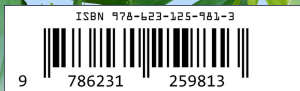




FARMASI KOMPUTASI

Penulis :

**Lisna Gianti, Muhammad Fauzi, Uly Chairunisa, Ihsanul Arief,
Rose Intan Perma Sari, Widyastuti Andriyani, Adrul Fauzan,
Ertati Suarni, Jajang Japar Sodik**



FARMASI KOMPUTASI

**Lisna Gianti
Muhammad Fauzi
Ully Chairunisa
Ihsanul Arief
Rose Intan Perma Sari
Widyastuti Andriyani
Adrul Fauzan
Ertati Suarni
Jajang Japar Sodik**



GET PRESS INDONESIA

FARMASI KOMPUTASI

Penulis :

Lisna Gianti
Muhammad Fauzi
Ully Chairunisa
Ihsanul Arief
Rose Intan Perma Sari
Widyastuti Andriyani
Adrul Fauzan
Ertati Suarni
Jajang Japar Sodik

ISBN : 978-623-125-981-3

Editor : DR., D.Sc., Drs., Sunarno SastroAtmodjo, S.E., S.H.,
S.T., S.AP., S.IP., S.Sos., S.IKom., M.M., M.Sc., M.Si.

Penyunting : Tri Putri Wahyuni., S.Pd

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2025

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Farmasi Komputasi ini.

Buku Ini Membahas Pengantar Farmasi Komputasi, Dasar-dasar Komputasi Kimia dalam Farmasi, Desain Obat Berbasis Komputasi, Bioinformatika dalam Farmasi, Penggunaan Data Mining Dalam Farmasi, Peran Jaringan Saraf Tiruan dalam Farmasi, Farmasi Berbasis Big Data, Farmasi Berbasis *Internet of Things* (IoT).

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juli 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB 1 PENGANTAR FARMASI KOMPUTASI	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Pengertian dan Evolusi Farmasi Komputasi.....	2
1.2.1 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)....	3
1.2.2 Desain Obat Berbantuan Komputer/ <i>Computer Aided Drug Design (CADD)</i>	4
1.3 Dampak Farmakologi Komputasi	6
1.3.1 Aplikasi Farmakologi komputasi Di Bidang Farmasi	8
1.3.2 Peran Biologi komputasi Di Bidang Farmasi.....	9
DAFTAR PUSTAKA.....	11
BAB 2 DASAR-DASAR KOMPUTASI KIMIA DALAM FARMASI	13
2.1 Konsep Dasar Komputasi Kimia	13
2.1.1 Definisi komputasi kimia	13
2.1.2 Peran dan tujuan komputasi kimia dalam farmasi..	13
2.1.3 Hubungan antara struktur molekul, energi, dan aktivitas biologis.....	14
2.1.4 Prinsip dasar: hukum fisika (mekanika klasik dan kuantum) yang diterapkan untuk sistem molekul	15
2.2 Metode-Metode Komputasi Kimia.....	16
2.3 Representasi dan Optimasi Struktur Molekul.....	20
2.4 Molecular Docking dan Simulasi Dinamika Molekul.....	22
2.5 Aplikasi Komputasi Kimia dalam Farmasi	25
DAFTAR PUSTAKA.....	29

BAB 3 DESAIN OBAT BERBASIS KOMPUTASI.....	31
3.1 Pendahuluan	31
3.2 Metodologi dan Platform Farmasi Komputasi	35
3.3 Identifikasi Target pada Farmasi Komputasi.....	36
3.4 <i>Structure-based drug design</i> (Desain obat berbasis struktur/ SBDD).....	39
3.6 Conformation sampling	42
3.7 Scoring function	42
3.8 Molecular similarity methods	44
3.9 Desain obat berdasarkan alat bioinformatika	46
3.10 Aplikasi Farmasi Komputasional dalam Biologi dan Penemuan obat Baru	47
3.10.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi penemuan obat	48
3.11 Kesimpulan	91
DAFTAR PUSTAKA	92
BAB 4 SIMULASI MOLEKULER DALAM FARMASI	95
4.1 Pendahuluan	95
4.2 Perhitungan Mekanika Kuantum dan Mekanika Molekuler dalam Farmasi.....	97
4.2.1 Prinsip Fundamental Mekanika Kuantum	97
4.2.2 Metode Perhitungan Mekanika Kuantum	98
4.2.3 Prinsip Fundamental Mekanika Molekuler	99
4.2.4 Metode Hibrid Mekanika Kuantum dan Mekanika Molekuler	100
4.2.5 Penggunaan dalam Farmasi	100
4.3 Penambatan Molekul dalam Farmasi.....	102
4.3.1 Algoritma Pencarian	103
4.3.2 Fungsi Skoring.....	103
4.3.3 Jenis-jenis Penambatan Molekul.....	104
4.3.4 Perangkat Lunak Penambatan Molekul.....	105
4.3.5 Penggunaan Penambatan Molekul dalam Farmasi.....	106
4.3.6 Keberhasilan Penambatan Molekul	108

4.4 Simulasi Dinamika Molekul dalam Farmasi.....	109
4.4.1 Konsep Dasar Dinamika Molekul.....	109
4.4.2 Penggunaan Dinamika Molekul dalam Farmasi.....	114
4.5 Kesimpulan.....	116
DAFTAR PUSTAKA.....	117
BAB 5 BIOINFORMATIKA DALAM FARMASI	127
5.1 Pendahuluan.....	127
5.1.1 Identifikasi Target Obat.....	127
5.1.2 Struktur dan Desain Obat Berdasarkan Struktur (<i>Structure-Based Drug Design</i>)	128
5.1.3 Virtual Screening dan Molecular Docking.....	128
5.1.4 Prediksi ADMET dan Toksisitas.....	128
5.1.7 Peran Strategis Bioinformatika dalam Pengembangan Terapi Modern.....	129
5.2 Basis Data Bioinformatika Untuk Farmasi.....	129
5.2.1 GenBank.....	129
5.2.2 DrugBank.....	130
5.2.3 UniProt	130
5.2.4 PubChem	131
5.3 Alat dan Teknik Bioinformatika	132
5.3.1 BLAST (<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>).....	132
5.3.2 Clustal Omega dan Analisis Filogenetik.....	133
5.3.3 Pemodelan Molekul dan Molecular Docking.....	133
5.4 Bioinformatika dalam Penemuan dan Pengembangan Obat.....	134
5.4.1 Identifikasi Target Molekuler.....	134
5.4.2 Virtual Screening dan In Silico Drug Design	134
5.4.3 Studi Kasus Penemuan Obat dengan Pendekatan Bioinformatika	135
5.5 Analisis Genomik dan Farmakogenomik.....	136
5.5.1 Analisis Varian Genetik dalam Respons Obat.....	136
5.5.2 Studi SNP (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)	136

5.5.3 Penerapan dalam Terapi Individual (<i>Personalized Medicine</i>).....	137
5.6 Aplikasi Bioinformatika dalam Vaksinologi.....	138
5.6.1 Konsep Reverse Vaccinology	138
5.6.2 Prediksi Epitope dan Immunogenisitas	138
5.6.3 Pengembangan Vaksin Berbasis RNA dan Protein Rekombinan.....	139
5.7 Tantangan dan Prospek Masa Depan Bioinformatika dalam Farmasi	140
5.7.1 Isu Privasi dan Keamanan Data Biologis.....	140
5.7.2 Integrasi Kecerdasan Buatan dan <i>Machine Learning</i>	141
5.7.3 Masa Depan Bioinformatika dalam Farmasi Presisi	141
DAFTAR PUSTAKA	143
BAB 6 DATA MINING FARMASI	147
6.1 Pendahuluan	147
6.2 Data dan Sumber Daya dalam Farmasi	149
6.3 Teknik Data Mining yang Digunakan dalam Farmasi	150
6.3.1 Clustering dan Segmentasi Pasar	150
6.3.2 Klasifikasi dalam Penemuan Obat.....	153
6.3.3 Asosiasi dan Pengenalan Pola.....	156
6.3.4 Prediksi Penjualan Obat dengan Data Mining.....	159
6.4 Penerapan Data Mining di Berbagai Bidang Farmasi.....	163
6.5 Tantangan dan Peluang Masa Depan.....	166
6.6 Kesimpulan	167
DAFTAR PUSTAKA	169
BAB 7 PERAN JARINGAN SARAF TIRUAN DALAM FARMASI	173
7.1 Pendahuluan	173
7.2 Apa itu Jaringan Saraf Tiruan (JST).....	174
7.3 Mengapa JST Relevan Dalam Ilmu Farmasi	174
7.4 Arsitektur dan Mekanisme JST	175

7.4.1 Neuron Buatan dan Lapisan JST	176
7.4.2 Proses Pelatihan: <i>Feedforward</i> dan <i>Backpropagation</i>	178
7.4.3 Fungsi Aktivasi dan Overfitting dalam JST	179
7.4.4 Validasi Model dalam Farmasi Komputasi	180
7.5 Penerapan JST Pada Model QSAR.....	182
7.5.1 Pengenalan QSAR (<i>Quantitative Structure– Activity Relationship</i>).....	183
7.5.2 Arsitektur JST dalam QSAR.....	184
7.5.3 Mekanisme Pelatihan JST untuk QSAR.....	185
7.5.4 Keunggulan JST Dibandingkan Metode QSAR Tradisional	186
7.5.5 Studi Kasus – Prediksi Aktivitas Antikanker	188
DAFTAR PUSTAKA.....	195
BAB 8 FARMASI BERBASIS BIG DATA.....	197
8.1 Pendahuluan.....	197
8.2 Konsep Dasar Big Data.....	197
8.2.1 Definisi Big Data.....	197
8.2.2 Karakteristik Big Data (5 V)	198
8.3 Peran Big Data dalam Farmasi.....	200
8.3.1 Penemuan dan Pengembangan Obat.....	200
8.3.2 Farmasi Klinik dan Komunitas.....	201
8.3.3 Manufaktur dan Distribusi.....	202
8.4 Implementasi Big Data di Farmasi.....	202
8.4.1 Sistem Informasi Kesehatan	202
8.4.2 Penelitian dan Uji klinis	203
8.4.3 Farmakovigilans.....	204
8.5 Tantangan Penerepan Big Data di Farmasi	205
8.5.1 Privasi dan Keamanan Data	205
8.5.2 Infrastruktur Teknologi.....	205
8.5.3 Kompetensi Sumber Daya Manusia (SDM)	206
8.5.4 Regulasi dan Standar	206
8.6 Prospek Masa Depan Farmasi Berbasis Big Data.....	207

8.6.1 Pengobatan Presisi.....	207
8.6.2 Integrasi IoT dan Wearable.....	207
8.6.3 Kolaborasi Global.....	208
8.7 Rangkuman.....	208
DAFTAR PUSTAKA	210
BAB 9 FARMASI BERBASIS INTERNET OF THINGS (IoT).....	213
9.1 Pendahuluan	213
9.2 Dasar-dasar IoT dalam Farmasi.....	214
9.2.1 Komponen Utama IoT dalam Farmasi.....	215
9.2.2 Arsitektur Sistem IoT untuk Aplikasi Farmasi.....	216
9.3 Aplikasi IoT dalam Manajemen Rantai Pasok Farmasi ...	217
9.3.1 Pelacakan Inventaris Obat-obatan.....	217
9.3.2 Pemantauan Suhu dan Kelembaban dalam Penyimpanan Obat	218
9.3.3 Optimisasi Distribusi Obat.....	219
9.4 IoT untuk Pemantauan Pasien dan Kepatuhan Pengobatan	221
9.5 Otomatisasi Proses Produksi Farmasi dengan IoT	223
9.5.1 Pemantauan dan Kontrol Kualitas Produksi.....	223
9.5.2 Prediktif Maintenance pada Peralatan Produksi.....	223
9.5.3 Optimisasi Efisiensi Produksi	224
9.6 IoT dalam Penelitian dan Pengembangan Obat	225
9.6.1 Pengumpulan dan Analisis Data Uji Klinis	225
9.6.2 Simulasi dan Pemodelan Berbasis IoT	226
9.6.3 Akselerasi Proses Penemuan Obat	227
9.7 Keamanan dan Privasi Data dalam Farmasi Berbasis IoT.....	228
9.7.1 Tantangan Keamanan dalam Implementasi IoT Farmasi	228
9.7.2 Strategi Perlindungan Data Pasien dan Farmasi	229
9.7.3 Kepatuhan terhadap Regulasi (misalnya HIPAA)	230
9.8 Masa Depan Farmasi Berbasis IoT	231
DAFTAR PUSTAKA	234

BIODATA PENULIS

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Daftar perangkat lunak komputasi dan rinciannya untuk desain dan penemuan obat....	50
Tabel 4.1. Perangkat Lunak dalam Penambatan Molekul ...	105
Tabel 9.1. Contoh Penerapan Komponen IoT dalam Farmasi	216
Tabel 9.2. Contoh Persyaratan Penyimpanan Obat dan Pemantauan IoT	219
Tabel 9.3. Manfaat Implementasi IoT dalam Produksi Farmasi	225
Tabel 9.4. Dampak IoT pada Penelitian dan Pengembangan Obat	228
Tabel 9.5. Ringkasan Tantangan dan Solusi Keamanan IoT dalam Farmasi.....	231

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Proses tradisional penemuan dan pengembangan obat.....	5
Gambar 3.1. Representasi skematis dari jalur penemuan obat berbantuan komputer (CADD).	33
Gambar 3.2. Berbagai pendekatan penemuan obat berbasis komputasi yang telah diterapkan di berbagai tahap dalam jalur penemuan dan pengembangan obat, termasuk identifikasi dan validasi target, penemuan dan optimasi pemimpin, serta uji pra-klinis.....	34
Gambar 3.3. Metodologi dan platform penting dalam bidang penemuan obat komputasional yang diperkenalkan dan dibahas dalam artikel ini, dengan fokus pada bidang identifikasi target dan penemuan prospek.....	36
Gambar 3.4. Representasi skematis desain obat dengan bantuan alat komputer.....	40
Gambar 3.5. Perbandingan pendekatan penemuan obat konvensional dan modern.....	40
Gambar 3.6. Alur kerja perancangan obat berbasis struktur (SBDD) dan perancangan obat berbasis ligan (LBDD).	45
Gambar 3.7. Proses penelitian dan pengembangan obat. Rincian dalam pengembangan obat telah ditingkatkan dalam empat puluh tahun terakhir.	47
Gambar 4.1. Contoh diagram RMSD (kiri) dan RMSF (kanan) dari kompleks protein-ligan hasil simulasi MD.....	114
Gambar 6.1. Revolusi Penemuan Obat.....	147
Gambar 6.2. AI pada Farmasi.....	164

Gambar 7.1. Aplikasi JST dalam Penelitian Farmasi.....	177
Gambar 7.2. Aplikasi JST dalam Penemuan Obat.	182
Gambar 7.3. Aplikasi JST dalam Pengembangan Formulasi Farmasi.....	189
Gambar 7.4. Prospek masa depan penghantaran Obat berbasis JST.	191
Gambar 7.5. JST pada Studi PK (<i>Pharmacokinetics</i>) / PD (<i>Pharmacodynamics</i>).....	192
Gambar 7.6. JST dalam Prediksi <i>Drug-Drug Interaction</i> (DDI).	194

BAB 1

PENGANTAR FARMASI

KOMPUTASI

Oleh Lisna Gianti

1.1 Pendahuluan

Ilmu komputasi adalah penerapan ilmu komputer dan teknik matematika untuk memecahkan masalah yang besar dan kompleks. Ilmu komputasi memungkinkan ilmuwan melakukan hal-hal yang sebelumnya terlalu sulit dilakukan karena kompleksitas matematika, banyaknya perhitungan yang terlibat, atau kombinasi keduanya. Ilmu komputasi memungkinkan para ilmuwan membuat model yang memungkinkan prediksi tentang apa yang mungkin terjadi di laboratorium (Arora,2018). Pendekatan yang dilakukan sebagai berikut:

1. Kemajuan ilmu komputer yang mengarah untuk pembangunan komputer yang canggih dan mudah digunakan;
2. Pengembangan statistik yang dapat memanfaatkan basis data berisi data teoritis atau eksperimental yang dapat digunakan untuk hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA);
3. Pengembangan teknik baru dalam prosedur eksperimental untuk mengkarakterisasi protein dan target biologis (yaitu sinar-X kristalografi dan spektroskopi NMR);
4. Metodologi baru dalam perhitungan teoritis (penggunaan Molecular Mekanika (MM), semi-empiris dan Mekanika

Kuantum perhitungan untuk mengoptimalkan geometri dan menghitung total energi sistem;

5. Peningkatan pengetahuan tentang dasar molekuler dari aksi obat;
6. Aplikasi dari metodologi pencarian konformasi (yaitu *Molecular Dynamics* (MD) dan simulasi *Monte Carlo* (MC);
7. Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas (ADMET) simulasi juga memberikan kontribusi yang signifikan dalam obat perkembangan. (Mavromoustakos dkk,2011)

1.2 Pengertian dan Evolusi Farmasi Komputasi

Farmasi komputasi telah berkembang secara signifikan dari waktu ke waktu. Awalnya farmasi penelitian sangat bergantung pada perhitungan matematis dan statistik. Perkembangan dari studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) ke obat dengan bantuan komputer desain/*computer Aided drug design* (CADD), mengarah pada desain obat yang rasional. Komputasi modern farmakologi menggunakan model dan simulasi untuk penemuan obat, dengan fokus pada molekuler interaksi dan desain suatu senyawa. Farmasi komputasi kini menawarkan pendekatan multiskala, menggabungkan berbagai teknik pemodelan untuk pengembangan formulasi obat. Bidang farmasi komputasi telah berkembang secara signifikan selama bertahun-tahun. Mulanya, perhitungan dalam formulasi farmasi melibatkan korelasi variabel dengan respon dan analisis regresi, yang mengarah pada pengembangan perangkat lunak khusus untuk farmakokinetik dan penemuan obat. Kemudian, aplikasi kimia komputasi menjadi bagian integral dalam alur kerja penemuan obat, dengan mendukung berbagai tahap pengembangan obat seperti proses kimia dan penelitian analitis.

Evolusi berlanjut dengan transisi studi dari hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) hingga teknik desain obat

berbantuan komputer/*Computer Aided Drug Design* (CADD) tingkat lanjut seperti desain obat berbasis struktur/*Structure Based Drug Design* (SBDD) dan desain obat berbasis ligan/*Ligand Based Drug Design* (LBDD). Kemajuan ini telah merevolusi penemuan obat dari pendekatan empiris menjadi strategi desain rasional. Farmasi komputasi melibatkan penggunaan teknik pemodelan komputasi untuk memahami mekanisme penghantaran obat dan mengembangkan sistem penghantaran baru. Meliputi pemodelan molekuler untuk desain obat rasional, senyawa penyaringan, dan mempelajari formulasi pada tingkat molekuler. (Yogesh dkk,2024)

Rancangan obat yang rasional secara luas dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu:

1. Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang diinginkan untuk target, biomolekul (protein atau asam nukleat), yang peran fungsionalnya dalam proses seluler dan informasi struktural 3D diketahui. Pendekatan dalam desain obat ini sudah banyak diterapkan secara luas oleh industri farmasi.
2. Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang telah ditetapkan untuk target, yang fungsi selulernya dan informasi strukturalnya dapat diketahui atau tidak diketahui. Pengetahuan tentang target yang tidak diketahui (gen dan protein) dapat diperoleh dengan menganalisis gen global data ekspresi sampel yang tidak diobati dan diobati dengan obat menggunakan komputasi. (Mandal dkk,2009)

1.2.1 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)

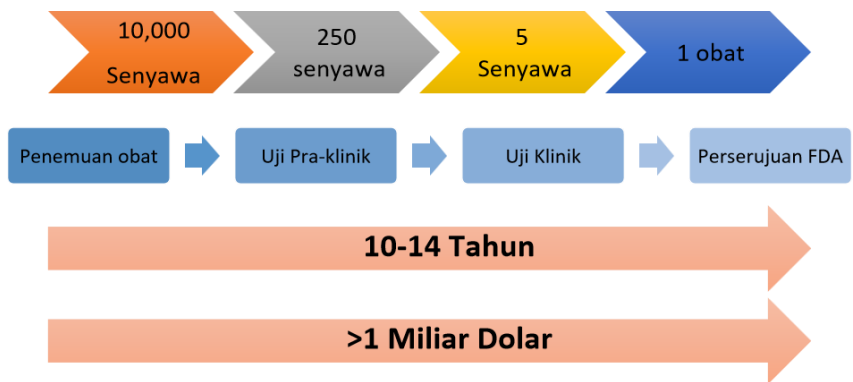
Hubungan kuantitatif aktivitas struktur (HKSA) adalah salah satu pendekatan yang banyak digunakan dalam obat berbasis ligan merancang proses. Dalam studi HKSA berkorelasi secara kuantitatif dan merekapitulasi hubungan antara tren kimia perubahan struktur dan perubahan masing-masing dalam biologis titik akhir untuk memahami sifat kimia yang mana

penentu yang paling mungkin untuk aktivitas biologis mereka atau sifat fisikokimia. Hubungan Aktivitas Struktur Kuantitatif (HKSA) berarti metode statistik terkomputerisasi yang membantu menjelaskan varian yang diamati dalam perubahan struktur (Verma dkk, 2010).

Tujuan utama dari Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)/ Properti Struktur Kuantitatif Studi hubungan (QSPR) adalah untuk menemukan hubungan matematika antara kegiatan atau properti di bawah investigasi, dari satu atau lebih parameter deskriptif atau deskriptor yang berkaitan dengan struktur molekul (Pathan dkk, 2016). Dalam HKSA, struktur molekul harus mengandung fitur dan properti yang bertanggung jawab untuk fisik, kimia, dan aktivitas biologis. HKSA terlibat dalam penemuan dan perancangan obat mengidentifikasi struktur kimia dengan efek penghambatan yang baik pada target spesifik dan dengan tingkat toksisitas rendah. Implementasi HKSA dalam mendesain tipe yang berbeda obat sebagai antimikroba, dan senyawa antitumor oleh banyak karya adalah bukti kuat efisiensinya dalam perancangan obat (Layla dkk, 2017).

1.2.2 Desain Obat Berbantuan Komputer/*Computer Aided Drug Design (CADD)*

Pendekatan komputasi dalam proses perancangan, penemuan dan pengembangan obat mendapatkan eksplorasi, implementasi dan kekaguman yang sangat cepat. Memperkenalkan obat baru ke pasaran adalah proses yang sangat kompleks, berisiko dan mahal dalam hal waktu, uang dan tenaga. Secara umum ditemukan bahwa proses penemuan dan pengembangan obat memakan waktu sekitar 10-14 tahun dan total modal lebih dari 1 miliar dolar dapat dilihat pada gambar 1.1.



Gambar 1.1. Proses tradisional penemuan dan pengembangan obat.

Sehingga untuk mengurangi waktu, biaya dan faktor risiko, metode perancangan obat berbantuan komputer (CADD) banyak digunakan sebagai pendekatan perancangan obat baru. diketahui bahwa dengan menggunakan pendekatan CADD dapat mengurangi biaya penemuan dan pengembangan obat hingga 50%. CADD terdiri dari penggunaan proses berbasis program perangkat lunak untuk menetapkan standar yang menghubungkan aktivitas dengan struktur. (Surabhi & Singh, 2018)

CADD dipengaruhi oleh dua kemajuan yaitu:

1. Berkembangnya bidang biologi struktural, yang mengungkap arsitektur tiga dimensi biomolekul,
2. Pertumbuhan eksponensial dalam kekuatan komputasi, yang memungkinkan simulasi kompleks dilakukan dalam jangka waktu yang relatif lebih singkat. Salah satu penerapan CADD yang paling awal dan paling terkenal adalah dalam desain obat anti influenza Zanamivir. Proses ini menunjukkan potensi pendekatan untuk mempersingkat waktu penemuan obat secara signifikan.

Pada intinya, CADD dibagi menjadi dua kategori utama yaitu:

- a. Desain obat berbasis struktur (SBDD)
- b. Desain obat berbasis ligan (LBDD).

SBDD memanfaatkan pengetahuan tentang struktur tiga dimensi target biologis, yang bertujuan untuk memahami bagaimana obat potensial dapat masuk dan berinteraksi dengannya. Sebaliknya, LBDD tidak memerlukan data tentang struktur target namun berfokus pada molekul obat yang diketahui dan profil farmakologisnya untuk merancang kandidat obat baru.

(Niazi & Mariam, 2024)

1.3 Dampak Farmakologi Komputasi

Selama bertahun-tahun, kemajuan dan tingkat keberhasilan dalam produksi obat baru telah menyusut dalam menghadapi tantangan medis baru sebagian besar perusahaan farmasi akan menghabiskan lebih dari 1 miliar dollar dengan harapan dapat memperkenalkan obat baru ke pasaran, karena pertimbangan ekonomi dalam pengembangan obat baru. Pendekatan saat ini dalam penelitian farmakologi dengan menggunakan metode eksperimental memiliki biaya yang mahal. Penelitian, perawatan medis klasik hanya berfokus pada pengembangan obat untuk satu tujuan atau target. Ahli farmakologi teoretis bertujuan untuk menemukan hubungan struktur aktivitas suatu obat tertentu dan memprediksi aktivitas biologis obat tersebut. Baru-baru ini, analisis komputasi muncul sebagai pendekatan yang bermanfaat untuk perancangan dan penemuan obat sebagai model prediktif. Perhitungan komputasi melengkapi fisika teoretis dan fisika eksperimental. Karena sebagian besar soal fisika sulit diselesaikan secara eksak atau mungkin bersifat nonlinier, maka diperlukan desain. Saat ini komputasi dianggap setara dengan teori dan eksperimen.

Komputasi menyediakan sarana untuk mempelajari fenomena alam yang kompleks yang terlalu mahal atau berbahaya untuk dipelajari melalui eksperimen langsung. Seiring dengan meningkatnya kemampuan komputer, metode komputasi dan analisis menjadi penting dalam simulasi kejadian fisik dan sistem rekayasa. Eksperimen komputasi melibatkan simulasi komputer dan dianggap sebagai eksperimen komputer atau sekadar pemodelan komputer. Model komputasi sering digunakan karena model ini dapat diimplementasikan dalam bahasa pemrograman umum seperti C++, Basic, atau FORTRAN. Pengembangan model tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan paket perangkat lunak seperti MATLAB atau MATHEMATICA. (Matthew dkk, 2019)

Banyak disiplin ilmu telah mengalami perombakan metode komputasi dalam beberapa dekade terakhir. Pergantian komputasi akhir-akhir ini telah menghasilkan beberapa bidang kajian baru antara lain: biologi komputasi, kimia komputasi, mekanika komputasi, dinamika fluida komputasi, fisika komputasi, elektromagnetik komputasi, humaniora komputasi, dan keuangan komputasi. Komputasi juga memainkan peran penting dalam industri farmakologi. Farmakologi komputasi melibatkan studi terpadu farmakologi dan analisis komputasi. Bidang ini melibatkan pendekatan komputasi untuk penyimpanan analisis farmakologi dan informasi sensitif, pengelolaan uji coba obat, analisis hasil, dan pemodelan sistem obat. Farmakologi komputasi memungkinkan untuk menyelidiki mekanisme interaksi obat yang sering terjadi pada salah satu penyakit. Farmakologi komputasi umumnya digunakan sebagai alat prediksi untuk pengumpulan data besar yang dilihat dalam pemodelan interaksi antar obat. Farmakologi komputasi memiliki kemampuan memberikan pendekatan 'multi-sudut' untuk memprediksi interaksi obat dalam tubuh. Model komputasi memberikan beberapa keuntungan ekonomi untuk pengembangan obat dengan menyempurnakan desain obat.

Bagian berikut mengulas beberapa temuan terbaru dalam aplikasi Farmakologi komputasi berdasarkan pekerjaan eksperimental. (Matthew dkk, 2019)

1.3.1 Aplikasi Farmakologi komputasi Di Bidang Farmasi

Alat komputasi secara rutin dikembangkan untuk mengatasi masalah terkait obat. Alat-alat ini secara efisien menilai potensi interaksi baru dan memprediksi interaksi target obat yang tidak diketahui. Salah satu sumber mengelompokkan aplikasi Farmakologi komputasi ke dalam tiga kategori utama yaitu:

1. Prediksi interaksi obat-target,
2. Prediksi dan karakterisasi efek samping obat, dan
3. Penggunaan kembali obat.

Pendekatan farmakologi komputasi sistemik menggunakan pemodelan farmakokinetik yang diperkenalkan untuk menyelidiki secara menyeluruh sifat obat, seperti pengobatan Tradisional. Farmakologi komputasi meningkatkan pemahaman yang kompleks serta Farmakologi komputasi memanfaatkan teknologi dalam penggunaan kembali obat. Berhipotesis bahwa faktorisasi matriks Farmakologi komputasi dapat diterima pendekatan dalam mengintegrasikan beragam data dan menentukan data yang hilang. Interaksi obat seringkali bersifat kompleks dan dapat memiliki berbagai parameter yang mempengaruhi kinerja obat secara keseluruhan. Model tambahan telah dikembangkan yang membahas sifat obat lain dan parameter desain seperti laju penyerapan, ketersediaan hayati, kecenderungan pengikatan, metabolisme, volume distribusi, dan interaksi obat lainnya. Metode umum untuk mengembangkan statistik ini modelnya mencakup regresi data atau jaringan saraf. (Sliwoski, 2014)

Langkah selanjutnya dalam mengembangkan kemampuan Farmakologi komputasi adalah memahami caranya berhasil

mengintegrasikan beberapa kumpulan data dengan cara yang menyediakan pemahaman tentang penyakit manusia. Termasuk salah satunya melakukan analisis gambar kualitatif dan kuantitatif sel penyakit tersebut. Bidang lainnya mencakup analisis dan pemodelan genom besar dan kumpulan data proteomik. Farmakologi komputasi juga berguna dalam merancang alat molekuler baru untuk menyelidiki dan menghambat fungsi seluler dan mengembangkan model prediktif proses seluler yang kompleks. Masa depan farmakologi komputasi juga mencakup pengembangan aplikasi obat yang berdasarkan algoritma dikonfigurasi untuk satu individu. Teknologi jenis ini bisa digunakan untuk pengobatan lanjutan bagi individu dengan penyakit yang berbeda-beda pada setiap pasien seperti kanker, anemia sel sabit, atau diabetes. Misalnya saja retinopati diabetik penyakit diabetes yang saat ini belum memiliki obat tahap awal yang disetujui pengobatan. Farmakologi komputasi berbasis biologis untuk menganalisis retina diabetes pada beberapa hewan. Kelompok tersebut menganggap proses tersebut sebagai alat farmakologi komputasi biologis yang berguna dan menyarankan bahwa metode ini cocok untuk penyelidikan patologis lainnya.

(Matthew dkk, 2019)

1.3.2 Peran Biologi komputasi Di Bidang Farmasi

Biologi komputasi adalah bidang interdisipliner yang mengintegrasikan ilmu komputer, matematika, dan statistik dengan kehidupan ilmu pengetahuan. Ini melibatkan pengembangan dan penerapan metode komputasi untuk menganalisis, memodelkan, dan mensimulasikan sistem biologis, dari molekul ke sel, jaringan, organ, dan seluruh organisme. Biologi komputasi telah muncul sebagai suatu alat yang ampuh untuk memahami fenomena biologis yang kompleks dan untuk memajukan penelitian biomedis dan penemuan obat. Salah satu

bidang utama biologi komputasi adalah bioinformatika, yang melibatkan pengembangan dan penerapan metode komputasi untuk menganalisis dan menafsirkan data biologis, seperti urutan DNA, struktur protein, dan profil ekspresi gen. Bioinformatika memainkan peran penting dalam genomik, yaitu studi tentang keseluruhan gen dan fungsinya dalam suatu organisme. Biologi komputasi juga mengarah pada pengembangan obat dan terapi baru. Skrining virtual, yang melibatkan penggunaan metode komputasi untuk mengidentifikasi calon obat potensial dari database senyawa yang besar, telah menjadi alat standar dalam penemuan obat. Simulasi komputer juga dapat digunakan untuk memprediksi kemanjuran dan keamanan obat, serta merancang obat baru dengan khasiat yang lebih baik.
(Narang, 2023)

DAFTAR PUSTAKA

- Arora,K. 2018. Introduction to Computational Methods and Their Applications in Chemistry. MAPP. Vol 2 (2)
- Layla,A.,Elma,V., Lejla,G., Almir,B. 2017. Applications of QSAR Study in Drug Design. IJERT.Vol 6 (6)
- Mandal,S.,Moudgil,M.,Sanat,M. 2009. Rational Drug Design. European Journal of Pharmacology. ESJ. Vol 625, 90-100
- Mattew,N.O., Sheena,M., Sarhan,M. 2019. The Impact of Computational Pharmacology. Vol 15 (9), 1857 – 7881
- Mavromoustakos,T., Durdagi,S., Koukoulitsa,C., Simcic,M., Papadopoulos, M.G., Hodoscek.M., Golic,S. 2011. Strategies in the Rational Drug Design. Curret Medicinal Chemistry. Vol 18, 2517-2530
- Narang, M. 2023. Computational Biology: The Intersection of Computer Science and Life Sciences. J Adv Med Res. Vol 6 (1), 1000014
- Niazi, K, Mariam, Z. 2024. Computer-Aided Drug Design and Drug Discovery: A Prospective Analysis. Pharmaceuticals. Vol 17 (22)
- Sliwoski,G., Kothiwale,S., Meiler,J., Lowe, E.W. 2014. Computational Methods in Drug Discovery. Pharmacol Rev. Vol 66 (1), 334-395
- Surabhi, B., Singh, K. 2018. Computer Aided Drug Design: An Overview. JDDT. Vol 8(5), 504-509
- Verma J, Khedkar VM, Coutinho EC. 2010. 3D-QSAR in Drug Design - A Review. Current Topics in Medicinal Chemistry. Vol 10, 95-115
- Yogseh,S., Chaudhari, Manisha,Y.,Chaudhari, Abhijeet.P., Mahesh. 2024. Computational Pharmaceutics: A Comprehensive Review of Past Achievements, Present Applications, and Future Challenges. Preprints. Vol 1

BAB 2

DASAR-DASAR KOMPUTASI KIMIA DALAM FARMASI

Oleh Muhammad Fauzi

2.1 Konsep Dasar Komputasi Kimia

2.1.1 Definisi komputasi kimia

Komputasi kimia adalah cabang ilmu kimia yang memanfaatkan teknik komputasi serta prinsip fisika dan matematika untuk mempelajari struktur, sifat, dan reaktivitas molekul secara teoretis. Melalui pendekatan ini, berbagai perhitungan terhadap sistem molekul dapat dilakukan dengan bantuan komputer untuk memprediksi parameter kimia dan biologi tanpa harus sepenuhnya mengandalkan eksperimen laboratorium (Cramer, 2013; Leach, 2001; Jensen, 2017). Dalam bidang farmasi, komputasi kimia berperan penting dalam mendukung proses penemuan obat (*drug discovery*) dengan memodelkan interaksi senyawa terhadap target biologis secara cepat, efisien, dan ekonomis (Lionta et al., 2014; Sliwoski et al., 2014).

2.1.2 Peran dan tujuan komputasi kimia dalam farmasi

Perkembangan ilmu farmasi modern ditandai dengan semakin meluasnya peran teknologi komputasi dalam berbagai aspek penelitian dan pengembangan obat. Adapun peran utama komputasi kimia dalam farmasi meliputi:

1. Memprediksi struktur tiga dimensi molekul obat berdasarkan data kimia dasar.

2. Menganalisis kestabilan konformasi molekul melalui optimasi geometri.
3. Menghitung energi ikatan, energi total, serta interaksi antar molekul, termasuk antara senyawa obat dan target reseptornya.
4. Memprediksi aktivitas biologis senyawa melalui pendekatan *quantitative structure-activity relationship (QSAR)* dan *molecular docking*.
5. Menyaring dan memilih senyawa potensial secara *in silico* sebelum dilakukan uji laboratorium, sehingga dapat menghemat biaya dan waktu penelitian.
6. Mempelajari parameter ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) senyawa obat secara teoritis.

Tujuan utama penerapan komputasi kimia dalam farmasi adalah untuk mempercepat proses penemuan obat baru, meningkatkan efisiensi seleksi senyawa kandidat obat, serta meminimalkan risiko kegagalan pada tahap uji preklinik dan klinis (Purnomo, 2013; Paramita et al., 2020; Lionta et al., 2014; Sliwoski et al., 2014).

2.1.3 Hubungan antara struktur molekul, energi, dan aktivitas biologis

Dalam farmasi komputasi, pemahaman tentang hubungan antara struktur molekul, energi, dan aktivitas biologis sangat penting. Setiap molekul memiliki struktur geometris tertentu yang menentukan kestabilannya, jenis interaksi yang dapat dibentuknya, serta bagaimana molekul tersebut berikatan dengan target biologis, seperti enzim atau reseptor.

1. Struktur molekul mempengaruhi bentuk, ukuran, polaritas, serta distribusi muatan listrik suatu senyawa.

2. Energi molekul, termasuk energi total, energi ikatan, dan energi potensial, menentukan kestabilan dan kecenderungan suatu molekul untuk berinteraksi.
3. Aktivitas biologis berkaitan langsung dengan kemampuan suatu molekul berinteraksi secara spesifik dengan targetnya dan menghasilkan efek farmakologis.

Melalui komputasi kimia, hubungan ini dapat dianalisis dengan menghitung parameter energi molekul, memodelkan interaksi molekul-target, dan memprediksi efek biologis berdasarkan karakteristik kimia dan fisiknya (Cramer, 2013; Leach, 2001; Lionta et al., 2014; Sliwoski et al., 2014).

2.1.4 Prinsip dasar: hukum fisika (mekanika klasik dan kuantum) yang diterapkan untuk sistem molekul

Komputasi kimia didasarkan pada dua cabang utama fisika, yaitu:

1. Mekanika Klasik

Mekanika klasik menjelaskan gerakan partikel dan molekul berdasarkan hukum Newton. Prinsip ini digunakan dalam **mekanika molekul** untuk memodelkan perilaku atom dan molekul sebagai bola pejal yang terhubung dengan pegas (ikatan kimia).

Parameter penting dalam mekanika klasik:

- a. Posisi atom
- b. Jarak antar atom
- c. Sudut ikatan
- d. Energi potensial sistem

2. Mekanika Kuantum

Mekanika kuantum menjelaskan perilaku partikel subatomik seperti elektron dalam atom dan molekul. Prinsip ini diterapkan untuk menghitung distribusi elektron, energi orbital, dan prediksi reaktivitas molekul.

Parameter penting dalam mekanika kuantum:

- a. Energi electron
- b. Konfigurasi orbital
- c. Interaksi antar molekul berdasarkan sifat elektron

2.2 Metode-Metode Komputasi Kimia

Komputasi kimia memiliki beberapa pendekatan metode yang digunakan untuk mempelajari sistem molekul, mulai dari metode yang sederhana hingga metode dengan tingkat akurasi tinggi. Pemilihan metode ini tergantung pada tujuan penelitian, ukuran sistem molekul, dan sumber daya komputasi yang tersedia. Secara umum, metode-metode tersebut dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori utama: Mekanika Molekul, Metode Semi-Empiris, dan Metode Ab Initio & DFT (Cramer, 2013; Leach, 2001; Jensen, 2017).

1. Mekanika Molekul (*Molecular Mechanics/MM*)

Mekanika molekul adalah metode komputasi kimia yang paling sederhana dan paling cepat karena menggunakan hukum mekanika klasik untuk menghitung energi dan struktur sistem molekul. Atom-atom dalam molekul dianggap sebagai bola pejal, dan ikatan antar atom dianggap sebagai pegas.

a. Prinsip Force Field

Mekanika molekul bekerja berdasarkan *force field*, yaitu sekumpulan persamaan matematika dan parameter numerik yang digunakan untuk menghitung energi total sistem molekul. Komponen energi yang dihitung meliputi:

- 1) Energi regangan ikatan
- 2) Energi sudut ikatan
- 3) Energi torsi (rotasi ikatan)
- 4) Energi non-bonded (interaksi van der Waals dan elektrostatik)

Contoh force field yang umum digunakan:

- 1) AMBER
- 2) CHARMM
- 3) GROMOS
- 4) OPLS

b. Penggunaan dalam Simulasi Dinamika Molekul

Mekanika molekul banyak digunakan dalam:

- 1) Simulasi dinamika molekul, untuk mempelajari pergerakan atom/molekul dalam waktu tertentu
- 2) Optimasi geometri, mencari konformasi paling stabil
- 3) Perhitungan energi interaksi molekul, seperti dalam proses *molecular docking*

Kelebihan metode ini:

- 1) Cepat dan mampu menangani sistem besar seperti protein atau DNA

Kekurangan:

- 1) Tidak bisa menghitung fenomena yang melibatkan pergerakan elektron, seperti reaksi kimia.

2. Metode Semi-Empiris

Metode semi-empiris merupakan metode komputasi kimia yang menggunakan prinsip mekanika kuantum, namun beberapa perhitungan disederhanakan menggunakan data eksperimen. Metode ini menjadi solusi antara akurasi perhitungan kuantum murni dan kecepatan komputasi.

a. Kombinasi Data Eksperimen dan Kalkulasi Teori

Dalam metode ini, beberapa parameter dalam persamaan mekanika kuantum diestimasi dari hasil eksperimen, sementara sisanya dihitung secara teori.

Hal ini mempercepat proses perhitungan dibandingkan metode ab initio.

Contoh metode semi-empiris:

- 1) AM1 (Austin Model 1)
- 2) PM3 (Parametric Method 3)
- 3) MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*)

Aplikasi:

- 1) Prediksi struktur molekul kecil
- 2) Perhitungan energi ionisasi, energi HOMO-LUMO
- 3) Studi reaktivitas senyawa organik

3. Metode Ab Initio & DFT

a. Metode Ab Initio

Ab initio berasal dari bahasa Latin yang berarti “dari awal”. Metode ini melakukan perhitungan berdasarkan persamaan dasar mekanika kuantum tanpa menggunakan data eksperimen.

Contoh metode ab initio:

- 1) *Hartree-Fock* (HF)
- 2) *Møller-Plesset Perturbation* (MP2)

Keunggulan:

- 1) Akurasi tinggi
- 2) Dapat memprediksi berbagai sifat molekul dengan baik

Kekurangan:

Sangat memerlukan waktu dan sumber daya komputasi besar, terutama untuk sistem dengan banyak atom.

b. *Density Functional Theory* (DFT)

DFT adalah salah satu metode kuantum yang saat ini paling populer dalam komputasi kimia karena memberikan keseimbangan antara akurasi dan efisiensi.

DFT menghitung energi total sistem berdasarkan **densitas elektron**, bukan fungsi gelombang, sehingga lebih hemat waktu dibanding ab initio murni.

Aplikasi DFT dalam farmasi:

- Prediksi energi ikatan, stabilitas senyawa
- Perhitungan HOMO-LUMO gap (indikator reaktivitas senyawa)
- Analisis sifat elektronik senyawa obat
- Prediksi afinitas interaksi molekul-target

Perbandingan Akurasi, Kecepatan, dan Kebutuhan Komputasi

Metode	Akurasinya	Kecepatan	Kebutuhan Komputasi	Contoh Aplikasi
Mekanika Molekul	Rendah	Sangat Cepat	Kecil	Simulasi protein, docking cepat
Semi-Empiris	Sedang	Cepat	Sedang	Studi reaktivitas senyawa kecil
Ab Initio (HF, MP2)	Tinggi	Lambat	Besar	Prediksi sifat molekul akurat
DFT	Tinggi	Cukup Cepat	Sedang-Besar	Desain senyawa obat, ADMET

2.3 Representasi dan Optimasi Struktur Molekul

Dalam komputasi kimia, representasi struktur molekul menjadi tahap awal yang sangat penting sebelum dilakukan perhitungan lebih lanjut. Molekul harus divisualisasikan dalam bentuk digital, baik dua dimensi (2D) maupun tiga dimensi (3D), lalu dioptimasi agar memiliki konformasi paling stabil yang sesuai dengan kondisi energi minimumnya (Leach, 2001; Jensen, 2017; Lionta et al., 2014; Wulandari et al., 2024; Thoriq & Chandra, 2025).

1. Format file molekul: .mol, .pdb, .sdf

Berbagai format file digital digunakan untuk menyimpan informasi tentang struktur molekul, posisi atom, jenis ikatan, dan properti lainnya. Beberapa format yang umum dalam komputasi kimia dan farmasi yaitu:

✓ **.mol (MOL File)**

→ Menyimpan informasi struktur molekul sederhana termasuk atom, ikatan, dan posisi 3D.

→ Banyak digunakan dalam pemodelan molekul dasar.

✓ **.pdb (Protein Data Bank)**

→ Berisi informasi tentang struktur 3D protein, DNA, RNA, atau kompleks senyawa.

→ Digunakan luas dalam simulasi dinamika molekul dan docking.

✓ **.sdf (Structure Data File)**

→ Format yang dapat menyimpan beberapa molekul sekaligus, beserta data properti tambahan seperti berat molekul, nilai aktivitas, logP, dan lainnya.

→ Sangat berguna untuk *virtual screening* atau *QSAR*.

2. Pembuatan struktur 2D dan 3D

Pembuatan model molekul dalam bentuk 2D dan 3D dilakukan menggunakan software khusus.

✓ **Struktur 2D** dibuat untuk merepresentasikan konektivitas atom dan ikatan dalam molekul.

- ✓ **Struktur 3D** digunakan dalam simulasi komputasi karena menggambarkan posisi spasial atom yang sesungguhnya, lengkap dengan sudut ikatan dan orientasi ruangnya.

Proses pembuatan:

1. Membuat gambar struktur 2D menggunakan software seperti *ChemDraw*.
2. Mengonversi ke model 3D dan melakukan optimasi awal menggunakan *Avogadro*, *GaussView*, atau program sejenis.

3. Prinsip optimasi geometri molekul

Optimasi geometri adalah proses untuk mencari susunan atom dalam molekul sedemikian rupa sehingga energi total sistem mencapai nilai minimum. Hal ini penting karena:

- ✓ Struktur awal hasil gambar 3D sering kali belum berada pada posisi keseimbangan energi.
- ✓ Struktur yang tidak stabil dapat menghasilkan data perhitungan yang tidak valid.

Prinsip optimasi:

- ✓ Sistem akan melakukan iterasi untuk menyesuaikan posisi atom dan jarak antar atom hingga mencapai kondisi energi paling rendah.
- ✓ Energi total dihitung dari energi ikatan, sudut ikatan, torsi, dan interaksi antar atom.
- ✓ Proses dihentikan saat perubahan energi antar iterasi sangat kecil (konvergen)

4. Tujuan: mencari struktur paling stabil dengan energi minimum

Optimasi geometri bertujuan untuk:

- ✓ Menentukan konformasi molekul yang paling stabil.
- ✓ Menghindari struktur dengan tegangan energi akibat jarak ikatan atau sudut ikatan yang tidak wajar.

- ✓ Menjamin keakuratan perhitungan sifat fisikokimia, interaksi molekul, dan parameter farmakologi lain dalam studi komputasi.

