

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelusuran pustaka yang dilakukan terhadap penelitian tanaman jatang (Tabel 2.1) menunjukkan bahwa senyawa dalam tanaman jatang memiliki aktivitas antioksidan yang telah diuji menggunakan berbagai metode seperti DPPH, TBARS, dan SOD serta menunjukkan adanya ikatan antara senyawa tanaman jatang terhadap reseptor enzim *14 α -demethylase* dan *squalene monooxygenase*. Berikut adalah hasil penelitian terdahulu:

Tabel 2.1 Hasil penelitian terdahulu

No	Peneliti	Metode	Hasil
1	Rahim <i>et al.</i> , 2021	DPPH, TBARS, dan SOD	<i>S. acmella</i> dan metabolit aktifnya mengandung TPC dan TFC tinggi, yang berkontribusi pada aktivitas antioksidan tinggi dalam sistem sel bebas melalui uji metode kimia (DPPH, TBARS, dan SOD).
2	Wongsawatkul <i>et al.</i> , 2008	DPPH dan SOD	Hasil uji DPPH pada 200 $\mu\text{g/mL}$, ekstrak etil asetat dan metanol menunjukkan aktivitas yang sebanding dengan aktivitas penangkap radikal tertinggi (47,90 dan 47,76%) dengan IC_{50} 216 dan 223 $\mu\text{g/mL}$. Uji SOD pada 200 $\mu\text{g/mL}$, ekstrak kloroform menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi (57,92% penghambatan NTB).
3	Nabi and Shrivastava, 2016	DPPH dan SOD	Ekstrak daun <i>Spilanthes acmella</i> menunjukkan aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} terendah pada metode DPPH 134,11 $\mu\text{g/mL}$ untuk penangkal radikal DPPH dan 104,51 $\mu\text{g/mL}$ untuk metode SOD.
4	Padhan, Pattnaik and Behera, 2017	<i>Docking</i> molekuler terhadap reseptor <i>14α-demethylase</i> dan <i>squalene monooxygenase</i>	Menunjukkan nilai total E yang sebanding antara fluconazole (-278,14) dan d-limonene (-230,87) terhadap enzim <i>14α-demethylase</i> serta ada perbedaan nilai total E antara terbinafine (-1516,30) dan d-limonene (-437,85) terhadap reseptor <i>squalene monooxygenase</i> .

B. Landasan Teori

1. *Photoaging*

Penuaan dini merupakan proses penuaan kulit yang lebih cepat dari pada waktunya. Faktor penuaan kulit dipecah menjadi dua, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik merupakan proses penuaan yang terjadi alamiah seiring bertambahnya waktu, seperti meningkatnya radikal bebas serta kerusakan DNA dalam tubuh yang nantinya akan menyebabkan penurunan produksi kolagen, sedangkan faktor ekstrinsik merupakan proses penuaan yang terjadi karena pengaruh luar seperti paparan sinar matahari (sinar UV), kebiasaan merokok, serta nutrisi yang tidak berimbang yang menyebabkan abnormalitas dari pertumbuhan elastin (Ardhie, 2011). Faktor ekstrinsik utama yang menyebabkan penuaan dini adalah paparan sinar matahari yang mengandung sinar UV, oleh karena itu penuaan dini ekstrinsik biasa disebut *photoaging* (Ahmad dan Damayanti, 2018).

Normalnya, penuaan kulit terlihat saat memasuki usia 30-an, tetapi sebuah survei menyatakan bahwa 57% perempuan di Indonesia telah menemukan tanda penuaan kulit saat mereka berusia 25 tahun. Saat usia muda, kulit melakukan regenerasi 28 – 30 hari sekali dan ketika memasuki usia 50 tahun, kulit melakukan regenerasi 37 hari sekali. Kemampuan regenerasi akan berkurang seiring bertambahnya usia (Aizah, 2016). Bentuk dari penuaan kulit ditandai dengan munculnya kerut wajah, kulit kasar bersisik, kulit kering, dan bercak pigmentasi. Kerut wajah terjadi karena adanya kerusakan DNA akibat reaksi inflamasi yang akan menghasilkan protease serta ROS yang akan menghancurkan serat elastin (Tzanetakou *et al.*, 2012).

