

## DAFTAR PUSTAKA

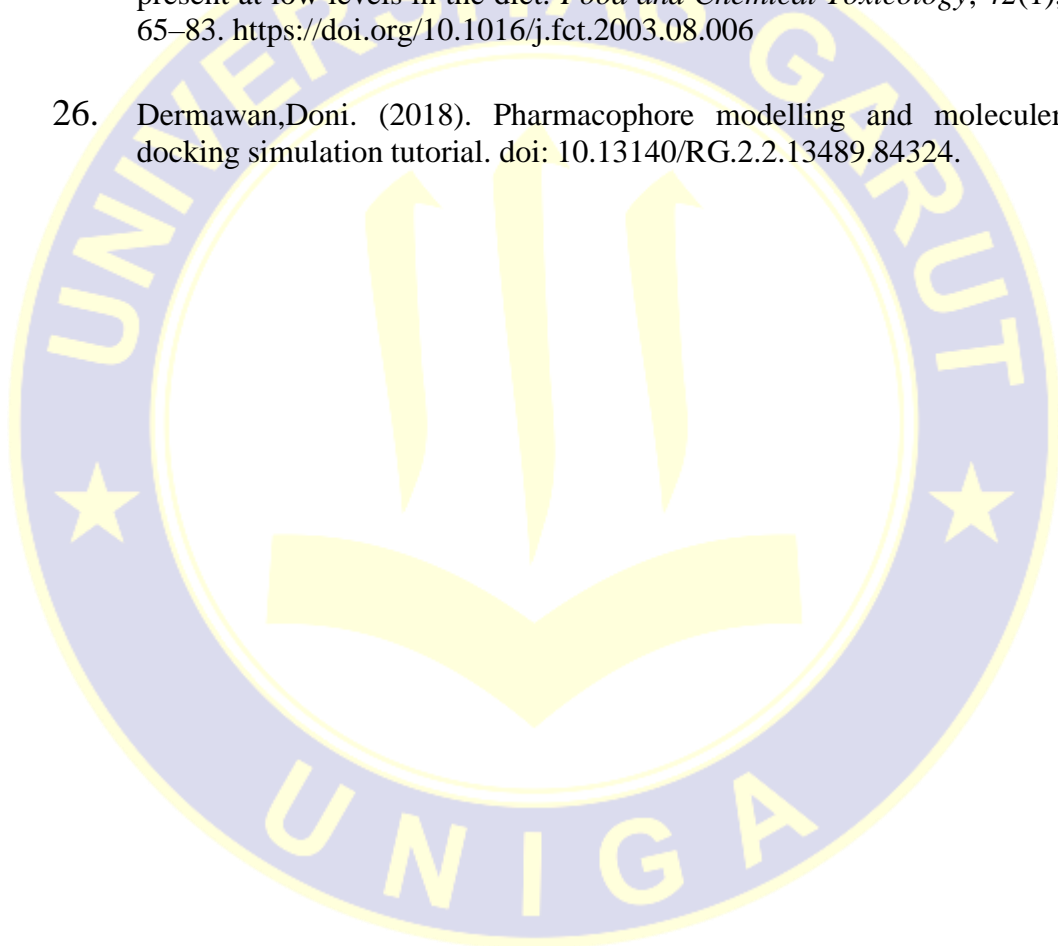
1. Bintari RY. Studi In-Silico Potensi Ekstak Lipida Tetraselmis chuii. Jurnal ketahanan pangan. 2018 vol: 2:76-81.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian (Balitbangtan). Varietas Jeruk Unggulan Nasional. Siap menggilas Buah Impor. *Jakarta (ID) Kementerian Pertan.* 2012.
3. Suryaningrum S. Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Daun Jeruk Keprok ( *Citrus nobilis Lour .*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, Skripsi Widyarto NA, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2009:1-22.
4. Sriarumtias FF, Nafisah FN, Gozali D. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Splash Mask Formulation Of Tangerin ( *Citrus reticulata Blanco .*) Peel Exctrac as an Antioxidant Formulasi Splash Mask Kulit Jeruk Keprok ( *Citrus reticulata Blanco .*) Serta efeknya sebagai antioksidan. 2019:205-219.
5. Ayutriani S. Skrining Virtual Senyawa Aktif Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica L.*) sebagai Antikanker Payudara berdasarkan Identifikasi Farmakofor dan Molecular *Docking*. Fakultas MIPA Universitas Garut. 2019:23-33
6. Van Steenis, C.G., 1975, Flora Voor de Scholen in Indonesie, diterjemahkan oleh Sorjowinoto, M., edisi VI, PT. Pradnya Paramitha, Jakarta. [https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=177](https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=177) dimuat pada 07 Januari 2020 pukul: 16:19.
7. Maryami T. Isolasi senyawa Flavonoid dari kulit Jeruk Keprok Garut (*Citrus reticulata Blanco.*). Skripsi Fakultas MIPA Universitas Garut 2018:23-26.
8. Sayuti K. *Antioksidan Alami dan Radikal bebas*. Yogyakarta: Penerbitkanisius, 2007.
9. Friatna RE. Uji Aktivitas Antioksidan Pada Kulit Jeruk Manis (*Citrus Sinensis*)Sebagai Alternatif Bahan Pembuatan Masker Wajah. Pelita. 2011;VI(2):1-10.
10. Ramadhan SM. Pemanfaatan Ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) Sebagai obat Anti-Kanker Retinoblastoma. Pengantar Sains dan Teknologi Hayati. 2019:1-8.
11. Mar'atirrosyidah R, Korespondensi P. Aktivitas Antioksidan Senyawa

Bioaktif Umbi-umbian lokal Inferior: Kajian Pustaka Antioxidant Activity of Bioactive Compounds of Local Inferior Tubers: 2015;3(2):594-601.

12. Winarsi H, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, (Yogyakarta: Kanisius, 2007), hlm. 19-20; 79-81.
13. Putri Budiyono R. “Uji Toksisitas Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap Larva *Artemia salina* Leach dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test*”. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam: Universitas Negri Semarang. 2017;5.
14. Priyanto. Toksikologi. Depok: LESKONFI (Lembaga Studi dan konsultasi farmakologi); 2010:69p.
15. Christianty MF, Winarti L. Uji Teratogenik Campuran Serbuk Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.), Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L.), dan Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.) Pada Tikus Putih Galur Wistar. 2012;9(3):155.
16. Fikri MA. Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Flavonoid Dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- GAMMA (PPAR $\gamma$ ). 2014:1-46.
17. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Pendekatan Eksperimental dan Komputasi untuk Memperkirakan Kelarutan dan Permeabilitas dalam Penemuan Obat dan Mengembangkan Pengaturan. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997: 23-25p.
18. Widiastuti Agustina ES V. Modul Chem Office (Chem Draw & Chem 3D) Editor. 2018;(Draw, C. (n.d.). Chem Draw & Chem 3D.):1-22.
19. N. Hamzah, N. S. Dhuha, and F. H. Rifai, “Studi Farmakofor, Virtual Screening dan Molecular Docking Senyawa Turunan Piperazine terhadap Reseptor Kemokine CCR5 Sebagai Agen Anti-Kanker Prostat,” *Univ. Islam Negeri Alauddin Makassar*, p. 3
20. Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen: *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.33084/jsm.v2i1.215>
21. Kartasasmita, R. E., Anugrah, R., & Tjahjono, D. H. (2015). Kajian Docking Dan Prediksi Beberapa Aspek Farmakokinetika Desain Molekul Turunan Kuinin Sebagai Upaya Menemukan Kandidat Senyawa Antimalaria Yang Baru. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 6–13. <https://doi.org/10.26874/kjif.v3i1.13>
22. J. Dong *et al.*, “Admetlab: A platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database,” *J.*

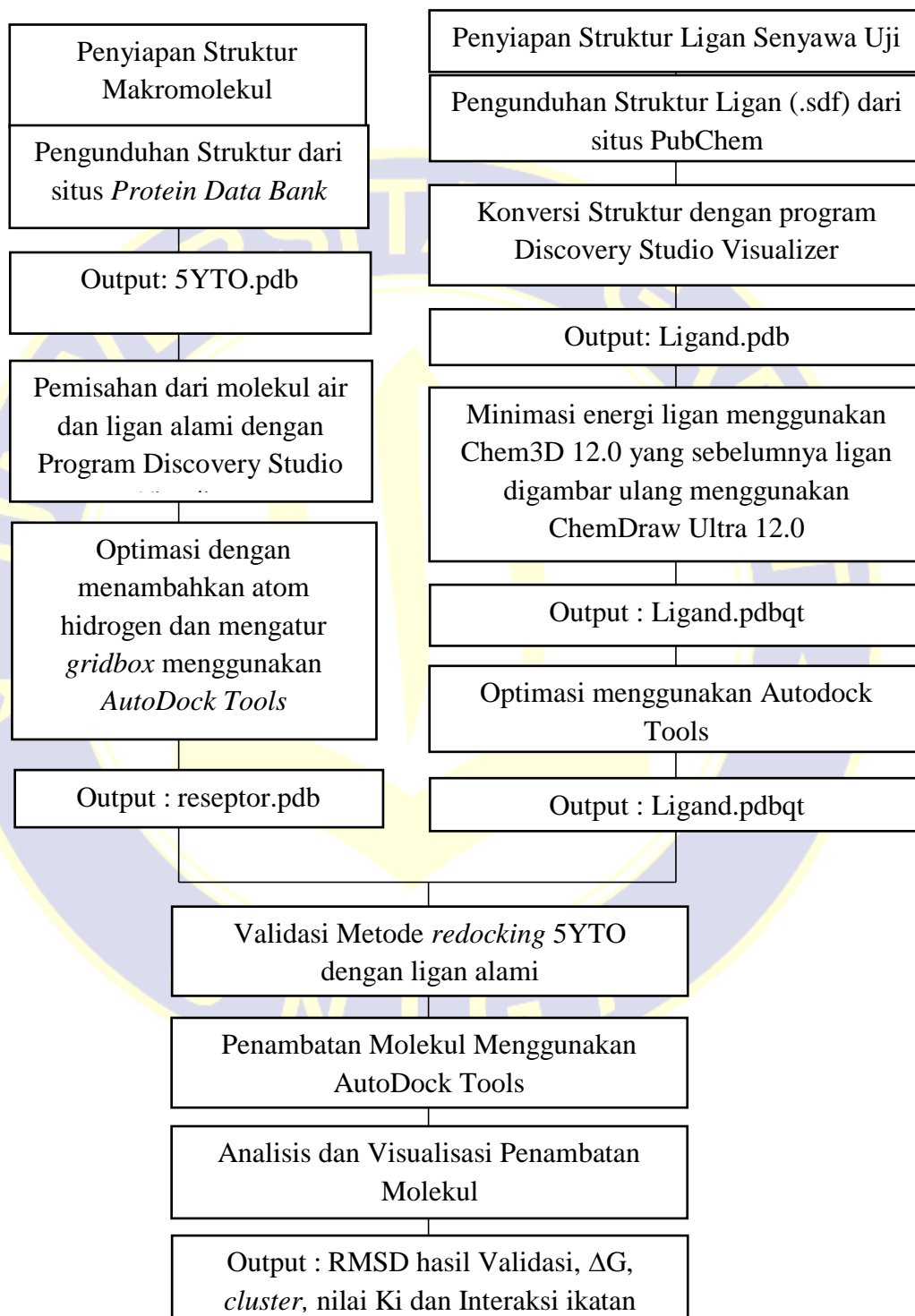
*Cheminform.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, 2018.

