

# STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP TARGET AKSI PEMENUHAN ZAT GIZI IBU HAMIL

Rahmawaty Hasan<sup>1</sup>, Fauzah Cholashotul I'annah<sup>2</sup>, Rizky Resvita R Bahi<sup>3</sup>  
Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy<sup>1</sup>  
Program Studi D3 Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy<sup>2</sup>  
Program Studi S1 Farmasi, Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika<sup>3</sup>  
Email:<sup>1</sup> rahmahasan1234@gmail.com

## ABSTRACT

Folic acid is a micronutrient that is needed by pregnant women in the development of the nervous system. Consumption of Moringa leaves can increase hemoglobin levels, >11 g%. Potential nutrients contained in Moringa leaves are able to meet the nutritional needs of pregnant women. However, the chemical compound interact with target of the molecular action of folic acid is not clearly known. This study aims to identify the chemical compound of Moringa leaves that can interact with folate receptors *in silico* and predict pharmacokinetic parameters based on the SwissADME webserver. The selected molecular target is the alpha folate receptor (PDB: 4LRH) with a molecular docking technique using Autodock 4.2 which has been previously validated to the native ligand. The results of molecular docking showed that the potential compounds of Moringa leaves were glucosinalbin, niazidin, niazinin, niazirin and rhamnetin which had an energy value of less than -8 kcal/mol. However, the potential of these compounds is not more than the energy value of folic acid as a native ligand on folic acid receptor macromolecule. Prediction results of pharmacokinetic parameters showed that all potential compounds of Moringa leaf showed that niazinin, niazirin, and rhamnetin were highly absorbed in the gastrointestinal tract, except for niazidin and glucosine. Rhamnetin is a potential compound that can be catalyzed by CYP3A4, CYP1A2 and CYP2D6 enzymes.

**Keywords:** folic acid; *Moringa oleifera*; molecular docking; pharmacokinetic prediction.

## ABSTRAK

Asam folat merupakan mikronutrien yang sangat diperlukan oleh ibu hamil dalam perkembangan sistem saraf. Konsumsi daun kelor dapat meningkatkan kadar hemoglobin yaitu >11 gr%. Potensi zat gizi yang terkandung dalam daun kelor mampu memenuhi kebutuhan zat gizi ibu hamil. Namun identifikasi senyawa aktif tersebut terhadap makromolekul atau target aksi molekuler asam folat belum diketahui dengan jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan kimia daun kelor yang dapat berinteraksi dengan reseptor folat secara *in silico* serta prediksi parameter farmakokinetika basis webserver SwissADME. Target molekuler yang dipilih adalah reseptor folat alfa (PDB: 4LRH) dengan teknik *docking* molekuler menggunakan Autodock 4.2 yang telah dilakukan validasi sebelumnya terhadap ligan asli. Target molekuler yang dipilih adalah reseptor folat alfa (PDB: 4LRH) dengan teknik *docking* molekuler menggunakan Autodock 4.2 yang telah dilakukan validasi sebelumnya terhadap ligan asli. Hasil *docking* molekuler menunjukkan bahwa senyawa potensial daun kelor adalah glucosinalbin, niazidin, niazinin, niazirin dan rhamnetin yang memiliki nilai energi ikatan kurang dari -8 kkal/mol. Namun senyawa potensial tersebut tidak lebih kurang dari nilai energi ikatan asam folat sebagai ligan asli pada makromolekul reseptor asam folat alfa. Hasil prediksi parameter farmakokinetika menunjukkan bahwa seluruh senyawa potensial daun kelor menunjukkan bahwa niazinin, niazirin dan rhamnetin terabsorpsi dengan tinggi dalam saluran gastrointestinal, kecuali niazidin dan glucosinalbin. Rhamnetin merupakan senyawa potensial yang dapat dikatalisis oleh enzim CYP3A4, CYP1A2 dan CYP2D6.

