

***DOCKING MOLECULAR PADA SENYAWA FLAVONOID DAUN
SEMBUNG (*Blumea balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM
SIKLOOKSIGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI KANDIDAT
ANTIINFLAMASI GOUT ARTHRITIS***



SKRIPSI

Oleh:

**M.FARDAN RIZQULLOH
42120024**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
2024**

***DOCKING MOLECULAR PADA SENYAWA FLAVONOID DAUN
SEMBUNG (*Blumea balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM
SIKLOOKSIGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI KANDIDAT
ANTIINFLAMASI GOUT ARTHRITIS***



SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)**

Oleh:

**M.FARDAN RIZQULLOH
42120024**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
2024**

PERNYATAAN PENULIS

JUDUL : *DOCKING MOLECULAR* SENYAWA FLAVONOID DAUN
SEMBUNG (*Blumea balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM
SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI KANDIDAT
ANTIINFLAMASI *GOUT ARTHRITIS*
NAMA : M.FARDAN RIZQULLOH
NIM : 42120024

Saya menyatakan dan bertanggungjawab dengan sebenarnya bahwa Skripsi ini adalah karya saya sendiri kecuali cuplikan dan ringkasan yang masing-masing telah saya jelaskan sumbernya. Jika pada waktu selanjutnya ada pihak lain yang mengklaim bahwa Skripsi ini sebagai karyanya, yang disertai dengan bukti-bukti yang cukup, maka saya bersedia untuk dibatalkan gelar Sarjana Farmasi saya beserta hak dan kewajiban yang melekat pada gelar tersebut.

Bumiayu, 5 Februari 2024
Penulis



M.FARDAN RIZQULLOH
NIM. 42120024

PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : *DOCKING MOLECULAR* SENYAWA FLAVONOID DAUN
SEMBUNG (*Blumea Balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM
SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI
GOUT ARTHRITIS
NAMA : M.FARDAN RIZQULLOH
NIM : 42120024

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui

Bumiayu, 4 Februari 2024

Mengetahui,

Pembimbing I

apt. Ubun Fadli Serabli, M.Farm
NIDN. 0605029102

Pembimbing II

Syaiful Prayogi, M.Farm
NIDN. 0602119303



Ketua Program Studi,

Syaiful Prayogi, M.Farm
NIDN. 0602119303

PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : *DOCKING MOLECULAR* SENYAWA FLAVONOID DAUN
SEMBUNG (*Blumea Balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM
SIKLOOKSIGENASE-2 SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI
GOUT ARTHRITIS
NAMA : M.FARDAN RIZQULLOH
NIM : 42120024

Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan didepan Dewan Penguji pada sidang
Skripsi tanggal 04 April 2024. Menurut pandangan kami, skripsi ini memadai dari
segi kualitas untuk tujuan penganugrahan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Bumiayu, 28 April 2024

Nama Penguji

Tanda Tangan

1. apt. Ubun Fadly Serahli, M.Farm

NIDN. 0605029102

2. Syaiful Prayogi, M.Farm

NIDN. 0602119303

3. apt. Aulia Rahman, M.Farm

NIDN. 616108301

4. Resa Frafela Rosmi, S.Si., M.Sc

NIDN. 604059002



ABSTRACT

M.FARDAN RIZQULOH. 2024. *DOCKING MOLECULAR SENYAWA FLAVONOID DAUN SEMBUNG (Blumea balsamifera (L.)) TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI ANTIINFLAMASI GOUT ARTHRITIS.* SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Ubun Fadli Serahli, Syaiful Prayogi