Hasil optimasi:

- ✓ Nilai energi potensial molekul paling rendah
- ✓ Jarak ikatan dan sudut ikatan berada pada nilai ideal
- ✓ Struktur siap untuk digunakan dalam simulasi lanjutan, seperti docking atau simulasi dinamika molekul.

5. Contoh software: ChemDraw, Avogadro, GaussView

Beberapa software populer untuk pembuatan dan optimasi struktur molekul di bidang farmasi komputasi antara lain:

- ✓ **ChemDraw**
 - Software pembuatan struktur molekul 2D
 - Dapat mengonversi ke 3D melalui ekstensi *Chem3D*
- ✓ **Avogadro**
 - Gratis dan open-source
 - Dapat membuat struktur 3D dan melakukan optimasi sederhana
- ✓ **GaussView**
 - Terintegrasi dengan program *Gaussian*
 - Digunakan untuk membuat, memvisualisasikan, dan mengoptimasi struktur molekul serta menganalisis hasil perhitungan
- ✓ **Discovery Studio Visualizer**
 - Untuk visualisasi 3D interaksi molekul-protein dan hasil docking

2.4 Molecular Docking dan Simulasi Dinamika Molekul

Dalam farmasi komputasi, dua metode yang sangat penting dan banyak digunakan dalam proses penemuan serta pengembangan obat adalah *molecular docking* dan simulasi

dinamika molekul. Keduanya berperan dalam mempelajari interaksi senyawa obat (ligan) terhadap target biologis (reseptor) secara *in silico*, baik secara statis maupun dinamis (de Ruyck et al, 2016; Thoriq & Chandra, 2025).

1. Molecular Docking: Prediksi Interaksi Ligand-Reseptor

Molecular docking adalah metode prediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan target biomolekul seperti protein, DNA, atau enzim. Docking bertujuan untuk memprediksi posisi ikatan (*binding pose*) dan kekuatan afinitas ikatan (*binding affinity*) senyawa terhadap target biologisnya.

a. Prinsip Dasar

Docking dilakukan dengan cara mensimulasikan bagaimana ligan dapat berikatan di dalam situs aktif target reseptor, dan menilai interaksi tersebut menggunakan fungsi skoring (*scoring function*) yang merepresentasikan kekuatan interaksi.

b. Komponen Penting dalam Docking

- 1) Ligan: Molekul kecil yang diuji potensinya sebagai obat.
- 2) Target: Protein atau biomolekul lain yang menjadi sasaran terapeutik, umumnya diambil dalam format .pdb dari database seperti *Protein Data Bank (PDB)*.
- 3) Grid Box: Ruang virtual di sekitar situs aktif target yang menjadi lokasi pencarian posisi ikatan ligan.
- 4) Scoring Function: Persamaan matematis untuk menghitung dan menilai kekuatan ikatan antara ligan dan target.

c. Parameter Hasil

1) *Binding Affinity* (ΔG)

→ Nilai energi ikatan yang menunjukkan kekuatan interaksi; semakin negatif nilainya, semakin kuat afinitasnya.

→ Umumnya satuan kcal/mol.

2) *Binding Pose*

→ Posisi dan orientasi ligan di dalam situs aktif reseptor.

→ Diperoleh dari peringkat hasil docking berdasarkan skor terbaik.

Aplikasi:

✓ Skrining senyawa kandidat obat

✓ Memetakan interaksi ligan-target

✓ Membantu memahami mekanisme aksi obat

2. Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul (Molecular Dynamics, MD) adalah metode yang mempelajari pergerakan atom dan molekul dalam sistem kimia secara waktu nyata, menggunakan prinsip hukum Newton.

a. Prinsip Newton's Law

Simulasi ini menggunakan *Newton's second law of motion*:

$$F = m \times a$$

Artinya, gaya (F) yang bekerja pada atom akan menentukan percepatan (a), dan dari situ dapat dihitung posisi dan kecepatan atom seiring waktu.

b. Aplikasi

Simulasi dinamika molekul digunakan untuk:

- 1) Mempelajari kestabilan interaksi ligan-target dalam kondisi lingkungan tertentu (misal di dalam air, membran sel)

- 2) Mengamati perubahan konformasi protein saat berikatan dengan senyawa
- 3) Menghitung energi sistem selama proses interaksi berlangsung
- 4) Menilai apakah ligan tetap stabil di dalam situs aktif selama waktu simulasi

c. Parameter Penting

- 1) Suhu: Biasanya diatur mendekati suhu fisiologis (298–310 K) untuk mensimulasikan kondisi biologis nyata.
- 2) Waktu Simulasi: Ditentukan berdasarkan kompleksitas sistem; bisa mulai dari 10 ns (nanosekon) hingga 100 ns atau lebih.
- 3) Jenis Solvent: Sistem dapat disimulasikan di dalam air (*solvent polar*) atau lingkungan vakum. Simulasi dengan solvent memungkinkan prediksi lebih realistis tentang perilaku senyawa dalam kondisi fisiologis.

d. Software yang biasa digunakan:

- 1) GROMACS
- 2) NAMD
- 3) AMBER

2.5 Aplikasi Komputasi Kimia dalam Farmasi

Perkembangan teknologi komputasi telah membawa perubahan besar dalam dunia farmasi, khususnya di bidang penelitian dan pengembangan obat. Berbagai metode komputasi kimia kini banyak digunakan untuk mendukung berbagai tahapan mulai dari desain, prediksi, hingga analisis interaksi molekul (Arba, 2019; Purnomo, 2013). Berikut beberapa aplikasi pentingnya dalam farmasi:

1. Desain Obat Berbasis Target Reseptor

Salah satu aplikasi utama komputasi kimia adalah dalam *rational drug design*, yaitu perancangan obat secara rasional berdasarkan pemahaman tentang target biologis seperti enzim, protein, atau reseptor. Dengan memanfaatkan teknik *molecular docking* dan simulasi dinamika molekul, peneliti dapat:

- a. Mengidentifikasi situs aktif target
- b. Mendesain struktur senyawa yang dapat berikatan secara spesifik
- c. Memprediksi kekuatan dan jenis interaksi senyawa terhadap target

Aplikasi ini mempercepat proses seleksi kandidat obat yang memiliki afinitas tinggi dan profil farmakologi yang baik, sebelum dilakukan uji eksperimental.

2. Prediksi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity*)

Selain aktivitas biologis, senyawa obat juga harus memiliki karakteristik farmakokinetik dan toksisitas yang baik. Komputasi kimia memungkinkan prediksi sifat-sifat tersebut melalui simulasi dan perhitungan *in silico*.

Beberapa parameter yang dapat diprediksi:

- a. *Absorption*: Prediksi kelarutan, permeabilitas membran
- b. *Distribution*: Distribusi senyawa dalam jaringan tubuh
- c. *Metabolism*: Interaksi dengan enzim metabolisme (misal CYP450)
- d. *Excretion*: Kemampuan eliminasi senyawa dari tubuh
- e. *Toxicity*: Potensi efek toksik melalui prediksi interaksi dengan target nonspesifik

Software prediksi ADMET:

- a. pkCSM
- b. SwissADME

c. ADMETlab

Aplikasi ini membantu menyaring senyawa dengan profil farmakokinetik yang baik, sehingga dapat mengurangi risiko kegagalan pada tahap preklinik dan klinik (Utami Dewi, 2020; Wulandari, 2020).

3. Skrining Senyawa Alami/Herbal untuk Aktivitas Biologis
Potensi bahan alam sebagai sumber obat baru mendorong pemanfaatan komputasi kimia dalam proses *virtual screening* terhadap senyawa herbal.

Melalui *molecular docking*, ribuan senyawa alami dapat diseleksi cepat terhadap target tertentu untuk mencari kandidat dengan afinitas terbaik.

Kelebihan:

- a. Menghemat waktu dan biaya skrining laboratorium
- b. Menyaring kandidat herbal potensial berdasarkan interaksi target

Aplikasi:

- a. Skrining senyawa antikanker dari flavonoid
- b. Prediksi aktivitas antidiabetes dari senyawa alkaloid
- c. Studi afinitas senyawa antikolesterol dari ekstrak tanaman obat

4. Desain Sistem Penghantaran Obat (Nanoemulsi, Liposom) Berbasis Simulasi

Selain molekul obat, komputasi kimia juga digunakan dalam perancangan sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) berbasis nanoteknologi, seperti:

- a. Nanoemulsi
- b. Liposom
- c. Nanopartikel lipid

Simulasi dinamika molekul dapat memprediksi:

- a. Stabilitas sediaan nano di lingkungan biologis
- b. Distribusi senyawa obat dalam sistem penghantaran
- c. Interaksi antara carrier dan membran sel

Aplikasi ini membantu menentukan formulasi yang optimal dan efisien sebelum dilakukan uji formulasi secara fisik di laboratorium (Purnomo, 2013; Utami Dewi, 2020).

5. Visualisasi Interaksi Molekul

Visualisasi merupakan bagian penting dalam analisis hasil komputasi kimia untuk:

- a. Mengamati posisi ikatan senyawa dalam situs aktif target
- b. Mengidentifikasi jenis interaksi (hidrogen, elektrostatik, hidrofobik, π - π stacking)
- c. Mengevaluasi kestabilan posisi ligan terhadap target

Beberapa software visualisasi yang umum digunakan:

- a. PyMOL: Visualisasi interaksi molekul, simulasi hasil docking dan MD
- b. *Discovery Studio Visualizer*: Visualisasi dan analisis interaksi molekul-protein secara interaktif
- c. Chimera: Visualisasi model protein dan struktur kompleks

Dengan visualisasi ini, peneliti dapat memahami mekanisme aksi senyawa secara lebih rinci, dan membantu pengambilan keputusan untuk pengembangan lanjutan (Arba, 2019)

DAFTAR PUSTAKA

- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish, Yogyakarta.
- Cramer, C. J. (2013). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models* (2nd ed.). Wiley.
- de Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular Docking as a Popular Tool in Drug Discovery: A Review. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(9), 4103–4118.
- Jensen, F. (2017). *Introduction to Computational Chemistry* (3rd ed.). Wiley.
- Leach, A. R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd ed.). Prentice Hall.
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: Principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), 1923–1938.
- Paramita, S., Permata, M., Vaulina, E. Y. D., Nasrokhah, & Iswanto, P. (2020). Pemilihan metode perhitungan kimia komputasi semi-empiris untuk pengembangan 1,3,4-Thiadiazole. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 8(1), 51-56.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi: untuk farmasi dan ilmu terkait uji in siliko senyawa antikanker*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334–395.
- Thoriq, M. R., & Chandra, D. N. (2025). Analisis Stabilitas Beberapa Konformasi Glisin Melalui Pendekatan Komputasi Kuantum Mekanika Molekuler. *Chemviro Journal*, Institut Teknologi Bandung.
- Utami Dewi, A. A. (2020). *Skripsi: Komputasi Kimia dalam Farmasi*. Universitas Jenderal Soedirman.

- Wulandari, A. (2020). Studi Komputasi Sifat Antioksidan, Toksisitas dan Skor Obat dari Senyawa Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi. *Tesis*, Universitas Andalas.
- Wulandari, I. et al. (2024). Studi Komputasi Perhitungan Celah Energi dan Analisis UV-Vis Spektra Senyawa Kompleks BIS(Dibenzoilmetana) 2Fe Menggunakan Metode Semi Empiris PM3. *Jurnal Redoks*, Universitas PGRI Palembang

BAB 3

DESAIN OBAT BERBASIS KOMPUTASI

Oleh Uly Chairunisa

3.1 Pendahuluan

Penemuan obat komputasional merupakan strategi efektif untuk mempercepat dan menghemat proses penemuan dan pengembangan obat. Karena peningkatan dramatis dalam ketersediaan informasi makromolekul biologis dan molekul kecil, penerapan penemuan obat komputasional telah diperluas dan diterapkan secara luas ke hampir setiap tahap dalam alur kerja penemuan dan pengembangan obat, termasuk identifikasi dan validasi target, penemuan dan pengoptimalan prospek, dan uji praklinis. Selama beberapa dekade terakhir, metode penemuan obat komputasional seperti docking molekuler, pemodelan dan pemetaan farmakofor, desain de novo, perhitungan kesamaan molekuler, dan penyaringan virtual berbasis urutan telah sangat ditingkatkan. Dalam tinjauan ini, kami menyajikan ikhtisar metode komputasional penting ini, platform, dan aplikasi yang berhasil di bidang ini (Ou-Yang *et al.*, 2012).

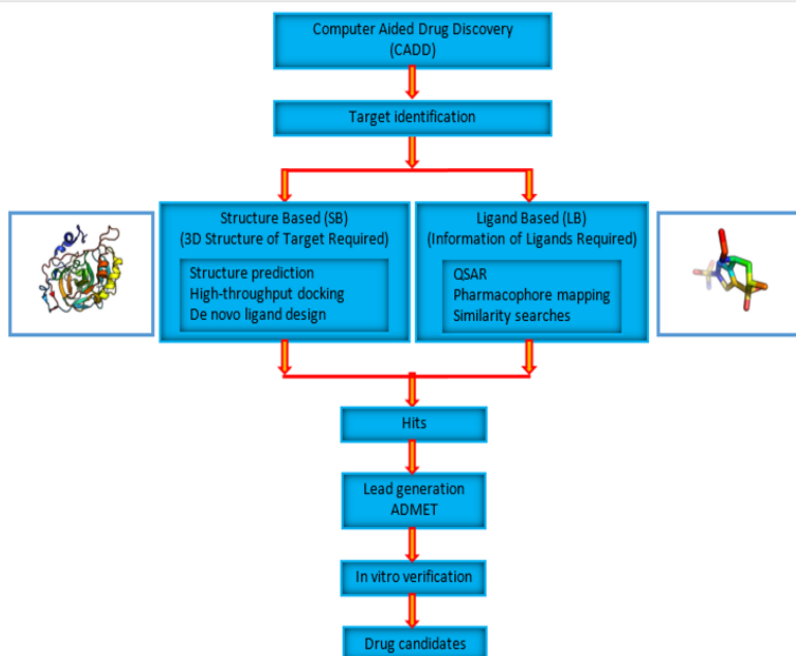
Dalam beberapa tahun terakhir, untuk menangani situasi di mana baik informasi struktur target maupun ligan tidak tersedia, pendekatan berbasis sekuens yang menggunakan metode bioinformatika untuk menganalisis dan membandingkan beberapa sekuens telah dikembangkan untuk mengidentifikasi target potensial dari awal dan untuk melakukan penemuan awal (de Ruyck *et al.*, 2016). Saat ini, semua metode tunggal tidak dapat memenuhi kebutuhan praktis penemuan dan

pengembangan obat. Oleh karena itu, strategi kombinasional dan hierarkis yang menggunakan beberapa pendekatan komputasi telah sering dan berhasil digunakan (Khamis, Gomaa and Ahmed, 2015).

Beberapa metodologi komputasional cocok untuk membantu peneliti dalam identifikasi dan penyelidikan kandidat obat baru. Prosedur *in-silico* ini meliputi: Penyaringan Virtual, 3D-QSAR (Hubungan Struktur-Aktivitas Kuantitatif Tiga Dimensi), studi Docking Molekuler, simulasi Dinamika Molekuler, dan prediksi sifat ADME+T. Pendekatan penemuan obat komputasional yang umum digunakan dapat dikategorikan ke dalam desain obat berbasis struktur (SBDD), desain obat berbasis ligan (LBDD) dan pendekatan berbasis sekuens. Metode SBDD, seperti docking molekuler dan desain obat *de novo*, bergantung pada pengetahuan tentang struktur makromolekul target, yang sebagian besar diperoleh dari struktur kristal, data NMR, dan model homologi (Leelananda and Lindert, 2016). Dengan tidak adanya struktur tiga dimensi (3D) dari target potensial, alat LBDD, termasuk hubungan struktur-aktivitas kuantitatif (QSAR), pemodelan farmakofor, analisis medan molekuler, dan penilaian kesamaan 2D atau 3D, dapat memberikan wawasan penting tentang sifat interaksi antara target obat dan ligan, yang memungkinkan model prediktif yang sesuai untuk penemuan dan pengoptimalan utama untuk dibangun (Brogi, 2019).

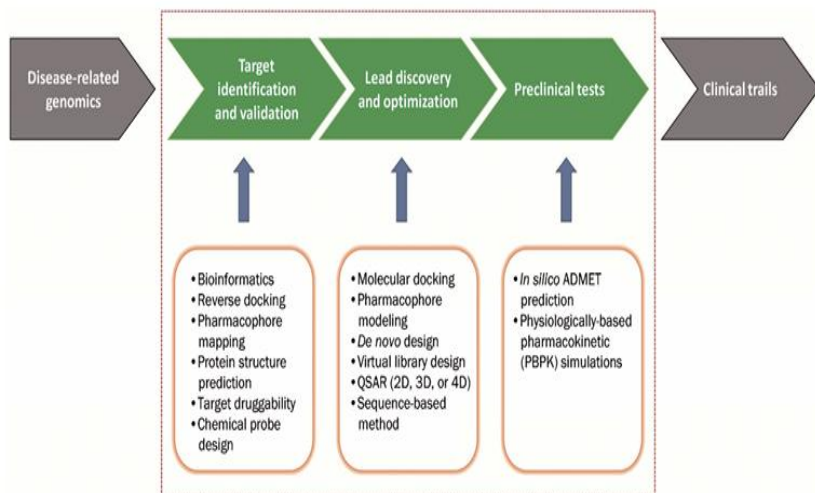
Desain obat berbantuan komputer (CADD) biasanya digunakan untuk menemukan, mengembangkan, dan menganalisis kandidat obat dan molekul aktif yang memiliki sifat biokimia yang serupa (Arya and Kaur, 2022); mempercepat penemuan obat, dan mengurangi biaya serta tingkat kegagalan (de Ruyck *et al.*, 2016). Kandidat obat yang ditemukan melalui CADD biasanya berasal dari perpustakaan molekul kecil. Penemuan ini dilakukan menggunakan berbagai metode, termasuk docking molekuler, pemodelan farmakofor, VS, dan hubungan struktur-

aktivitas kuantitatif (QSAR) (Mukesh and Rakesh, 2011). Di antara pendekatan ini, VS merupakan kontributor utama yang diterapkan untuk menyaring senyawa baru dengan sifat yang dibutuhkan dari basis data kimia yang besar. VS diklasifikasikan sebagai VS berbasis struktur (SBVS) (Pinzi and Rastelli, 2019) dan VS berbasis ligan (LBVS) (Brogi, 2019). VS digunakan untuk mempercepat penemuan obat dan memperpendek jumlah senyawa yang akan diuji di laboratorium basah. Selain itu, VS juga memainkan peran penting dalam repurposing atau reposisi obat, mengoptimalkan kandidat obat dengan cepat, yang mempercepat proses desain dan pengembangan obat (Ou-Yang *et al.*, 2012)



Gambar 3.1. Representasi skematis dari jalur penemuan obat berbantuan komputer (CADD).

Metode CADD secara umum diklasifikasikan menjadi metode berbasis struktur dan berbasis ligan. Metode berbasis struktur mengharuskan informasi 3D dari target diketahui. Metode berbasis ligan digunakan ketika struktur 3D dari target tidak diketahui. Metode ini menggunakan informasi tentang molekul yang mengikat target yang diinginkan. Hasil diidentifikasi, difilter, dan dioptimalkan untuk mendapatkan kandidat obat potensial yang akan diuji secara eksperimental secara *in vitro* (Ou-Yang *et al.*, 2012).



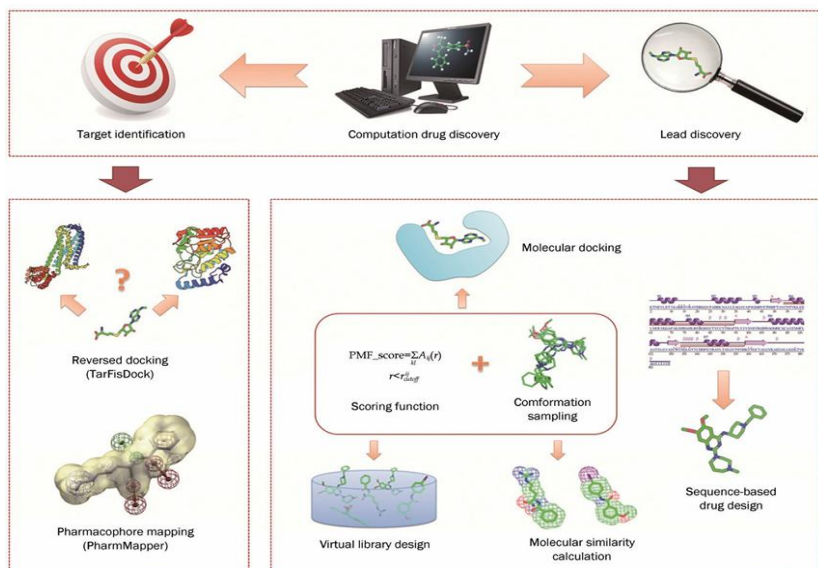
Gambar 3.2. Berbagai pendekatan penemuan obat berbasis komputasi yang telah diterapkan di berbagai tahap dalam jalur penemuan dan pengembangan obat, termasuk identifikasi dan validasi target, penemuan dan optimasi pemimpin, serta uji praklinis.

Efisiensi, akurasi, dan kecepatan metode komputasi ini sangat bergantung pada beberapa aspek teknis, termasuk

pembuatan konformasi dan pengambilan sampel, fungsi penilaian, algoritma pengoptimalan, dan perhitungan kesamaan molekuler (Kapetanovic, 2008). Dalam makalah ini, kami fokus pada topik-topik ini dan alat komputasi yang banyak digunakan di bidang identifikasi target dan penemuan prospek serta membahas beberapa metodologi, platform, dan aplikasi terkini.

3.2 Metodologi dan Platform Farmasi Komputasi

Beberapa metodologi dan platform luar biasa yang berfokus pada penemuan dan pengembangan obat komputasional telah dikembangkan dan dibangun. Di bagian ini, beberapa metodologi dan platform yang melibatkan identifikasi target, penyaringan virtual berbasis docking, pengambilan sampel konformasi, fungsi penilaian, perhitungan kesamaan molekuler, desain perpustakaan virtual, dan desain obat berbasis urutan dirangkum. Aspek-aspek ini saling terkait erat, dan peningkatan dalam aspek apa pun dapat menguntungkan aspek lainnya (Gambar 3.2).



Gambar 3.3. Metodologi dan platform penting dalam bidang penemuan obat komputasional yang diperkenalkan dan dibahas dalam artikel ini, dengan fokus pada bidang identifikasi target dan penemuan prospek (Leelananda and Lindert, 2016).

3.3 Identifikasi Target pada Farmasi Komputasi

Sebagai tahap awal dalam jalur penemuan obat, identifikasi target obat dari sejumlah besar kandidat makromolekul sangat penting (Brogi, 2019). Alat utama untuk identifikasi target adalah pendekatan genomik dan proteomik, yang sangat membutuhkan banyak waktu (Ferreira *et al.*, 2015). Oleh karena itu, untuk melengkapi metode eksperimental, alat dan platform komputasi, termasuk reverse docking dan pemetaan farmakofor, telah dikembangkan. TarFisDock adalah server web yang mengidentifikasi target obat menggunakan strategi reverse docking untuk mencari semua kemungkinan protein pengikat untuk molekul kecil tertentu (Lin, Li and Lin, 2020).

Pengembangan TarFisDock didasarkan pada program docking yang banyak digunakan, DOCK (versi 6.0)(Sliwoski, Meiler and Lowe, 2014). Platform ini terdiri dari antarmuka web front-end yang ditulis dalam PHP dan HTML dengan MySQL sebagai sistem basis data. DOCK digunakan sebagai alat back-end untuk reverse docking. Keunggulan TarFisDock jelas; alat ini dapat menjadi alat yang berharga untuk mengidentifikasi target potensial bagi senyawa dengan aktivitas biologis yang diketahui, produk alami yang baru diisolasi, atau obat yang mekanisme farmakologisnya belum jelas. Selain itu, platform ini juga dapat menemukan target potensial yang dapat menyebabkan toksisitas dan efek samping obat, yang dapat memungkinkan prediksi efek di luar target dari kandidat obat (Ou-Yang *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian menggunakan, TarFisDock dapat memberikan informasi berharga untuk membangun jaringan target obat guna mempelajari interaksi obat-target dengan cara yang lebih sistematis. Keandalan metodologi ini telah diuji pada vitamin E dan 4H-tamoxifen dengan mengidentifikasi protein pengikatnya. Hasilnya menunjukkan bahwa TarFisDock dapat memprediksi 50% dari target terkait yang dilaporkan. Namun, metode ini masih memiliki keterbatasan tertentu: (1) entri protein tidak cukup untuk mencakup semua informasi protein genom terkait penyakit; (2) fleksibilitas protein tidak dipertimbangkan selama prosedur docking; dan (3) fungsi penilaian, yang dimaksudkan untuk mengevaluasi molekul kecil, mungkin tidak cukup akurat untuk mengevaluasi reverse docking (Zhang *et al.*, 2022).

Basis data target obat potensial (PDTD) yang dapat diakses melalui web telah dibangun untuk TarFisDock. Basis data ini saat ini berisi lebih dari 1100 entri protein dengan struktur 3D yang diperoleh dari Protein Data Bank. Informasi umum untuk protein ini diekstraksi dari literatur dan beberapa basis data daring, seperti TTD (Zhang *et al.*, 2022), DrugBank (Stouten and Kroemer,

2006), dan Thomson Pharma. Basis data ini berisi beragam informasi tentang lebih dari 830 target obat potensial, dan setiap target obat memiliki struktur dalam format PDB dan MOL2. Informasi tentang penyakit terkait, fungsi biologis, dan jalur pensinyalan terkait juga telah dikumpulkan (Khamis, Gomaa and Ahmed, 2015).

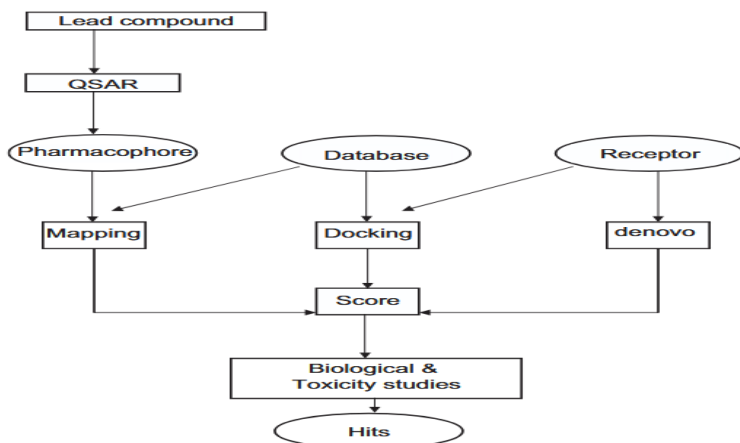
Model farmakofor adalah susunan spasial fitur yang penting bagi molekul untuk berinteraksi dengan reseptor target tertentu. PharmMapper adalah alat berbasis web pertama yang menggunakan pendekatan pemetaan farmakofor 'terbalik' untuk memprediksi target obat potensial terhadap molekul kecil. Namun, server PharmMapper memerlukan sejumlah model farmakofor yang tersedia yang menggambarkan mode pengikatan ligan yang diketahui di lokasi pengikatan. Dengan demikian, basis data internal yang besar dari model farmakofor yang diberi anotasi dengan informasi targetnya telah dibangun (PharmTargetDB). Struktur protein target yang kompleks dengan molekul kecil diekstraksi dengan hati-hati dari basis data DrugBank, BindingDB, PDBBind, dan PDTD, dan lebih dari 7000 model farmakofor (mencakup informasi untuk lebih dari 1500 target obat) berdasarkan struktur kompleks tersebut dihasilkan. Kombinasi sekuensial dari hash segitiga (TriHash) dan optimasi algoritma genetika (GA) diadopsi untuk mengidentifikasi farmakofor yang paling sesuai dengan tugas tersebut (Halperin *et al.*, 2002).

Dengan memanfaatkan metode pemetaan hash segitiga yang sangat efisien dan kuat, PharmMapper efisien secara komputasi dan memiliki kemampuan untuk melakukan penyaringan dengan hasil tinggi. Algoritmanya sangat otomatis, dan antarmukanya ramah pengguna. Bagi pengguna yang berpengalaman, parameter opsional yang mengendalikan kecepatan dan akurasi serta subset target kandidat dapat disesuaikan secara bebas. Keterbatasan utama program ini adalah

bahwa basis data farmakofor hanya mencakup target obat yang memiliki struktur PDB dengan ligan yang dikristalisasi bersama. Namun, PharmTargetDB diperbarui secara berkala seiring dengan bertambahnya jumlah struktur yang disimpan dalam PDB (Lin, Li and Lin, 2020)

3.4 *Structure-based drug design* (Desain obat berbasis struktur/ SBDD)

Desain obat berbasis struktur (SBDD) dianggap sebagai salah satu pendekatan paling inovatif dan ampuh dalam desain obat. SBDD adalah pendekatan berulang. Pendekatan ini memerlukan struktur tiga dimensi (3D) dari protein target, yang secara khusus dikomplekskan dengan ligan, di mana mode pengikatan, afinitas, dan konfirmasi pengikatan ligan dapat dibedakan. Selanjutnya, berbagai metode digunakan untuk merancang inhibitor afinitas tinggi baik melalui penyaringan komputer virtual dari pustaka senyawa besar atau melalui desain dan sintesis ligan baru. Senyawa yang dirancang kemudian diuji dalam uji yang sesuai dan informasinya selanjutnya digunakan untuk memandu SBDD. Kemajuan terkini dalam metode komputasi untuk penemuan timbal mencakup berbagai perangkat lunak yang tersedia secara komersial untuk desain obat *de novo*, desain berulang, diskriminasi selektivitas, dan estimasi afinitas pengikatan ligan. SBDD dan munculnya genomik struktural membuka jalan untuk mengembangkan obat perancang. Dua pendekatan untuk SBDD, penggabungan senyawa yang diketahui ke dalam protein target dan desain obat *de novo*, telah bergabung menjadi satu alat yang kuat dan tangguh.



Gambar 3.4. Representasi skematis desain obat dengan bantuan alat komputer

Parameter	Conventional approach	Modern approach
Process	Trial and error	More logical
Basis	Blind screening	Specific and target based
Execution of steps involved	Sequential	Parallel
Disciplines involved	May be incompatible	Compatible
Cost of drug development	Very high	About one-third
Drug development time	~10-16 years	~6-8 years
Interdisciplines of drug development	Strictly separate	Coordinated
Transparency of process	Less	More
Management of process	Difficult	Easy
Redundancy	Exists	Can be avoided
Communication between disciplines	Complicated	Uncomplicated

Gambar 3.5. Perbandingan pendekatan penemuan obat konvensional dan modern

Pemindaian virtual berdasarkan docking molekuler telah menjadi salah satu metode SBDD yang paling banyak digunakan. Kriteria utama untuk metode docking adalah akurasi docking, akurasi penilaian, dan efisiensi komputasi, yang semuanya sangat dipengaruhi oleh metode pencarian konformasional. Molekular Docking, sebagian besar metode optimasi konformasional dalam program docking hanya dapat menangani satu tujuan, seperti energi pengikatan, komplementaritas bentuk, atau komplementaritas kimia. Jenis metode ini tidak efektif untuk memecahkan masalah dunia nyata, yang biasanya melibatkan beberapa tujuan. Oleh karena itu, algoritma optimasi yang terdiri dari beberapa tujuan dan menghasilkan mode pengikatan yang lebih masuk akal dan kuat antara ligan dan makromolekul sangat dibutuhkan. Metodologi docking yang baru dikembangkan, GAsDock, menggunakan GA multipopulasi berbasis entropi untuk mengoptimalkan pose pengikatan antara molekul kecil dan reseptor makromolekul. Entropi informasi digunakan dalam GA untuk pengoptimalan, dan ruang yang dikontrak digunakan sebagai kriteria konvergensi, memastikan bahwa GAsDock dapat konvergen dengan cepat dan mantap (Leelananda and Lindert, 2016).

Uji validasi docking inhibitor yang diketahui ke dalam kantong pengikatan timidin kinase (TK) dan HIV-1 reverse RT menunjukkan bahwa GAsDock lebih akurat daripada program docking lainnya, seperti GOLD, FlexX, DOCK, Surflex, dan Glide. Untuk meningkatkan akurasi dan kecepatan proses, algoritma genetik adaptif yang ditingkatkan telah dikembangkan yang mendukung metode docking yang fleksibel. Beberapa teknik canggih, seperti strategi genetik multipopulasi, teknik pencarian berbasis entropi dengan adaptasi diri dan penalti kuasi-tepat, diperkenalkan ke dalam algoritma ini. Skema iterasi baru juga digunakan bersamaan dengan teknik-teknik ini untuk mempercepat proses optimasi dan konvergensi, menjadikan

metode ini jauh lebih cepat daripada metode lama. Selain itu, dua set metode optimasi multiobjektif (MO), yang disebut MOSFOM (*MultiObjective Scoring Function Optimization Methodology*), yang secara bersamaan mempertimbangkan skor energi dan skor kontak dikembangkan. MOSFOM terutama menekankan strategi baru untuk mendapatkan konformasi pengikatan yang paling masuk akal dan meningkatkan rasio keberhasilan daripada memprediksi energi bebas pengikatan secara akurat (Khamis, Gomaa and Ahmed, 2015).

3.6 Conformation sampling

Pengambilan sampel konformasi merupakan aspek penting dari desain dan pengembangan obat adalah memahami konformasi bioaktif dari molekul kecil yang menentukan sifat fisik dan biologis molekul tersebut. Banyak metode penemuan obat, seperti docking molekuler, konstruksi dan pencocokan farmakofor, pencarian basis data 3D, 3D-QSAR, dan analisis kesamaan molekuler, melibatkan prosedur pengambilan sampel konformasi untuk menghasilkan konformasi molekul kecil di kantong pengikat dan fase penilaian untuk memberi peringkat konformasi ini. Kumpulan konformasi praktis harus menjamin bahwa konformer memiliki energi yang wajar dan menjangkau ruang konformasi dalam jumlah waktu yang tepat. Kriteria canggih lainnya, seperti pemetaan farmakofor dan kantong pengikat, juga telah diterapkan untuk mengambil sampel konformer, menjadikan proses pembuatan konformasi sebagai proses optimasi multi-objektif (Lin, Li and Lin, 2020).

3.7 Scoring function

Fungsi penilaian (*Scoring*) merupakan komponen penting dalam penyaringan virtual. Salah satu metode penilaian utama adalah metode penilaian berbasis pengetahuan, yang biasanya mengekstrak informasi struktural dari kompleks protein-ligan

yang ditentukan secara eksperimental dan menggunakan hukum Boltzmann untuk mengubah preferensi pasangan atom menjadi potensi berpasangan yang bergantung pada jarak. Fungsi penilaian potensi gaya rata-rata (PMF) dapat mengubah informasi struktural menjadi energi bebas (energi gibs) tanpa pengetahuan tentang afinitas pengikatan dan karenanya diharapkan lebih dapat diterapkan (Stouten and Kroemer, 2006).

Metode ini secara implisit menyeimbangkan banyak kontribusi yang berlawanan terhadap pengikatan, seperti efek solvasi, entropi konformasi, dan entalpi interaksi. Beberapa metodologi luar biasa yang difokuskan pada bidang-bidang ini diperkenalkan di bawah ini. Fungsi penilaian PMF khusus keluarga kinase yang bernama kinase-PMF dikembangkan dengan set data kinase yang terdiri dari 872 kompleks dari basis data PDB untuk menilai pengikatan inhibitor kinase kompetitif ATP. Fungsi penilaian ini mewarisi bentuk fungsional dan tipe atom PMF04. Dibandingkan dengan delapan metode penilaian lain yang umum digunakan, kinase-PMF memiliki tingkat keberhasilan tertinggi dalam mengidentifikasi tidak hanya senyawa positif dari umpan tetapi juga konformasi kristal (Sliwoski, Meiler and Lowe, 2014).

Score adalah alat yang ampuh untuk membedakan pengikat kuat dari serangkaian senyawa dan dapat diterapkan pada penyaringan virtual skala besar. Selain itu, peningkatan lebih lanjut dapat dilakukan dengan memodifikasi skema pengetikan atom dan berbagai set pelatihan. Score telah diintegrasikan ke dalam program docking molekuler GAsDock yang disebutkan sebelumnya. Atas dasar konsep dan formalisme PMF dan metode iterasi baru, fungsi penilaian berbasis pengetahuan yang diberi nama IPMF dikembangkan. Fungsi penilaian ini mengintegrasikan informasi afinitas pengikatan eksperimental tambahan ke dalam basis pengetahuan sebagai data pelengkap untuk informasi

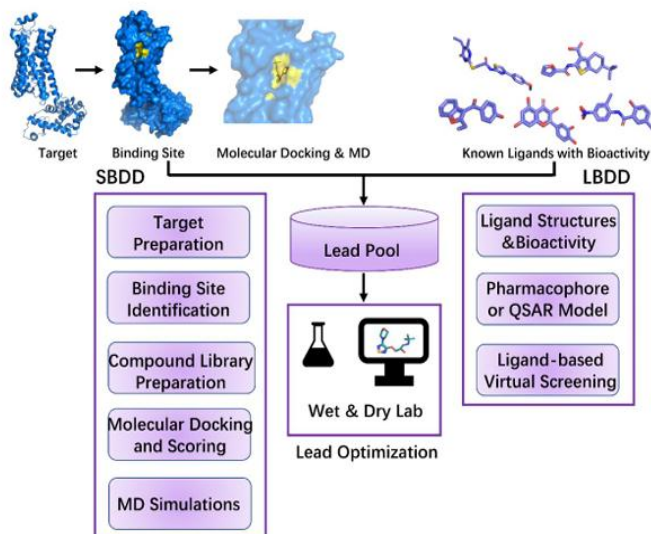
struktural yang umum digunakan (Bitencourt-Ferreira and de Azevedo, 2019).

Metode literasi yang digunakan adalah mengekstrak informasi struktural 3D dan informasi afinitas pengikatan untuk menghasilkan model berbasis pengetahuan yang "diperkaya". Kinerja IPMF dievaluasi dengan memberi skor pada serangkaian kompleks protein-ligan yang beragam sebanyak 219 dan membandingkan hasilnya dengan tujuh fungsi penilaian yang umum digunakan. Hasilnya, skor IPMF berkinerja terbaik dalam uji prediksi aktivitas. Selain itu, ketika memberi peringkat ulang pose pengikatan, IPMF juga menunjukkan peningkatan marjinal dibandingkan fungsi penilaian berbasis pengetahuan lain yang dievaluasi. Hasil ini menunjukkan bahwa informasi afinitas pengikatan tambahan dapat digunakan tidak hanya untuk mengembangkan fungsi penilaian tetapi juga untuk meningkatkan kemampuannya dalam memprediksi afinitas pengikatan. Pendekatan IPMF menyediakan skema yang terdefinisi dengan baik untuk memperkenalkan informasi pengikatan ke dalam potensi statistik yang khas, yang mungkin berlaku untuk fungsi penilaian berbasis pengetahuan lainnya (Ferreira *et al.*, 2015)

3.8 Molecular similarity methods

Sebagai landasan hubungan struktur-aktivitas (SAR) dan analisis pengelompokan struktural, kesamaan molekuler merupakan konsep penting dalam LBDD. Penyaringan virtual berbasis kesamaan dan pemeringkatan kandidat dianggap sebagai salah satu alat paling ampuh dalam kimia medis dan telah berhasil diterapkan dalam sejumlah kasus. Program pencarian kesamaan secara umum dapat dikategorikan menjadi kesamaan 2D dan 3D menurut apakah informasi konformasi 3D dipertimbangkan. Metode kesamaan 2D efisien untuk membuat profil senyawa tetangga dengan cepat. Namun, metode ini mungkin sampai batas tertentu memberikan hasil yang berbeda

untuk kueri yang sama karena definisi kesamaan 2D yang berbeda menargetkan aspek informasi yang berbeda (Pinzi and Rastelli, 2019).



Gambar 3.6. Alur kerja perancangan obat berbasis struktur (SBDD) dan perancangan obat berbasis ligan (LBDD).

Untuk SBDD, dimulai dengan identifikasi target. Kemudian, lokasi pengikatan target perlu diidentifikasi dan pustaka senyawa perlu disiapkan. Selanjutnya, dok setiap senyawa dari pustaka ke lokasi pengikatan yang diidentifikasi untuk mengevaluasi skor. Dalam docking molekuler, simulasi MD dapat digunakan untuk memperoleh target yang lebih fleksibel dan skor ulang untuk proses docking. Selain itu, simulasi MD dapat diterapkan untuk pengoptimalan timbal melalui interaksi ligan-target. Melalui langkah-langkah ini, timbal diperoleh terutama. Untuk LBDD, dimulai dengan ligan yang diketahui dengan bioaktivitas. Kemudian, mengekstraksi fitur kimia dari ligan ini dan membangun model farmakofor atau QSAR. Selanjutnya, menurut

informasi ligan yang diketahui (misalnya, kesamaan ligan), penyaringan virtual berbasis ligan dilakukan di pustaka senyawa dan timbal disaring. Timbal ini selanjutnya dioptimalkan di laboratorium basah dan kering (Leelananda and Lindert, 2016).

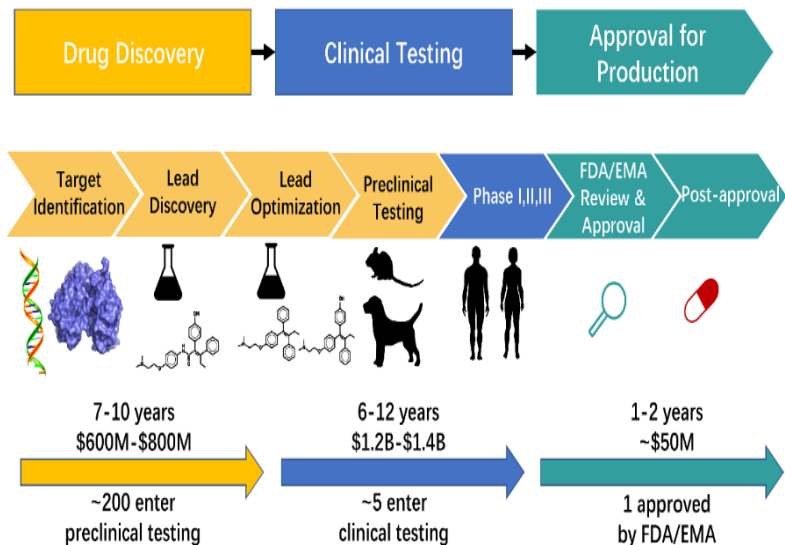
3.9 Desain obat berdasarkan alat bioinformatika

Desain obat berdasarkan perangkat bioinformatika Proses perancangan obat baru menggunakan perangkat bioinformatika telah membuka area penelitian baru. Namun, teknik komputasi membantu seseorang dalam mencari target obat dan merancang obat secara *silico*, tetapi memakan waktu dan mahal. Perangkat bioinformatika dapat memberikan informasi tentang target potensial yang mencakup informasi sekuensing nukleotida dan protein, homolog, informasi pemetaan, data ekspresi gen dan protein, prediksi fungsi, informasi jalur, asosiasi penyakit, varian, informasi struktural, dan distribusi taksonomi. Ini berarti bahwa waktu, upaya, dan uang dapat dihemat dalam karakterisasi target yang berbeda. Bidang bioinformatika telah menjadi bagian utama dari jalur penemuan obat, memainkan peran kunci untuk memvalidasi target obat. Dengan mengintegrasikan data dari banyak sumber yang saling terkait namun heterogen, bioinformatika dapat membantu dalam pemahaman kita tentang proses biologis yang kompleks dan membantu meningkatkan penemuan obat (Khamis, Gomaa and Ahmed, 2015). Cara merancang obat penting untuk mengetahui fitur apa saja yang harus dimiliki oleh obat yang “ideal”. Obat tersebut harus aman dan efektif dapat diserap dengan baik melalui mulut dan tersedia secara hayati, stabil secara metabolik dan memiliki waktu paruh yang panjang tidak beracun dengan efek samping yang minimal atau tidak ada sama sekali harus memiliki distribusi yang selektif ke jaringan target. Sekarang, setelah mengetahui informasi rinci tentang target dan molekul utama, obat dirancang dengan bantuan perangkat komputer. Hal ini berpotensi menyelamatkan

perusahaan farmasi, pemerintah, dan laboratorium akademis dari mengejar petunjuk yang “salah” (Baldi, 2010).

3.10 Aplikasi Farmasi Komputasional dalam Biologi dan Penemuan obat Baru

Aplikasi pada bidang farmasi dengan adanya farmasi komputasi akan memudahkan dalam penelitian dan pengembangan obat dikarenakan bantuan komputerisasi akan merincikan semua aspek mulai dari design obat, pengujian preklinis dan klinis sampai obat siap untuk diproduksi dan di pasaran. Serta dirincikan biaya - biaya yang akan dikeluarkan sampai obat tersebut disetujui oleh BPOM (FDA).



Gambar 3.7. Proses penelitian dan pengembangan obat. Rincian dalam pengembangan obat telah ditingkatkan dalam empat puluh tahun terakhir.

Saat ini, proses lengkap dalam penelitian obat meliputi penemuan obat, pengujian klinis, dan persetujuan untuk produksi. Proses penemuan obat meliputi identifikasi target, penemuan prospek, pengoptimalan prospek, dan pengujian praklinis. Proses ini biasanya memakan waktu 7–10 tahun dan \$600 juta–\$800 juta. Kemudian sekitar 200 senyawa memasuki tahap pengujian praklinis, sementara sekitar 5 senyawa memasuki proses pengujian klinis. Proses ini meliputi tiga tahap, yaitu uji klinis fase I, II, dan III. Ini adalah proses yang panjang dan mahal yang menghabiskan biaya 6–12 tahun dan miliaran dolar. Senyawa yang telah lulus uji klinis memasuki proses persetujuan untuk produksi. Senyawa yang disetujui oleh FDA/EMA dapat dikomersialkan di pasar. Proses ini memakan waktu 1–2 tahun dan sekitar \$50 juta. Tinjauan ini membahas penerapan pendekatan komputasional yang canggih untuk penemuan obat dan mengulas berbagai teknik komputasional yang diterapkan untuk penemuan obat, termasuk simulasi MD, model Coarse-Grained yang dikembangkan, QM, docking molekuler, VS, pemodelan farmakofor, QSAR, pembelajaran mesin, dan pembelajaran mendalam. Selain itu, tinjauan ini membahas cara memanfaatkan berbagai teknik komputasional bersama dengan VS untuk memperluas ruang kimia senyawa utama baru dan mempercepat proses penemuan obat (Leelananda and Lindert, 2016).

3.10.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi penemuan obat

Ada sejumlah faktor yang memengaruhi proses penemuan dan pengembangan obat. Faktor-faktor penting adalah sebagai berikut:

1. Tujuan pengobatan: Secara umum, semakin tepat tujuan pengobatan, semakin kecil kemungkinan untuk mengembangkan obat baru; misalnya, mudah untuk mengembangkan antasida tetapi jauh lebih sulit untuk

mengembangkan penghambat pompa proton tertentu. Dengan demikian, persyaratan pengobatan memengaruhi kemungkinan keberhasilan atau kegagalan dalam penemuan obat baru.

