

Pengembangan Kandidat Fotosensitizer dari Senyawa Turunan Ftalosianina Terhadap Reseptor IsdB pada *Staphylococcus aureus* secara *In Silico*

Fahmi Nugraha, Hilda Aprilia Wisnuwardhani, Taufik Muhammad Fakhri
Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia
email: nugrahafahmi608@gmail.com, hilda.aprilia@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: *Staphylococcus aureus* bacteria are pathogenic bacteria and are the normal flora of the body, can cause infection when the body's immune system declines. However, treatment of the bacterium *Staphylococcus aureus* using penicillin class antibiotics cause resistance known as MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*). Therefore, alternative treatments are needed for the *Staphylococcus aureus* bacteria. The method that will be used as an alternative treatment for *Staphylococcus aureus* is by PDT (Photodynamic Therapy). This study aims to select candidates for photosensitizer compounds from phthalocyanine derivatives which are labeled by three different metals including nickel, cobalt and copper by looking at the interaction between ligands and IsdB receptors on *Staphylococcus aureus* using molecular docking method *in silico* to determine candidate photosensitizer compounds. The results showed that the energy affinity of the phthalocyanine compounds labeled nickel, cobalt and copper were respectively -12.73 kcal / mol, -12.60 kcal / mol and -11.92 kcal / mol forming hydrogen bonds, hydrophobic bonds and there is a metal bond with the amino acid residue HIS87 at the IsdB receptor. Toxicity test results using TOXTREE show that phthalocyanine test compounds labeled with nickel metal have a lower risk of toxicity compared to cobalt and copper metals. Based on the results of research with the *in silico* method, phthalocyanine compounds labeled with nickel metal are more effective and have quite low toxicity.

Keywords: Photosensitizer, phthalocyanine derivative compound, IsdB receptor, *Staphylococcus aureus*

ABSTRAK: Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri patogen dan merupakan flora normal tubuh, dapat menimbulkan infeksi ketika sistem imun tubuh menurun. Namun pengobatan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan antibiotik golongan penisilin menimbulkan resistensi yang dikenal dengan nama MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*). Oleh karena itu, diperlukan alternatif pengobatan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* tersebut. Metode yang akan dijadikan sebagai alternatif pengobatan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu dengan PDT (Photodynamic Therapy). Penelitian ini bertujuan untuk memilih kandidat senyawa fotosensitizer dari senyawa turunan ftalosianina yang dilabeli oleh tiga logam berbeda diantaranya nikel, kobalt dan tembaga dengan melihat interaksi antara ligan dengan reseptor IsdB pada bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan metode molekular docking secara *in silico* untuk menentukan kandidat senyawa fotosensitizer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa energi afinitas dari senyawa ftalosianina yang dilabeli logam nikel, kobalt dan tembaga berturut-turut sebesar -12,73 kkal/mol, -12,60 kkal/mol dan -11,92 kkal/mol membentuk ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan terdapat ikatan logam dengan residu asam amino HIS87 pada reseptor IsdB. hasil uji toksisitas dengan menggunakan TOXTREE menunjukkan bahwa senyawa uji ftalosianina yang dilabeli logam nikel memiliki resiko toksisitas yang rendah dibandingkan dengan logam kobalt dan tembaga. Berdasarkan hasil penelitian dengan metode *in silico*, senyawa ftalosianina yang dilabeli logam nikel lebih efektif dan memiliki toksisitas yang cukup rendah.

Kata Kunci: fotosensitizer, senyawa turunan ftalosianina, reseptor IsdB, *Staphylococcus aureus*

menimbulkan infeksi dan cukup mengkhawatirkan dalam beberapa tahun ke belakang, disebabkan oleh penggunaan antibiotik penicillin dan golongan β -laktam dalam pengobatan infeksi bakteri. Penggunaan penicillin terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dapat menyembuhkan sekaligus menimbulkan resisten secara bersamaan, karena terbentuknya enzim penicillinase (β -laktamase) yang menyebabkan antibiotik tersebut tidak lagi efektif untuk menyembuhkan infeksi (Rossolini et al., 2014).

