

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang, dimana dalam perkembangannya Indonesia masih memiliki keterbatasan dalam perkembangan kesehatan. Indonesia juga tidak jauh berbeda dengan negara lain yang penduduknya akan mengalami penuaan pada setiap harinya. Penduduk yang memiliki usia 60 tahun keatas akan dikategorikan sebagai orang lanjut usia (Lansia). Salah satu artikel membahas terkait pada tahun 2050 mendatang, Indonesia akan memiliki 100 juta orang lanjut usia (Zalukhu *et al.*, 2016). Seperti yang telah diketahui, jika manusia sudah semakin menua maka akan mulai muncul penyakit yang berkaitan dengan usia. Penyakit yang disebabkan oleh perubahan tubuh yang mengalami penurunan dari kondisi prima sebelumnya seperti kecepatan, efisien dan perbaikan disebut dengan penyakit degeneratif.

Penyakit degeneratif merupakan penyakit yang menyebabkan kondisi kesehatan jaringan atau organ seseorang mulai memburuk seiring berjalannya waktu. Menurut data kementerian kesehatan ada beberapa penyakit degeneratif paling umum yaitu kanker, diabetes, parkinson, alzheimer, rheumatoid arthritis, dan osteoporosis. Penyakit degeneratif ini masih akan dikategorikan kedalam 3 kelompok yaitu kardiovaskular (Hipertensi, penyakit coroner, dan infark miokard), *neoplastic* (Kanker), sistem saraf (Parkinson, alzheimer, huntington, sclerosis lateral amiotrofik, sclerosis ganda, dan batten), dan beberapa jenis penyakit degeneratif lainnya yaitu (degenerasi macula, *osteoarthritis*, osteoporosis, dan distrofi otot *duchene*).

Banyak hal yang mempengaruhi penyebab munculnya penyakit degeneratif, selain dari faktor usia dan pola hidup, radikal bebas juga menjadi salah satu faktor penyebab penyakit degeneratif. Radikal bebas mengambil peran mulai sejak usia muda hingga tua, banyaknya paparan dari radikal

bebas akan mempengaruhi sel dan jaringan tubuh ditambah reaksi metabolik akan memicu terjadinya penyakit-peyakit terkait usia lanjut seperti penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit neurodegeneratif, ataupun diabetes. Radikal bebas diduga ikut berperan dalam proses patologi oklusi vaskuler yang menjadi penyebab penyakit kardiovaskular. Stres oksidatif juga mengambil peran penting dalam pathogenesis dan perkembangan penyakit jantung termasuk aterosklerosis. *Reactive Oxygen Spesies (ROS)* mampu memicu oksidasi *Low Density Lipoprotein (LDL)* yang nantinya akan berakumulasi di dalam plak dan berkontribusi terhadap inflamasi aterosklerosis dan patogenesisnya (Zalukhu *et al.*, 2016).

Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki tujuan mempertahankan keseimbangan oksigen-antioksidan dalam tubuh, antioksidan nantinya akan mendetoksifikasi kelebihan dari radikal bebas. Antioksidan dibagi menjadi dua jenis berdasarkan asal mereka. Antioksidan endogen termasuk antioksidan yang berasal dari luar tubuh atau dapat ditemukan dalam makanan, seperti vitamin C, E, pro vitamin A, *organosulfur*, *α-tocopherol*, flavonoid, *thymoquinone*, statin, niasin, *phycocyanin*, dan sebagainya. Katalase (Cat), *Superoksida Dismutase (SOD)*, dan *Glutathione Peroksidase (Gpx)* adalah contoh antioksidan endogen (Lazarosony 2023). Keadaan sel-sel vaskular yang sensitif terhadap stres oksidatif merupakan salah satu fungsi keseimbangan menyeluruh antara tingkat stres oksidatif dan kemampuan pertahanan antioksidan (Sumarya 2022).

Inflamasi sering juga disebut dengan peradangan, inflamasi merupakan suatu reaksi pada jaringan vaskular yang diakibatkan saat tubuh mengalami cedera. Tanda bahwa tubuh mengalami inflamasi biasa ditandai dengan gejala kemerahan, panas, rasa nyeri dan timbul bengkak pada area cedera. Selain cedera, inflamasi juga dapat terjadi karena terjadi kerusakan pada sel yang disebabkan oleh mikroba ataupun oleh bahan kimia (Astika *et al.*, 2022). Proses terjadinya inflamasi yaitu merupakan salah satu cara perlindungan tubuh untuk menetralkan dan membasmi agen yang berbahaya pada tempat cedera untuk nantinya terjadi proses perbaikan jaringan. Pada

tempat cedera atau infeksi akan terkumpul cairan, elemen-elemen darah maupun sel darah putih dan mediator kimia lainnya yang disebut dengan reaksi vaskular (Audina *et al.*, 2018).

Pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengurangi ataupun menghilangkan inflamasi mencakup dua aspek, yang pertama adalah meredakan nyeri yang menjadi salah satu tanda atau gejala inflamasi dan aspek kedua yaitu usaha dalam mengobati atau menghentikan kerusakan jaringan akibat cedera menurut (Audina *et al.*, 2018). Dalam pengobatan secara farmakologi, inflamasi biasanya diobati dengan menggunakan obat antiinflamasi golongan steroid (AIS) dan obat antiinflamasi golongan nonsteroid (AINS). Karena obat antiinflamasi banyak dihasilkan dari sintesis kimia dan memiliki banyak resiko beserta efek samping, sehingga masyarakat mengharapkan adanya pengobatan alternatif dari bahan alam yang sekiranya memiliki efek sebagai antiinflamasi dan tidak memiliki efek samping yang serius (Pramitaningastuti 2017).

Banyaknya jenis tanaman di Indonesia mempengaruhi banyaknya peneliti yang tertarik akan khasiat dari tanaman-tanaman tersebut. Salah satu tanaman yang memiliki banyak khasiat yaitu buah kakao. Buah kakao merupakan bahan baku dari makanan coklat yang banyak digemari oleh masyarakat terutama anak kecil. Selain dapat digunakan sebagai bahan dasar coklat, tanaman ini juga memiliki banyak senyawa berkhasiat yang dapat dikembangkan sebagai pengobatan alternatif.

Biji kakao banyak mengandung senyawa polifenol yaitu golongan flavonoid diantaranya  $\pm 58\%$  *proanthocyanidin*,  $\pm 37\%$  flavan-3-ol/flavanol,  $\pm 4\%$  antosianidin dan  $\pm 1\%$  flavonol glikosida (Wibawa 2021). Ekstrak dari biji kakao memiliki banyak khasiat diantaranya sebagai penangkal radikal bebas, sebagai antioksidan dan sebagai antiinflamasi. Khasiat yang dimiliki oleh biji kakao sudah banyak diteliti, namun belum ada penelitian yang berfokus pada flavonoid biji kakao sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas flavonoid

dari biji kakao sebagai antioksidan dan antiinflamasi serta bagaimana mekanisme kerja dari pengobatan tersebut.

Pengujian aktivitas senyawa flavonoid dalam biji kakao dapat dilakukan dengan menggunakan metode *molecular docking/in silico*, dimana metode ini biasanya digunakan untuk menemukan senyawa obat baru, dan metode ini juga meminimalkan pengujian yang melibatkan hewan uji coba. Metode ini dapat memperlihatkan bagaimana ligan dan juga mekanisme kerja obat sehingga obat tersebut memiliki efek farmakologi. Dengan melakukan perbandingan kemiripan struktur senyawa uji dan senyawa target yang berbeda dalam satu database, sehingga diharapkan mampu memprediksi makromolekul yang menjadi target potensial. Hasil yang muncul kemudian diuji lebih lanjut menggunakan *molecular docking* untuk melihat interaksi.

Beberapa alat bioinformatika, seperti *Swiss Target Prediction* dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) dapat digunakan untuk menemukan target obat. (Liu *et al.*, 2016). Metode *molecular docking/in silico* dilakukan untuk melihat aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dari flavonoid (*proanthocyanidin*) dalam biji kakao menggunakan reseptor NLRP3 dan LOX-1 yang diperkirakan mampu berikatan dengan senyawa *Proanthocyanidin* yang terdapat pada *Protein Data Bank* (PDB). Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka perlu dilakukan pengujian senyawa *proanthocyanidin* yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan antioksidan dengan target reseptor NLRP3 dan Lox-1 sebelum dilakukannya uji *in vivo* maupun uji *in vitro*.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan maka beberapa rumusan masalah yang diambil yaitu:

1. Apakah *Proanthocyanidin* yang terkandung dalam biji kakao mampu berikatan dengan reseptor NLRP3 dan reseptor LOX-1?
2. Bagaimana prediksi sifat fisikokimia serta toksisitas dari senyawa *Proanthocyanidin* sebagai antioksidan dan antiinflamasi secara *molecular docking*?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dijabarkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui kemampuan dari senyawa *Proanthocyanidin* dalam berikatan dengan reseptor NLRP3 dan LOX-1
2. Untuk mengetahui prediksi sifat fisikokimia serta toksisitas dari senyawa *Proanthocyanidin* sebagai antioksidan dan antiinflamasi secara *molecular docking*.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Manfaat teoritis

Ditinjau dari manfaat teoritis penelitian ini mampu memberikan manfaat pengembangan dalam teori aktivitas, toksisitas, dan mekanisme kerja senyawa flavonoid *Proanthocyanidin* biji kakao sebagai antioksidan dan antiinflamasi dengan menggunakan metode *in silico/molecular docking*.