2. Kemampuan Ahli kimia medis: Atribut ahli kimia akan memengaruhi hasil pengembangan obat baru berdasarkan pengetahuan tentang kimia molekul utama dan biologi keadaan penyakit. Fasilitas penyaringan: Penyaringan massal yang berhasil dan cepat terutama bergantung pada kapasitas untuk mengevaluasi sejumlah besar senyawa dan mendeteksi obat yang berpotensi bermanfaat secara klinis dalam rentang waktu yang sangat singkat.
3. Fasilitas pengembangan obat: Fasilitas yang baik dengan upaya interdisipliner oleh kelompok kimia, biologi, farmasi, dan medis diperlukan untuk pengembangan obat (Baldi, 2010).

Tabel 3.1. Daftar perangkat lunak komputasi dan rinciannya untuk desain dan penemuan obat.

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
1.	DOCK	1982	UCSF (University of California, San Francisco)	USA	http://dock.compbio.ucsf.edu/ Accessed September the 10th2019	Freeware	Linux, mac OS, Windows
2.	Abalone	1985	Nuclear Engineering Department and Materials Science and Technology Division	USA	http://www.biomolecular-modeling.com/Abalone/abalone- ii.html/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Windows XP, 7
3.	ChemOffice/ ChemDraw	1985	PerkinElmer	US	http://www.perkinelmer.com/product/chemdraw-professional- chemdrawpro/ Accessed September the 10th2019	Commercial	MacOS, Microsoft Windows
4.	Winmostar software packages	1989	X-Ability Co., Ltd.	Japan	https://winmostar.com/en/ and https://x-ability.co.jp/en/index.php/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Windows Vista, 7, 8, 10
5.	AutoDock	1990	Scripps Research	USA	http://autodock.scripps.edu/ Accessed September the 10th2019	Open source	Linux, Mac OS X, SGI IRIX and Microsoft Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
6.	FANTOM	1990	Eidgenössische Technische Hochschule-Hönggerberg	Switzerland	http://bose.utmb.edu/fantom/ Accessed September the 10th2019	Free software package for academic users	Commands to run
7.	SOFT Docking	1991	University of California	USA	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022283691908595/ Accessed September the 10th2019	Academic	Docking Server
8.	hint®	1991	Medical College of Virginia/ Virginia Commonwealth University	USA	http://www.edusoft-lc.com/hint/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Windows
9.	DockVision	1992	University of Alberta	Canada	http://dockvision.sness.net/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Graphical User Interface
10.	IMMD Inc.	1992	Institute of Medicinal Molecular Design, Inc	JAPAN	http://www.immd.co.jp/en/product_2.html/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Graphical User Interface

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
11.	ADAPT	1992	The Pennsylvania State University	USA	http://research.chem.psu.edu/pcjgro_up/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Unix operating system
12.	PROCHECK	1993	Department of Biochemistry and Molecular Biology, University College	UK	https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/ Accessed September the 10th2019	Free	Unix/Linux
13.	Naccess	1993	Department of Biochemistry and Molecular Biology, University College	United Kingdom	http://www.bioinf.manchester.ac.uk/naccess/ Accessed September the 10th2019	Academic or non-commercial use	Unix/Linux
14.	ICM-Dock	1994	Molsoft L.L.C.	USA	http://www.molsoft.com/gui/start-dock.html/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Graphical User Interface
15.	ADAM	1994	University of Tokyo	Japan	http://www.immd.co.jp/en/product_2.html/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Graphical User Interface

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
16.	FLOG	1994	Merck Research Laboratories	USA	https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00123666/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Linux
17.	Corina	1994	Molecular Networks GmbH – Computer chemie and Altamira LLC	Germany and USA	https://www.mn- am.com/products/corina/ Accessed September the 10th2019	Commercial	Microsoft Windows 7/8/10, Server 2008, Server 2012, 86 Linux RHEL5/6
18.	DIVALI	1995	University of California-San Francisco	USA	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.540161004/ Accessed September the 10 th 2019	Free	-
19.	GOLD	1995	University of Sheffield	UK	https://www.ch.cam.ac.uk/computing/software/gold-suite/ Accessed September the 10 th 2019	Commercial	DOS, Microsoft Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
20.	Shape-it™	1995	Silicos-it	Belgium	http://silicos-it.be.s3-website-eu-west-1.amazonaws.com/software/shape-it/1.0.1/shape-it.html / Accessed September the 10 th 2019	Open source software tools	OS X 10.7 and OS X 10.8
21.	RasMol	1995	Glaxo Wellcome Medicines Research Centre	UK	http://www.rasmol.org/ Accessed September the 10 th 2019	Open Source	Mac (PPC), Windows, Unix, and Linux systems
22.	Gromacs	1995	The University of Groningen	Netherlands	http://www.gromacs.org/ Accessed September the 10 th 2019	Free	Linux, mac OS, Windows,
23.	Hammerhead	1996	Arris Pharmaceutical Corporation	USA	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8807875/ Accessed September the 10 th 2019	Academic	Graphical User Interface
24.	LIGIN	1996	Weizmann Institute of Science	Israel	https://swift.cmbi.umcn.nl/gv/service/ligin/ Accessed September the 10 th 2019	Commercial	DOS

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
25.	GASP	1996	National Human Genome Research Institute	Maryland	https://research.nhgri.nih.gov/software/GASP/index.shtml Accessed September the 10th 2019	Academic	Red Hat Enterprise Linux 6.8/x86_64 hardware
26.	VMD	1996	University of Illinois	USA	http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/allversions/what_is_vmd.html / Accessed September the 10th 2019	Open Source License	Mac OS X, Unix, or Windows
27.	PROMOTIF	1996	Department of Biochemistry and Molecular Biology, University College	UK	http://www.img.bio.uni-goettingen.de/ms-www/internal/manuals/promotif/pro_motif.html / Accessed September the 10th 2019	Academic	DOS
28.	DSSP	1996	Dutch Tech center for Life Sciences	Netherlands	https://swift.cmbi.umcn.nl/gv/dssp/ Accessed September the 10th 2019 AND https://github.com/cmbi/xssp/releases	Free	UNIX/Linu x
29.	Open Eye Scientific Software tools	1997	Open Eye Scientific	USA	www.eyesopen.com/ Accessed September the 10th 2019	Free to academic	OS X, Red Hat, SuSE, Ubuntu, Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
30.	FTDOCK	1997	Biomolecular Modelling Laboratory	UK	http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/docking/download.html/ Accessed September the 10th 2019	Free to both academic and commercial users	Unix/Linux
31.	QXP	1997	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Switzerland	https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1007907728892/ Accessed September the 10th 2019	Academic	DOS
32.	SANDOCK	1998	The University of Edinburgh	UK	No web service available	Academic	window
33.	GETAREA	1998	UTMB (University of Texas Medical Branch)	USA	http://curie.utmb.edu/getarea.html/ Accessed September the 10th 2019	Free	PyMOL
34.	Quasi	1998	Biographics Laboratory	Switzerland	http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/collaboration/quasi/ Accessed September the 10th 2019	Free	GUI, DOS
35.	BOSS	1998	Yale University Department of Chemistry	USA	http://zarbi.chem.yale.edu/software.html/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Unix, Linux, Windows
36.	MCDOCK	1999	Georgetown University Medical Center	USA	https://github.com/andersx/mcdock / Accessed September the 10th 2019	Academic	DOS

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
37.	PRODOCK	1999	Cornell University	USA	No web information Available	Academic	Windows 10, 8.1, 8, 7
38.	LPC/CSU	1999	Weizmann Institute of Science	Israel	https://webhome.weizmann.ac.il/home/edg/Proteomic_Web_pages_data.html / Accessed September the 10th 2019 And http://oca.weizmann.ac.il/ocabin/lpccsu/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online
39.	CATS	1999	F. Hoffmann-La Roche Ltd	Switzerland	http://www.cadd.ethz.ch/software/catslight2.html / Accessed September the 10th 2019	Free Online	Online
40.	FlexX	2000	BioSolveIT	Germany	https://www.biosolveit.de/FlexX/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux x86 64 bit, Microsoft windows 64 bit, apple mac os x
41.	Combinatorial library design	2000	CombiChem, Inc.	USA	http://chemoinfo.ipmc.cnrs.fr/eDESIGN/reagent.html / Accessed September the 10th 2019	Free and open to non-commercial users	Online web
42.	DARwin	2000	The Wistar Institute	USA	http://darwin.cirad.fr/ Accessed September the 10th 2019	Free for use in research and education	all current Microsoft Windows operation systems, Microsoft Windows Visual Basic Studio.Net targeted on Microsoft

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
							.Net Framework 4.0, MacOS or Linux
43.	MPACK	2000	University of Texas Medical Branch	USA	http://curie.utmb.edu/mpack/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, IRIX
44.	Filter-it™	2000	Cheminformatics, Novartis Pharma AG	Switzerland	http://silicos-it.be.s3-website-eu-west-1.amazonaws.com/software/filter-it/1.0.2/filter-it.html#ertl/ Accessed September the 10th 2019	Open source software tools	Mac Book Pro, OS X Lion 10.7.3, 10.8.
45.	FTrees	2000	BioSolvIT	Germany	https://www.biosolveit.de/FTrees-FS/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux x86 64 bit, Microsoft windows 64 bit, apple mac os x
46.	Ascalaph	2000	University of Stockholm	Sweden	http://www.biomolecular-modeling.com/Products.html	Free	Linux using Wine, Windows XP, 7
47.	MOLARIS-XG	2000	University of Southern California	USA	https://laetro.usc.edu/software.html/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	GNU/Linux

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
48.	SEED	2001	University of Zürich	Switzerland	http://www.biochem-caflisch.uzh.ch/download and https://gitlab.com/CaflischLab/SEED/ Accessed September the 10th 2019	Open source	DOS
49.	FFLD	2001	University of Zürich	Switzerland	http://www.biochem-caflisch.uzh.ch/ Accessed September the 10th 2019	Free open source	Window
50.	EUDOC	2001	Mayo Clinic Cancer Center	USA	https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/searchAll/index/?search=EUDOC%3A+a+computer+program+for+identification+of+drug+interaction+sites+in+macromolecules+and+drug+leads+from+chemical+databases&pageSize=25&showAdvanced=false&allConcepts=true&inferConcepts=true&searchBy=PartOfNameOrTitle/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Window
51.	PocketMol	2001	Wright State University	USA	http://knoesis.org/search/node/PocketMol And http://www.mybiosoftware.com/pocketmol-1-0-molecular-visualization-program-pocket-pc.html / Accessed September the 10th 2019	Freeware	Command line Window Based
52.	QMOL	2001	Cornell University	USA	https://www.dnastar.com/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
53.	YASARA	2002	Center for Molecular and Biomolecular Informatics	Netherlands	http://www.yasara.org/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows, Linux and Mac OS X
54.	Pymol	2002	Schrodinger	USA	https://pymol.org/ Accessed September the 10th 2019	Free and open- source	Windows, Mac OSX, Unix, and Linux
55.	SDAP	2002	UTMB (University of Texas Medical Branch)	USA	http://fermi.utmb.edu/SDAP/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online Database
57.	HADDOCK	2003	Utrecht University	Netherlands	http://milou.science.uu.nl/services/HADDOCK2.2/haddock.php/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	DOS
58.	LigandFit BioVia	2003	BIOVIA	USA	http://www.3dsbiovia.com/services/training/life-science/StructureBasedDesignDescription.html/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Command- line and graphical user interface
59.	Surflex-Dock	2003	BioPharmics LLC	USA	http://www.biopharmics.com/downloads.html/ Accessed September the 10th 2019	Academic or non-profit	Windows, Linux, and Mac platforms
60.	Tuplets	2003	Dick Cramer	USA	http://www.tri-ibitech.com/upload/file/sybyl-x/6-Tuplets.pdf/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
61.	CDK	2003	Max-Planck-Institute of Chemical Ecology	Germany	https://cdk.github.io/ Accessed September the 10th 2019	Open-source	Java based
62.	SageMD	2003	Sarov Open Computing Center,	Russia	http://sagemd.com/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, FreeBSD, SGI IRIX, HP-UX, IBM AIX, SUN Solaris, DEC/Compaq Tru64 UNIX, and MS-Windows
63.	GEMDOCK	2004	NCTU (National Chiao Tung University)	Taiwan	http://gemdock.life.nctu.edu.tw/docs/igemdock.php/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	windows XP/ Vista/ 7, CentOS 5, Suse Linux 9, Ubuntu Linux
64.	Glide Schrödinger	2004	Schrodinger	USA	https://www.schrodinger.com/science/articles/docking-and-scoring/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, Windows, Mac, GPGPU
65.	ArgusLab	2004	Pacific Northwest National Laboratory	USA	http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Mac, Window, Linux
66.	JOELib	2004	University of Tübingen	Germany	http://www.ra.cs.uni-tuebingen.de/software/joelib/introduction.html/ Accessed September the 10th 2019	Open source	Java based software

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
67.	VEGA On-line	2004	University of Milan	Italy	http://www.ddl.unimi.it/ Accessed September the 10th 2019	Open Online	Online command-line
68.	UCSF Chimera	2004	University of California	USA	http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/index.html/ Accessed September the 10th 2019	Free to academic	Windows, Linux, Mac OS X, IRIX, and Tru64 Unix
69.	SuperPose	2004	University of Alberta	Canada	http://wishart.biology.ualberta.ca/SuperPose/ Accessed September the 10th 2019	Open source	web online server
70.	SRS 3D	2004	LION bioscience AG	Germany	http://srs3d.org/ Accessed September the 10th 2019	Open source	Online
71.	MEDock	2005	National Taiwan University	Taiwan	http://medock.ee.ncku.edu.tw/documentation.html#medock/ Accessed September the 10th 2019	Web server	Online
72.	PatchDock	2005	Tel Aviv University	Israel	https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/ Accessed September the 10th 2019	Web server	Online
73.	LigandScout	2005	Inte:Ligand GmbH	Austria	http://www.inteligand.com/ligandscout/ Accessed September the 10th 2019	Proprietary commercial software	Windows, Mac OS X, Linux
74.	e-LEA3D/ Drug design or Screen	2005	Faculté de Pharmacie, Université	France	http://chemoinfo.ipmc.cnrs.fr/ Accessed September the 10th 2019	Free for an academic	Linux

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
			Montpellier I				
75.	FoldX	2005	Universiteit Brussel	Belgium	http://foldxsuite.crg.eu/ Accessed September the 10th 2019	Academic and commercial licenses	command line
76.	Visualizer DS	2005	BIOVIA	USA	http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization.html/ Accessed September the 10th 2019	commercial	Windows 7 SP1, Windows 10, Red Hat Enterprise Linux v6.3+, Linux v7, SUSE® Linux Enterprise Server 11.4, CentOS 7, (All version 64Bit)
77.	AURAmol	2005	The University of York	UK (England)	https://www.cs.york.ac.uk/auramol/index.html/ Accessed September the 10th 2019	Free	C++ library and runs on Linux, Windows and UNIX
78.	PowerMV	2005	National Institute of Statistical Sciences	USA	https://www.niss.org/research/software/powermv/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows XP/7

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
79.	PLANTS	2006	University of Konstanz	Germany	https://www.mnf.uni-tuebingen.de/fachbereiche/pharmazi-e-und-biochemie/pharmazie/pharmazeutische-chemie/pd-dr-t-exner/research/plants.html/ Accessed September the 10th 2019	Free for academic use	Linux, Win32, and OSX
80.	PSI-DOCK	2006	Peking University	China	http://cqb.pku.edu.cn/en/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Windows, Linux, Mac
81.	DAIM	2006	University of Zürich	Switzerland	http://www.biochem-caflisch.uzh.ch/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	command lines
82.	kinDOCK/@TOME	2006	Atelier de Bio- et Chimie-Informatique Structurale	France	http://abcis.cbs.cnrs.fr/kindock/ And http://atome.cbs.cnrs.fr/AT23/index.html/ Accessed September the 10th 2019	Free and open	Web server
83.	CoLiBRI	2006	BioSolvIT	USA	https://www.biosolveit.de/CoLibri/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Windows, Linux

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
84.	Molegro Virtual Docker	2006	Molegro ApS	Denmark	https://molegrovirtualdocker.weebly.com/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Graphical user interface and Unix/Linux , Mac OS, Windows
85.	BDT	2006	Universitat Rovira i Virgili	Spain	http://www.quimica.urv.cat/~pujadas/BDT/ Accessed September the 10th 2019	Free	Unix/Linux , Mac OS, Windows
86.	InterProSurf	2006	UTMB (University of Texas Medical Branch)	USA	http://curie.utmb.edu/prosurf.html/ Accessed September the 10th2019	Open	Web server
87.	GFscore	2006	IBSM (Institute for Structural Biology and Microbiology)	France	http://gfscore.cnrs-mrs.fr/index.htm/ Accessed September the 10th2019	Open	Web server
88.	SiMMap	2006	University of	Denmark	http://simmap.life.nctu.edu.tw/	Open	Mac OS X,

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
			Copenhagen		Accessed September the 10th2019		Linux, Windows
			Copenhagen		Accessed September the 10th2019		Linux, Windows
89.	Dragon	2006	University of Milano-Bicocca	Italy	http://www.taletе.mi.it/products/dragon_description.htm / Accessed September the 10th2019	Commercial	Linux Fedora Core 13, Ubuntu 10.04, kernel 2.6, Windows XP/Vista/7
90.	AFGen	2006	University of Minnesota	USA	http://glaros.dtc.umn.edu/gkhome/afgen/overview/ Accessed September the 10th2019	Free	Linux (i686/x86_64)
91.	AQUASOL	2006	Unitéde Dynamique Structurale des Macromolécules	France	http://lorentz.dynstr.pasteur.fr/suny/index.php?id0=aquasol#welcome/ Accessed September the 10th 2019	Open	---

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
92.	MODELLER	2006	Biovia	California	https://salilab.org/modeller/ Accessed September the 10th 2019	Free of charge to academic	Unix/Linux, Windows, Mac.
93.	ParDOCK	2007	Indian Institute of Technology	India	http://www.scfbio-iitd.res.in/dock/pardock.jsp#1/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web server
94.	EADock	2007	Swiss Institute of Bioinformatics	Switzerland	http://www.swissdock.ch/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web server
95.	FLIPDock	2007	The Scripps Research Institute	United States	http://flipdock.scripps.edu/ Accessed September the 10th 2019	Free for academic use	Linux
96.	Fitted	2007	Molecular Forecaster Inc.	Canada	http://molecularforecaster.com/fitted.html/ Accessed September the 10th 2019	Free for academic use	Linux, Windows, Mac.
97.	PSO@AUTODOCK	2007	Leipzig University	Germany	http://pacosy.informatik.uni-leipzig.de/7-1-Software.html/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Ubuntu

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
98.	SODOCK	2007	Feng Chia University	Taiwan	http://www.iecs.fcu.edu.tw/wSite/ct?xItem=T80036&ctNode=14823&mp=370201/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Ubuntu
99.	eHiTS	2007	SymBioSys Inc	Canada	https://www.simbiosys.ca/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux
100.	Glam Dock	2007	Ludwig-Maximilians-University	Germany	http://www.chil2.de/Glamdock.html / Accessed September the 10th 2019	Freely available	----
101.	Fleksy	2007	Radboud University	Netherlands	http://www.cmbi.ru.nl/software/fleksy/index.spy?site=fleksy&action=Introduction/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, Windows, Mac.
102.	pyDock/ pyDockSER	2007	University of Cambridge	United Kingdom	https://life.bsc.es/pid/pydock/details.html/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Web user interface

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
103.	WinDock	2007	Howard University College of Medicine	USA	http://www.ivanyu.ca/#/windock/ Accessed September the 10th 2019	Free	Microsoft Windows 32/64-bit
104.	Spartan	2007	Wavefunction, Inc.	USA	https://www.wavefun.com/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Mac, Linux, Windows
105.	HyperChem	2007	Institute of Molecular Function	Japan	http://www.hyper.com/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Windows 98, Windows XP
106.	Bioclipse	2007	Uppsala University	Sweden	https://sourceforge.net/projects/bioclipse/files/bioclipse/ Accessed September the 10th 2019	Free and open source	Java-based,
107.	GMA	2007	Ludwig-Maximilians-University	Germany	http://www.chil2.de/Gma.html/ Accessed September the 10th 2019	Freely available	---

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
108.	Balloon	2007	Åbo Akademi University	Finland	http://users.abo.fi/mivainio/balloon/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Mac OS X, Microsoft Windows
109.	Epik	2007	Schrödinger, LLC	USA	https://www.schrodinger.com/epik/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, Windows
110.	FDS	2008	Indian Institute of Technology	Indian	http://www.scfbio-iitd.res.in/dock/fds.jsp/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Web server online
111.	Rosetta Dock	2008	Johns Hopkins University	USA	https://www.rosettacommons.org/manuals/archive/rosetta3.4_user_guide/index.html/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux v3 or greater, x86, 32-bit, GCC 4.0, Enterprise Linux v3 or greater, x86, 32-bit, Intel C++ 9.1,

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
							Microsoft Windows XP, 32-bit, GCC 3.4
112.	Lead finder	2008	Mol Tech	Canada	http://moltech.ru/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Windows 32-bit and Linux 32/64-bit
113.	MS-DOCK	2008	INSERM, University Paris Descartes	France	http://dock.compbio.ucsf.edu/ Accessed September the 10th 2019 and http://dock.compbio.ucsf.edu/Contributed_Code/multiconfdock.htm/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Linux / MAC OS X
114.	HomDock	2008	Chil ² - Molecular Design for Science and Technology	Germany	http://www.chil2.de/HomDock.html / Accessed September the 10th 2019	Freely available	---
115.	ISE-Dock	2008	Hebrew University of Jerusalem	Israel	http://www.academia.edu/35901164/Iterative_Stochastic_Elimination_for_Solving_Complex_Combinatorial_Problems_in_Drug_Discovery/ Accessed September the 10th 2019	Not available	---

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
116.	ASEDock	2008	MOLSIS Inc.	Japan	https://www.molsis.co.jp/wp-content/themes/molsis/images/ccg/support/svl/2016.08/asedock/asedock.html / Accessed September the 10th 2019	Not available	---
117.	OSDD	2008	CSIR	India	http://crdd.osdd.net/osddlinux1/chemoresource.php / Accessed September the 10th 2019	Open Source	Web server online
118.	PEPSI-Dock/ NANO-D	2008	NANO-D – INRIA Grenoble – Rhône-Alpes	France	http://www.samson-connect.net/ and https://team.inria.fr/nano-d/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Windows, Mac.
119.	Q-Dock	2008	Georgia Institute of Technology	USA	http://cssb.biology.gatech.edu/skolnick/files/Q-Dock/index.html / Accessed September the 10th 2019	Freeware	DOS
120.	PharmaGist	2008	Tel Aviv University	Israel	http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PharmaGist/ Accessed September the 10th 2019	Freely	Online web server

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
121.	DOVIS	2008	Biotechnology High Performance Computing Software Applications Institute (BHSAI)	USA	http://bhcai.org/software/ Accessed September the 10th 2019	Freely	Linux
122.	Align-it™	2008	Silicos NV	Belgium	http://silicos-it.be.s3-website-eu-west-1.amazonaws.com/software/align-it/1.0.4/align-it.html/ Accessed September the 10th 2019	Free	Command-line
123.	DOCK Blaster	2009	University of California San Francisco	USA	http://blaster.docking.org/ Accessed September the 10th 2019	Free	web online server
124.	Docking Server	2009	Virtua Drug Ltd	Hungary	https://www.dockingserver.com/web/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	web online server
125.	Catalyst	2009	BIOVIA	USA	http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/pharmacophore-and-ligand-based-design.html Accessed September the 10th 2019	Commercial	web online server

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
126.	FINDSITE-LHM	2009	Stanford University	USA	http://www.mybiosoftware.com/findsite-lhm-1-0-homology-modeling-approach-flexible-ligand-docking.html / Accessed September the 10th 2019	Free	Linux
127.	PLATINUM	2009	Russian Academy of Sciences	Russia	https://model.nmr.ru/platinum/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web online server
128.	VSDMIP	2009	(CBMSO) Centro De Biología Molecular Severo Ochoa	Spain	https://ub.cbm.uam.es/software/vsdmip/ Accessed September the 10th 2019	Free	Debian 6.0, Windows (32 bits), Scientific Linux 6.0
129.	wwLigCSRre	2009	Université Paris Diderot - Paris 7	France	http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/wwLigCSRre/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web online server
130.	ShaEP	2009	Abo Akademi University	Finland	http://users.abo.fi/mivainio/shaep/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Windows, Mac.

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
131.	fpocket	2009	University of Orléans	France	http://fpocket.sourceforge.net/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online server tools
132.	AutoDock Vina	2010	Scripps Research	United States	http://vina.scripps.edu/download.html / Accessed September the 10th 2019	Open source	Unix/Linux, Mac OS, Windows
133.	VLifeMDS	2010	VLife Sciences Technologies Pvt. Ltd.	India	http://www.vlifesciences.com/products/Functional_products/VLifeDock.php / Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux and Windows
134.	ParaDockS	2010	Martin-Luther-University Halle-Wittenberg	Germany	http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/ParaDock/ Accessed September the 10th 2019	Open source	Web server online
135.	GriDock	2010	Universita degli Studi di Milano	Italy	http://nova.disfarm.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:GriDock / Accessed September the 10th 2019	Open source	Windows 32/64 bit, Linux 32/64 bit

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
136.	DockoMatic	2010	Boise State University	USA	https://dockomatic.soft112.com/ Accessed September the 10th 2019	Free	Window XP/Vista, Window7 x64, Window7 x32
137.	BioDrugScreen	2010	Indiana University School of Medicin	USA	http://www.biodrugscreen.org/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Database
138.	PharmMapper	2010	Chinese Academy of Sciences	China	http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/ Accessed September the 10th 2019	Academic	web-based tool
139.	Phenix	2010	Lawrence Berkeley Laboratory	USA	https://www.phenix-online.org/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, Mac
140.	MOLA	2010	CIMO-ESA	Portugal	http://esa.ipb.pt/biochemcore/index.php/ds/m/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Mac

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
141.	NNScore	2010	University of California San Diego	USA	http://rocce-vm0.ucsd.edu/data/sw/hosted/nnscore/ Accessed September the 10th 2019	Free	Ubuntu 10.04.1 LTS, Mac OS X 10.6.8, Windows XP Professional
142.	Mol Sign	2010	VLife Sciences Technologies Pvt. Ltd.	India	http://www.vlifesciences.com/products/Functional_products/Molsign.php Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux and Windows
143.	ISIDA	2010	Université Strasbourg-CNRS	France	http://infochim.u-strasbg.fr/ Accessed September the 10th 2019	Freely available	Linux 64 bits, Windows 64 bits, MacOSX 64 bits
144.	AADS	2011	Indian Institute of Technology	India	http://www.scfbio-iitd.res.in/dock/ActiveSite_new.jsp Accessed September the 10th 2019 dsite-lhm-1-0-homology-modeling- approach-flexible-ligand-docking.html/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web server online
127.	PLATINUM	2009	Russian Academy of Sciences	Russia	https://model.nmr.ru/platinum/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web online server

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
128.	VSDMIP	2009	(CBMSO) Centro De Biología Molecular Severo Ochoa	Spain	https://ub.cbm.uam.es/software/vsd_mip/ Accessed September the 10th 2019	Free	Debian 6.0, Windows (32 bits), Scientific Linux 6.0
129.	wwLigCSRre	2009	Université Paris Diderot - Paris 7	France	http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/wwLigCSRre/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web online server
130.	ShaEP	2009	Abo Akademi University	Finland	http://users.abo.fi/mivainio/shaep/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Windows, Mac.
131.	fpocket	2009	University of Orléans	France	http://fpocket.sourceforge.net/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online server tools
132.	AutoDock Vina	2010	Scripps Research	United States	http://vina.scripps.edu/download.html Accessed September the 10th 2019	Open source	Unix/Linux, Mac OS, Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
133.	VLifeMDS	2010	VLife Sciences Technologies Pvt. Ltd.	India	http://www.vlifesciences.com/products/Functional_products/VLifeDock.php/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux and Windows
134.	ParaDockS	2010	Martin-Luther-University Halle-Wittenberg	Germany	http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/ParaDock/ Accessed September the 10th 2019	Open source	Web server online
135.	GriDock	2010	Universita degli Studi di Milano	Italy	http://nova.disfarm.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:GriDock/ Accessed September the 10th 2019	Open source	Windows 32/64 bit, Linux 32/64 bit
136.	DockoMatic	2010	Boise State University	USA	https://dockomatic.soft112.com/ Accessed September the 10th 2019	Free	Window XP/Vista, Window7 x64, Window7 x32
137.	BioDrugScreen	2010	Indiana University School of Medicin	USA	http://www.biodrugscreen.org/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Database

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
138.	PharmMapper	2010	Chinese Academy of Sciences	China	http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/ Accessed September the 10th 2019	Academic	web-based tool
139.	Phenix	2010	Lawrence Berkeley Laboratory	USA	https://www.phenix-online.org/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux, Mac
140.	MOLA	2010	CIMO-ESA	Portugal	http://esa.ipb.pt/biochemcore/index.php/ds/m/ Accessed September the 10th 2019	Free	Linux, Mac
141.	NNScore	2010	University of California San Diego	USA	http://rocce-vm0.ucsd.edu/data/sw/hosted/nnscore/ Accessed September the 10th 2019	Free	Ubuntu 10.04.1 LTS, Mac OS X 10.6.8, Windows XP Professional
142.	Mol Sign	2010	VLife Sciences Technologies Pvt. Ltd.	India	http://www.vlifesciences.com/products/Functional_products/Molsign.php Accessed September the 10th 2019	Commercial	Linux and Windows

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
143.	ISIDA	2010	Université de Strasbourg-CNRS	France	http://infochim.u-strasbg.fr/ Accessed September the 10th 2019	Freely available	Linux 64 bits, Windows 64 bits, MacOSX 64 bits
144.	AADS	2011	Indian Institute of Technology	India	http://www.scfbio-iitd.res.in/dock/ActiveSite_new.jsp/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web server online
145.	BetaDock	2011	Voronoi Diagram Research Center, Hanyang University	South Korea	http://voronoi.hanyang.ac.kr/software.htm#BetaDock/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Linux 64bit
146.	iScreen	2011	China Medical University	Taiwan	http://iscreen.cmu.edu.tw/intro.php/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web-server
147.	LigDockCSA	2011	Seoul National University	South Korea	https://chem.snu.ac.kr/eng/about/overview.asp/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Linux, MAC OS X

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
148.	PythDock	2011	Hanyang University	South Korea	http://ihah.hanyang.ac.kr/front/publications?lang=us/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Windows, Linux/Unix, Mac OS X
149.	SwissDock	2011	Swiss Institute of Bioinformatics	Switzerland	http://www.swissdock.ch/ Accessed September the 10th 2019	Free for academic use	Online web Server
150.	VoteDock	2011	University of Warsaw	Poland	http://business2science.com/sysbio/Systems_Biology/Welcome.html/ Accessed September the 10th 2019	Academic	Mac OS X
151.	Rosetta FlexPepDock	2011	The Hebrew University	Israel	http://flexpepdock.furmanlab.cs.huji.ac.il/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web server online
152.	Pose & Rank	2011	University of California	USA	https://modbase.compbio.ucsf.edu/poseandrank/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web server online

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
153.	Pharmer/ ZINC Pharmer	2011	University of Pittsburgh	USA	http://smoothdock.cccb.pitt.edu/pharmer/ And https://sourceforge.net/projects/pharmer/ Accessed September the 10th 2019	Free	Web server online
154.	SHAFTS	2011	ECUST (East China University of Science and Technology)	China	http://lilab.ecust.edu.cn/chemmapper/help.html/ Accessed September the 10th 2019	Open resource	Web Server
155.	Open Babel	2011	University of Pittsburgh	USA	https://sourceforge.net/projects/openbabel/files/openbabel/2.4.1/OpenBabel-2.4.1-x86.exe/download/ Accessed September the 10th 2019	Free and open source software	Windows, macOS, Linux, Android
156.	Open3DALIGN	2011	University of Turin	Italy	http://open3dalign.sourceforge.net/? Home/ Accessed September the 10th 2019	Open source software	Windows, Linux, Intel Mac OS X, Solaris x86, FreeBSD
157.	pep:MMS:MIMIC	2011	CRS4-Bioinformatics Laboratory	Italy	http://mms.dsfarm.unipd.it/pepMMS/MIMIC/index.php/ Accessed September the 10th 2019	Free	online web server

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
158.	PaDEL-Descriptor	2011	National University of Singapore	Singapore	http://www.vapcsoft.com/dd/padeldescriptor/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows Vista /7
159.	AquaSAXS	2011	Institut Pasteur	France	http://lorentz.dynstr.pasteur.fr/suny/index.php?id0=aquasaxs#welcome/ Accessed September the 10th 2019	Open	----
160.	MDpocket	2011	Universitat de Barcelona	Spain	http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/fpocket/mdpocket_online.html AND https://omictools.com/mdpocket-tool/ Accessed September the 10th 2019	Free and open source	Command Line
161.	GPCR automodel	2012	INRA	France	http://genome.jouy.inra.fr/GPCRautomodel/cgi-bin/welcome.pl Accessed September the 10th 2019	Free for academic use	web server online
162.	FINDSITE-X	2012	Center For The Study of Systems Biology	USA	http://pwp.gatech.edu/cssb/new-human-gpcr-modeling-and-virtual-screening-database/ Accessed September the 10th 2019	Freely available to academic users	Web service

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
163.	GalaxyDock	2012	Seoul National University	South Korea	http://galaxy.seoklab.org/ Accessed September the 10th 2019	Freely	Linux, MAC OS X
164.	idTarget	2012	National Taiwan University	Taiwan	http://idtarget.rcas.sinica.edu.tw/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Web server online
165.	1-Click Docking Mcule	2012	Mcule, Inc.	United States	https://mcule.com/apps/1-click-docking/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online services
166.	SCIGRESS	2012	Fujitsu Limited	Poland	http://www.fqs.pl/en/chemistry/products/scigress	Free and commercial	Windows - 7, 8 and 10 - 64 bit, Linux - Ubuntu, Red Hat, Centos - 64 bit, Mac OS - OS X 10.9, OpenGL accelerated graphics hardware.

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
167.	COPICAT	2012	Keio University	Japan	https://www.dna.bio.keio.ac.jp/ Accessed September the 10th 2019	Freely	web service
168.	DecoyFinder	2012	Universitat Rovira i Virgili	Spain	http://urvnutrigenomica-ctns.github.io/DecoyFinder/ And https://github.com/URVnutrigenomica-CTNS/DecoyFinder/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows, Ubuntu 12.04, Linux
169.	Auto ClickChem	2012	University of California San Diego	USA	http://nbcrc-222.ucsd.edu/autoclickchem/download.php Accessed September the 10th 2019	Free	Online web service
170.	Anchor Query	2012	University of Pittsburgh, Pittsburgh	USA	http://anchorquery.cccb.pitt.edu/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online web service
171.	Vina MPI	2013	University of Tennessee	USA	http://www.virtualdocking.com/ Accessed September the 10th 2019	Free	Common Language Infrastructure, Java, MATLAB, OCaml, Python, R based

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
172.	FINDSITEcomb	2013	Center for the Study of Systems Biology, School of Biology, Georgia Institute of Technology	USA	http://pwp.gatech.edu/cssb/findsite-comb/ Accessed September the 10th 2019	Freely	Online web server
173.	Sirius	2013	Friedrich-Schiller-Universität Jena	Germany	http://www.sdsc.edu/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Windows, Linux, macOS
174.	rDock	2014	Vernalis Research and University of York	UK	http://rdock.sourceforge.net/ Accessed September the 10th 2019	Open source	All Linux
175.	MAPS	2014	Scienomics SARL	France	http://www.scienomics.com/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Graphical User Interfaces
176.	Q-Chem	2014	University of South Carolina	USA	http://www.q-chem.com/ Accessed September the 10th 2019	Free open source	Mac OS X, Windows, Linux.

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
177.	CABS-dock	2015	University of Warsaw	Poland	http://biocomp.chem.uw.edu.pl/CA BSDock/ Accessed September the 10th 2019	Freeware for academic use	Online web service
178.	FlexAID	2015	University of Sherbrooke	Canada	http://biophys.umontreal.ca/nrg/NRG/FlexAID.html	Open source	Unix/Linux, Mac OS, Windows
179.	DOLINA	2015	University of Basel	Switzerland	https://modeling.unibas.ch/ Accessed September the 10th 2019	Academic	---
180.	PyRx	2015	The Scripps Research Institute	USA	https://pyrx.sourceforge.io/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Windows, Linux and Mac OS X.
181.	Aggregator Advisor	2015	University of California	USA	http://advisor.bkslab.org/search/ Accessed September the 10th 2019	Free	Online web server

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
182.	MOLS 2.0	2016	University of Madras	India	https://mole.upol.cz/ Accessed September the 10th 2019	Open Source	Online web server
183.	ADMET Predictor	2016	Simulations Plus, Inc.	USA	https://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Unix/Linux Mac OS,, Window
184.	MOLGEN	2016	University of Bayreuth, Bayreuth,	Germany	http://molgen.de/online.html/ Accessed September the 10th 2019	Free	Windows 7+ and online web server
185.	MOE	2018	Chemical Computing Group	Canada	https://www.chemcomp.com/MOE-Molecular_Operating_Environment.htm/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Windows, Linux and Mac
186.	Tinker	2018	Washington University	USA	https://dasher.wustl.edu/tinker/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Windows, MAC OS X, Linux, Unix

No	Software Name	Tahun aktif	Nama organisasi	negara	Link/ web	lisensi	Sistem operator
187.	LigPrep	2018	Schrödinger, LLC	USA	https://www.schrodinger.com/ligprep/ Accessed September the 10th 2019	Commercial	Unix/Linux , Mac OS, Windows
188.	Pse-in-One	2015	Liu Lab, Harbin Institute Of Technology	China	http://bioinformatics.hitsz.edu.cn/Pse-in-One/ Accessed September the 10th 2019	Freeware	Windows, Linux, Unix, Mac OS
189.	ChemAxon	1998	Chem Axon	USA	https://chemaxon.com/ Accessed September the 10th 2019	Freeware for academic use	Windows, Linux, Mac OS

3.11 Kesimpulan

Perancangan obat dan pengembangan obat dengan menggunakan perangkat lunak komputasional kini digunakan secara rutin untuk menyelidiki struktur, dinamika, sifat permukaan, dan termodinamika sistem anorganik, biologis, dan polimerik. Alat perangkat lunak komputasional merupakan bagian penting dari panduan penemuan obat. Alat bioinformatika ini digunakan secara luas dalam desain obat rasional dan proses desain obat berbasis struktur. Desain obat berbasis struktur berarti kita menggunakan struktur tiga dimensi (protein, reseptor, enzim) untuk merancang obat baru (ligan) dengan bantuan perangkat lunak dengan memeriksa afinitas pengikatan reseptor-obat. Pengembangan topik ini bertujuan membantu memilih perangkat lunak komputasional untuk desain dan penemuan obat. Proses rancangan desain dan penemuan obat sangat penting dalam penemuan entitas farmasi baru. Untuk proses ini, banyak perangkat komputasional tersedia secara global, perangkat lunak (software) tersebut cepat, gratis, terbuka daring, berbayar, tinggal peneliti mana yang paling ampuh dan efisien.

DAFTAR PUSTAKA

- Arya, N. and Kaur, D.A. (2022) 'Molecular Docking: A Review Paper', *International Journal of Innovative Research in Engineering & Management*, 2(6), pp. 140–146. Available at: <https://doi.org/10.55524/ijirem.2022.9.1.25>.
- Baldi, A. (2010) 'Computational approaches for drug design and discovery: An overview', *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), pp. 99–105. Available at: <https://doi.org/10.4103/0975-8453.59519>.
- Bitencourt-Ferreira, G. and de Azevedo, W.F. (2019) *Docking with SwissDock, Methods in Molecular Biology*. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_12.
- Brogi, S. (2019) 'Computational approaches for drug discovery', *Molecules*, 24(17), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules24173061>.
- Ferreira, L.G. *et al.* (2015) *Molecular docking and structure-based drug design strategies*, *Molecules*. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Halperin, I. *et al.* (2002) 'Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions', *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 47(4), pp. 409–443. Available at: <https://doi.org/10.1002/prot.10115>.
- Kapetanovic, I.M. (2008) 'Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach', *Chemico-Biological Interactions*, 171(2), pp. 165–176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.12.006>.
- Khamis, M.A., Gomaa, W. and Ahmed, W.F. (2015) 'Machine learning in computational docking', *Artificial Intelligence in Medicine*, 63(3), pp. 135–152. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2015.02.002>.
- Leelananda, S.P. and Lindert, S. (2016) 'Computational methods in

- drug discovery', *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12, pp. 2694–2718. Available at: <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>.
- Lin, Xiaoqian, Li, X. and Lin, Xubo (2020) 'A review on applications of computational methods in drug screening and design', *Molecules*, 25(6), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>.
- Mukesh, B. and Rakesh, K. (2011) 'ISSN 2229-3566 Review Article MOLECULAR DOCKING : A REVIEW Bachwani Mukesh *, Kumar Rakesh', *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), pp. 1746–1751.
- Ou-Yang, S.S. *et al.* (2012) 'Computational drug discovery', *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(9), pp. 1131–1140. Available at: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.109>.
- Pinzi, L. and Rastelli, G. (2019) 'Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
- de Ruyck, J. *et al.* (2016) 'Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel', *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 9(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>.
- Sliwoski, G.R., Meiler, J. and Lowe, E.W. (2014) 'Computational Methods in Drug Discovery Prediction of protein structure and ensembles from limited experimental data View project Antibody modeling, Antibody design and Antigen-Antibody interactions View project', *Computational Methods in Drug Discovery*, 66(1), pp. 334–95.
- Stouten, P.F.W. and Kroemer, R.T. (2006) 'Docking and scoring', *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 4(20), pp. 255–279. Available at: <https://doi.org/10.1016/b0-08-045044-x/00253-4>.
- Zhang, Y. *et al.* (2022) 'Application of Computational Biology and

Artificial Intelligence in Drug Design', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms232113568>.

BAB 4

SIMULASI MOLEKULER DALAM FARMASI

Oleh Ihsanul Arief

4.1 Pendahuluan

Simulasi molekuler telah menjadi alat yang semakin penting dalam penelitian dan pengembangan farmasi selama beberapa dekade terakhir. Teknik komputasi ini memungkinkan para ilmuwan untuk mengamati, memprediksi, dan menganalisis perilaku molekul obat serta interaksinya dengan target biologis pada tingkat atomik, yang seringkali sulit atau bahkan tidak mungkin diamati melalui eksperimen laboratorium konvensional (De Vivo *et al.*, 2016). Dalam era kemajuan teknologi komputasi yang pesat, simulasi molekuler telah berkembang dari perhitungan sederhana menjadi pendekatan yang sangat canggih yang mampu memodelkan sistem biologis kompleks dengan tingkat akurasi yang mengagumkan.

Simulasi molekuler memanfaatkan prinsip-prinsip fisika, kimia, dan biologi komputasi untuk memodelkan struktur, dinamika, dan interaksi molekul secara virtual (Hollingsworth and Dror, 2018). Metode ini memungkinkan visualisasi dan analisis dinamika molekuler, konformasi protein, interaksi ligan-protein, dan berbagai aspek penting lainnya yang berperan dalam pengembangan obat. Dengan mengintegrasikan simulasi molekuler ke dalam proses penemuan dan pengembangan obat, waktu dan biaya yang diperlukan dapat dikurangi secara signifikan, karena memungkinkan skrining *in silico* dari ribuan

senyawa potensial sebelum pengujian eksperimental dilakukan (Sliwoski, Meiler and Lowe, 2014).

Beberapa teknik utama dalam simulasi molekuler yang diaplikasikan dalam bidang farmasi meliputi dinamika molekuler (*molecular dynamics*), penambatan molekuler (*molecular docking*), simulasi Monte Carlo, serta perhitungan mekanika kuantum/mekanika molekuler (QM/MM) (Durrant and McCammon, 2011). Masing-masing teknik ini memiliki kelebihan dan batasan tersendiri, serta dapat digunakan secara komplementer untuk mendapatkan pemahaman yang komprehensif tentang sistem yang diteliti. Kemajuan dalam algoritma komputasi, pengembangan medan gaya (*force field*) yang lebih akurat, serta peningkatan kapasitas komputasi telah membuka jalan bagi simulasi yang lebih realistis, yang mencakup sistem yang lebih besar dengan skala waktu yang lebih panjang (Shaw *et al.*, 2014).

Dalam industri farmasi, simulasi molekuler telah diaplikasikan dalam berbagai tahap pengembangan obat, mulai dari identifikasi target dan validasi, penemuan dan optimasi senyawa utama (*lead compound*), hingga prediksi sifat ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) (Śledź and Caflisch, 2018). Pendekatan berbasis struktur seperti desain obat berbantuan komputer (*computer-aided drug design/CADD*) telah menghasilkan banyak obat yang berhasil memasuki uji klinis dan bahkan telah dipasarkan (Hughes *et al.*, 2011).

Meskipun simulasi molekuler menawarkan banyak keuntungan, teknik ini juga menghadapi beberapa tantangan seperti kebutuhan akan sumber daya komputasi yang besar, batasan dalam akurasi medan gaya, dan kesulitan dalam mensimulasikan proses yang terjadi pada skala waktu yang panjang (Wang, Ribeiro and Tiwary, 2020). Namun, dengan kemajuan teknologi komputasi seperti komputasi awan, komputasi paralel, dan pengembangan perangkat keras khusus,

banyak dari batasan ini dapat diatasi, sehingga membuka peluang lebih luas bagi aplikasi simulasi molekuler dalam pengembangan obat di masa depan (Borhani and Shaw, 2012).

Secara keseluruhan, simulasi molekuler telah mengubah lanskap penelitian farmasi dengan memberikan wawasan mekanistik yang mendalam tentang interaksi obat-target pada tingkat atomik, memungkinkan desain obat yang lebih rasional, dan pada akhirnya berpotensi mempercepat penemuan obat baru dengan efektivitas yang lebih tinggi dan efek samping yang lebih rendah (Śledź and Caflisch, 2018).

4.2 Perhitungan Mekanika Kuantum dan Mekanika Molekuler dalam Farmasi

Perhitungan mekanika kuantum dan mekanika molekuler merupakan dua pendekatan fundamental dalam simulasi komputasi yang telah memberikan kontribusi signifikan terhadap kemajuan ilmu farmasi. Kedua metode ini menyediakan landasan teoretis dan komputasional untuk memahami struktur, interaksi, dan sifat-sifat molekuler pada tingkat yang tidak dapat dijangkau oleh teknik eksperimental konvensional (Gleeson and Gleeson, 2009). Dalam era pengembangan obat modern, pendekatan komputasional ini telah menjadi alat yang tidak terpisahkan dalam proses penemuan dan pengembangan molekul obat baru.

