

STUDI *IN SILICO* PENGARUH AKTIVITAS SENYAWA AKTIF HOLOTHURIN A DARI TERIPANG PASIR (*Holothuria scabra*) TERHADAP ENZIM PNEUMOLISIN PADA *Streptococcus pneumoniae*

Riyanti Salma¹, Herin Setianingsih², Annisa Ullya Rasyida³,
Renata Prameswari⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya Jawa Timur
Indonesia

Korespondensi riyanti35salma@gmail.com Telp. 08115015993

Naskah Masuk 25 Januari 2024, Revisi 10 April 2024, Layak Terbit 31 Mei 2024

Abstrak

Latar Belakang : Pneumonia adalah infeksi jaringan paru akut yang disebabkan oleh patogen. *Streptococcus pneumoniae* merupakan patogen tersering penyebab pneumonia, faktor virulensi utama yang dimilikinya adalah pneumolisin (PLY), *pore-forming* sitotoksin yang dapat mengganggu jaringan epitel dengan membentuk *mechanical barrier* pada epitel saluran pernafasan. PLY bersifat sitotoksik terhadap sel epitel bronkial bersilia, pada konsentrasi *lytic* PLY akan menyebabkan kematian sel. Kematian sel epitel tersebut mempermudah infeksi pada jaringan paru-paru. Di Indonesia, sebagian besar penduduk masih meyakini penggunaan obat tradisional atau herbal sebagai metode pengobatan untuk berbagai jenis penyakit.

Tujuan : Penelitian bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak teripang pasir (*Holothuria scabra*) sebagai terapi adjuvant antibakteri berdasarkan studi *in silico*.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode penelitian secara studi *In Silico*. *In silico* adalah metode penelitian yang memanfaatkan teknologi komputasi dan database untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Metode penelitian *in silico* ini memiliki beberapa keunggulan, seperti lebih cepat dan hemat biaya dalam memperoleh hasil. Salah satu contohnya adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul, yang pada akhirnya menghasilkan model pengikatan bagi keduanya. Studi *in silico* memiliki beberapa tahapan dalam pelaksanaannya, antara lain adalah pemilihan bahan senyawa aktif yang akan digunakan, potensi dari senyawa aktif yang telah dipilih, *modelling* senyawa aktif, *molecular docking*, perkiraan dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi serta toksisitas dari senyawa aktif.

Hasil : Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa holothurin a memiliki pengaruh terhadap PLY. Holothurin a mengikat di daerah yang berbeda dengan penicillin sebagai kontrol. Holothurin a berikatan dengan PLY lebih kuat dibanding penicillin. Holothurin a memiliki tingkat penyerapan dan permeabilitas kulit yang lebih baik dibandingkan dengan penicillin. Holothurin a dapat di metabolisme dengan baik oleh hepar karena tidak menghambat CYP3A4 substrat. Holothurin a memiliki prediksi toksisitas ringan dan lebih baik dibanding penicillin.

Kesimpulan : Senyawa aktif holothurin a dalam teripang pasir (*Holothuria scabra*) memiliki pengaruh terhadap enzim pneumolisin yang terdapat pada bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

Kata kunci : *In silico*, Pneumonia, Pneumolisin (PLY), Teripang pasir (*Holothuria scabra*), Holothurin a.

Abstract

Background : *Pneumonia is an acute lung tissue infection caused by pathogens. Streptococcus pneumoniae is the most common pathogen causing pneumonia, its main virulence factor is pneumolysin (PLY), a pore-forming cytotoxin that can disrupt epithelial*

tissue by forming a mechanical barrier on the respiratory epithelium. PLY is cytotoxic to ciliated bronchial epithelial cells, at lytic concentrations PLY will cause cell death. The death of epithelial cells facilitates infection in lung tissue. In Indonesia, most of the population still believes in the use of traditional medicine or herbs as a method of treatment for various types of diseases.

Purpose : The study aims to determine the potential of sand sea cucumber (*Holothuria scabra*) extract as an antibacterial adjuvant therapy based on *in silico* studies.