Gout Arthritis is one type of arthritis disease that has a high incidence rate seen from the diagnosis data of health workers. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the long term can cause adverse side effects, it is necessary to develop therapies that have specific targets and are safe against anti-inflammatory gout arthritis by utilizing natural materials. Flavonoid compounds in sembung leaves (Blumea balsamifera (L.)) are able to inhibit the COX-2 enzyme so that it has activity as an anti-inflammatory gout arthritis. This study aims to determine flavonoid compounds as anti-inflammatory gout arthritis and analyze the anti-inflammatory activity of gout arthritis from sembung leaves (Blumea balsamifera (L.)) through molecular docking. This research is an explorative qualitative research by identifying the complexation and effects of combining ligands derived from natural material compounds with target proteins from gouty arthritis using molecular docking method in silico. There are several stages in molecular docking including compound modeling and optimization, enzyme preparation, docking validation, docking process, visualization and ADMET prediction. The results showed that quercetin and tamarixetin compounds have a bond energy of -83.385 kcal/mol and -81.919 kcal/mol, respectively, which have potential as anti-inflammatory gout arthritis compared to the comparison compounds (ibuprofen and rofecoxib) and various bonds formed in the form of hydrogen and hydrophobic bonds. COX-2 enzyme is more selective than COX-1 enzyme. ADMET prediction results showed that there were 3 compounds that included the Lipinski rule of five including: quercetin, tamarixetin and rhamnetin.

Keywords: Sembung leaf, flavonoids, COX-2, gout arthritis, molecular docking, ADMET.

ABSTRAK

M.FARDAN RIZQULOH. 2024. DOCKING MOLECULAR SENYAWA FLAVONOID DAUN SEMBUNG (*Blumea balsamifera* (L.)) TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI ANTIINFLAMASI *GOUT ARTHRITIS*. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Ubun Fadli Serahli, Syaiful Prayogi

Gout Arthritis merupakan salah satu jenis penyakit arthritis yang memiliki angka kejadian yang cukup tinggi terlihat dari data diagnosis tenaga kesehatan. Penggunaan obat-obatan antiinflamasi non steroidal (AINS) dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan efek samping yang merugikan, perlu dilakukan pengembangan terapi yang memiliki target spesifik dan aman terhadap antiinflamasi *gout arthritis* dengan memanfaatkan bahan alam. Senyawa flavonoid pada daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) mampu menghambat enzim COX-2 sehingga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi *gout arthritis*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa flavonoid sebagai antiinflamasi *gout arthritis* dan menganalisis aktivitas antiinflamasi *gout arthritis* dari daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) melalui *molecular docking*. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleksasi dan efek dari penggabungan ligan yang berasal dari senyawa bahan alam dengan protein target dari penyakit *gout arthritis* menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Ada beberapa tahap dalam *molecular docking* diantaranya pemodelan dan optimasi senyawa, preparasi enzim, validasi *docking*, proses *docking*, visualisasi dan prediksi ADMET. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa quercetin dan tamarixetin memiliki energi ikatan berturut-turut sebesar -83,385 kkal/mol dan -81,919 kkal/mol yang berpotensi sebagai antiinflamasi *gout arthritis* dibandingkan dengan senyawa pembanding (ibuprofen dan rofecoxib) dan berbagai ikatan yang terbentuk berupa ikatan hidrogen dan hidrofobik. Enzim COX-2 lebih selektif dibandingkan enzim COX-1. Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa terdapat 3 senyawa yang termasuk aturan *lipinski rule of five* diantaranya: quercetin, tamarixetin dan rhamnetin.

Kata kunci : Daun sembung, flavonoid, COX-2, *gout arthritis*, *molecular docking*, ADMET.

MOTO PERSEMBAHAN

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S Al-Baqarah, 2 : 286)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.

Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan”

(Q.S Al-Insyirah, 94: 5-6)

Alhammadulillahirobil'amin

Kupanjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Mu yang telah memberikanku kekuatan dalam segala cobaan, ketekunan serta melimpahkan kemudahan dalam segala urusan hingga skripsi saya selesai.

Kupersembahkan karya sederhana ini untuk kedua orang tua saya, Bapak Royani dan Ibu Masruroh, kakak saya dan orang terdekat saya yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan baik dalam bentuk moril maupun materi. Saya sangat bersyukur atas perjuangan, doa, dukungan dan kasih sayang yang telah orang tua berikan kepada saya. Teruntuk bapak dan ibu semoga selalu bahagia, sehat dan selalu lancar rezekinya. Teuntuk saya sendiri Selamat! Mari bertahan hidup sedikit lebih lama lagi untuk menghadapi kejutan-kejutan menarik lainnya dengan lebih kuat dan hebat dari ini. Saya bangga pada diri saya sendiri!