4.2.1 Prinsip Fundamental Mekanika Kuantum

Mekanika kuantum adalah cabang fisika yang menjelaskan sifat dan perilaku materi pada skala atom dan subatom. Berbeda dengan mekanika klasik, mekanika kuantum menggambarkan energi, momentum, dan interaksi partikel menggunakan fungsi gelombang dan probabilitas, bukan determinisme klasik (Atkins and Friedman, 2011). Landasan mekanika kuantum didasarkan pada persamaan Schrödinger:

$$H\Psi = E\Psi$$

Di mana H adalah operator Hamiltonian, Ψ adalah fungsi gelombang, dan E adalah energi sistem (Lewars, 2011). Persamaan ini memungkinkan perhitungan distribusi elektron dalam suatu molekul, yang sangat penting untuk memahami reaktivitas kimia, ikatan, dan interaksi molekuler.

4.2.2 Metode Perhitungan Mekanika Kuantum

Pada bidang farmasi, beberapa metode perhitungan mekanika kuantum yang umum digunakan meliputi:

1. ***Ab initio***: Metode perhitungan langsung dari prinsip-prinsip fundamental fisika tanpa parameter eksperimental. Hartree-Fock (HF) adalah pendekatan *ab initio* paling dasar, yang telah mengalami berbagai pengembangan seperti *post-HF methods* termasuk Møller-Plesset *perturbation theory* (MP2, MP3, MP4) dan *Coupled Cluster* (CC) (Cramer, 2013).
2. **Semi-empiris**: Metode ini menyederhanakan perhitungan dengan menggunakan parameter yang diperoleh dari data eksperimental untuk menggantikan perhitungan yang kompleks. Contohnya termasuk AM1, PM3, dan PM6 yang sering digunakan untuk molekul obat besar (Stewart, 2007).
3. **Density Functional Theory (DFT)**: Metode ini fokus pada perhitungan densitas elektron daripada fungsi gelombang, memungkinkan perhitungan pada sistem yang lebih besar dengan akurasi yang baik dan kebutuhan komputasi yang lebih rendah dibandingkan metode *ab initio*. Fungsi turunan seperti B3LYP, PBE, dan M06 banyak digunakan dalam studi farmasi (Cohen, Mori-Sánchez and Yang, 2012).

4.2.3 Prinsip Fundamental Mekanika Molekuler

Mekanika molekuler menggunakan prinsip-prinsip mekanika klasik untuk memodelkan struktur molekuler. Metode ini menggambarkan molekul sebagai kumpulan atom yang terhubung oleh ikatan yang dianggap sebagai pegas dengan panjang kesetimbangan tertentu (Schlick, 2010). Energi potensial total dalam mekanika molekuler dihitung sebagai jumlah dari kontribusi berbagai interaksi:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{ikatan}} + E_{\text{sudut}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{elektrostatik}} + E_{\text{van der Waals}}$$

Pada perhitungan mekanika molekuler, diperlukan data medan gaya. Medan gaya adalah seperangkat fungsi dan parameter yang digunakan untuk menghitung energi potensial sistem molekuler. Beberapa medan gaya yang umum digunakan dalam farmasi meliputi:

1. **AMBER (*Assisted Model Building with Energy Refinement*)**: Dioptimalkan untuk protein dan asam nukleat, sering digunakan dalam simulasi sistem biomolekuler (Case *et al.*, 2005).
2. **CHARMM (*Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics*)**: Dirancang untuk simulasi biomolekul besar seperti protein dan membran lipid (Brooks *et al.*, 2009).
3. **GROMOS (*Groningen Molecular Simulation*)**: Fokus pada interaksi non-bonded dan banyak digunakan untuk simulasi protein dalam larutan (Oostenbrink *et al.*, 2004).
4. **OPLS (*Optimized Potentials for Liquid Simulations*)**: Dikembangkan untuk simulasi cairan organik dan protein (Jorgensen, Maxwell and Tirado-Rives, 1996).
5. **MMFF (*Merck Molecular Force Field*)**: Dirancang khusus untuk aplikasi farmasi dan sifai kimia obat (Halgren, 1996).

4.2.4 Metode Hibrid Mekanika Kuantum dan Mekanika Molekuler

Pendekatan mekanika kuantum/mekanika molekuler (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics, QM/MM) mengkombinasikan keakuratan perhitungan mekanika kuantum dengan efisiensi komputasional mekanika molekuler (Senn and Thiel, 2009). Dalam metode ini, bagian sistem yang kritis (misalnya situs aktif enzim atau area interaksi ligan-protein) dimodelkan menggunakan mekanika kuantum, sementara bagian lain dari sistem yang lebih besar dimodelkan dengan mekanika molekuler. Pendekatan ini memungkinkan simulasi sistem biomolekuler kompleks dengan akurasi tinggi pada bagian yang relevan, sekaligus menjaga efisiensi komputasional (Van Der Kamp and Mulholland, 2013).

4.2.5 Penggunaan dalam Farmasi

Berikut adalah beberapa contoh penggunaan perhitungan mekanika kuantum dan mekanika molekuler dalam farmasi :

1. Desain obat berbasis struktur

Perhitungan mekanika kuantum digunakan untuk memprediksi sifat elektronik molekul obat, termasuk distribusi muatan, momen dipol, polarisabilitas, dan orbital molekuler, yang semuanya penting dalam memahami interaksi obat-reseptor (Mortier *et al.*, 2015). Perhitungan DFT membantu dalam optimasi struktur kandidat obat dan memprediksi stabilitas konformasi yang berbeda.

2. Virtual screening dan molecular docking

Metode mekanika molekuler memungkinkan skrining cepat dari *library* senyawa untuk mengidentifikasi kandidat potensial yang dapat berikatan dengan target protein (Kitchen *et al.*, 2004). Algoritma docking seperti AutoDock, GOLD, dan Glide menggunakan fungsi skoring

berbasis fisika yang diturunkan dari perhitungan mekanika molekuler untuk mengevaluasi afinitas pengikatan.

3. Dinamika molekul

Simulasi dinamika molekul menggunakan medan gaya mekanika molekuler untuk mensimulasikan pergerakan atom dan molekul selama periode waktu tertentu, memungkinkan pemahaman tentang fleksibilitas protein, perubahan konformasi, dan interaksi dinamis ligan-protein (De Vivo *et al.*, 2016). Perangkat lunak seperti AMBER, GROMACS, dan NAMD banyak digunakan untuk simulasi dinamika molekul dalam penelitian farmasi.

4. Prediksi sifat ADMET

Kombinasi metode mekanika kuantum dan molekuler digunakan untuk memprediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari kandidat obat (Ferreira *et al.*, 2015; Arief and Hairunnisa, 2022). Perhitungan seperti energi hidrasi, koefisien partisi oktanol-air ($\log P$), pKa, dan permeabilitas membran dapat diprediksi menggunakan metode komputasional ini.

5. Studi mekanisme reaksi enzim

Metode QM/MM sangat berguna dalam mempelajari mekanisme reaksi enzimatik yang melibatkan pemutusan dan pembentukan ikatan. Pendekatan ini memungkinkan pemahaman detail tentang jalur reaksi, keadaan transisi, dan energi aktivasi, yang penting untuk desain inhibitor enzim (Lonsdale, Harvey and Mulholland, 2012).

6. Farmakofor dan QSAR

Perhitungan mekanika kuantum menyediakan deskriptor molekuler untuk pengembangan model hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (QSAR) dan generasi model

farmakofor yang dapat digunakan untuk desain obat dan optimasi senyawa utama (Cherkasov *et al.*, 2014).

4.3 Penambatan Molekul dalam Farmasi

Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah salah satu metode komputasi paling penting dalam desain obat berbasis struktur (*structure-based drug design*) yang memungkinkan prediksi orientasi dan afinitas pengikatan antara molekul kecil (ligan) dengan makromolekul target (reseptor), umumnya protein. Metode ini menjadi alat yang sangat berharga dalam proses penemuan dan pengembangan obat karena dapat memprediksi interaksi molekuler dengan cepat dan hemat biaya dibandingkan dengan eksperimen laboratorium konvensional (Ferreira *et al.*, 2015). Kemampuan metode ini untuk mensimulasikan dan memprediksi interaksi obat-target pada tingkat atomik telah membuatnya menjadi komponen inti dari pendekatan penemuan obat modern.

Penambatan molekul didasarkan pada prinsip "*lock and key*" yang pertama kali diusulkan oleh Emil Fischer pada tahun 1894, yang menggambarkan interaksi enzim-substrat (Fischer, 1894). Konsep ini kemudian berkembang menjadi model "*induced fit*" yang mengakui fleksibilitas protein dan ligan selama proses pengikatan (Koshland Jr, 1958). Tujuan utama penambatan molekul adalah untuk memprediksi:

1. **Pose pengikatan:** Orientasi dan konformasi optimal ligan di situs pengikatan reseptor
2. **Afinitas pengikatan:** Kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor, yang biasanya dinyatakan sebagai energi bebas pengikatan (ΔG)

Proses penambatan molekul melibatkan dua komponen utama:

1. **Algoritma pencarian:** Mengeksplorasi ruang konformasi ligan dan kemungkinan orientasi pengikatan
2. **Fungsi skoring:** Mengevaluasi kualitas interaksi ligan-reseptor untuk setiap pose yang dihasilkan (Kitchen *et al.*, 2004)

4.3.1 Algoritma Pencarian

Beberapa algoritma pencarian yang umum digunakan dalam penambatan molekul meliputi :

1. **Metode berbasis kisi (*grid-based methods*):** Reseptor direpresentasikan sebagai grid tiga dimensi, dan energi interaksi dihitung pada setiap titik grid (Goodford, 1985).
2. **Algoritma genetika:** Menggunakan prinsip evolusi biologis (seleksi, mutasi, rekombinasi) untuk mencari pose pengikatan optimal. AutoDock adalah contoh program yang menggunakan pendekatan ini (Morris *et al.*, 1998).
3. **Metode Monte Carlo:** Menggunakan pendekatan probabilistik untuk menghasilkan dan mengevaluasi pose pengikatan potensial secara acak (Metropolis *et al.*, 1953).
4. **Algoritma berbasis fragmen:** Memecah ligan menjadi fragmen, menempatkan fragmen-fragmen tersebut di situs pengikatan, kemudian menggabungkannya kembali (Rarey *et al.*, 1996).
5. **Komplementaritas bentuk permukaan:** Fokus pada kecocokan geometris antara permukaan ligan dan reseptor (Kuntz *et al.*, 1982).

4.3.2 Fungsi Skoring

Fungsi skoring mengevaluasi kualitas pose hasil penambatan dengan memperkirakan energi bebas pengikatan. Fungsi skoring dapat dikategorikan menjadi tiga jenis utama:

1. **Berbasis fisika (*force-field based*)**: Menggunakan medan gaya mekanika molekuler untuk menghitung kontribusi energi dari berbagai interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, interaksi van der Waals, dan energi solvasi (Huang and Zou, 2010)
2. **Berbasis empiris**: Menggunakan parameter yang diturunkan dari data eksperimental untuk memperkirakan energi bebas pengikatan. Parameter ini biasanya dikalibrasi terhadap data pengikatan yang diukur secara eksperimental (Böhm, 1994).
3. **Berbasis pengetahuan (*knowledge-based*)**: Menggunakan frekuensi interaksi atom yang diamati dalam struktur kristal protein-ligan untuk mendapatkan potensi statistik yang menggambarkan kemungkinan interaksi yang menguntungkan (Muegge and Martin, 1999).
4. **Fungsi skoring konsensus**: Mengkombinasikan beberapa fungsi skoring untuk meningkatkan akurasi prediksi dengan mengambil kelebihan dari masing-masing pendekatan (Charifson *et al.*, 1999).

4.3.3 Jenis-jenis Penambatan Molekul

Berdasarkan fleksibilitas molekul yang terlibat, penambatan molekul dapat diklasifikasikan menjadi :

1. ***Rigid docking***: Baik reseptor maupun ligan diperlakukan sebagai struktur kaku. Pendekatan ini efisien secara komputasional tetapi kurang realistis (Shoichet, Kuntz and Bodian, 1992).
2. ***Semi-flexible docking***: Biasanya reseptor diperlakukan sebagai struktur kaku sementara ligan diperbolehkan fleksibel, dan merupakan pendekatan yang paling umum digunakan (Jones *et al.*, 1997).

3. **Flexible docking:** Baik reseptor maupun ligan diperlakukan sebagai struktur fleksibel, yang paling realistis tetapi juga paling menantang secara komputasional (Kokh *et al.*, 2013).
4. **Ensemble docking:** Menggunakan beberapa konformasi reseptor untuk mengatasi keterbatasan docking fleksibel penuh (Amaro, Baron and McCammon, 2008).

4.3.4 Perangkat Lunak Penambatan Molekul

Berbagai program penambatan molekul telah dikembangkan dengan kelebihan dan keterbatasan masing-masing. Beberapa perangkat lunak penambatan molekul yang umum digunakan dalam farmasi ditampilkan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Perangkat Lunak dalam Penambatan Molekul

Nama Perangkat Lunak	Deskripsi	Referensi
AutoDock / AutoDock Vina	Program <i>open-source</i> yang menggunakan algoritma genetika Lamarckian untuk eksplorasi konformasi dan fungsi skoring berbasis fisika.	(Trott and Olson, 2010)
GOLD (<i>Genetic Optimization for Ligand Docking</i>)	Menggunakan algoritma genetika dengan berbagai opsi fungsi skoring (GoldScore, ChemScore, ASP)	(Jones <i>et al.</i> , 1997).
Glide (<i>Grid-based Ligand Docking with Energetics</i>)	Menggunakan pendekatan berbasis grid dengan pencarian hierarkis dan fungsi skoring XP (<i>extra</i>	(Friesner <i>et al.</i> , 2004)

Nama Perangkat Lunak	Deskripsi	Referensi
	<i>precision</i>) untuk prediksi yang lebih akurat	
DOCK	Salah satu program docking tertua yang menggunakan pendekatan komplementaritas bentuk geometris	(Allen <i>et al.</i> , 2015)
FlexX	Menggunakan algoritma berbasis fragmen untuk penambatan ligan fleksibel	(Rarey <i>et al.</i> , 1996)
MOE (<i>Molecular Operating Environment</i>)	Platform terintegrasi yang mencakup berbagai alat termasuk modul penambatan	(Vilar, Cozza and Moro, 2008).
FRED (<i>Fast Rigid Exhaustive Docking</i>)	Menggunakan algoritma pencarian exhaustive dengan pendekatan <i>rigid docking</i> yang cepat	(McGann, 2011).

4.3.5 Penggunaan Penambatan Molekul dalam Farmasi

Penambatan molekul memiliki berbagai aplikasi penting dalam pengembangan obat dan penelitian farmasi:

1. *Virtual Screening*

Virtual screening menggunakan molecular docking untuk skrining perpustakaan senyawa virtual yang besar untuk mengidentifikasi hit potensial terhadap target tertentu. Ada dua pendekatan utama dalam *virtual screening*:

- a. **Virtual screening berbasis struktur (SBVS):** Menggunakan struktur target yang diketahui untuk skrining senyawa (Lyne, 2002).
- b. **Virtual screening berbasis ligan (LBVS):** Menggunakan informasi dari ligan yang diketahui aktif untuk mengidentifikasi molekul serupa (Geppert, Vogt and Bajorath, 2010).

Virtual screening dapat secara signifikan mengurangi jumlah senyawa yang perlu diuji secara eksperimental, menghemat waktu dan sumber daya dalam proses penemuan obat (Lavecchia and Giovanni, 2013).

2. Optimasi Lead Compound

Setelah senyawa hit teridentifikasi, penambatan molekul dapat digunakan untuk memandu optimasi struktur dengan memprediksi bagaimana modifikasi kimia akan memengaruhi pengikatan ke target. Analisis interaksi ligan-reseptor yang rinci membantu para ilmuwan mengidentifikasi bagian mana dari molekul yang dapat dimodifikasi untuk meningkatkan afinitas, selektivitas, dan sifat farmakokinetik (Kumar and Zhang, 2018).

3. Repositioning Obat (Drug Repurposing)

Penambatan molekul dapat membantu mengidentifikasi penggunaan baru untuk obat yang sudah ada dengan memprediksi interaksi mereka dengan target yang berbeda dari indikasi aslinya. Pendekatan ini dapat secara signifikan mempercepat pengembangan terapi baru karena obat-obat ini sudah memiliki profil keamanan yang diketahui (Pushpakom *et al.*, 2019).

4. Studi Mekanisme Aksi

Penambatan molekul dapat memberikan wawasan tentang bagaimana obat berinteraksi dengan targetnya pada tingkat molekuler, membantu mengungkap mekanisme aksi dan

memfasilitasi desain obat secara rasional (Sliwoski *et al.*, 2014).

5. **Desain Multi-Target Drugs**

Dengan melakukan penambatan terhadap beberapa target, peneliti dapat mengembangkan molekul yang secara selektif berinteraksi dengan beberapa target yang relevan secara terapeutik. Pendekatan ini penting untuk penyakit kompleks seperti kanker dan gangguan neurodegeneratif yang melibatkan beberapa jalur (Ramsay *et al.*, 2018).

6. **Penentuan Selektivitas**

Penambatan molekul dapat membantu mengevaluasi selektivitas kandidat obat dengan membandingkan pengikatan ke target yang diinginkan versus off-target yang tidak diinginkan, yang penting untuk meminimalkan efek samping (De Vivo *et al.*, 2016).

7. **Integrasi dengan Teknik Lain**

Penambatan molekul sering diintegrasikan dengan metode komputasi lain seperti dinamika molekuler, perhitungan energi bebas, prediksi ADMET dan QSAR untuk analisis yang lebih komprehensif dan prediksi yang lebih akurat (Arief and Kurnianto, 2022; Arief *et al.*, 2024).

4.3.6 Keberhasilan Penambatan Molekul

Penambatan molekul telah berkontribusi pada pengembangan beberapa obat yang berhasil mencapai pasar, termasuk:

1. **Inhibitor Neuraminidase:** Zanamivir (Relenza) dan oseltamivir (Tamiflu) untuk pengobatan influenza dikembangkan dengan bantuan teknik berbasis struktur termasuk penambatan molekul (Von Itzstein *et al.*, 1993).
2. **Inhibitor HIV Protease:** Saquinavir, yang merupakan inhibitor protease HIV pertama yang disetujui, dirancang

menggunakan pendekatan berbasis struktur (Roberts *et al.*, 1990).

3. **Inhibitor Tirosin Kinase:** Imatinib (Gleevec) untuk pengobatan leukemia myeloid kronis dikembangkan dengan bantuan teknik berbasis struktur (Druker *et al.*, 1996).
4. **Inhibitor Renin:** Aliskiren untuk hipertensi dikembangkan menggunakan strategi desain berbasis struktur (Wood *et al.*, 2003).
5. **Antagonis CCR5:** Maraviroc, inhibitor masuknya HIV, dikembangkan dengan bantuan pemodelan homologi dan penambatan molekul (Dorr *et al.*, 2005).

4.4 Simulasi Dinamika Molekul dalam Farmasi

Simulasi dinamika molekul (*molecular dynamics*, MD) adalah metode simulasi komputasi yang mempelajari pergerakan fisik atom dan molekul melalui interaksinya selama jangka waktu tertentu. Sistem ini mengikuti hukum mekanika klasik, khususnya hukum gerak Newton kedua ($F = ma$) untuk menghasilkan trajektori yang menggambarkan bagaimana posisi dan kecepatan partikel dalam sistem berubah dari waktu ke waktu (Hollingsworth and Dror, 2018).

4.4.1 Konsep Dasar Dinamika Molekul

1. Medan gaya

Medan gaya merupakan fungsi matematika dan seperangkat parameter yang menggambarkan energi potensial suatu sistem molekuler. Force field menentukan bagaimana atom-atom dalam sistem berinteraksi satu sama lain, yang pada gilirannya menentukan gaya yang bekerja pada setiap atom (Vanommeslaeghe *et al.*, 2010).

Komponen umum dalam medan gaya meliputi

- a. Ikatan kovalen: Menggambarkan interaksi antara atom-atom yang berikatan langsung

- 1) Regangan ikatan: Energi yang timbul dari peregangan atau kompresi panjang ikatan antar atom ($V = k(r - r_0)^2$)
 - 2) Deformasi sudut: Energi akibat perubahan sudut ikatan dari nilai idealnya ($V = k(\theta - \theta_0)^2$)
 - 3) Rotasi torsional: Energi yang terkait dengan rotasi sekitar ikatan tunggal ($V = \sum k_\phi [1 + \cos(n_\phi - \delta)]$)
 - 4) *Improper torsion*: Mempertahankan atom tetap pada bidang tertentu
- b. Interaksi non-kovalen: Menggambarkan interaksi antara atom-atom yang tidak berikatan secara langsung
- 1) Interaksi elektrostatik (Coulomb): Gaya antara partikel bermuatan ($V = q_1 q_2 / 4\pi\epsilon_0 r$)
 - 2) Interaksi van der Waals (Lennard-Jones): Interaksi tarik-menarik pada jarak menengah dan tolak-menolak pada jarak pendek ($V = 4\epsilon[(\sigma/r)^{12} - (\sigma/r)^6]$)

Medan gaya yang umum digunakan dalam simulasi biomolekul termasuk AMBER, CHARMM, GROMOS, MMFF dan OPLS yang sudah dijelaskan di bagian 5.2.3.

2. Integrasi persamaan gerak

Di dalam simulasi MD, persamaan gerak Newton diintegrasikan secara numerik untuk menghitung posisi dan kecepatan atom dari waktu ke waktu. Beberapa algoritma integrasi yang umum digunakan antara lain:

- a. Algoritma Verlet: Menghitung posisi pada langkah waktu $t + \Delta t$ berdasarkan posisi pada waktu t dan $t - \Delta t$, tanpa menggunakan kecepatan secara eksplisit (Verlet, 1967).
- b. *Velocity Verlet*: Versi yang dimodifikasi dari algoritma Verlet yang menghitung posisi dan kecepatan pada

saat yang sama, meningkatkan akurasi numerik (Swope *et al.*, 1982).

- c. *Leap-frog*: Menghitung kecepatan pada waktu $t+\Delta t/2$ dan menggunakannya untuk memperbarui posisi pada $t+\Delta t$. Algoritma ini memiliki stabilitas numerik yang lebih baik untuk integrasi dengan langkah waktu yang lebih besar (Hockney, Goel and Eastwood, 1974).
- d. *Multiple Time Step*: Metode yang menggunakan langkah waktu berbeda untuk gaya yang bervariasi dengan kecepatan berbeda, meningkatkan efisiensi komputasi (Tuckerman, Berne and Martyna, 1992).

3. Ensambel termodinamika

Simulasi MD dapat dilakukan dalam berbagai ensambel termodinamika, yang memengaruhi batasan dan perilaku sistem:

- a. Mikrokanonikal (NVE): Jumlah partikel (N), volume (V), dan energi total (E) dipertahankan konstan. Sistem terisolasi sempurna dari lingkungan (Allen and Tildesley, 2017).
- b. Kanonikal (NVT): Jumlah partikel (N), volume (V), dan suhu (T) dipertahankan konstan. Untuk mempertahankan suhu, termostat seperti Nosé-Hoover atau Berendsen digunakan (Berendsen *et al.*, 1984; Nosé, 1984).
- c. Isotermal-isobarik (NPT): Jumlah partikel (N), tekanan (P), dan suhu (T) dipertahankan konstan. Barostat seperti Parrinello-Rahman atau Berendsen digunakan bersama dengan termostat untuk mengendalikan tekanan (Parrinello and Rahman, 1981).
- d. Grand Canonical (μ VT): Potensial kimia (μ), volume (V), dan suhu (T) dipertahankan konstan.

Memungkinkan pertukaran partikel dengan reservoir (Frenkel and Smit, 2002).

4. Kondisi batas (*boundary condition*)

Kondisi batas menentukan bagaimana sistem berperilaku di tepi ruang simulasi dengan beberapa pendekatan:

- a. *Periodic Boundary Conditions* (PBC): Teknik yang mereplikasi sistem dalam semua arah dimensi, menciptakan sistem yang secara efektif tidak memiliki batas. Partikel yang keluar dari satu sisi kotak simulasi masuk kembali dari sisi yang berlawanan. PBC memungkinkan simulasi sistem yang lebih kecil sementara masih meminimalkan efek permukaan (Darden, York and Pedersen, 1993).
- b. *Non-Periodic Boundary Conditions*: Digunakan untuk simulasi sistem terisolasi atau dengan antarmuka. Dapat berupa dinding keras atau potensial penyerap (Eastman and Pande, 2010).

5. Solvasi dan model air

Solvatsi menggambarkan interaksi pelarut dengan molekul terlarut dan terdapat dua model yang umum digunakan:

- a. Model solvasi eksplisit: Melibatkan penambahan molekul pelarut yang sebenarnya (biasanya air) ke dalam sistem. Model air eksplisit umum termasuk TIP3P, SPC/E, dan TIP4P. Komputasi lebih intensif tetapi lebih akurat (Mark and Nilsson, 2001).
- b. Model solvasi implisit: Mengganti molekul pelarut dengan kontinum dielektrik. Pendekatan seperti Poisson-Boltzmann atau Generalized Born dapat digunakan. Komputasi lebih efisien tetapi kurang akurat untuk beberapa fenomena (Onufriev, Bashford and Case, 2004).

6. Analisis Trajektori

Posisi atom dalam ruang yang disebut trajektori, dapat dianalisis lebih lanjut untuk menentukan kestabilan interaksi antara senyawa (ligan) dengan protein target selama simulasi MD. Terdapat beberapa analisis yang umum dilakukan:

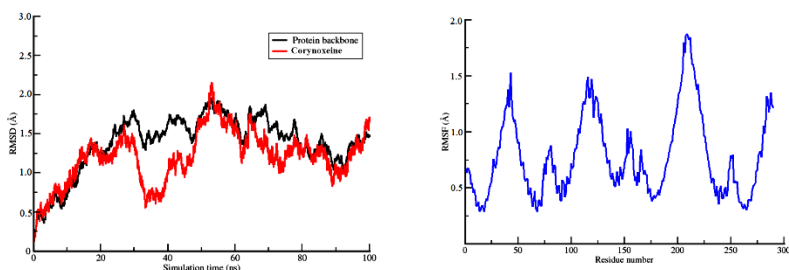
1. *Root-mean squared of deviation* (RMSD)

Nilai RMSD adalah ukuran rata-rata pergeseran posisi atom (biasanya atom C α pada protein) dari struktur referensi (misalnya struktur awal) selama simulasi. Kajian ini digunakan untuk menilai stabilitas struktur selama simulasi. Nilai RMSD yang konvergen menunjukkan bahwa sistem telah mencapai keadaan stabil (Hollingsworth and Dror, 2018).

2. *Root-mean squared of fluctuation* (RMSF)

Nilai RMSF menunjukkan fluktuasi rata-rata posisi setiap atom (biasanya C α) terhadap posisi rata-ratanya sepanjang simulasi. Data ini digunakan untuk menilai fleksibilitas lokal dari residu atau segmen molekul. Nilai RMSF tinggi menunjukkan daerah yang lebih fleksibel (misalnya *loop*), sedangkan nilai rendah menunjukkan bagian yang rigid (misalnya heliks atau lembar beta) (Karplus and McCammon, 2002).

Pada Gambar 4.1 ditunjukkan contoh diagram RMSD dan RMSF yang menggambarkan kestabilan kompleks protein-ligan yang dikaji.



Gambar 4.1. Contoh diagram RMSD (kiri) dan RMSF (kanan) dari kompleks protein-ligan hasil simulasi MD
(Sumber: Arief *et al.*, 2024)

4.4.2 Penggunaan Dinamika Molekul dalam Farmasi

1. Penelusuran dan Desain Obat

Simulasi MD dapat digunakan untuk menjelaskan selektivitas inhibitor kinase terhadap target tertentu menunjukkan bahwa dinamika domain protein memainkan peran kunci dalam selektivitas, membantu dalam desain inhibitor yang lebih spesifik (Shaw *et al.*, 2010). Selain itu, metode MD yang dipercepat telah digunakan untuk mengkarakterisasi pengikatan fragmen ke situs alosterik pada kinase, memungkinkan identifikasi *starting point* baru untuk desain obat (Buch, Giorgino and De Fabritiis, 2011).

2. Pemahaman Mekanisme Protein

Simulasi MD skala panjang pada reseptor GPCR mengungkapkan jalur pengaktifan dan inaktivasi yang terperinci, memberikan target baru untuk modulator alosterik (Dror *et al.*, 2011). Simulasi MD juga dapat mengidentifikasi jalur masuk dan keluar yang tersembunyi dalam sitokrom P450, enzim penting dalam metabolisme obat, memberikan wawasan baru untuk

prediksi metabolisme (Cojocaru, J. Winn and C. Wade, 2012).

3. Formulasi Farmasi

Simulasi MD digunakan untuk mempelajari stabilitas *amorphous solid dispersions* (ASD), menunjukkan bagaimana polimer dapat menghambat kristalisasi API dan meningkatkan kelarutan (Xiang and Anderson, 2014). Peneliti lain meneliti simulasi MD terhadap liposom dan membantu mengoptimalkan komposisi lipid untuk meningkatkan enkapsulasi obat dan profil pelepasan yang terkontrol untuk agen kemoterapi (Ramezanpour *et al.*, 2016).

4. Prediksi ADMET

Simulasi MD untuk difusi obat melintasi bilayer lipid telah digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas oral senyawa kandidat obat, membantu mengoptimalkan properti farmakokinetik (Lee *et al.*, 2016). Simulasi MD digunakan juga untuk mempelajari interaksi obat dengan saluran hERG, yang terkait dengan kardiotoxicitas, membantu dalam mengidentifikasi fitur struktural yang meningkatkan risiko (Durdagi, Duff and Noskov, 2011).

5. Kajian Interaksi Biomolekul

Simulasi MD telah digunakan untuk mengungkap mekanisme pengikatan protein-protein dalam kompleks antigen-antibodi, membantu dalam pengembangan zat aktif biologis dan vaksin (Chong, Saglam and Zuckerman, 2017). Simulasi MD juga mampu menunjukkan jalur agregasi amiloid- β dalam penyakit Alzheimer, mengidentifikasi intermediate oligomer yang dapat menjadi target untuk intervensi terapeutik (Nguyen *et al.*, 2021).

4.5 Kesimpulan

Simulasi molekuler telah menjadi alat krusial dalam bidang farmasi modern, yang memungkinkan eksplorasi dan pemahaman mendalam terhadap interaksi molekul obat dengan target biologis pada tingkat atomik. Teknik ini memanfaatkan prinsip fisika, kimia, dan biologi komputasi untuk memodelkan dan menganalisis struktur, dinamika, dan reaktivitas molekul obat. Berbagai metode seperti *molecular docking*, *molecular dynamics*, *mechanics quantum/molecular mechanics* (QM/MM), dan *density functional theory* (DFT) telah diintegrasikan dalam proses penemuan dan pengembangan obat. Perhitungan mekanika kuantum memberikan wawasan elektronik dan struktur orbital molekul, yang penting dalam prediksi reaktivitas dan interaksi ligan-target. Sementara itu, mekanika molekuler memberikan efisiensi dalam memodelkan sistem besar dengan pendekatan klasik.

Penambatan molekul (*molecular docking*) memungkinkan prediksi afinitas dan orientasi ligan dalam situs pengikatan target, yang mendasari proses skrining awal, optimasi senyawa utama, reposisi obat, hingga desain obat multi-target. Simulasi dinamika molekul menyediakan informasi rinci tentang fleksibilitas dan kestabilan sistem molekuler dari waktu ke waktu. Dengan pendekatan ini, peneliti dapat memahami mekanisme aksi protein, desain formulasi, jalur pengikatan, serta dampak mutasi terhadap struktur protein.

Secara keseluruhan, simulasi molekuler menawarkan pendekatan terpadu dan rasional dalam penemuan serta pengembangan obat. Meskipun masih menghadapi tantangan seperti kebutuhan komputasi tinggi dan keterbatasan akurasi model, kemajuan teknologi seperti komputasi paralel dan algoritma prediktif telah meningkatkan efektivitas dan aplikabilitas teknik ini. Penggabungan simulasi molekuler dengan teknik eksperimental dan pendekatan kecerdasan buatan diyakini akan semakin mempercepat lahirnya terapi inovatif di masa depan, dengan efektivitas tinggi dan risiko efek samping yang lebih rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, M.P. and Tildesley, D.J. (2017) *Computer simulation of liquids*. Oxford university press.
- Allen, W.J. *et al.* (2015) 'DOCK 6: Impact of new features and current docking performance', *Journal of computational chemistry*, 36(15), pp. 1132–1156.
- Amaro, R.E., Baron, R. and McCammon, J.A. (2008) 'An improved relaxed complex scheme for receptor flexibility in computer-aided drug design', *Journal of computer-aided molecular design*, 22, pp. 693–705.
- Arief, I. *et al.* (2024) 'The potential of Mitragyna speciosa leaves as a natural source of antioxidants for disease prevention', *Journal of integrative bioinformatics*, 21(4), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1515/jib-2023-0030>.
- Arief, I. and Hairunnisa, H. (2022) 'Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian In Silico', *Jambura Journal of Chemistry*, 4(2), pp. 1–11.
- Arief, I. and Kurnianto, E. (2022) 'Identification of Active Compound from Mitragyna speciosa Leave as Antiinflammation Agent: In Silico Study', *Acta Chimica Asiana*, 5(2), pp. 218–223. Available at: <https://doi.org/10.29303/aca.v5i2.139>.
- Atkins, P.W. and Friedman, R.S. (2011) *Molecular quantum mechanics*. Oxford university press.
- Berendsen, H.J.C. *et al.* (1984) 'Molecular dynamics with coupling to an external bath', *The Journal of chemical physics*, 81(8), pp. 3684–3690.
- Böhm, H.-J. (1994) 'The development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure', *Journal of computer-aided molecular design*, 8, pp. 243–

- Borhani, D.W. and Shaw, D.E. (2012) 'The future of molecular dynamics simulations in drug discovery', *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 26(1), pp. 15–26. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9517-y>.
- Brooks, B.R. *et al.* (2009) 'CHARMM: the biomolecular simulation program', *Journal of computational chemistry*, 30(10), pp. 1545–1614.
- Buch, I., Giorgino, T. and De Fabritiis, G. (2011) 'Complete reconstruction of an enzyme-inhibitor binding process by molecular dynamics simulations', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(25), pp. 10184–10189.
- Case, D.A. *et al.* (2005) 'The Amber biomolecular simulation programs', *Journal of Computational Chemistry*, 26(16), pp. 1668–1688. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>.
- Charifson, P.S. *et al.* (1999) 'Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins', *Journal of medicinal chemistry*, 42(25), pp. 5100–5109.
- Cherkasov, A. *et al.* (2014) 'QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?', *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), pp. 4977–5010.
- Chong, L.T., Saglam, A.S. and Zuckerman, D.M. (2017) 'Path-sampling strategies for simulating rare events in biomolecular systems', *Current opinion in structural biology*, 43, pp. 88–94.
- Cohen, A.J., Mori-Sánchez, P. and Yang, W. (2012) 'Challenges for density functional theory', *Chemical reviews*, 112(1), pp. 289–320.
- Cojocaru, V., J. Winn, P. and C. Wade, R. (2012) 'Multiple, ligand-dependent routes from the active site of cytochrome P450

- 2C9', *Current drug metabolism*, 13(2), pp. 143–154.
- Cramer, C.J. (2013) *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons.
- Darden, T., York, D. and Pedersen, L. (1993) 'Particle mesh Ewald: An $N \log(N)$ method for Ewald sums in large systems', *Journal of chemical physics*, 98, p. 10089.
- Dorr, P. *et al.* (2005) 'a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type I activity', *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49, pp. 4721–4732.
- Dror, R.O. *et al.* (2011) 'Activation mechanism of the β 2-adrenergic receptor', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(46), pp. 18684–18689.
- Druker, B.J. *et al.* (1996) 'Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells', *Nature medicine*, 2(5), pp. 561–566.
- Durdagi, S., Duff, H.J. and Noskov, S.Y. (2011) 'Combined receptor and ligand-based approach to the universal pharmacophore model development for studies of drug blockade to the hERG1 pore domain', *Journal of chemical information and modeling*, 51(2), pp. 463–474.
- Durrant, J.D. and McCammon, J.A. (2011) 'Molecular dynamics simulations and drug discovery', *BMC biology*, 9, pp. 1–9.
- Eastman, P. and Pande, V.S. (2010) 'Efficient nonbonded interactions for molecular dynamics on a graphics processing unit', *Journal of computational chemistry*, 31(6), pp. 1268–1272.
- Ferreira, L. *et al.* (2015) 'Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies', *Molecules*, 20(7), pp. 13384–13421. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Fischer, E. (1894) 'Einfluss der Configuration auf die Wirkung der

- Enzyme', *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(3), pp. 2985–2993.
- Frenkel, D. and Smit, B. (2002) *Understanding Molecular Simulation*. Second. San Diego: Elsevier. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-267351-1.X5000-7>.
- Friesner, R.A. *et al.* (2004) 'Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy', *Journal of medicinal chemistry*, 47(7), pp. 1739–1749.
- Geppert, H., Vogt, M. and Bajorath, J. (2010) 'Current trends in ligand-based virtual screening: molecular representations, data mining methods, new application areas, and performance evaluation', *Journal of chemical information and modeling*, 50(2), pp. 205–216.
- Gleeson, M.P. and Gleeson, D. (2009) 'QM/MM calculations in drug discovery: a useful method for studying binding phenomena?', *Journal of chemical information and modeling*, 49(3), pp. 670–677.
- Goodford, P.J. (1985) 'A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules', *Journal of medicinal chemistry*, 28(7), pp. 849–857.
- Halgren, T.A. (1996) 'Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94', *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), pp. 490–519.
- Hockney, R.W., Goel, S.P. and Eastwood, J.W. (1974) 'Quiet high-resolution computer models of a plasma', *Journal of Computational Physics*, 14(2), pp. 148–158.
- Hollingsworth, S.A. and Dror, R.O. (2018) 'Molecular Dynamics Simulation for All', *Neuron*, 99(6), pp. 1129–1143. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>.
- Huang, S.-Y. and Zou, X. (2010) 'Advances and challenges in

- protein-ligand docking', *International journal of molecular sciences*, 11(8), pp. 3016–3034.
- Hughes, J.P. *et al.* (2011) 'Principles of early drug discovery', *British journal of pharmacology*, 162(6), pp. 1239–1249.
- Von Itzstein, M. *et al.* (1993) 'Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication', *Nature*, 363(6428), pp. 418–423.
- Jones, G. *et al.* (1997) 'Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking', *Journal of molecular biology*, 267(3), pp. 727–748.
- Jorgensen, W.L., Maxwell, D.S. and Tirado-Rives, J. (1996) 'Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids', *Journal of the american chemical society*, 118(45), pp. 11225–11236.
- Van Der Kamp, M.W. and Mulholland, A.J. (2013) 'Combined quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods in computational enzymology', *Biochemistry*, 52(16), pp. 2708–2728.
- Karplus, M. and McCammon, J.A. (2002) 'Molecular dynamics simulations of biomolecules', *Nature structural biology*, 9(9), pp. 646–652.
- Kitchen, D.B. *et al.* (2004) 'Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications', *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), pp. 935–949. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.
- Kokh, D.B. *et al.* (2013) 'Trapp: a tool for analysis of transient binding pockets in proteins'. ACS Publications.
- Koshland Jr, D.E. (1958) 'Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44(2), pp. 98–104.
- Kumar, A. and Zhang, K.Y.J. (2018) 'Advances in the development of shape similarity methods and their application in drug

- discovery', *Frontiers in chemistry*, 6, p. 315.
- Kuntz, I.D. *et al.* (1982) 'A geometric approach to macromolecule-ligand interactions', *Journal of molecular biology*, 161(2), pp. 269–288.
- Lavecchia, A. and Giovanni, C. (2013) 'Virtual Screening Strategies in Drug Discovery: A Critical Review', *Current Medicinal Chemistry*, 20(23), pp. 2839–2860. Available at: <https://doi.org/10.2174/09298673113209990001>.
- Lee, C.T. *et al.* (2016) 'Simulation-based approaches for determining membrane permeability of small compounds', *Journal of chemical information and modeling*, 56(4), pp. 721–733.
- Lewars, E.G. (2011) *Computational Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>.
- Lonsdale, R., Harvey, J.N. and Mulholland, A.J. (2012) 'A practical guide to modelling enzyme-catalysed reactions', *Chemical Society Reviews*, 41(8), pp. 3025–3038.
- Lyne, P.D. (2002) 'Structure-based virtual screening: an overview', *Drug discovery today*, 7(20), pp. 1047–1055.
- Mark, P. and Nilsson, L. (2001) 'Structure and Dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E Water Models at 298 K', *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), pp. 9954–9960. Available at: <https://doi.org/10.1021/jp003020w>.
- McGann, M. (2011) 'FRED pose prediction and virtual screening accuracy', *Journal of chemical information and modeling*, 51(3), pp. 578–596.
- Metropolis, N. *et al.* (1953) 'Equation of state calculations by fast computing machines', *The journal of chemical physics*, 21(6), pp. 1087–1092.
- Morris, G.M. *et al.* (1998) 'Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function', *Journal of Computational Chemistry*, 19(14), pp.

- 1639–1662. Available at:
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B).
- Mortier, J. *et al.* (2015) 'The impact of molecular dynamics on drug design: applications for the characterization of ligand–macromolecule complexes', *Drug Discovery Today*, 20(6), pp. 686–702. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.003>.
- Muegge, I. and Martin, Y.C. (1999) 'A general and fast scoring function for protein– ligand interactions: a simplified potential approach', *Journal of medicinal chemistry*, 42(5), pp. 791–804.
- Nguyen, P.H. *et al.* (2021) 'Amyloid oligomers: A joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis', *Chemical reviews*, 121(4), pp. 2545–2647.
- Nosé, S. (1984) 'A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods', *The Journal of chemical physics*, 81(1), pp. 511–519.
- Onufriev, A., Bashford, D. and Case, D.A. (2004) 'Exploring protein native states and large-scale conformational changes with a modified generalized born model', *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 55(2), pp. 383–394.
- Oostenbrink, C. *et al.* (2004) 'A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6', *Journal of computational chemistry*, 25(13), pp. 1656–1676.
- Parrinello, M. and Rahman, A. (1981) 'Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method', *Journal of Applied physics*, 52(12), pp. 7182–7190.
- Pushpakom, S. *et al.* (2019) 'Drug repurposing: progress, challenges and recommendations', *Nature reviews Drug*

- discovery*, 18(1), pp. 41–58.
- Ramezanpour, M. *et al.* (2016) 'Computational and experimental approaches for investigating nanoparticle-based drug delivery systems', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(7), pp. 1688–1709.
- Ramsay, R.R. *et al.* (2018) 'A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases', *Clinical and Translational Medicine*, 7(1), pp. 3–16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2>.
- Rarey, M. *et al.* (1996) 'A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm', *Journal of molecular biology*, 261(3), pp. 470–489.
- Roberts, N.A. *et al.* (1990) 'Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors', *Science*, 248(4953), pp. 358–361.
- Schlick, T. (2010) *Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide*. Springer.
- Senn, H.M. and Thiel, W. (2009) 'QM/MM methods for biomolecular systems', *Angewandte Chemie International Edition*, 48(7), pp. 1198–1229.
- Shaw, D.E. *et al.* (2010) 'Atomic-level characterization of the structural dynamics of proteins', *Science*, 330(6002), pp. 341–346.
- Shaw, D.E. *et al.* (2014) 'Anton 2: raising the bar for performance and programmability in a special-purpose molecular dynamics supercomputer', in *SC'14: Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*. IEEE, pp. 41–53.
- Shoichet, B.K., Kuntz, I.D. and Bodian, D.L. (1992) 'Molecular docking using shape descriptors', *Journal of computational chemistry*, 13(3), pp. 380–397.
- Śledź, P. and Caflisch, A. (2018) 'Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics', *Current Opinion in Structural Biology*, 48, pp. 93–102. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.10.010>.

- Sliwoski, G. *et al.* (2014) 'Computational methods in drug discovery', *Pharmacological reviews*, 66(1), pp. 334–395.
- Sliwoski, G.R., Meiler, J. and Lowe, E.W. (2014) 'Computational Methods in Drug Discovery Prediction of protein structure and ensembles from limited experimental data View project Antibody modeling, Antibody design and Antigen-Antibody interactions View project', *Computational Methods in Drug Discovery*, 66(1), pp. 334–95.
- Stewart, J.J.P. (2007) 'Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements', *Journal of Molecular modeling*, 13, pp. 1173–1213.
- Swope, W.C. *et al.* (1982) 'A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters', *The Journal of chemical physics*, 76(1), pp. 637–649.
- Trott, O. and Olson, A.J. (2010) 'AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading', *Journal of computational chemistry*, 31(2), pp. 455–461.
- Tuckerman, M., Berne, B.J. and Martyna, G.J. (1992) 'Reversible multiple time scale molecular dynamics', *The Journal of chemical physics*, 97(3), pp. 1990–2001.
- Vanommeslaeghe, K. *et al.* (2010) 'CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields', *Journal of computational chemistry*, 31(4), pp. 671–690.
- Verlet, L. (1967) 'Computer" experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules', *Physical review*, 159(1), p. 98.
- Vilar, S., Cozza, G. and Moro, S. (2008) 'Medicinal Chemistry and the

- Molecular Operating Environment (MOE): Application of QSAR and Molecular Docking to Drug Discovery', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(18), pp. 1555–1572. Available at: <https://doi.org/10.2174/156802608786786624>.
- De Vivo, M. *et al.* (2016) 'Role of Molecular Dynamics and Related Methods in Drug Discovery', *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(9), pp. 4035–4061. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01684>.
- Wang, Y., Ribeiro, J.M.L. and Tiwary, P. (2020) 'Machine learning approaches for analyzing and enhancing molecular dynamics simulations', *Current opinion in structural biology*, 61, pp. 139–145.
- Wood, J.M. *et al.* (2003) 'Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor', *Biochemical and biophysical research communications*, 308(4), pp. 698–705.
- Xiang, T.-X. and Anderson, B.D. (2014) 'Molecular dynamics simulation of amorphous hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate (HPMCAS): polymer model development, water distribution, and plasticization', *Molecular pharmaceutics*, 11(7), pp. 2400–2411.

BAB 5

BIOINFORMATIKA DALAM FARMASI

Oleh Rose Intan Perma Sari

5.1 Pendahuluan

Farmasi komputasi (*computational pharmacy*) merujuk pada penerapan teknik-teknik komputasional dalam penelitian dan pengembangan obat, termasuk perancangan molekul, prediksi aktivitas biologis, dan optimalisasi sifat farmakokinetik serta farmakodinamik. Dalam konteks ini, bioinformatika menjadi salah satu fondasi utama karena menyediakan alat untuk mengolah data biologis yang digunakan dalam perancangan dan evaluasi senyawa obat secara virtual.