Method : This research uses the *In Silico* study research method. *In silico* is a research method that utilizes computing technology and databases to conduct further research. This *in silico* research method has several advantages, such as faster and cost-effective in obtaining results. One example is molecular docking. Molecular docking is a computational method used to predict the interactions between two molecules, which ultimately results in a binding model for both. *In silico* studies have several stages in its implementation, including the selection of active compound materials to be used, the potential of the active compound that has been selected, modeling of active compounds, molecular docking, estimation of absorption, distribution, metabolism and excretion and toxicity of active compounds.

Result : The results from this study showed that holothurin a has an effect on PLY. Holothurin a binds in different regions with penicillin as a control. Holothurin a binds to PLY more strongly than penicillin. Holothurin a has better skin absorption and permeability compared to penicillin, holothurin a and penicillin can be metabolized well by hepar because it does not inhibit CYP3A4 substrates. Holothurin a has a mild toxicity prediction and is better than penicillin.

Conclusion : The active compound holothurin a in sand sea cucumber (*Holothuria scabra*) has an effect on the pneumolysin enzyme contained in *Streptococcus pneumoniae* bacteria.

Keyword: *In silico*, Pneumonia, Pneumolysin (PLY), Sandfish (*Holothuria scabra*), Holothurin a.

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah infeksi jaringan paru yang bersifat akut dan disebabkan oleh patogen. Pada penderita pneumonia, cairan eksudat dan nanah mengisi alveoli, mengganggu fungsi pernapasan karena alveoli merupakan tempat pertukaran karbon dioksida dan oksigen. Kasus pneumonia paling umum terjadi pada balita dan lanjut usia, dengan sekitar 740.180 kematian anak di bawah lima tahun pada tahun 2019 disebabkan oleh pneumonia menurut WHO (1).

Meskipun Indonesia mengalami penurunan signifikan (87%) dalam angka kematian anak akibat pneumonia sejak tahun 1990, masalah pneumonia masih menghambat

kesejahteraan anak-anak. Langkah-

langkah pencegahan melibatkan imunisasi, perbaikan gizi ibu hamil, promosi ASI eksklusif, penanganan polusi udara, dan upaya lainnya. Meskipun demikian, perlu peningkatan upaya untuk mengatasi pneumonia dan meningkatkan kesehatan anak-anak di Indonesia.

Tanda dan gejala pneumonia melibatkan batuk dengan lendir, demam, sesak napas, nyeri dada, kehilangan nafsu makan, kelelahan, keringat berlebihan, sakit kepala, dan kebiruan pada bibir akibat kekurangan oksigen dalam darah (2).

Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai patogen seperti bakteri

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), virus (RSV, virus Parainfluenza, Adenovirus), dan jamur (*Histoplasma capsulatum*). Klasifikasinya meliputi pneumonia komunitas, nosokomial, dan terkait ventilator (3).

Streptococcus pneumoniae, penyebab utama pneumonia, memiliki protein toksin pneumolisin yang berperan dalam virulensi. Pengobatan pneumonia bakterial melibatkan antibiotik dengan berbagai mekanisme, seperti menghambat sintesis dinding sel bakteri atau mengganggu sintesis protein (4).

Di Indonesia, obat tradisional ("jamu") masih populer. Teripang pasir mengandung saponin Holothurin A yang diharapkan dapat menjadi alternatif terapi untuk mengatasi infeksi bakteri gram positif, seperti pada *Streptococcus pneumoniae*, dengan potensi lebih sedikit efek toksisitas daripada obat kimia (5).

Dalam rangka mengatasi masalah pneumonia, perlu terus ditingkatkan upaya pencegahan dan pengobatan, serta penelitian lebih lanjut mengenai potensi obat tradisional untuk melengkapi terapi medis.

METODE

Lokasi dan waktu Penelitian

Pelaksanaan penelitian dilakukan di Laboratorium Komputasi Bioinformatika, CV. Delta Science, Situbondo Jawa Timur, Indonesia. Penelitian dikerjakan selama 2 bulan dari Juni sampai dengan Agustus 2023.

Alat dan Bahan

Alat : Perangkat keras pada penelitian ini menggunakan komputer *brand* HP intel core i7, SSD 512, RAM 8, tipe *gaming*.

