

YOSI NOVITA ANDRIYANI

**UJI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DARI DAUN
JAMBU MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI
ANALGETIK**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**

DEKAN



Siva Hamdani

dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm.

**UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI DAUN
JAMBU MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI
ANALGETIK**

TUGAS AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Garut

Garut, September 2020

Oleh:

Yosi Novita Andriyani
24041116162

Disetujui Oleh:



apt. Deden Winda Suwandi, M.Farm
Pembimbing Utama



apt. Meilia Suherman, M.Farm
Pembimbing Serta



Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa Tugas Akhir dengan judul “**UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI ANALGETIK**” ini beserta seluruh isinya benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan. Atas pernyataan ini saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, September 2020

Yang membuat pernyataan

Tertanda



YOSI NOVITA ANDRIYANI

**UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI DAUN JAMBU
MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI
ANALGETIK**

YOSI NOVITA ANDRIYANI

24041116162

ABSTRAK

Nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan adanya pelepasan mediator nyeri seperti prostaglandin. Daun jambu mawar (*Syzygium jambos* L. Alston) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki aktivitas analgetik. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa potensial dari daun jambu mawar yang kemudian akan menjadi kandidat obat analgetik dengan metode *molecular docking* terhadap inhibitor enzim *cyclooxygenase-1* (4O1Z) dan *cyclooxygenase-2* (5IKR). Senyawa daun jambu mawar ditambahkan terhadap molekul target dengan menggunakan program *Autodock Tools*. Dari validasi reseptor didapatkan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dari *cyclooxygenase-1* 1,253 Å dan *cyclooxygenase-2* 0,536 Å. Dari hasil analisis penambatan molekul tidak didapatkan senyawa daun jambu mawar yang memiliki afinitas sama baik seperti ligan alami terhadap *cyclooxygenase-1* dan didapatkan bahwa 9 senyawa daun jambu mawar yang memiliki afinitas lebih rendah dari ligan alami terhadap *cyclooxygenase-2*. Senyawa *2,5 Di-Tert-amylhydroquinone* diprediksi memiliki afinitas baik terhadap *cyclooxygenase-2* dengan nilai ΔG -7,30 kkal/mol, KI 4,44 μM serta terbentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino SER530, VAL532. Profil farmakokinetika dan toksisitas pada senyawa *2,5 Di-Tert-amylhydroquinone* didapatkan bahwa telah memenuhi aturan *Lipinski's rule of five* dan memiliki profil absorpsi dan distribusi yang baik sedangkan hasil toksisitas diperoleh tidak mutagen dan tidak karsinogen. Dapat disimpulkan bahwa senyawa *2,5 Di-Tert-amylhydroquinone* merupakan kandidat yang potensial paling baik sebagai analgetik dengan menghambat kerja *cyclooxygenase-2*.

Kata Kunci: analgetik, *Cyclooxygenase-1*, daun jambu mawar, *Cyclooxygenase-2*, *molecular docking*

**IN SILICO TEST OF AN ACTIVE COMPOUNDS OF JAMBU
MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston)
AS AN ANALGETIC**

YOSI NOVITA ANDRIYANI

24041116162

ABSTRACT

*Pain is an unpleasant sensory and emotional experience resulting from tissue damage due to the release of pain mediator such as prostaglandin. Rose guava leaves (*Syzygium jambos* .L. Alston) is one of the herbs that has analgesic activity. The study aims to predict potential compounds of rose-guava leaves that will then be molecular docking candidates for molecular cyclooxygenase-1 (4o1z) and cyclooxygenase-2 (5ikr). The guava leaf compound was tethered to the target's molecules by using the autodock tools program. RMSD (root mean square deviation) values obtained from validation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 receptors were 1.253 Å and 0.536 Å respectively. The result of molecular docking analysis showed that there was no active compound which has favorable affinity in rose apple leaves as good as natural ligand of cyclooxygenase-1 and there were 9 active compounds which have lower affinity than natural ligand of cyclooxygenase-2. 2,5-Di-tert-amylhydroquinone is predicted to have good affinity for cyclooxygenase-2 with ΔG -7.30 kcal/ mole, KI 4.44 μM molecular and it forms a hydrogen bond in the residue of the amino acid of ser530 VAL532. Pharmacology and toxicity profiles of 2,5-Di-tert-amylhydroquinone were found to fulfill lipinski's rule of five and has adsorption and distribution profile, also was not mutagenic and carcinogenic. In conclusion 2,5-Di-tert-amylhydroquinone is one of the best potential candidates as an analgetic by inhibiting cyclooxygenase-2.*