23. Situs, "pre-ADMET". [Online]. Available: <https://preadmet.bmdrc.kr/adme/>. dimuat pada 20 Februari 2020 pukul: 20:30
24. R. Benigni, C. Bossa, N. Jeliaskova, T. Netzeva, and A. Worth, "The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree," *Heal. San Fr.*, 2008.
25. Kroes, R., Renwick, A. G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., ... Würtzen, G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42(1), 65–83. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.006>
26. Dermawan,Doni. (2018). Pharmacophore modelling and molecular docking simulation tutorial. doi: 10.13140/RG.2.2.13489.84324.



## LAMPIRAN 1

## ALUR PENELITIAN PENAMBATAN MOLEKUL

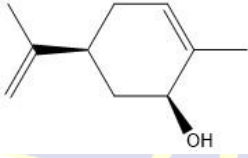
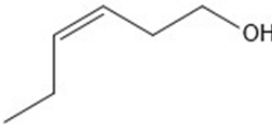
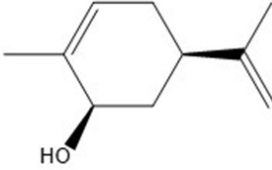
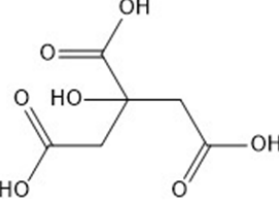
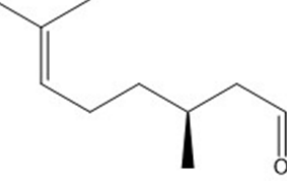
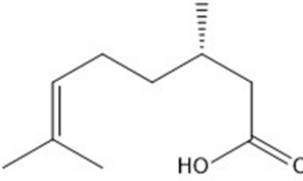
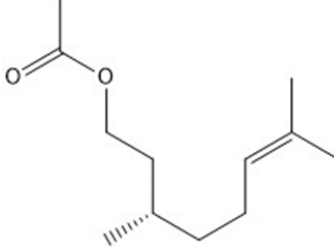


Gambar III.1 Alur penelitian

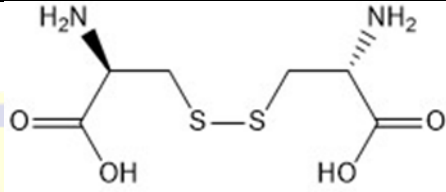
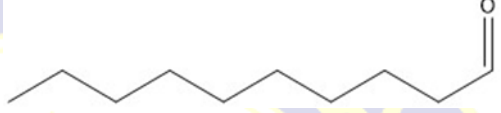
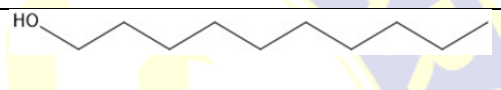
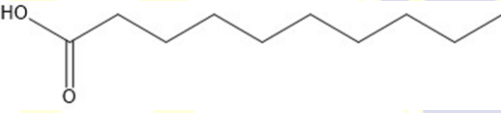
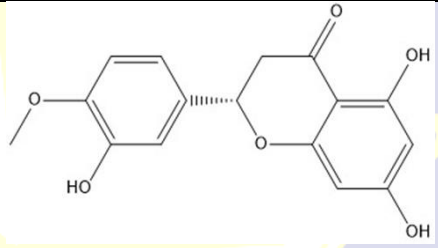
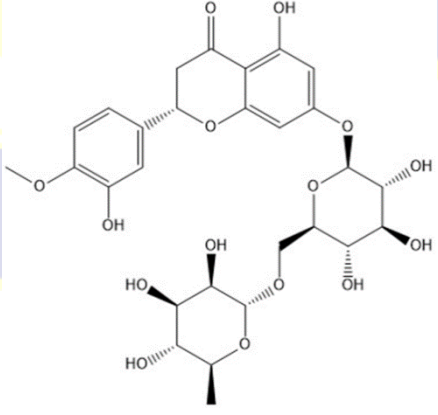
## LAMPIRAN 2

SENYAWA KULIT JERUK KEPROK (*Citrus reticulata*)

**Tabel V.1**  
Senyawa Kulit Jeruk Keprok (*Citrus reticulata*)

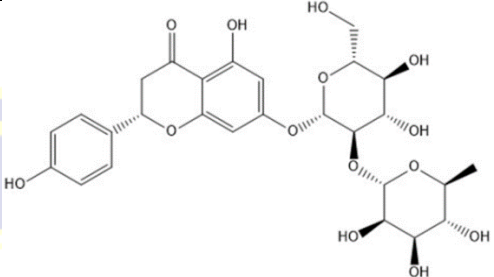
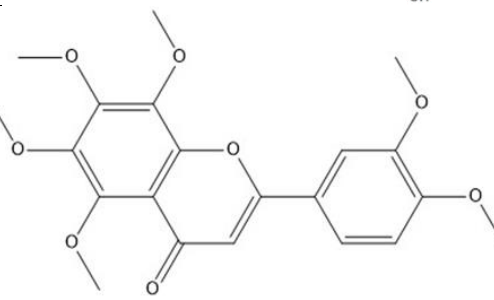
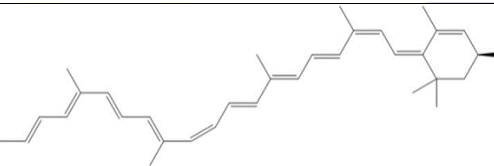
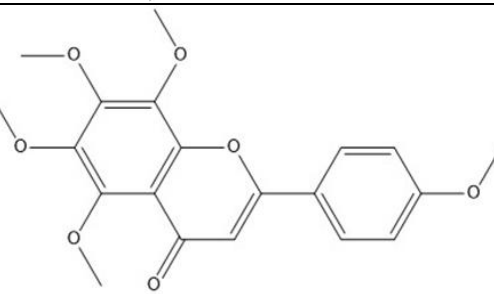

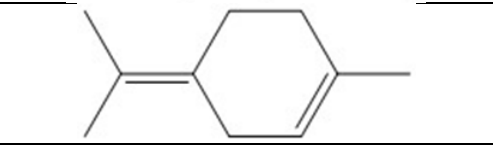
No	Nama Senyawa	Struktur 2D
1	+ Cis-Carveol	
2	Cis-3-Hexenol	
3	-Cis-Carveol	
4	Citric Acid	
5	Citronellal	
6	Citronellic Acid	
7	Citronellyl Acetate	

**LAMPIRAN 2  
(LANJUTAN)****Tabel V.1  
Lanjutan**

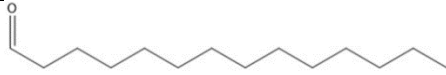
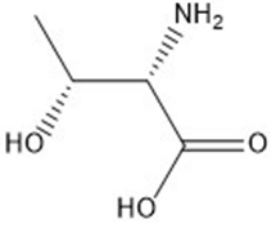
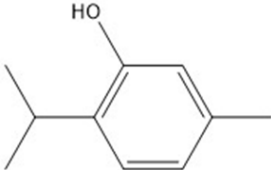
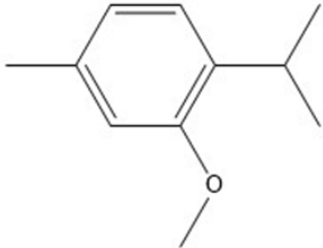
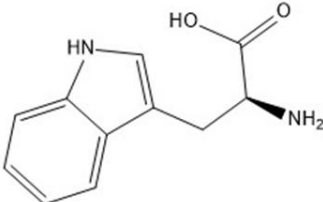
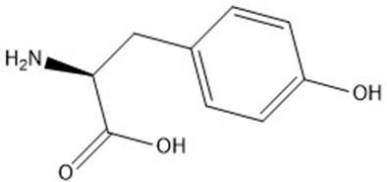
8	Cystine	
9	Decanal	
10	Decanoic Acid	
11	Decanol	
12	Hesperetin	
13	Hesperidin	