#### 1.4.2. Manfaat praktis

Ditinjau dari manfaat praktis dilakukannya penelitian ini diharapkan masyarakat mengetahui dan mampu memanfaatkan bahan-bahan dari alam, salah satunya biji kakao dapat digunakan sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

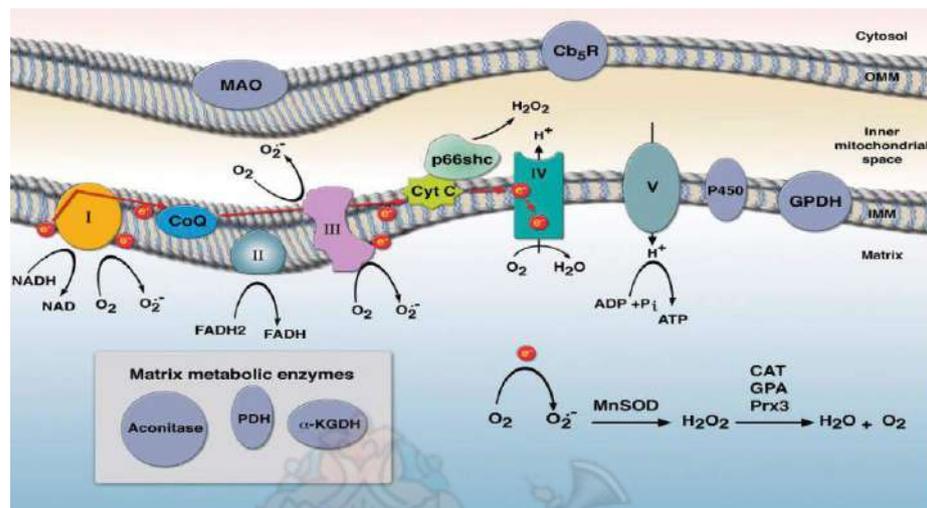
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki tujuan mempertahankan keseimbangan oksigen-antioksidan dalam tubuh, antioksidan nantinya akan mendetoksifikasi kelebihan dari radikal bebas. Antioksidan dibagi menjadi dua jenis berdasarkan asal mereka. Antioksidan endogen termasuk antioksidan yang berasal dari luar tubuh atau dapat ditemukan dalam makanan, seperti vitamin C, E, pro vitamin A, *organosulfur*, *α-tocopherol*, flavonoid, *thymoquinone*, statin, niasin, *phycoyanin*, dan sebagainya. Katalase (Cat), *Superoksida Dismutase* (SOD), dan *glutathione peroksidase* (Gpx) adalah contoh antioksidan endogen. (Lazarosony 2023). Keadaan sel-sel vascular yang sensitif terhadap stres oksidatif merupakan salah satu fungsi keseimbangan menyeluruh antara tingkat stres oksidatif dan kemampuan pertahanan antioksidan (Sumarya 2022).

Kerusakan atau disfungsi endotel pembuluh darah menyebabkan fungsi *Superoksida Dismutase* (SOD) yang tidak normal dan peningkatan radikal bebas. Disfungsi endotel pada aterosklerosis terjadi secara bertahap. Selama sepuluh tahun pertama, terjadi akumulasi lipid di *intraseluler*, *atheroma*, dan *fibroatheroma*, yang menyebabkan masalah bagi sel endotel. Pengurangan *nitric oxide*, gangguan sistem keseimbangan dinding pembuluh darah, dan penebalan otot dinding pembuluh darah adalah semua hasil dari kerusakan sel endotel. Akibatnya, kompleks yang terdiri dari makrofag, trombosit, dan kolesterol LDL yang teroksidasi disebut plak aterosklerosis. Teori inflamasi dan stres oksidatif mengatakan bahwa pemberian suplemen antioksidan oral dapat mencegah aterosklerosis (Parwata 2016).



Sumber: Parwata (2016 Gambar 2.1)

Gambar 2. 1 Mekanisme Kerja Antioksidan

## 2.2. Inflamasi

Inflamasi sering juga disebut dengan peradangan, inflamasi merupakan suatu reaksi pada jaringan vaskular yang diakibatkan saat tubuh mengalami cedera. Tanda bahwa tubuh mengalami inflamasi biasa ditandai dengan gejala kemerahan, panas, rasa nyeri dan timbul bengkak pada area cedera. Selain cedera, inflamasi juga dapat terjadi karena terjadi kerusakan pada sel yang disebabkan oleh mikroba ataupun oleh bahan kimia. Inflamasi dapat bersifat lokal maupun sistemik, inflamasi juga terjadi secara akut ataupun kronis. Proses terjadinya inflamasi yaitu merupakan salah satu cara perlindungan tubuh untuk menetralkan dan memusnahkan agen yang berbahaya pada tempat cedera untuk nantinya terjadi proses perbaikan jaringan. Pada tempat cedera atau infeksi akan terkumpul cairan, elemen-elemen darah maupun sel darah putih dan mediator kimia lainnya yang disebut dengan reaksi vascular.