**Kata Kunci:** asam folat; *Moringa oleifera*; *docking* molekuler; prediksi farmakokinetika.

## **PENDAHULUAN**

Masa kehamilan yang optimal tergantung kepada pemberian asuhan yang tepat, persiapan antenatal yang memadai dan tercukupinya kebutuhan nutrisi pada ibu hamil. Konsekuensi dari kekurangan gizi selama masa kehamilan dapat memengaruhi kesehatan ibu, anak dan juga generasi mendatang. Sangat penting saat memasuki kehamilan ibu memiliki status gizi normal dan mendapatkan nutrisi yang memadai selama kehamilan untuk kesehatan ibu dan kesejahteraan janin. Usia ibu saat hamil dapat mempengaruhi kebutuhan zat gizi. Usia ibu saat hamil yang relatif muda atau kurang dari 20 tahun membutuhkan zat gizi lebih banyak dibandingkan dengan usia ibu hamil lebih dari 20 tahun. Zat gizi yang tidak tercukupi pada ibu hamil dengan usia kurang dari 20 tahun maka menyebabkan terjadinya kompetisi pemenuhan zat gizi antara ibu dan bayi.<sup>(1)</sup>

Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2015, sekitar 2 miliar orang di dunia mengalami kekurangan mikronutrien. Berdasarkan *Food and Nutrition Technical Assistance III Project* (FANTA), negara di Asia termasuk ke dalam daftar negara yang mengalami kejadian malnutrisi cukup tinggi (kekurangan energi kronis dan kekurangan mikronutrien) yaitu sekitar 10 – 40%.<sup>(2)</sup> Ibu hamil rentan mengalami kekurangan mikronutrien karena saat kehamilan terjadi pertumbuhan janin yang cepat, diferensiasi organ, dan pembelahan sel yang cepat. Penelitian yang dilakukan di Asia Selatan menunjukkan bahwa ibu hamil mengalami kekurangan asam folat sekitar 12 – 26% dan kekurangan seng sekitar 15 – 74%.<sup>(3)</sup>

Mikronutrien yang dibutuhkan saat kehamilan diantaranya adalah asam folat dan seng yang berfungsi untuk perkembangan sistem saraf. Kecukupan nutrisi pada ibu hamil sangat berdampak pada pertumbuhan janin, perkembangan, berat lahir bayi, dan kesehatan ibu. Dampak dari kekurangan asam folat pada saat hamil dapat menyebabkan anemia, abortus, bayi berat lahir rendah (BBLR), anemia sampai dengan kematian perinatal.<sup>(4)</sup> Pemenuhan kebutuhan asam folat didapatkan melalui makanan yang dikonsumsi ataupun melalui suplemen. Pemenuhan zat gizi asam folat didapatkan dari daun kelor (*Moringa oleifera*). Daun kelor mengandung vitamin A, vitamin C, vitamin B, kalsium, kalium, besi dan protein dalam jumlah sangat tinggi yang mudah dicerna

dan diasimilasi oleh tubuh manusia. Daun kelor mengandung nutrisi penting seperti zat besi 28,2 mg, kalsium 20,03 mg dan vitamin A 16,3 mg. Berbagai jenis senyawa antioksidan yang terkandung dalam daun kelor seperti asam askorbat, flavonoid, fenolat dan karotenoid.<sup>(5)</sup>

Penelitian Bora mengemukakan bahwa ibu hamil yang mengonsumsi daun kelor dapat meningkatkan kadar hemoglobin yaitu >11 gr%. Potensi zat gizi yang terkandung dalam daun kelor mampu memenuhi kebutuhan zat gizi ibu hamil.<sup>(6)</sup> Namun identifikasi senyawa aktif tersebut terhadap makromolekul atau target aksi molekuler asam folat belum diketahui dengan jelas. Identifikasi target aksi molekuler dimaksudkan guna optimasi aktivitas farmakodinamik yang terarah berdasarkan pola interaksi obat dengan targetnya. Tantangan yang dihadapi dalam identifikasi target aksi molekuler suatu senyawa aktif ialah suatu proses pengujian yang panjang dan membutuhkan biaya yang besar. Tantangan tersebut dapat diatasi melalui eksperimen komputasi dengan pendekatan *in silico* dalam teknik penambatan molekuler (*docking molecular*). Pesatnya perkembangan dan kemajuan teknik komputasi saat ini memungkinkan dilakukannya uji *in silico* untuk mempercepat proses pemilihan senyawa-senyawa yang akan disintesis. *Docking* molekuler merupakan salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang dapat digunakan untuk memberikan gambaran interaksi suatu senyawa terhadap protein target dengan memprediksi konformasi dan energi ikatannya.<sup>(7)</sup>