Penyebab ekstrinsik penuaan dini terbanyak terjadi karena paparan sinar ultraviolet (UV) (Aizah, 2016), radiasi sinar ultraviolet merupakan inisiator pembentukan ROS pada kulit (Ardhie, 2011). ROS tersebut akan menyebabkan peningkatan pembentukan AP-1 yang akan menstimulasi proses transkripsi enzim MMP yang dapat mendegradasi kolagen serta akan menghambat reseptor tipe 2 dari TGF- β yang akan menghambat

sintesis kolagen. Kedua proses tersebut nantinya akan menyebabkan penuaan kulit karena meningkatnya pemecahan kolagen serta produksi kolagen yang menurun (Ahmad dan Damayanti, 2018).

2. *Reactive Oxygen Species (ROS)*

Radikal bebas merupakan molekul, atom, ataupun gugus yang kulit terluarnya terdapat satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan sehingga memiliki aktivitas radikal. (Parwata, 2016). Radikal bebas memiliki banyak jenis, namun *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan *Reactive Nitrogen Species (RNS)* merupakan radikal bebas terbanyak yang ditemukan pada sistem biologis tubuh.

Spesies yang dikonversi oleh oksigen dengan reaktivitas yang tinggi biasa disebut *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Empat ROS utama yang dikenali terdiri dari radikal anion superoksida ($^{\bullet}\text{O}_2^-$), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen ($^1\text{O}_2$), dan radikal hidroksil ($^{\bullet}\text{OH}$) (Nosaka dan Nosaka, 2017). Parwata (2016) menyebutkan bahwa superoksida ($^{\bullet}\text{O}_2^-$) merupakan radikal bebas terbanyak dalam tubuh. Superoksida tersebut akan dikonversi membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2) yang mana saat tahapan propagasi akan dikonversi membentuk radikal hidroksi ($^{\bullet}\text{OH}$) yang menimbulkan kerusakan sel akibat peroksidasi lemak pada membran sel.

Radikal bebas bersifat toksik terhadap sel, sebab radikal bebas bersifat tidak stabil sehingga akan menarik elektron dari molekul yang terdapat di sekelilingnya (Werdhasari, 2014). Adanya radikal bebas sangat berpengaruh terhadap berbagai proses yang terdapat di dalam tubuh, seperti produksi DNA, susunan lemak pada dinding sel, pembuluh darah, produksi prostaglandin, serta protein lain seperti enzim dalam tubuh (Dro, 2002).

Radikal bebas dapat menghasilkan sel-sel mutan karena radikal bebas menstabilkan dirinya dengan menarik elektron dari DNA sehingga struktur DNA tersebut akan berubah. Jika mutasi tersebut terjadi terus menerus akan menyebabkan stress oksidatif yang menimbulkan bermacam penyakit contohnya penyakit kanker, jantung, katarak, *photoaging*, dan

penyakit degeneratif lainnya. Radikal bebas juga berpengaruh ketika proses penuaan, yang mana reaksi inisiasi radikal bebas di mitokondria memicu timbulnya ROS yang bersifat reaktif (Werdhasari, 2014).

3. Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang bisa memberi perlindungan endogen dan tekanan oksidatif eksogen dengan menangkap radikal bebas (Haerani *et al.*, 2018). Antioksidan dapat menghambat kerusakan seluler yang disebabkan radikal bebas terhadap sel normal, protein, serta lemak sehingga dapat mencegah penyakit-penyakit degeneratif misalnya aterosklerosis, kardiovaskuler, gagal ginjal kronik, karsinogenesis, diabetes melitus, serta penyakit lain (Rosidah dan Tjitraesmi, 2017). Antioksidan sangat diperlukan untuk mencegah adanya stress oksidatif. Radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan sehingga molekul lainnya dalam sel akan terlindungi dari kerusakan karena oksidasi oleh radikal bebas (Werdhasari, 2014).

Berdasarkan mekanismenya, antioksidan dalam tubuh terbagi menjadi 3 yaitu antioksidan primer, sekunder, dan tersier. Antioksidan primer berfungsi mencegah terbentuknya radikal bebas pada tahap selanjutnya (propagasi) dan merubahnya menjadi produk yang lebih stabil, contoh dari antioksidan primer adalah superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase (GPx). Antioksidan sekunder berfungsi menangkap radikal bebas sehingga pembentukan radikal bebas yang reaktif terhenti, contoh dari antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, dan β -karoten. Antioksidan tersier berfungsi memperbaiki jaringan tubuh yang dirusak oleh radikal bebas, contohnya metionin sulfosida reduktase (Parwata, 2016).