**LAMPIRAN 2  
(LANJUTAN)**

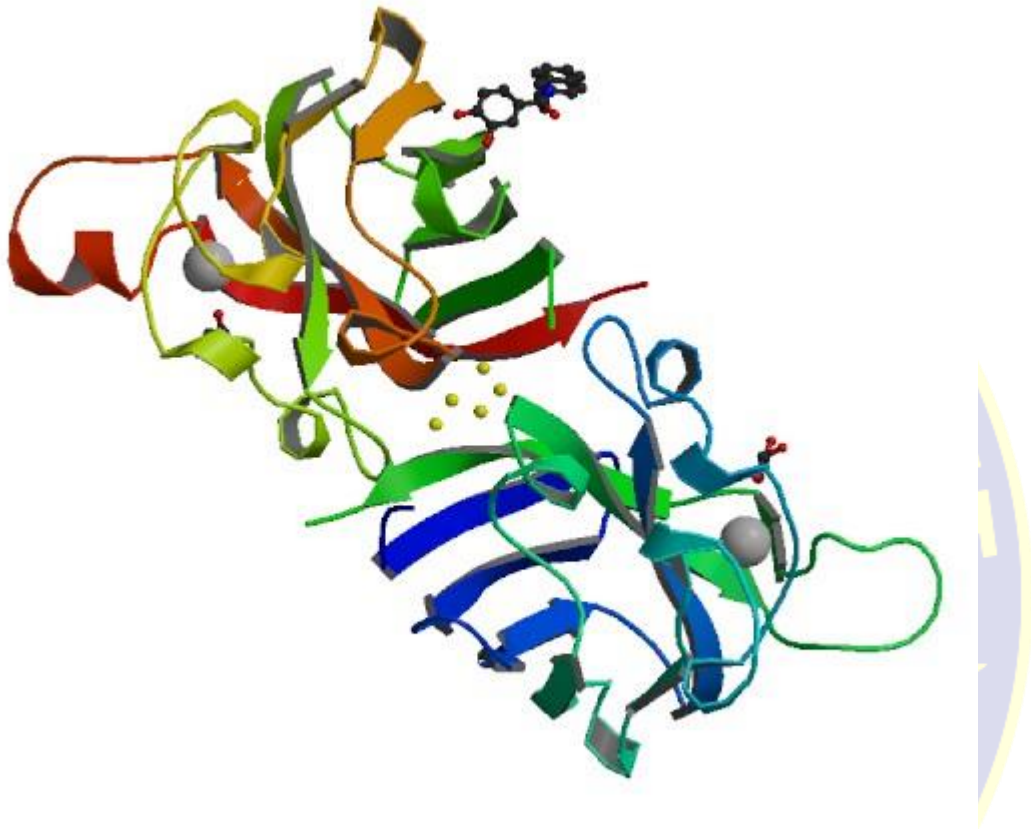
**Tabel V.1  
Lanjutan**

14	Naringin	
15	Nobiletin	
16	Tangeraxanthin	
17	Tangeritin	
18	Terpinen-4-Ol	
19	Terpinolene	

**LAMPIRAN 2  
(LANJUTAN)****Tabel V.1  
Lanjutan**

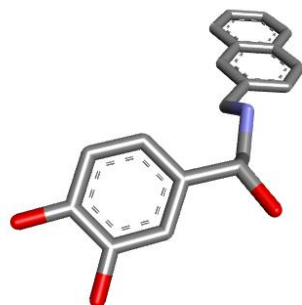
20	Tetradecanal	
21	Threonine	
22	Thymol	
23	Thymyl Methyl Ether	
24	Tryptophan	
25	Tyrosine	

