

BAB I

PENDAHULUAN

- **Latar Belakang**

Indonesia adalah negara dengan kekayaan biodiversitas terestrial tertinggi kedua di dunia. Jika digabungkan dengan keanekaragaman hayati di laut, maka Indonesia menjadi yang pertama. Menurut Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional, Bambang Permadi Soemantri Brodjonegoro, keanekaragaman hayati adalah aset jangka panjang yang perlu terus dipelajari, dikaji, dan diteliti. Upaya Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) yang telah melakukan pemanfaatan keanekaragaman hayati untuk bioproduk melalui bioprospeksi dalam bentuk herbal immunomodulator untuk Covid-19 dan bioekonomi melalui produk berbahan dasar material hayati perlu terus dikembangkan.

Obat tradisional agar dapat diterima di masyarakat maupun pelayanan kesehatan, harus didukung secara ilmiah adanya khasiat, keamanan dan kualitas penggunaannya pada manusia. Oleh karena itu diperlukan untuk memperluas basis pengetahuan, dan pemberian panduan tentang standar regulasi, jaminan kualitas, serta peningkatan ketersediaan dan keterjangkauan (Lestari, 2020).

LC-MS/MS merupakan teknik analisis kualitatif dan kuantitatif yang efektif dengan berbagai aplikasi, seperti aplikasi klinis, termasuk pemantauan terapi obat (TDM= *therapeutic drugs monitoring*), toksikologi, endokrinologi, pediatri, mikrobiologi, dan proteomik. Prinsip Tandem Spektrometri Massa didasarkan pada penggunaan dua spektrometer massa bersama-sama untuk menganalisis campuran sampel. Metode ini menggunakan dua penganalisis massa yang disusun secara berurutan dengan sel kolision (*collision cell*) di antara keduanya. Penganalisis massa digunakan untuk memilih rasio massa terhadap muatan (m/z) tertentu. Penganalisis massa pertama menganalisa rasio m/z dari ion induk, kemudian pada sel kolision ion induk bertabrakan dengan molekul gas dan terfragmentasi menjadi ion yang lebih kecil dan diperoleh rasio m/z pada

penganalisa masa kedua sebagai ion produk. Keuntungan KCKUT-SM/SM tidak lepas dari keunggulan tandem spektrometri massa yang memiliki selektivitas yang tinggi karena mampu mengenali dua sifat fisik analit yang dianalisa, yaitu rasio m/z dari ion induk dan ion produk. Penggabungan dengan kromatografi cair mampu mengidentifikasi analit dengan tepat berdasarkan waktu retensi sehingga dapat meningkatkan spesifitas. Sensitivitas dari tandem spektrometri massa menunjukkan fleksibilitas dalam mengembangkan analisa senyawa baru atau biomarker, karena mampu menghasilkan batas deteksi yang lebih rendah dibandingkan metode lain. Manfaat LC-MS/MS lainnya adalah kemampuan untuk melakukan analisis multikomponen secara simultan; mengidentifikasi dan mengukur beberapa analitik yang dianalisa secara bersamaan. Kemampuan menganalisa multikomponen dapat menurunkan biaya terutama dalam proses preparasi sampel dalam matriks biologis. Penyiapan sampel dapat disederhanakan dengan metode ekstraksi cair-cair atau pengendapan protein, dibandingkan dengan metode preparasi sampel yang memakan waktu dan mahal seperti ekstraksi fase padat atau privatisasi (Harmita *et al*, 2019).

Oleh karena itu, perlu dicari molekul yang berkhasiat dengan sifat ADMET yang lebih baik. Penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas kimia (ADMET), memainkan peran kunci dalam penemuan dan pengembangan obat. Kandidat obat berkualitas tinggi seharusnya tidak hanya memiliki kemanjuran yang cukup terhadap target terapeutik tetapi juga menunjukkan sifat ADMET yang sesuai pada dosis terapeutik. Oleh karena itu, banyak model *in silico* dikembangkan untuk prediksi sifat kimia ADMET. Namun, masih tidak mudah untuk mengevaluasi kemiripan obat dari senyawa dalam hal begitu banyak sifat ADMET. Dalam hal ini fungsi penilaian bernama skor ADMET untuk mengevaluasi kemiripan obat suatu senyawa. Fungsi penilaian ditentukan berdasarkan 18 properti ADMET yang diprediksi melalui admetSAR server web. Bobot setiap properti dalam skor ADMET ditentukan oleh tiga parameter: tingkat akurasi model, pentingnya titik akhir dalam proses farmakokinetik, dan indeks kegunaan. Obat yang disetujui FDA dari DrugBank, molekul kecil dari ChEMBL, dan obat lama yang ditarik dari pasar karena masalah keamanan digunakan untuk

mengevaluasi kinerja skor ADMET. Indeks rata-rata aritmatika dan nilai-p dapat menunjukkan skor ADMET antara beberapa set data berbeda secara signifikan, selain itu dapat mengetahui apakah ada korelasi linier yang jelas antara skor ADMED dan QED (*quantitative estimate of drug-likeness*= perkiraan kuantitatif kemiripan obat). Hasil ini menunjukkan bahwa skor ADMET akan menjadi indeks komprehensif untuk mengevaluasi kemiripan obat kimia, dan mungkin berguna bagi pengguna untuk memilih kandidat obat yang tepat untuk pengembangan lebih lanjut (Guan *et al*, 2019).