Menurut data prevalensi MRSA di wilayah Asia seperti Jepang dan Singapura mencapai lebih dari 50% sedangkan prevalensi di wilayah Asia Tenggara dimana negara Indonesia berada, masih belum diketahui dampaknya karena penelitian yang dilakukan masih sedikit (Green et al., 2012). Hal ini cukup mengkhawatirkan bila saat ini masyarakat masih belum faham dan terlalu memperhatikan dalam penggunaan antibiotik tersebut. Antibiotik yang resisten pada bakteri *S. aureus* ini, yaitu metisilin dan vankomisin (Desiyana et al., 2008).

Oleh karena itu, diperlukan alternatif dalam mengatasi bakteri *S. aureus* tersebut agar masyarakat yang terinfeksi oleh bakteri tersebut dapat sembuh dengan cara yang efektif. Metode yang akan dijadikan sebagai alternatif pengobatan terhadap bakteri *S. aureus* yaitu dengan PDT (*Photodynamic Therapy*). PDT merupakan terapi dengan menggunakan cahaya tampak yang memiliki tiga komponen, yaitu Photosensitizer (PS), sumber cahaya dan oksigen, yang jika dikombinasikan dapat membunuh mikroba patogen dalam tubuh (Abrahamse & Hamblin, 2016). Kelebihan dari PDT ini ialah simpel dan efisien, karena terapi ini dilakukan dengan cara memaparkan cahaya yang sudah mengandung ketiga komponen penting diatas ke area lokal kulit yang terinfeksi. Sehingga terapi ini dinilai efektif, karena bakteri *S. aureus* merupakan bakteri yang sering berada di permukaan kulit manusia (Erikawati et al., 2016).

Dalam terapi ini senyawa yang digunakan sebagai kandidat fotosensitizer adalah senyawa turunan phthalocyanine yang dilabel nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) yang dalam penelitian sebelumnya diteliti memiliki aktivitas sebagai antimikroba dengan KHM dan zona hambat yang berbeda dari ketiganya pada bakteri

S. aureus (Chidananda et al., 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan senyawa turunan ftalosianina yang dilabel nikel (Ni), kobalt (Co), tembaga (Cu) sebagai fotosensitizer dan efektif terhadap bakteri *S. aureus* yang berbasis PDT. Diharapkan mampu menjadi solusi pengobatan bagi infeksi yang disebabkan oleh bakteri *S. aureus* tanpa perlu menggunakan antibiotik yang saat ini dinilai kurang dalam pengobatan untuk bakteri, karena jika penggunaannya yang tidak sesuai anjuran dan ketentuan dapat membuat membahayakan penggunaannya sendiri.

2 LANDASAN TEORI

Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik merupakan keadaan dimana bakteri tidak dapat dibunuh dengan antibiotik. Padahal, penggunaan antibiotik merupakan respon pertama dalam menekan penyebaran penyakit infeksi. Dengan adanya resistensi antibiotik makin sulitnya mencegah penyakit infeksi oleh bakteri (Davies, et al., 2006).

Staphylococcus Aureus

Staphylococcus aureus merupakan flora normal kulit namun bersifat patogen pada host yang rentan. Bakteri ini mampu menyebabkan berbagai infeksi supuratif dengan angka keparahan yang bervariasi pada jaringan lunak, jaringan tulang, organ pernafasan, serta jaringan endovaskuler yang menimbulkan manifestasi berbagai penyakit seperti furunkel, impetigo, osteomyelitis, tonsilitis, bronkitis, pneumonia, endokarditis, meningensefalitis, dan sepsis (Erikawati, et al., 2016).

Reseptor IsdB

IsdB adalah reseptor Hemoglobin utama yang berfungsi di antarmuka antara permukaan sel bakteri dan lingkungan ekstraseluler. Dan juga bersifat imunogenik atau antigen yang dapat memicu terbentuknya antibodi saat bakteri *Staphylococcus aureus* menginfeksi (Catherine, 2011). IsdB memiliki peran yang penting, baik dalam pertumbuhan in vitro pada Hemoglobin dan dalam model infeksi dan juga sangat diregulasi dalam darah, serum, dan model infeksi jaringan, ini menunjukkan peran kunci reseptor ini dalam virulensi bakteri (Catherine, 2017).