LAMPIRAN 3  
STRUKTUR 3D RESEPTOR



*Reseptor Superoxide Dismutase I (SOD1)*

**Gambar III.2** Struktur 3D reseptor

**LAMPIRAN 4****LIGAN ALAMI**

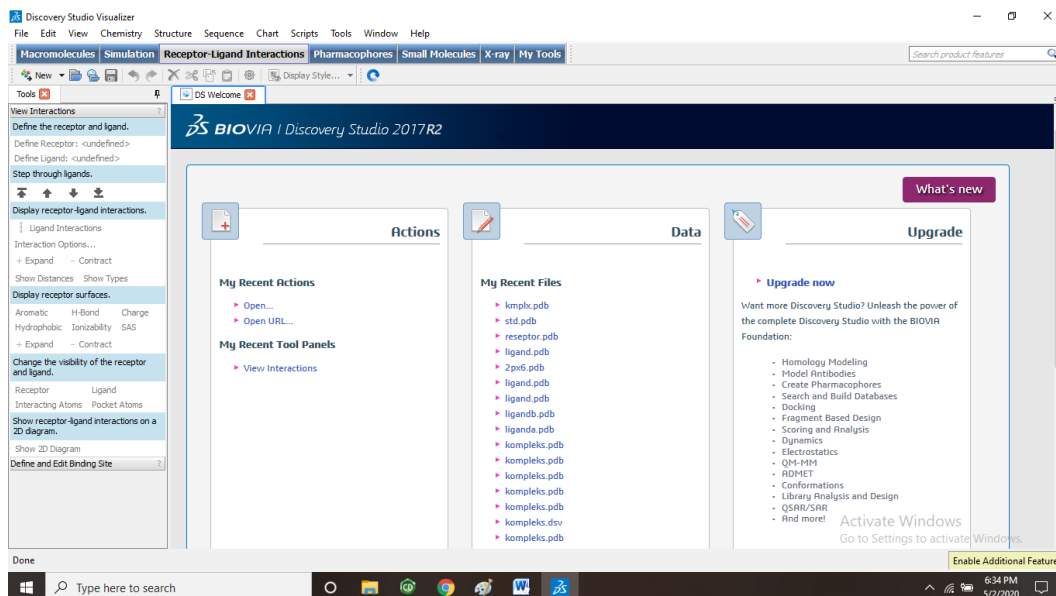
SOD1 inhibitor

**Ligan alami (*naphthalene-catechol*) dari reseptor superoxide dismutase 1 (SOD1)**

**Gambar IV.1 Ligan alami**

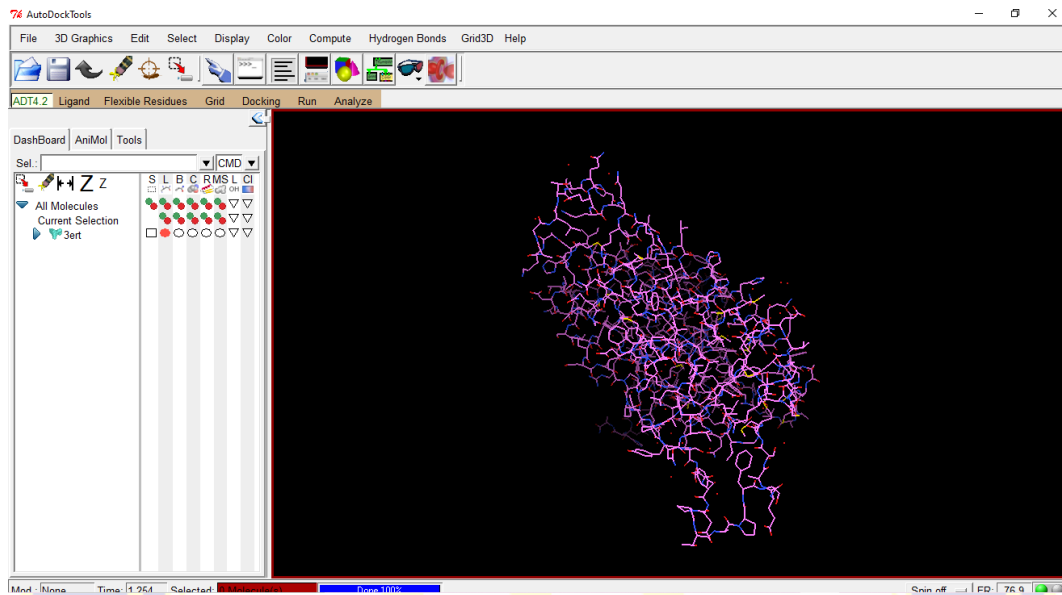
## LAMPIRAN 5

### PERANGKAT LUNAK DISCOVERY STUDIO VISUALIZER

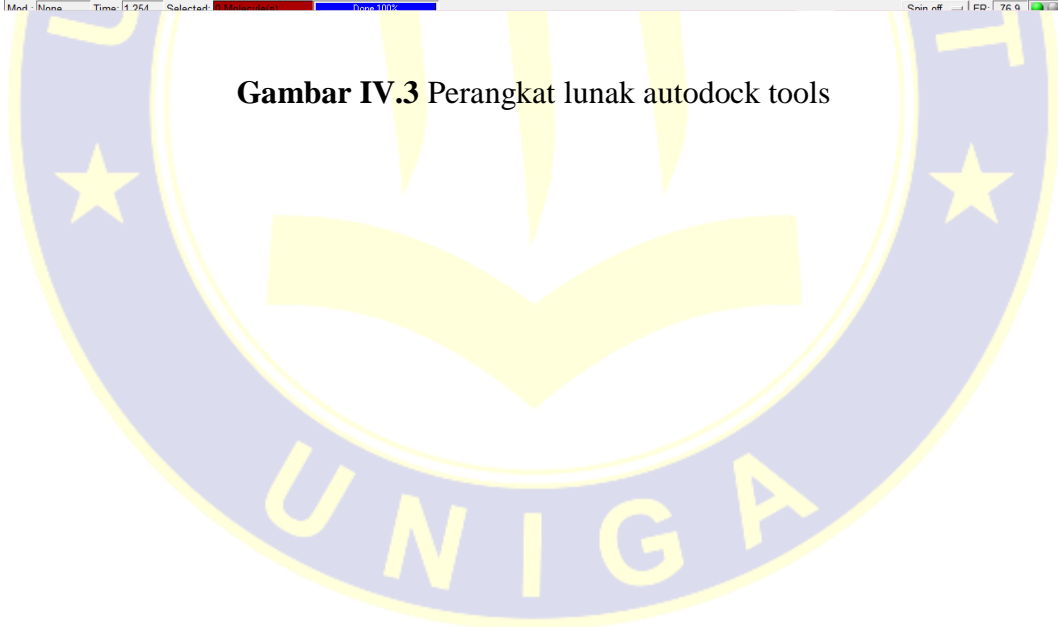


Gambar IV.2 Perangkat lunak discovery studio visualizer

**LAMPIRAN 6**  
**PERANGKAT LUNAK AUTODOCK TOOLS**

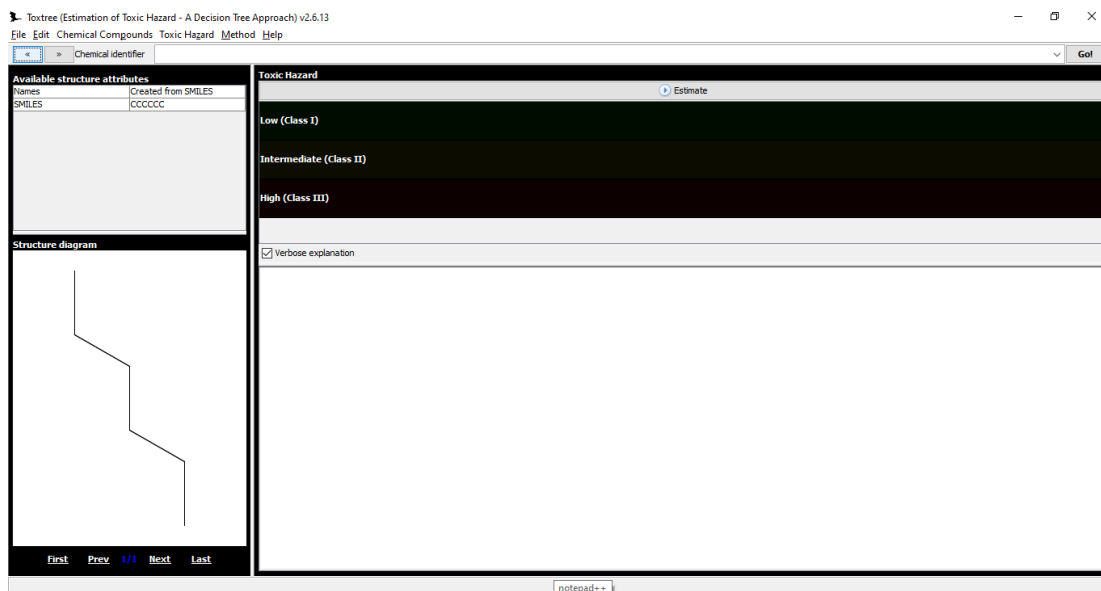


**Gambar IV.3** Perangkat lunak autodock tools



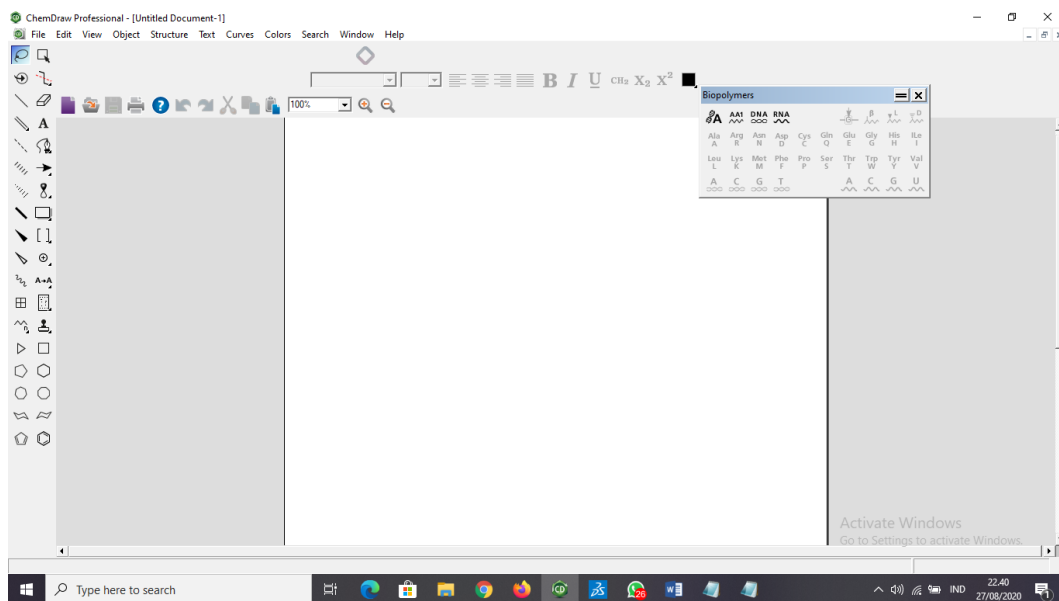
## LAMPIRAN 7

### PERANGKAT LUNAK TOXTREE

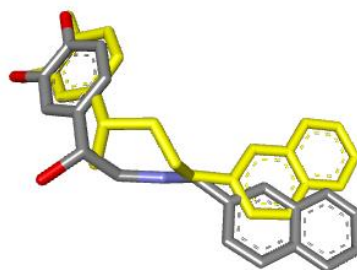


Gambar IV.4 Perangkat lunak toxtree

## LAMPIRAN 8

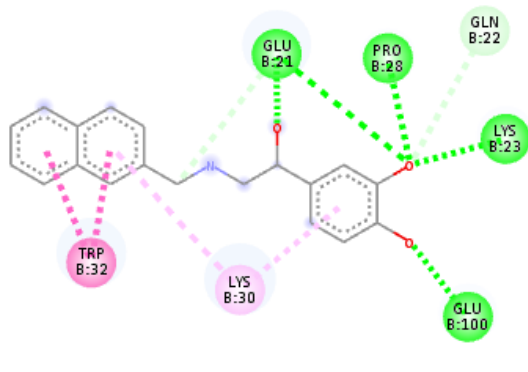
PERANGKAT LUNAK *CHEM DRAW*Gambar IV.5 Perangkat lunak *chemdraw*

LAMPIRAN 9  
HASIL VALIDASI



Visualisasi tumpang tindih ligan alami dengan ligan hasil *redocking* dari reseptor *superoxide dismutase 1* (SOD1)

**Gambar V.1** Gambar hasil validasi



Visualisasi interaksi residu asam amino ligan alami dengan reseptor *superoxide dismutase 1* (SOD1)

**Gambar V.2** Gambar hasil visualisasi interaksi residu asam amino

**LAMPIRAN 9  
(LANJUTAN)****Tabel V.2***Grid Box, Nilai RMSD, Nilai  $\Delta G$  (Energi bebas)*

<b>Reseptor</b>	<b>Grid Box</b>	<b>RMSD</b>	<b><math>\Delta G</math> (Energi Bebas)</b>
<i>Superoxide dismutase 1 (SOD1)</i> Kode 5YTO	x: 70.465 y: 75.837 z: -12.275	1.562 Å	-7,93

## LAMPIRAN 10

## HASIL PENAMBATAN MOLEKUL

Hasil penambatan senyawa aktif dari tanaman jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dan identifikasi interaksi hidrogen menggunakan Discovery Studio Visualizer terhadap reseptor target *Superoxide dismutase 1* (SOD1) kode 5YTO

Tabel V.3

Hasil Penambatan Molekul

No	Ligan	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu asam amino yang berikatan	
				Hidrofobik	Hidrogen
1	+ Cis-Carveol	-4,47	526,87	PRO28B, LYS30B	PRO28B, LYS30, GLN22B
2	Cis-3-Hexenol	-2,94	7040	LYS3B	PRO28B, LYS23B
3	-Cis-Carveol	-4,81	295,61	PRO28B, LYS30B	LYS23B, PRO28B, GLU21B
4	Citric Acid	+2,25			GLU21B
5	Citronellal	-3,61	2260	LYS30B, LYS23B	GLU21B, LYS23B
6	Citronellic Acid	-2,10	28720	PRO28B, LYS30B, LYS23B	LYS30H
7	Citronellyl Acetate	-4,30	707,84	LYS30B	LYS30
8	Cystine	-4,16	891,97	LYS23B, LYS30H, TRP32H	LYS23B

**LAMPIRAN 10  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.3  
Lanjutan**

9	Decanal	-3,01	6230	LYYS30B, PRO28B	-
10	Decanoic Acid	-2,95	6830	-	-
11	Decanol	-3,21	4430	PRO28B, LYS30B	GLU21B
12	Hesperetin	-4,40	596,17	LYS23B, LYS30B, TRP32B	LYS23B, GLU21B, LYS30B
13	Hesperidin	+76,87	-	TRP32B, LYS30B	GLU21B, LYS23B
14	Naringin	+11,11	-	LYS30B	VAL97B
15	Nobiletin	-4,35	652,32	TRP32B, LYS30B	SER98H, GLU21B, VAL97B
16	Tangeraxanthin	-4,69	367,19	LYS30B, TRP32B	PRO28B, GLU100B
17	Tangeritin	-4,08	1030	TRP32B, LYS30B	VAL97B, GLU132C,
18	Terpinen-4-Ol	-4,55	462,55	PRO28B, LYS30B, LYS23B	GLU21B
19	Terpinolene	-4,12	956,65	PRO28B, LYS30B, LYS23B	-
20	Tetradecanal	-3,03	5990	PRO28B, LYS30B	-

**LAMPIRAN 10  
(LANJUTAN)****Tabel V.3  
Lanjutan**

21	Threonine	-3,35	3510	TRP32B	GLU21B
22	Thymol	-4,94	241,06	PRO28B,LYS30B, LYS23B	LYS23B, PRO28B, GLU21B
23	Thymyl Methyl Ether	-3,92	1350	PRO28B, LYS30B, LYS23B	GLU21B
24	Tryptophan	-4,70	357,60	-	LYS30B, GLU21B
25	Tyrosine	-4,41	588,05	-	GLU21B

**LAMPIRAN 11**  
**HASIL PENGUJIAN PREADMET**

**Tabel V.4**

Hasil Pengujian Pre-ADMET

No	Ligan	Absorpsi		Distribusi
		CaCo-2 (nm.Sec-1)	HIA (%)	PPB (%)
1	+ Cis-Carveol	37,94	100,00	57,95
2	Cis-3-Hexenol	25,12	100,00	87,64
3	-Cis-Carveol	37,94	100,00	57,95
4	Citric Acid	8,67	11,84	4,22
5	Citronellal	13,73	100,00	100,00
6	Citronellic Acid	5,70	96,57	100,00
7	Citronellyl Acetate	44,81	100,00	100,00
8	Cystine	7,91	22,16	4,34
9	Decanal	42,59	100,00	100,00
10	Decanoic Acid	32,80	100,00	100,00
11	Decanol	19,75	95,68	100,00
12	Hesperetin	7,00	87,19	96,79
13	Hesperidin	5,92	9,88	43,45
14	Naringin	8,01	17,30	58,38

**LAMPIRAN 11  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.4  
Lanjutan**

15	Nobiletin	54,02	99,08	84,86
16	Tangeraxanthin	56,25	97,14	99,88
17	Tangeritin	53,61	98,89	87,17
18	Terpinen-4-Ol	50,81	100,00	100,00
19	Terpinolene	23,64	100,00	93,16
20	Tetradecanal	47,79	100,00	100,00
21	Threonine	9,94	52,07	80,95
22	Thymol	38,01	100,00	100,00
23	Thymyl Methyl Ether	57,97	100,00	100,00
24	Tryptophan	0,25	85,32	29,78
25	Tyrosine	21,11	79,68	1,58

**Keterangan:** *in vitro* CaCo-2 cell permeability (nm. Sec<sup>-1</sup>): >70 higher permeability, 4-70 medium permeability, <4 low permeability; % human intestinal absorption (%HIA): 70-100% well absorbed, 20-70% moderately absorbed, 0-20% poorly absorbed; %plasma protein binding: >90% strongly bound, <90% weakly bound.