Pemanfaatan teknik *docking* molekuler, protein target dari beberapa kandungan kimia daun kelor yang memiliki aktivitas biologi terhadap reseptor folat dapat diprediksi dan diidentifikasi berdasarkan skor dan model interaksi ligan dan protein dengan teknik komputasi menggunakan program Autodock 4.0 dalam Autodock Tools. Selanjutnya dilakukan pengujian secara *in silico* untuk memprediksi parameter farmakokinetik kandungan kimia kelor terhadap makromolekul target terapi reseptor folat menggunakan *webform* SwissADME. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan kimia daun kelor yang dapat berinteraksi dengan reseptor folat secara *in silico* dengan teknik *docking* molekuler serta prediksi parameter farmakokinetika basis webserver SwissADME

## METODE

### Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan adalah *notebook* Asus TP203NAH dengan spesifikasi processor Intel(R) Celeron(R) CPU N3350 @2.40 GHz, RAM 4GB, VGA Integrated Intel® HD.

Perangkat lunak yang digunakan adalah SwissPred, SuperPred, Pubchem, Protein Data Bank, AutoDock 4.0 (Autodock Tools), VegaZZ dan SwissADME.

### Cara Kerja

#### Preparasi Makromolekul dan Ligan

Makromolekul reseptor folat (PDB ID: 4LRH) yang berhasil diidentifikasi melalui skrining awal SwissPred dan SuperPred Prediciton diunduh strukturnya dari PDB (<https://www.rcsb.org>) dalam format .pdb. Struktur tiga dimensi ligan uji yang telah dibuat dengan VegaZZ dalam format .mol lalu dioptimasi dengan Autodock Tools. Preparasi dilakukan melalui Autodock Tools dengan tahap pemisahan ligan asli dan molekul air, serta penambahan hidrogen dan muatan Gasteiger. Pengaturan *grid box* juga dilakukan untuk menempatkan ligan uji serupa dengan ligan asli yang mengikat sisi aktif reseptor folat.

#### Validasi Metode Docking

Validasi metode dilakukan terhadap *docking* dari ligan asli untuk mencari konformasi ligan asli. Makromolekul yang telah dipreparasi sebelumnya dilakukan penambatan kembali (*redocking*) dengan ligan asli. Konformasi hasil

*docking* yang diperoleh selanjutnya disejajarkan dengan konformasi ligan asli pada struktur hasil kristalografi yang dinyatakan dalam nilai RMSD. Nilai RMSD menyatakan kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima dengan nilai kurang dari 2,5 Å, bila semakin kecil atau mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik.

#### Docking Molekuler

Proses *docking* molekuler dilakukan dengan menggunakan program AutoDock 4.0 dengan AutoDock Tools (ADT). Pengaturan parameter *docking* dengan format makromolekul rigid serta nomor *GA Runs* (200) dan *Population Size* (150). Kemudian pilih submenu Output untuk Lamarckian GA (4.2). Hasil *docking* seluruh ligan uji menghasilkan  $\Delta G_{\text{binding}}$  (kkal/mol).

#### Prediksi Parameter Farmakokinetik

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan secara daring menggunakan *webservice* SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Tahap awal dilakukan dengan memasukkan kode SMILES dari kandungan kimia oyong atau ligan uji yang didapatkan dari PubChem, lalu klik *Run*. Selanjutnya ditampilkan hasil prediksi senyawa tersebut yang terdiri dari beberapa parameter profil farmakokinetik. Parameter tersebut terdiri dari radar bioavailabilitas, sifat fisikokimia, lipofilisitas, kelarutan dalam air, profil farmakokinetik, dan *drug-likeness*.

## HASIL

### Analisis Docking Molekuler

Tabel 1. Nilai Energi Ikatan Ligan Asli dan Ligan Uji

Liga uji	$\Delta G_{\text{binding}}$ (kkal/mol)							
	Chain A	Chain B	Chain C	Chain D	Chain E	Chain F	Chain G	Chain H
<b>Ligan asli</b>	<b>-12,11</b>	<b>-12,36</b>	<b>-14,00</b>	<b>-13,53</b>	<b>-14,22</b>	<b>-14,08</b>	<b>-14,40</b>	<b>-13,67</b>
Glucosinalbin	-9,09	-8,85	-9,14	-8,89	-8,61	-8,58	-8,63	-9,49
Niazidin	-9,21	-9,31	-9,14	-8,93	-8,92	-9,10	-9,32	-9,04
Niazinin	-9,10	-9,17	-8,91	-8,70	-8,61	-9,10	-8,71	-9,09
Niazirin	-8,61	-8,42	-8,31	-8,25	-8,25	-8,12	-8,14	-8,32
Rhamnetin	-8,37	-8,81	-8,75	-8,81	-8,81	-8,25	-8,08	-8,78