## 2.3. Jalur Inflamasi

Pengobatan inflamasi yang dapat dilakukan untuk mengurangi ataupun menghilangkan inflamasi mencakup dua aspek, dimana yang pertama adalah meredakan nyeri yang menjadi salah satu tanda atau gejala inflamasi dan aspek kedua yaitu usaha dalam mengobati atau menghentikan kerusakan jaringan akibat cedera menurut (Audina *et al.*, 2018). Obat antiinflamasi

golongan steroid (AIS) dan obat antiinflamasi golongan nonsteroid (AINS) biasanya digunakan untuk mengobati inflamasi secara farmakologi. Karena obat antiinflamasi banyak dihasilkan dari sintesis kimia dan memiliki banyak resiko beserta efek samping, sehingga masyarakat mengharapkan adanya pengobatan alternatif dari bahan alam yang sekiranya memiliki efek sebagai antiinflamasi dan tidak memiliki efek samping yang serius (Pramitaningastuti 2017).

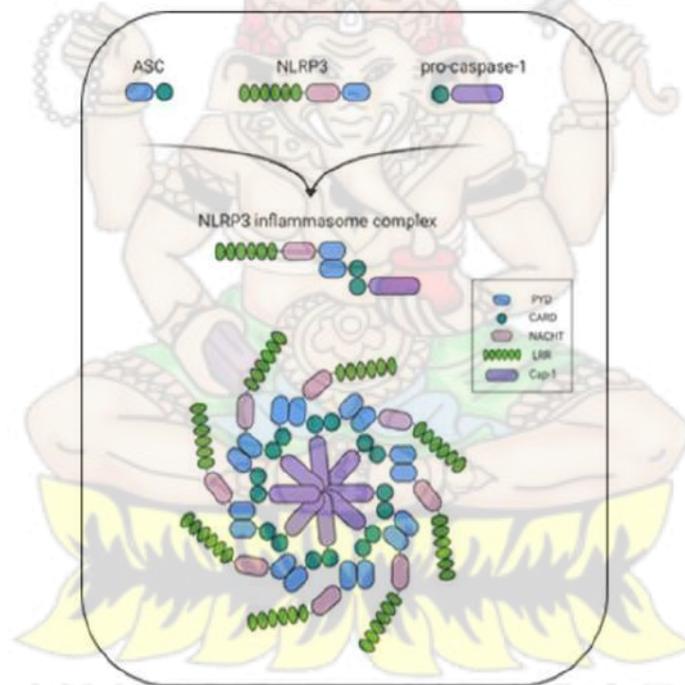
## **2.4. Aterosklerosis**

Aterosklerosis dapat digambarkan sebagai suatu reaksi inflamasi kronis dari dinding pembuluh darah sebagai respon terhadap dislipidemia bersamaan dengan gangguan endotel termasuk penarikan leukosit dengan aktivasi sel vaskular lokal. Cedera endotel berperan sebagai pemicu aterosklerosis. Aliran darah yang turbulent menyebabkan disfungsi endotel, vasodilator yang kuat dan merangsang produksi sitokin proinflamasi berupa molekul adhesi yang menarik sel-sel inflamasi. Hasil akhir adalah monosit dan sel T mengikat ke sel endotel dan bermigrasi ke ruang subendotel. Lipid dalam darah, LDL, VLDL berikatan dengan sel endotel dan teroksidasi di ruang subendotel. Monosit di ruang subendotel berubah menjadi makrofag menelan LDL teroksidasi dan berubah menjadi sel busa yang akan membentuk plak atheroma (Candra and Wijaya 2021).

### **2.4.1. Jalur NLRP3**

Sebagai bagian dari sistem kekebalan bawaan, inflamasom NLRP3 adalah kompleks protein sitosol yang memerantarai aktivasi caspase-1 dan sekresi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ . Ini dilakukan sebagai tanggapan terhadap berbagai stimuli infeksi dan kerusakan seluler. Inflamasom, juga dikenal sebagai reseptor internal, memiliki kemampuan untuk mengenali berbagai jenis PAMP dan DAMP dari agen patogen yang menginvasi dan merusak jaringan. Aktivasi inflamasom memainkan peran penting dalam pertahanan kekebalan host terhadap infeksi patogen dan memperbaiki jaringan sebagai tanggapan terhadap kerusakan seluler.