**LAMPIRAN 12**  
**HASIL PENGUJIAN TOKSISITAS**

**Tabel V.5**

Hasil Pengujian Toksisitas

No	Ligan	Cramer Rules	Benigni / bosarulebase	Kroes TTC Decision tree
1	+ Cis-Carveol	1	8,9	1
2	Cis-3-Hexenol	1	8,9	1
3	-Cis-Carveol	1	8,9	1
4	Citric Acid	1	2,8	1
5	Citronellal	1	1,9	2
6	Citronellic Acid	1	8,9	1
7	Citronellyl Acetate	1	8,9	1
8	Cystine	3	8,9	1
9	Decanal	1	1,9	2
10	Decanoic Acid	1	8,9	1
11	Decanol	1	8,9	1
12	Hesperetin	3	8,9	1
13	Hesperidin	3	8,9	1
14	Naringin	3	8,9	1
15	Nobiletin	3	8,9	1
16	Tangeraxanthin	1	1,9	2
17	Tangeritin	3	8,9	1
18	Terpinen-4-Ol	3	8,9	1
19	Terpinolene	1	8,9	1

**LAMPIRAN 12  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.5  
Lanjutan**

20	Tetradecanal	1	1,9	2
21	Threonine	1	8,9	1
22	Thymol	1	8,9	1
23	Thymyl Methyl Ether	1	8,9	1
24	Tryptophan	1	8,9	1
25	Tyrosine	1	8,9	1

**Keterangan:** Cramer ruler class 1 : low, class 2 : intermediet, class 3 : high. Benigni/bosa rulebase 2 (structural alert for non genotoxic carcinogenicity), 8 (negative for genotoxic carcinogenity), 9 (negative for non-genotoxic carcinogencity). Kroes TTC decision tree 1 (Substance would not be expected to be a safety concern)

## LAMPIRAN 13

HASIL PENGUJIAN *LIPINSKI'S RULE OF FIVE*

**Tabel V.6**  
 Hasil Pengujian *Lipinski's rule of five*

No	Ligan	BM	Log P	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor	Akseptor	
1	+ Cis-Carveol	152,12	2,465	1	1	Memenuhi Syarat
2	Cis-3-Hexenol	100,085	1,397	1	1	Memenuhi Syarat
3	-Cis-Carveol	152,12	2,465	1	1	Memenuhi Syarat
4	Citric Acid	192,027	-1,998	4	4	Memenuhi Syarat
5	Citronellal	154,136	3,264	0	1	Memenuhi Syarat
6	Citronellic Acid	170,131	3,294	1	1	Memenuhi Syarat
7	Citronellyl Acetate	198,162	4,199	0	1	Memenuhi Syarat
8	Cystine	240,024	-4,462	4	4	Memenuhi Syarat
9	Decanal	156,151	4,008	0	1	Memenuhi Syarat
10	Decanoic Acid	172,146	4,038	1	1	Memenuhi Syarat
11	Decanol	158,167	3,997	1	1	Memenuhi Syarat
12	Hesperetin	302,079	2,294	3	6	Memenuhi Syarat

**LAMPIRAN 13  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.6  
Lanjutan**

13	Hesperidin	610,19	-0,291	8	15	Tidak Memenuhi Syarat
14	Naringin	580,179	-0,091	8	14	Tidak Memenuhi Syarat
15	Nobiletin	402,131	2,123	0	8	Memenuhi Syarat
16	Tangeraxanthin	484,334	8,386	1	2	Memenuhi Syarat
17	Tangeritin	372,121	2,385	0	7	Memenuhi Syarat
18	Terpinen-4-Ol	154,136	2,749	1	1	Memenuhi Syarat
19	Terpinolene	136,125	4,352	0	0	Memenuhi Syarat
20	Tetradecanal	212,214	6,124	0	1	Memenuhi Syarat
21	Threonine	119,058	-2,502	3	3	Memenuhi Syarat
22	Thymol	150,104	3,201	1	1	Memenuhi Syarat
23	Thymyl Methyl Ether	164,12	3,587	0	1	Memenuhi Syarat
24	Tryptophan	204,09	-1,566	3	3	Memenuhi Syarat
25	Tyrosine	181,074	-2,223	3	3	Memenuhi Syarat

**Keterangan:** *BM (Berat molekul) <500 Dalton,*

*Log P <5,*

*Donor ikatan hidrogen <5*

*dan Akseptor ikatan hidrogen <10.*



**DAFTAR RIWAYAT HIDUP****DATA PRIBADI**

Nama : Muahammad Fawwaz  
Tempat/Tanggal Lahir : Garut, 15 Mei 1998  
Jenis Kelamin : Laki laki  
Agama : Islam  
Warga Negara : Indonesia  
Status : Mahasiswa  
Alamat : Kp. Randukurung RT 01 RW 09 Desa  
Limbangan Tengah Kec. BL.  
Limbangan Kab. Garut  
No. Telepon : +6283825224373  
Email : [fawazm100@gmail.com](mailto:fawazm100@gmail.com)

**PENDIDIKAN****Formal**

SDN Limbangan Tengah 2, Garut 2004-2010

SMPN 1 Limbangan, Garut 2010-2013

SMAN 10 Garut, Garut 2013-2016

Universitas Garut Prodi S1 Farmasi, Garut 2016-2020

**Non Formal**

PKL PT. Berkah Alam Nusantara, Garut

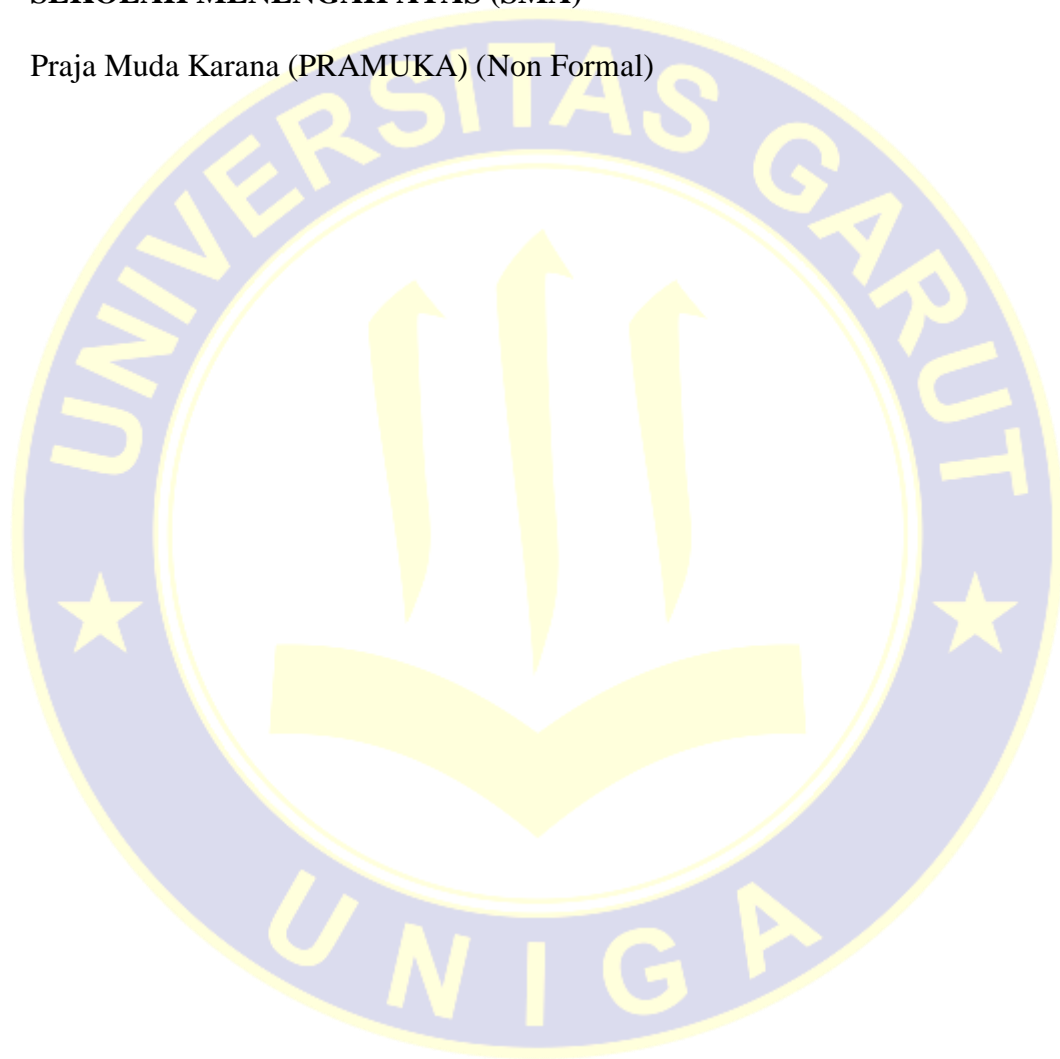
PKL Apotek Assyifa, Garut

**PENGALAMAN ORGANISASI****SEKOLAH MENENGAH PERTAMA (SMP)**

Praja Muda Karana (PRAMUKA) (Non Formal)

**SEKOLAH MENENGAH ATAS (SMA)**

Praja Muda Karana (PRAMUKA) (Non Formal)



# **STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN PROFIL FARMAKOKINETIKA METABOLIT SEKUNDER KULIT JERUK KEPROK (*Citrus reticulata*)**

Muhammad Fawwaz  
Program Studi Farmasi Universitas Garut  
Email : fawazm100@gmail.com

## **Abstrak**

Jeruk keprok merupakan salah satu buah yang sangat populer di Indonesia, khasiatnya tidak hanya pada buahnya saja, kulitnya pun memiliki khasiat yang memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai antioksidan dan kerjanya untuk menangkal radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi dari senyawa *Citrus reticulata* yang potensial menjadi kandidat sebagai antioksidan dengan metode penambatan molekul terhadap reseptor *superoxide dismutase1* (5YTO). Hasil penambatan menunjukkan bahwa pada reseptor *superoxide dismutase1* (SOD1) diprediksi terdapat satu senyawa terbaik yang memiliki energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih rendah dari ligan pembanding yaitu senyawa *Thymol*. Hasil prediksi sifat fisiko kimia menurut aturan *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan senyawa *hesperidin* dan *naringin* memiliki bioavailabilitas yang tidak baik. Hasil prediksi profil farmakokinetik menunjukkan bahwa senyawa *citronella*, *citronellic acid*, *citronellyl acetate*, *decanal*, *decanoic acid*, *decanol*, *hesperetin*, *tangeraxanthin*, *terpinen-4-ol*, *terpinolene*, *tetradecanal*, *thymol*, *thymyl methyl ether* memiliki nilai absorpsi dan distribusi yang baik. Hasil pengujian toksisitas menunjukkan bahwa senyawa, *terpineolenel*, *threonine*, *thymol*, *thymyl- methyl-ether*, *tryptophan*, *tyrosin*, *cis-3-hexenol*, *cis-carveol*, *citronellal*, *citronellic-acid*, *citronellyl-acetate*, *decanoic-acid*, *decanol* memenuhi persyaratan parameter sehingga senyawa tersebut memiliki nilai toksisitas yang rendah. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dari ke 25 senyawa utama kulit jeruk keprok terdapat satu senyawa terbaik dari hasil penambatan molekul yaitu *thymol*. *Thymol* memiliki sifat absorpsi dan distribusi yang cukup baik serta tidak bersifat mutagenik juga karsinogen sehingga diprediksi dapat dijadikan senyawa pemandu sebagai antioksidan dengan target reseptor SOD1 (*superoxide dismutase*) yang lebih baik.