Perangkat lunak penelitian ini menggunakan PubChem NCBI untuk pemodelan senyawa aktif 3D, program Molview untuk pemodelan senyawa aktif dari 2D menjadi 3D, Molegro Virtual Docker version 5.0, PyRX version 0.8 dan *Molecular surface Van Der Waals* untuk mengetahui sisi aktif protein dengan *cavity detection*.

Bahan : Senyawa aktif holothurin a yang didapat melalui *database* PubChem NCBI. Struktur 3D dari Saponin holothurin a dan protein atau enzim target yaitu pneumolisin diperoleh dengan kode akses 5AOD dan struktur 3D sebagai kontrol pembandingan yang digunakan pada penelitian ini adalah *penicillin* (CID 2349)

Cara Kerja Penelitian

Pengambilan dan pemodelan struktur senyawa (*ligand*), Struktur 3D Holothurin A dimodelkan dengan program molview (<https://molview.org/>). Struktur 3D senyawa dipreparasi dengan mengimport struktur ke *open babel* dalam PyRX 0.8, selanjutnya diminimalisir energi dan di konversi ke

format protein data bank (.pdb) untuk dilakukan proses docking.

Pengambilan dan preparasi struktur protein, dilakukan dengan memasukkan struktur ke program Molegro virtual docker versi 5.0.0. Tahap selanjutnya protein diprediksi sisi aktifnya dengan memilih *cavity detection* dengan parameter *Molecular surface van der Waals* maksimal 5. *Cavity* tersebut digunakan untuk proses *docking* (9).

Simulasi *docking* dengan menggunakan program Molegro virtual docker versi 5.0.0.

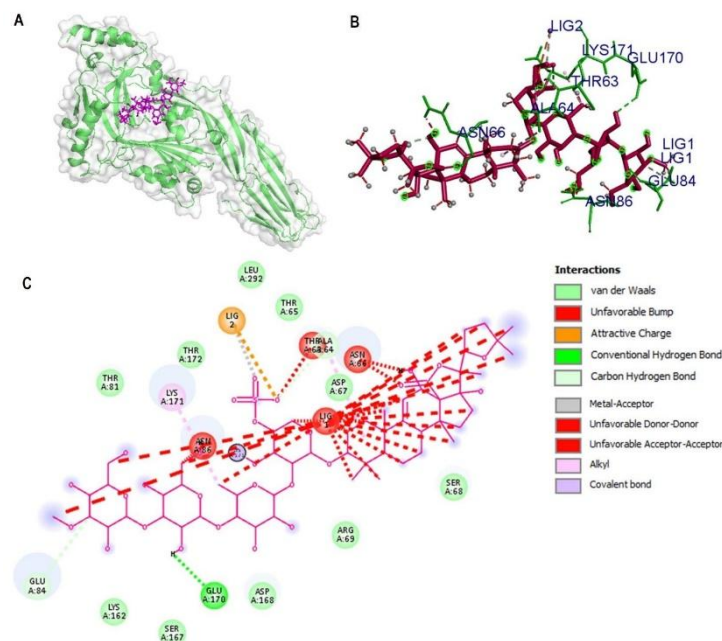
Perkiraan ADME dengan program pkCSM dan perkiraan toksisitas dengan program pkCSM serta ProTox-II.