Menurut sumbernya, antioksidan terbagi 3, yaitu antioksidan endogen, antioksidan sintesis, dan antioksidan alami. Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang terdapat di dalam tubuh manusia dan juga merupakan antioksidan enzimatik, seperti katalase (Cat), superoksida dismutase (SOD), dan glutathion peroksidase (Gpx). Antioksidan sintesis merupakan antioksidan yang sering dimanfaatkan

untuk produk pangan seperti butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT), propil galat, dan tert-butil hidroksi quinon (TBHQ) (Winata dan Putri, 2019). Antioksidan alami merupakan antioksidan yang didapat dari luar tubuh seperti vitamin C, E, pro vitamin A, organosulfur, α -tocopherol, flavonoid, thymoquinone, statin, niasin, *phycoyanin*, dan lain-lain (Werdhasari, 2014).

Antioksidan enzimatik (antioksidan endogen) bekerja meminimalisasi kerusakan oksidatif dengan mengkatalisis suatu reaksi kimia untuk menetralkan radikal bebas (Berzosa *et al.*, 2011).

a. Superoksida Dismutase (SOD)

Superoksida dismutase (SOD) adalah antioksidan enzimatik serta metaloenzim dalam tubuh karena kerjanya bergantung pada kofaktor logam Cu, Fe, Zn, dan Mn yang digolongkan menjadi Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD, dan EC-SOD (Parwata, 2016). Dalam tubuh manusia terdapat dua enzim yaitu Cu/Zn-SOD yang ditemukan pada sitoplasma dan Mn-SOD yang ditemukan pada mitokondria (Andarina dan Djauhari, 2017). Aktivitas antioksidan superoksida dismutase (SOD) paling tinggi ditemukan pada hati, kelenjar adrenalin, darah, limfa, ginjal, pankreas, otak, paru-paru, lambung, usus, timus, serta ovarium (Murray, Granner dan Rodwell, 2006). Mekanisme utama dari SOD adalah mengkatalis reaksi reduksi radikal anion superoksida sehingga membentuk hidrogen peroksida yang tidak terlalu reaktif. Adapun reaksinya adalah sebagai berikut:

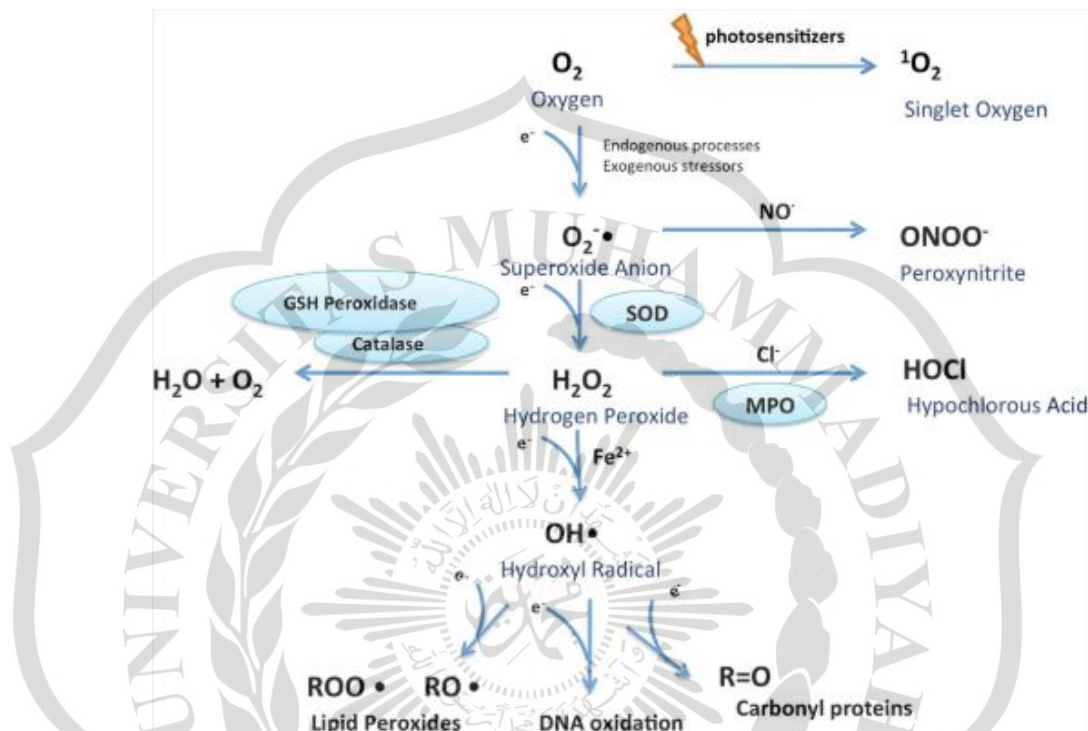
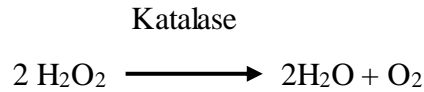