Chem Bio3D Ultra versi 16.0. Setelah struktur digambar, dilakukan optimasi geometri senyawa ptalosianina dengan menggunakan software Gauss View dan software Gaussian versi 09.

Kemudian struktur reseptor IsdB diunduh pada web protein data bank www.rcsb.org dengan kode (PDB ID:2DN1). Setelah reseptor diunduh kemudian dilakukan validasi metode dengan menggunakan software Mgl Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi Autodock Tools versi 4.2.3.

Setelah itu dilakukan simulasi docking antara IsdB dengan senyawa ptalosianina yang dilabel Ni, Co dan Cu dengan menggunakan software Mgl Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi Autodock Tools versi 4.2.3 yang menghasilkan nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi (KI). Selanjutnya hasil docking dianalisis dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Visualizer Studio 2019, dan hasil yang didapat berupa data hasil docking pada sisi binding site, yang merupakan nilai interaksi asam amino.

Dan terakhir di uji toksisitas pada senyawa uji dengan menggunakan software Toxtree versi 2.6.0 dengan menggunakan beberapa parameter diantaranya ; Crame rules (tingkatan toksisitas dari gugus fungsi), Bossa rulebase (resiko karsinogenitas), dan Kroes TTC (nilai ambang batas paparan senyawa obat pada manusia).

4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penentuan Parameter Fisikokimia

- ClogP (Lipofilitas)

Clogp (Lipofilisitas) adalah salah satu parameter farmakokimia yang menunjukkan kemampuan senyawa obat untuk penyerapan, permeabilitas dan distribusinya secara in vivo (Dixit, 2018). Dan berikut data yang di dapat dari software chembiodraw seperti yang tertera pada tabel dibawah.

Tabel 1. Hasil nilai ClogP

Senyawa	Nilai Clog P
Ni Pc	4,624
Co Pc	3,305
Cu Pc	4,804

Dari Berdasarkan data yang diperoleh senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) memenuhi syarat dalam

Photodynamic Therapy (PDT)

PDT adalah teknik baru dan sampai saat ini masih terus dikembangkan sebagai terapi pengobatan kanker dengan memanfaatkan sebuah fotosensitizer. PDT memanfaatkan senyawa fotosensitizer (pewarna nontoksik) yang teraktifasi akibat adanya absorpsi cahaya yang menginisiasi pembentukan singlet tereksitasi dan kemudian akan mengalami transisi berupa long-lived triplet tereksitasi. Triplet ini akan mengalami reaksi fotokimia jika berikatan dengan oksigen dan membentuk spesies oksigen reaktif (termasuk oksigen singlet) yang dapat membunuh sel kanker, mikroba patogen dan jaringan yang tidak diinginkan. Spesifitas PDT ada pada akumulasi fotosensitizer pada jaringan target yang menyebabkan cahaya akan terlokalisasi pada daerah tersebut (Abrahamse dan Hamblin, 2016).

Senyawa Ftalosianina

Ftalosianina merupakan salah satu kandidat Photosensitizer yang memiliki sifat fisika kimia yang memungkinkan banyak elemen dimasukkan kedalam strukturnya (Rapulenynyane, 2013) dan elemen yang mungkin dapat menempel pada ptalosianina adalah logam (B. Ertem, et .al., 2008).

Studi In Silico

Studi in silico merupakan pendekatan pada suatu keadaan nyata dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu dalam mendesain obat. Metode in silico merupakan suatu metode yang menarik dan cukup menjanjikan dalam mengidentifikasi senyawa baru karena lebih efisien dan biaya yang ekonomis (Geldenhuys, 2006).

3 METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode in silico. Metode in silico ini dapat digunakan untuk membandingkan aktivitas penghambatan antimikroba senyawa turunan ftalosianina yang dilabeli dengan logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) terhadap reseptor IsdB pada bakteri *Staphylococcus aureus*.

Tahapan awal yang dilakukan yaitu dengan membuat gambar struktur dua dan tiga dimensi dari senyawa ptalosianina yang dilabeli dengan logam nikel, kobalt dan tembaga menggunakan software Chembiodraw versi 16.0 dan software

aturan Lipinski. Dimana aturan Lipinski menyatakan bahwa nilai ClogP yang memenuhi syarat untuk menjadi kandidat obat ialah kurang dari 5 (Lipinski et al., 2001).