Tabel 2. Sifat Fisikakimia Ligan Uji

Senyawa Potensial	Sifat Fisikakimia						
	Formula	BM	HBA	HBD	TPSA	Log P	Kelarutan
Glucosinalbin	C14H19NO10S2	425,43	11	6	220,02	0,49	Larut
Niazidin	C15H18N2O6S	354,38	7	4	156,29	1,66	Larut
Niazinin	C15H21NO6S	343,40	6	4	132,50	2,03	Larut
Niazirin	C14H17NO5	279,29	6	3	102,94	1,68	Larut
Rhamnetin	C16H12O7	316,26	7	4	120,36	2,23	Larut

Tabel 3. Prediksi Parameter Farmakokinetika Ligan Uji

Senyawa Potensial	Profil Farmakokinetika							
	Abs. GI	BBB	Subs. Pgp	Inh. 1A2	Inh. 2C19	Inh. 2C9	Inh. 2D6	Inh. 3A4
Glucosinalbin	Rendah	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Niazidin	Rendah	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Niazinin	Tinggi	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Niazirin	Tinggi	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Rhamnetin	Tinggi	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya

## PEMBAHASAN

### Preparasi Struktur Tiga Dimensi Makromolekul

Preparasi makromolekul atau protein uji merupakan langkah pertama dalam melakukan proses *docking* molekuler. Struktur makromolekul yang digunakan dapat diunduh dari *webform* protein data bank (<http://www.rcsb.org/>). Makromolekul terpilih adalah reseptor folat (PDB ID: 4LRH) yang berhasil diidentifikasi melalui skrining awal *SwissPred* dan *SuperPred Predicton*. Metode penentuan struktur makromolekul yang digunakan ialah metode kristalografi (difraksi sinar X) karena dapat diaplikasikan untuk struktur makromolekul yang besar dan lebih presisi. Nilai resolusi konformasi pula harus diperhatikan dengan kriteria RMSD <2,5Å. Adapun organisme yang digunakan ialah manusia (*Homo sapiens*).<sup>(8)</sup>

Hasil unduhan makromolekul dalam format .pdb masih terdapat kompleks ligan asli dan molekul air hasil pengkristalan. Ligan asli dan molekul air tersebut harus dihilangkan dari makromolekul melalui optimasi agar tidak dapat mengganggu proses *docking* molekuler. Ligan asli dihilangkan agar mendapatkan individu makromolekul yang akan *didocking* dengan ligan uji. Molekul air dihilangkan karena dapat memediasi interaksi antara ligan dengan reseptor dan hasil *docking* molekuler yang didapatkan kurang baik karena adanya kompleksitas perhitungan matematika dalam *docking* sehingga menyebabkan waktu *docking* yang diperlukan

menjadi lebih lama.<sup>(9)</sup> Preparasi atau optimasi dilakukan melalui program AutoDock Tools. Selain penghilangan molekul ligan asli dan molekul air, preparasi juga dilakukan dengan menghilangkan molekul-molekul non residu asam amino dan penambahan muatan untuk penyesuaian lingkungan kimia. Residu selain asam amino dihilangkan karena dapat mengganggu interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif makromolekul. Penghilangan residu selain asam amino perlu ditinjau kembali dengan telaah jurnal makromolekul terpilih yang dilampirkan oleh PDB.

### Preparasi Struktur Tiga Dimensi Ligan Uji

Penelitian ini menggunakan 5 struktur senyawa potensial sebagai ligan uji. Struktur tiga dimensi ligan uji didapatkan melalui konversi notasi baris Canonical SMILES dengan menggunakan program VegaZZ. Konversi notasi baris Canonical SMILES ke representasi tiga dimensi dilakukan dengan pendekatan minimalisasi energi. Preparasi ligan uji dilakukan dengan penghilangan molekul air agar tidak mengganggu proses *docking* dengan mempermudah kalkulasi matematika dalam *docking* molekuler.<sup>(10)</sup> Selanjutnya perlu dilakukan penambahan atom hidrogen dengan tujuan untuk menyesuaikan proses *docking* agar mendekati suasana pH dalam tubuh serta dapat memunculkan kembali atom hidrogen pada molekul agar dapat mengamati ikatan hidrogen yang nampak pada interaksi ligan dengan reseptor target.<sup>(10)</sup>