b. Katalase (Cat)

Katalase (Cat) merupakan enzim dengan gugus porfirin yang tersusun atas 500 asam amino lebih. Aktivitas katalase optimum pada pH 7 dan akan bertambah seiring bertambahnya jumlah hidrogen peroksida (H_2O_2). Aktivitas katalase (Cat) tertinggi terdapat di hati, darah, ginjal, otak, paru-paru, jaringan adiposa, dan kelenjar adrenal. Mekanisme utama dari katalase adalah mengkatalis reaksi reduksi

senyawa hidrogen peroksida (H_2O_2) sehingga membentuk oksigen (O_2) dan air (H_2O) (Murray, Granner dan Rodwell, 2006).

Adapun reaksinya adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Proses pembentukan ROS, (Ba, Hu dan Wang, 2012)

Antioksidan enzimatis bekerja untuk menstabilkan H_2O_2 . Superoksida dismutase (SOD) mengkatalisis anion superoksida menjadi H_2O_2 yang mana merupakan ROS lemah (Ba, Hu dan Wang, 2012; Andarina dan Djauhari, 2017). H_2O_2 setelah itu dikatalisis oleh enzim katalase dan glutation peroksidase (GPx). Katalase mampu memanfaatkan molekul dari H_2O_2 dimana satu molekul menjadi elektron donor dan satu molekul menjadi elektron akseptor, sehingga 2 molekul H_2O_2 diubah menjadi 2 H_2O dan O_2 (Werdhasari, 2014).

4. Anti-aging

Proses *photoaging* dapat dihambat atau diperlambat prosesnya dengan menggunakan *anti-aging* yang biasa terdapat dalam kosmetik. Kosmetik untuk *anti-aging* seringkali ditambahkan antioksidan karena

dapat mengurangi kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS akibat paparan sinar UV (Alifah dan Susilawati, 2018).

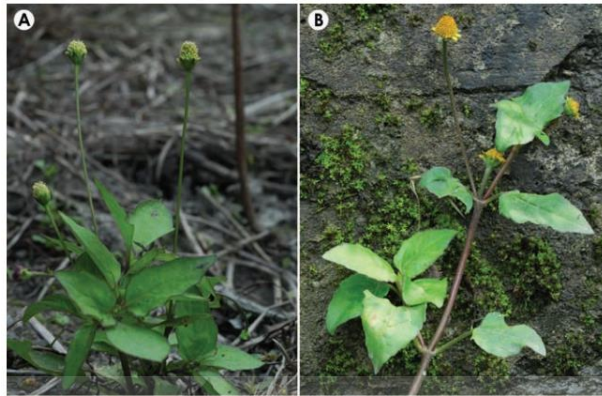
Banyaknya kejadian *photoaging* menyebabkan banyaknya penggunaan kosmetik *anti-aging* oleh masyarakat Indonesia karena dapat menyamarkan kerutan wajah, menghaluskan, serta mengencangkan kulit. Tetapi, penggunaan dalam kosmetik seringkali menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, sehingga perlu diminimalisasi menggunakan tumbuhan yang memiliki efek antioksidan (Preetha dan Karthika, 2009).

Tujuan utama dari terapi *anti-aging* adalah untuk mencapai kulit yang sehat, halus, bebas noda, dan tahan terhadap cahaya matahari. Efek *anti-aging* terapeutik yang diharapkan pada kulit adalah proses berkelanjutan yang menggabungkan berbagai metode biorevitalisasi dan peremajaan kulit, augmentasi, pemulihan setiap lapisan kulit dengan mempertimbangkan banyak faktor seperti gaya hidup, genetik, emosional, dan status kesehatan secara umum. Ada beberapa strategi yang digunakan sebagai *anti-aging* yaitu perawatan kosmetik, menghindari faktor eksogen penuaan dini, membenarkan gaya hidup dan kebiasaan, serta dapat dihambat menggunakan agen medis topikal seperti antioksidan (Ganceviciene *et al.*, 2012).