Maka dari itu nilai yang didapat ketiga senyawa ftalosianina yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) memiliki kemampuan penembusan lipid yang baik terhadap membran biologis tubuh, karena nilai Clogp yang didapat kurang dari 5 (Choy & Prausnitz, 2011).

Konsumen akan lebih memilih suatu produk yang lebih dikenalnya atau diketahuinya, dibandingkan dengan membeli suatu produk yang belum pernah dikenalnya sama sekali. Untuk menimbulkan kesadaran merek pada konsumen dibutuhkan suatu stimulus atau hal-hal yang dapat merangsang munculnya kesadaran merek tersebut. Melalui iklan tersebut dan terciptanya pembeda tersebut dapat memunculkan untuk melakukan keputusan pembelian dikarenakan konsumen merasa tertarik dengan promosi yang dilakukan perusahaan.

- **CMR (Reaktivitas Molar)**

CMR (Reaktivitas Molar) salah satu parameter fisikokimia yang mempresentasikan sifat sterik atau kereaktifan suatu senyawa. Dimana parameter ini merupakan yang menjadi fitur tambahan untuk mengevaluasi potensi kandidat senyawa untuk dijadikan obat (Lipinski et al., 2001). Berikut data yang diperoleh tertera pada Tabel 2.

Tabel 2. Nilai CMR

Senyawa	Nilai CMR
Ni Pc	17,490
Co Pc	17,682
Cu Pc	17,186

Berdasarkan data yang tertera diatas, menunjukkan bahwa senyawa ftalosianina yang dilabeli ketiga logam tersebut tidak memenuhi syarat aturan Lipinski dimana rentang nilai CMR harus bernilai 40-130 (Lipinski et al., 2001). Tidak masuknya senyawa uji dalam rentang nilai 40-130, menyebabkan senyawa akan kurang reaktif terhadap reseptor dan memungkinkan ikatan yang terjadi akan kurang maksimal.

Namun bila dibandingkan untuk dipilih diantara ketiga senyawa uji tersebut, yang dilabeli

logam kobalt (Co) 17,682 menunjukkan reaktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan nikel (Ni) 17.490 dan tembaga (Cu) 17.186, karena memiliki nilai CMR yang lebih besar dibandingkan dengan keduanya.

Maka dari itu kemampuan untuk berikatan senyawa ftalosianina yang dilabeli logam kobalt (Co) terhadap reseptor lebih kuat bila dibandingkan dengan senyawa yang dilabeli logam nikel (Ni) dan tembaga (Cu).

- **BM (Bobot Molekul)**

Bobot Molekul adalah nilai yang menunjukkan berat suatu molekul. Dan berat suatu molekul yang hendak dijadikan senyawa obat memiliki kriteria yang harus dipenuhi agar sesuai dengan ukuran membran biologis tubuh. Dimana bobot molekul untuk digunakan harus < 500 g/mol agar dapat mudah melewati membran biologis tubuh (Lipinski et al., 2001). Dari ketiga senyawa uji yang didapat dari software chembiodraw tertera pada tabel 3.

Tabel 3. Bobot Molekul

Senyawa	Bobot Molekul
Ni Pc	739,20
Co Pc	762,50
Cu Pc	744,05

Berdasarkan data yang tertera diatas, menunjukkan bahwa dari ketiga senyawa uji ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) memiliki BM yang tidak memenuhi standar aturan Lipinski yaitu < 500 yang merupakan standar untuk senyawa obat baru (Lipinski et al., 2001).

Hal ini akan mempengaruhi proses distribusi obat terhadap membran dengan cara berdifusi, yang diharapkan tidak ada yang tertahan dalam membran. Sehingga ketika obat memiliki ukuran yang lebih besar dapat tertahan dan mengurangi efektivitas obat bila diberikan secara oral (Ruswanto, 2015). Namun dari ketiga senyawa uji yang lebih baik permeabilitasnya ialah senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni.