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Docking Molecular* Senyawa Flavonoid Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.)) Terhadap Enzim Siklooksigenase-2 sebagai Kandidat Antiinflamasi *Gout Arthritis*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program Pendidikan tingkat Strata 1 (S1) pada Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban. Penyusunan Skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Muh. Kadarisman., S.H.,M.Si selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Dr. apt. Pudjono, S.U selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban
3. Syaiful Prayogi, M.Farm selaku Ketua Jurusan Farmasi Universitas Peradaban
4. apt. Ubun Fadly Serahli, M.Farm selaku Dosen Pembimbing I dan Syaiful Prayogi, M.Farm selaku Dosen Pembimbing II yang telah membimbing dan membantu dengan penuh keikhlasan dan kesabaran sehingga skripsi ini dapat dibuat dengan baik.
5. apt. Aulia Rahman, M.Farm dan Resa Frafela Rosmi, S.Si.,M.Sc selaku Dosen Penguji I dan Dosen Penguji II yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam penulisan skripsi ini.

6. Luthfi Hidayat Maulana SKM.,M.Si selaku laboran di Laboratorium Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban yang telah membantu kelancaran selama penelitian.
7. Superhero dan Panutanku, Abuya M. Royani, terimakasih selalu berjuang untuk kehidupan penulis, beliau memang tidak sempat merasakan pendidikan sampai bangku perkuliahan, namun beliau mampu mendidik penulis, memotivasi, memberikan dukungan hingga penulis mampu menyelesaikan studinya sampai sarjana, serta yang tak henti-hentinya memanjatkan doa dan dalam menyelesaikan proses penyusunan proposal skripsi ini. Terima kasih atas semua pengorbanan yang telah diberikan kepada penulis.
8. Pintu surgaku, ibu Masruroh, yang tak henti-hentinya memberikan kasih sayang dengan penuh cinta dan selalu memberikan motivasi serta do'a hingga penulis mampu menyelesaikan studinya sampai sarjana.
9. Kakak yang paling penulis banggakan, terimakasih telah memberikan ruang bagi penulis untuk *sharing* di berbagai macam situasi dan kondisi yang dialami oleh penulis.
10. Teman-teman prodi Farmasi angkatan 2020, khususon sahabati saya Linda Yulianti, Erni Murniningsih dan Elyn Dwi Agustin serta semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.
11. Shinta Maulatul Arda, Keisya Aferina Naeskatari, Salwa Salsabila, Septi Tri Ananta, Salma Naillah Putri, Putri Ageng Pertiwi serta Terlalu

Maulana Nur Mafaza dan Zahwan Raffa Abdillah yang telah memberikan segala dukungan, tempat keluh kesah, serta telah menemani penulis dalam penyusunan skripsi ini, terima kasih atas waktu dan pengertian yang telah diberikan.

12. Terakhir, untuk diri saya sendiri, M.Fardan Rizqulloh terima kasih telah bertahan dan menyelesaikan skripsi serta perkuliahan S1 ini dengan sebaik mungkin. Terima kasih atas segala kerja keras dan semangatnya sehingga tidak pernah menyerah dalam mengerjakan tugas akhir skripsi ini. Ini bukanlah sebuah proses yang mudah dan singkat untuk kamu. Tapi lihat, kamu telah berhasil melewatinya dan berdamai dengan semuanya. Selamat! Mari bertahan hidup sedikit lebih lama lagi untuk menghadapi kejutan-kejutan menarik lainnya dengan lebih kuat dan hebat dari ini. Saya bangga pada diri saya sendiri!

Terlalu banyak orang yang berjasa kepada penulis selama penyusunan skripsi ini, hanya terima kasih yang dapat penulis sampaikan serta doa dan harapan semoga Allah SWT melipat gandakan pahala bagi semua. Atas perhatian dan dukungannya penulis menyampaikan terima kasih.