Bioinformatika merupakan bidang interdisipliner yang menggabungkan ilmu biologi, komputer, dan matematika untuk menganalisis serta menginterpretasikan data biologis, terutama data yang bersifat molekuler seperti sekuens DNA, RNA, dan protein. Tujuan utamanya adalah untuk memahami mekanisme biologis secara sistematis dan mendalam melalui pendekatan komputasional. Dalam konteks penemuan obat, bioinformatika memiliki peran penting dalam mengidentifikasi target obat, merancang molekul calon obat, serta memprediksi efek dan toksisitasnya secara *in silico* (komputasi).

5.1.1 Identifikasi Target Obat

Bioinformatika memungkinkan analisis data genom untuk menemukan gen atau protein yang terlibat dalam penyakit tertentu. Dengan menggunakan teknik seperti comparative

genomics, transcriptomics, dan analisis jaringan protein, ilmuwan dapat mengidentifikasi target molekuler yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat (Wishart, 2009).

5.1.2 Struktur dan Desain Obat Berdasarkan Struktur (*Structure-Based Drug Design*)

Bioinformatika membantu dalam pemodelan struktur tiga dimensi dari protein target dan desain ligan berdasarkan struktur tersebut. Dengan menggunakan teknik seperti *homology modeling* dan *molecular dynamics*, obat dapat dirancang untuk memiliki afinitas dan selektivitas tinggi (Kitchen *et al.*, 2004).

5.1.3 *Virtual Screening* dan *Molecular Docking*

Setelah target obat ditemukan, bioinformatika digunakan untuk menyaring ribuan hingga jutaan senyawa kimia yang mungkin berinteraksi dengan target tersebut. Teknologi seperti molecular docking memungkinkan prediksi interaksi antara senyawa calon obat dengan situs aktif protein target (Allouche, 2012).

5.1.4 Prediksi ADMET dan Toksisitas

ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) adalah parameter penting dalam pengembangan obat. Bioinformatika dapat memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa secara komputasional, sehingga dapat mempercepat proses seleksi senyawa yang paling menjanjikan (Wu *et al.*, 2020).

5.1.5 Reposisi Obat (*Drug Repositioning*)

Melalui data mining dan analisis jaringan biologis, bioinformatika memungkinkan reposisi obat yakni penggunaan obat lama untuk indikasi baru yang menghemat waktu dan biaya dalam pengembangan obat (Pushpakom *et al.*, 2018).

5.1.7 Peran Strategis Bioinformatika dalam Pengembangan Terapi Modern

Bioinformatika memainkan peran strategis dalam pengembangan terapi modern dengan:

1. Menghubungkan data biologis dan klinis secara real-time,
2. Memungkinkan terapi yang lebih personal dan tepat sasaran,
3. Mempercepat proses inovasi terapi melalui simulasi dan prediksi komputasional.

Dengan terus berkembangnya teknologi analisis data dan kecerdasan buatan, peran bioinformatika dalam terapi modern akan semakin sentral dan revolusioner di masa depan.

5.2 Basis Data Bioinformatika Untuk Farmasi

Basis data bioinformatika menyediakan informasi biologis dan kimia yang penting bagi penelitian dan pengembangan obat dalam bidang farmasi. Dengan kemajuan teknologi dan kebutuhan analisis data berskala besar, basis data ini menjadi fondasi penting dalam proses drug discovery, target identification, dan analisis farmakokinetik-farmakodinamik.

5.2.1 GenBank

GenBank adalah basis data urutan nukleotida yang dikelola oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). GenBank menyimpan informasi DNA dan RNA dari berbagai organisme, lengkap dengan anotasi gen (Benson *et al.*, 2018).

Struktur & Konten:

1. Urutan nukleotida (DNA/RNA)
2. Gen, intron, ekson, dan ORF (Open Reading Frame)
3. Anotasi protein yang ditranslasi
4. Informasi taksonomi organisme

Penggunaan dalam Farmasi:

1. Identifikasi gen target penyakit
2. Analisis mutasi genetik terkait resistensi obat
3. Dasar untuk desain primer PCR, terapi gen, dan vaksin DNA

5.2.2 DrugBank

DrugBank adalah basis data yang menggabungkan informasi kimia, farmakologi, dan molekuler dari obat-obatan yang disetujui, eksperimental, dan herbal (Wishart *et al.*, 2018).

Struktur & Konten:

1. Struktur kimia dan rumus molekul
2. Target protein (reseptor, enzim, transporter)
3. Mekanisme aksi
4. Interaksi obat dan efek samping
5. Informasi klinis dan farmakokinetik

Penggunaan dalam Farmasi:

1. Desain dan reposisi obat
2. Pemodelan farmakodinamik dan interaksi obat
3. Analisis struktur-aktivitas (QSAR)

5.2.3 UniProt

UniProt (*Universal Protein Resource*) merupakan basis data informasi protein paling komprehensif, mencakup fungsi, struktur, dan interaksi protein (The UniProt Consortium, 2023).

Struktur & Konten:

1. Urutan asam amino
2. Domain dan struktur sekunder
3. Fungsi biologis dan aktivitas enzimatis
4. Lokalisasi seluler dan modifikasi pasca-translasi
5. Jalur metabolisme

Penggunaan dalam Farmasi:

1. Identifikasi dan validasi target protein
2. Analisis jalur sinyal seluler
3. Pengembangan terapi berbasis protein atau peptide

5.2.4 PubChem

PubChem adalah basis data publik untuk senyawa kimia, bioaktivitas, dan informasi biologis yang disediakan oleh NCBI (Kim *et al.*, 2019).

Struktur & Konten:

1. Struktur senyawa 2D/3D
2. Properti fisikokimia
3. Bioassay (data aktivitas biologis)
4. Tautan ke literatur dan basis data lain (DrugBank, ChEMBL)
5. Toksisitas dan data farmakokinetik

Penggunaan dalam Farmasi:

1. Virtual screening senyawa
2. Analisis QSAR
3. Prediksi aktivitas farmakologis dan toksisitas

Tabel 5.1. Akses Data dan Penggunaan dalam Riset Farmasi

Basis Data	Akses	Format Data	API Tersedia	Aplikasi Farmasi
GenBank	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/	FASTA, GenBank Flat File	Ya	Analisis genetik
DrugBank	https://www.drugbank.ca	XML, CSV	Ya (berlisensi)	Desain dan reposisi obat
UniProt	https://www.uniprot.org	FASTA, XML, RDF	Ya	Target protein
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov	SDF, JSON	Ya	Data senyawa & bioassay

Keempat basis data ini memainkan peran penting dalam bioinformatika farmasi dengan menyediakan data yang mendukung semua tahap penemuan dan pengembangan obat. Integrasi dan analisis data dari GenBank, DrugBank, UniProt, dan PubChem memungkinkan proses penelitian farmasi menjadi lebih efisien, akurat, dan berbasis data.

5.3 Alat dan Teknik Bioinformatika

5.3.1 BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*)

BLAST adalah alat pencocokan urutan (*sequence alignment*) yang digunakan untuk membandingkan urutan DNA, RNA, atau protein terhadap database biologis untuk menemukan kesamaan local (Altschul *et al.*, 1990).

Fungsi Utama:

1. Menemukan homologi gen/protein
2. Mengidentifikasi gen target atau domain konservatif
3. Analisis anotasi fungsi gen

Kegunaan dalam Farmasi:

1. Mengidentifikasi target molekuler berdasarkan urutan protein patogen
2. Mencari gen yang homolog untuk reposisi obat

5.3.2 Clustal Omega dan Analisis Filogenetik

Clustal Omega adalah alat *multiple sequence alignment* (MSA) yang digunakan untuk menyusun beberapa urutan gen/protein dan menghasilkan pohon filogenetik yang menunjukkan hubungan evolusioner antar organisme atau gen (Sievers and Higgins, 2018).

Fungsi Utama:

1. Menyelaraskan urutan homolog
2. Membuat pohon filogenetik (*evolutionary tree*)
3. Menilai konservasi domain fungsional

Kegunaan dalam Farmasi:

1. Menentukan homologi target antar spesies
2. Mengkaji evolusi gen resistensi antibiotik
3. Desain vaksin universal berbasis konservasi epitope

5.3.3 Pemodelan Molekul dan Molecular Docking

Teknik ini digunakan untuk memvisualisasikan dan mengevaluasi interaksi antara senyawa kecil (ligan) dan target protein. Dua alat umum yang digunakan (Kitchen *et al.*, 2004):

1. AutoDock
Alat open-source untuk molecular docking. Memprediksi ikatan antara molekul obat dan target protein berdasarkan energi bebas ikatan .
2. PyMOL
Perangkat lunak visualisasi molekul 3D. Berguna untuk melihat struktur protein dan hasil docking. Digunakan

dalam analisis struktur hasil X-ray, NMR, dan model in silico.

5.4 Bioinformatika dalam Penemuan dan Pengembangan Obat

Bioinformatika telah merevolusi proses penemuan dan pengembangan obat dengan menyediakan pendekatan berbasis data dan simulasi yang mempercepat serta meningkatkan efisiensi proses. Dari identifikasi target molekuler hingga desain obat secara virtual dan studi kasus klinis, bioinformatika menjadi bagian integral dari riset farmasi modern.

5.4.1 Identifikasi Target Molekuler

Identifikasi target molekuler adalah tahap awal dalam penemuan obat, yang bertujuan untuk menemukan protein, gen, atau jalur metabolik yang berperan penting dalam patogenesis penyakit (Butcher, 2003).

Peran Bioinformatika:

1. Analisis ekspresi gen (RNA-seq, microarray)
2. Integrasi data proteomik dan genomik
3. Analisis interaksi protein-protein (PPI)

Aplikasi:

1. Mengidentifikasi reseptor atau enzim sebagai target obat
2. Studi genetik penyakit (seperti kanker, Alzheimer, TBC)

5.4.2 Virtual Screening dan In Silico Drug Design

Virtual screening adalah metode untuk menyaring ribuan senyawa secara komputasional untuk menemukan kandidat obat potensial berdasarkan afinitasnya terhadap target biologis (Lionta *et al.*, 2014).

Teknik Utama:

1. *Structure-based drug design* (SBDD) menggunakan struktur 3D target (*molecular docking*)
2. *Ligand-based drug design* (LBDD) menggunakan kesamaan dengan senyawa aktif yang diketahui
3. QSAR (*Quantitative Structure–Activity Relationship*) modeling

Software:

- AutoDock, Schrödinger, MOE, SwissDock

Manfaat:

1. Menghemat waktu dan biaya dibandingkan uji coba basah (wet lab)
2. Menyaring ribuan senyawa untuk diuji lebih lanjut secara eksperimental

5.4.3 Studi Kasus Penemuan Obat dengan Pendekatan Bioinformatika

1. Penemuan Remdesivir (COVID-19)
 - a. Awalnya dikembangkan untuk Ebola, namun melalui docking dan modeling bioinformatika, remdesivir diidentifikasi sebagai penghambat RNA polymerase SARS-CoV-2.
 - b. Diperkuat dengan hasil simulasi molecular dynamics dan validasi in vitro.
2. Penemuan Imatinib (Gleevec)
 - a. Bioinformatika digunakan untuk memetakan target protein BCR-ABL pada leukemia mieloid kronis.
 - b. Desain obat diarahkan pada ATP-binding site dari protein kinase abnormal tersebut.

3. Drug Repositioning: Sildenafil

Awalnya dikembangkan untuk angina, bioinformatika mengungkapkan bahwa sildenafil juga menghambat PDE5 → terapi disfungsi ereksi (Elfiky, 2020).

5.5 Analisis Genomik dan Farmakogenomik

Farmakogenomik adalah cabang dari bioinformatika dan genetika yang mempelajari bagaimana variasi genetik individu mempengaruhi respons terhadap obat. Pendekatan ini sangat penting dalam era personalized medicine, di mana terapi dapat disesuaikan dengan profil genetik pasien untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping.

5.5.1 Analisis Varian Genetik dalam Respons Obat

Analisis ini bertujuan untuk mengidentifikasi **variasi genetik** (terutama pada gen yang berperan dalam metabolisme obat, reseptor target, dan transpor obat) yang memengaruhi respons farmakologis individu (Relling and Evans, 2015).

Contoh Gen Terkait Farmakogenomik:

1. CYP2D6: Metabolisme obat psikoaktif, analgesik
2. CYP2C9 / VKORC1: Warfarin (antikoagulan)
3. TPMT: Azathioprine dan 6-mercaptopurine

Aplikasi:

1. Menentukan dosis optimal berdasarkan genotipe
2. Mencegah efek samping obat berat
3. Prediksi pasien yang tidak responsif terhadap terapi standar

5.5.2 Studi SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*)

SNP (polimorfisme satu nukleotida) adalah perubahan satu basa DNA yang umum terjadi dalam populasi dan bisa berdampak

besar pada metabolisme obat, efikasi, dan toksisitas (Bush and Moore, 2012).

Jenis Studi SNP:

1. *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) untuk korelasi antara SNP dan respons obat
2. Studi kandidat gen untuk memvalidasi SNP spesifik

Contoh Aplikasi:

1. SNP di gen SLC01B1 dikaitkan dengan miopati akibat simvastatin
2. SNP di gen HLA-B*57:01 berhubungan dengan hipersensitivitas terhadap abacavir (HIV)

5.5.3 Penerapan dalam Terapi Individual (*Personalized Medicine*)

Personalized medicine adalah pendekatan pengobatan yang disesuaikan berdasarkan informasi genomik pasien. Farmakogenomik merupakan elemen kunci untuk memastikan bahwa pasien menerima obat yang paling sesuai dan aman.

Contoh Implementasi:

1. Uji genetik CYP2C19 sebelum pemberian clopidogrel (antiplatelet)
2. Uji HER2 untuk terapi trastuzumab (*breast cancer*)
3. Panel farmakogenomik multi-gen (seperti CPIC guidelines)

Manfaat:

1. Peningkatan efikasi obat
2. Pengurangan trial-error prescribing
3. Penghematan biaya jangka panjang dalam sistem kesehatan

5.6 Aplikasi Bioinformatika dalam Vaksinologi

Bioinformatika telah menjadi alat penting dalam pengembangan vaksin modern, memungkinkan pendekatan yang lebih cepat, efisien, dan berbasis data. Berbagai teknik seperti *reverse vaccinology*, prediksi epitope, dan desain vaksin RNA/protein rekombinan kini umum digunakan dalam riset vaksin, terutama dalam respons cepat terhadap penyakit menular baru.

5.6.1 Konsep Reverse Vaccinology

Reverse vaccinology adalah pendekatan pengembangan vaksin yang dimulai dengan analisis genom patogen (bukan dari isolasi antigen secara eksperimental), untuk mengidentifikasi kandidat antigen potensial menggunakan alat bioinformatika (Seib, Zhao and Rappuoli, 2012).

Langkah-langkah Umum:

1. Analisis genom patogen
2. Identifikasi protein permukaan atau sekretori
3. Penyaringan berdasarkan konservasi, imunogenisitas, dan non-homologi dengan protein manusia

Keuntungan:

1. Tidak memerlukan kultur patogen
2. Dapat diterapkan pada patogen yang sulit ditumbuhkan
3. Lebih cepat dan terarah

Contoh:

Meningococcus B vaccine (Bexsero) adalah vaksin pertama yang dikembangkan melalui *reverse vaccinology* oleh Rino Rappuoli dkk.

5.6.2 Prediksi Epitope dan Imunogenisitas

Epitope prediction adalah proses identifikasi fragmen peptida pada antigen yang dikenali oleh sistem imun (baik sel T

maupun B). Bioinformatika digunakan untuk memprediksi epitop berdasarkan struktur protein dan ikatan dengan MHC.

Alat Populer:

1. IEDB Analysis Resource (<https://www.iedb.org/>)
2. NetMHCpan, BepiPred, SYFPEITHI

Kriteria Prediksi:

1. Afinitas terhadap MHC kelas I/II
2. Konservasi antar strain
3. Immunogenisitas tinggi dan tidak toksik

Aplikasi:

1. Desain vaksin multiepitope
2. Personalisasi vaksin (misalnya untuk kanker)

5.6.3 Pengembangan Vaksin Berbasis RNA dan Protein Rekombinan

1. Vaksin RNA

Vaksin RNA menyampaikan mRNA sintetis yang mengkode antigen ke dalam sel inang untuk diproduksi secara in situ.

Kelebihan:

- a. Produksi cepat
- b. Tidak ada risiko infeksi langsung
- c. Dapat dimodifikasi dengan cepat sesuai mutasi

Contoh:

Vaksin COVID-19: Pfizer-BioNTech (BNT162b2) dan Moderna (mRNA-1273)

2. Protein Rekombinan

Menggunakan ekspresi protein target dari patogen secara rekombinan dalam sel inang (seperti *E. coli*, yeast, atau sel mamalia), kemudian dimurnikan dan digunakan sebagai antigen vaksin (Sunita *et al.*, 2020).

Contoh:

1. Vaksin hepatitis B (HBsAg)
2. Vaksin HPV (Gardasil)

Peran Bioinformatika:

1. Prediksi struktur antigen
2. Optimasi urutan ekspresi
3. Desain domain antigenik yang stabil dan imunogenik

5.7 Tantangan dan Prospek Masa Depan Bioinformatika dalam Farmasi

Bioinformatika terus berkembang pesat dan menjadi landasan utama dalam transformasi riset dan layanan kesehatan, khususnya dalam mendukung farmasi presisi. Namun, kemajuan ini juga dihadapkan pada sejumlah tantangan etis, teknis, dan regulatif.

5.7.1 Isu Privasi dan Keamanan Data Biologis

Tantangan:

Penggunaan data genomik dan biologis berskala besar memunculkan kekhawatiran tentang:

1. Privasi individu, terutama terkait data DNA yang bersifat unik
2. Keamanan siber, karena data disimpan secara digital dalam basis data daring
3. Potensi penyalahgunaan data, seperti diskriminasi asuransi atau pekerjaan

Contoh Kasus:

1. Kebocoran data DNA dari layanan direct-to-consumer (misalnya 23andMe)
2. Regulasi belum sepenuhnya harmonis antarnegara

Solusi dan Regulasi:

1. Penerapan GDPR (*General Data Protection Regulation*) di Eropa
2. Standar HIPAA di AS untuk data kesehatan
3. Enkripsi, akses terbatas, dan sistem audit digital

5.7.2 Integrasi Kecerdasan Buatan dan Machine Learning

Potensi:

1. Analisis data berskala besar: AI dapat memproses jutaan sekuens genom dalam waktu singkat
2. Prediksi struktur protein (seperti AlphaFold dari DeepMind)
3. Virtual screening dan *drug repurposing* lebih akurat dan cepat

Contoh Implementasi:

1. *Deep learning* untuk prediksi ikatan ligan-reseptor
2. ChatGPT & LLMs untuk pencarian literatur dan perancangan eksperimen
3. AutoML dalam pencarian epitope dan kandidat vaksin

Tantangan:

1. Interpretabilitas hasil AI ("black box")
2. Bias data dan kurangnya standar interoperabilitas
3. Diperlukan data label besar dan berkualitas tinggi

5.7.3 Masa Depan Bioinformatika dalam Farmasi Presisi

Konsep:

Farmasi presisi (*precision pharmacy*) adalah pendekatan pengobatan yang mempertimbangkan variasi individu dalam genetik, lingkungan, dan gaya hidup, yang didukung oleh teknologi bioinformatika.

Prospek Utama:

1. Penggunaan *genome-wide profiling* dalam resep obat harian

2. Integrasi dengan rekam medis elektronik (EMR) untuk terapi real-time berbasis genom
3. Vaksin dan terapi yang disesuaikan untuk pasien individu

Contoh Arah Perkembangan:

1. Desain klinik adaptif berbasis bioinformatika
2. Kombinasi data *multi-omics* (genomik, metabolomik, transkriptomik)
3. Penggunaan wearable dan IoT untuk pemantauan farmakodinamik

DAFTAR PUSTAKA

- Allouche, A. (2012) 'Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares', *Journal of computational chemistry*, 32, pp. 174–182. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- Altschul, S.F. *et al.* (1990) 'Basic local alignment search tool', *Journal of Molecular Biology*, 215(3), pp. 403–410. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(05\)80360-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(05)80360-2).
- Benson, D.A. *et al.* (2018) 'GenBank', *Nucleic Acids Research*, 46(D1), pp. D41–D47. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1094>.
- Bush, W.S. and Moore, J.H. (2012) 'Chapter 11: Genome-Wide Association Studies', *PLoS Computational Biology*, 8(12). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>.
- Butcher, S.P. (2003) 'Target discovery and validation in the post-genomic era', *Neurochemical Research*, 28(2), pp. 367–371. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1022349805831>.
- Elfiky, A.A. (2020) 'Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study', *Life Sciences*, 253(March). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>.
- Kim, S. *et al.* (2019) 'PubChem 2019 update: Improved access to chemical data', *Nucleic Acids Research*, 47(D1), pp. D1102–D1109. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>.
- Kitchen, D.B. *et al.* (2004) 'Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications', *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), pp. 935–949. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

- Lionta, E. *et al.* (2014) 'Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: Principles, Applications and Recent Advances', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), pp. 1923–1938. Available at: <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>.
- Pushpakom, S. *et al.* (2018) 'Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations', *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), pp. 41–58. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.
- Relling, M. V. and Evans, W.E. (2015) 'Pharmacogenomics in the clinic', *Nature*, 526(7573), pp. 343–350. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature15817>.
- Seib, K.L., Zhao, X. and Rappuoli, R. (2012) 'Developing vaccines in the era of genomics: A decade of reverse vaccinology', *Clinical Microbiology and Infection*, 18(SUPPL. 5), pp. 109–116. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03939.x>.
- Sievers, F. and Higgins, D.G. (2018) 'Clustal Omega for making accurate alignments of many protein sequences', *Protein Science*, 27(1), pp. 135–145. Available at: <https://doi.org/10.1002/pro.3290>.
- Sunita *et al.* (2020) 'Computational tools for modern vaccine development', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 16(3), pp. 723–735. Available at: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1670035>.
- The UniProt Consortium (2023) 'UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* 51:D523–D531 (2023)', 51(November 2022), pp. 523–531. Available at: <https://www.uniprot.org/>.
- Wishart, D.S. (2009) *Computational Approaches to Metabolomics BT - Bioinformatics Methods in Clinical Research*,

- Bioinformatics Methods in Clinical Research*. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-194-3>.
- Wishart, D.S. *et al.* (2018) 'DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018', *Nucleic Acids Research*, 46(D1), pp. D1074–D1082. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>.
- Wu, F. *et al.* (2020) 'Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development', *Frontiers in Chemistry*, 8(September). Available at: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>.

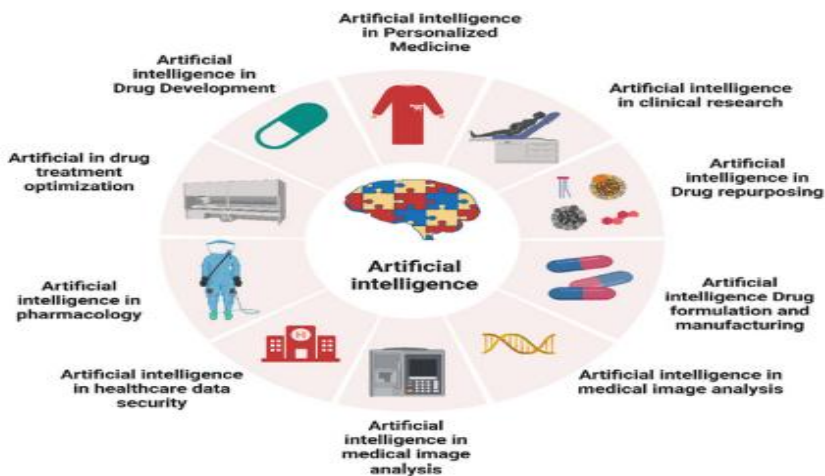
BAB 6

DATA MINING FARMASI

Oleh Widyastuti Andriyani

6.1 Pendahuluan

Farmasi komputasi merupakan bidang yang menggabungkan ilmu farmasi dengan teknologi komputasi untuk mengoptimalkan pengembangan obat, analisis data, dan personalisasi pengobatan. Definisi komputasi farmasi mencakup penggunaan teknologi digital dan perangkat lunak untuk mempercepat dan meningkatkan proses di bidang farmasi. Teknologi ini digunakan dalam berbagai tahap, mulai dari penemuan senyawa obat hingga distribusi produk akhir, memungkinkan peneliti dan praktisi farmasi untuk memproses data dalam skala besar dengan kecepatan yang belum pernah terjadi sebelumnya (Vora et al., 2023; Yadav et al., 2024).



Gambar 6.1. Revolusi Penemuan Obat (Yadav et al., 2024)

Penerapan teknologi seperti kecerdasan buatan (AI) dan mesin pembelajaran dalam komputasi farmasi berpotensi menghasilkan solusi yang lebih akurat dan efisien untuk tantangan yang dihadapi oleh industri farmasi. Salah satu teknologi yang sangat penting dalam farmasi komputasi adalah data mining. Data mining adalah proses mengumpulkan data besar untuk menemukan pola, hubungan, dan informasi yang berguna. Dalam konteks farmasi, data mining dapat digunakan untuk menganalisis data klinis, genomik, maupun data epidemiologi guna mengidentifikasi tren yang dapat mempengaruhi pengembangan obat (Yadav et al., 2024). Teknik data mining seperti klasifikasi, clustering, dan regresi sering digunakan untuk mempercepat penemuan obat, memahami interaksi obat, serta memprediksi efek samping potensial. Penggunaan teknik ini dalam industri farmasi juga memungkinkan peneliti untuk mengurangi biaya penelitian dan waktu pengembangan produk obat baru. Pentingnya data mining di bidang farmasi tidak bisa diremehkan. Data mining mampu mengoptimalkan proses farmasi dengan menyediakan analisis berbasis data yang dapat mempercepat pengambilan keputusan. Dalam penelitian obat, data mining membantu peneliti memahami bagaimana senyawa-senyawa kimia berinteraksi dengan biologi target, sehingga memungkinkan prediksi yang lebih baik mengenai potensi keberhasilan suatu senyawa. Data mining juga penting dalam meningkatkan keamanan obat melalui analisis data pasca pemasaran untuk mengidentifikasi efek samping yang jarang terjadi. Implementasi data mining membawa inovasi dan efisiensi dalam industri farmasi, sekaligus meningkatkan kualitas perawatan bagi pasien (Çelik et al., 2022; Rajesh & Asaad, 2023).

6.2 Data dan Sumber Daya dalam Farmasi

Dalam bidang farmasi, data memegang peranan penting dalam pengembangan obat, personalisasi pengobatan, dan analisis keamanan obat. Jenis data yang digunakan di bidang ini sangat beragam, mencakup data klinis, genomik, uji klinis, hingga data penjualan obat. Data klinis berisi informasi kesehatan pasien yang mencakup diagnosis, pengobatan, dan hasil pengobatan yang digunakan untuk mempelajari efek obat pada populasi yang luas. Data genomik, di sisi lain, fokus pada informasi genetik yang membantu peneliti memahami bagaimana variasi genetik individu mempengaruhi respons mereka terhadap obat (Dagenais et al., 2022; Fang et al., 2023; Hassan et al., 2022). Data uji klinis digunakan untuk efektivitas dan keamanan obat baru melalui penelitian yang melibatkan lawan manusia. data penjualan obat memberikan wawasan tentang pola penggunaan obat di pasar, tren permintaan, dan potensi produk farmasi di masa depan. Basis data publik, seperti PubMed, DrugBank, dan GenBank, menyediakan akses ke data ilmiah dan klinis yang dapat digunakan oleh peneliti di seluruh dunia. Sumber data dalam farmasi berasal dari berbagai basis data publik dan komersial. Basis data komersial yang dimiliki oleh perusahaan farmasi atau lembaga riset yang mengumpulkan data dari uji klinis atau penjualan obat secara global. Data ini seringkali digunakan untuk analisis yang lebih mendalam dalam pengembangan obat dan strategi pemasaran. Pengelolaan data farmasi tidak bebas dari tantangan. Salah satu tantangan utama adalah privasi, terutama terkait data klinis dan genomik yang berisi informasi sensitif tentang pasien. Regulasi ketat seperti General Data Protection Regulation (GDPR) di Eropa mengharuskan perusahaan untuk melindungi data pasien dengan ketat. Ukuran data yang besar juga menjadi tantangan, mengingat pengolahan data genomik dan uji klinis membutuhkan kapasitas penyimpanan dan komputasi yang signifikan. Tantangan ini membuat pengelolaan data farmasi

menjadi kompleks, memerlukan solusi teknologi canggih untuk pengolahan dan analisis yang efisien (Molnár-Gábor & Korbel, 2020; Thantilage et al., 2023, 2023; Zhuo et al., 2021).

6.3 Teknik Data Mining yang Digunakan dalam Farmasi

Teknik data mining dalam farmasi memainkan peran penting dalam meningkatkan efisiensi penemuan obat dan personalisasi perawatan pasien. Dengan memanfaatkan algoritma seperti klasifikasi, clustering, dan asosiasi, data mining memungkinkan analisis mendalam terhadap data klinis, genetik, dan laboratorium. Teknik ini membantu mengidentifikasi pola tersembunyi, menemukan senyawa obat potensial, memprediksi efek samping, dan menentukan dosis yang optimal. Data mining digunakan untuk mengelompokkan pasien berdasarkan faktor genetik atau respons obat, serta mengklasifikasikan produk farmasi untuk optimasi strategi pemasaran. Melalui penerapan ini, industri farmasi dapat mempercepat inovasi dan pengembangan obat (Kolling et al., 2021; Siringo-Ringo et al., 2019).

6.3.1 Clustering dan Segmentasi Pasar

Teknik data mining memainkan peran penting dalam industri farmasi untuk mengelola dan menganalisis sejumlah besar data yang dihasilkan selama penelitian, pengembangan, dan distribusi obat. Salah satu teknik yang banyak digunakan adalah clustering, yang berguna untuk segmentasi pasar. Clustering adalah teknik yang digunakan untuk mengelompokkan data berdasarkan kesamaan tertentu. Dalam farmasi, teknik ini diterapkan untuk mengelompokkan pasien atau produk obat berdasarkan kesamaan karakteristik mereka, seperti respons pasien terhadap pengobatan, kondisi kesehatan, atau faktor genetik (Batko & Ślęzak, 2022; Chakraborty et al., 2024). Dengan mengelompokkan pasien, perusahaan farmasi dapat

menargetkan kelompok tertentu dengan lebih baik, misalnya menawarkan perawatan yang lebih dipersonalisasi atau mengembangkan strategi pemasaran yang lebih efektif. Clustering juga membantu dalam memahami bagaimana produk obat digunakan di pasar yang berbeda, memungkinkan perusahaan untuk menyesuaikan distribusi obat sesuai dengan kebutuhan spesifik di berbagai wilayah. Formula dan metode yang umum digunakan untuk clustering dan segmentasi pasar dalam data mining, khususnya dalam mengelompokkan pasien atau produk obat berdasarkan kesamaan data (Jackson, 2004; Properzi et al., 2019).

1. *K-Means Clustering*

K-Means Clustering adalah algoritma yang sangat umum digunakan dalam clustering. Algoritma ini membagi data menjadi beberapa cluster berdasarkan jarak Euclidean antara data poin dan centroid (Bagla, 2006).

- a. Pilih jumlah cluster k dan inisialisasi k centroid.
- b. Untuk setiap titik data x_i , hitung jarak Euclidean $d(x_i, c_j)$ dari tiap centroid c_j .
- c. Tetapkan titik data x_i ke cluster dengan jarak terdekat ke centroid.
- d. Update centroid setiap cluster sebagai rata-rata dari semua titik data yang berada di cluster tersebut:

$$c_j = \frac{1}{[c_j]} \sum_{x_i \in c_j} x_i \dots\dots(1)$$

di mana c_j adalah kumpulan titik data di cluster j , dan $[c_j]$ adalah jumlah elemen dalam cluster tersebut.

- e. Ulangi langkah 2-4 sampai centroid tidak berubah atau perbedaan antara iterasi kecil (konvergen).

2. *Hierarchical Clustering*

Hierarchical clustering adalah metode clustering yang menggunakan pendekatan hirarkis untuk mengelompokkan data. Dua Pendekatan Utama,

Agglomerative Clustering (bottom-up) yaitu Setiap objek mulai sebagai cluster terpisah, lalu *cluster* bergabung sampai semua menjadi satu dan *Divisive Clustering (top-down)*: Semua objek dimulai dalam satu cluster dan kemudian dipisahkan (Rodriguez et al., 2019; Tokuda et al., 2022). Formula untuk Jarak Antar Cluster:

a) Single Linkage (Minimum Distance):

$$d(c_i, c_j) = \min_{x_i \in c_i, x_j \in c_j} d(x_i, x_j) \dots\dots\dots (2)$$

b) Complete Linkage (Maximum Distance):

$$d(c_i, c_j) = \max_{x_i \in c_i, x_j \in c_j} d(x_i, x_j) \dots\dots\dots (3)$$

c) Average Linkage:

$$d(c_i, c_j) = \frac{1}{[c_i][c_j]} \sum_{x_i \in c_i} \sum_{x_j \in c_j} d(x_i, x_j) \dots\dots\dots (4)$$

Di sini, $d(x_i, x_j)$ = adalah jarak Euclidean antara titik data x_i dan x_j .

3. DBSCAN (*Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise*)

DBSCAN adalah metode clustering berdasarkan kepadatan, yang mengidentifikasi cluster berdasarkan seberapa padat titik data tersebut (Khan et al., 2018).

Langkah DBSCAN:

- a. Pilih dua parameter utama, ϵ yaitu Radius maksimum untuk mencari tetangga dan MinPts yaitu Jumlah minimum titik dalam radius ϵ yang diperlukan untuk membentuk sebuah cluster.
- b. Sebuah titik akan dianggap sebagai bagian dari suatu cluster jika ia memiliki setidaknya MinPts titik tetangga dalam radius ϵ .
- c. Jika suatu titik tidak memiliki cukup tetangga, titik tersebut dianggap sebagai "outlier" (noise).

Penerapan algoritma clustering dalam farmasi mencakup clustering pasien dan produk obat. Data pasien yang memiliki kesamaan dalam faktor genetik, riwayat penyakit, atau

respons terhadap obat dapat dikelompokkan ke dalam beberapa cluster untuk memberikan perawatan yang lebih personal. Obat-obatan dapat dikelompokkan berdasarkan kesamaan dalam komposisi kimia, efek terapeutik, atau target pasar, sehingga dapat mengoptimalkan strategi pemasaran dan pengembangan produk.

6.3.2 Klasifikasi dalam Penemuan Obat

Klasifikasi adalah teknik penting lainnya yang digunakan dalam proses penemuan obat. Klasifikasi melibatkan penggunaan algoritma untuk mengidentifikasi calon senyawa obat berdasarkan hasil uji klinis atau data laboratorium. Dalam proses ini, algoritma klasifikasi membantu memisahkan senyawa yang memiliki potensi terapeutik dari yang tidak, berdasarkan pola yang terdeteksi dalam data uji klinis. Algoritma ini bisa digunakan untuk memprediksi efek obat, menentukan potensi keberhasilan suatu senyawa dalam menyembuhkan penyakit tertentu, dan bahkan memperkirakan kemungkinan efek samping. Teknik klasifikasi ini membantu mempercepat proses penelitian dan pengembangan obat baru, sekaligus mengurangi biaya dan risiko yang terkait dengan uji coba pada manusia yang tidak perlu. Dengan kemampuan data mining seperti klasifikasi, perusahaan farmasi dapat memfokuskan upaya mereka pada senyawa yang lebih menjanjikan, meningkatkan efisiensi dalam menemukan obat-obatan baru yang aman dan efektif. Klasifikasi dalam penemuan obat adalah proses menggunakan algoritma untuk mengidentifikasi calon senyawa obat yang efektif berdasarkan hasil uji klinis dan data laboratorium.

1. *Logistic Regression* (Regresi Logistik)

Logistic Regression adalah metode klasifikasi yang sering digunakan dalam penemuan obat untuk memprediksi probabilitas bahwa suatu senyawa obat efektif atau tidak. Ini adalah model statistik yang memetakan hubungan antara

variabel bebas (fitur dari senyawa obat) dan variabel terikat (kelas hasil: efektif atau tidak efektif). Formula Regresi Logistik:

- a. Fungsi sigmoid digunakan untuk memodelkan probabilitas dari kelas (hasil uji klinis)

$$P(y = 1 | X) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \dots\dots\dots (5)$$

Di mana $z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + x_1, x_2, \dots, x_n$ senyawa obat, dan $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n$ adalah koefisien yang diestimasi.

- b. Probabilitas $P(y = 1 | X)$ dihitung untuk mengklasifikasikan apakah senyawa tersebut efektif $y = 1$ atau tidak $y = 0$ berdasarkan fitur.

2. *Support Vector Machine (SVM)*

SVM digunakan untuk mengklasifikasikan senyawa obat dengan menemukan hyperplane yang memisahkan dua kelas (misalnya, efektif atau tidak efektif) berdasarkan fitur senyawa.

- a. Untuk dua kelas, SVM mencari hyperplane yang memaksimalkan margin antara dua kelas:

$$w^T x + b = 0 \dots\dots\dots (6)$$

di mana w adalah vektor bobot, x adalah vektor fitur dari senyawa, dan b adalah bias.

- b. SVM memaksimalkan margin antara dua kelas, dengan syarat:

$$y_i(w^T x_i + b) \geq 1, \forall i \dots\dots\dots (7)$$

di mana $y_i \in \{-1, 1\}$ adalah label kelas senyawa obat.

- c. Tujuan SVM adalah meminimalkan:

$$\frac{1}{2} \|w\|^2 \dots\dots\dots (8)$$

sambil memenuhi syarat pemisahan kelas.

3. *Decision Tree*

Decision Tree digunakan untuk memecah data uji klinis menjadi beberapa keputusan, yang pada akhirnya akan

memberikan prediksi apakah senyawa obat efektif atau tidak.
Formula untuk Entropi dan Gain dalam Decision Tree:

- a. Entropi menghitung ketidakpastian dalam dataset:

$$H(S) = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2(p_i) \dots\dots (9)$$

di mana p_i adalah probabilitas dari kelas i di dataset.

- b. Gain informasi digunakan untuk menentukan fitur terbaik yang memecah data:

$$Gain(S, A) = H(S) - \sum_{v \in Value(A)} \frac{|S_v|}{|S|} H(S_v) \dots\dots (10)$$

di mana S_v adalah subset data untuk nilai fitur A .

- c. Setelah decision tree terbentuk, senyawa obat diidentifikasi dengan mengikuti cabang yang mengarah pada keputusan tertentu, seperti apakah senyawa tersebut efektif atau tidak berdasarkan fitur tertentu.

4. *Random Forest*

Random Forest adalah metode yang menggabungkan beberapa decision tree untuk meningkatkan akurasi prediksi. Formula untuk Random Forest:

- a. Setiap decision tree dalam Random Forest dilatih pada subset data yang dipilih secara acak (*bagging*).

- b. Prediksi akhir adalah hasil voting dari seluruh tree:

$$\hat{y} = \text{majority vote from decision trees}$$

di mana $\hat{y}$ adalah kelas yang diprediksi (efektif atau tidak).

5. *Naive Bayes*

Naive Bayes adalah algoritma probabilistik yang digunakan untuk memprediksi apakah suatu senyawa obat akan berhasil atau tidak dengan asumsi bahwa fitur bersifat independen.

Formula Naive Bayes:

- a. Menghitung probabilitas bersyarat dari setiap fitur:

$$P(y | X) = \frac{P(y) \prod_{i=1}^n P(x_i | y)}{P(X)} \dots\dots (11)$$

di mana y adalah kelas yang diprediksi (efektif atau tidak), dan $x_1, x_2, \dots, x_n$ fitur senyawa obat.

- b. Naive Bayes memilih kelas y yang memaksimalkan probabilitas:

$$\hat{y} = \arg \max_y P(y|X) \dots\dots (12)$$

Penerapan algoritma klasifikasi dalam penemuan obat meliputi identifikasi senyawa potensial, prediksi efek samping, dan penentuan dosis. Algoritma ini digunakan untuk memprediksi senyawa obat dengan potensi terapeutik tertinggi berdasarkan data uji klinis dan laboratorium, serta membantu mengidentifikasi senyawa yang berpotensi menimbulkan efek samping berdasarkan pola dalam data klinis sebelumnya. Klasifikasi dapat digunakan untuk menentukan dosis optimal berdasarkan respons pasien dalam uji klinis. Algoritma ini memfokuskan upaya peneliti farmasi pada senyawa yang lebih menjanjikan, mempercepat pengembangan obat, dan mengurangi risiko uji coba pada manusia.

6.3.3 Asosiasi dan Pengenalan Pola

Asosiasi dan Pengenalan Pola dalam farmasi melibatkan penerapan analisis asosiasi untuk menemukan hubungan tersembunyi antara data obat, efek samping, dan reaksi pasien. Teknik ini memanfaatkan algoritma seperti Apriori atau FP-Growth, yang mampu menggali pola dari kumpulan data besar untuk memahami interaksi antara berbagai variabel (Nikfarjam & Gonzalez, 2011). Misalnya, data mining dapat digunakan untuk mengidentifikasi kombinasi obat yang sering menimbulkan efek samping tertentu pada pasien dengan kondisi genetik spesifik. Contoh nyata dari penerapan ini adalah penemuan hubungan antara penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal pada pasien yang juga menggunakan antikoagulan. Melalui analisis asosiasi, peneliti dapat memperkirakan kemungkinan efek samping yang mungkin

timbul ketika obat-obatan tertentu dikonsumsi bersama, sehingga memungkinkan dokter untuk membuat keputusan pengobatan yang lebih baik. Teknik ini juga membantu dalam memahami reaksi pasien terhadap kombinasi obat yang berbeda, memungkinkan personalisasi pengobatan yang lebih tepat dan efektif. Analisis asosiasi adalah teknik dalam data mining yang digunakan untuk menemukan hubungan atau pola tersembunyi antara variabel dalam dataset yang besar. Penerapan ini sangat bermanfaat dalam industri farmasi untuk menemukan hubungan antara data obat, efek samping, dan reaksi pasien. Salah satu algoritma yang paling umum digunakan untuk analisis asosiasi adalah Apriori. Berikut adalah beberapa konsep dan formula penting yang digunakan dalam penerapan analisis asosiasi (Vora et al., 2023).

1. Support

Support mengukur seberapa sering suatu item atau kombinasi item muncul dalam dataset. Dalam konteks farmasi, item bisa berupa penggunaan obat tertentu atau efek samping tertentu.

$$\text{Support}(A) = \frac{\text{Jumlah Transaksi yang Mengandung } A}{\text{Total Jumlah Transaksi}} \dots\dots\dots (13)$$

Di mana A adalah item atau kombinasi item yang kita cari support-nya. Contoh: Jika 100 dari 1000 pasien mengalami efek samping setelah mengonsumsi obat X , maka support dari efek samping tersebut terkait obat X adalah:

2. Confidence

Confidence mengukur seberapa sering asosiasi antara dua item terjadi. Dalam hal ini, seberapa besar kemungkinan efek samping tertentu terjadi ketika pasien menggunakan obat tertentu. Formula untuk Confidence:

$$\text{Confidence}(A \Rightarrow B) = \frac{\text{Support}(A \cap B)}{\text{Support}(A)} \dots\dots\dots (14)$$

Di mana A adalah penggunaan obat, dan B adalah efek samping yang terjadi. Confidence menunjukkan seberapa

sering efek samping B terjadi ketika obat A digunakan. Contoh: Jika 80 dari 100 pasien yang menggunakan obat X mengalami efek samping Y , maka:

$$Confidence (X \Rightarrow Y) = \frac{80}{100} = 0.8 \text{ (atau 80 \%)} \dots\dots (15)$$

3. Lift

Lift mengukur kekuatan hubungan antara dua item. Lift membandingkan seberapa besar peningkatan kemungkinan efek samping tertentu terjadi ketika obat tertentu digunakan, dibandingkan dengan efek samping tersebut terjadi secara acak. Formula untuk Lift:

$$Lift (A \Rightarrow B) = \frac{Confidence (A \Rightarrow B)}{Support (B)} \dots\dots (15)$$

Lift menunjukkan apakah ada hubungan yang kuat antara penggunaan obat A dan efek samping B . Jika lift > 1 , maka ada hubungan yang positif antara obat dan efek samping, artinya obat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping tersebut. Contoh: Jika support dari efek samping Y dalam keseluruhan populasi adalah 0.2, dan confidence dari obat X yang menyebabkan efek samping Y adalah 0.8, maka lift-nya adalah:

$$Lift (X \Rightarrow Y) = \frac{0.8}{0.2} = 4 \dots\dots (16)$$

Ini berarti bahwa penggunaan obat X meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping Y empat kali lipat dibandingkan dengan jika efek samping itu terjadi secara acak.

4. Apriori Algorithm

Algoritma Apriori adalah algoritma utama yang digunakan untuk menemukan aturan asosiasi. Prinsip dasarnya adalah frekuensi itemset yang lebih besar harus selalu diawali oleh itemset yang lebih kecil yang sering muncul. Proses Apriori dimulai dengan generate frequent itemsets, yaitu mengidentifikasi kombinasi item seperti obat-obat tertentu atau efek samping yang memenuhi ambang support

minimum. Algoritma generate association rules, di mana aturan asosiasi dibentuk dari frequent itemsets dan kemudian dievaluasi berdasarkan nilai confidence dan lift. Dalam penerapannya di bidang farmasi, algoritma ini dapat digunakan untuk menemukan hubungan antara obat dan efek samping, misalnya obat A sering dikaitkan dengan efek samping B pada pasien dengan kondisi genetik tertentu. Algoritma Apriori juga dapat membantu memberikan rekomendasi kombinasi obat yang sering diberikan bersama, serta menilai apakah kombinasi tersebut aman berdasarkan efek samping yang terdeteksi dalam data pasien. Dengan menggunakan analisis asosiasi, perusahaan farmasi dan peneliti dapat menemukan pola dalam data klinis yang besar dan mengidentifikasi hubungan yang mungkin tidak langsung terlihat antara penggunaan obat, reaksi pasien, dan efek samping (Faquetti et al., 2022).

6.3.4 Prediksi Penjualan Obat dengan Data Mining

Prediksi Penjualan Obat dengan Data Mining merupakan pendekatan yang digunakan oleh industri farmasi untuk memahami tren penjualan di pasar dan memprediksi permintaan produk di masa depan. Data mining memungkinkan analisis tren historis, perilaku konsumen, serta pola pembelian untuk memprediksi kebutuhan pasar secara lebih akurat. Algoritma seperti Time Series Forecasting atau Regression Analysis sering digunakan untuk menganalisis data penjualan obat dari berbagai wilayah geografis, musim, atau perubahan tren kesehatan. Sebagai contoh, peningkatan penjualan vaksin flu dapat diprediksi pada bulan-bulan menjelang musim dingin. Dengan data mining, perusahaan farmasi dapat mengoptimalkan inventaris, distribusi, dan strategi pemasaran mereka untuk memaksimalkan keuntungan. Prediksi penjualan yang akurat juga membantu dalam pengembangan produk baru dan alokasi sumber daya,

sehingga memastikan ketersediaan obat yang tepat pada waktu yang tepat. Data mining membuat perusahaan farmasi lebih responsif terhadap dinamika pasar dan kebutuhan konsumen. Prediksi penjualan obat dengan data mining melibatkan penggunaan berbagai teknik statistik dan pembelajaran mesin untuk mengidentifikasi tren, pola, dan hubungan dalam data historis yang dapat digunakan untuk memprediksi permintaan obat di masa depan. Berikut adalah beberapa formula dan metode utama yang digunakan untuk prediksi penjualan obat dalam data mining (Khalil Zadeh et al., 2014; Ahaggach et al., 2024) .