Inflamasom akan membentuk kompleks saat teraktivasi yang terdiri dari tiga komponen: 1) protein reseptor (*nucleotide-binding domain-like receptors—NLRs*), 2) suatu adaptor yang terkait dengan apoptosis yang mengandung *speck-like* protein yang mengandung *caspase-recruitment domain* (ASC) dan procaspase-1, dan 3) suatu efektor yang menginduksi pembelahan dan aktivasi otomatis dari pro-caspase-1. Semua faktor ini bertanggung jawab atas maturasi dan sekresi sitokin proinflamasi (D. Sukmawati 2023). Pada gambar 2.2 akan ditunjukkan bagaimana jalur pensinyalan NLRP3.



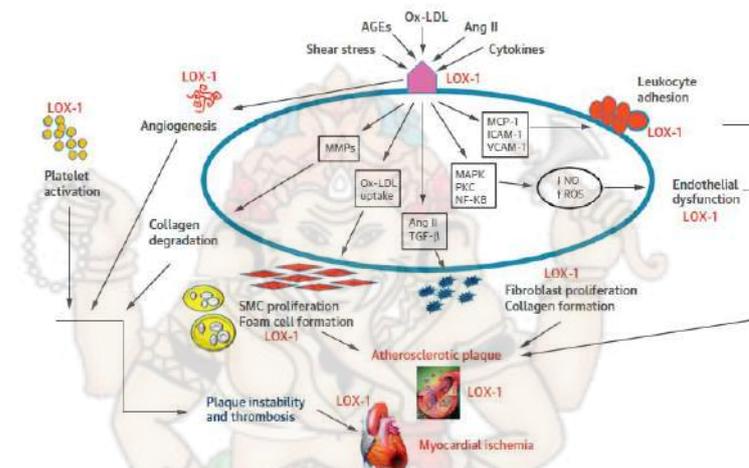
Sumber: D. Sukmawati (2023, Gambar 2.2)

Gambar 2. 2 Jalur Pensinyalan NLRP3

#### 2.4.2. Jalur LOX-1

Ox-LDL melalui LOX-1 menginduksi sel endotel apoptosis dengan mengurangi ekspresi antiapoptosis protein, seperti Beclin-2, dan aktivasi jalur caspase-3 dan caspase-9 proapoptosis. Selain efek merugikan langsung ini, ox-LDL, melalui LOX-1, mengaktifkan arginase II, yang mengarah pada penurunan regulasi sintase oksida nitrat dalam endotel sel, sehingga menyebabkan disfungsi endotel,

merupakan salah satu ciri khas aterosklerosis. Ox-LDL melalui LOX-1 mengatur reaktivitas pembuluh darah yang dimediasi oleh oksida nitrat melalui beberapa mekanisme yang melibatkan aktivasi dari nikotinamida adenin dinukleotida fosfat oksidase dan faktor transkripsi yang peka terhadap redoks (Pothineni et al. 2017). Pada gambar 2.3 akan ditunjukkan bagaimana jalur pensinyalan LOX-1.



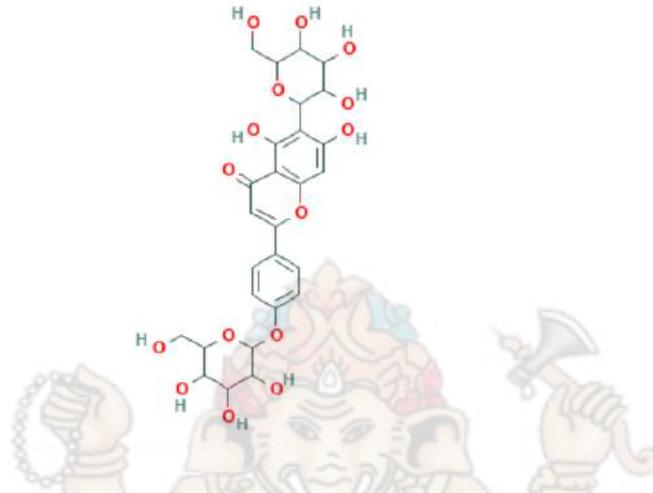
Sumber: Pothineni et al. (2017, Gambar 2.3)

Gambar 2. 3 Jalur Pensinyalan LOX-1

## 2.5. Flavonoid

Flavonoid, salah satu kelompok polifenol, adalah senyawa penting dalam tumbuhan dan banyak ditemukan dalam buah dan sayuran. Flavonoid memiliki banyak manfaat bagi manusia selain bermanfaat bagi tanaman. Beberapa aktivitas flavonoid dalam bidang farmasi termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Flavonoid terdiri dari lima belas atom karbon yang masing-masing memiliki dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh tiga karbon. Flavonoid juga dapat mencegah pelepasan asam arakidonat, sekresi enzim lisosom dari neutrofil dan sel endotelial, dan fase eksudasi dan proliferasi proses radang. Jumlah leukosit turun dan aktivasi komplemen berkurang, yang mengurangi respon inflamasi tubuh. Sebagai antioksidan, flavonoid memiliki kemampuan untuk menangkap

radikal superoksidan langsung dalam tubuh melalui kontribusi langsung atom hydrogen (Rahmawati *et al.*, 2018).