5. Tanaman Jotang (*Spilanthes acmella*)

Klasifikasi tanaman jotang adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Magnoliopsida
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Asterales
Familia	: Asteraceae
Genus	: <i>Spilanthes</i>
Spesies	: <i>Spilanthes acmella</i> Murr.
Nama Daerah	: Jotang, Legetan, Seruni sapi



Gambar 2.2 Tanaman jotang diambil dari (Chung *et al.*, 2008)

Herba tahunan, merupakan tanaman liar yang memiliki tinggi 15-30 cm. Daun berbentuk oval dengan panjang 1-12 cm dan lebar antara 0,5-7 cm. Tangkai daun memiliki panjang 0,2-0,7 cm. Bunga berbentuk radial, berwarna kuning, dengan lebar 0,8-1 cm dan tinggi 1-1,5 cm. Bunga tergolong majemuk, berbentuk bulat dan ditengahnya mengerucut. Memiliki daun pembalut berjumlah 9 – 12, lidah bunga berukuran panjang 2 – 2,5 mm. Biji tersusun di dalam kelopak, tiap bijinya ditutupi oleh 2 kelopak biji. Jenis akar tanaman Jotang adalah serabut, akar keluar dari ruas batang yang fungsinya sebagai penyerapan. Ukuran akarnya kecil, bercabang-cabang, karakter akar tidak begitu kokoh dan mudah dicabut, serabut akar akan menyebar di dalam tanah dan berkembang secara bergerombol. Permukaan batang licin, berwarna hijau sampai keunguan, berbentuk silindris, dapat tumbuh tegak mencapai 0,6 – 1 m, gemang 2 – 3 mm. Selain permukaan luar licin, ketika batang masih muda ditumbuhi semacam bulu halus.

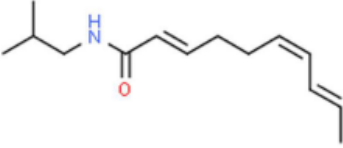
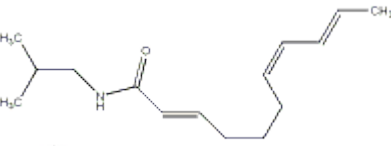
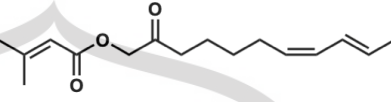
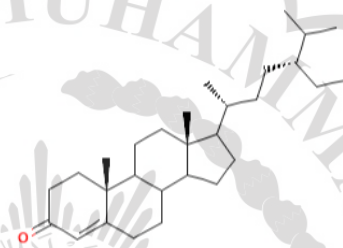
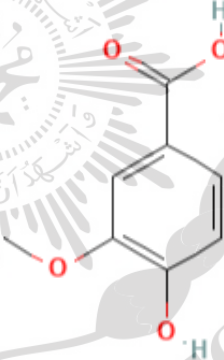
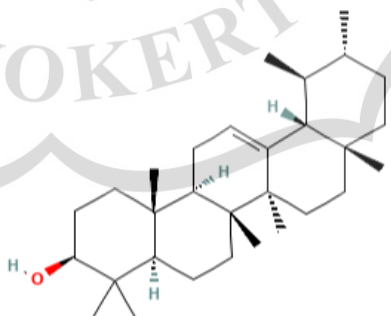
Tanaman jotang merupakan tanaman gulma yang sering ditemukan di daerah dengan keadaan tanah dan udara yang lembab seperti di persawahan diantara tanaman padi. Penamaan tanaman gulma ini sangat bervariasi tergantung negara dan daerah masing-masing, seperti Akarkara (India), Bunga Lada (Malaysia), Sechuan button (Inggris), Gatang (Minangkabau), Legetan (Jawa), Sibancir (Karo), Sihampir (Dairi), dan Simarhunik-hunik (Tapanuli Utara) (Lumbantobing, 2010).