Metode prediksi toksisitas *in silico* (PTI= *Prediction of toxicity In silico*) adalah pendekatan komputasi untuk menganalisis, mensimulasi, memvisualisasi, dan memprediksi toksisitas bahan kimia. PTI mencakup semua metodologi untuk menganalisis sifat kimia dan biologi struktur kimia yang diwakilinya baik bahan kimia aktual atau yang diusulkan (yaitu, virtual). Saat ini, pendekatan *in silico* sering digunakan dalam kombinasi dengan uji toksisitas lainnya, pendekatan tersebut mulai digunakan untuk menilai informasi toksisitas dengan sedikit kebutuhan untuk melakukan studi *in vitro* atau *in vivo*. IST (*In silico toxicology*) menggunakan model yang bisa dikodekan dalam perangkat lunak untuk memprediksi potensi toksisitas bahan kimia dan dalam beberapa situasi untuk memprediksi secara kuantitatif dosis toksik. Model ini didasarkan pada data eksperimen, hubungan struktur aktivitas, dan pengetahuan ilmiah (seperti struktur peringatan yang dilaporkan dalam literatur) (Kar dan Leszczynski, 2019).

Berdasarkan latar belakang kemajuan teknologi dalam LC-MS/MS secara otomatisasi, miniaturisasi, detektor dan perbaikan LC, serta standarisasi dan regulasi yang akan datang sangat mempengaruhi peran LC-MS/MS di laboratorium toksikologi, hal ini membuat peneliti tertarik melakukan penelitian terhadap buah terong dengan membuatnya menjadi bentuk ekstrak etanol, selanjutnya melakukan identifikasi ekstrak etanol buah terong secara LC-MS/MS, selanjutnya senyawa kimia yang teridentifikasi dilakukan prediksi toksisitas *in silico* (PTI= *Prediction of toxicity In silico*) dengan menganalisis parameter prediksi ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas), dengan menggunakan konsep “Graph-based structural signatures” dengan pendekatan

“Cutoff Scanning algoritma” pkCSM untuk mengekstrak pola jarak dari grafik struktur protein dengan meringkasnya menjadi “Signature vector” kemudian membandingkannya dengan Swiss-ADME dari Swiss Institute of Bioinformatics, untuk klasifikasi struktur protein, prediksi fungsi, prediksi ligan berbasis reseptor, sebagai komponen pendekatan analisis mutasi berbasis struktur, sehingga prediksi dan sifat farmakokinetik serta toksisitas molekul kecil dapat dioptimalkan. Metode penelitian ini menggunakan Software ChemDraw 2016 (<http://scistore.cambridgesoft.com/>) (License Code: 338-284099-4415), Openbabel GUI 2.4.1 (<https://sourceforge.net>), pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml>), SwissAdme, dan Protox-II. Penelitian ini menganalisis senyawa pada EEKT sistemik oral untuk laju absorpsi dan enam deskriptor yang terdiri dari berat molekul (MW), logP, akseptor ikatan hidrogen (HBA), donor ikatan hidrogen (HBD), serta menganalisis penyerapan senyawa dalam tubuh menggunakan metode in silico, dengan harapan penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pengembangan obat sistemik oral.

- **Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

- Senyawa kimia apa yang terdapat pada ekstrak etanol terong ungu dengan menggunakan LC-MS/MS.
- Bagaimana prediksi senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol terong dengan parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Toksisitas).

-

- **Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1.3.1 Tujuan umum

1. Mengetahui kandungan senyawa biomolekuler yang terdapat pada ekstrak etanol terong dengan menggunakan LC-MS/MS.

2. Untuk mengetahui mengetahui prediksi toksisitas secara in silico senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol terong dengan parameter ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Toksisitas).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi senyawa biomolekuler secara lengkap dan terperinci dengan menggunakan metode LC-MS/MS.
2. Dapat memberikan informasi apakah terdapat kandungan racun yang berbahaya bagi kesehatan manusia dengan metode yang menggunakan aplikasi In-Silico.
3. Dapat mengetahui secara terperinci kandungan biomolekuler yang terkandung di dalam ekstrak etanol dengan daya absorpsinya dalam tubuh dan distribusinya di dalam tubuh yang kemudian pengaruhnya pada proses metabolisme di dalam tubuh, serta efek toksisitasnya terutama pada organ apa.

• Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah

1. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat diidentifikasi senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol terong dengan menggunakan LC-MS/MS.
2. Penelitian ini akan menghasilkan informasi prediksi toksisitas secara in silico senyawa kimia yang teridentifikasi pada ekstrak etanol terong.