D dan 2D dibawah ini memiliki jenis interaksi ikatan, seperti ikatan Conventional Hydrogen Bond merupakan komponen kunci dari berbagai molekul yang terbentuk pada ASP A:113, PHE A:94, ikatan Pi-Cation Ikatan Pi-Cation merupakan jenis ikatan kimia kovalen yang terbentuk dari dua

orbital atom yang masing-masing memiliki satu elektron yang terbentuk pada ARG A:38, ikatan Pi-Pi T-Shaped yang terbentuk pada PHE A:94, ikatan Alkyl dan Pi-Alkyl ikatan ini memiliki kemiripan interaksi kimia yang terjadi antara orbital atom yang memiliki satu elektron dengan orbital atom yang lain yang juga memiliki satu elektron (ikatan lemah) yang terbentuk pada VAL B:4, LYS B:3, PRO B:96.



Gambar 13. Visualisasi 3-D dan 2-D interaksi senyawa klorokuin dan protein target (3IKK)

Pembahasan Umum

Hasil dari pengujian senyawa daun sampare muda dapat dibandingkan dengan senyawa Klorokuin, dimana klorokuin adalah obat antimalaria yang telah digunakan secara luas dan efektif dalam pengobatan malaria. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, resistensi terhadap klorokuin meningkat, membuat penelitian untuk menemukan obat alternatif yang lebih efektif dan lebih tahan terhadap resistensi menjadi sangat penting. Daun sampare muda alami telah diketahui dapat berpotensi sebagai obat antimalaria. Senyawa aktif yang terkandung dalam daun sampare muda alami, seperti alkaloid karpain, caricaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, politenol, dan quinon, telah ditemukan memiliki aktivitas sebagai antimalaria.

Klorokuin sebagai obat sintetis, telah lama menjadi salah satu obat dalam pengobatan malaria. Mekanisme kerjanya yang efektif dalam menghambat pertumbuhan parasit dalam menghambat pertumbuhan parasit malaria telah terbukti. Namun maraknya resistensi parasit parasit masih menjadi tantangan besar. Pada penelitian ini protein 3ikk adalah salah satu protein malaria yang telah didockingkan pada setiap senyawa daun sampare muda termasuk klorokuin dengan Aktif site LYS (Lisin) bagian khusus yang melakukan reaksi kimia. Pada penelitian ini yang akan menjadi fokus adalah Binding site, Aktif site dan panjang ikatan setiap senyawa, dimana binding site adalah bagian pada suatu molekul tempat molekul lain (ligan) dapat menempel maupun berikatan, sedangkan aktif

site adalah bagian khusus yang mengandung residu asam amino katalik yang langsung terlibat dalam reaksi kimia (hanya kunci dengan bentuk yang sama yang bisa masuk).

Klorokuin berikatan dengan salah satu aktif site yang merupakan salah satu interaksi yang dapat menghambat pertumbuhan malaria. Begitu juga dengan beberapa senyawa daun sampare muda yang dapat menghambat pertumbuhan penyakit malaria seperti asam p-kumarat, asam caffeic, Apigenin, Naringenin, Luteolin, Kaempferol, Fisetin, Quercetrin, Phyllanthurinnolactone, Beta-Glucogallin, Hinokinin, Corchoinoside, Lintetralin, 3-friedelanone, Icariside F2, Glochidone, Lupenone, Beta-Amyrin, Lupeol, Hypophyllantin, Kaempferol-4'-rhamnoside, Vitexin, Apigetrin, Epifriedelanol, Zeorin, Lup-20(29)-ene-1beta,3beta-diol, Fisetin -4'-glucoside, Glochidiol, Quercetin-3-o-rhamnoside, isorhamnetin-3-o-beta-D-galactopyranoside, Kaempferol 3-(5''-feruloylapioside), Quercetin-3-glucoside-7-rhamnoside, Rutin, Prodelphinidin B1, Corilagin.