HASIL

Molecular Docking Holothurin a terhadap Pneumolisin

Tabel 1. Interaksi Holothurin A terhadap Pneumolisin

Kompleks	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Holothurin A - Pneumolysin	-438,1	:LIG2:NA - :LIG1:O	4,37056	Electrostatic	Attractive Charge
		:LIG1:H - :LIG1:O	3,08851	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:LIG1:H - A:GLU170:OE1	2,96697	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ALA64:CA - :LIG1:O	3,20376	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:LIG1:C - A:GLU84:OE2	3,6741	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:LIG1:H - :LIG1:O	2,20183	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:LIG2:NA - :LIG1:O	2,62316	Other	Metal-Acceptor
		A:ALA64 - :LIG1	5,17173	Hydrophobic	Alkyl
		:LIG1:C - A:LYS171	3,15986	Hydrophobic	Alkyl
		A:ASN66:O - :LIG1:	1,68686	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:CG - :LIG1:O	1,95733	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:CG - :LIG1:H	1,3074	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:ND2 - :LIG1:C	2,02337	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:ND2 - :LIG1:O	0,811687	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:ND2 - :LIG1:H	0,639841	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:HD21 - :LIG1:C	1,48552	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:HD21 - :LIG1:O	0,276785	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:HD21 - :LIG1:H	1,1643	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:HD22 - :LIG1:O	1,47986	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN86:HD22 - :LIG1:H	1,34511	Unfavorable	Unfavorable Bump
		A:ASN66:HD21 - :LIG1:H	2,02132	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor
		A:THR63:O - :LIG1:O	2,89534	Unfavorable	Unfavorable Acceptor-Acceptor



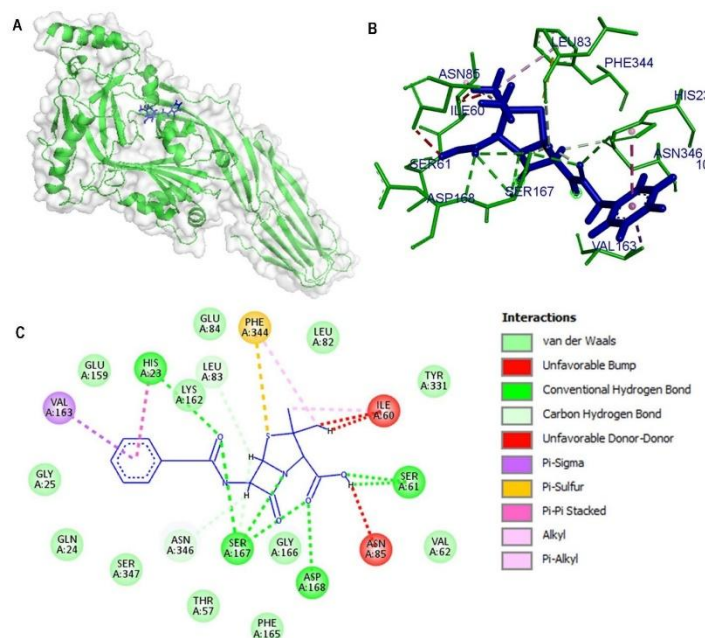
Gambar 1. Interaksi holothurin a terhadap pneumolisin, A-B (Struktur 3D kompleks), C (Struktur 2D kompleks)

Molecular Docking Penicillin terhadap Pneumolisin

Tabel 2. Interaksi Holothurin A terhadap Pneumolisin

Kompleks	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Penicillin - Pneumolysin	-388,4	A:HIS23:ND1 - :10:O4	3,28837	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER61:N - :10:O2	3,21147	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER167:N - :10:N1	3,2107	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER167:N - :10:O3	2,87435	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER167:OG - :10:O3	3,25266	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER167:OG - :10:O4	3,00546	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:ASP168:N - :10:O3	3,08698	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H11 - A:SER61:O	1,8056	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H1 - A:LEU83:O	3,0373	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:10:H1 - A:SER167:OG	2,19002	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:10:H1 - :10:O4	1,91874	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:10:H3 - A:ASN346:OD1	2,41123	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:VAL163:CG2 - :10	3,88451	Hydrophobic	Pi-Sigma
		:10:S1 - A:PHE344	3,9815	Other	Pi-Sulfur
		A:HIS23 - :10	3,94803	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
		:10:C6 - A:ILE60	5,121	Hydrophobic	Alkyl

	A:PHE344 - :10:C7	4,32902	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:ILE60:CG2 - :10:C7	2,24328	Unfavorable	Unfavorable Bump
	A:ILE60:CG2 - :10:H9	1,54375	Unfavorable	Unfavorable Bump
	A:ASN85:ND2 - :10:H11	2,38295	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor



Gambar 2 Interaksi penicillin terhadap pneumolisin, A-B (Struktur 3D kompleks), C (Struktur 2D kompleks)