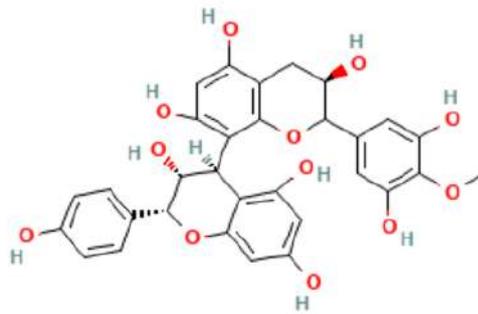


Sumber: Pubchem (2023, Gambar 2.4)

Gambar 2. 4 Struktur Kimia Senyawa Flavonoid

#### 2.4.1. Flavonoid Proanthocyanidin

*Proanthocyanidin* merupakan salah satu senyawa dari golongan flavonoid, dimana *Proanthocyanidin* atau bisa disebut tannin terkondensasi merupakan oligomer atau polimer unit flavan-3-ol yang didistribusikan secara luas pada beberapa kelompok tanaman seperti apel, bluberry, coklat, anggur, dan kulit pinus. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa biji buah pinang memiliki kandungan *proanthocyanidin* yang merupakan suatu tannin terkondensasi dan termasuk kedalam golongan flavonoid. Dinyatakan juga bahwa *proanthocyanidin* memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi, dengan mekanisme kerjanya menghambat jalur metabolisme asam arakidonat, pembentukan prostaglandin, pelepasan histamin ataupun aktivitas *radical scavenging* dari suatu molekul. Pada jurnal tersebut menyatakan juga aktivitas kerja dari senyawa flavonoid *proanthocyanidin* sama dengan obat antiinflamasi golongan nonsteroid (AINS) yang digunakan dalam pengobatan antiinflamasi. Berikut merupakan gambaran struktur senyawa *Proanthocyanidin*:



Sumber: Pubchem (2023, Gambar 2.5)

Gambar 2. 5 Struktur Kimia Golongan Flavonoid *Proanthocyanidin*

## 2.5. Klasifikasi Tanaman

Ghana, Pantai Gading, dan Indonesia adalah produsen kakao ketiga terbesar di dunia. Tahun 2015, total luas lahan kakao di Indonesia adalah 1.709.284 ha, dengan 97% dimiliki oleh perkebunan rakyat, 2% dimiliki oleh swasta, dan 1% dimiliki oleh negara. Perkebunan rakyat memproduksi biji kakao kering sebesar 562.346 ton, dengan produktivitas tahunan sekitar 0,34 ton per ha (Kusuma *et al.*, 2019). Buah kakao yang sudah matang berwarna merah dengan biji didalamnya yang berwarna coklat.



Sumber: Dokumen Pribadi (2023, Gambar 2.6)

Gambar 2. 6 Buah Kakao

Klasifikasi tanaman kakao berdasarkan hasil Laboratorium Karakterisasi Kebun Raya “Eka Karya” Bali-Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) pada tahun 2022 menyatakan bahwa klasifikasi dari tanaman kakao adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Trachaeobionta</i> (Tumbuhan yang memiliki Pembuluh)
Superdivisi	: <i>Spermatophyta</i> (Tumbuhan yang menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan yang memiliki bunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (Tumbuhan berkeping dua/dikotil)
Ordo	: <i>Malvales Juss.</i>
Suku	: <i>Malvacea Juss.</i>
Marga	: <i>Theobroma L.</i>
Jenis	: <i>Theobroma cacao L.</i>

Kandungan antioksidan seperti flavonoid, fenolik, dan tannin pada biji kakao diketahui sangat banyak terkandung dalam bijinya. Dimana kandungan ini dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan masih banyak lagi.