Optimasi Geometri Senyawa Uji

- **Energi Total**

Energi total dari senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan

tembaga (Cu) yang didapat dari hasil optimasi. Berikut data yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel. 4 Energi Total

Senyawa	Energi Total
Ni Pc	-2582,1175
Co Pc	-2558,0387
Cu Pc	-2609,0688

Nilai energi total ditandai dengan hasil yang negatif karena optimasi geometri bertujuan untuk meminimalisasi energi agar lebih stabil (Saputra, 2018). Dimana rendah nya nilai energi total yang didapat maka struktur dari senyawa semakin stabil (Ramachandran et al., 2008). Maka dari itu senyawa ftalosianina yang dilabeli logam tembaga (Cu) lebih stabil dibandingkan nikel (Ni) dan kobalt (Co), ini berdasarkan nilai energi total terendah yang didapat oleh senyawa ftalosianina yang dilabeli logam tembaga (Cu).

- **Selisih HOMO-LUMO**

Parameter yang kedua dari optimasi geometri ialah untuk mendapatkan konformasi molekul yang baik. Data yang di dapat berupa nilai HOMO-LUMO dan selisih HOMO-LUMO yang tertera pada Tabel 5.

Tabel. 5 Selisih HOMO-LUMO

Senyawa	LUMO	HOMO	E-Gap
Ni Pc	-0,1634	-0,2455	0,0821
Co Pc	-0,1634	-0,2455	0,0821
Cu Pc	-0,1654	-0,2457	0,0804

Hasil yang didapat dari optimasi senyawa uji ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) menunjukkan nilai selisih yang tidak berbeda jauh. Dimana Senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni) dan kobalt (Co) mendapatkan nilai selisih HOMO-LUMO 0,0821 lebih besar dibandingkan dengan nilai selisih HOMO-LUMO senyawa yang dilabeli logam tembaga (Cu) yaitu 0,0804.

Selisih HOMO-LUMO merupakan nilai yang menggambarkan kemudahan suatu senyawa untuk mengalami eksitasi atau peningkatan keadaan. Hal ini ditandai dengan rendahnya nilai selisih HOMO-LUMO yang diperoleh. Semakin rendah nilai HOMO-LUMO yang diperoleh membuat senyawa mudah tereksitasi dan memiliki sifat

Preparasi Struktur Makromolekul

Preparasi struktur makromolekul reseptor IsdB dengan mengunduh protein (reseptor) pada protein data bank (www.rcsb.org) dengan kode PDB (2DN1). Setelah diunduh dilakukan preparasi dengan memisahkan ligan alami dan protein untuk tahapan selanjutnya yaitu validasi metode. Setelah ligan dan protein terpisah lalu kandungan airnya dihilangkan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio 2019 Hal tersebut bertujuan agar molekul air tidak mengganggu proses docking, sehingga dapat dipastikan yang berinteraksi hanya ligan dengan protein.

Lalu ditambahkan hidrogen dan muatan parsial dengan menggunakan software Autodock Tools versi 4.2.3. Penambahan hidrogen bertujuan untuk memunculkan kembali atom hidrogen pada makromolekul sehingga ikatan hidrogen yang terbentuk dapat teramati. Muatan parsial ditambahkan juga agar muatan menjadi netral setelah dihilangkannya kandungan air dan penambahan atom hidrogen.

Validasi Metode Docking

Validasi metode docking pada penelitian ini dilakukan dengan men-docking ligan alami pada protein (reseptor) yang diunduh dari situs PDB. Untuk validasi, parameter yang dilihat adalah nilai RMSD Nilai RMSD < 2,0 Å biasanya digunakan sebagai kriteria kesuksesan metode docking (Moitessier et al., 2008).

Validasi metode ini melibatkan antara ligan alami yang digunakan yaitu HEM142 dengan reseptor IsdB. Dalam validasi metode dilakukan pengaturan grid box yang akan menjadi ruang untuk ligan alami membentuk konformasi yang stabil dan pengaturan grid center untuk memposisikan letak grid box agar ligan alami berada di dalamnya. Ukuran dari grid box dan grid center sendiri diatur sesuai dengan besar dari ligan dan disesuaikan dengan senyawa uji yang nantinya akan di docking dengan ukuran grid box dan grid center yang sama. Ukuran dari grid box dan grid center yang digunakan pada validasi docking tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Validasi Metode Docking

Berdasarkan hasil validasi yang tertera pada tabel diatas, menunjukkan bahwa proses validasi yang dilakukan antara ligan alami HEM142 dengan reseptor IsdB dapat dikatakan valid, karena nilai RMSD yang didapat $< 2 \text{ \AA}$.