**Kata Kunci** : Radikal bebas, Kulit jeruk keprok, penambatan molekul

**STUDY IN SILICO ANTIOXIDANT ACTIVITIES AND  
PHARMACOKINETICS PROFILE  
OF SECONDARY METABOLITE OF TANGERINE PEELS  
(*Citrus reticulata*)**

**Abstract**

*Tangerines are one of the most popular fruits in Indonesia, their properties are not only in the fruit, the skin also has properties that contain flavonoid compounds that can be used as antioxidants and work to ward off free radicals. This study was to predict which *Citrus reticulata* compounds are potential candidates as antioxidants with the molecular docking method to the superoxide dismutase1 receptor (SOD1). The tethering results will be compared with the comparison ligand, namely ascorbic acid. The docking results showed that the superoxide dismutase1 (SOD1) receptor is predicted to have one of the best compounds that have a lower bond energy and inhibition constant than the comparison ligand, namely the Thymol compound. The prediction results of physico-chemical properties according to Lipinski's Rule of Five showed hesperidin and naringin compounds has poor bioavailability. The prediction results of the pharmacokinetic profile indicated that the compound citronellal, citronellic acid, citronellyl acetate, decanal, decanoic acid, decanol, hesperetin, tangeraxanthin, terpinen-4-ol, terpinolene, tetradecanal, thymol, thymyl methyl ether had good absorption and distribution values. The results of toxicity testing showed that the compounds, terpineolenel, threonine, thymol, thymyl-methyl-ether, tryptophan, tyrosin, cis-3-hexenol, cis-carveol, citronellal, citronellic-acid, citronellyl-acetate, decanoic-acid, decanol met parameter requirements so that the compound had a low toxicity value. Based on researched that das been carried out from the 25 main compounds of tangerine peel, there was one of the best compounds from the molecular docking results, namely thymol. Thymol had fairly good absorption and distribution properties and was not mutagenic nor carcinogenic, so it was predicted that it could be used as a guide compound as an antioxidant with a better target of SOD1 (superoxide dismutase) receptors.*

**Keywords:** *Free radicals, Tangerine peels, molecular docking*

## I. Pendahuluan

Radikal bebas merupakan senyawa kimia yang tidak mempunyai pasangan elektron bebas serta bersifat tidak stabil. Ketidakstabilan tersebut dapat menyebabkan penyakit di dalam tubuh seperti penyakit degeneratif. Antioksidan endogen seperti enzim superoksida dismutase (SOD) yang terdapat dalam tubuh untuk menekan radikal bebas. Banyaknya radikal bebas yang berasal dari paparan lingkungan dapat menyebabkan semakin banyak terbentuknya radikal bebas, sehingga untuk meminimalisasi hal tersebut maka diperlukan antioksidan eksogen untuk mengimbangnya.<sup>1</sup>

Sumber antioksidan eksogen dapat diperoleh dari alam. Salah satunya yaitu jeruk keprok. Jeruk keprok (*Citrus reticulata*) di Indonesia sangatlah populer dan banyak digunakan sebagai buah segar, dengan rasa manis asam segar. Penyebaran spesies jeruk khususnya di Indonesia ditandai dengan bermunculannya jeruk keprok varietas unggul lokal yang tentunya berkualitas.<sup>2</sup> Vitamin C dan flavonoid dalam jeruk keprok dapat digunakan sebagai antioksidan untuk meningkatkan kesehatan manusia dan mencegah penuaan yang disebabkan oleh radikal bebas dan paparan sinar UV, polusi dan lain sebagainya.<sup>3</sup>

Pemanfaatan jeruk keprok oleh masyarakat terbatas pada buahnya saja, sedangkan pada kulitnya, masyarakat sering menganggap bahwa kulitnya hanya menjadi limbah yang tidak memberikan manfaat.<sup>4</sup> Beberapa peneliti sudah melakukan pengujian bahwa kulit jeruk keprok memiliki aktivitas antioksidan yang cukup baik, tetapi pada penelitian tersebut tidak diketahui senyawa apa saja yang bertindak sebagai antioksidan. Maka dari itu, dilakukan pengujian dengan metode

kimia komputasi yang diharapkan mendapatkan hasil senyawa apa saja yang terkandung di dalam kulit jeruk keprok yang berpotensi sebagai antioksidan.

Salah satu keunggulan kimia komputasi adalah dapat memprediksikan suatu senyawa sebagai antioksidan. Dengan mencakup beberapa metode di dalamnya, yakni penambatan molekul, penapisan farmakofor dan ADME. Maka dari itu pengembangan obat akan lebih terstruktur.

Penambatan molekuler adalah kunci dalam perangkat perancangan obat yang merupakan kombinasi teknik komputasi dan data struktur molekul biologi untuk memprediksi bentuk ikatan yang dominan antara ligan dengan targetnya yang struktur tiga dimensinya diketahui. Aplikasi penambatan molekuler bertujuan untuk memahami dan memprediksi interaksi ligan-protein, baik mencari model ikatan yang baik secara struktur maupun memprediksi afinitas ikatan berdasarkan energi.<sup>5</sup>

Berdasarkan uraian di atas, untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder dalam kulit jeruk keprok yang diperkirakan memiliki aktivitas antioksidan maka dilakukan pengujian dengan proses penambatan molekul pada metabolit sekunder kulit jeruk keprok dengan reseptor enzim superoksida dismutase1 (SOD1) dengan kode Protein Data Bank (PDB) 5YTO.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan kandidat senyawa baru sebagai antioksidan dari metabolit sekunder kulit jeruk keprok sehingga dapat digunakan sebagai alternatif sumber bahan baku obat yang dapat digunakan di masyarakat.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah bahwa senyawa yang berasal dari kulit buah jeruk keprok dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan. Sehingga peneliti dan pembaca dapat

mengoptimalkan kandungan senyawa dari kekayaan alam khususnya dari kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*).

## II. Metode Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan pengujian dengan menggunakan metode kimia komputasi (*In Silico*) untuk memprediksi senyawa yang terkandung dalam kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) yang memiliki aktivitas antioksidan dengan reseptornya enzim superoksida dismutase dengan kode PDB 5YTO yang dapat diunduh dari *Protein Data Bank* dan disimpan dalam format (.pdb).

Reseptor-reseptor yang diperoleh yaitu *enzim superoksida dismutase* dengan kode PDB 5YTO. Dengan menggunakan program *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup> kemudian dilakukan preparasi pada masing-masing reseptor dengan cara menghilangkan residu seperti molekul air maupun ligan alami. Hasil dari preparasi reseptor-reseptor tersebut kemudian disimpan dalam format (.pdb).

Validasi metode dilakukan untuk mengetahui nilai  $RMSD \leq 2\text{Å}$  dengan cara memisahkan ligan alami dengan reseptornya kemudian ditambahkan kembali menggunakan program *Autodock* 1.5.6 apabila nilai RMSD sudah masuk  $\leq 2\text{Å}$  maka sudah bisa dikatakan tervalidasi, sehingga metode tersebut bisa digunakan.

Senyawa uji yang digunakan adalah senyawa-senyawa dari kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) yang diperoleh dengan mengunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format (.sdf). Sebelum dilanjutkan ke proses *docking*, dilakukan minimalisasi energi terlebih dahulu. Senyawa uji digambar ulang menggunakan bantuan *software ChemDraw*<sup>®</sup> Ultra 12.0 yang kemudian dilakukan minimasi energi menggunakan *software Chem3D*<sup>®</sup> Pro 12.0

kemudian disimpan dengan format (.pdb). Dilanjutkan dengan proses *docking* yakni dengan menambatkan senyawa-senyawa tersebut pada reseptor dengan kode 5YTO dengan menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools*.

Hasil penambatan yang diperoleh berupa nilai energi bebas ( $\Delta G$ ), nilai konstanta penghambatan ( $K_i$ ) dan residu asam amino. Kemudian membandingkan semua senyawa uji, antara senyawa satu dengan senyawa lainnya. Pengujian sifat fisikokimia ligan menurut aturan *Lipinski's rule of five*, parameter berupa nilai berat molekul, jumlah hidrogen donor dan hidrogen akseptor, nilai log P, dan nilai *molar refractivity*. Pengujian pre-ADMET dilakukan dengan menggunakan cara *online* melalui <http://preadmet.bmdrc.kr>, parameter yang dihasilkan dari pengujian pre-ADMET berupa nilai permeabilitas sel *human colon adenocarcinoma* (CaCo<sub>2</sub>), *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan *Plasma Protein Binding*. Pengujian toksisitas dilakukan dengan *software Toxtree*<sup>®</sup>, parameter yang digunakan adalah *Cramer rules*, *Benigni atau bosa rulebase*, dan *Kroes TTC decision tree*.