Prediksi Fisikokimia Holothurin a terhadap Pneumolisin

Tabel 3. Deskripsi Molekul Holothurin a pada Teripang Pasir (*Holothuria scabra*)

Drescriptor	Value
Molecular Weight	1221.304
LogP	-5.6025
#Rotatable Bonds	14
#Acceptors	27
#Donors	11
Surface Area	503.845

Hasil Prediksi Farmakokinetika Holthurin a dan penicillin

Tabel 4. Prediksi Farmakokinetika Senyawa Holothurin a pada Teripang Pasir dan Penicillin

	Parameter	Satuan	Holothurin A	Penicillin
Absorption	Water solubility	Numeric (log mol/L)	-2.891	-2.47
	Caco2 permeability	Numeric (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	-0.539	0.114
	Intestinal absorption (human)	Numeric (%Absorbed)	0	59.901
	Skin Permeability	Numeric (log Kp)	-2.375	-2.735
	P-glycoprotein substrate	Categorical (Yes/No)	Yes	Yes
	P-glycoprotein I inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	P-glycoprotein II inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No

Distribution	VDss (human)	Numeric (log L/kg)	-0.234	-1.905
	Fraction unbound (human)	Numeric (Fu)	0.445	0.328
	BBB permeability	Numeric (log BB)	-2.508	-0.864
	CNS permeability	Numeric (log PS)	-6.402	-2.943
Metabolism	CYP2D6 substrate	Categorical (Yes/No)	No	No
	CYP3A4 substrate	Categorical (Yes/No)	Yes	No
	CYP1A2 inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	CYP2C19 inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	CYP2C9 inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	CYP2D6 inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	CYP3A4 inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
Excretion	Total Clearance	Numeric (log ml/min/kg)	0.128	0.197
	Renal OCT2 substrate	Categorical (Yes/No)	No	No

Hasil prediksi Toksisitas

Tabel 5. Prediksi Toksisitas Senyawa Holothurin a dan Penicillin

Parameter		Satuan	Holothurin A	Penicillin
Toxicity	AMES toxicity	Categorical (Yes/No)	No	No
	Max. tolerated dose (human)	Numeric (log mg/kg/day)	-0.192	0.692
	hERG I inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	hERG II inhibitor	Categorical (Yes/No)	No	No
	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	Numeric (mol/kg)	2.501	1.716
	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	Numeric (log mg/kg_bw/day)	2.039	2.542
	Hepatotoxicity	Categorical (Yes/No)	No	Yes
	Skin Sensitisation	Categorical (Yes/No)	No	No
	<i>T.Pyriformis</i> toxicity	Numeric (log ug/L)	0.285	0.285
	Minnow toxicity	Numeric (log mM)	13.421	3.698

PEMBAHASAN

Holothurin A berikatan dengan protein pneumolisin pada 7 sisi aktif residu asam amino pneumolisin dengan ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya van der Waals. Residu sisi aktif yang berikatan antara lain GLU170, ALA64, GLU84, LYS171, ASN66, ASN86, dan THR63. Struktur 2D menunjukkan holothurin A berikatan pada protein

pneumolisin dengan ikatan hydrogen,

interaksi hidrofobik, dan gaya van der Waals. Profil yang bersifat hidrofobik mencerminkan tingkat hidrofobisitas yang tinggi, sementara profil daya ionisasi menunjukkan bahwa sifat senyawa cenderung bersifat asam hingga netral.

Penicillin berperan sebagai senyawa kontrol yang bekerja sebagai antibakteri dengan mengikat pneumolisin pada 10 sisi aktif residu asam amino pneumolisin HIS23, SER61, SER167, ASP168, LEU83,

ASN346, VAL163, PHE344, ILE60, dan ASN85. Residu sisi aktif pneumolisin yang mengikat penicillin berikatan dengan ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan unfavorable bump.

Senyawa holothurin A memiliki energi ikatan dengan reseptor protein pneumolisin -438,1 kJ/mol, sedangkan penicillin memiliki energi ikatan dengan reseptor protein pneumolisin -388,4 kJ/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penicillin memiliki energi ikatan yang lebih tinggi dibandingkan holothurin A. semakin rendah energi ikatan menunjukkan semakin kuat interaksi antara ligan dengan protein reseptor. Hal tersebut bermakna bahwa holothurin A mengikat lebih kuat pada pneumolisin dibandingkan dengan penicillin (Pires et al. 2015).

