

**DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID PADA
DAUN SIRSAK (*Annona muricata* (L.)) TERHADAP ENZIM
CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI RHEUMATOID ARTHRITIS**



SKRIPSI

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

Oleh:

AMELIYA SARI

42119005

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
2023**

PERNYATAAN PENULIS

JUDUL : DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID PADA
DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* (L)) TERHADAP ENZIM
CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI ANTIINFLAMASI
RHEUMATOID ARTHRITIS
NAMA : AMELIYA SARI
NIM : 42119005

Saya menyatakan dan bertanggung jawab dengan sebenarnya 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, 12 Agustus 2023
Penulis



AMELIYA SARI
NIM. 42119005

PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID PADA
DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* (L)) TERHADAP ENZIM
CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI ANTIINFLAMASI
RHEUMATOID ARTHRITIS

NAMA : AMELIYA SARI

NIM : 42119005

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui
Bumiayu, 1 Agustus 2023

Mengetahui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,



apt. Tunjung Winarno, M.Farm.
NIDN. 0615057902



apt. Baedi Mulyanto, S.Farm., M.H.
NIDN. 0604058803



Program Studi,


Lutfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si.
NIDN. 0626078902

PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID PADA DAUN
SIRSAK (*Annona Muricata* (L)) TERHADAP ENZIM
CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) SEBAGAI ANTIINFLAMASI
RHEUMATOID ARTHRITIS
NAMA : AMELIYA SARI
NIM : 42119005

Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan didepan Dewan Penguji pada sidang
Skripsi tanggal 12 Agustus 2023. Menurut pandangan kami, skripsi ini memadai
dari segi kualitas untuk tujuan penganugrahan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Bumiayu, 12 Agustus 2023

Nama Penguji

1. Dr. apt. Pudjono, S.U
NUPN. 9990000424
2. Syaiful Prayogi, M.Farm
NIPY. 18.12.101
3. apt. Baedi Mulyanto, S.Farm., M.H
NIDN. 0604058803
4. apt. Tunjung Winarno, M.Farm
NIDN. 0615057902

Tanda Tangan

1. 
2. 
3. 
4. 

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Peradaban



Dr. apt. Pudjono, S.U
NUPN. 9990000424

Ketua Program Studi Farmasi



Luthfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si.
NIDN. 0626078902

MOTO DAN PERSEMBAHAN

**Tidak ada ujian yang tidak bisa diselesaikan. Tidak ada kesulitan yang melebihi batas kesanggupan. Karena “Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kadar kesanggupannya”.
(QS Ali-Imron: 200)**

Alhamdulillahirobil’alamin

Kupanjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Mu

yang telah membekaliku dengan ilmu,

memberikanku kekuatan dalam menjalani segala cobaan,

serta melimpahkanku kemudahan dalam segala urusan.

Segala syukur saya ucapkan kepadamu Ya Allah,

karena telah menghadirkan orang-orang baik disekeliling saya, yang

selalu memberikan doa dan dukungannya untuk segera

menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Kupersembahkan karya sederhana ini untuk kedua orang tua saya,

Bapak Khaemu’min dan Ibu Siti Nur Asiah, adik saya dan orang

terdekat saya yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan

baik dalam bentuk moril maupun materi.

Terima kasih untuk segala usaha dan pengorbanan kalian, semoga

selesainya skripsi ini bisa menjadi awal untuk membuat Bapak dan

Ibu bahagia.

ABSTRACT

Docking of Flavonoid Compounds in Soursop (*Annona muricata* L.) Leaves against Cyclooxygenase-2 (COX-2) Enzymes as Anti-inflammation

Rheumatoid Arthritis

Ameliya Sari, Tunjung Winarno, Baedi Mulyanto

Email: asari8714@gmail.com

*Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory progressive autoimmune disease that causes 2-3 times more deaths in women than men. It is necessary to develop therapies that have specific targets and high selectivity against rheumatoid arthritis inflammation by utilizing natural ingredients. The flavonoid compounds in soursop leaves (*Annona muricata* (L.)) are able to inhibit COX-2 so they have anti-inflammatory activity for rheumatoid arthritis. This study aims to determine the flavonoid compounds of soursop leaves (*Annona muricata* (L.)) which have anti-inflammatory activity for rheumatoid arthritis and to analyze the anti-inflammatory activity for rheumatoid arthritis from soursop leaves (*Annona muricata* (L.)) through molecular docking. This research is an exploratory qualitative study by identifying the ligand-receptor complex and the effect of combining a ligand derived from a plant compound with the target enzyme of rheumatoid arthritis inflammation using the in silico molecular docking method. There are several stages in molecular docking including modeling and optimization of compounds structures, enzyme preparation, docking validation, docking process and visualization. The result showed that the soursop leaf flavonoid compounds catechin and quercetin-3beta-d-glucoside obtained bond energies of (-6) and (-9,6) respectively which have the potential to act as anti-inflammatory for rheumatoid arthritis and various bonds in the form of electrostatic, hydrogen, pi-pi stacked, pi-pi T-shaped, amide-pi stacked and pi-alkyl. The COX-2 enzyme is more elective than the COX-1 enzyme and the compounds with the most potential as a drug candidate for rheumatoid arthritis by inhibiting COX-2 is quercetin-3beta-d-glucoside.*

Keywords: Soursop leaves, quercetin-3beta-d-glucoside, cyclooxygenase-2, rheumatoid arthritis, molecular docking.