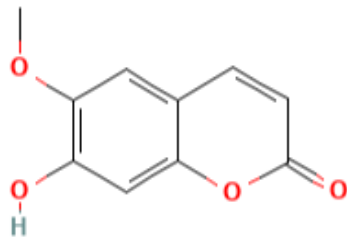

Tanaman jotang yang merupakan famili *Asteraceae* biasa digunakan sebagai tanaman untuk menyembuhkan sakit gigi, hal tersebut dikarenakan

tumbuhan ini telah diterapkan di ilmu farmasi sebagai anti sakit gigi dan sebagai obat kumur. Selain itu juga dapat digunakan sebagai obat rematik dan sebagai penambah nutrisi, serta beberapa ekstrak jotang telah dipakai untuk pemanis yang tidak memengaruhi aroma makanan dan minuman. Akar, putik bunga, dan bagian lain dari tumbuhan ini mengandung senyawa dengan nama *spilanthol* dan *acmellonate* yang memiliki efek stimulan yang sangat kuat dan bersifat anti nyeri lokal (Thomas, 2011).

Tanaman jotang mengandung derivat isobutil amida, asam amino, α - dan β -*amyrin esters*, *myricyl alcohol* termasuk *sitosterol glucosides*, dan triterpenoid. *Asteracea* adalah satu dari delapan famili tumbuhan yang telah diketahui memiliki alkamida sebagai metabolit sekunder. Alkamida dianggap sebagai fitokimia paling dominan yang ada dalam genus *Spilantes* dan alkamida paling signifikan yang ditemukan adalah *spilanthol* (Rahim *et al.*, 2021). Dalam penelitian Prachayasittikul *et al.* (2009) juga menemukan sejumlah senyawa dalam tanaman jotang seperti *spilanthol*, isobutil amida, dan triterpenoid. Studi terbaru Wongsawatkul *et al.* (2008) menunjukkan aktivitas vasorelaksan dan antioksidan pada tanaman jotang. Penelitian Ley *et al.* (2006) melaporkan ada senyawa *acmellonate* dalam tanaman jotang. Dalam penelitian (Rani *et al.*, 2019) melaporkan ada beberapa metabolit sekunder seperti *spilanthol*, *undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide*, β -*Sitosterol*, *vanillic acid*, α -*amyrin*, *scopoletin*, dan *limonene* dalam *S. acmella*. Gugus aktif yang umum berfungsi sebagai penangkap dan penghambat reaksi radikal bebas selanjutnya adalah gugus-gugus -OH dan ikatan rangkap dua $>C=C<$ karena gugus-gugus ini dapat memberikan 1 molekul hidrogennya sehingga ROS menjadi stabil dan terbentuk radikal bebas baru yang kurang reaktif (Parwata, 2016).

Tabel 2.2 Senyawa yang terkandung dalam tanaman jotang

No	Senyawa	Struktur	Referensi
1	<i>Spilanthol</i>		(Rahim <i>et al.</i> , 2021)
2	<i>Undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide</i>		(Ramsewak, Erickson dan Nair, 1999)
3	<i>(7Z,9E)-2-oxo-undeca-7,9-dienyl 3-methylbut-2-enoate (acmellonate)</i>		(Ley <i>et al.</i> , 2006)
4	β -Sitosterol		(Prachayasittiku <i>et al.</i> , 2009)
5	<i>vanillic acid</i>		(Prachayasittiku <i>et al.</i> , 2009)
6	α -amyrin		(National Center for Biotechnology Information, 2021b)

No	Senyawa	Struktur	Referensi
7	<i>scopoletin</i>		(Prachayasittiku 1 <i>et al.</i> , 2009)
8	<i>limonene</i>		(National Center for Biotechnology Information, 2021a)

6. *Docking* Molekuler

Metode *docking* molekuler sangat penting dalam perencanaan dan desain obat baru. *Docking* molekuler merupakan metode desain obat berbasis struktur yang mensimulasikan interaksi molekuler dan memprediksi mode pengikatan dan afinitas antara reseptor dan ligan (Guedes, de Magalhães dan Dardenne, 2014; Fan, Fu dan Zhang, 2019). Untuk meningkatkan efisiensi biaya, waktu, dan tenaga yang digunakan, sebelum dilakukan sintesis dan pengujian secara eksperimental di laboratorium, perlu dilakukan analisis *docking* molekuler terhadap senyawa uji untuk memprediksi nilai afinitas yang tinggi terhadap senyawa target menggunakan *virtual screening* secara *in silico* (Karim, 2018).