Simulasi Docking Senyawa Uji

Simulasi docking antara reseptor IsdB dan ketiga senyawa uji ftalosianin yang sudah dilabeli dengan logam yang berbeda-beda dengan menggunakan *Autodock Tools versi 4.2.3*. data yang didapat berupa nilai Binding Energy dan nilai Konstanta Inhibisi (KI), dimana hasilnya akan dibandingkan untuk menentukan senyawa uji yang paling baik.

Tabel 7. Nilai *Binding energy* dan Konstanta inhibisi

Senyawa	Nilai <i>Binding Energy</i> (ΔG)	KI
Ni Pc	-12,73 kkal/mol	464.77 pM
Co Pc	-12,60 kkal/mol	584.19 pM
Cu Pc	-11,92 kkal/mol	1.84 nM

Dari tabel di atas menunjukkan bahwa senyawa ftalosianin yang dilabeli oleh logam Ni memiliki nilai Binding Energy dan Ki yang lebih kecil dibandingkan dengan yang dilabeli logam Co dan Cu. Berkaitan dengan energi bebas ikatan (G) dan konstanta inhibisi (KI) erat kaitannya dengan afinitas pengikatan. Afinitas pengikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor (Ruswanto dkk., 2015).

Hasil docking yang baik ditunjukkan dengan nilai negatif dan rendah, dimana semakin kecil nilai yang diperoleh menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dan reseptor semakin stabil. Dan diantara ketiga senyawa uji, senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni lebih stabil ikatannya dibanding senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan Cu.

Analisis Interaksi Residu Asam Amino

Ikatan antara senyawa dengan reseptor bila di

total terdapat 28 interaksi yang terjadi, diantaranya ada 3 ikatan hidrogen, 23 ikatan hidrofobik dan 2 ikatan terhadap logam. Ikatan hidrogen yang terbentuk ikut serta dalam menstabilkan senyawa dengan ikatannya yang kuat. Ikatan hidrogen terbentuk antara senyawa uji dengan residu asam amino diantaranya residu LYS61, SER102 dan THR39. Sedangkan ikatan hidrofobik terbentuk cukup banyak, dimana ikatan hidrofobik terbentuk untuk menstabilkan protein. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air sehingga protein tidak terganggu aktifitas nya.

Residu asam amino yang berikatan diantaranya LU83, LEU83, LEU9, PHE43, TYR42, HIS58, HIS87, LYS61, ALA65, LYS61, VAL62, ALA65, VAL62, VAL62, LEU136, VAL62, LEU66, VAL132, LEU136, LEU101, LEU91, MET32, LEU101. Selain ikatan hidrogen dan hidrofobik, ikatan lain yang terbentuk antara logam dari senyawa ftalosianina dengan residu asam amino HIS87 pada reseptor dan pasangan mandiri yang terbentuk.

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Tahapan akhir dari penelitian ini ialah prediksi toksisitas pada senyawa uji dengan tujuan agar mengetahui nilai toksisitas pada senyawa uji dengan menggunakan *software Toxtree* versi 2.6.0, dengan beberapa parameter, yaitu *Cramer rules* (tingkatan toksisitas dari gugus fungsi), *Bossa rulebase* (resiko karsinogenitas) dan *Kroes TTC* (nilai ambang batas paparan senyawa obat pada manusia). Tertera pada tabel dibawa hasil dari prediksi toksisitas senyawa uji.

Tabel. 8 Hasil Uji Toksisitas berdasarkan 3 parameter

Senyawa	Kategori		
	<i>Cramer Rules</i>	<i>Bossa Rulebase</i>	<i>Kroes TTC decision tree</i>
Senyawa Turunan Ftalosianina yang dilabeli logam Ni	High Class (III)	Tidak karsinogenik dan tidak genotoksik	Mengandung senyawa logam
Senyawa Turunan Ftalosianina yang dilabeli logam Co	High Class (III)	Karsinogenik dan genotoksik	Mengandung senyawa logam
Senyawa Turunan Ftalosianina yang dilabeli logam Cu	High Class (III)	Karsinogenik dan genotoksik	Mengandung senyawa logam