1. *Linear Regression* (Regresi Linier)

Linear regression adalah metode yang paling umum digunakan untuk memodelkan hubungan antara variabel independen (misalnya, faktor penjualan seperti promosi, musim, atau tren kesehatan) dan variabel dependen (penjualan obat). Formula Regresi Linier:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + \epsilon \dots\dots (17)$$

Di mana:

- y adalah prediksi penjualan obat.
- $x_1, x_2, \dots, x_n$ adalah variabel independen, seperti promosi, harga, kondisi ekonomi, atau tren musiman.
- β_0 adalah intercept (konstanta).
- $\beta_1, \dots, \beta_n$ adalah koefisien yang mengukur pengaruh setiap variabel independen terhadap penjualan.
- ϵ adalah error term.

Contoh: Jika penjualan obat dipengaruhi oleh harga dan kampanye promosi, model regresi linier dapat terlihat seperti ini:

$$\text{Penjualan} = \beta_0 + \beta_1 (\text{Harga}) + \beta_2 (\text{Promosi}) + \epsilon \dots\dots (18)$$

Hasil dari model ini dapat digunakan untuk memprediksi penjualan berdasarkan perubahan harga dan promosi.

2. *Time Series Forecasting*

Time series forecasting adalah teknik yang digunakan untuk memprediksi nilai di masa depan berdasarkan data historis dari waktu ke waktu, misalnya penjualan obat mingguan atau bulanan. Formula Time Series (ARIMA Model) yaitu ARIMA (Autoregressive Integrated Moving Average) adalah salah satu model time series yang paling sering digunakan.

a. *Autoregressive (AR) Part:*

$$y_t = \phi_1 y_{t-1} + \phi_2 y_{t-2} + \dots \phi_p y_{t-p} + \epsilon_t \dots \dots \dots (19)$$

Di mana y_t adalah nilai penjualan saat ini, y_{t-1}, y_{t-2} adalah nilai penjualan di masa lalu, dan $\phi_1, \phi_2, \dots \phi_p$ adalah koefisien autoregressive.

b. *Moving Average (MA) Part:*

$$y_t = \epsilon_t + \theta_1 \epsilon_{t-1} + \dots \theta_2 \epsilon_{t-2} + \theta_q \epsilon_{t-q} \dots \dots \dots (20)$$

Di mana ϵ_t adalah kesalahan prediksi dari langkah sebelumnya.

c. *Final ARIMA Model*

Gabungan dari AR dan MA menghasilkan model ARIMA yang digunakan untuk memprediksi penjualan berdasarkan data penjualan sebelumnya. Contoh: Jika penjualan obat mengalami peningkatan selama musim flu, time series forecasting bisa memprediksi penjualan di masa depan berdasarkan pola musim sebelumnya.

3. *Exponential Smoothing* (Pemusatan Eksponensial)

Exponential Smoothing adalah teknik forecasting yang memberikan bobot lebih besar pada data terbaru dan bobot yang semakin kecil pada data masa lalu. Formula Exponential Smoothing:

$$S_t = \alpha y_t + (1 - \alpha) S_{t-1} \dots \dots \dots (21)$$

Di mana:

- S_t adalah nilai yang diprediksi untuk periode t .
- y_t adalah data aktual pada periode t .

- c. α adalah faktor smoothing ($0 < \alpha < 1$) yang menentukan tingkat pengaruh data terbaru.

4. *Random Forest for Regression*

Random Forest adalah metode pembelajaran mesin berbasis decision trees yang juga digunakan untuk regresi, yaitu memprediksi nilai kontinu seperti penjualan. Proses *Random Forest* untuk Prediksi Penjualan:

- a. Data pelatihan dibagi menjadi beberapa subset.
- b. Untuk setiap subset, decision tree dibangun untuk memprediksi penjualan obat.
- c. Prediksi akhir adalah rata-rata dari hasil semua decision tree.

Formula Prediksi Akhir Random Forest:

$$\hat{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{y}_i \dots\dots (22)$$

Di mana $\hat{y}$ adalah prediksi dari setiap tree, dan $\hat{y}$ adalah prediksi akhir untuk penjualan obat.

5. *Neural Networks*

Neural networks juga digunakan untuk memprediksi penjualan obat dengan menangkap pola kompleks dalam data. Ini sangat efektif ketika data yang digunakan untuk prediksi bersifat non-linear. Formula Forward Propagation dalam Neural Networks:

$$z^{(1)} = W^{(1)}a^{(l-1)} + b^{(1)} \dots\dots (23)$$

$$a^{(1)} = \sigma(z^{(1)}) \dots\dots (24)$$

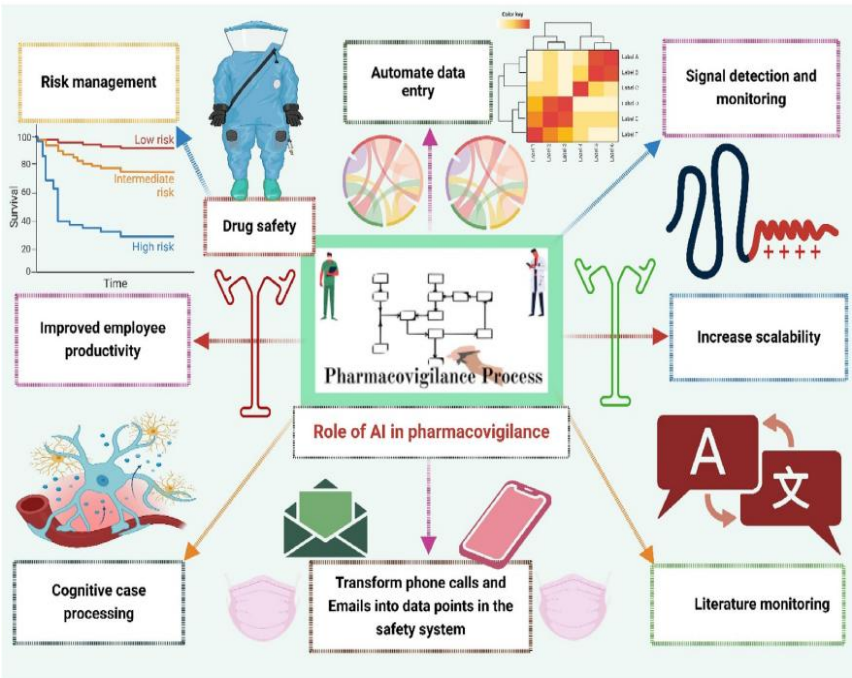
Di mana $W^{(1)}$ adalah bobot, $a^{(1)}$ adalah output pada layer l , $b^{(1)}$ adalah bias, dan σ adalah fungsi aktivasi. Proses ini dilanjutkan sampai output terakhir diperoleh, yang merupakan prediksi penjualan obat. Penerapan dalam Prediksi Penjualan Obat diantaranya Linear Regression dan Time Series Forecasting digunakan untuk memprediksi tren penjualan berdasarkan data historis, musim, atau pengaruh ekonomi dan Random Forest dan Neural Networks

diterapkan untuk menangani prediksi yang lebih kompleks dengan banyak variabel yang mempengaruhi penjualan obat. Dengan menggunakan teknik-teknik data mining ini, perusahaan farmasi dapat mengantisipasi permintaan pasar secara lebih akurat, menyesuaikan persediaan obat, dan merancang strategi pemasaran yang tepat.

6.4 Penerapan Data Mining di Berbagai Bidang Farmasi

Penerapan data mining di bidang farmasi telah membawa dampak signifikan dalam berbagai aspek, terutama dalam penemuan dan pengembangan obat serta personalisasi pengobatan. Dalam penemuan dan pengembangan obat, data mining digunakan untuk menganalisis data yang dihasilkan dari uji klinis, studi laboratorium, dan basis data kimia guna mempercepat proses penemuan senyawa obat baru. Dengan teknik seperti clustering dan classification, para ilmuwan dapat mengidentifikasi senyawa yang memiliki potensi terapeutik dari kumpulan data besar, mengurangi jumlah senyawa yang perlu diuji lebih lanjut secara manual. Algoritma seperti *Support Vector Machines* (SVM) atau Random Forest digunakan untuk memprediksi efektivitas suatu senyawa berdasarkan fitur-fitur molekuler dan hasil uji klinis sebelumnya. Data mining membantu menghemat waktu dan biaya dalam pengembangan obat, serta meningkatkan peluang menemukan senyawa yang lebih efektif dan aman. Data mining juga berperan penting dalam personalisasi pengobatan melalui penerapan *farmakogenomics*. *Farmakogenomics* adalah studi tentang bagaimana variasi genetik seseorang mempengaruhi respons mereka terhadap obat. Dengan menganalisis data genomik yang besar, algoritma prediksi seperti regresi logistik atau naive Bayes dapat digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara variasi genetik dan efektivitas obat tertentu. Hal ini memungkinkan para peneliti dan dokter

untuk memberikan pengobatan yang dipersonalisasi, di mana pasien menerima obat yang paling sesuai dengan profil genetik mereka. Contohnya, pasien dengan varian genetik tertentu mungkin merespons lebih baik terhadap obat tertentu atau memiliki risiko lebih tinggi terhadap efek samping obat tertentu.



Gambar 6.2. AI pada Farmasi (Yadav et al., 2024)

Melalui data mining, personalisasi pengobatan ini dapat diterapkan lebih luas, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko efek samping yang merugikan. Penggunaan data mining dalam farmakogenomics memberikan harapan bagi perawatan medis yang lebih tepat sasaran, efisien, dan aman bagi pasien. Data mining memainkan peran penting dalam meningkatkan keamanan dan efektivitas obat dengan

menganalisis data besar yang dihasilkan dari uji klinis, laporan efek samping, dan data pasca-pemasaran. Dalam analisis keamanan dan efektivitas obat, teknik data mining seperti association rule mining digunakan untuk mengidentifikasi pola efek samping yang mungkin tidak langsung terlihat. Dengan menggabungkan data dari berbagai sumber, seperti data klinis, data genomik, dan laporan pasien, peneliti dapat menemukan hubungan antara penggunaan obat tertentu dan efek samping yang jarang terjadi. Algoritma seperti Apriori atau FP-Growth dapat membantu mengidentifikasi kombinasi obat atau kondisi pasien yang meningkatkan risiko efek samping. Contohnya, jika sekelompok pasien dengan kondisi genetik tertentu menunjukkan reaksi negatif terhadap obat tertentu, data mining dapat mendeteksi pola ini, yang kemudian digunakan untuk menyesuaikan penggunaan obat secara lebih aman. Teknik klasifikasi seperti decision trees atau random forest digunakan untuk memprediksi keamanan obat pada populasi yang lebih luas berdasarkan hasil uji klinis. Optimasi rantai pasok obat juga mendapat manfaat besar dari penerapan data mining. Dengan menggunakan teknik seperti time series forecasting dan clustering, perusahaan farmasi dapat memprediksi permintaan obat secara lebih akurat di berbagai wilayah dan musim. Misalnya, selama musim flu, permintaan untuk obat antivirus dapat meningkat secara signifikan, dan data mining memungkinkan perusahaan untuk memprediksi tren ini berdasarkan data penjualan historis. Algoritma seperti ARIMA dan Exponential Smoothing membantu memprediksi kebutuhan obat di masa depan, sehingga perusahaan dapat mengoptimalkan distribusi dan menghindari kekurangan stok. Data mining dapat digunakan untuk menganalisis data logistik dan distribusi guna mengidentifikasi area yang dapat dioptimalkan, seperti rute distribusi yang lebih efisien atau pola ketersediaan obat di apotek. Hal ini tidak hanya mengurangi biaya distribusi, tetapi juga

memastikan bahwa obat selalu tersedia saat dan di tempat yang dibutuhkan, meningkatkan kualitas layanan kesehatan.

6.5 Tantangan dan Peluang Masa Depan

Penerapan data mining di bidang farmasi menghadirkan tantangan teknis dan peluang besar untuk pengembangan lebih lanjut. Salah satu tantangan utama adalah keterbatasan perangkat lunak dan sumber daya komputasi. Data farmasi, terutama yang berasal dari uji klinis, genomik, dan data pasar, sangat besar dan kompleks. Analisis data ini memerlukan infrastruktur komputasi yang kuat, dengan kemampuan untuk memproses dan menganalisis data secara real-time. Tidak semua perusahaan farmasi memiliki akses ke teknologi komputasi canggih, seperti server berkapasitas besar atau solusi cloud yang diperlukan untuk menjalankan algoritma data mining skala besar. Perangkat lunak yang ada mungkin tidak sepenuhnya mampu menangani kompleksitas data farmasi, sehingga membutuhkan pembaruan atau pengembangan alat yang lebih canggih. Peluang besar di masa depan untuk meningkatkan analisis farmasi melalui penggunaan kecerdasan buatan (AI) dan pembelajaran mesin. Dengan perkembangan AI dan pembelajaran mesin, analisis data farmasi dapat menjadi lebih akurat dan prediktif. Algoritma pembelajaran mesin dapat digunakan untuk menganalisis data dari berbagai sumber, seperti uji klinis, riwayat pasien, dan data genomik, guna menghasilkan prediksi yang lebih baik mengenai efektivitas obat, efek samping, dan personalisasi pengobatan. AI juga dapat membantu mengotomatiskan analisis data besar, mempercepat penemuan obat, dan mengurangi biaya penelitian. Ini membuka jalan bagi inovasi di berbagai aspek farmasi, dari penemuan obat hingga manajemen rantai pasok. Dalam penerapan data mining, regulasi dan etika memainkan peran penting. Isu privasi pasien, terutama yang melibatkan data medis sensitif, harus dipertimbangkan dengan serius. Undang-undang

seperti General Data Protection Regulation (GDPR) di Eropa mengatur penggunaan dan penyimpanan data pasien, menuntut agar perusahaan farmasi mematuhi standar ketat dalam perlindungan data. Etika dalam penggunaan data mining untuk memprediksi respons pasien terhadap obat perlu diperhatikan, untuk menghindari diskriminasi atau penyalahgunaan informasi. Tantangan ini harus diatasi agar perkembangan data mining di bidang farmasi tetap etis dan sah secara hukum.

6.6 Kesimpulan

Data mining telah membuktikan dirinya sebagai teknologi kunci dalam meningkatkan efisiensi dan inovasi di bidang farmasi. Dengan kemampuannya untuk menganalisis data dalam skala besar, data mining membantu industri farmasi mempercepat berbagai proses, mulai dari penemuan obat, personalisasi pengobatan, hingga pengelolaan rantai pasok. Dalam penemuan dan pengembangan obat, data mining memungkinkan peneliti untuk mengidentifikasi senyawa yang menjanjikan dengan lebih cepat dan efisien, mengurangi waktu dan biaya yang diperlukan untuk membawa obat baru ke pasar. Teknik data mining seperti association rule mining membantu dalam mengidentifikasi pola hubungan antara obat-obatan dan efek samping, yang sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas produk farmasi. Di ranah personalisasi pengobatan, penggunaan data genomik dan algoritma prediksi membantu menciptakan pengobatan yang lebih spesifik dan efektif, yang dirancang untuk kebutuhan individu pasien. Melihat ke depan, potensi pengembangan data mining di industri farmasi sangat besar. Kecerdasan buatan (AI) dan pembelajaran mesin akan memainkan peran yang semakin penting, memungkinkan analisis data yang lebih akurat dan cepat. Algoritma pembelajaran mesin dapat dioptimalkan untuk memprediksi reaksi pasien terhadap obat, memperkirakan potensi efek samping, dan bahkan

memprediksi tren penjualan obat di pasar yang beragam. Perkembangan teknologi komputasi awan dan big data akan memungkinkan perusahaan farmasi untuk menangani jumlah data yang jauh lebih besar dengan lebih efisien, memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang kebutuhan pasar dan perilaku konsumen. Data mining bukan hanya alat analisis, tetapi juga pendorong utama inovasi di bidang farmasi. Dengan potensi untuk mengubah cara obat ditemukan, diproduksi, dan didistribusikan, teknologi ini dapat membawa revolusi yang lebih besar dalam industri farmasi, meningkatkan kesehatan global, dan membuat perawatan medis lebih efektif dan personal di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahaggach, H., Abrouk, L., & Lebon, E. (2024). Systematic Mapping Study of Sales Forecasting: Methods, Trends, and Future Directions. *Forecasting*, 6(3), 502–532. <https://doi.org/10.3390/forecast6030028>
- Bagla, P. (2006). Breaking up (a nuclear program) is hard to do. In *Science* (Vol. 311, Issue 5762, pp. 765–766). <https://doi.org/10.1126/science.311.5762.765>
- Batko, K., & Ślęzak, A. (2022). The use of Big Data Analytics in healthcare. *Journal of Big Data*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40537-021-00553-4>
- Çelik, I. N., Arslan, F. K., Tun, R., & Yildiz, I. (2022). Artificial Intelligence on Drug Discovery and Development. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46(2), 400–427. <https://doi.org/10.33483/jfpau.878041q>
- Chakraborty, C., Bhattacharya, M., Pal, S., & Lee, S. S. (2024). From machine learning to deep learning: Advances of the recent data-driven paradigm shift in medicine and healthcare. *Current Research in Biotechnology*, 7(August 2023), 100164. <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.100164>
- Dagenais, S., Russo, L., Madsen, A., Webster, J., & Becnel, L. (2022). Use of Real-World Evidence to Drive Drug Development Strategy and Inform Clinical Trial Design. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 111(1), 77–89. <https://doi.org/10.1002/cpt.2480>
- Fang, J., Chen, Q., & Wu, G. (2023). Genomics-based tools for drug discovery and development: From network maps to efficacy prediction. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*, 4(3), 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhip.2023.11.001>
- Faquetti, M. L., Obozinski, G., Torre, A. M.-D. la, Burden, A. M., & Burkard, T. (2022). *Identification of polypharmacy patterns*

in new-users of metformin using the Apriori algorithm: A novel framework for investigating concomitant drug utilization through association rule mining. International Conference for Pharmacoepidemiology (ICPE 2022 [Abstract.

- Hassan, M., Awan, F. M., Naz, A., Deandr s-Galiana, E. J., Alvarez, O., Cernea, A., Fernández-Brillet, L., Fernández-Martínez, J. L., & Kloczkowski, A. (2022). Innovations in Genomics and Big Data Analytics for Personalized Medicine and Health Care: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094645>
- Jackson, C. (2004). Getting better? *Mental Health Today (Brighton, England)*, 10–11. <https://doi.org/10.1177/0091450917748163>
- Khalil Zadeh, N., Sepehri, M. M., & Farvaresh, H. (2014). Intelligent sales prediction for pharmaceutical distribution companies: A data mining based approach. *Mathematical Problems in Engineering*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/420310>
- Khan, M. M. R., Siddique, M. A. B., Arif, R. B., & Oishe, M. R. (2018). ADBSCAN: Adaptive density-based spatial clustering of applications with noise for identifying clusters with varying densities. *4th International Conference on Electrical Engineering and Information and Communication Technology, ICEEICT 2018*, 107–111. <https://doi.org/10.1109/CEEICT.2018.8628138>
- Kolling, M. L., Furstenau, L. B., Sott, M. K., Rabaioli, B., Ulmi, P. H., Bragazzi, N. L., & Tedesco, L. P. C. (2021). Data mining in healthcare: Applying strategic intelligence techniques to depict 25 years of research development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063099>
- Molnár-Gábor, F., & Korb l, J. O. (2020). Genomic data sharing in

- Europe is stumbling—Could a code of conduct prevent its fall? *EMBO Molecular Medicine*, 12(3), 1–7. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911421>
- Nikfarjam, A., & Gonzalez, G. H. (2011). Pattern mining for extraction of mentions of Adverse Drug Reactions from user comments. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings / AMIA Symposium. AMIA Symposium, 2011*, 1019–1026.
- Properzi, F., Taylor, K., Steedman, M., Ronte, H., & Haughey, J. (2019). Intelligent Drug Discovery Powered By AI. *Deloitte Insights*, 1–38. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ch/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-ch-en-intelligent-drug-discovery.pdf>
- Rajesh, A., & Asaad, M. (2023). Artificial Intelligence and Machine Learning in Surgery. *American Surgeon*, 89(1), 9–10. <https://doi.org/10.1177/00031348221117024>
- Rodriguez, M. Z., Comin, C. H., Casanova, D., Bruno, O. M., Amancio, D. R., Costa, L. da F., & Rodrigues, F. A. (2019). Clustering algorithms: A comparative approach. In *PLoS ONE* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210236>
- Siringo-Ringo, D. S., Tambunan, R. B. D., Yulizar, D., Daulay, T. A., & Husein, A. M. (2019). Application of Data Mining for Optimal Drug Inventory in a Hospital. *Sinkron*, 4(1), 207. <https://doi.org/10.33395/sinkron.v4i1.10236>
- Thantilage, R. D., Le-Khac, N. A., & Kechadi, M. T. (2023). Healthcare data security and privacy in Data Warehouse architectures. *Informatics in Medicine Unlocked*, 39(December 2022), 101270. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2023.101270>
- Tokuda, E. K., Comin, C. H., & Costa, L. da F. (2022). Revisiting agglomerative clustering. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 585, 126433. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2021.126433>
- Vora, L. K., Gholap, A. D., Jetha, K., Thakur, R. R. S., Solanki, H. K., &

- Chavda, V. P. (2023). Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071916>
- Yadav, S., Singh, A., Singhal, R., & Yadav, J. P. (2024). Revolutionizing drug discovery: The impact of artificial intelligence on advancements in pharmacology and the pharmaceutical industry. *Intelligent Pharmacy*, 2(3), 367–380. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.02.009>
- Zhuo, R., Huffaker, B., Claffy, K., & Greenstein, S. (2021). The impact of the General Data Protection Regulation on internet interconnection. In *Telecommunications Policy* (Vol. 45, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.telpol.2020.102083>

BAB 7

PERAN JARINGAN SARAF TIRUAN DALAM FARMASI

Oleh Adrul Fauzan

7.1 Pendahuluan

Dalam beberapa dekade terakhir, kebangkitan kecerdasan buatan telah memperkenalkan berbagai metode komputasi yang efisien untuk menangani masalah yang rumit, terutama dalam bidang farmasi. Salah satu teknik yang mulai populer adalah Jaringan Saraf Tiruan (JST), yang terinspirasi dari kemampuan pemrosesan informasi otak manusia. JST dibuat untuk mengidentifikasi pola dan koneksi non-linier yang kompleks dalam kumpulan data yang luas, sehingga memungkinkan kesimpulan yang sulit diperoleh dengan menggunakan pendekatan statistik tradisional. Dalam bidang farmasi komputasi, kemampuan JST dimanfaatkan untuk meramalkan kemanjuran biologis senyawa, meningkatkan komposisi obat, dan membantu dalam perencanaan strategis obat-obatan baru (Schmidhuber, J. 2015).

Keuntungan utama JST adalah kemampuannya untuk memperoleh pengetahuan secara mandiri dari data selama fase pelatihan, di mana sistem menganalisis *input* dan hasil sebelumnya untuk menghasilkan model prediksi yang tepat. Ketika digunakan di berbagai bidang farmasi, termasuk penemuan obat, farmakokinetik, dan farmakogenomik, JST telah menunjukkan kemampuan untuk menangani kumpulan data yang besar, seperti omik dan ekspresi genetik, membantu dalam identifikasi target pengobatan dan penyesuaian perawatan

pasien. Akibatnya, JST telah muncul sebagai elemen penting dalam perpaduan teknologi komputasi dengan ilmu kesehatan, membuka jalan bagi kemajuan inovatif dalam pengembangan farmasi yang berorientasi pada data (Chen, H., et al. 2018).

7.2 Apa itu Jaringan Saraf Tiruan (JST)

Model komputasi yang didasarkan pada sistem saraf biologis, khususnya otak manusia, disebut Jaringan Saraf Tiruan (JST). Untuk mengidentifikasi pola dalam data, JST terdiri dari neuron-neuron buatan yang digabungkan dalam lapisan-lapisan yaitu lapisan *input*, lapisan *hidden*, dan lapisan *output*. Kemampuan JST untuk mengidentifikasi interaksi non-linear tersembunyi membedakannya dari metode statistik konvensional, yang membuatnya sangat membantu dalam domain seperti perumusan dan penemuan obat di mana data rumit dan saling mempengaruhi satu sama lain.

Melalui proses pelatihan, JST dapat menemukan bagaimana variabel *input* seperti : dosis, parameter formulasi, dan struktur molekul. Berkorelasi dengan variabel *output* seperti : toksisitas, kemanjuran biologis, dan ketersediaan hayati. Oleh karena itu, JST merupakan instrumen penting dalam farmasi kontemporer, yang menuntut strategi berbasis data (Schmidhuber, J. 2015).

7.3 Mengapa JST Relevan Dalam Ilmu Farmasi

Jaringan Saraf Tiruan (JST) dikatakan relevan dalam ilmu farmasi karena kemampuannya yang unik untuk memodelkan dan mengenali pola kompleks dari data besar yang sulit dianalisis. Dalam pengembangan obat, data yang melibatkan struktur kimia, interaksi molekul, dan aktivitas biologis sering kali bersifat non-linear dan multidimensional. JST mampu memproses data semacam ini dengan efektif melalui lapisan tersembunyi dan fungsi aktivasi non-linear, sehingga dapat mengungkap hubungan

tersembunyi yang tidak tampak dalam analisis statistik konvensional. Dengan demikian, JST mendukung prediksi yang lebih akurat dalam berbagai tahapan pengembangan obat, mulai dari penemuan senyawa baru hingga optimasi formulasi dan evaluasi toksisitas (Cherkasov, A., et al. 2014).

Selain itu, JST berperan penting dalam mempercepat dan menghemat biaya proses pengembangan obat. Melalui kemampuan komputasi dan pembelajaran mesin, JST dapat menggantikan beberapa tahap eksperimen laboratorium yang dalam pelaksanaannya memakan waktu dan sumber daya. Contohnya, saat JST digunakan dalam *virtual screening* untuk menyaring ribuan senyawa calon obat dengan cepat, atau dalam analisis data omik untuk personalisasi terapi berdasarkan profil genetik pasien. Melihat keunggulan ini menjadikan JST sebagai alat bantu utama dalam farmasi komputasi modern, yang semakin menuntut upaya integrasi kecanggihan teknologi untuk meningkatkan ketelitian, efisiensi dan keberhasilan terapi (Chen, H., et al. 2018).

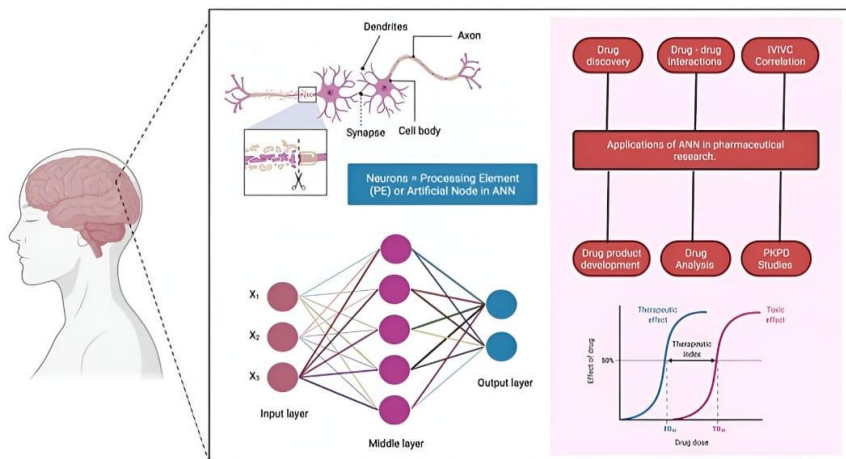
7.4 Arsitektur dan Mekanisme JST

JST tersusun atas arsitektur dasar yang terdiri dari tiga jenis lapisan utama, yaitu lapisan *input*, lapisan tersembunyi (*hidden layer*), dan lapisan *output*. Data awal, seperti karakteristik molekul atau parameter farmasi, data akan masuk melalui lapisan *input* dan diproses secara bertahap di lapisan tersembunyi. Selanjutnya, neuron-neuron buatan bekerja menggunakan bobot dan fungsi aktivasi untuk mentransformasi data. Hasil pemrosesan akhirnya dikirimkan ke lapisan *output* untuk menghasilkan prediksi atau klasifikasi. Struktur seperti ini dirancang menyerupai sistem saraf biologis, yang terdiri dari sel-sel saraf yang saling terhubung dan berkomunikasi untuk memproses informasi secara simultan (Chen, H., et al. 2018).

Proses pembelajaran dalam JST dilakukan melalui dua langkah utama: *feedforward* dan perbaikan kesalahan balik (*backpropagation*). Dalam tahap *feedforward*, data diproses secara bertahap dari *input* hingga *output*. Setelah hasil prediksi dihasilkan, tahap *backpropagation* digunakan untuk menghitung seberapa besar kesalahan prediksi tersebut dibandingkan data aktual. Selanjutnya, bobot antar neuron diperbarui dengan algoritma optimasi seperti *stochastic gradient descent*, sehingga model dapat belajar dan menghasilkan prediksi yang lebih akurat dari waktu ke waktu. Dengan cara ini, JST mampu menyesuaikan diri secara dinamis terhadap pola-pola data yang kompleks (Cherkasov, A., et al. 2014).

7.4.1 Neuron Buatan dan Lapisan JST

Neuron buatan merupakan elemen dasar dari Jaringan Saraf Tiruan (JST), yang berfungsi mirip dengan neuron biologis dalam sistem saraf manusia. Setiap neuron buatan menerima sejumlah *input*, mengalikan *input* tersebut dengan bobot tertentu, menambahkan bias, lalu memproses hasilnya melalui fungsi aktivasi. Fungsi ini memberikan kemampuan non-linear pada jaringan, memungkinkan model untuk memahami pola yang kompleks dalam data. *Output* dari neuron ini kemudian diteruskan ke neuron lain pada lapisan berikutnya, membentuk jaringan yang saling terhubung dan terstruktur (Haykin, S. 2009).



Gambar 7.1. Aplikasi JST dalam Penelitian Farmasi.
(Teja, T. B., et al, 2022)

JST terdiri dari beberapa jenis lapisan utama, yaitu:

1. Lapisan *Input* (*Input Layer*): Lapisan pertama yang menerima data mentah dari luar, seperti fitur molekul, ekspresi gen, atau parameter farmasi lainnya. Neuron di lapisan ini tidak melakukan pemrosesan, hanya meneruskan nilai ke lapisan berikutnya.
2. Lapisan Tersembunyi (*Hidden Layer*): Lapisan ini berada di antara *input* dan *output*. Di sinilah proses transformasi data terjadi melalui kombinasi bobot dan fungsi aktivasi. Semakin banyak *hidden layer*, jaringan tersebut disebut sebagai *Deep Neural Network* (DNN).
3. Lapisan *Output* (*Output Layer*): Lapisan terakhir yang menghasilkan prediksi akhir dari JST. Jenis fungsi aktivasi di lapisan ini bergantung pada tugas yang diberikan, misalnya *softmax* untuk klasifikasi atau fungsi linear untuk regresi.

Setiap lapisan bekerja secara kolaboratif untuk menyaring informasi, mengubahnya secara bertahap, dan akhirnya menghasilkan *output* yang diharapkan berdasarkan pola yang dipelajari dari data pelatihan (Goodfellow, I., et al., 2016).

7.4.2 Proses Pelatihan: Feedforward dan Backpropagation

Proses pelatihan dalam JST melibatkan dua tahap utama, yaitu *feedforward* dan *backpropagation*. Pada tahap *feedforward*, data masukan dari lapisan *input* diteruskan ke satu atau beberapa lapisan tersembunyi dan akhirnya ke lapisan *output*. Di setiap neuron, *input* dikalikan dengan bobot tertentu, dijumlahkan dengan bias, lalu diproses menggunakan fungsi aktivasi non-linear. *Output* dari satu lapisan menjadi *input* bagi lapisan berikutnya. Proses ini berlangsung sampai model menghasilkan prediksi akhir berdasarkan konfigurasi jaringan yang ada (Haykin, S. 2009).

Namun, prediksi awal dari jaringan biasanya belum akurat. Oleh karena itu, digunakan metode *backpropagation* untuk memperbaiki bobot dalam jaringan. Teknik ini menghitung selisih antara *output* aktual dan prediksi model dengan menggunakan fungsi kerugian (*loss function*). Selisih tersebut digunakan untuk menyesuaikan bobot dan bias secara mundur, dari lapisan *output* ke lapisan *input*. Proses ini didukung oleh algoritma optimasi seperti *stochastic gradient descent* yang memastikan pembaruan bobot terjadi ke arah penurunan kesalahan. Dengan melakukan pembaruan ini secara berulang-ulang selama beberapa siklus (*epoch*), jaringan belajar untuk menghasilkan prediksi yang semakin akurat (Goodfellow, I., et al., 2016).

Feedforward dan *backpropagation* bekerja secara sinergis dalam proses pelatihan JST. *Feedforward* menyediakan alur informasi ke depan untuk menghasilkan *output*, sementara *backpropagation* berperan sebagai mekanisme koreksi berdasarkan hasil tersebut. Kombinasi kedua proses ini

menjadikan JST mampu belajar dari data secara efisien dan fleksibel, bahkan ketika hubungan antar-variabel bersifat kompleks dan tidak linear (Schmidhuber, J. 2015).

7.4.3 Fungsi Aktivasi dan *Overfitting* dalam JST

Fungsi aktivasi dalam JST berperan penting dalam memperkenalkan elemen non-linearitas ke dalam jaringan, memungkinkan model untuk menangkap hubungan kompleks antara *input* dan *output*. Tanpa fungsi ini, jaringan saraf hanya mampu mempelajari hubungan linier, yang tidak cukup untuk memodelkan fenomena biologis atau farmasi yang umumnya bersifat non-linear. Beberapa fungsi aktivasi populer meliputi sigmoid, tanh, dan ReLU (*Rectified Linear Unit*). ReLU khususnya banyak digunakan karena kemampuannya mempercepat konvergensi pelatihan dan mengurangi masalah *vanishing gradient* yang sering terjadi pada fungsi sigmoid dan tanh (Nwankpa, C., et al., 2018).

Namun, jaringan saraf tiruan yang terlalu kompleks atau terlalu dalam dapat mengalami *overfitting*, yaitu kondisi di mana model terlalu menyesuaikan diri dengan data pelatihan hingga kehilangan kemampuan generalisasi terhadap data baru. *Overfitting* menyebabkan performa model terlihat sangat baik selama pelatihan, tetapi buruk saat diuji pada data yang belum pernah dilihat sebelumnya. Untuk mengatasi hal ini, digunakan teknik seperti *regularisasi* (misalnya L1 atau L2), *dropout* (mengabaikan sebagian neuron saat pelatihan), dan *early stopping* (menghentikan pelatihan sebelum model mulai menyesuaikan diri secara berlebihan pada data pelatihan) (Srivastava, N., et al., 2014).

Dengan penggunaan fungsi aktivasi yang tepat dan penerapan strategi pencegahan *overfitting*, JST dapat membangun model prediktif yang kuat dan mampu digunakan secara andal dalam berbagai aplikasi farmasi komputasi, seperti prediksi

ADMET, desain obat, hingga personalisasi terapi berdasarkan data genomik (Goodfellow, I., et al., 2016).

7.4.4 Validasi Model dalam Farmasi Komputasi

Validasi model merupakan tahap krusial dalam penerapan metode komputasi di bidang farmasi, karena menentukan apakah model yang dikembangkan benar-benar mampu memberikan prediksi yang dapat diandalkan di luar data pelatihan. Dalam konteks farmasi, validasi tidak hanya sekedar mengukur akurasi model, tetapi juga menilai kemampuan generalisasi terhadap senyawa baru yang belum pernah digunakan selama pelatihan.

Beberapa pendekatan umum dalam validasi model meliputi *cross-validation*, *external validation*, dan *Y-randomization*, yang masing-masing memberikan pandangan berbeda terhadap ketahanan dan keandalan model. Validasi eksternal, khususnya, dianggap sebagai standar emas karena menguji model terhadap data independen. Praktik validasi yang ketat sangat penting dalam farmasi karena hasil model sering digunakan untuk pengambilan keputusan kritis, seperti pemilihan senyawa kandidat obat atau prediksi toksisitas, yang dapat berdampak langsung pada keberhasilan uji klinis dan keamanan pasien (Cherkasov, A., et al. 2014).

1. *Cross-Validation* (Validasi Silang)

Cross-validation adalah metode validasi internal yang bertujuan untuk menilai performa prediktif model dengan membagi dataset menjadi beberapa *subset* atau *fold*. Dalam teknik paling umum, yaitu *k-fold cross-validation*, data dibagi menjadi bagian k ; model dilatih pada bagian $k-1$ bagian dan diuji pada bagian yang tersisa, proses ini diulang hingga setiap subset berfungsi sebagai data uji satu kali. Hasil dari seluruh iterasi kemudian dirata-ratakan untuk memberikan estimasi performa model. Metode ini sangat berguna untuk meminimalkan bias

akibat pembagian data dan cocok saat jumlah data terbatas (Gramatica, P. 2007).

2. *External Validation* (Validasi Eksternal)

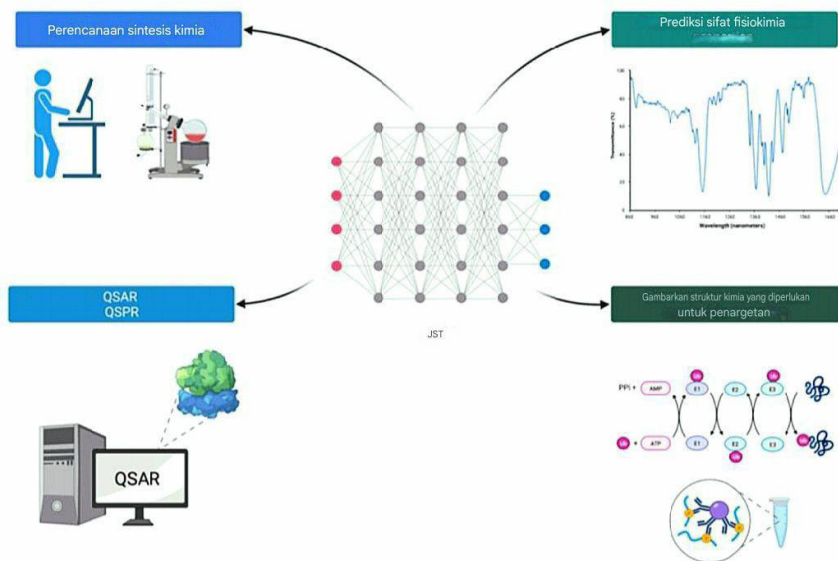
Validasi eksternal dilakukan dengan menguji model pada *dataset independen* yang benar-benar tidak digunakan selama pelatihan atau pengoptimalan model. Ini dianggap sebagai pendekatan paling kuat dan realistis untuk menilai kemampuan generalisasi model terhadap data baru. Dalam bidang farmasi, validasi eksternal menjadi sangat penting karena prediksi yang dihasilkan model sering digunakan untuk menyaring senyawa uji yang belum pernah diuji secara eksperimental. Oleh karena itu, performa yang baik dalam validasi eksternal menunjukkan bahwa model dapat diterapkan secara praktis dalam penemuan obat (Tropsha, A. 2010).

3. *Y-Randomization* (Validasi Acak-Y)

Y-randomization adalah pendekatan untuk menguji apakah model benar-benar mempelajari hubungan yang bermakna atau hanya melakukan *overfitting* terhadap *noise*. Dalam metode ini, nilai variabel target (Y, seperti aktivitas biologis) diacak secara acak, sementara fitur *input* akan tetap. Model kemudian dibangun ulang menggunakan data yang telah diacak, dan jika hasil prediktif dari model acak ini masih tinggi, maka model awal kemungkinan besar mengalami *overfit* atau tidak valid secara statistik. Pendekatan ini membantu mengevaluasi keandalan model dengan cara membandingkan terhadap *baseline* acak (Cherkasov, A., et al. 2014).

7.5 Penerapan JST Pada Model QSAR

Kemajuan teknologi kecerdasan buatan (*Artificial Intelligence/AI*), khususnya dalam bentuk jaringan saraf tiruan (JST) atau *artificial neural networks* (ANNs), telah membawa perubahan signifikan dalam pendekatan komputasi farmasi. JST memiliki kemampuan untuk mempelajari pola-pola kompleks dalam data yang besar dan bervariasi, menjadikannya alat yang sangat cocok untuk mengatasi tantangan dalam penemuan dan pengembangan obat modern (Schmidhuber, J. 2015). Salah satu penerapan paling penting dari JST adalah dalam membangun dan meningkatkan model QSAR (*Quantitative Structure–Activity Relationship*), yaitu model yang menghubungkan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologisnya.



Gambar 7.2. Aplikasi JST dalam Penemuan Obat.
(Teja, T. B., et al., 2022)

Dalam konteks QSAR, penggunaan JST memungkinkan pemodelan hubungan yang sangat non-linier antara *chemical descriptors* dan respons biologis. Hal ini merupakan keunggulan besar dibandingkan pendekatan tradisional seperti regresi linier, yang hanya dapat menangkap relasi sederhana. Oleh karena itu, integrasi JST ke dalam sistem QSAR dianggap sebagai langkah strategis dalam meningkatkan akurasi prediksi, kemampuan generalisasi terhadap senyawa baru, serta efisiensi dalam proses penyaringan awal kandidat obat secara *in silico* (Baskin, I. 2012).

7.5.1 Pengenalan QSAR (*Quantitative Structure–Activity Relationship*)

Model QSAR (*Quantitative Structure–Activity Relationship*) merupakan pendekatan prediktif yang digunakan secara luas dalam kimia medisinal untuk menghubungkan struktur kimia suatu molekul dengan aktivitas biologisnya. QSAR didasarkan pada asumsi bahwa perubahan kecil dalam struktur molekul akan menghasilkan perubahan yang dapat diprediksi dalam aktivitas biologis. Model ini mengandalkan representasi numerik dari struktur kimia, yang dikenal sebagai deskriptor molekul, dan menggunakannya untuk membangun persamaan matematis atau algoritma prediktif (Hansch, C., & Fujita, T. 1964).

QSAR sangat berharga dalam proses penemuan obat karena dapat mengidentifikasi senyawa-senyawa dengan potensi tinggi sebelum dilakukan pengujian laboratorium. Dengan demikian, QSAR membantu menghemat biaya dan mempercepat pengembangan kandidat obat. Selain itu, QSAR juga digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME), serta toksisitas suatu senyawa (ADMET), menjadikannya alat penting dalam farmasi prediktif (Cherkasov, A., et al. 2014).

Perkembangan teknologi *machine learning*, termasuk JST, memungkinkan peningkatan kemampuan QSAR dalam mengenali

hubungan yang lebih kompleks antara struktur dan aktivitas. Hal ini menjadikan QSAR berbasis JST sangat berguna, terutama ketika menghadapi data non-linier dan variabel yang saling berinteraksi secara kompleks dalam skala besar. Oleh sebab itu, QSAR modern yang didukung JST kini menjadi bagian penting dalam *pipeline* penemuan obat berbasis AI (Tropsha, A. 2010).

7.5.2 Arsitektur JST dalam QSAR

Arsitektur dasar Jaringan Saraf Tiruan (JST) terdiri dari tiga jenis lapisan utama: lapisan *input*, lapisan tersembunyi (*hidden layer*), dan lapisan *output*. Dalam konteks QSAR, lapisan *input* menerima sejumlah deskriptor molekul, seperti properti fisikokimia (misalnya logP, muatan atom, polaritas), yang mewakili struktur senyawa. Data ini kemudian diproses melalui satu atau lebih lapisan tersembunyi, tempat berlangsungnya transformasi non-linear menggunakan fungsi aktivasi seperti ReLU atau sigmoid (Goodfellow, I., et al., 2016). Lapisan *output* menghasilkan prediksi, seperti nilai aktivitas biologis atau parameter ADMET dari molekul yang dianalisis.

JST dalam QSAR dirancang untuk mendeteksi dan menyesuaikan bobot antar neuron sedemikian rupa sehingga pola-pola kompleks antara struktur molekul dan aktivitas biologis dapat dipelajari. Tidak seperti metode linier, JST dapat menangani korelasi yang tidak langsung atau tidak tampak secara eksplisit dalam data, berkat kemampuannya untuk menyusun representasi internal data secara hierarkis. Model-model seperti *Multilayer Perceptron* (MLP) atau *Deep Neural Networks* (DNN) umumnya digunakan untuk memodelkan relasi QSAR secara lebih mendalam, terutama saat tersedia banyak data deskriptor dan variabel biologis (Wu, Z., et al., 2018).

Fleksibilitas arsitektur JST membuatnya dapat disesuaikan dengan kebutuhan spesifik dalam prediksi QSAR. Misalnya, jumlah neuron dan lapisan tersembunyi dapat diatur untuk

menyesuaikan kompleksitas masalah prediktif. Model yang terlalu sederhana akan mengalami *underfitting*, sedangkan model yang terlalu kompleks cenderung *overfitting*. Oleh karena itu, parameter *tuning*, validasi silang, dan teknik regularisasi seperti *dropout* sering digunakan untuk meningkatkan generalisasi model JST dalam QSAR (LeCun, Y., et al. 2015).

7.5.3 Mekanisme Pelatihan JST untuk QSAR

Pelatihan jaringan saraf tiruan dalam QSAR bertujuan untuk menemukan bobot optimal antar neuron yang memungkinkan model memetakan struktur kimia ke dalam nilai aktivitas biologis secara akurat. Proses pelatihan ini umumnya terdiri dari dua tahap utama, yaitu *feedforward* dan *backpropagation*. Selama proses ini, setiap neuron menghitung aktivasi berdasarkan bobot dan bias yang diterapkan padanya, kemudian fungsi aktivasi digunakan untuk mengontrol keluaran masing-masing neuron (Goodfellow, I., et al. 2016).

Selanjutnya, hasil prediksi dibandingkan dengan nilai target atau label aktual (misalnya aktivitas biologis yang diukur secara eksperimen), dan selisih keduanya dihitung sebagai *loss* atau *error*. Di sinilah *backpropagation* berperan. *Backpropagation* bekerja dengan cara menghitung turunan dari fungsi *loss* terhadap setiap bobot dalam jaringan menggunakan algoritma rantai (*chain rule*), lalu memperbarui bobot secara bertahap untuk meminimalkan *error* tersebut. Proses ini diulang selama banyak epoch hingga model mencapai konvergensi, yaitu ketika *error* berada pada titik minimum lokal yang stabil (Rumelhart, D. E., et al. 1986).