Docking molekuler memiliki tiga tujuan utama yang saling berhubungan, yaitu prediksi posisi, *virtual screening*, dan estimasi afinitas ikatan. Metode *docking* dikatakan berhasil ketika dapat memprediksi dengan benar posisi ligan asli dalam situs pengikatan reseptor (untuk menemukan geometri ligan uji dalam batas tertentu) dan interaksi molekul fisika-kimia yang terkait (Guedes, de Magalhães dan Dardenne, 2014).

Algoritma *docking* dan *scoring function* energi adalah dasar dari metode *docking* yang berfungsi menghasilkan dan mengevaluasi

konformasi ligan. Metode ini dapat menangani fleksibilitas molekul intrinsik dari suatu sistem dan menggambarkan dengan tepat energi interaksi reseptor-ligan yang penting untuk pengembangan metodologi *docking* prediktif. Metode ini sangat bermanfaat dalam studi desain obat prospektif di masa yang akan datang (Guedes, de Magalhães dan Dardenne, 2014).

Analisis komputasi yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan *software* PyRx-Vina. PyRx-Vina merupakan perangkat lunak *docking* berdasarkan medan gaya energi bebas empiris dan metode pencarian algoritma genetika *Lamarckian* yang cepat. Ini efektif untuk *docking* ligan target umum ke target biomolekuler dan *virtual screening*, dan fungsi khusus tersedia untuk prediksi kompleks ligan kovalen, ligan dengan cincin fleksibel, hidrasi eksplisit, dan target metaloprotein (Forli *et al.*, 2016).

7. Analisis Parameter ADME

Parameter farmakokinetik merupakan nilai yang ditentukan secara ilmiah dari model yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar metabolit obat di dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya (Parikesit, Anurogo dan Putranto, 2017). Tidak kurang dari 2000 obat-obatan dalam *World Drug Index*, karakteristik fisikokimiawinya diwajibkan memenuhi “*The Rule of Five*”. Menurut RO5, senyawa dalam obat dianggap *bioavailable* jika memiliki berat molekul <500g/mol, nilai logP <5, donor ikatan hidrogen <5, dan akseptor ikatan hidrogen <10 (Lipinski *et al.*, 1997).

Obat bisa dikatakan efektif apabila molekul kuat obat mencapai target di dalam tubuh dalam konsentrasi yang cukup dan tinggal di sana dalam bentuk bioaktif yang cukup lama sehingga efek biologis yang diharapkan dapat terjadi. Pengembangan suatu obat memerlukan penentuan profil farmakokinetik suatu senyawa. SwissADME merupakan suatu program berbasis internet yang dapat diakses secara gratis sebagai model untuk melihat sifat fisikokimia, farmakokinetik, *drug-likeness*, dan keamanan obat dengan cepat dan akurat (Daina, Michielin dan Zoete, 2017).