Interaksi holothurin A dalam menghambat faktor virulensi *Streptococcus pneumoniae* pneumolisin dapat menurunkan toksisitas pada sitoplasma yang menginduksi peradangan sehingga akan berperan sebagai antibakteri dan antiinflamasi. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa holothurin a pada *Holothuria scabra* diprediksi dapat digunakan sebagai terapi antibakteri pada pneumonia yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* (Pires et al. 2015).

Tabel 3 menunjukkan bahwa senyawa holothurin a memiliki berat molekul sebesar 1221.304, berat molekul ini mempengaruhi kemampuan senyawa untuk mendistribusikan dirinya yang mengindikasikan bahwa holothurin a mungkin akan sulit menembus

membran biologis. Dari tabel 3 terlihat bahwa nilai LogP -5.6025 menunjukkan bahwa sifat permeabilitasnya kurang baik karena bernilai negatif. Nilai akseptor dan donor hidrogen menunjukkan angka yang besar mengindikasikan ikatan senyawa yang lemah. Nilai PSA 508 menunjukkan bahwa senyawa ini kurang efektif dalam menembus sel (2).

Hal tersebut menjelaskan bahwa senyawa holothurin a tidak memenuhi syarat Lipinski's Rule of Five, sehingga diprediksi holothurin a kurang efektif untuk digunakan sebagai obat oral atau menyerupai.

Prediksi farmakokinetika senyawa holothurin A menjelaskan alur perjalanan senyawa tersebut dalam aktifitas biologisnya mulai dari penyerapan hingga mencapai organ target dan menghasilkan efek terapeutik.

Senyawa dikatakan mempunyai absorpsi yang baik jika nilai absorpsinya >80% dan absorpsinya dinilai buruk jika <30%. Tabel 5.4 menunjukkan bahwa nilai absorpsi usus manusia untuk senyawa penicillin lebih besar daripada holothurin A dengan nilai holothurin a 0 dan penicillin 59.901%. Hal ini menunjukkan bahwa holothurin a memiliki tingkat penyerapan yang kurang baik dalam usus manusia (Nursanti et al. 2023).

Absorpsi di mukosa usus juga dinilai baik jika nilai permeabilitas CaCO_2 >0,90 (Pires, Blundell & Ascher, 2015). Tingkat kelarutan dalam air dan permeabilitas terhadap CaCO_2 (mukosa usus manusia) menunjukkan nilai -0.539 untuk

holothurin A dan 0.114 untuk penicillin. Tabel 4 menunjukkan bahwa permeabilitas terhadap CaCO_2 pada senyawa holothurin a tidak melebihi 0.90 sehingga mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki tingkat penyerapan yang kurang baik pada mukosa usus (8).

Permeabilitas kulit suatu senyawa dianggap rendah jika memiliki nilai LogKp lebih dari -2.5 berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa nilai permeabilitas kulit untuk senyawa holothurin A dan penicillin masing-masing -2.375 dan -2.735 dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa holothurin a memiliki tingkat penyerapan dan permeabilitas kulit yang lebih baik.

Volume distribusi obat (VD_{ss}), sejauh mana dosis total obat tersebar merata dalam tubuh melewati plasma darah. Semakin tinggi nilai VD_{ss} , semakin banyak obat yang tersebar dalam jaringan tubuh daripada tetap berada dalam plasma darah (6). Senyawa dikatakan memiliki VD_{ss} rendah jika nilainya < -0.15 , dan tinggi jika > 0.45 . Pada tabel 5.4 nilai VD_{ss} senyawa holothurin a adalah -0.234 sedangkan nilai VD_{ss} penicillin adalah -1.905. dapat disimpulkan bahwa keduanya tidak dapat mendistribusikan senyawa secara merata didalam tubuh dan kurang maksimal dalam mencapai konsentrasi yang sama pada plasma darah (6).