Untuk mengoptimalkan proses ini, algoritma seperti *Stochastic Gradient Descent* (SGD) atau varian yang lebih canggih seperti *Adam Optimizer* digunakan. Selama pelatihan QSAR berbasis JST, penting juga dilakukan teknik validasi silang (*cross-validation*) untuk memastikan model tidak hanya cocok pada data

latih, tetapi juga mampu melakukan prediksi akurat pada data baru. Ini mencegah fenomena *overfitting*, yang terjadi ketika model terlalu kompleks dan hanya menghafal pola data pelatihan tanpa generalisasi (Srivastava, N., et al. 2014).

Dengan demikian, pelatihan JST dalam QSAR meliputi tahap *feedforward* untuk menghasilkan prediksi, diikuti oleh *backpropagation* untuk mengoreksi bobot berdasarkan *error* prediksi. Proses ini diulang menggunakan algoritma optimasi hingga model stabil. Validasi silang dan teknik regularisasi seperti *dropout* digunakan untuk memastikan model tidak *overfitting* dan mampu melakukan prediksi yang andal pada data baru.

7.5.4 Keunggulan JST Dibandingkan Metode QSAR Tradisional

Jaringan Saraf Tiruan (JST) menunjukkan keunggulan signifikan dibandingkan metode QSAR tradisional seperti *Multiple Linear Regression* (MLR) dan *Partial Least Squares* (PLS), terutama dalam menangani hubungan kompleks dan non-linear antara struktur molekul dan aktivitas biologis. *Multiple Linear Regression* (MLR) hanya mampu memodelkan hubungan linier dan sering gagal ketika data memiliki interaksi yang tidak sederhana antarvariabel. Sebaliknya, JST dapat belajar dari data dengan banyak lapisan pemrosesan dan fungsi aktivasi non-linear, yang membuatnya lebih adaptif terhadap pola-pola yang tersembunyi dalam data molekul (Cherkasov, A., et al. 2014).

Partial Least Squares (PLS), meskipun lebih fleksibel dari MLR karena mampu mengatasi multikolinearitas, tetap memiliki keterbatasan dalam menggambarkan relasi non-linier secara mendalam. Dalam banyak studi, JST terbukti menghasilkan performa prediksi yang lebih tinggi dibandingkan PLS, karena kemampuan arsitekturnya yang mendalam (*deep architecture*) dalam mengekstraksi fitur yang relevan secara otomatis. JST juga

lebih tangguh terhadap *noise* dan *outlier*, terutama jika model dilatih dengan teknik regularisasi yang tepat (Xu, Y., et al. 2017).

Selain itu, JST dapat diintegrasikan dengan pendekatan pembelajaran mendalam (*deep learning*) yang lebih canggih, seperti *Convolutional Neural Networks* (CNNs) atau *Recurrent Neural Networks* (RNNs), untuk memperluas aplikasinya dalam QSAR yang melibatkan data citra molekul atau urutan struktur. Hal ini membuat JST menjadi pilihan utama dalam era data besar dan farmasi presisi, di mana model prediktif harus mampu belajar dari data kompleks dan beragam (LeCun, Y., et al. 2015).

RNNs (*Recurrent Neural Networks*) dan CNNs (*Convolutional Neural Networks*) adalah dua jenis arsitektur Jaringan Saraf Tiruan (JST) yang dirancang untuk menangani jenis data yang berbeda dan memiliki kegunaan luas, termasuk dalam farmasi komputasi dan pemodelan QSAR.

1. *Recurrent Neural Networks* (RNNs)

RNN adalah jenis JST yang memiliki koneksi umpan balik, sehingga *output* dari satu langkah waktu (*time step*) dapat digunakan sebagai *input* untuk langkah berikutnya. Ini membuat RNN sangat cocok untuk data berurutan, seperti:

- a. Urutan DNA dan RNA
- b. Ekspresi gen dalam waktu tertentu
- c. Interaksi molekul dalam dinamika simulasi

Dalam konteks farmasi, RNN digunakan untuk memodelkan urutan struktur molekul, seperti dalam *SMILES notation*, serta dalam prediksi urutan aktivitas biologis atau respon farmakologis waktu ke waktu (Min, S., et al. 2017).

RNN bekerja dengan "mengingat" informasi sebelumnya, sehingga dapat memahami konteks dari data berurutan.

2. *Convolutional Neural Networks* (CNNs)

CNN adalah jenis JST yang dirancang untuk mengenali pola spasial dalam data. CNN paling dikenal dari

penggunaannya dalam pengolahan citra, tetapi juga diterapkan dalam farmasi untuk:

- a. Ekstraksi fitur dari gambar molekul (2D atau 3D)
- b. Analisis peta panas interaksi senyawa-target
- c. Klasifikasi struktur molekul berdasarkan representasi grafis

CNN bekerja dengan menggunakan lapisan konvolusi yang "menyapu" bagian-bagian *input* dan menangkap fitur lokal yang penting, sangat efektif untuk molekul dalam bentuk *grid* atau gambar, seperti gambar hasil *docking* atau *fingerprint* molekuler (Goh, G., et al. 2017). CNN unggul dalam mengenali pola struktural atau spasial, menjadikannya ideal untuk representasi molekul visual atau spasial.

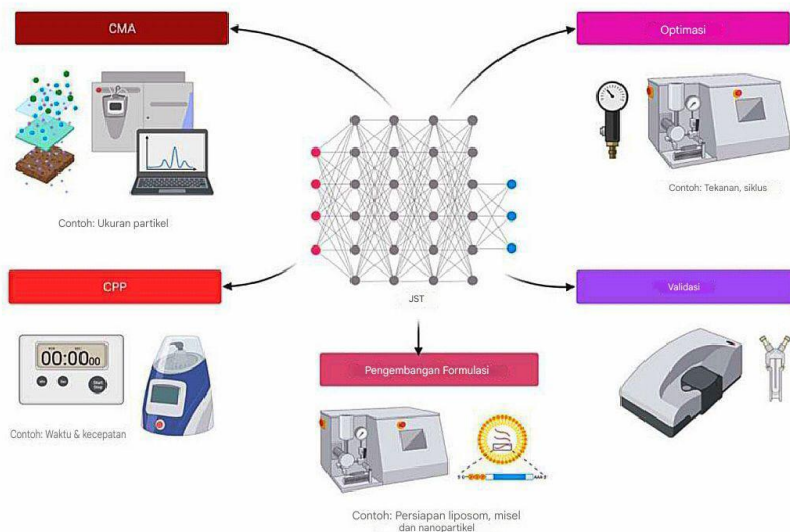
7.5.5 Studi Kasus – Prediksi Aktivitas Antikanker

Dalam perkembangan mutakhir, penerapan Jaringan Saraf Tiruan (JST) dalam model QSAR telah memainkan peran penting dalam prediksi aktivitas antikanker, terutama melalui pendekatan *deep learning*. Sebuah studi oleh Choudhury et al. (2023) memanfaatkan *Deep Neural Networks* (DNN) untuk mengevaluasi kombinasi obat pada kanker payudara menggunakan data dari *Genomics of Drug Sensitivity in Cancer* (GDSC). Deskriptor molekul dihitung menggunakan perangkat lunak PaDEL, lalu diproses melalui berbagai model pembelajaran mesin. DNN terbukti memiliki performa terbaik dalam memprediksi aktivitas kombinasi obat dengan nilai $R^2 = 0,94$ dan RMSE = 0,255, yang menunjukkan kemampuan prediksi yang sangat tinggi.

Dalam studi lain oleh Zhang et al. (2020), pendekatan QSAR berbasis JST diaplikasikan untuk menyaring senyawa inhibitor potensial terhadap kanker payudara triple-negatif atau *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC). Model DNN dikembangkan dengan basis data internal yang mencakup lebih dari 165.000

senyawa. Studi ini menunjukkan bahwa DNN mampu mengidentifikasi kandidat senyawa dengan akurasi tinggi, bahkan ketika dibandingkan dengan algoritma klasik seperti *Random Forest* (RF). Penerapan JST dalam konteks ini mempercepat proses *virtual screening* dan sangat membantu dalam penentuan senyawa-senyawa aktif secara farmakologis.

Keunggulan utama dari JST dalam QSAR terletak pada kemampuannya mengidentifikasi hubungan kompleks dan non-linear antara struktur molekul dan aktivitas biologisnya. Dalam studi-studi ini, JST terbukti efektif dalam menangkap sinyal-sinyal lemah atau pola tersembunyi dalam data kimiawi dan biologis yang besar dan heterogen. Ini memberi keuntungan signifikan dibandingkan pendekatan statistik tradisional yang cenderung linier dan terbatas dalam kompleksitas relasi struktur-aktivitas (Thang, B., et al. 2021).

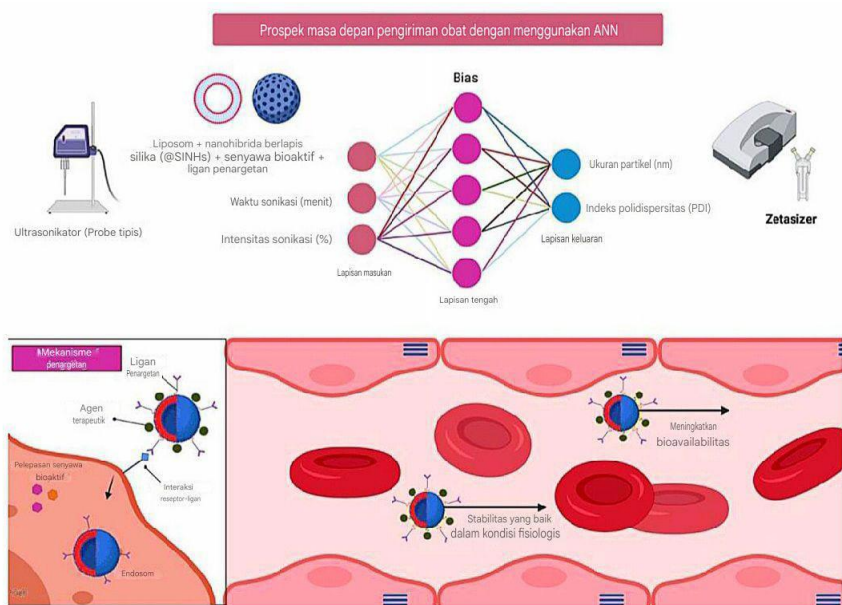


Gambar 7.3. Aplikasi JST dalam Pengembangan Formulasi Farmasi.

(Teja, T. B., et al., 2022)

Dalam pengembangan formulasi farmasi, pada gambar 7.3 memperlihatkan peran penting JST dalam upaya pengembangan. JST bertindak sebagai sistem yang mengintegrasikan berbagai parameter kritis dalam proses formulasi, seperti Critical Material Attributes (CMA), Critical Process Parameters (CPP), validasi, dan optimasi. CMA mencakup karakteristik penting bahan awal, contohnya ukuran partikel, yang sangat memengaruhi stabilitas dan efektivitas produk akhir. Sementara itu, CPP mencakup parameter proses kritis seperti waktu dan kecepatan pencampuran, yang dapat memengaruhi kualitas formulasi secara keseluruhan. JST memungkinkan pemodelan dan prediksi hubungan antara parameter-parameter ini dengan output formulasi, sehingga dapat membantu dalam mengidentifikasi kondisi optimal yang menghasilkan produk dengan mutu tinggi dan konsistensi yang baik (Teja, T. B., et al., 2022).

Selain itu, JST berperan dalam proses validasi dan optimasi formulasi, dua aspek krusial dalam menjamin keberhasilan produksi skala besar. Validasi melibatkan proses pembuktian bahwa metode dan proses yang diterapkan benar-benar menghasilkan produk sesuai standar mutu yang ditetapkan. ANN dapat memproses data validasi secara cepat untuk mendeteksi penyimpangan dan memperkirakan kegagalan proses lebih awal. Dalam konteks optimasi, ANN memungkinkan simulasi berbagai variabel, misalnya tekanan atau siklus mesin, untuk menemukan kondisi terbaik tanpa harus melakukan percobaan laboratorium secara berulang. Seluruh pendekatan ini memungkinkan pengembangan formulasi obat yang lebih efisien dan terarah, seperti dalam produksi liposom, misel, dan nanopartikel, yang menuntut kontrol presisi terhadap karakteristik bahan dan proses manufakturnya (Teja, T. B., et al., 2022).



Gambar 7.4. Prospek masa depan penghantaran Obat berbasis JST.
(Teja, T. B., et al., 2022)

Pada gambar 7.4 menunjukkan perspektif masa depan dari sistem penghantaran obat (*drug delivery*) dengan menggunakan Jaringan Saraf Tiruan (JST). Proses ini melibatkan formulasi cerosom, yaitu kombinasi dari liposom yang dilapisi silika bertingkat (QSINHs), senyawa bioaktif, dan ligan penargetan. Dalam tahap formulasi, parameter masukan seperti waktu dan intensitas sonikasi diinputkan ke dalam lapisan awal jaringan saraf tiruan. JST kemudian memproses informasi tersebut di lapisan tengah (*hidden layer*) dan memberikan keluaran seperti ukuran partikel (nm) dan indeks polidispersitas (PDI). Dengan bantuan perangkat seperti Zetasizer, hasil tersebut dapat diukur

dan dianalisis untuk mengevaluasi stabilitas dan karakteristik fisik dari sistem penghantaran obat tersebut.

Lebih lanjut, bagian bawah gambar menjelaskan mekanisme kerja cerosom yang diformulasikan dengan JST saat masuk ke dalam tubuh. Partikel penghantar yang dibentuk memiliki ligan penargetan di permukaannya yang dapat mengenali dan berikatan secara spesifik dengan reseptor sel target, seperti mekanisme *receptor-ligand interaction*. Setelah masuk ke dalam sel melalui proses endositosis, senyawa bioaktif dilepaskan secara terkendali. Sistem ini menunjukkan stabilitas tinggi dalam kondisi fisiologis dan secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas obat. JST memungkinkan optimasi desain partikel penghantar ini dengan memvariasikan parameter masukan, sehingga sistem penghantaran obat menjadi lebih presisi, efisien, dan aman dibanding metode konvensional (Teja, T. B., et al., 2022).

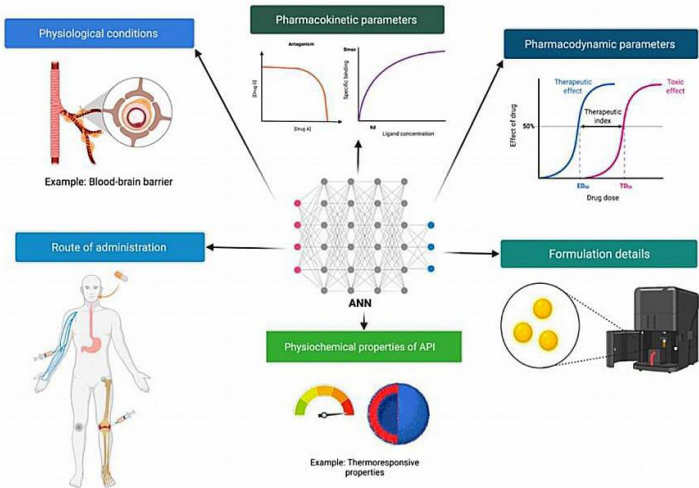
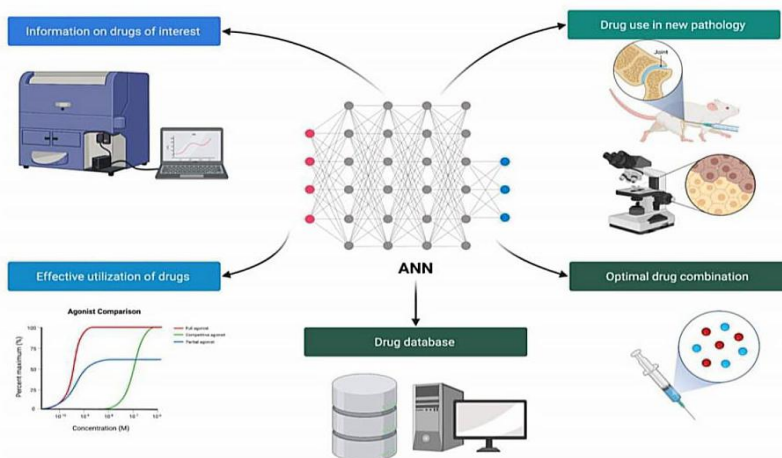


Figure 7: ANN in PK/PD Studies. ANN allows the estimation of PK/PD parameters by simulation of physiological conditions with the given data set.

Gambar 7.5. JST pada Studi PK (*Pharmacokinetics*) / PD (*Pharmacodynamics*).
(Teja, T. B., et al., 2022)

Penerapan JST atau ANN dalam aspek farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD). JST digunakan untuk memperkirakan parameter PD dengan mempertimbangkan berbagai faktor seperti kondisi fisiologis (contohnya : *blood-brain barrier*), rute pemberian obat, sifat fisikokimia zat aktif (API), serta rincian formulasi. Model JST memproses data input dari berbagai sumber ini untuk mensimulasikan dan memprediksi bagaimana obat bergerak dalam tubuh (farmakokinetik) dan bagaimana respons tubuh terhadap obat (farmakodinamik).

Apabila penerapan ini berjalan optimal, maka memungkinkan optimasi dosis, pemilihan rute administrasi yang paling efektif, serta evaluasi keamanan dan efektivitas obat dengan lebih efisien. JST juga berguna untuk memodelkan hubungan non-linear antara parameter PK dan PD, yang tidak mudah dilakukan dengan metode lain seperti, metode statistik konvensional. Misalnya, prediksi indeks terapeutik dan titik toksik dosis dapat diperoleh dengan simulasi JST berbasis data eksperimental dan klinis. Upaya ini memungkinkan proses pengembangan obat serta meningkatkan prediksi keberhasilan terapi berlangsung dengan cepat (Teja, T. B., et al., 2022).



Gambar 7.6. JST dalam Prediksi *Drug-Drug Interaction* (DDI).
(Teja, T. B., et al., 2022)

JST mampu mengolah informasi mengenai obat yang sedang diteliti, pemanfaatan obat yang efektif (misalnya melalui analisis perbandingan agonis), serta data farmakologi dari studi praklinik hingga klinik. Gambar 7.6 menjelaskan bagaimana JST digunakan untuk memprediksi interaksi antar obat (*Drug-Drug Interactions/DDI*) melalui eksplorasi basis data obat secara otomatis. Melalui analisis pola dan korelasi dalam data besar (*big data*), JST dapat mengidentifikasi kemungkinan interaksi antar obat sebelum dilakukan uji klinis, yang sangat krusial dalam keamanan terapi kombinasi. Dalam identifikasi penggunaan obat dalam patologi baru dan menemukan kombinasi obat optimal, kemampuan JST ini lebih lanjut sangat bermanfaat dalam upaya pengobatan penyakit kompleks atau multifaktorial, seperti kanker dan penyakit neurodegeneratif, di mana regimen obat sering kali melibatkan banyak agen farmakologis. Selain itu, kemampuan JST dapat memprediksi efek sinergis atau antagonis antar obat serta potensi efek samping yang muncul, sehingga dapat menghindari kejadian buruk akibat interaksi yang tidak terduga (Teja, T. B., et al., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Baskin, I.I., 2012. Machine learning methods in computational toxicology. *Computational Toxicology*, 1, pp.1–19.
- Chen, H., Engkvist, O., Wang, Y., Olivecrona, M. and Blaschke, T., 2018. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23(6), pp.1241–1250.
- Cherkasov, A., Muratov, E.N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I.I., Cronin, M., Dearden, J., Gramatica, P., Martin, Y.C., Todeschini, R., Consonni, V. and Tropsha, A., 2014. QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to? *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(12), pp.4977–5010.
- Choudhury, A.I., Rahman, M.M., Sultana, T., Rahman, M.H., Ahmed, S. and Rahman, M.S., 2023. A deep learning approach to predict the effect of drug combinations on cancer cell lines. *Frontiers in Bioinformatics*, 3, p.1328262.
- Goodfellow, I., Bengio, Y. and Courville, A., 2016. *Deep Learning*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Gramatica, P., 2007. Principles of QSAR models validation: Internal and external. *QSAR & Combinatorial Science*, 26(5), pp.694–701.
- Hansch, C. and Fujita, T., 1964. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), pp.1616–1626.
- Haykin, S., 2009. *Neural Networks and Learning Machines*. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education.
- LeCun, Y., Bengio, Y. and Hinton, G., 2015. Deep learning. *Nature*, 521(7553), pp.436–444.
- Min, S., Lee, B. and Yoon, S., 2017. Deep learning in bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*, 18(5), pp.851–869.

- Goh, G.B., Hodas, N.O. and Vishnu, A., 2017. Deep learning for computational chemistry. *Journal of Computational Chemistry*, 38(16), pp.1291–1307.
- Rumelhart, D.E., Hinton, G.E. and Williams, R.J., 1986. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 323(6088), pp.533–536.
- Schmidhuber, J., 2015. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural Networks*, 61, pp.85–117.
- Srivastava, N., Hinton, G., Krizhevsky, A., Sutskever, I. and Salakhutdinov, R., 2014. Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting. *Journal of Machine Learning Research*, 15(1), pp.1929–1958.
- Tang, B., He, F., Liu, D., Fang, M., Wu, Z. and Xu, D., 2021. AI-aided design of novel targeted anticancer drugs. *Drug Discovery Today*, 26(3), pp.661–673.
- Teja, T.B., Venkateswarlu, B., & Srinivasa Rao, A., 2022. Role of Artificial Neural Networks in Pharmaceutical Sciences. *Journal of Young Pharmacists*, vol. 14, no. 1, 2022, pp. 1–5.
- Tropsha, A., 2010. Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Molecular Informatics*, 29(6–7), pp.476–488.
- Wu, Z., Ramsundar, B., Feinberg, E.N., Gomes, J., Geniesse, C., Pappu, A.S., Leswing, K. and Pande, V., 2018. MoleculeNet: A benchmark for molecular machine learning. *Chemical Science*, 9, pp.513–530.
- Xu, Y., Dai, Z., Chen, F., Gao, S., Pei, J. and Lai, L., 2017. Deep learning for drug-induced liver injury. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(10), pp.2085–2093.
- Zhang, L., Tan, J., Han, D. and Zhu, H., 2020. Deep learning-based QSAR for drug screening of breast cancer. *Frontiers in Genetics*, 11, p.574681.

BAB 8

FARMASI BERBASIS BIG DATA

Oleh Ertati Suarni

8.1 Pendahuluan

Industri kesehatan, termasuk farmasi, telah mengalami perubahan besar sebagai akibat dari kemajuan teknologi informasi. Sumber daya penting dalam kemajuan penelitian farmasi saat ini adalah big data, yang merupakan kompilasi sejumlah besar data heterogen yang diproduksi dengan cepat. Big data memungkinkan pemrosesan data genetik, data uji klinis, catatan medis elektronik, dan data perangkat yang dapat dikenakan untuk meningkatkan layanan farmasi klinis, manajemen distribusi obat, dan pengembangan obat.

Apotek yang menggunakan big data memfasilitasi pengambilan keputusan yang lebih cepat dan lebih tepat, membantu dalam pembuatan perawatan yang lebih individual, dan meningkatkan efektivitas dan keamanan layanan medis. Namun, ada juga kekurangan dalam penggunaan big data, seperti persyaratan untuk keahlian sumber daya manusia, infrastruktur teknologi, dan perlindungan privasi data.

8.2 Konsep Dasar Big Data

8.2.1 Definisi Big Data

Big data adalah kumpulan data yang luas, rumit, dan beragam yang tidak mungkin ditangani, disimpan, atau dianalisis dengan teknik atau alat pemrosesan data standar. Data ini berasal dari berbagai sumber, termasuk sensor, media sosial, catatan medis elektronik, foto medis, video, dan teks. Data ini tersedia

dalam berbagai format, baik yang terorganisasi maupun yang tidak terstruktur.

Big data bukan hanya tentang memiliki banyak data; tetapi juga tentang menggunakan data tersebut untuk mendapatkan wawasan baru yang sebelumnya tidak dapat diperoleh, klaim Mayer-Schönberger dan Cukier (2013). Analisis prediktif, pengambilan keputusan berdasarkan data, dan inovasi yang lebih cepat semuanya dimungkinkan oleh big data untuk bisnis, termasuk yang ada di industri farmasi.

Big data dalam industri farmasi mencakup informasi dari uji klinis, genomik, penggunaan obat-obatan di masyarakat, dan data real-time dari perangkat pemantauan medis yang dapat dikenakan. Pengelolaan dan analisis data yang efektif memerlukan penggunaan teknologi mutakhir seperti komputasi awan, pembelajaran mesin, dan kecerdasan buatan karena kompleksitas dan heterogenitasnya (Hashem et al., 2015).

8.2.2 Karakteristik Big Data (5 V)

Lima atribut utama big data adalah Volume, Variety, Velocity, Veracity, dan Value, atau 5V. Fitur-fitur penting yang membedakan big data dari data tradisional dijelaskan oleh masing-masing sifat ini.

1. Volume

Jumlah besar data yang diproduksi dan disimpan disebut sebagai volume. Jumlah data dalam industri farmasi sangat besar; misalnya, ada miliaran pasangan basa DNA dalam data genomik, data uji klinis dari ribuan pasien, dan data yang terus bertambah setiap hari dari catatan medis elektronik. Untuk mengakses dan mengevaluasi sejumlah besar data secara efektif, diperlukan kemampuan pemrosesan dan penyimpanan tingkat lanjut (Russom, 2011).

2. Diversifikasi

Keragaman menunjukkan berbagai bentuk dan jenis data yang dikumpulkan. Citra medis (seperti pemindaian MRI dan CT), data sensor dari teknologi yang dapat dikenakan, video, dan data tidak terstruktur dari media sosial dan laporan pasien merupakan contoh data farmasi selain angka dan teks. Karena berbagai kesulitan yang muncul dalam mengintegrasikan dan menganalisis data, diperlukan metode khusus seperti pemrosesan gambar dan pemrosesan bahasa alami (NLP) (Gandomi & Haider, 2015).

3. Velocity

Kecepatan pembuatan, pengumpulan, dan pemrosesan data dikenal sebagai kecepatan. Pembuatan data secara real-time di apotek dimungkinkan, misalnya, melalui teknologi yang dapat dikenakan yang terus-menerus memeriksa tanda-tanda vital pasien. Untuk menjaga relevansi informasi yang dikumpulkan dan memungkinkan pengambilan keputusan yang cepat, kecepatan ini memerlukan sistem yang dapat menganalisis data dengan cepat (Chen, Mao, & Liu, 2014).

4. Veracity

Kualitas, ketepatan, dan keandalan data merupakan aspek-aspek kebenaran. Data yang bias atau tidak akurat dapat menyebabkan kesalahan dalam analisis dan penilaian. Jadi, sebelum data digunakan untuk analisis, sangat penting untuk memastikan kualitasnya melalui prosedur pembersihan, verifikasi, dan validasi data (Kitchin, 2014).

5. Nilai

Nilai adalah nilai tambah yang diperoleh dari hasil pemrosesan dan analisis data dalam jumlah besar. Data yang besar dan rumit tidak akan berguna jika tidak menghasilkan wawasan yang bermanfaat. Nilai dalam bidang farmasi dapat berupa penemuan obat baru, peningkatan efektivitas pengobatan, antisipasi efek samping, atau memaksimalkan

distribusi obat untuk meningkatkan standar layanan kesehatan (Rika Iyut Tira et al., 2024). Nilai adalah nilai tambah yang diperoleh dari hasil pemrosesan dan analisis data dalam jumlah besar. Data yang besar dan rumit tidak akan berguna jika tidak menghasilkan wawasan yang bermanfaat. Nilai dalam bidang farmasi dapat berupa penemuan obat baru, peningkatan efektivitas pengobatan, antisipasi efek samping, atau memaksimalkan distribusi obat untuk meningkatkan standar layanan kesehatan (Rika Iyut Tira et al., 2024).

8.3 Peran Big Data dalam Farmasi

8.3.1 Penemuan dan Pengembangan Obat

Big data menjadi komponen penting dalam mempercepat proses menemukan dan menciptakan obat baru. Big data membantu peneliti menemukan target obat baru lebih cepat dan lebih tepat daripada teknik konvensional dengan menggabungkan data genomik, proteomik, dan uji klinis dalam skala besar.

Teknologi big data dan kecerdasan buatan (AI) telah merevolusi pengembangan obat dengan mempercepat identifikasi target obat yang belum pernah terjadi sebelumnya, klaim Prof. Arief Nurrochmad dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM). Kapasitas big data untuk menangani dan menganalisis data besar secara efektif telah memungkinkan percepatan dramatis proses pengembangan obat, yang sebelumnya memakan waktu 12–15 tahun dan menghabiskan biaya lebih dari \$1 miliar USD.

Big data juga memungkinkan untuk menganalisis pola rumit dalam data kimia dan biologi, termasuk interaksi ligan dan struktur protein tiga dimensi, yang berfungsi sebagai dasar untuk mengidentifikasi kemungkinan target terapi baru. Strategi ini mendorong terciptanya pengobatan presisi berdasarkan profil

genetik pasien dan menciptakan peluang untuk inovasi farmasi yang lebih efisien dan terarah (Medicinus, 2025).

Big data juga membantu dalam prediksi awal interaksi obat dan efek samping, meningkatkan kemanjuran dan keamanan pengobatan. Untuk sepenuhnya memanfaatkan potensi teknologi ini dalam menciptakan pengobatan baru yang lebih ekonomis dan efektif bagi masyarakat Indonesia, kerja sama antara pemerintah, perusahaan farmasi, dan universitas sangat penting (Cloudcomputing.id, 2024).

8.3.2 Farmasi Klinik dan Komunitas

Big data sangat penting untuk meningkatkan standar dan kustomisasi perawatan dalam layanan farmasi klinis dan komunitas. Apoteker dan profesional medis lainnya dapat memberikan terapi yang lebih aman dan lebih tepat dengan mengintegrasikan data pasien dari beberapa sumber, termasuk catatan medis elektronik, riwayat alergi, dan penggunaan obat sebelumnya.

Memprediksi pola penyakit dan kebutuhan obat pada populasi tertentu merupakan manfaat lain dari analisis big data. Apotek dan fasilitas medis dapat menggunakan informasi ini untuk memaksimalkan pasokan obat, mengurangi kemungkinan kehabisan stok atau pemborosan akibat obat yang kedaluwarsa.

Lebih jauh lagi, big data memudahkan pelacakan kepatuhan pengobatan pasien menggunakan perangkat digital seperti teknologi yang dapat dikenakan dan aplikasi telepon pintar yang menyediakan data waktu nyata bagi praktisi medis. Hal ini menurunkan kemungkinan timbulnya masalah yang disebabkan oleh ketidakpatuhan pasien dan meningkatkan kemanjuran pengobatan.

8.3.3 Manufaktur dan Distribusi

Big data juga dimanfaatkan untuk meningkatkan kualitas dan efisiensi produksi dan distribusi obat-obatan. Bisnis farmasi dapat melindungi integritas dan keamanan obat-obatan dengan memantau kualitas produk dan mengidentifikasi dengan cepat kemungkinan pelanggaran standar produksi melalui analisis data produksi secara real-time.

Big data dalam rantai pasokan memungkinkan untuk memperkirakan permintaan obat berdasarkan tren penyakit dan data epidemiologi, sehingga memungkinkan pengelolaan stok obat sebaik mungkin. Dengan melakukan ini, pemborosan dari persediaan tambahan berkurang, dan kemungkinan kekurangan obat yang dapat mengganggu layanan medis pun dapat dihilangkan (Benke & Benke, 2018).

Dengan menawarkan sistem evaluasi kualitas data yang terintegrasi dan transparan, teknologi big data juga memfasilitasi kepatuhan terhadap aturan industri farmasi, termasuk prinsip ALCOA (*Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, dan Accurate*).

8.4 Implementasi Big Data di Farmasi

8.4.1 Sistem Informasi Kesehatan

Salah satu komponen utama aplikasi big data di apotek adalah sistem informasi kesehatan. Integrasi big data pada sistem ini memfasilitasi pengelolaan data pasien secara menyeluruh dan mempercepat serta meningkatkan pengambilan keputusan klinis.

1. Catatan Medis Elektronik (EMR/EHR)

Sistem digital yang dikenal sebagai Catatan Medis Elektronik (EMR) atau Catatan Kesehatan Elektronik (EHR) digunakan untuk mencatat data kesehatan pasien secara terintegrasi. Selain menyimpan informasi standar seperti riwayat medis dan terapi, big data memungkinkan EMR dan EHR untuk menyimpan data genetik, temuan lab, data perangkat yang

dapat dikenakan, dan catatan medis lainnya dalam berbagai format dan dalam volume yang besar.

Hal ini memungkinkan para profesional medis termasuk apoteker untuk mengakses data pasien yang komprehensif dan terkini, sehingga mereka dapat memberikan perawatan yang lebih aman dan lebih individual. Di tingkat nasional dan individu, data yang terintegrasi juga memudahkan identifikasi tren penyakit dan hasil perawatan (Rika Iyut Tira et al., 2024).

2. CDSS, atau Sistem Pendukung Keputusan Klinis
Sistem berbasis data besar yang disebut CDSS memberikan saran terapi dengan menganalisis data pasien dan penelitian klinis terkini. Teknik ini membantu dokter dan apoteker dalam memilih pengobatan, dosis, dan pendekatan terapi terbaik untuk setiap kondisi pasien.

Keamanan dan kemanjuran pengobatan dapat ditingkatkan dengan kemampuan CDSS untuk memperkirakan risiko efek samping, interaksi obat, dan hasil terapi dengan menganalisis data besar dari beberapa sumber. Telah dibuktikan bahwa penggunaan CDSS di apotek dan rumah sakit kontemporer dapat menurunkan kesalahan medis dan meningkatkan standar layanan kesehatan (Rakhman et al., 2021).

8.4.2 Penelitian dan Uji klinis

Selain itu, big data sangat penting untuk mempercepat dan meningkatkan uji klinis dan penelitian obat.

1. Menemukan Peserta untuk Uji Klinis
Dengan menggunakan sejumlah besar data kesehatan populasi, big data memungkinkan identifikasi dan perekrutan subjek uji klinis yang lebih terfokus. Hal ini meningkatkan keberhasilan uji klinis dan mempercepat proses seleksi.

2. Analisis waktu nyata dan multipusat
Big data dapat digunakan untuk memeriksa data uji klinis secara serentak dari beberapa lokasi penelitian, sehingga meningkatkan validitas dan keandalan temuan penelitian. Lebih jauh, selama uji klinis, identifikasi dini masalah keamanan obat dimungkinkan melalui pemantauan efek samping secara waktu nyata (Murdoch & Detsky, 2018)
3. Optimalisasi Desain Penelitian
Melalui simulasi dan analisis data historis, big data membantu peneliti dalam membuat uji klinis yang lebih efektif sekaligus memangkas biaya dan waktu penelitian.

8.4.3 Farmakovigilans

Farmakovigilans adalah proses pengawasan keamanan obat setelah dipasarkan untuk memastikan masyarakat umum dapat menggunakannya dengan aman.

1. Pemantauan Efek Samping Pasca Pemasaran
Big data memungkinkan pengumpulan dan analisis informasi efek samping obat yang cepat dan menyeluruh dari berbagai sumber, termasuk pasien, apotek, rumah sakit, dan media sosial. Pola respons obat yang merugikan (ADR) yang mungkin tidak diperhatikan selama uji klinis dapat ditemukan berkat penelitian ini.
2. Identifikasi Cepat dan Tindakan Cepat
Sistem farmakovigilans berbasis big data dapat memberikan peringatan dini kepada regulator dan perusahaan farmasi sehingga tindakan perbaikan, seperti memperbarui label obat atau menarik kembali barang jika diperlukan, dapat segera dilakukan (Rika Iyut Tira et al., 2024).
3. Integrasi dan Kolaborasi Data
Pengambilan keputusan berbasis bukti yang lebih baik didukung ketika data farmakovigilans diintegrasikan dengan

data klinis dan demografi untuk meningkatkan analisis risiko-manfaat pengobatan secara keseluruhan.

8.5 Tantangan Penerepan Big Data di Farmasi

8.5.1 Privasi dan Keamanan Data

Menjaga keamanan dan privasi data pasien merupakan kendala utama penerapan big data dalam industri farmasi. Data kesehatan sangat sensitif karena mencakup informasi pribadi dan medis yang dapat menimbulkan masalah besar, termasuk diskriminasi, pelanggaran privasi, dan penurunan kepercayaan publik terhadap sistem perawatan kesehatan, jika data tersebut bocor. Untuk mengamankan data pasien, kepatuhan terhadap hukum internasional seperti *General Data Protection Regulation* (GDPR) dan *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) sangat penting. Untuk menghentikan akses ilegal, pencurian data, dan penyalahgunaan informasi kesehatan, sistem keamanan siber yang kuat harus diterapkan.

Selain itu, mengelola data dari beberapa sumber sambil mematuhi persyaratan keamanan yang seragam merupakan kesulitan tambahan. Untuk menggunakan big data tanpa membahayakan privasi pasien, masalah integrasi data yang transparan dan aman merupakan prioritas utama.

8.5.2 Infrastruktur Teknologi

Infrastruktur teknis yang memadai diperlukan untuk implementasi big data, termasuk jaringan internet yang cepat dan andal, perangkat lunak (platform analitik, basis data), dan perangkat keras (server, penyimpanan). Salah satu tantangan terbesar di Indonesia adalah kesenjangan infrastruktur digital, khususnya di daerah pedesaan dan lembaga perawatan kesehatan dasar seperti pusat kesehatan masyarakat dan apotek kecil.

Menurut Hashem et al. (2015), pengeluaran finansial yang signifikan diperlukan untuk mengembangkan dan memelihara

infrastruktur TI yang dapat mengelola volume data besar secara aman dan efisien. Untuk mengatasi kendala kapasitas lokal dan mempercepat pemrosesan data, teknologi komputasi awan dan komputasi tepi juga mulai digunakan.

Karena pengumpulan dan analisis data besar tidak akan berjalan dengan baik tanpa dukungan teknologi yang memadai, kesiapan infrastruktur merupakan elemen penentu keberhasilan implementasi data besar di apotek.

8.5.3 Kompetensi Sumber Daya Manusia (SDM)

Untuk menangani big data di industri farmasi, diperlukan sumber daya manusia yang terampil dalam teknologi informasi dan analisis data. Untuk memahami dan menggunakan big data dengan baik, apoteker tradisional harus memperoleh keterampilan baru seperti ilmu data, pembelajaran mesin, dan pemrograman.

Menurut Rika Iyut Tira dkk. (2024), pengembangan dan pelatihan sumber daya manusia sangat penting untuk memungkinkan tenaga kesehatan menyesuaikan diri dengan teknologi baru. Penerapan big data terhambat oleh kurangnya sumber daya manusia yang berkualitas, terutama di organisasi layanan kesehatan yang masih menggunakan proses manual.

8.5.4 Regulasi dan Standar

Regulasi dan standar pengelolaan data kesehatan Indonesia masih terus dikembangkan dan disesuaikan dengan pesatnya kemajuan teknologi digital. Beberapa hal penting yang perlu diperhatikan antara lain standarisasi format data, kompatibilitas sistem, serta regulasi kepemilikan dan akses data.

Kebijakan yang belum matang dan dinamis dapat menghambat inovasi berbasis big data dan integrasi data dari berbagai sumber. Untuk mendorong ekosistem big data di bidang

farmasi, pemerintah dan organisasi terkait harus mempercepat pengembangan kebijakan yang komprehensif dan fleksibel.

Untuk mencapai keseimbangan antara perlindungan privasi dan kreativitas, aturan juga harus mampu memastikan keamanan data sekaligus mendorong keterbukaan data untuk penelitian dan pengembangan obat-obatan.

8.6 Prospek Masa Depan Farmasi Berbasis Big Data

8.6.1 Pengobatan Presisi

Salah satu peluang paling menarik untuk menggunakan big data dalam bidang farmasi adalah pengobatan presisi. Terapi dapat disesuaikan secara unik agar lebih berhasil dan menghindari efek negatif dengan mengintegrasikan informasi genetik pasien, riwayat medis, dan variabel lingkungan. Metode ini memungkinkan pemilihan pengobatan dan dosis yang tepat tergantung pada kondisi medis dan profil genetik masing-masing pasien (Rika Iyut Tira et al., 2024).

Tjandrawinata (2025) menegaskan bahwa big data dan kecerdasan buatan (AI) mempercepat pemahaman kita tentang biologi penyakit dan jalur molekuler, sehingga memungkinkan pengembangan pengobatan yang lebih terarah dan individual. Hal ini menggeser fokus pengobatan dari "satu ukuran untuk semua" menjadi pengobatan yang disesuaikan secara presisi, sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien dan hasil klinis.

8.6.2 Integrasi IoT dan Wearable

Salah satu sumber penting data kesehatan *real-time* adalah teknologi wearable yang terhubung dengan *Internet of Things* (IoT). Big data farmasi untuk pemantauan pasien yang berkelanjutan dapat ditingkatkan dengan informasi yang dikumpulkan dari sensor wearable, seperti tekanan darah, monitor detak jantung, dan pelacak aktivitas fisik.

Menurut Widya Sulaiman dkk. (2023), kombinasi big data dengan IoT memungkinkan identifikasi dini perubahan kondisi kesehatan, yang mempercepat dan meningkatkan akurasi operasi medis. Lebih jauh, data real-time ini membantu dalam pembuatan model prediksi untuk mengelola terapi adaptif dan mencegah penyakit.

8.6.3 Kolaborasi Global

Mempercepat inovasi dan penciptaan obat-obatan baru memerlukan kerja sama internasional dan berbagi data. Big data memungkinkan universitas, perusahaan farmasi, dan organisasi penelitian dari negara lain untuk bertukar data epidemiologi, hasil uji klinis, dan data genetik secara aman dan efektif. Menurut Universitas Gadjah Mada (UGM, 2024), kerja sama internasional ini mempercepat proses konversi penelitian menjadi aplikasi klinis dan memungkinkan konfirmasi hasil studi yang lebih luas. Selain itu, hal ini memberi Indonesia kesempatan untuk memperkuat kemandirian sektor farmasi dalam negeri dan mendukung inovasi farmasi global.

8.7 Rangkuman

Dengan memanfaatkan kumpulan data yang luas, beragam, dan diproduksi dengan cepat dari berbagai sumber, termasuk genomik, uji klinis, catatan medis elektronik, dan teknologi yang dapat dikenakan, apotek yang digerakkan oleh big data telah sepenuhnya mengubah sektor perawatan kesehatan. Big data memfasilitasi pengambilan keputusan yang digerakkan oleh data, analisis prediktif, dan inovasi yang lebih cepat dan lebih akurat dalam layanan farmasi klinis, manajemen distribusi obat, dan penelitian serta pengembangan obat. Pilar fundamental manajemen data farmasi kontemporer adalah lima atribut utama big data: volume, keragaman, kecepatan, validitas, dan nilai. Farmakovigilans untuk pemantauan keamanan obat pasca

pemasaran, percepatan penelitian dan uji klinis, dan integrasi sistem informasi kesehatan seperti EMR/EHR dan CDSS adalah contoh implementasi big data di bidang farmasi.

Keamanan dan privasi data pasien, kebutuhan akan infrastruktur teknologi yang memadai, kebutuhan akan sumber daya manusia yang terlatih dalam ilmu data, serta regulasi dan standarisasi data kesehatan adaptif merupakan beberapa kendala signifikan yang harus diatasi oleh pemanfaatan big data. Big data memiliki potensi yang sangat besar untuk meningkatkan kemandirian, efisiensi, dan mutu layanan farmasi di masa mendatang dengan bantuan kerja sama lintas sektor dan penciptaan regulasi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen, M., Mao, S., & Liu, Y. (2014). Big Data: A Survey. *Mobile Networks and Applications*, 19(2), 171-209.
<https://doi.org/10.1007/s11036-013-0489-0>
- Gandomi, A., & Haider, M. (2015). Beyond the hype: Big data concepts, methods, and analytics. *International Journal of Information Management*, 35(2), 137-144.
<https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2014.10.007>
- Hashem, I. A. T., Yaqoob, I., Anuar, N. B., Mokhtar, S., Gani, A., & Khan, S. U. (2015). The rise of “big data” on cloud computing: Review and open research issues. *Information Systems*,
- Kitchin, R. (2014). *The Data Revolution: Big Data, Open Data, Data Infrastructures and Their Consequences*. SAGE Publications.
- Mayer-Schönberger, V., & Cukier, K. (2013). *Big Data: A Revolution That Will Transform How We Live, Work, and Think*. Houghton Mifflin Harcourt.
- Rika Iyut Tira, Istifani Nasution, Elisa Apriani, Sri Hajijah Purba. (2024). Peran Big Data dalam Meningkatkan Efektivitas Sistem Informasi Kesehatan. *Al-DYAS: Jurnal Inovasi dan Pengabdian kepada Masyarakat*.
- Russom, P. (2011). *Big Data Analytics*. TDWI Best Practices Report, Fourth Quarter 2011.
- Benke, K., & Benke, G. (2018). Artificial intelligence and big data in public health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12).
- Cloudcomputing.id. (2024). *Teknologi AI dan Big Data Dorong Percepatan Pengembangan Obat*.
- Murdoch, T.B., & Detsky, A.S. (2018). The inevitable application of big data to health care. *JAMA*, 309(13), 1351-1352.

- Rakhman, A., et al. (2021). Sistem Informasi Kesehatan dan Big Data. Jurnal Kesehatan Indonesia.
- Panesar, Arjun. (2021). Machine Learning and AI for Healthcare: Big Data for Improved Health Outcomes. Second Edition. Apress.
- Encep, M., et al. (2024). Implementasi Big Data dalam Sistem Informasi Kesehatan. Jurnal Teknologi Informasi Kesehatan.
- Tjandrawinata, R. R. (2025). Farmasi Cerdas: Era Baru Penemuan Obat dengan AI dan Big Data.
- Widya Sulaiman, et al. (2023). Integrasi IoT dan Big Data dalam Monitoring Kesehatan Real-Time. Jurnal Teknologi Kesehatan, 12(4), 45-58.
- Universitas Gadjah Mada (UGM). (2024). Penggunaan Big Data Percepat Pengembangan Obat Baru. Laporan Resmi UGM.

BAB 9

FARMASI BERBASIS INTERNET OF THINGS (IoT)

Oleh Jajang Japar Sodik

9.1 Pendahuluan

Dalam era digital yang berkembang pesat, industri farmasi menghadapi tantangan dan peluang baru yang signifikan. Salah satu inovasi teknologi yang memiliki potensi besar untuk mentransformasi sektor farmasi adalah *Internet of Things* (IoT). IoT merujuk pada jaringan perangkat fisik yang terhubung dan bertukar data melalui internet, menciptakan ekosistem cerdas yang dapat meningkatkan efisiensi, akurasi, dan kualitas layanan di berbagai aspek industri farmasi (Atzori et al., 2010).