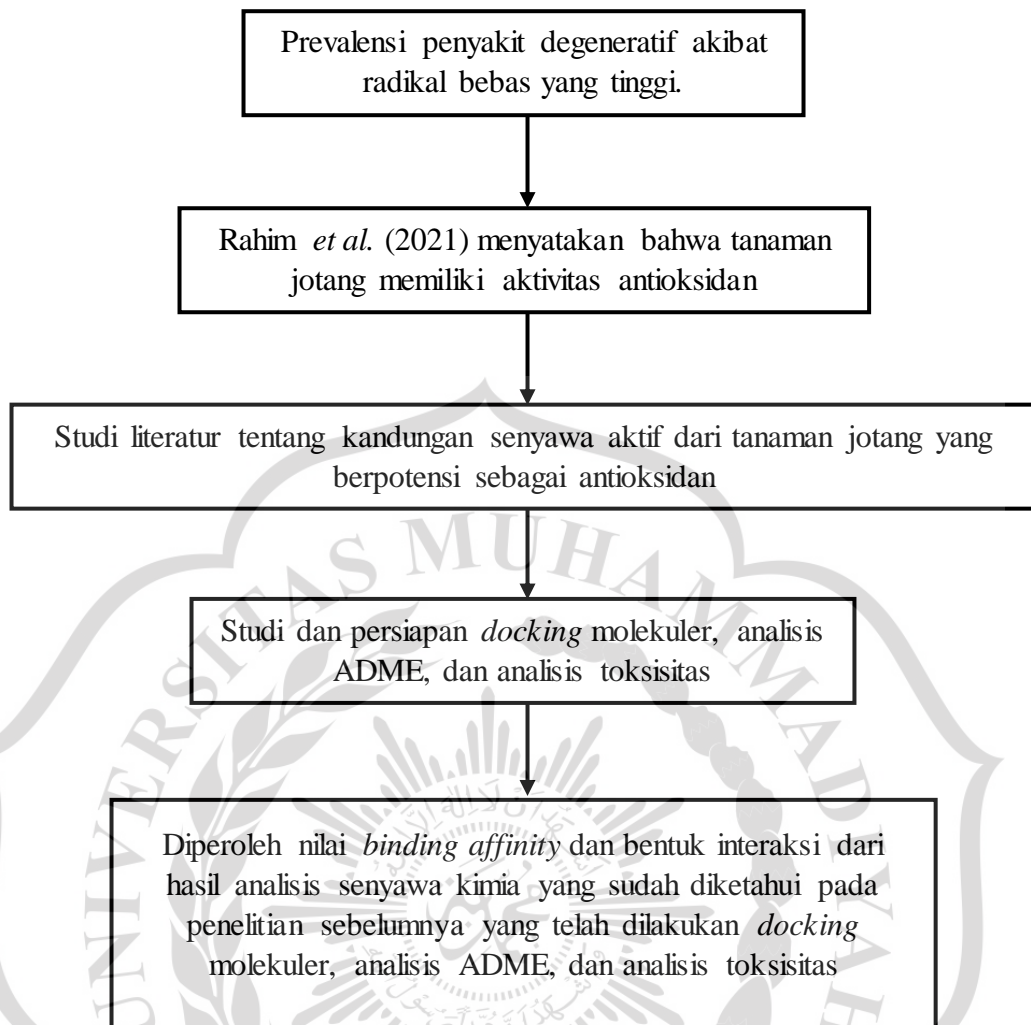
8. Analisis Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan untuk memperoleh informasi toksisitas suatu senyawa. Prediksi toksisitas digunakan untuk mempermudah identifikasi toksisitas dari suatu senyawa sehingga dapat memilih senyawa guna dimaksimalkan dan dimanfaatkan sebagai bahan tambahan pangan yang potensial (Pratiwi, Insanu dan Damayanti, 2016). Menurut Djalil *et al.* (2012), uji toksisitas secara eksperimental di laboratorium dinilai kurang efektif karena memerlukan tenaga, fasilitas, waktu, serta biaya yang tidak murah. Sedangkan prediksi toksisitas menggunakan metode komputasi telah dimanfaatkan guna membantu hipotesis dan memprioritaskan studi eksperimental lebih lanjut. Uji toksisitas menggunakan metode komputasi dinilai baik peluangnya untuk saat ini ataupun di masa yang akan datang.

Toxtree merupakan metode *in silico* untuk memprediksi resiko dan bahaya dari suatu senyawa. Toxtree menerapkan aturan fisikokimia dan struktural untuk informasi tentang sifat dan struktur senyawa, menggunakan pendekatan *decision tree* untuk menetapkan *Cramer class* (I, II, atau III). Setiap kelas memiliki ambang batas toksikologi (TTC), paparan manusia dalam mikrogram/hari. Toxtree membandingkan TTC senyawa dengan tingkat paparan aktual lalu dianalisis apakah tingkat resikonya dapat diterima. Toxtree juga dapat memprediksi potensi iritasi kulit dan mata, mutagenisitas/karsinogenisitas, biodegradasi, serta sensitisasi kulit.

C. Kerangka Konsep

Penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa kandungan dalam tanaman jotang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Penelitian yang akan dilakukan adalah melakukan *docking* molekuler pada senyawa tersebut untuk melihat interaksi antara ligan-reseptor. Selain itu pada penelitian kali ini akan dilakukan analisis ADME dan analisis toksisitas terhadap senyawa yang ada pada tanaman jotang.



D. Hipotesis

Senyawa aktif tanaman jotang memiliki afinitas sebagai induktor enzim katalase dan superoksida dismutase sehingga berpotensi sebagai antioksidan. Ditemukan interaksi antara senyawa aktif dengan enzim katalase dan superoksida dismutase dengan metode *docking* molekuler, serta memiliki ADME yang baik dan toksisitas yang rendah.