ABSTRAK

Docking Senyawa Golongan Flavonoid Pada Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) sebagai Antiinflamasi Rheumatoid Arthritis

Ameliya Sari, Tunjung Winarno, Baedi Mulyanto

Email: asari8714@gmail.com

Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun progresif inflamasi kronik menyebabkan kematian pada wanita 2-3 kali lebih banyak dibanding pria. Perlu dilakukan pengembangan terapi yang memiliki target spesifik dan selektifitas tinggi terhadap peradangan rheumatoid arthritis dengan memanfaatkan bahan alam. Senyawa flavonoid pada daun sirsak (*Annona muricata* (L.)) mampu menghambat COX-2 sehingga memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa flavonoid daun sirsak (*Annona muricata* (L.)) yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis dan menganalisis aktivitas antiinflamasi rheumatoid arthritis dari daun sirsak (*Annona muricata* (L.)) melalui *molecular docking*. penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksploratif dengan mengidentifikasi kompleks ligan-reseptor dan efek penyatuan suatu ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan enzim target dari inflamasi rheumatoid arthritis menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Ada beberapa tahap dalam *molecular docking* diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi enzim, validasi *docking*, proses *docking* dan visualisasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid daun sirsak catechin dan quercetin-3beta-d-glucoside memperoleh energi ikatan berturut-turut (-6) dan (-9,6) yang berpotensi sebagai antiinflamasi rheumatoid arthritis dan berbagai ikatan berupa ikatan elektostatik, hidrogen, pi-pi stacked, pi-pi T-shaped, amide-pi stacked dan pi-alkyl. Enzim COX-2 lebih elektif dibanding enzim COX-1 dan senyawa paling berpotensi sebagai kandidat obat baru rheumatoid arthritis dengan menghambat COX-2 adalah quercetin-3beta-d-glucoside.

Kata kunci: Daun sirsak, quercetin-3beta-d-glucoside, cyclooxygenase-2, rheumatoid arthritis, *molekular docking*.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Docking Senyawa Golongan Flavonoid Pada Daun Sirsak (*Annona muricata* L) terhadap enzim Cyclooxygenase-2 (COX-2) sebagai Antiinflamasi Rheumatoid 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., M.Si. selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Dr. apt. Pudjono, S.U selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban.
3. Luthfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi Universitas Peradaban.
4. apt. Tunjung Winarno, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing I dan apt. Baedi Mulyanto, S.Farm., M.H. selaku Dosen Pembimbing II yang telah membimbing dan membantu dengan penuh keikhlasan dan kesabaran sehingga skripsi ini dapat dibuat dengan baik.
5. Dr. apt. Pudjono, S.U dan Syaiful Prayogi, M.Farm. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Syaiful Prayogi, M.Farm. selaku laboran di Laboratorium Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban yang telah membantu kelancaran selama penelitian.
7. Bapak, ibu dan adik semua keluarga tercinta tak terkecualikan yang telah memberikan doa, perhatian, kasih sayang dan dukungan baik secara moril maupun materil kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Muhammad Husni Mukarom yang telah memberikan segala bentuk dukungan, motivasi, dan perhatian kepada penulis
9. Teman-teman Prodi Farmasi angkatan 2019, serta semua pihak yang telah membantu dan mendukung dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Terlalu banyak orang yang berjasa kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hanya rasa 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, 12 Agustus 2023

AMELIYA SARI
NIM. 42119005

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENULIS	ii
PERSETUJUAN SKRIPSI	iii
PENGESAHAN SKRIPSI	iv
MOTO DAN PESEMBAHAN.....	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Rheumatoid Arthritis dan Reseptor Target	6
B. Interaksi Ligan dan Reseptor	12
C. Klasifikasi Asam Amino	15
D. Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.).....	17
E. Kajian Penelitian Relevan	25
F. Kerangka Pikir	26
G. Hipotesis	26
BAB III METODE PENELITIAN	27
A. Jenis Penelitian.....	27
B. Tempat dan Waktu Penelitian	27
C. Variabel Penelitian	27
D. Definisi Operasional.....	28
E. Alat dan Bahan.....	29
F. Cara Kerja	32
G. Alur Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
A. Pemodelan Struktur Senyawa	35
B. Preparasi Enzim	40

C. Validasi <i>Docking</i>	41
D. Hasil <i>Docking</i>	44
E. Visualisasi Hasil	48
BAB V PENUTUP	54
A. Kesimpulan	54
B. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan senyawa ekstrak etanol daun sirsak	20
Tabel 2.2 Kajian penelitian relevan	25
Tabel 3.3 Definisi operasional	28
Tabel 4.4 Hasil pemodelan struktur senyawa flavonoid	35
Tabel 4.5 Hasil validasi docking ligan alami dengan enzim COX-1 dan COX-2.....	42
Tabel 4.6 Interaksi ligan uji dengan enzim COX-1	46
Tabel 4.7 Interaksi ligan uji dengan enzim COX-2	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Reseptor enzim COX-1 dan COX-2	10
Gambar 2.2 Daun sirsak	17
Gambar 2.3 Struktur senyawa flavonoid daun sirsak	21
Gambar 2.4 Kerangka pikir penelitian	26
Gambar 3.5 Ligan atau senyawa uji	30
Gambar 3.6 Bagan alur penelitian	34
Gambar 4.7 Struktur kristal enzim COX-1 dan COX-2	40
Gambar 4.8 Grid box <i>site docking</i> enzim COX-1 dan COX-2	41
Gambar 4.9 Interaksi ligan alami dengan enzim COX-1 dan COX-2	43
Gambar 4.10 Interaksi ligan uji dengan enzim COX-1	49
Gambar 4.11 Interaksi ligan uji dengan enzim COX-2.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian	65
Lampiran 2. Kartu Akses Laboratorium	66
Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian	67
Lampiran 4. Hasil	68
Lampiran 5. Dokumentasi	77
Lampiran 6. Biodata Peneliti	84