

PENDAHULUAN

Hati (*liver*) merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia. Dalam kehidupan manusia, hati adalah salah satu bagian terpenting untuk menjaga manusia tetap hidup dan hati juga sangat rentan terhadap penyakit.¹ Salah satu jenis dari penyakit hati adalah penyakit Hepatitis. Hepatitis atau dalam istilah umum yang berarti peradangan hati yang disebabkan oleh makanan, minuman beralkohol, lingkungan, obat-obatan dan infeksi virus yang dapat membuat banyak orang di dunia menjadi korban. Terdapat lima jenis virus yang telah dikenal peneliti yaitu Hepatitis A, B, C, D, dan E.²

Virus Hepatitis menyebabkan 1,34 juta kematian pada tahun 2015, jumlah yang sebanding dengan kematian yang disebabkan oleh tuberkolosis dan lebih tinggi daripada yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Namun, jumlah kematian karena virus Hepatitis meningkat dari waktu ke waktu, sementara kematian yang disebabkan oleh tuberkolosis dan HIV menurun.³

Perkembangan penyakit Hepatitis saat ini terus meningkat, salah satunya Hepatitis B. Hepatitis B merupakan penyakit infeksi hati yang berpotensi mengancam jiwa yang disebabkan oleh Virus Hepatitis B (VHB).⁴ VHB merupakan virus DNA dari keluarga Hepadnaviridae dengan struktur virus berbentuk sirkular, terdiri dari 3200 pasang basa, dan berupa untai ganda dengan partikel dua lapis berukuran 42 nm yang terdiri dari inti nukleokapsid 27 nm (HBcAg) yang dikelilingi oleh mantel lipoprotein luar (juga disebut amplop) yang melawan antigen permukaan (HBsAg).^{5,6}

Reseptor yang digunakan untuk Hepatitis B merupakan HBV. Reseptor ini berperan dalam replikasi virus. Proses replikasi virus Hepatitis DNA harus melalui proses transkripsi balik (*reverse transcription*) dari RNA *intermediate* (pgRNA) menjadi *relaxed circular* DNA (rcDNA) menggunakan enzim *reverse transcriptase* VHB. Karena tidak memiliki kemampuan *proof reading* pada enzim *reverse transcriptase*, proses *reverse transcriptase* tersebut memicu terbentuknya variasi genetik pada genom VHB yang sifatnya dapat fatal bagi virus tetapi sebagian lagi tetap hidup dan beredar sebagai VHB mutan.⁷

Pengobatan virus Hepatitis B ini meliputi obat nukleotida analog (NUCs) dan *pegylated-interferon alpha* (peg-IFN) yang dapat digunakan sendiri atau kombinasi keduanya. NUCs merupakan inhibitor kompetitif enzim *reverse transcriptase* sehingga dapat menekan replikasi VHB cukup efisien dan menurunkan jumlah VHB yang beredar di tubuh pejamu. Penggunaan golongan nukleotida analog lebih direkomendasikan untuk mengatasi resistensi obat virus Hepatitis B, salah satunya adalah lamivudin (LAM).

Adanya pengobatan tradisional dikenal oleh masyarakat dengan istilah “*back to nature*” yang telah menjadi *trend* saat ini sehingga masyarakat memanfaatkan kembali bahan alam dan memberikan arahan baru di Indonesia untuk mengembangkan keanekaragaman hayati yang dimiliki, diantaranya tanaman temulawak.⁸ Dalam penggunaan tradisional, temulawak digunakan sebagai obat untuk mengatasi penyakit tertentu.⁹

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan salah satu obat herbal yang sering digunakan dalam mengobati gangguan hati. Tumbuhan temulawak satu

dari 9 (sembilan) tumbuhan obat unggulan di Indonesia yang sejak tahun 2003 mulai diteliti.¹⁰ Di Asia Tenggara, temulawak secara tradisional digunakan untuk berbagai penyakit termasuk Hepatitis, keluhan hati, dan diabetes, rematik, kanker, hipertensi dan gangguan jantung. Hal ini diketahui oleh masyarakat Indonesia bahwa manfaat hepatoprotektor pata temulawak digunakan terutama dalam kasus-kasus Hepatitis.