Bumiayu, 6 Februari 2024



M.FARDAN RIZQULLOH
NIM.42120024

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENULIS	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	iv
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
MOTO PERSEMBAHAN	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. <i>Gout Arthritis</i> dan Reseptor Target	7
B. Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> L.).....	13
C. Penelitian Relevan	28
D. Kerangka Pikir	29
E. Hipotesis.....	31
BAB III METODE PENELITIAN	32
A. Metode Penelitian	32
B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Variabel Penelitian.....	32
D. Definisi Operasional	33
E. Alat dan Bahan	34
G. Alur Penelitian	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Pemodelan Struktur Senyawa.....	42
B. Analisis Senyawa Flavonoid pada Aturan <i>Lipinski rule of five</i>	44
C. Preparasi Enzim	48
D. Validasi <i>Docking</i>	50
E. Hasil <i>Docking</i>	53
E. Hasil Penilaian Selektivitas Enzim	58
F. Hasil <i>Docking</i> Obat Pembanding.....	61
G. Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	66
H. Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi dan Toksisitas (ADMET)	75

BAB V KESIMPULAN.....	88
A. Kesimpulan.....	88
B. Saran.....	89
DAFTAR PUSTAKA.....	90
LAMPIRAN	98

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan senyawa ekstrak n-heksan, etil asetat dan etanol daun sembung	17
Tabel 2.3 Kajian Penelitian Relevan.....	28
Tabel 3.1 Definisi Operasional	33
Tabel 4.1 Pemodelan Struktur 2D Senyawa Flavonoid Daun Sembung	42
Tabel 4.2 Analisis Senyawa Flavonoid pada Aturan <i>Lipinski rule of five</i>	44
Tabel 4.3 Hasil Validasi ligan <i>reference</i> dengan enzim COX-1 dan COX-2	50
Tabel 4.4 Hasil <i>score docking</i> senyawa flavonoid terhadap enzim COX-1	54
Tabel 4.5 Hasil <i>score docking</i> senyawa flavonoid terhadap enzim COX-2	54
Tabel 4.6 Hasil interaksi senyawa uji dengan enzim COX-1	55
Tabel 4.7 Hasil interaksi senyawa uji dengan enzim COX-2	56
Tabel 4.8 Hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding dengan enzim COX-1.....	58
Tabel 4.9 Hasil penilaian selektivitas antara senyawa uji dan senyawa pembanding dengan enzim COX-2.....	60
Tabel 4.10 Hasil <i>Docking</i> dan interaksi ligan pembanding Ibuprofen Enzim COX-2	61
Tabel 4.11 Hasil <i>Docking</i> dan interaksi ligan rofecoxib dengan Enzim COX-1 ..	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Asam Urat Memediasi Proinflamasi dan Efek Proliferasi VSCM	9
Gambar 2.2 Enzim <i>Siklooksigenase-2</i>	11
Gambar 2.3 Tanaman Sembung	13
Gambar 4.1 Hasil Pemodelan Struktur Flavonoid Daun Sembung	42
Gambar 4.2 Preparasi Enzim COX-1 dan Enzim COX-2.....	49
Gambar 4.3 Interaksi ligan alami dengan Enzim COX-1	51
Gambar 4.4 Interaksi ligan alami dengan Enzim COX-2	52
Gambar 4.5 Interaksi senyawa pembanding (rofecoxib) dengan enzim COX-1 ...	62
Gambar 4.6 Interaksi senyawa pembanding (ibuprofen) dengan enzim COX-2 ..	64
Gambar 4.7 Interaksi senyawa uji dengan Enzim COX-1	66
Gambar 4.8 Interaksi senyawa uji dengan Enzim COX-2	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat izin penelitian	99
Lampiran 2 Kartu akses laboratorium.....	100
Lampiran 3 Surat keterangan penelitian	101
Lampiran 4 Hasil <i>docking</i>	102
Lampiran 5 Dokumentasi penelitian.....	112
Lampiran 6 Biodata Peneliti.....	124