Struktur ligan uji selanjutnya dikaji dalam mendapatkan struktur yang lebih konvergen atau mampu terpusat pada *binding pocket* reseptor. Hal tersebut didasarkan pada jumlah torsi aktif yang dimiliki masing-masing ligan uji. Banyaknya jumlah torsi aktif yang dimiliki menjadikan waktu pencarian konformasi terbaik dan hasil *docking* molekuler makin lama dan sulit diperoleh. Penentuan jumlah torsi aktif dimaksudkan untuk mengetahui ikatan-ikatan aktif yang dapat berotasi selama proses *docking*.<sup>(11)</sup>

### Validasi Metode *Docking* Molekuler

Validasi metode *docking* molekuler merupakan uji pendahuluan dan penting dilakukan sebelum proses *docking* molekuler terhadap ligan uji. Pada tahap ini dilakukan proses penambatan kembali atau *mendocking* kembali ligan asli terhadap protein target. Penentuan pusat dari *gridbox* merupakan langkah awal dalam tahap validasi. *Gridbox* merupakan suatu analogi terhadap ruang bagi ligan asli atau senyawa aktif membentuk konformasi ketika ditambatkan dengan protein target. Penentuan *gridbox* dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada *binding site* atau sisi aktif dari suatu protein. Pengaturan *gridbox* yang dilakukan adalah pengaturan koordinat *grid center* dan pengaturan *grid size*.<sup>(11)</sup>

Proses *redocking* dilakukan dengan metode rigid, yaitu mengatur agar makromolekul bersifat rigid atau kaku sehingga tidak terjadi perubahan bentuk *binding site* selama proses *redocking* sedangkan ligan yang akan di-*docking*-kan bersifat fleksibel.<sup>(10)</sup> Parameter validasi dalam molecular docking berupa nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD menunjukkan perbandingan konformasi ligan asli hasil penambatan kembali dengan konformasi ligan asli hasil pengukuran kristalografi. Batas nilai RMSD yang dapat diterima adalah  $\leq 3 \text{ \AA}$ .<sup>(12)</sup>

Makromolekul folat (reseptor alfa folat) memiliki nilai RMSD sebesar  $2,80 \text{ \AA}$  yang terdiri dari 8 *chain* protein. Validasi ligan *redocked* menunjukkan hasil yang baik dengan nilai RMSD masing-masing *chain* sebesar  $< 2 \text{ \AA}$ . Hal ini menunjukkan bahwa konformasi ligan asli hasil penambatan kembali terhadap makromolekul target serupa dengan konformasi hasil kristalografi. Tabel 1 menunjukkan hasil validasi penambatan kembali terhadap ligan asli dengan nilai energi ikatan atau energi Gibbs yang memenuhi syarat. Dengan demikian makromolekul yang dipilih sebagai protein target dapat digunakan dalam *docking* molekuler.

### Analisa Hasil *Docking* Molekuler

Pemilihan makromolekul sebagai protein target berdasarkan adanya potensi interaksi berbagai kandungan kimia kelor yang diuraikan pada tabel 1 terhadap protein target. *Docking* molekuler dilakukan menggunakan program Autodock 4.2 dalam AutoDock Tools dengan pengaturan *gridbox* yang disesuaikan serupa ketika validasi metode. *Docking* molekuler memberikan hasil berupa nilai energi ikatan terendah atau energi bebas ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dan pose konformasi ligan.  $\Delta G_{\text{binding}}$  berguna dalam perhitungan nilai konstanta kecepatan reaksi yang merupakan parameter kekuatan afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor. Semakin rendah nilai tersebut, ikatan reseptor dan ligan akan semakin stabil karena gaya tarik-menarik antaratom semakin besar dan gaya tolak-menolak menjadi minimum sehingga konformasi menjadi semakin stabil.<sup>(9)</sup>

Berdasarkan hasil *docking* molekuler terhadap 8 *chain* makromolekul, ditemukan ligan uji atau kandungan kimia kelor yang potensial dapat berinteraksi dengan reseptor folat. Terdapat 5 ligan uji terbaik dengan nilai energi ikatan terendah yang lebih kecil dari ligan asli dan kurang dari  $-8 \text{ kkal/mol}$ . Namun nilai energi ikatan kandungan kimia kelor tidak lebih rendah dari ligan asli yaitu kompleks asam folat.