Keywords: analgetic, Cyclooxygenase 1, rose apple leaves, Cyclooxygenase-2, molecular docking

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat rahmat dan hidayah-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul **“UJI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI ANALGETIK”**.

Penyusunan proposal penelitian ini untuk memenuhi salah satu persyaratan tugas akhir di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut. Dalam proses penyelesaian proposal penelitian tugas akhir ini penulis banyak mendapatkan bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Apt. Deden Winda Suwandi., M.Farm selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama proses penyusunan proposal penelitian.
3. Apt. Meilia Suherman., M.Farm selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama proses penyusunan proposal penelitian.
4. Irman Nurichsan, SE., M.Si selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan perkuliahan.
5. Apt. Siti Hindun, M.Farm selaku koordinator TA yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan tugas akhir pada penelitian yang telah penulis

lakukan.

6. Dosen dan staff akademik yang telah membantu dalam proses perkuliahan dan pengarahan dalam hal informasi.
7. Kedua orang tuaku tercinta bapak Jianto dan Ibu Supartiyah selaku donatur utama dalam hal keuangan, do'a, dukungan, dan kasih sayang tulus yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan.
8. Kedua adik tercinta Dandi Setiawan dan Dimas Wijayanto serta keluarga besar yang telah memberikan dukungan dan do'a kepada Penulis selama penyusunan.
9. Seluruh teman angkatan 2016 khususnya *Classy C* dan *Docking Squad* yang selalu memberikan motivasi, solusi dan bersedia menjadi *best support system* serta menghibur dan membantu selama proses penyusunan skripsi.
10. Serta pihak lain yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang turut membantu dan terlibat dalam penyusunan Tugas Akhir ini.

Penulis sepenuhnya menyadari dalam proposal ini masih banyak kekurangan. Dengan segala kerendahan hati, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Harapan penulis mudah-mudahan proposal penelitian tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membutuhkan dan semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya. Aamiin.

Garut, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB	
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Botani Jambu Mawar	5
2.1.1 Klasifikasi Tanaman	5
2.1.2 Nama Daerah	5
2.1.3 Morfologi Tanaman	6
2.1.4 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi	6
2.1.5 Ekologi dan Penyebaran	8
2.1.6 Penggunaan Tradisional	8
2.2 Tinjauan Patologi Nyeri	9
2.2.1 Definisi Nyeri	9
2.2.2 Klasifikasi Nyeri	9
2.2.3 Mekanisme Nyeri	10
2.2.4 Mediator Nyeri	11

2.2.5	Cara Mengatasi Nyeri	11
2.2.6	Manifestasi Klinik	12
2.2.7	Terapi Farmakologi	12
2.3	Protein dan Asam Amino	18
2.4	Enzim	19
2.5	Interaksi Ikatan	21
2.5.1	Ikatan Ion	21
2.5.2	Ikatan Kovalen	21
2.5.3	Ikatan Hidrogen	21
2.5.4	Interaksi Van Der Waals	22
2.5.5	Interaksi Dipol-dipol	22
2.6	Penambatan Molekul	22
2.7	<i>Protein Data Bank</i>	23
2.8	<i>PubChem</i>	24
2.9	<i>Discovery Studio Visualizer</i>	25
2.10	<i>Autodock Tools 4.2</i>	25
2.11	<i>Pre-ADMET</i>	26
2.12	<i>Lipinski's Rule of Five</i>	27
III.	METODE PENELITIAN	28
IV.	PENELITIAN	30
4.1	Alat	30
4.1.1	Perangkat Keras (Hardware)	30
4.1.2	Perangkat Lunak (Software)	30