Senyawa yang dapat melewati sawar darah otak atau BBB (Blood Brain Barrier) dianggap baik jika memiliki nilai $\text{LogBB} > 0.3$ dan kurang efektif jika memiliki nilai

$\text{LogBB} < -1$ (8). Pada tabel 4 menunjukkan bahwa nilai LogBB holothurin A dan penicillin masing-masing adalah -2.05 dan -0.864 yang mengindikasikan bahwa kedua senyawa tersebut kurang efektif untuk menembus sawar darah otak atau BBB (Blood Brain Barrier).

Senyawa holothurin A dan penicillin diindikasikan tidak memiliki potensi untuk melewati sistem saraf pusat (CNS permeability) karena memiliki $\text{LogPS} > -2$ yaitu -6.402 dan -2.943.

Hepar memiliki fungsi metabolisme xenobiotics yang memerlukan peran dari enzim sitokrom P450 dengan mekanisme kerja mengoksidasi senyawa kimia asing dan memfasilitasi eksresi senyawa tersebut. Pada tabel 4 menunjukkan bahwa senyawa holothurin a dan penicillin tidak menghambat aktivitas enzim CYP3A4 dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut cenderung akan mengalami metabolisme oleh enzim P450 (8).

Proses pengeluaran suatu senyawa dapat diantisipasi dengan mengukur nilai Total Clearance dan Renal Organic Cation Transporter 2 (OCT2) substrate. Dari data tabel 4 menunjukkan bahwa nilai total clearance untuk senyawa holothurin A 0.128 sedangkan untuk penicillin 0.197, dari nilai kedua senyawa tersebut menunjukkan bahwa penicillin di eksresikan lebih cepat dibanding holothurin A, kedua senyawa tidak menunjukkan adanya pengaruh terhadap substrat OCT 2, sehingga dapat diprediksi bahwa kedua senyawa tersebut bukan substrat OCT2.

Pada tabel 5 menunjukkan bahwa

holothurin a dan penicillin, berdasarkan data tidak diyakini memiliki sifat mutagenik. Selain itu, hasil tersebut juga menunjukkan bahwa keduanya tidak diperkirakan menimbulkan reaksi kulit sensitif dan tidak menimbulkan kerusakan pada sel hepar (8).

Tabel 5 menunjukkan bahwa nilai senyawa holothurin A diprediksi memiliki nilai toksisitas akut LD50 antara 2.501. nilai tersebut dianalisis berdasarkan tabel 6 ditemukan hasil holothurin A termasuk kategori toksisitas kelas 5 yang menunjukkan memiliki efek toksisitas ringan.

Sementara itu, pencillin memiliki nilai 1.716 yang masuk kategori kelas 4, menandakan bahwa penicillin memiliki efek toksisitas sedang (8).

Pada tabel 6, menunjukkan bahwa senyawa holothurin A tidak memiliki sifat mutagenik. Holothurin A juga tidak memiliki efek hepatotoksik sedangkan senyawa penicillin memiliki sifat hepatotoksik, hal ini menunjukkan bahwa holothurin A tidak memiliki efek toksik pada hepar bila dikonsumsi dalam jangka panjang (8).

Tabel 5. Klasifikasi Toksisitas Akut (LD50)

No	Kategori		LD50 (mg/kgBB)	Penjelasan
1.	Kelas I	Supertoksik	$LD50 \leq 5$	Fatal jika tertelan
2.	Kelas II	Amat sangat toksik	$5 < LD50 \leq 50$	Fatal jika tertelan
3.	Kelas III	Sangat toksik	$50 < LD50 \leq 300$	Beracun jika tertelan
4.	Kelas IV	Toksik sedang	$300 < LD50 \leq 2000$	Berbahaya jika tertelan
5.	Kelas V	Toksik ringan	$2000 < LD50 \leq 5000$	Mungkin bisa berbahaya jika tertelan
6.	Kelas VI	Tidak toksik	$LD50 > 5000$	Tidak berbahaya jika tertelan

KESIMPULAN

Senyawa aktif holothurin a dalam teripang pasir (*Holothuria scabra*) memiliki pengaruh terhadap enzim pneumolisin yang terdapat pada bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

Senyawa aktif holothurin a menunjukkan pengikatan di daerah yang berbeda dengan penicillin karena tidak menunjukkan sisi aktif residu asam amino yang sama.