Hasil yang didapat dari parameter Cramer rules menunjukkan bahwa ketiga senyawa ftalosianin yang dilabeli Ni, Co dan Cu memiliki toksisitas High (Class III), toksisitas tinggi artinya tidak dijamin keamanannya dalam penggunaan dan

DAFTAR PUSTAKA

kelas III mengartikan bahwa dengan struktur kimia ini tidak akan terlihat toksisitasnya pada awal penggunaan (Ruswanto, 2015). Dan untuk parameter Bossa rulebase menunjukkan hasil negatif terhadap genotoksik karsinogenik pada senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni, sedangkan senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Co dan Cu beresiko terhadap struktur non genotoksik karsinogenik pada tubuh. Dan parameter Kroes TTC didapat hasil yang beresiko dan memerlukan data spesifik toksisitas senyawa, karena senyawa mengandung logam. Dalam hal ini senyawa yang dilabeli logam memiliki indikasi yang tidak aman, namun bisa diminimalisir toksisitas nya dengan cara mengetahui data spesifik dari senyawa yang dilabeli logam tersebut.

5 KESIMPULAN

Setelah serangkaian tahapan dari penelitian ini dilakukan, untuk menjadikan salah satu dari ketiga senyawa uji ftalosianin yang dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) sebagai kandidat senyawa fotosensitizer. Senyawa ftalosianina yang dilabeli logam nikel (Ni) lebih baik bila dibandingkan dengan senyawa ftalosianina yang dilabeli logam kobalt (Co) dan tembaga (Cu). Hal ini berdasarkan data yang dihasilkan dari parameter fisikokimia yaitu, nilai CMR, nilai BM, Nilai Selisih HOMO-LUMO dan nilai Binding energy lebih baik jika dibandingkan dengan senyawa ftalosianina yang dilabeli logam kobalt (Co) dan tembaga (Cu).

Dan bila dilihat dari prediksi toksisitas senyawa ftalosianina yang dilabeli logam Ni menunjukkan data yang bersifat tidak toksik. Sehingga senyawa ftalosianin yang dilabeli logam Ni dinilai lebih baik untuk dijadikan senyawa fotosensitizer untuk pengobatan terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri *S.aureus*.

SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa ftalosianina yang dilabeli logam nikel (Ni), perlu dilakukan pengkajian ulang dari segi toksisitasnya. Dimana parameter Crame rules mendapat hasil High Class III dan parameter Kroes TTC yang mengidentifikasi toksik karena menggunakan logam.

- Abrahamse, H., Hamblin, M. R. (2016). New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Biochem. J.* 473, 347-364.
- Agistia, D.D. Interaksi Senyawa Aktif dari Aegle Marmelos Correa Sebagai Anti Inflamasi dengan Reseptor COX-1 dan COX-2. *Trad. Med. J.* 2013; 18(2); 80-87.
- B. Ertem, A. Bilgin, Y. Gok, and H. Kantekin (2008). The synthesis and characterization of novel metal-free and metallophthalocyanines bearing eight 16-membered macrocycles, *Dyes and Pigments*, vol.77, no 33, pp. 537-544
- Bhargava, D., Deshpande, A., Sreekumar, K., Koneru, G., dan Rastogi, S., (2013). Guidelines of the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: As Applied to Oral and Maxillofacial Clinical Practice. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 12: 354–358.
- Catherine F.M. Bowden, Anson C.K. Chan, Emily J.W. Li, Angelé L. Arrieta, Lindsay D. Eltis, Michael E.P. Murphy. (2017). Structure-Function Analyses Reveal Key Features In *Staphylococcus aureus* IsdB-Associated Unfolding of the Heme-Binding Pocket of Human Hemoglobin.
- Catherine F. M. Gaudin, Jason C. Grigg, Angele L. Arrieta, and Michael E. P. Murphy. (2011). Unique Heme-Iron Coordination by the Hemoglobin Receptor IsdB of *Staphylococcus aureus*.
- Chidanandaa. B, K. R. Venugopala Reddyb, M. N. K. Harishc, K. M. Pradeepa, C. D. Mruthyunjayacharia, S. D. Ganeshd and T. R. Prashith Kekudae. (2013). Synthesis, Spectral Characterization, In Vitro Biological, Antioxidant Studies of 2,9,16,23-tetra-N-[4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) phenyl] benzamido-metallophthalocyanines. *Der Pharma Chemica*. 5 (4):293-300
- Davies, J., G. B. Spiegelman, and G. Yim. (2006). The World of Subinhibitory Antibiotic Concentrations. *Curr. Opin. Microbiol.* 9:1-9.
- Desiyana L. D., Ajoedi S., and Maksum R., (2008), Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis

- di Ruang Bedah Rumah Sakit Kanker "Dharmas" Jakarta dan Hubungannya dengan Kejadian Infeksi Daerah Operasi, *Indonesian Journal of Cancer*, 4, 127.
- Dixit, A. (2018). Lipophilicity (LogD7.4) of N-Aryl Benzo Hydroxamic Acids. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*.
- Erikawati, D., Santosaningsih, D., dan Santoso, S., (2016). Tingginya Prevalensi MRSA pada Isolat Klinik Periode 2010- 2014, di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29: 149–156.
- Geldenhuis, W.J., Gaasch Kevin E., Watson M., Allen David D., and Van der Schyf Cornelis J. (2006) . Optimizing the Use of Open-Source Software 46 Applications in Drug Discovery. *DDT*, 11 (3/4), 127-13.
- Grass, G., Rensing, C., dan Solioz, M., 2011, Metallic Copper as an Antimicrobial Surface, *Appl. Environ. Microbiol.*, 77, 1541–1547
- Green, B. N., Johnson, C. D., Egan, J. T., Rosenthal, M., Griffith, E. A., & Evans, M. W. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview for manual therapists. In *Journal of Chiropractic Medicine*.
- Kulkarni PS, Jareb KK, Kadlagb S. 2013. Green Synthesis of Copper Nanoparticles using *Ocimum Sanctum* Leaf Extract. *Journal of Karnataka*. 7(3): 999-1005.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J. and Corbeil, A.C., 2008. Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go. *British journal of pharmacology*, 153(S1), pp.S7-S26.
- N. Rapulenyane (2013). Photophysical and photodynamic antimicrobial chemotherapeutic studies of novel pthalocyanines conjugated to silver nanoparticles [M.S. thesis]
- Rossolini, G. M., Arena, F., Pecile, P., & Pollini, S. (2014). Update on the antibiotic resistance crisis. *Current opinion in pharmacology*, 18, 56-60.
- Rusmini. (2010). Analisis Besi Dalam Mineral Laterit melalui Proses Koprospitansi Menggunakan Nikel Dibutil ditiokarbamat. Semarang: UNNES.
- Ruswanto, Aimi Ratnasari, dan Lilis Tuslinah (2015) : Sintesis Senyawa N'-(3,5Dinitrobenzoyl) - Isonicotinohydrazide dan Studi Interaksinya Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, Vol. 14, No. 1.
- Rachman, G., & Sutapa, I. W. (2016). Analisis pembuatan semikonduktor dari kompleks logam. *BIMAFIKA: Jurnal MIPA, Kependidikan dan Terapan*.
- Rachmania, R. A., Supandi, dan Cristina, F. A. D. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Reseptor -Glukosidase sebagai Antidiabetes. *Pharmacy*, 13(2):239-251.
- Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications. In *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*.
- Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R. and Sherman, W. 2013. Protein and Ligand Preparation: Parameters, Protocols, and Influence on Virtual Screening Enrichments. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 27(3):221–234. Tahir, I., K. Wijaya, Falah,
- Shakir, M., Summaiya H., Mohd. A. S., Owais M. Saud I. A., (2015), "Pharmacologically Significant Complexes of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) of novel Schiff base ligand, (E)-N-(furan-2-yl methylene)quinolin-8-amine: Synthesis, spectral, XRD, SEM, antimicrobial, antioxidant and in vitro cytotoxic studies", *ELSEVIER: Journal of Molecular Structure*, 1092, hal 143-159.
- Simonsen, L.O., Harbak, H., Bennekou, P. (2012). Cobalt metabolism and Toxicology-A Brief Update. *Science of the Total Environment*. 432 :210-215.