Rimpang temulawak mengandung kurkuminoid, mineral, minyak atsiri serta minyak lemak. Selain itu, temulawak juga mengandung fraksi kurkuminoid terdiri dari kurkumin, desmetoksikurkumin, dan bisdestoksikurkumin. Komponen minyak atsirinya terdiri dari *xanthorrhizol*, β -kurkumin, α -kurkumin, kamfor, dan germakren.³ Berdasarkan manfaat hepatoprotektif dari kurkumin yang dapat dijadikan alternatif pengobatan pada pasien hepatitis kronis.¹⁰

Penelitian fitokimia telah mengungkapkan bahwa dalam rimpang temulawak terdapat banyak metabolit sekunder, yaitu kurkuminoid, bisabolene dan kelompok senyawa terpenoid. Misalnya, penelitian oleh Itokawa et al. (1985) telah berhasil diisolasi empat seskuiterpenoid bisabolene dikenal sebagai *ar-curcumene*, *xanthorrhizol*, *ar-turmeron* dan *β -atlantone* yang merupakan antitumor.¹¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sirait (2014), menjelaskan bahwa terdapat pengaruh pemberian dekok rimpang temulawak dalam mencegah kerusakan hepar tikus jantan dewasa galur *Sprague dawley* yang diinduksi aspirin. Pemberian dekok rimpang temulawak dengan dosis 2,6 g/kgBB dan 5,2 g/kgBB memiliki efek hepatoprotektif terhadap hepar tikus yang diinduksi aspirin

dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi dekok rimpang temulawak dosis 1,3 g/kgBB.¹⁰

Dalam memprediksi suatu senyawa sebagai hepatoprotektor khususnya Hepatitis B, salah satu metoda yang dapat digunakan adalah metoda kimia komputasi. Metoda komputasi dikenal dengan *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan salah satu uji *in Silico* yang bertujuan untuk mengetahui aktifitas farmakologi suatu senyawa adalah dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) kandidat obat dengan reseptor terpilih. *Molecular docking* dilakukan untuk menyelaraskan molekul kandidat obat (ligan = molekul kecil) ke dalam reseptor (biomakromolekul) yang merupakan molekul besar protein, dengan memperhatikan sifat keduanya.¹²

Molecular docking (penambatan molekul) merupakan prosedur komputasional yang bekerja untuk memprediksi ikatan nonkovalen antar makromolekul atau lebih seringnya pada makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan) secara efisien. Simulasi penambatan molekul bertujuan untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas ikatan sehingga dapat digunakan untuk memilah senyawa-senyawa mirip obat sebagai senyawa penuntun untuk dikembangkan menjadi kandidat obat selanjutnya.⁴

Salah satu program aplikasi penambatan molekul yang dapat digunakan dalam pendesainan obat adalah *Autodock Tools*. Terminologi *in silico* merupakan analog *in vitro* dan *in vivo* dan dikenal sebagai penapisan virtual.¹²

Pada penelitian ini akan dilakukan penambatan molekul senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam rimpang temulawak terhadap reseptor Virus Hepatitis B

(HBV *mutant* atau dengan HBV *wildtype*) yang berpotensi sebagai antihepatitis B. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan prediksi aktivitas dari senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalam rimpang temulawak terhadap reseptor Virus Hepatitis B (HBV *mutant* atau dengan HBV *wildtype*) dengan membandingkan senyawa manakah yang memiliki energi bebas paling rendah dan mengetahui bagaimana profil ADME serta toksisitasnya secara *in silico*. Manfaat dari penelitian ini adalah mendapatkan kandidat senyawa yang berpotensi sebagai antihepatitis B.