Senyawa aktif holothurin a memiliki energi ikatan yang lebih kecil dibandingkan penicillin, mengindikasikan bahwa holothurin a mengikat lebih kuat terhadap pneumolisin dibandingkan penicillin.

Sifat fisikokimia senyawa aktif

holothurin a dalam teripang pasir (*Holothuria scabra*) diprediksi mempunyai sifat absorpsi dan permeabilitas yang kurang baik sehingga kurang cocok untuk dijadikan obat oral atau yang menyerupai.

Analisis farmakokinetika senyawa aktif holothurin a pada teripang pasir (*Holothuria scabra*) memiliki tingkat penyerapan dan permeabilitas kulit yang lebih baik dibandingkan dengan penicillin, holothurin a dan penicillin dapat di metabolisme dengan baik oleh hepar karena tidak menghambat CYP3A4. Kedua senyawa diprediksi tidak dapat menembus BBB (Blood Brain Barrier)

Analisis prediksi toksisitas pada senyawa aktif holothurin a pada

teripang pasir (*Holothuria scabra*) memiliki nilai LD50 kategori kelas 5 yaitu toksisitas ringan yang lebih baik dibandingkan pencillin di kategori kelas 4 yaitu toksisitas sedang.

SARAN

1. Studi ini memanfaatkan metode in silico yang menggunakan simulasi perangkat lunak komputer, menghasilkan data prediksi terkait aktivitas biologis suatu senyawa sebelum diuji secara in vivo dan in vitro. Karena itu, diperlukan pengujian lanjutan pada hewan percobaan untuk memverifikasi bioaktivitas dari senyawa yang sedang diuji.
2. Uji in vivo dan in vitro diperlukan untuk mendapatkan hasil prediksi bioavailabilitas dari senyawa aktif holothurin a yang tidak dapat di prediksi secara in silico pada penelitian ini karena holothurin a memiliki muatan saat dilakukan uji prediksi secara in silico.
3. Melakukan Uji in vivo dan in vitro untuk mendapatkan hasil prediksi Potential Activity Score (PA Score) dari senyawa aktif holothurin a yang tidak dapat di prediksi secara in silico.
4. Melakukan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa aktif holothurin a pada teripang pasir (*Holothuria scabra*) untuk mendapatkan hasil pasti dari potensi holothurin a sebagai obat antibakteri.
5. Penelitian atau pengujian lebih lanjut terhadap senyawa aktif holothurin a pada teripang pasir (*Holothuria scabra*) dibutuhkan untuk membuktikan prediksi dari potensi holothurin a sebagai obat antibakteri.
6. Melakukan penelitian tentang cara membuat ekstrak teripang pasir

(*Holothuria scabra*) sehingga mendapatkan hasil yang maksimal agar sesuai dengan prediksi.

7. Menambah tinjauan pustaka terkait dengan senyawa lain yang dimungkinkan meningkatkan potensi holothurin a sebagai agen antibakteri.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada keluarga, teman, dosen, dan pihak civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Pneumonia in children*. 2022
2. Hooven T A, Polin R A. *Pneumonia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.002>
3. Harrison T R, Kasper B, Fauci H L, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine 21th Edition*. 2018
4. Hanifa P I, Lestari F. Kajian Literatur Penggunaan Jenis Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Pediatrik yang Digunakan Diberbagai Rumah Sakit [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.29313/.v6i2.22566>.
5. Adiyasa M R, Meiyanti M. Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 2021;4(3):130–138.
6. Pires D E V, Blundell T L, Ascher D B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015;58(9):4066–4072.
7. Yang H, Sun L., Li W, Liu G Tang Y. *In Silico Prediction of Chemical Toxicity for Drug Design Using Machine Learning Methods and Structural Alerts*. *Frontiers in Chemistry*. 2018
8. Nursanti O, Aziz A, Hadisoebroto G. Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. 2023
9. Gabriela Bitencourt-Ferreira, Walter Filgueira Azevedo. Docking Screens for Drug Discovery. 2019