### Prediksi Farmakokinetika

Prediksi sifat fisikakimia dan profil farmakokinetika dari suatu senyawa kimia dimaksudkan agar lebih efektif dalam modifikasi struktur senyawa obat sebelum disintesis setelah didapatkan hasil terbaik dari *docking* molekuler. Prediksi profil farmakokinetika dapat dilakukan secara *in silico* dengan pendekatan *database* secara daring terhadap senyawa terbaik yang diduga memiliki aktivitas farmakologi dengan protein target tertentu. Dengan demikian diperlukan suatu informasi profil farmakokinetika dari beberapa senyawa cukup potensial yang dapat berinteraksi dengan protein target terapi asam folat. Berikut uraian profil farmakokinetika terhadap senyawa-senyawa terbaik yang dilakukan secara daring melalui *webform* SwissADME.

Penentuan sifat fisikakimia suatu ligan uji ketika melintasi membran sel dapat dilakukan identifikasi aturan Lipinski (*Lipinski's rule of five*). Syarat yang harus dipenuhi oleh senyawa potensial berdasarkan aturan Lipinski mulai dari bobot molekul (BM)  $< 500 \text{ Da}$ , nilai  $\log P < 5$ ,

jumlah ikatan hidrogen donor (HBD) <5 dan jumlah ikatan hidrogen akseptor <10, serta reaktivitas molar dalam rentang 40 – 130. Ligan dengan BM <500 Da dapat dengan mudah menembus membran sel. Nilai log P menunjukkan polaritas ligan dalam pelarut lemak atau non polar bilai nilai log P >5 karena dapat berinteraksi lebih mudah menembus lapisan lipid bilayer dan terdistribusi luas dalam jaringan. Nilai log P yang rendah menunjukkan ligan cenderung larut dalam air. Adapun jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor berkaitan dengan aktivitas kimia molekul obat dalam tubuh.<sup>(13)</sup> Apabila ligan memenuhi kriteria aturan Lipinski tanpa ada nilai yang menyimpang maka ligan tersebut bersifat *drug-likeness* atau senyawa potensial sebagai kandidat obat. *Drug-likeness* mengacu pada kemiripan suatu senyawa dengan obat oral berdasarkan evaluasi dalam aturan Lipinski.

Fase farmakokinetika terdiri dari proses absorpsi oleh saluran gastrointestinal, distribusi dalam darah menuju target terapi, metabolisme dalam hati menjadi bentuk metabolit aktif sampai diekskresikan keluar tubuh melalui organ tertentu. Prediksi profil farmakokinetika menunjukkan bahwa senyawa niazinin, niazirin dan rhamnetin merupakan ligan uji yang terabsorpsi tinggi dalam saluran gastrointestinal, sedangkan tiga senyawa lainnya menunjukkan tingkat absorpsi yang tinggi.

Berdasarkan sifat fisikakimia ligan uji pada tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh senyawa potensial karena tidak memiliki bobot molekul yang cukup besar (>500), sehingga seluruh ligan uji terbaik diprediksi dapat menembus membran sel.

*Blood-brain barrier* atau sawar darah otak merupakan bagian sawar otak dengan karakteristik berupa lapisan difusi esensial sebagai pengatur fisiologis transfer pasif atau difusi dari suatu molekul obat. Difusi pasif BBB melalui difusi hidrofilik paraseluler atau lipofilik paraseluler. Molekul obat lipofilik atau kurang dari 400-600 Dalton dapat melewati endotel secara bebas, serta molekul dengan ikatan hidrogen kurang dari 10 dapat masuk ke otak melalui rute transeluler.<sup>(14)</sup> Ligan uji harus lipofilik untuk dapat menembus BBB. Substrat P-glikoprotein (Pgp) merupakan sistem efluks transporter yang dapat membatasi molekul obat menuju jaringan otak. Tabel 3 menunjukkan bahwa niazinin sebagai ligan uji merupakan substrat Pgp sehingga penetrasi molekul aktifnya menjadi terhambat ke sawar darah otak.