### III. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Struktur tiga dimensi SOD1 diunduh dari situs PDB dengan kode 5YTO pada alamat <https://www.rcsb.org/structure/5yto>. Sebelum melakukan penambatan molekul dengan ligan uji, dilakukan lebih dahulu preparasi reseptor dengan cara memisahkan reseptor dari ligan alaminya dengan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* lalu di *re-docking* menggunakan *AutoDock* untuk memperoleh nilai RMSD.<sup>19</sup>

Nilai resolusi yang didapat dari reseptor dengan kode 5YTO yakni 1,90 Å. Validasi proses *docking* dilakukan dengan metode *re-docking* menggunakan

Autodock Tools untuk mengevaluasi akurasi metode *docking* yang digunakan. Nilai RMSD yang diperoleh dari reseptor dengan kode 5YTO adalah 1,56 Å. Sebagai parameter validitas digunakan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Metode tersebut dinyatakan valid bila nilai RMSD < 2 Å (angstrom).<sup>21</sup>

Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini yaitu senyawa utama dari kulit jeruk (*Citrus reticulata*) Struktur ligan tiga dimensi dapat diunduh dari website pubchem kemudian disimpan dalam format .pdb sehingga dapat ditambahkan dengan reseptor target.

Senyawa-senyawa uji yang sudah diunduh dari situs pubchem kemudian dibuka di aplikasi *chemoffice profesional 15.0* untuk dilakukan proses minimisasi energi untuk melihat bentuk struktur yang stabil dan dapat berikatan dengan struktur reseptornya.

Penambatan molekul pada senyawa uji dilakukan dengan cara yang sama dengan proses validasi yaitu menggunakan penentuan ukuran *grid box* dan parameternya. Kemudian kalkulasi *autogrid4* akan menghasilkan parameter *mapping*, selain itu *grid* akan menghasilkan keluaran berkas .glg.

Sebelum melakukan penambatan molekul, parameter yang diperlukan untuk melakukan penambatan harus disiapkan seperti *Grid Parameter File* dan *Docking Parameter File*. *Grid Parameter File* termasuk menentukan koordinat dan volume.

Koordinat pusat dari *molecular docking* pada reseptor target 5YTO (X,Y,Z) dan koordinatnya adalah 70.465 ; 75.837 ; -12.275. di parameter penambatan, melakukan perubahan pada *Number of GA Runs* menjadi 100 kali berjalan atau 100 kali penambatan.

Parameter yang diamati untuk menentukan afinitas ligan uji terhadap reseptor adalah ikatan energi bebas ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $k_i$ ), dan residu asam amino yang diikat oleh ikatan hidrogen. Kemampuan mengikat senyawa uji terhadap reseptor ditentukan sesuai dengan nilai ikatan energi bebas dan konstanta inhibisi, semakin negatif nilai ikatan energi bebas dan semakin kecil nilai konstanta inhibisi maka afinitas senyawa semakin tinggi.<sup>20</sup>

Pada reseptor 5YTO, dari ke 25 senyawa uji hanya 1 senyawa yang memiliki nilai ikatan energi ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI) yang lebih kecil dari ligan pembading (Asam askorbat). Nilai  $\Delta G$  dan KI yang lebih kecil dari ligan pembading dimiliki senyawa *Thymol* dengan nilai  $\Delta G$  dan KI -4.94 kkal/mol dan 241060 nM Sedangkan nilai  $\Delta G$  dan KI dari ligan pembading (Asam askorbat) adalah -3,94 kkal/mol dan 1300000 nM.

Berdasarkan aturan Lipinski, secara umum, jika obat tidak melanggar lebih dari satu kriteria suatu obat dapat diberikan secara oral, antara lain: donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5 dan akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 (atom nitrogen dan oksigen), berat molekul tidak lebih besar dari 500 dalton serta log P tidak lebih besar dari 5.<sup>21</sup> Berat molekul yang terlalu besar sulit untuk dapat menembus membran sel. Nilai Log P menyatakan koefisien kelarutan molekul dalam lemak atau air, semakin besar nilai Log P maka semakin hidrofobik molekul tersebut sehingga memiliki tingkat toksisitas yang cenderung tinggi karena tertahan lebih lama pada membran lipid bilayer dan terdistribusi secara meluas dalam tubuh yang mengakibatkan tingkat selektivitas dalam mengikat target berkurang. Namun, jika molekul terlalu hidrofilik maka molekul tersebut akan sulit untuk menembus

membran lipid bilayer sehingga sulit juga untuk berikatan dengan target. Jumlah donor ikatan hidrogen maupun akseptor ikatan hidrogen yang terlalu banyak akan mengganggu permeabilitas membran lipid bilayer sehingga butuh energi besar untuk proses absorpsi suatu molekul.<sup>22</sup>

Sifat fisikokimia senyawa utama kulit jeruk keprok berdasarkan aturan 5 Lipinski menunjukkan dari 25 senyawa uji yang tidak memenuhi persyaratan hanya 2 senyawa uji yaitu *hesperidin* dan *naringin* dan sisa senyawa uji lainnya memenuhi aturan 5 Lipinski. Sehingga dapat diprediksi bahwa ke-23 senyawa dari 25 senyawa utama kulit jeruk keprok memiliki absorpsi dan distribusi yang baik untuk digunakan sebagai sediaan oral.

Dari skor *docking* dan visualisasi jumlah ikatan hydrogen yang terbentuk dari interaksi residu asam amino dari setiap senyawa target. Dapat dilihat Analisis ligan uji yang telah ditambatkan dengan reseptor target. Skor yang berupa nilai ikatan energi dan konstanta inhibisi yang dapat dilihat pada berkas .dlg yang dikeluarkan dari AutoDock.

Semakin rendah nilai energi ikatan, semakin stabilnya ikatan antara ligan dengan reseptor target. Pada saat yang sama, semakin rendah nilai konstanta inhibisi, semakin efektif efek penghambatan ligan terhadap aktivitas reseptor target.<sup>22</sup>

Analisis visual dilakukan dengan membandingkan interaksi antara ligan uji dengan residu asam amino serta ikatan hidrogen pada reseptor target. Analisis dilakukan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* untuk melihat residu

asam amino dan ikatan hidrogen yang terlibat serta untuk melihat jarak ikatan yang terbentuk.

Dari 25 senyawa uji yang ditambahkan, bahwa terdapat satu senyawa uji yang nilai ikatan energi bebasnya lebih rendah dari ligan pembanding. Dari hasil penambatan ke-25 senyawa utama pada reseptor SOD1 ada satu senyawa uji yang lebih kecil ikatan energi dari ligan pembanding (Asam askorbat dengan ikatan energi bebas sebesar -3,94 kkal/mol) yaitu senyawa *thymol* dengan nilai ikatan energi bebas sebesar -4,94 kkal/mol (Lihat Lampiran 10)

Berdasarkan data yang telah dihasilkan, pada reseptor SOD1 terdapat interaksi antara ligan pembanding dengan residu asam amino yang melalui ikatan hidrogen sebanyak 4 ikatan, untuk senyawa uji terbaik (*thymol*) sebanyak 3 ikatan hidrogen. Dimana ikatan hidrogen adalah interaksi yang terjadi antara hidrogen dengan atom F, O, dan N. Interaksi tersebut membentuk pola H-X, dimana aseptor (atom X) yang lebih elektronegatif.

Hasil penambatan ligan pembanding dengan reseptor SOD1 menunjukkan ikatan hidrogen dan residu asam amino GLU100B, PRO28B, GLU21B, LYS23B, sedangkan untuk hasil penambatan senyawa uji *thymol* menunjukkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino PRO28B, LYS30B, LYS23B. Interaksi asam amino yang sama dengan ligan pembanding menunjukkan kesamaan posisi pengikatan asam aminonya, sehingga semakin banyak interaksi asam amino yang sama atau mirip maka semakin bagus afinitas suatu senyawa.

Prediksi profil farmakokinetik (absorpsi dan distribusi) serta toksisitas senyawa utama kulit jeruk keprok sebagai antioksidan dilakukan menggunakan

aplikasi berbasis web yaitu situs PreADMET yang diakses pada <http://preadmet.bmdr.org/>.<sup>23</sup> Ligan pembanding dan senyawa uji selanjutnya dilakukan prediksi profil distribusi dan absorpsi menggunakan situs Pre-ADMET. Satu per satu senyawa digambar struktur molekulnya untuk kemudian dianalisis pada situs tersebut. Kemudian, diperhatikan nilai HIA (*Human Intestinal Absorption*), *Caco-2 cell*, dan *plasma protein binding* pada hasil analisis yang diperoleh. HIA menunjukkan kemampuan suatu senyawa terabsorpsi oleh usus, kemudian *Caco-2 cell* menunjukkan kemampuan permeabilitas suatu senyawa terhadap sel *Caco-2*, yang mana sel *Caco-2* ini merupakan sel buatan untuk pengujian transport senyawa melalui epitel usus. Sementara itu, *plasma protein binding* menunjukkan tingkat keterikatan senyawa dengan protein plasma, semakin terikat senyawa dengan protein plasma maka semakin bagus kemampuan distribusi senyawa tersebut.<sup>23</sup>

Prediksi profil farmakokinetika masing-masing ligan uji pada situs Pre-ADMET menunjukkan dari 25 ligan uji ada dua ligan uji yang memiliki profil absorpsi dan distribusi yang tergolong menengah yaitu, *cysteine* dan *threonine*, ada tiga ligan uji yang memiliki kemampuan terabsorpsi yang lebih rendah dari ligan alami yaitu *citric acid*, *hesperidin* dan *naringin*, dan 20 ligan uji sisanya memiliki kemampuan terabsorpsi yang lebih baik oleh usus dibanding setiap ligan alami. Semua senyawa uji memiliki kemampuan permeabilitas terhadap sel *Caco-2* yang cukup baik. Senyawa *cis-3-hexenol*, *hesperidin*, *nobiletin*, *tangeretin*, *tepinolene*, dan *threonine* memiliki keterikatan yang lebih lemah dengan protein plasma dibanding setiap ligan alami. (Tabel V.3)