4.2	Bahan	30
4.2.1	Struktur Tiga Dimensi Enzim	30
4.2.2	Struktur Tiga Dimensi Ligan	31
4.3	Prosedur	31
4.3.1	Penyiapan Makromolekul	31
4.3.2	Penyiapan Ligan	32
4.3.3	Validasi metode (<i>Redocking</i>)	32
4.3.4	Penambatan Molekul dengan <i>Autodock Tools 4.2</i>	32
4.3.5	Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul	35
4.3.6	Pengujian <i>Lipinski's Rule of Five</i>	36
4.3.7	Pengujian <i>Pre-ADME</i> dan Toksisitas	36
V.	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
VI.	SIMPULAN DAN SARAN	46
6.1	Simpulan	46
6.2	Saran	47
	DAFTAR PUSTAKA	48
	LAMPIRAN	52

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1. DAUN JAMBU MAWAR	52
2. ALUR PENELITIAN	53
3. SITUS DAN APLIKASI	56
4. STRUKTUR 3D RESEPTOR	60
5. STRUKTUR 3D LIGAN ALAMI	61
6. STRUKTUR 2D LIGAN UJI	62
7. VALIDASI METODE	69
8. HASIL PENAMBATAN MOLEKUL	73
9. HASIL PENGUJIAN LIPINSKI'S RULE OF FIVE	84
10. HASIL PENGUJIAN PRE-ADME	86
11. HASIL PENGUJIAN TOKSISITAS	88

DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
IV.1 Senyawa Daun Jambu Mawar	62
V.1 Grid Box, RMSD dan Nilai Energi Ikatan Ligan Alami Cyclooxygenase-1	69
V.2 Grid Box, RMSD dan Nilai Energi Ikatan Ligan Alami Cyclooxygenase-2.	71
V.3 Nilai Energi Ikatan dari Ligan Alami dan Senyawa Uji pada enzim <i>Cyclooxygenase -1</i>	73
V.4 Nilai Energi Ikatan dari Ligan Alami dan Senyawa Uji pada enzim <i>Cyclooxygenase -2</i>	78
V.5 Sifat Fisikokimia Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	84
V.6 Uji Pre-ADME (Absorpsi dan Distribusi)	86
V.7 Uji Toksisitas	88

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
II.1 Residu Asam Amino dan Polipeptida	18
II.2 Daun Jambu Mawar	52
IV.1 Alur Penelitian Penambatan Molekul	53
IV.2 Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	54
IV.3 Analisis Pre-ADME dan Toksisitas	55
IV.4 Situs <i>Protein Data Bank</i>	56
IV.5 Situs <i>PubChem</i>	56
IV.6 Situs <i>Lipinski's Rule of Five</i>	57
IV.7 Situs Pre-ADMET	57
IV.8 Perangkat Lunak <i>Discovery Studio Visualizer</i>	58
IV.9 Perangkat Lunak <i>Autodock Tools 4.2</i>	58
IV.10 Perangkat Lunak <i>Chemdraw Office</i>	59
IV.11 Struktur 3D Reseptor <i>Cyclooxygenase-1</i>	60
IV.12 Struktur 3D Reseptor <i>Cyclooxygenase-2</i>	60
IV.13 Ligan Alami Meloxicam	61
IV.14 Ligan Alami Asam Mefenamat	61
V.1 Visualisasi tumpang tindih ligan alami dengan hasil re-docking dari reseptor <i>cyclooxygenase-1</i>	69
V.2 Hasil visualisasi interaksi ikatan ligan alami meloxicam dengan reseptor <i>cyclooxygenase-1</i>	70

V.3	Visualisasi tumpang tindih ligan alami dengan hasil re-docking dari reseptor <i>cyclooxygenase-2</i>	71
V.4	Hasil visualisasi interaksi ikatan ligan alami asam mefenamat dengan reseptor <i>cyclooxygenase-2</i>	72