Enzim sitokrom P450 (CYP) adalah enzim oksidase yang terlibat dalam metabolisme berbagai senyawa endogen atau eksogen (obat) di hati. Seluruh ligan uji terbaik bukan inhibitor enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4. Ligan uji rhamnetin dapat mengkatalisis atau inhibitor CYP1A2, CYP2D6 dan CYP3A4. Enzim CYP2D6 dapat mengkatalisis senyawa basa dengan atom terprotonasi 4-7 A seperti beberapa jenis flavonoid dan alkaloid. Enzim CYP3A4 merupakan jenis P450 yang dapat mengkatalisis sebagian besar molekul aktif yang bersifat lipofilik.<sup>(15)</sup> Prediksi parameter farmakokinetika pada tabel 3 menunjukkan bahwa hanya rhamnetin sebagai inhibitor CYP3A4, CYP1A2 dan CYP2D6 sehingga dapat dikatalisis enzim tersebut.

### **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa glucosinalbin, niazinin, niazidin, niazirin dan rhamnetin diprediksi memiliki afinitas ikatan dan berinteraksi terhadap protein target reseptor folat alfa berdasarkan analisis bioinformatika dan *docking* molekuler. Prediksi farmakokinetika terhadap senyawa potensial daun kelor menunjukkan bahwa niazinin, niazirin dan rhamnetin terabsorpsi dengan tinggi dalam saluran gastrointestinal, serta rhamnetin dapat dikatalisis oleh enzim CYP3A4, CYP1A2 dan CYP2D6.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Bara Ft. *Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Status Anemia Pada Ibu Hamil*. Bogor, Institut Pertanian Bogor. 2006.
2. Chaparro C, Oot L, Sethuraman K. *Overview Of The Nutrition Situation In Seven Countries In Southeast Asia. Food And Nutrition Technical Assistance Iii Project (Fanta)*: Washington Dc, Usa. 2014.
3. Gernand, A. D., Schulze, K. J., Stewart, C. P., West, K. P. & Christian, P. 2016. *Micronutrient Deficiencies In Pregnancy Worldwide: Health Effects And Prevention*. *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 274-289.
4. Lassi, Z. S., Salam, R. A., Haider, B. A. & Bhutta, Z. A. 2013. *Folic Acid*

- Supplementation During Pregnancy For Maternal Health And Pregnancy Outcomes. Cochrane Database Of Systematic Reviews.
5. Almatsier, S. 2010. Prinsip Dasar Ilmu Gizi, Pt. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
  6. Bora, Try Restiningtyas David. 2017. Hubungan Pola Konsumsi Daun Kelor Dengan Kadar Hemoglobin Ibu Hamil Di Wilayah Kerja Puskesmas Kandai Kota Kendari Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Penelitian: Politeknik Kesehatan Kemenkes Kendari*.
  7. Campbell Na, 2002. Biologi Edisi Kelima Jilid 1. Jakarta: Erlangga.
  8. Hypercube. 2002. Hyperchem Release 7: Tools For Molecular Modeling. Ontario: Hypercube Inc. Ideaconsult. 2011. Toxtree User Manual 5th Version. Sofia, Bulgaria.
  9. Tjahjono Dh, Dan Hamzah N. 2013. Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas, Fitur Farmakofor Dan *Docking* Molekuler Senyawa Turunan Pirazolo-Pirimidin Sebagai Inhibitor Mer Torsin Kinase. *Acta Pharmaceutica Indonesia* 38(1): 1-10.
  10. Drie Jh. 2005. Pharmacophore-Based Virtual Screening: A Practical Perspective. Boca Raton: Taylor And Francis Group 157-205.
  11. Rachmania R, Supandi, Christina Fa. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes. *Pharmacy* 13(2): 239-251.
  12. Jain An, Dan Nicholls A. 2008. Recommendations For Evaluations Of Computational Methods. *J. Compt. Aided Mol.* 22: 133-139.
  13. Lipinski Ca, Lombardo F, Segawa T, Ko D. 2001. Experimental And Computational Approaches To Estimate Solubility And Permability In Drug Discovery And Development Setting. *Adv. Drug Deliv Rev.* 46: 3-26.
  14. Fiori Gml, D'agate S, Rocha A, Pereira Am, Pasqua Od. 2017. Development And Validation Of Quantification Method For Cucurbitacins E And I In Rat Plasma: Application To Population Pharmacokinetic Study. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*.
  15. Zanger Um, Schwab M. 2013. Cytochrome P450 Enzymes In Drug Metabolism: Regulation Of Gene Expression, Enzyme Activities, And Impact Of Genetic Variation. *Pharmacology & Therapeutics* 138: 1-10.