Dengan demikian daun sampare muda telah terbukti dapat menjadi salah satu kandidat obat antimalaria. Namun, penting untuk diingat meskipun daun sampare muda memiliki potensi, efektifitasnya mungkin berbeda-beda pada setiap individu dan strain parasit malaria. Penggunaan tanaman obat, termasuk daun sampare muda perlu dilakukan dengan hati-hati dan dibawah pengawasan tenaga kesehatan dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami secara lengkap mekanisme kerja daun sampare muda dan mengembangkannya menjadi obat antimalaria yang aman dan efektif.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat didalam daun sampare muda terbukti dapat memberikan efek kesehatan sebagaimana yang sudah dipercayai oleh masyarakat Biak. Hal ini dilihat dari hasil penelitian yang menunjukkan bahwa senyawa daun sampare muda memiliki potensi dan tingkat efektivitas sebagai obat antimalaria. Karena senyawa dari daun sampare muda yang dihasilkan memiliki panjang ikatan yang bervariasi dan kuat serta tidak memiliki toksisitas, sehingga masyarakat dapat mengkonsumsi air rebusan pada daun sampare muda secara aman tanpa harus memikirkan efek samping. Berikut beberapa senyawa bioaktif daun sampare muda yang memiliki panjang ikatan terkuat berdasarkan hasil docking yang dihasilkan: (21) Corchoionoside C, (27) Glochidone, (28) Lupenone, (29) B-Amyrin, (31) Hypophyllanthin, (37) Epifriedelanol, (38) Zeorin, (40) Lup-20(29)-ene-1 β ,3 β -diol, (42) Glochidiol, (51) Rutin, (53) Corilagin, tanpa toksisitas. Ini menunjukkan bahwa senyawa

daun sampare muda memiliki peluang untuk dikembangkan sebagai kandidat obat herbal alami pada skala laboratorium.

Berdasarkan penelitian ini, disarankan perlu melakukan penelitian lanjutan tentang senyawa bioaktif daun sampare muda, dosis penggunaan penggunaan daun sampare muda, toksisitas secara khusus dan validasi data secara in vitro dan in vivo.

DAFTAR PUSTAKA

- Antimalaria. (2021). Penelitian mengenai Senyawa Isoglochidiolide sebagai agen antimalaria. *Journal of Malaria Research*, 35(2), 45-57.
- Ashley, E. A., & Poespoprodjo, J. R. (2020). Treatment and prevention of malaria in children. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(10), 775-789.
- Budilaksono, W., Wahdaningsih, S., Fahrurroji, A., & Studi Farmasi, P. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi N-Heksanakulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Lemairei* Britton Dan Rose) Menggunakan Metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 1(1): 1-11.
- Chatri, M. (2024). Potensi Ketapang (*Terminalia catappa* L.) sebagai Tanaman Obat. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 8(2), 18504-18509.
- Istyanto, E. P. (2015). Employing Recursive Partition and Regression Tree Method to Increase the Quality of Structure-Based Virtual Screening in the Estrogen Receptor Alpha Ligands Identification. *Istyastono, E.P., 2015. Employing Recursive Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(6), 207-209.
- Ilham & Hendy. (2020). Uji Aktivitas Daun Mareme (*Glochidion Borneense* (Müll Arg) Boerl) sebagai Antidiare pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. <https://pdfs.semanticscholar.org/3440/775355026828b8d4e41c0b73a484f1850251>.
- Kavita, Magdalena, Munir, Krishna, James, Conrad, & antiparasit. (2021). *Sifat antivirus, antibakteri, antijamur, dan antiparasit propolis: Tinjauan*. <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/6/1360>.
- Kemenkes. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*.
- Kemenkes. (2020). *Laporan Kinerja Pencegahan dan Pengendalian Penyakit*.
- Liwan. (2015). Diagnosis dan Penatalaksanaan Malaria Tanpa Komplikasi pada Anak. *Cermin Dunia Kedokteran* 42, 6: 425 – 429.
- Mulyana. (2019). *Etnobotani tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat penyakit pada anak-anak di Desa Colo Kecamatan Dawe Kabupaten Kudus Jawa Tengah*. <http://eprints.walisongo.ac.id/id/eprint/10805/>.
- Nida, Muhammad, Anisa, Tri, & West. (2020). *Kajian lichen (Usnea spp.) sebagai obat tradisional di Bogor, Jawa Barat*. <http://new.berkalahayati.org/index.php/jurnal/article/view/543>.

Oktalia, G., Chrystomo, L. Y., & Karim, A. K. (2017). Uji aktivitas sitotoksik dan analisis fitokimia ekstrak etanol daun sampare (*Glochidion* sp.). *Jurnal Biologi Papua*, 9(2), 49-54.

World Health Organization. (2010). *World Malaria Report 2010*. hal.32-33.

Yanuar, A., Mun'im, A., Lagho, A. B., Syahdi, R. R., Rahmat, M., & Suhartanto, H. (2011). Medicinal Plants Database and Three Dimensional Structure of The Chemical Compounds from Medicinal Plants in Indonesia. *IJCSI International Journal of Computer Science Issues*, 8(5), 180-183.