## 2.6. *Molecular Docking/In Silico*

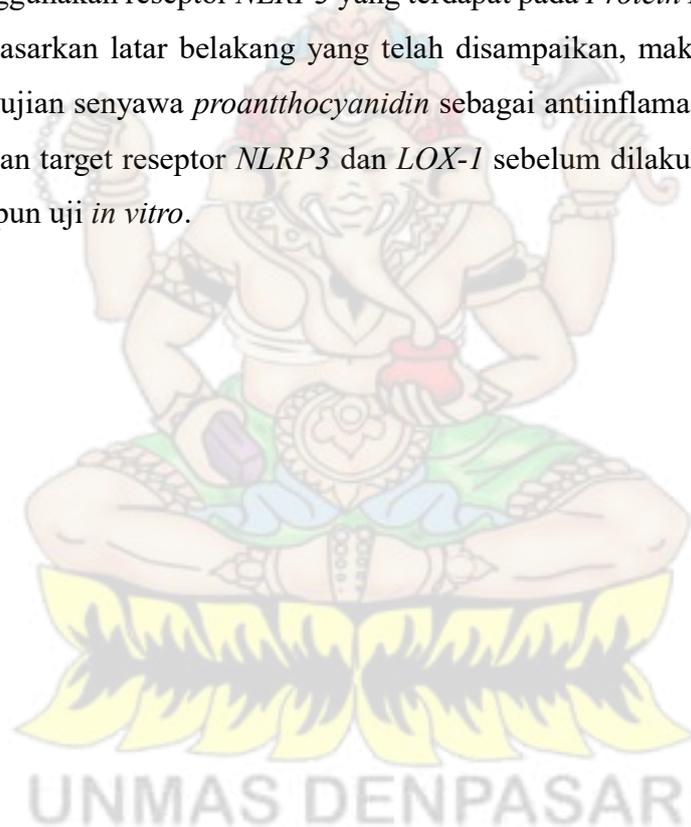
*Molecular Docking* merupakan suatu studi penambatan molekul dimana ini merupakan suatu proses pencarian ligan yang cocok secara geometris dan energi ke dalam situs pengikatan protein dengan menggunakan metode komputasi. Biasanya metode ini digunakan untuk menentukan interaksi dari molekul ligan dengan protein yang menjadi target pengujian *in vitro* melalui simulasi dengan komputer. Metode *molecular docking* biasanya digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan dari kandidat molekul kecil suatu obat terhadap target protein untuk memprediksi afinitas dan aktivitas obat tersebut. Sehingga penggunaan metode ini penting untuk dilakukan sebelum obat yang ditemukan diuji secara klinis nantinya. Penggunaan metode ini juga dapat mengurangi penggunaan hewan coba untuk penemuan obat, sehingga tujuan utama dari metode ini yaitu mensimulasikan penambatan molekul untuk melakukan identifikasi kandidat *lead compound* (Prasetiawati *et al.*, 2021).

## 2.7. Pendekatan Desain Obat Dengan Komputer Dalam Penemuan Obat

Selama inflamasi, berbagai faktor komplemen dan mediator turunan endotel menempelkan leukosit pada dinding endotel. Flavonoid membantu

mengurangi jumlah leukosit dan mengurangi aktivasi komplemen, sehingga menurunkan adhesi leukosit ke endotel, sehingga menurunkan respon inflamasi tubuh. Selain itu, flavonoid memiliki mekanisme tambahan untuk menghentikan terjadinya radang, seperti mencegah pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel (Pramitaningastuti 2017).

Metode *molecular docking/in silico* dilakukan untuk melihat aktivitas antiinflamasi dari flavonoid (*proanthocyanidin*) dalam biji kakao menggunakan reseptor *NLRP3* yang terdapat pada *Protein Data Bank* (PDB). Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka perlu dilakukan pengujian senyawa *proanthocyanidin* sebagai antiinflamasi dan antioksidan dengan target reseptor *NLRP3* dan *LOX-1* sebelum dilakukannya uji *in vivo* maupun uji *in vitro*.



## 2.8. Kerangka Teori

Penelitian ini didukung oleh Hairrudin, yang menunjukkan bahwa flavonoid sebagai metabolit sekunder memiliki banyak fungsi sebagai antioksidan eksogen, termasuk mengurangi kadar MDA plasma dan bertindak sebagai penangkal radikal bebas dan pengkelat logam.

(Farmasi Universitas Pancasila *et al.*, 2016)

Diduga bahwa aktivitas metabolit sekunder yang ditemukan dalam ekstrak etanol daun sumambu, termasuk flavonoid, alkaloid, saponin, dan fenol, memiliki efek antiinflamasi. Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghentikan akumulasi leukosit, menghentikan COX dan lipooksigenase, dan menghentikan degranulasi neut.

(Audina *et al.*, 2018)

Faktor nuklir kappa-light-chain-enhancer dari jalur sel B (NF-B) yang aktif memediasi sinyal faktor nekrosis tumor- $\alpha$  dan IL-1 karena makrofag, limfosit, sel killer alami, dan sel otot polos pembuluh darah mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6. Faktor jaringan (TF), metaloproteinase matriks (MMP), dan sitokin inflamasi adalah mediator yang mengatur potensi trombotik plak aterosklerotik manusia. Aktivasi NFkB mengontrol mediator ini.