Ligan alami dan ligan uji kemudian dilakukan prediksi toksisitas menggunakan aplikasi *Toxtree*<sup>®</sup>. Prediksi toksisitas dilakukan berdasarkan tiga parameter yaitu, *cramer rules*, *benigni/bossa rulebase*, dan *kroes Threshold of Toxicological Concern (TTC)*. *Benigni/bossa rulebase* merupakan parameter yang digunakan untuk memprediksi karsinogenisitas dan mutagenisitas dari suatu senyawa berdasarkan strukturnya. Ada beberapa gugus fungsional yang menjadi peringatan bagi suatu senyawa karena memiliki aktivitas karsinogenik yang akan mengakibatkan senyawa tersebut menimbulkan karsinogenisitas, sehingga beberapa gugus fungsional tersebut ada pada daftar peringatan struktur (*structural alerts*) untuk menentukan karsinogenisitas suatu senyawa.<sup>23</sup> Berdasarkan parameter *benigni/bossa rulebase* ada empat senyawa yang memiliki peringatan struktur karsinogenik genotoksik yaitu *citronellal*, *decanal*, *tetradecanal*, *tangeraxanthin*, peringatan struktur yang terdapat pada senyawa *citronellal*, *decanal*, *tetradecanal* terletak pada gugus *aldehyde*. Sedangkan pada senyawa *tangeraxanthin* memiliki struktur peringatan pada gugus *carbonyls*. Dan ada satu senyawa yang memiliki peringatan struktur karsinogen non genotoksik yaitu *citric acid*, peringatan struktur yang terdapat pada senyawa *citric acid* terletak pada gugus *alkylcarboxylic acids*.(Tabel V.5)

*Cramer rules* merupakan parameter yang digunakan untuk melihat tingkat toksisitas suatu senyawa dilihat dari gugus fungsinya dan dibagi menjadi tiga kelas yaitu kelas I, kelas II dan kelas III. Senyawa yang masuk ke kelas I termasuk senyawa yang memiliki struktur kimia sederhana dan tingkat toksisitas yang rendah, senyawa yang memiliki struktur yang lebih kompleks dari kelas I da

memiliki tingkat toksisitas yang menengah termasuk dalam kelas II sedangkan pada kelas III untuk senyawa yang memiliki gugus-gugus fungsi yang bersifat reaktif dengan tingkat toksisitas yang tinggi.<sup>24</sup> Berdasarkan parameter *Cramer rules* diperoleh enam senyawa uji yaitu *hesperetin*, *hesperidin*, *naringin*, *nobiletin*, *tangeritin*, *terpinen-4-ol* dan *cysteine* yang termasuk ke dalam kelas III, pada senyawa *hesperetin*, *nobiletin*, dan *tangeritin* ditunjukkan pada gugus *heterocyclic*, pada senyawa *hesperidin* dan *naringin* ditunjukkan pada cincin dari gugus *heterocyclic*, dan pada senyawa *cystine* ditunjukkan pada rantai terbukanya, diperoleh 18 senyawa uji yang memiliki toksisitas rendah yaitu *tangeraxanthin*, *tetradecanal*, *terpineolene*, *thymol*, *thymyl-methyl-ether*, *threonine*, *tyrosine*, *cis-3-hexenol*, *decanal*, *-cis-carveol*, *citronellic-acid*, *+cis-carveol*, *citric-acid*, *citronellal*, *citronellyl-acetate*, *decanol*, *decanoic-acid*, *tryptophan*. Sementara itu tidak diperoleh senyawa uji yang termasuk ke dalam kelas II.

*Kroes TTC* merupakan parameter untuk melihat tingkat risiko toksisitas dari suatu senyawa terhadap tubuh manusia berdasarkan nilai ambang batas paparan yang diklasifikasikan kedalam tiga kelompok (1800, 540, dan 90  $\mu\text{g/orang/hari}$  untuk masing-masing kelompok 1, 2, dan 3). Kelompok 1 menunjukkan bahwa senyawa tidak memiliki masalah keamanan sehingga aman bagi tubuh, kelompok 2 menunjukkan bahwa senyawa memiliki risiko toksisitas yang rendah bagi tubuh sehingga dapat diabaikan, sementara itu kelompok 3 menunjukkan bahwa dibutuhkan data toksisitas yang lebih spesifik dari senyawa untuk penilaian risiko toksisitasnya.<sup>23</sup> Berdasarkan parameter *Kroes TTC* ada empat senyawa uji yaitu *citronellal*, *decanal*, *tangeraxanthin*, dan *tetradecanal* yang termasuk dalam

klasifikasi kelompok 2 sehingga senyawa uji tersebut memiliki resiko toksisitas yang rendah bagi tubuh sehingga dapat diabaikan dan 21 senyawa uji sisanya termasuk dalam klasifikasi kelompok 1 sehingga senyawa uji tersebut memiliki batas paparan yang aman bagi tubuh (1,5 $\mu$ g/hari).<sup>25</sup> (Tabel V.4)

#### IV. Simpulan dan Saran

##### 4.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa dari ke-25 senyawa utama dalam kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) dapat diambil satu senyawa utama terbaik yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $k_i$ ) yang lebih rendah dari ligan pembanding yaitu senyawa *thymol* dengan nilai energi bebasnya -4,94 kkal/mol dan 241060 nM dari ligan pembanding (Asam askorbat) dengan nilai energi bebasnya -3,94 kkal/mol dan 1300000 nM. *Thymol* memiliki sifat absorpsi dan distribusi yang cukup baik serta tidak bersifat mutagenik juga karsinogen sehingga diprediksi dapat dijadikan senyawa pemandu sebagai antioksidan dengan target reseptor SOD1 (*superoxide dismutase*) yang lebih baik.

##### 4.2 Kesimpulan

Penelitian ini merupakan prediksi menggunakan perangkat aplikasi sehingga masih perlu dilakukan pengujian secara *invivo* maupun *invitro* sebagai penunjang agar senyawa *thymol* dapat dijadikan suatu kandidat obat. Serta perlu dilakukannya uji toksisitas lanjutan.

## V. Daftar Pustaka

Bintari RY. Studi In-Silico Potensi Ekstak Lipida Tetraselmis chuii. Jurnal ketahanan pangan. 2018 vol: 2:76-81.

Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian (Balitbangtan). Varietas Jeruk Unggulan Nasional. Siap menggilas Buah Impor. *Jakarta (ID) Kementrian Pertan.* 2012.

Suryaningrum S. Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Daun Jeruk Keprok ( *Citrus nobilis* Lour .) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, Skripsi Widyarto NA, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2009:1-22.

Sriarumtias FF, Nafisah FN, Gozali D. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Splash Mask Formulation Of Tangerin ( *Citrus reticulata Blanco* .) Peel Exctrac as an Antioxidant Formulasi Splash Mask Kulit Jeruk Keprok ( *Citrus reticulata Blanco* .) Serta efeknya sebagai antioksidan. 2019:205-219.

Ayutriani S. Skrining Virtual Senyawa Aktif Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) sebagai Antikanker Payudara berdasarkan Identifikasi Farmakofor dan Molecular *Docking*. Fakultas MIPA Universitas Garut. 2019:23-33

Van Steenis, C.G., 1975, *Flora Voor de Scholen in Indonesie*, diterjemahkan oleh Sorjowinoto, M., edisi VI, PT. Pradnya Paramitha, Jakarta. [https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=177](https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=177) dimuat pada 07 Januari 2020 pukul: 16:19.

Maryami T. Isolasi senyawa Flavonoid dari kulit Jeruk Keprok Garut (*Citrus reticulata Blanco*). Skripsi Fakultas MIPA Universitas Garut 2018:23-26.

Sayuti K. *Antioksidan Alami dan Radikal bebas*. Yogyakarta: Penerbitkanisius, 2007.

Friatna RE. Uji Aktivitas Antioksidan Pada Kulit Jeruk Manis (*Citrus Sinensis*) Sebagai Alternatif Bahan Pembuatan Masker Wajah. *Pelita*. 2011;VI(2):1-10.

Ramadhan SM. Pemanfaatan Ekstrak kulit jeruk keprok (*Citrus reticulata*) Sebagai obat Anti-Kanker Retinoblastoma. *Pengantar Sains dan Teknologi Hayati*. 2019:1-8.

Mar'atirrosyidah R, Korespondensi P. Aktivitas Antioksidan Senyawa Bioaktif Umbi-umbian lokal Inferior : Kajian Pustaka Antioxidant Activity of Bioactive Compounds of Local Inferior Tubers : 2015;3(2):594-601.

Winarsi H, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, (Yogyakarta: Kanisius, 2007), hlm. 19-20; 79-81.

Putri Budiyo R. "Uji Toksisitas Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap Larva *Artemia salina* Leach dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test*". Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam: Universitas Negri Semarang. 2017;5.

Priyanto. Toksikologi. Depok: LESKONFI (Lembaga Studi dan konsultasi farmakologi); 2010:69p.

Christianty MF, Winarti L. Uji Teratogenik Campuran Serbuk Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.), Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L.), dan Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.) Pada Tikus Putih Galur Wistar. 2012;9(3):155.

Fikri MA. Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Flavonoid Dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- GAMMA (PPAR $\gamma$ ). 2014:1-46.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Pendekatan Eksperimental dan Komputasi untuk Memperkirakan Kelarutan dan Permeabilitas dalam Penemuan Obat dan Mengembangkan Pengaturan. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997: 23-25p.

Widiastuti Agustina ES V. Modul Chem Office (Chem Draw & Chem 3D) Editor. 2018;(Draw, C. (n.d.). Chem Draw & Chem 3D.):1-22.

N. Hamzah, N. S. Dhuha, and F. H. Rifai, "Studi Farmakofor, Virtual Screening dan Molecular Docking Senyawa Turunan Piperazine terhadap Reseptor Kemokine CCR5 Sebagai Agen Anti-Kanker Prostat," *Univ. Islam Negeri Alauddin Makassar*, p. 3

Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen: *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.33084/jsm.v2i1.215>

Kartasmita, R. E., Anugrah, R., & Tjahjono, D. H. (2015). Kajian Docking Dan Prediksi Beberapa Aspek Farmakokinetika Desain Molekul Turunan Kuinin Sebagai Upaya Menemukan Kandidat Senyawa Antimalaria Yang Baru. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 6–13. <https://doi.org/10.26874/kjif.v3i1.13>

J. Dong *et al.*, "Admetlab: A platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database," *J. Cheminform.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, 2018.

Situs, "pre-ADMET". [Online]. Available: <https://preadmet.bmdrc.kr/adme/>. dimuat pada 20 Februari 2020 pukul: 20:30

R. Benigni, C. Bossa, N. Jeliazkova, T. Netzeva, and A. Worth, "The Benigni

/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree,” *Heal. San Fr.*, 2008.

Kroes, R., Renwick, A. G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., ... Würtzen, G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42(1), 65–83. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.006>

Dermawan,Doni. (2018). Pharmacophore modelling and molecular docking simulation tutorial. doi: 10.13140/RG.2.2.13489.84324.