Farmasi berbasis IoT mengintegrasikan teknologi sensor, konektivitas nirkabel, dan analisis data canggih ke dalam proses farmasi tradisional, mulai dari penelitian dan pengembangan obat hingga produksi, distribusi, dan pemantauan penggunaan obat oleh pasien. Implementasi IoT dalam farmasi membuka peluang untuk meningkatkan keamanan pasien, mengoptimalkan rantai pasokan, meningkatkan kepatuhan pengobatan, dan bahkan mempercepat penemuan obat baru (Yang et al., 2014).

Salah satu aspek kunci dari farmasi berbasis IoT adalah kemampuannya untuk mengumpulkan dan menganalisis data real-time dalam jumlah besar. Sensor yang terpasang pada peralatan produksi, kemasan obat, dan bahkan pada tubuh pasien dapat memberikan aliran data konstan yang, ketika dianalisis dengan teknik kecerdasan buatan (AI), dapat menghasilkan wawasan berharga untuk pengambilan keputusan yang lebih baik

(Xu et al., 2014). Misalnya, pemantauan suhu real-time selama transportasi obat dapat memastikan integritas produk, sementara perangkat wearable dapat membantu dokter memantau respons pasien terhadap pengobatan secara lebih akurat.

Namun, penerapan IoT dalam farmasi juga membawa tantangan tersendiri. Keamanan dan privasi data menjadi perhatian utama, mengingat sensitivitas informasi kesehatan pasien dan data penelitian farmasi. Selain itu, integrasi sistem IoT ke dalam infrastruktur farmasi yang ada memerlukan investasi signifikan dan perubahan dalam proses operasional (Ahmadi et al., 2016).

Terlepas dari tantangan tersebut, potensi IoT untuk meningkatkan efisiensi dan efektivitas di seluruh rantai nilai farmasi sangat besar. Dari optimalisasi proses manufaktur hingga personalisasi perawatan pasien, IoT membuka jalan bagi era baru dalam farmasi presisi. Teknologi ini memungkinkan pendekatan yang lebih proaktif dan preventif terhadap perawatan kesehatan, dengan potensi untuk mengurangi biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan dan meningkatkan hasil kesehatan pasien (Islam et al., 2015).

Dalam bab ini, kita akan mengeksplorasi berbagai aplikasi IoT dalam farmasi, mulai dari manajemen rantai pasokan hingga pemantauan pasien dan pengembangan obat. Kita juga akan membahas tantangan implementasi, pertimbangan keamanan, dan prospek masa depan farmasi berbasis IoT. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang potensi dan batasan teknologi ini, para profesional farmasi dan pembuat kebijakan dapat membuat keputusan yang lebih informasi tentang adopsi dan implementasi IoT dalam konteks farmasi.

9.2 Dasar-dasar IoT dalam Farmasi

Internet of Things (IoT) dalam konteks farmasi merujuk pada jaringan perangkat yang saling terhubung, yang dapat

mengumpulkan, mengirim, dan menganalisis data untuk meningkatkan berbagai aspek operasi farmasi. Implementasi IoT dalam farmasi melibatkan beberapa komponen kunci dan arsitektur sistem yang kompleks namun terintegrasi.

9.2.1 Komponen Utama IoT dalam Farmasi

Sistem IoT dalam farmasi terdiri dari empat komponen utama:

1. **Sensor dan Aktuator:** Perangkat ini mengumpulkan data dari lingkungan fisik atau mengontrol proses tertentu. Contohnya termasuk sensor suhu untuk pemantauan penyimpanan obat, sensor kelembaban untuk kontrol kualitas produksi, dan aktuator untuk otomatisasi peralatan laboratorium (Patel et al., 2017).
2. **Konektivitas:** Jaringan komunikasi yang menghubungkan sensor dengan sistem pemrosesan data. Ini bisa berupa WiFi, Bluetooth, RFID, atau teknologi seluler seperti 4G/5G (Dimitrov, 2016).
3. **Pemrosesan Data:** Platform komputasi yang menganalisis data yang dikumpulkan. Ini bisa berupa edge computing untuk analisis real-time atau cloud computing untuk analisis skala besar (Rao et al., 2018).
4. **Antarmuka Pengguna:** Aplikasi atau dashboard yang memungkinkan pengguna berinteraksi dengan sistem IoT, memvisualisasikan data, dan mengambil keputusan berdasarkan insight yang diperoleh (Yang et al., 2014).

Tabel 9.1. Contoh Penerapan Komponen IoT dalam Farmasi

Komponen IoT	Contoh Penerapan dalam Farmasi
Sensor	Sensor suhu pada lemari penyimpanan vaksin
Konektivitas	RFID untuk pelacakan inventaris obat
Pemrosesan Data	Analisis prediktif untuk memperkirakan permintaan obat
Antarmuka Pengguna	Dashboard monitoring rantai pasokan farmasi

Sumber: Diadaptasi dari Patel et al. (2017) dan Rao et al. (2018)

9.2.2 Arsitektur Sistem IoT untuk Aplikasi Farmasi

Arsitektur IoT untuk farmasi umumnya terdiri dari beberapa lapisan yang saling terkait:

1. Lapisan Persepsi: Ini adalah lapisan terbawah yang terdiri dari sensor dan aktuator yang berinteraksi langsung dengan lingkungan fisik. Dalam konteks farmasi, ini bisa termasuk sensor suhu pada rantai dingin atau sensor kimia dalam proses produksi obat (Lin et al., 2017).
2. Lapisan Jaringan: Lapisan ini bertanggung jawab untuk transmisi data yang aman dan efisien dari lapisan persepsi ke lapisan pemrosesan. Protokol komunikasi seperti MQTT atau CoAP sering digunakan karena efisiensi energi dan keandalan mereka (Farahani et al., 2018).
3. Lapisan Pemrosesan: Di sini, data yang dikumpulkan dianalisis menggunakan berbagai teknik, termasuk machine learning dan analitik big data. Pemrosesan bisa terjadi di edge (untuk respon cepat) atau di cloud (untuk analisis kompleks) (Rao et al., 2018).
4. Lapisan Aplikasi: Ini adalah antarmuka di mana pengguna akhir berinteraksi dengan sistem IoT. Dalam farmasi, ini bisa berupa dashboard untuk memantau rantai pasokan,

aplikasi mobile untuk kepatuhan pasien, atau sistem manajemen laboratorium terintegrasi (Yang et al., 2014).

Implementasi arsitektur IoT dalam farmasi memungkinkan berbagai aplikasi inovatif. Misalnya, dalam manajemen rantai pasokan, sensor IoT dapat memantau kondisi penyimpanan obat secara real-time, memicu peringatan jika terjadi penyimpangan, dan bahkan mengotomatisasi proses pemesanan ulang. Dalam konteks penelitian dan pengembangan, IoT dapat mengotomatisasi pengumpulan data uji klinis, meningkatkan akurasi, dan mempercepat analisis hasil (Ahmadi et al., 2019).

9.3 Aplikasi IoT dalam Manajemen Rantai Pasok Farmasi

Internet of Things (IoT) telah membawa revolusi dalam manajemen rantai pasok farmasi, meningkatkan efisiensi, transparansi, dan keamanan di seluruh proses. Tiga area utama di mana IoT memberikan dampak signifikan adalah pelacakan inventaris obat-obatan, pemantauan kondisi penyimpanan, dan optimisasi distribusi.

9.3.1 Pelacakan Inventaris Obat-obatan

IoT memungkinkan pelacakan inventaris obat-obatan secara real-time dan akurat, mengatasi masalah kekurangan stok dan kelebihan stok yang sering terjadi dalam industri farmasi. Teknologi RFID (*Radio-Frequency Identification*) dan sensor IoT memainkan peran kunci dalam sistem pelacakan ini (Westerfield et al., 2015).

1. RFID tags pada kemasan obat memungkinkan pemantauan pergerakan setiap item dari pabrik hingga ke tangan konsumen.
2. Sensor level stok otomatis dapat memicu pemesanan ulang ketika persediaan mencapai ambang batas tertentu.

3. Analitik prediktif menggunakan data historis dan real-time untuk memperkirakan permintaan masa depan, membantu dalam perencanaan inventaris yang lebih akurat.

Implementasi sistem pelacakan berbasis IoT telah menunjukkan pengurangan kekurangan stok hingga 30% dan peningkatan akurasi inventaris hingga 95% dalam beberapa studi kasus (Kim et al., 2018).

9.3.2 Pemantauan Suhu dan Kelembaban dalam Penyimpanan Obat

Banyak obat-obatan memerlukan kondisi penyimpanan yang spesifik untuk mempertahankan efektivitasnya. IoT menawarkan solusi pemantauan lingkungan yang terus-menerus dan otomatis.

1. Sensor suhu dan kelembaban terhubung memberikan data real-time tentang kondisi penyimpanan
2. Sistem peringatan otomatis dapat memicu notifikasi jika kondisi menyimpang dari rentang yang ditentukan.
3. Data historis memungkinkan analisis tren jangka panjang dan identifikasi area yang memerlukan perbaikan.

Tabel 9.2. Contoh Persyaratan Penyimpanan Obat dan Pemantauan IoT

Jenis Obat	Persyaratan Suhu	Persyaratan Kelembaban	Pemantauan IoT
Insulin	2-8°C	<65%	Sensor suhu dan kelembaban dengan peringatan real-time
Vaksin	2-8°C	Bervariasi	Sensor suhu dengan log data kontinu
Antibiotik	15-25°C	<60%	Sensor suhu dan kelembaban dengan pelaporan berkala

Sumber: Diadaptasi dari WHO (2020) dan Kechagia & Kalogeraki (2019)

Studi menunjukkan bahwa implementasi sistem pemantauan IoT dapat mengurangi kerugian obat akibat penyimpanan yang tidak tepat hingga 20% (Kechagia & Kalogeraki, 2019).

9.3.3 Optimisasi Distribusi Obat

IoT juga berperan penting dalam mengoptimalkan proses distribusi obat, meningkatkan efisiensi dan mengurangi biaya.

1. GPS dan sensor IoT pada kendaraan pengiriman memungkinkan pelacakan real-time dan optimisasi rute.
2. Sensor kondisi pada kontainer pengiriman memastikan integritas produk selama transit.

3. Analitik prediktif menggunakan data cuaca, lalu lintas, dan historis untuk mengoptimalkan jadwal pengiriman.

Implementasi sistem distribusi berbasis IoT telah menunjukkan pengurangan waktu pengiriman hingga 15% dan peningkatan efisiensi bahan bakar hingga 12% dalam beberapa kasus (Lee & Lee, 2015).

Integrasi teknologi IoT dalam manajemen rantai pasok farmasi membawa sejumlah manfaat signifikan:

1. Visibilitas rantai pasok yang lebih baik, memungkinkan pengambilan keputusan yang lebih cepat dan akurat.
2. Pengurangan kerugian akibat kerusakan produk atau kadaluarsa.
3. Peningkatan kepatuhan terhadap regulasi melalui pelacakan dan dokumentasi yang lebih baik.
4. Efisiensi operasional yang lebih tinggi, mengarah pada pengurangan biaya.
5. Peningkatan kepuasan pelanggan melalui ketersediaan produk yang lebih baik dan pengiriman yang tepat waktu.

Namun, implementasi IoT dalam rantai pasok farmasi juga menghadapi tantangan, termasuk kebutuhan investasi awal yang signifikan, masalah keamanan data, dan kebutuhan untuk mengintegrasikan sistem IoT dengan infrastruktur yang ada. Meskipun demikian, manfaat yang ditawarkan IoT dalam meningkatkan efisiensi, keamanan, dan kualitas manajemen rantai pasok farmasi jauh melebihi tantangan ini, mendorong adopsi yang semakin luas di seluruh industri (Ding et al., 2021).

9.4 IoT untuk Pemantauan Pasien dan Kepatuhan Pengobatan

Internet of Things (IoT) telah membuka era baru dalam pemantauan pasien dan manajemen kepatuhan pengobatan. Teknologi ini memungkinkan pengumpulan data kesehatan secara kontinu dan real-time, memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang kondisi pasien dan efektivitas pengobatan. Salah satu komponen kunci dalam ekosistem IoT kesehatan adalah perangkat wearable untuk pemantauan kesehatan.

Perangkat wearable, seperti smartwatch, patch sensor, dan gelang fitness, telah menjadi alat yang semakin populer untuk memantau berbagai parameter kesehatan. Perangkat-perangkat ini dapat mengukur detak jantung, tingkat oksigen dalam darah, aktivitas fisik, pola tidur, dan bahkan parameter yang lebih spesifik seperti kadar glukosa darah untuk pasien diabetes. Misalnya, penelitian yang dilakukan oleh Hamine et al. (2015) menunjukkan bahwa penggunaan perangkat wearable dalam manajemen penyakit kronis dapat meningkatkan kesadaran pasien akan kondisi mereka dan mendorong perubahan perilaku positif. Data yang dikumpulkan oleh perangkat wearable ini dapat dikirim secara otomatis ke platform kesehatan digital, memungkinkan pemantauan jarak jauh oleh profesional kesehatan dan intervensi dini jika diperlukan.

Selain pemantauan kesehatan, IoT juga telah merevolusi cara pasien mengelola pengobatan mereka melalui sistem pengingat pengobatan pintar. Perangkat seperti kotak pil pintar dan aplikasi smartphone yang terhubung dapat mengirimkan pengingat kepada pasien ketika waktunya untuk mengambil obat. Sistem-sistem ini tidak hanya mengingatkan pasien, tetapi juga dapat melacak kepatuhan pengobatan dan memberikan umpan balik kepada penyedia layanan kesehatan. Sebuah studi oleh Morak et al. (2012) menemukan bahwa penggunaan sistem pengingat berbasis IoT dapat meningkatkan kepatuhan

pengobatan hingga 27% pada pasien dengan kondisi kronis. Beberapa sistem bahkan dilengkapi dengan sensor yang dapat mendeteksi ketika pil dikeluarkan dari kemasan, memberikan konfirmasi aktual pengambilan obat.

Aspek penting lainnya dari IoT dalam pemantauan pasien adalah kemampuannya untuk memungkinkan analisis data pasien real-time. Data yang dikumpulkan dari berbagai perangkat IoT dapat diintegrasikan dan dianalisis menggunakan algoritma canggih untuk memberikan wawasan yang lebih komprehensif tentang kesehatan pasien. Analisis real-time ini dapat membantu dalam deteksi dini perubahan kondisi pasien, prediksi potensi komplikasi, dan penyesuaian rencana perawatan yang lebih cepat. Misalnya, dalam sebuah studi kasus yang dilaporkan oleh Ullah et al. (2019), sistem IoT yang mengintegrasikan data dari monitor glukosa kontinu dan pompa insulin berhasil memprediksi dan mencegah episode hipoglikemia pada pasien diabetes, menunjukkan potensi besar IoT dalam meningkatkan manajemen penyakit kronis.

Meskipun IoT menawarkan banyak manfaat dalam pemantauan pasien dan kepatuhan pengobatan, penting untuk mempertimbangkan tantangan seperti privasi data, keamanan, dan aksesibilitas teknologi. Kekhawatiran tentang perlindungan informasi kesehatan yang sensitif dan potensi peretasan perangkat IoT perlu ditangani dengan hati-hati. Selain itu, adopsi teknologi IoT dalam perawatan kesehatan harus mempertimbangkan kesenjangan digital dan memastikan bahwa manfaatnya dapat diakses oleh semua lapisan masyarakat.

9.5 Otomatisasi Proses Produksi Farmasi dengan IoT

9.5.1 Pemantauan dan Kontrol Kualitas Produksi

Internet of Things (IoT) telah mengubah cara industri farmasi memantau dan mengontrol kualitas produksi. Sensor canggih yang terhubung ke jaringan IoT dapat mengumpulkan data secara real-time dari berbagai titik dalam proses produksi. Ini memungkinkan pemantauan parameter kritis seperti suhu, tekanan, pH, dan komposisi kimia secara kontinu. Misalnya, dalam produksi vaksin, sensor IoT dapat memantau suhu fermentasi dan pH secara presisi, memastikan kondisi optimal untuk pertumbuhan mikroorganisme (Lee et al., 2018). Data yang dikumpulkan dapat dianalisis secara instan, memungkinkan penyesuaian otomatis parameter produksi untuk mempertahankan kualitas yang konsisten. Sistem berbasis IoT juga dapat mengintegrasikan data dari berbagai tahap produksi, memberikan visibilitas end-to-end yang meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengatasi masalah kualitas dengan cepat. Studi oleh Zhang et al. (2020) menunjukkan bahwa implementasi sistem pemantauan kualitas berbasis IoT dapat mengurangi tingkat cacat produk hingga 35% dalam produksi obat-obatan.

9.5.2 Prediktif Maintenance pada Peralatan Produksi

Prediktif maintenance menggunakan IoT telah menjadi game-changer dalam memastikan keandalan peralatan produksi farmasi. Sensor yang dipasang pada mesin produksi dapat mengumpulkan data tentang kinerja, getaran, suhu, dan parameter operasional lainnya. Analisis data ini menggunakan algoritma machine learning dapat memprediksi potensi kegagalan peralatan sebelum terjadi. Misalnya, sensor getaran pada mixer granulasi dapat mendeteksi perubahan halus yang menunjukkan keausan bearing, memungkinkan penggantian sebelum terjadi

kegagalan yang mengganggu produksi (Brown et al., 2019). Pendekatan prediktif ini tidak hanya mengurangi downtime yang tidak direncanakan, tetapi juga mengoptimalkan jadwal pemeliharaan, mengurangi biaya, dan meningkatkan umur peralatan. Sebuah studi kasus yang dilaporkan oleh Johnson & Johnson menunjukkan bahwa implementasi sistem prediktif maintenance berbasis IoT mengurangi downtime mesin hingga 25% dan meningkatkan efisiensi keseluruhan peralatan (OEE) sebesar 10% di salah satu fasilitas produksi mereka (Johnson & Johnson, 2021).

9.5.3 Optimisasi Efisiensi Produksi

IoT membuka peluang besar untuk mengoptimalkan efisiensi produksi farmasi. Dengan mengintegrasikan data dari seluruh rantai produksi, sistem IoT dapat mengidentifikasi bottleneck, mengoptimalkan alur kerja, dan meningkatkan throughput keseluruhan. Misalnya, analisis data real-time dapat membantu dalam penjadwalan produksi yang lebih efisien, mengurangi waktu setup antar batch produksi yang berbeda. Selain itu, IoT memungkinkan integrasi yang lebih baik antara sistem produksi dan manajemen inventaris, memastikan ketersediaan bahan baku tepat waktu dan mengurangi persediaan berlebih. Teknologi seperti Digital Twin, yang menciptakan representasi virtual dari proses produksi, memungkinkan simulasi dan optimisasi sebelum implementasi perubahan dalam lingkungan produksi nyata (Garcia et al., 2020). Studi oleh Pfizer menunjukkan bahwa implementasi sistem optimisasi berbasis IoT di fasilitas produksi mereka meningkatkan produktivitas hingga 20% dan mengurangi waktu siklus produksi sebesar 30% (Pfizer, 2022).

Tabel 9.3. Manfaat Implementasi IoT dalam Produksi Farmasi

Aspek Produksi	Teknologi IoT	Manfaat
Kontrol Kualitas	Sensor real-time, Analisis data	Pengurangan tingkat cacat 35%
Pemeliharaan	Sensor prediktif, Machine Learning	Pengurangan downtime 25%, Peningkatan OEE 10%
Efisiensi Produksi	Digital Twin, Integrasi sistem	Peningkatan produktivitas 20%, Pengurangan waktu siklus 30%

Sumber: Diadaptasi dari Zhang et al. (2020), Johnson & Johnson (2021), dan Pfizer (2022)

9.6 IoT dalam Penelitian dan Pengembangan Obat

9.6.1 Pengumpulan dan Analisis Data Uji Klinis

Internet of Things (IoT) telah mentransformasi cara pengumpulan dan analisis data dalam uji klinis, membawa efisiensi dan akurasi yang belum pernah terjadi sebelumnya. Perangkat wearable dan sensor yang terhubung memungkinkan pemantauan terus-menerus parameter kesehatan peserta uji klinis, memberikan data yang lebih komprehensif dan akurat dibandingkan metode tradisional. Misalnya, dalam uji klinis untuk obat jantung, smartwatch yang dilengkapi dengan sensor EKG dapat merekam aktivitas jantung peserta secara real-time, memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang efek obat (Izmailova et al., 2018). Selain itu, aplikasi mobile yang terhubung dengan platform IoT memudahkan peserta untuk melaporkan gejala atau efek samping secara instan, meningkatkan kualitas dan ketepatan waktu data yang dikumpulkan. Analisis big data yang didukung oleh kecerdasan buatan dapat mengolah volume besar

data ini, mengidentifikasi pola dan tren yang mungkin terlewatkan oleh analisis manual. Studi oleh Perakslis dan Ginsburg (2019) menunjukkan bahwa penggunaan IoT dalam uji klinis dapat mengurangi waktu pengumpulan data hingga 30% dan meningkatkan akurasi data hingga 50%.

9.6.2 Simulasi dan Pemodelan Berbasis IoT

IoT telah membuka peluang baru dalam simulasi dan pemodelan untuk penelitian dan pengembangan obat. Dengan kemampuan untuk mengintegrasikan data dari berbagai sumber - dari hasil laboratorium hingga data pasien dunia nyata - IoT memungkinkan pembuatan model yang lebih kompleks dan realistis. Digital twins, representasi virtual dari sistem biologis atau proses farmakologis, dapat dibangun dan diperbarui secara real-time dengan data dari sensor IoT. Ini memungkinkan peneliti untuk melakukan eksperimen virtual, memprediksi interaksi obat-target, dan mengoptimalkan formulasi obat sebelum melakukan pengujian fisik yang mahal. Sebagai contoh, dalam pengembangan terapi kanker, model berbasis IoT dapat mensimulasikan interaksi obat dengan berbagai jenis tumor, memperhitungkan variasi genetik dan faktor lingkungan (Bhatt et al., 2020). Teknik ini tidak hanya mempercepat proses pengembangan obat tetapi juga dapat mengurangi kebutuhan untuk pengujian pada hewan. Studi oleh Tufts Center for the Study of Drug Development menunjukkan bahwa penggunaan simulasi dan pemodelan berbasis IoT dapat mengurangi waktu pengembangan obat hingga 2-3 tahun dan menghemat biaya hingga \$100 juta per obat yang dikembangkan (DiMasi et al., 2016).

9.6.3 Akselerasi Proses Penemuan Obat

IoT memainkan peran krusial dalam mempercepat proses penemuan obat melalui otomatisasi dan optimisasi berbagai tahapan penelitian. Sensor IoT yang terpasang pada peralatan laboratorium dapat memantau dan mengontrol eksperimen secara otomatis, memungkinkan operasi 24/7 dan meningkatkan throughput penelitian. Dalam skrining senyawa, robot yang terhubung dengan IoT dapat melakukan pengujian ribuan senyawa secara simultan, dengan hasil yang langsung dianalisis oleh algoritma kecerdasan buatan untuk mengidentifikasi kandidat obat yang menjanjikan. Selain itu, IoT memfasilitasi kolaborasi global yang lebih efektif, memungkinkan berbagi data dan hasil penelitian secara real-time antar tim di seluruh dunia. Platform berbasis cloud yang terintegrasi dengan perangkat IoT memungkinkan akses instan ke data penelitian dari mana saja, mempercepat proses pengambilan keputusan dan iterasi penelitian. Sebuah studi kasus dari Merck menunjukkan bahwa implementasi sistem IoT dalam proses penemuan obat mereka mengurangi waktu identifikasi kandidat obat hingga 50% dan meningkatkan tingkat keberhasilan dalam tahap awal pengembangan obat sebesar 20% (Merck, 2022).

Tabel 9.4. Dampak IoT pada Penelitian dan Pengembangan Obat

Aspek R&D	Teknologi IoT	Dampak
Uji Klinis	Wearables, Sensor, Big Data Analytics	Pengurangan waktu pengumpulan data 30%, Peningkatan akurasi data 50%
Simulasi dan Pemodelan	Digital Twins, AI-driven Analytics	Pengurangan waktu pengembangan 2-3 tahun, Penghematan biaya \$100 juta per obat
Penemuan Obat	Robotika Terintegrasi, Cloud Platforms	Pengurangan waktu identifikasi kandidat 50%, Peningkatan tingkat keberhasilan awal 20%

Sumber: Diadaptasi dari Perakslis dan Ginsburg (2019), DiMasi et al. (2016), dan Merck (2022)

9.7 Keamanan dan Privasi Data dalam Farmasi Berbasis IoT

9.7.1 Tantangan Keamanan dalam Implementasi IoT Farmasi

Implementasi *Internet of Things* (IoT) dalam industri farmasi membawa sejumlah tantangan keamanan yang signifikan. Perangkat IoT yang tersebar luas dan saling terhubung menciptakan permukaan serangan yang lebih luas bagi para pelaku kejahatan siber. Salah satu tantangan utama adalah kerentanan perangkat IoT itu sendiri. Banyak sensor dan perangkat IoT memiliki kemampuan komputasi dan penyimpanan yang terbatas, yang dapat membatasi implementasi mekanisme keamanan yang kuat. Misalnya, sensor suhu pada rantai dingin farmasi mungkin tidak memiliki kapasitas untuk menjalankan enkripsi *end-to-end*, membuat mereka rentan terhadap manipulasi data (Hussain et al., 2020). Selain itu, banyak

perangkat IoT menggunakan protokol komunikasi nirkabel yang dapat disadap jika tidak diamankan dengan baik. Serangan man-in-the-middle, dimana penyerang mencegat dan potensial memodifikasi data antara perangkat IoT dan server, menjadi ancaman serius dalam konteks farmasi dimana keakuratan data sangat kritis (Yang et al., 2019). Tantangan lain termasuk manajemen identitas dan akses untuk sejumlah besar perangkat, keamanan data dalam transit dan saat istirahat, serta deteksi dan respons terhadap anomali dalam jaringan IoT yang kompleks. Studi oleh Deloitte menunjukkan bahwa 70% perusahaan farmasi yang mengadopsi IoT melaporkan setidaknya satu insiden keamanan terkait IoT dalam dua tahun terakhir (Deloitte, 2021).

9.7.2 Strategi Perlindungan Data Pasien dan Farmasi

Menghadapi tantangan keamanan yang kompleks, industri farmasi perlu mengadopsi strategi komprehensif untuk melindungi data pasien dan farmasi dalam ekosistem IoT. Pendekatan keamanan berlapis (*defense-in-depth*) menjadi kunci, dimulai dari pengamanan perangkat individual hingga perlindungan infrastruktur jaringan secara keseluruhan. Enkripsi end-to-end untuk data dalam transit dan saat istirahat adalah fundamental, memastikan bahwa bahkan jika data dicuri, tetap tidak dapat dibaca oleh pihak yang tidak berwenang. Penggunaan *Public Key Infrastructure* (PKI) dan manajemen sertifikat yang kuat dapat membantu dalam autentikasi perangkat dan mencegah serangan spoofing (Alaba et al., 2017). Implementasi segmentasi jaringan dan prinsip least privilege dapat membatasi dampak potensial jika satu bagian sistem terkompromisi. Untuk mengatasi keterbatasan komputasi perangkat IoT, pendekatan edge computing dapat digunakan, di mana sebagian pemrosesan dan analisis keamanan dilakukan di dekat sumber data sebelum dikirim ke cloud. Selain itu, penggunaan teknologi blockchain dalam manajemen data IoT farmasi menawarkan potensi untuk

meningkatkan integritas dan ketertelusuran data (Dwivedi et al., 2019). Pelatihan keamanan siber yang berkelanjutan untuk staf juga penting, mengingat faktor manusia sering menjadi titik lemah dalam sistem keamanan. Sebuah studi oleh IBM Security menunjukkan bahwa implementasi strategi keamanan komprehensif dapat mengurangi biaya pelanggaran data dalam industri kesehatan hingga 45% (IBM, 2022).

9.7.3 Kepatuhan terhadap Regulasi (misalnya HIPAA)

Kepatuhan terhadap regulasi privasi dan keamanan data menjadi aspek kritis dalam implementasi IoT farmasi. Di Amerika Serikat, *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) menetapkan standar ketat untuk perlindungan informasi kesehatan yang dapat diidentifikasi secara pribadi. Dalam konteks IoT, ini berarti memastikan bahwa semua data yang dikumpulkan, ditransmisikan, dan disimpan oleh perangkat IoT memenuhi standar HIPAA. Ini mencakup implementasi kontrol akses yang ketat, audit trail komprehensif, dan proses de-identifikasi data yang kuat. Di Uni Eropa, *General Data Protection Regulation* (GDPR) memberikan perlindungan tambahan, termasuk hak untuk dilupakan dan keharusan persetujuan eksplisit untuk pengumpulan dan penggunaan data (Voigt & Von dem Bussche, 2017). Untuk memenuhi persyaratan regulasi ini, perusahaan farmasi perlu mengadopsi pendekatan "privacy by design", di mana pertimbangan privasi diintegrasikan ke dalam setiap aspek pengembangan dan implementasi sistem IoT. Ini mungkin termasuk penggunaan teknik seperti differential privacy untuk melindungi data individu dalam analisis big data. Selain itu, perusahaan perlu melakukan penilaian dampak privasi secara teratur dan memiliki prosedur yang jelas untuk pelaporan dan penanganan pelanggaran data. Kepatuhan terhadap regulasi bukan hanya tentang menghindari denda, tetapi juga membangun kepercayaan dengan pasien dan mitra bisnis. Menurut laporan

PwC, perusahaan farmasi yang menunjukkan kepatuhan yang kuat terhadap regulasi privasi data melihat peningkatan kepercayaan pelanggan sebesar 35% dan peningkatan efisiensi operasional sebesar 25% (PwC, 2023).

Tabel 9.5. Ringkasan Tantangan dan Solusi Keamanan IoT dalam Farmasi

Aspek	Tantangan	Solusi
Keamanan Perangkat	Keterbatasan komputasi, Kerentanan firmware	Enkripsi lightweight, Update firmware otomatis
Keamanan Jaringan	Serangan man-in-the-middle, DDoS	Segmentasi jaringan, Deteksi anomali berbasis AI
Privasi Data	Kebocoran informasi pasien, Penggunaan data tidak sah	Enkripsi end-to-end, Teknik de-identifikasi
Kepatuhan Regulasi	Kompleksitas HIPAA/GDPR	Privacy by design, Audit reguler

Sumber: Diadaptasi dari Hussain et al. (2020), Deloitte (2021), dan PwC (2023)

9.8 Masa Depan Farmasi Berbasis IoT

Masa depan farmasi berbasis IoT menunjukkan potensi transformatif yang luar biasa. Integrasi yang lebih dalam antara IoT dan teknologi kecerdasan buatan (AI) akan memungkinkan sistem yang tidak hanya mengumpulkan data tetapi juga belajar dan beradaptasi secara otonom. Dalam produksi obat, sistem AI-IoT dapat memprediksi dan menyesuaikan parameter produksi secara real-time untuk mengoptimalkan kualitas dan efisiensi. Nanoteknologi juga diproyeksikan akan memainkan peran penting, dengan nanosensor yang dapat memberikan pemantauan kesehatan yang sangat presisi dan personal.

Perkembangan dalam teknologi 5G akan meningkatkan kapabilitas IoT secara signifikan, memungkinkan aplikasi seperti *telemedicine real-time* dan operasi jarak jauh berbantuan robot.

Integrasi IoT dengan teknologi lain seperti AI dan blockchain membuka peluang baru yang menarik. AI dapat menganalisis data IoT dalam skala besar untuk mengidentifikasi pola dan wawasan yang tidak terlihat oleh manusia, khususnya dalam penelitian obat dan prediksi interaksi obat-target. Blockchain menawarkan solusi untuk masalah ketertelusuran dan integritas data dalam rantai pasokan farmasi berbasis IoT, secara signifikan mengurangi risiko pemalsuan obat dan meningkatkan transparansi. Kombinasi IoT, AI, dan blockchain juga berpotensi merevolusi manajemen data klinis, memungkinkan berbagi data yang aman dan efisien antar institusi sambil menjaga privasi pasien.

Dampak IoT pada masa depan industri farmasi diperkirakan akan sangat luas dan mendalam. IoT akan mendorong pergeseran paradigma menuju perawatan kesehatan yang lebih preventif dan personal, meningkatkan transparansi dan efisiensi dalam seluruh rantai nilai farmasi, dan memfasilitasi model bisnis baru seperti "obat sebagai layanan". Namun, realisasi potensi penuh IoT dalam farmasi akan membutuhkan investasi besar dalam infrastruktur, keahlian, dan perubahan budaya organisasi, serta mengatasi tantangan regulasi dan etika yang muncul.

Kesimpulannya, IoT memiliki potensi untuk merevolusi industri farmasi, dari penelitian dan pengembangan hingga produksi dan distribusi obat. Dengan integrasi teknologi AI dan blockchain, IoT dapat meningkatkan efisiensi, mengurangi biaya, dan meningkatkan kualitas perawatan kesehatan. Meskipun tantangan seperti keamanan data dan kepatuhan regulasi tetap ada, manfaat potensial dari farmasi berbasis IoT sangat besar. Industri farmasi yang dapat mengadopsi dan mengintegrasikan

teknologi IoT dengan efektif akan memiliki keunggulan kompetitif yang signifikan di masa depan, membuka jalan bagi era baru perawatan kesehatan yang lebih personal, efisien, dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadi, H., Arji, G., Shahmoradi, L., Safdari, R., Nilashi, M., & Alizadeh, M. (2019). The application of *Internet of Things* in healthcare: a systematic literature review and classification. *Universal Access in the Information Society*, 18(4), 837-869.
- Alaba, F. A., Othman, M., Hashem, I. A. T., & Alotaibi, F. (2017). *Internet of Things* security: A survey. *Journal of Network and Computer Applications*, 88, 10-28.
- Atzori, L., Iera, A., & Morabito, G. (2010). The *Internet of Things*: A survey. *Computer Networks*, 54(15), 2787-2805.
- Bhatt, A., Gupta, V., & Joshi, A. (2020). *Internet of Things* (IoT) and Machine Learning Techniques in Cancer Research. In *Cancer Bioinformatics* (pp. 275-294). Springer, New York, NY.
- Brown, A., Adibi, S., & Asl, M. B. (2019). Predictive maintenance of pharmaceutical manufacturing equipment based on IoT sensor data. *International Journal of Prognostics and Health Management*, 10(2), 1-12.
- Deloitte. (2021). 2021 Global Life Sciences Outlook. Retrieved from <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/global-life-sciences-sector-outlook.html>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
- Dimitrov, D. V. (2016). Medical *Internet of Things* and big data in healthcare. *Healthcare informatics research*, 22(3), 156-163.
- Ding, B., Sun, H., & Huang, W. X. (2021). IoT-enabled dynamic optimization for sustainable reverse logistics. *Waste Management*, 119, 86-96.

- Dwivedi, A. D., Srivastava, G., Dhar, S., & Singh, R. (2019). A decentralized privacy-preserving healthcare blockchain for IoT. *Sensors*, 19(2), 326.
- Farahani, B., Firouzi, F., Chang, V., Badaroglu, M., Constant, N., & Mankodiya, K. (2018). Towards fog-driven IoT eHealth: Promises and challenges of IoT in medicine and healthcare. *Future Generation Computer Systems*, 78, 659-676.
- Garcia, M. V., López-Gualdrón, C. J., & Cortés-Robles, G. (2020). Digital twin technology in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutics*, 12(11), 1088.
- Hamine, S., Gerth-Guyette, E., Faulx, D., Green, B. B., & Ginsburg, A. S. (2015). Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *Journal of medical Internet research*, 17(2), e52.
- Hussain, F., Hussain, R., Hassan, S. A., & Hossain, E. (2020). Machine learning in IoT security: Current solutions and future challenges. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 22(3), 1686-1721.
- IBM. (2022). Cost of a Data Breach Report 2022. Retrieved from <https://www.ibm.com/security/data-breach>
- Islam, S. R., Kwak, D., Kabir, M. H., Hossain, M., & Kwak, K. S. (2015). The *Internet of Things* for health care: a comprehensive survey. *IEEE Access*, 3, 678-708.
- Izmailova, E. S., Wagner, J. A., & Perakslis, E. D. (2018). Wearable devices in clinical trials: hype and hypothesis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 104(1), 42-52.
- Johnson & Johnson. (2021). Annual Report 2020. Retrieved from <https://www.jnj.com/annual-report-2020>
- Kechagia, M., & Kalogeraki, V. (2019). Real-time IoT-based monitoring of medicine storage conditions. In 2019 IEEE 5th World Forum on *Internet of Things* (WF-IoT) (pp. 617-622). IEEE.

- Kim, S., Kim, S., & Kiniry, J. R. (2018). Two-track blockchain: A safer and more efficient design for blockchain-based cryptocurrencies. *Mathematical Structures in Computer Science*, 28(7), 1287-1306.
- Lee, I., & Lee, K. (2015). The *Internet of Things* (IoT): Applications, investments, and challenges for enterprises. *Business Horizons*, 58(4), 431-440.
- Lee, J. H., Shin, J., & Realff, M. J. (2018). Machine learning: Overview of the recent progresses and implications for the process systems engineering field. *Computers & Chemical Engineering*, 114, 111-121.
- Lin, J., Yu, W., Zhang, N., Yang, X., Zhang, H., & Zhao, W. (2017). A survey on *Internet of Things*: Architecture, enabling technologies, security and privacy, and applications. *IEEE Internet of Things Journal*, 4(5), 1125-1142.
- Merck. (2022). 2021 Corporate Responsibility Report. Retrieved from <https://www.merck.com/company-overview/responsibility/>
- Morak, J., Schwarz, M., Hayn, D., & Schreier, G. (2012). Feasibility of mHealth and Near Field Communication technology based medication adherence monitoring. In 2012 Annual *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 272-275). IEEE.
- Patel, S., Park, H., Bonato, P., Chan, L., & Rodgers, M. (2012). A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 9(1), 21.
- Perakslis, E., & Ginsburg, G. (2019). Digital Health—The Need to Assess Benefits, Risks, and Value. *JAMA*, 321(14), 1351-1352.
- Pfizer. (2022). 2021 Annual Review. Retrieved from <https://www.pfizer.com/annual-report/2021>

- PwC. (2023). 2023 Global Digital Trust Insights Survey. Retrieved from <https://www.pwc.com/gx/en/issues/cybersecurity/global-digital-trust-insights.html>
- Rao, S. K., & Prasad, R. (2018). Impact of 5G technologies on industry 4.0. *Wireless personal communications*, 100(1), 145-159.
- Ullah, F., Habib, M. A., Farhan, M., Khalid, S., Durrani, M. Y., & Jabbar, S. (2019). Semantic interoperability for big-data in heterogeneous IoT infrastructure for healthcare. *Sustainable Cities and Society*, 45, 166-177.
- Voigt, P., & Von dem Bussche, A. (2017). *The EU General Data Protection Regulation (GDPR). A Practical Guide*, 1st Ed., Cham: Springer International Publishing.
- Westerfield, S. D., Forrest, J. L., & Grunert, T. (2015). Improving the Effectiveness of Pharmaceutical Supply Chains Using RFID Technology. *Journal of Pharmacy Technology*, 31(5), 203-211.
- World Health Organization. (2020). Temperature and humidity monitoring systems for fixed storage areas. *WHO Technical Report Series*, No. 961, Annex 9.
- Xu, L. D., He, W., & Li, S. (2014). *Internet of Things* in industries: A survey. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 10(4), 2233-2243.
- Yang, G., Xie, L., Mäntysalo, M., Zhou, X., Pang, Z., Da Xu, L., ... & Zheng, L. R. (2014). A health-IoT platform based on the integration of intelligent packaging, unobtrusive bio-sensor, and intelligent medicine box. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 10(4), 2180-2191.
- Yang, Y., Wu, L., Yin, G., Li, L., & Zhao, H. (2017). A survey on security and privacy issues in Internet-of-Things. *IEEE Internet of Things Journal*, 4(5), 1250-1258.

Zhang, Y., Qian, C., Lv, J., & Liu, Y. (2020). Agent and cyber-physical system based self-organizing and self-adaptive intelligent shopfloor. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 13(2), 737-747.

BIODATA PENULIS



apt. Lisna Gianti, M. Farm.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas Al-Ghifari

Penulis bernama lengkap apt. Lisna Gianti, M. Farm; lahir di Bandung, 9 Februari 1991. Penulis menempuh pendidikan S1 Farmasi (2009-2013) di Universitas Islam Bandung, Profesi Apoteker (2014-2015) di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan Magister Ilmu Farmasi (2018-2019) di Universitas Padjadjaran. Bidang minat yang diambil penulis adalah Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal. Penulis adalah dosen di Universitas Al-Ghifari mulai tahun 2021 hingga saat ini.

BIODATA PENULIS



apt. Muhammad Fauzi, M.Farm

Dosen Prodi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam
Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin

Nama **apt. Muhammad Fauzi, M.Farm** seorang Penulis dan Dosen Prodi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin. Lahir di Pelaihari, 15 Desember 1994. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan bapak Zulkifli dan Ibu Mujiati. ia menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut, menyelesaikan program Magister Farmasi (S2) di Universitas Padjajaran konsentrasi di bidang Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal. Penulis juga menyelesaikan Pendidikan Profesi Apoteker di STIFAR Yayasan Farmasi Semarang. Penulis juga aktif dalam penulisan jurnal ilmiah yang telah terpublikasi baik nasional maupun internasional.

BIODATA PENULIS

Ully Chairunisa

Dosen bidang Teknologi Formulasi dan sekarang menjabat sebagai Ketua Pengelola Jurnal Farmasi “IJPR” UMSB

Penulis lahir di Padang, 17 November 1988. Sekolah Dasar “ SD KARTIKA I-11 PADANG, Tamat Tahun 2000 di Padang. Melanjutkan Sekolah Menengah Pertama Negeri 8 Padang Tamat Tahun 2003 di Padang. Selanjutnya Sekolah Menengah Atas Negeri 10 Padang tamat tahun 2006. Selanjutnya Masuk Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2006 dan Lulus Tahun 2010 di Padang. Melanjutkan kuliah Profesi Apoteker di Universitas Andalas lulus pada tahun 2011. Pasca Sarjana Universitas Andalas Magister Ilmu farmasi sains di Medan Tahun 2019 dan Lulus Tahun 2021. Dan sekarang sedang melanjutkan studi Doktorat di Universitas Andalas tahun 2022 sampai sekarang pada bidang ilmu teknologi formulasi bagian nanopartikel.

Setelah Tamat Dari Fakultas farmasi Universitas Andalas sarjana farmasi dan profesi apoteker Tahun 2012 Langsung Bekerja Menjadi Apoteker Penanggung Jawab di distribusi obat PT. MDI Padang. Pernah magang di industri LAFI – AD di Bandung. Di Rumah Sakit Ahmad Mochtar Bukittinggi dan Apotek Sherly di Padang. Saat ini saya mempunyai Apotek sendiri di Padang, Apotek AZIZI. Tahun 2021 sampai sekarang menjadi staf pengajar sebagai Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi di Padang. Menjabat

sebagai kepala departement teknologi formulasi. Pada tahun 2024 saya mengembangkan diri ke Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat sebagai dosen bidang Teknologi Formulasi dan sekarang menjabat sebagai Ketua Pengelola Jurnal Farmasi “IJPR” UMSB.

BIODATA PENULIS



Dr. Ihsanul Arief, S.Si., M.Sc.

Dosen Program Studi D-III Farmasi
Akademi Farmasi Yarsi Pontianak

Penulis lahir di Pontianak tanggal 12 Maret 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Program Studi D-III Farmasi, Akademi Farmasi Yarsi Pontianak. Mata kuliah yang diampu meliputi Kimia Dasar, Kimia Organik, dan Kimia Farmasi. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Tanjungpura dan meneruskan pendidikan S2 hingga S3 pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada. Pada tahun 2022-2023 Penulis melakukan program *post-doctoral* di Pusat Riset Fisika Kuantum, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Penulis menekuni bidang penelitian kimia komputasi dan kimia medisinal dengan sub kajian hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA), penambatan molekul, *virtual screening*, simulasi dinamika molekul.

BIODATA PENULIS



Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm, M. Farm

Dosen Program Studi D3 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Penulis lahir di Bengkulu tanggal 24 Mei 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFI) Padang pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 di Universitas Andalas pada Jurusan Farmasi. Penulis mengajar pada unit bidang ilmu Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Dr. Widyastuti Andriyani, S.Kom., M.Kom
Dosen Program Studi Magister Teknologi Informasi
Fakultas Teknologi Informasi

Widyastuti Andriyani, lahir di Karanganyar, Surakarta pada Tanggal 17 Maret. Dengan latar belakang pendidikan Sarjana, Magister dan Doktor di bidang Komputer, dosen di Universitas Teknologi Digital Indonesia di Yogyakarta, yang berdedikasi, terus menerus melakukan riset, dengan fokus khusus pada bidang Sistem Cerdas. Riset ini mencakup berbagai aspek dalam pengembangan dan penerapan teknologi cerdas untuk meningkatkan kualitas kehidupan dan efisiensi dalam berbagai sector untuk menghadirkan inovasi baru yang dapat mengoptimalkan berbagai proses dan sistem dengan memanfaatkan kecerdasan buatan dan teknologi terkini. Dengan motivasi ini, terus berupaya untuk menjadi agen perubahan dalam mendorong kemajuan teknologi informasi dan menginspirasi generasi muda dan rekan sejawat untuk mengeksplorasi dan memanfaatkan potensi teknologi.

BIODATA PENULIS



apt. Adrul Fauzan, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi Universitas Dharma
Andalas

Penulis lahir di Panyakalan tanggal 04 November 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi Universitas Dharma Andalas.

Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang tahun 2015 dan Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang tahun 2017. Selanjutnya Penulis melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Sains Fakultas Farmasi di Universitas Andalas, Padang Tahun 2023. Sebelum melanjutkan pendidikan S2, penulis pernah bekerja di beberapa tempat sebagai seorang farmasis, diantaranya : PT. Pyridam Farma Plant Cipanas (2017), PT. Kimia Farma Apotek UB Depok (2018-2019) dan PT. Wahana Karya Biotek (2019-2021).

BIODATA PENULIS



apt. Ertati Suarni, S.Si., M.Farm.

Dosen Program Studi Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang

Penulis lahir pada tanggal 12 Mei 1969. Penulis adalah dosen yang ditugaskan LLDIKTI-Wilayah2 di Universitas Muhammadiyah Palembang pada Program Studi Kedokteran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada pada tahun 1994 dan melanjutkan Magister Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas pada tahun 2008. Tahun 2022 melanjutkan Program Doktor pada UIN Raden Fatah Palembang. Penulis aktif menerbitkan artikel ilmiah bidang etnofarmakologi dan mikrobiologi, Buku chapter bidang Farmasi diantaranya Selain penerima hibah Penelitian Kompetitif Nasional dan pengabdian kepada Masyarakat dari DRPM Dikti, Penulis aktif dalam gerakan Sistem Penjaminan Mutu Internal (SPMI) Perguruan Tinggi di Lingkungan LLDikti Wilayah2.

BIODATA PENULIS



Apt. Jajang Japar Sodik, M.Farm

Dosen Program Studi Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

Penulis lahir di Majalengka tanggal 27 Agustus 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana. Menyelesaikan pendidikan S1, Profesi Apoteker, dan Magister Ilmu Farmasi di Universitas Bhakti Kencana.