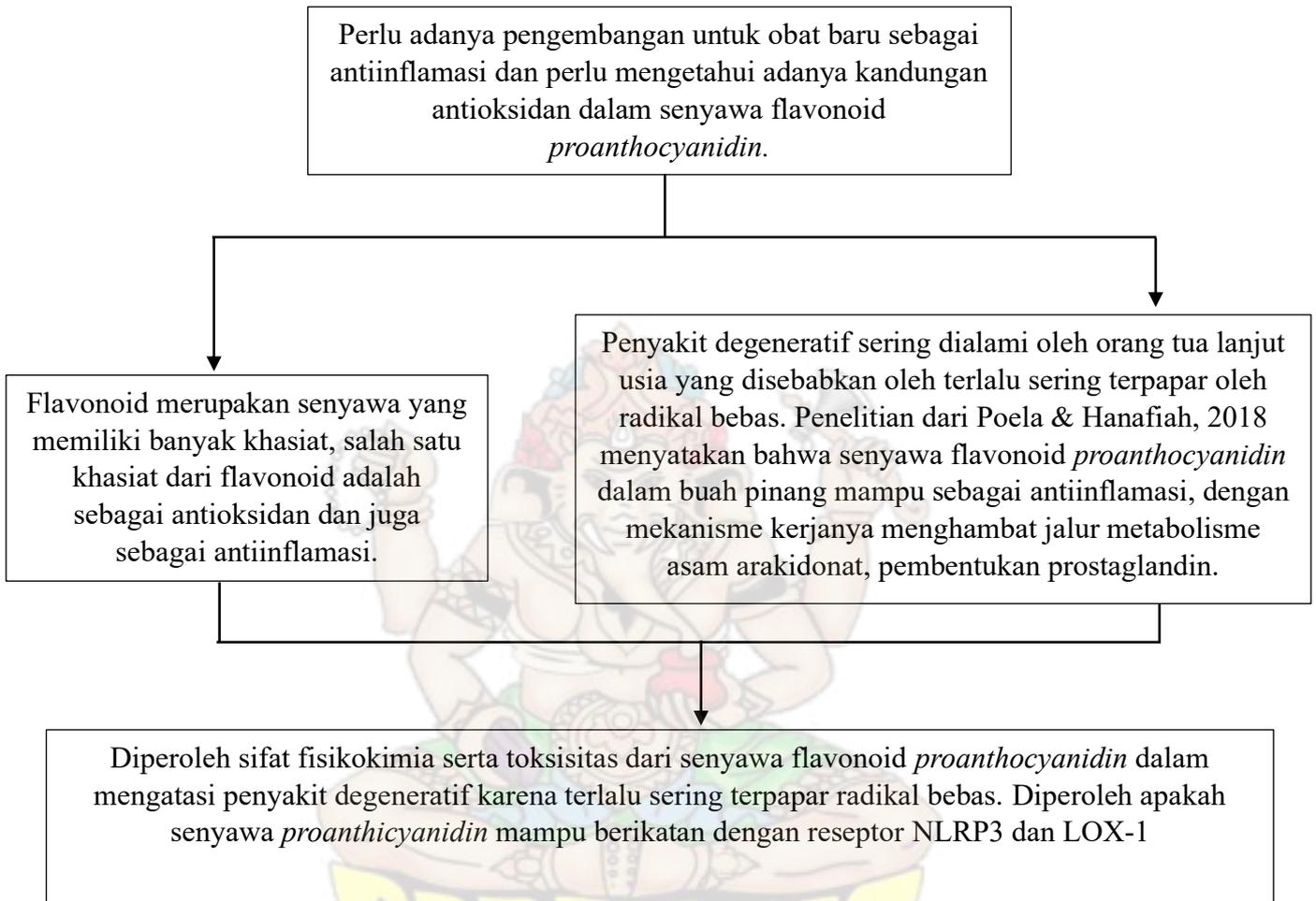
(Candra & Wijaya 2021)

Dengan melakukan perbandingan kemiripan struktur senyawa uji dan senyawa target yang berada dalam satu database, sehingga diharapkan mampu memprediksi makromolekul yang menjadi target potensial. Hasil yang muncul kemudian diuji lebih lanjut menggunakan *molecular docking* untuk melihat interaksi. *Swiss Target Prediction*, dan *Kyoto Encyclopedia of Genses and Genomes* adalah beberapa alat bioinformatika yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi target obat.

(Liu et al. 2016).

Gambar 2. 7 Kerangka Teori

## 2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2. 8 Kerangka Konsep

## 2.10. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini meliputi:

1. Diduga senyawa (*proanthocyanidin*) mampu dalam berikatan dengan reseptor NLRP3 dan LOX-1
2. Diduga sifat fisikokimia serta toksisitas dari senyawa (*proanthocyanidin*) sebagai antiinflamasi dan antioksidan secara *molecular docking*.