

## **SKRIPSI**

### **UJI IN SILICO KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**



**Oleh :**

**RHISMA DWI WAHYUNI**

**NIM : 201808034**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
STIKES BHAKTI HUSADA MULIA MADIUN  
2022**

## **SKRIPSI**

### **UJI IN SILICO KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam  
mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)



**Oleh :**

**RHISMA DWI WAHYUNI**

**NIM : 201808034**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
STIKES BHAKTI HUSADA MULIA MADIUN  
2022**

## LEMBAR PERSETUJUAN

**Skripsi Ini Telah Disetujui Oleh Pembimbing dan Telah  
Dinyatakan Layak Mengikuti Ujian Sidang**

### SKRIPSI

### **UJI IN SILICO KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

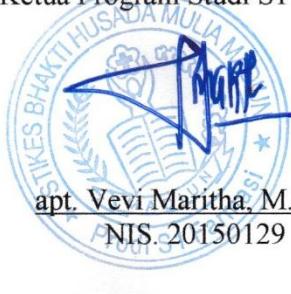
Menyetujui,  
Pembimbing I

Tika Indrasari, M.Farm  
NIS. 20210171

Menyetujui,  
Pembimbing II

apt. Yetti Hariningsih, M.Farm  
NIS. 20170140

Mengetahui,  
Ketua Program Studi S1 Farmasi



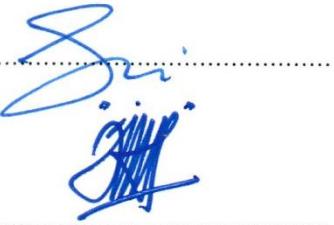
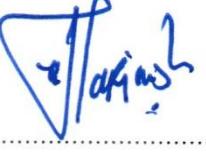
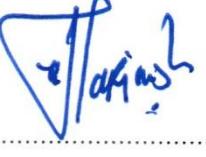
apt. Vevi Maritha, M.Farm  
NIS. 20150129

## PENGESAHAN

Telah dipertahankan di depan Dewan Pengaji Tugas Akhir Skripsi dan  
dinyatakan telah memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar S.Farm

Pada Tanggal 18 Juli 2022

### Dewan Pengaji

1. Apt. Susanti Erikania, M.Farm : .....  
Ketua Dewan Pengaji 
2. Tika Indrasari, M.Farm : .....  
Pengaji 1 
3. apt. Yetti Hariningsih, M.Farm : .....  
Pengaji 2 

Mengesahkan  
STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun

Ketua,

Zaenal Abidin, S.KM., M.Kes (Epid)  
NIS. 20160130

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rhisma Dwi Wahyuni

NIM : 201808034

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan dalam memperoleh gelar sarjana di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan baik yang sudah maupun belum/tidak dipublikasikan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Madiun, 13 Juli 2022



Rhisma Dwi Wahyuni

201808034

## **DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

Nama : Rhisma Dwi Wahyuni  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Tempat dan Tanggal Lahir : Ngawi, 19 Juni 2000  
Agama : Islam  
Alamat : Rt. 05 Rw. 02 Dsn. Serenan Ds/Kec. Pangkur  
Kab. Ngawi Jawa Timur  
Email : [rismadwi939@gmail.com](mailto:rismadwi939@gmail.com)  
Riwayat Pendidikan : 2005-2006 : TK Dharma Wanita  
2006-2012 : SDN Pangkur 3  
2012-2015 : SMPN 1 Pangkur  
2015-2018 : SMAN 1 Nglames  
2018-2022: STIKES Bhakti Husada Mulia  
Madiun

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan kemudahan yang diberikan, sehingga dapat terselesaikannya penelitian yang berjudul “Uji In Silico Kandungan Senyawa Kimia Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antihipertensi Serta Profil Farmakokinetik Dan Toksisitas”, sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan S1 Farmasi di STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun.

Penyusunan Skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan serta bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu pada kesematan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Zaenal Abidin, S.KM.,M.Kes (Epid) selaku Ketua STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun, yang telah memberikan kesempatan menyusun Skripsi ini.
2. Ibu apt. Vevi Maritha, M.Farm selaku Ketua Program S1 Farmasi STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun yang telah memberikan kesempatan menyusun Skripsi ini.
3. Ibu apt. Susanti Erikania, M.Farm selaku dewan pengujii yang telah memberikan bimbingan sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Ibu Tika Indrasari, M.Farm selaku dosen pembimbing 1 yang telah memberikan bimbingan sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Ibu apt. Yetti Hariningsih, M.Farm selaku dosen pembimbing 2 yang telah memberikan bimbingan sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Kedua orang tua saya bapak Suharno dan Ibu Panirah serta keluarga yang telah memberikan dukungan material serta semangat dan doa dalam proses penyusunan Skripsi ini.
7. Sahabat saya Ana Rois, Dita, Alisa, Mellani, Eka dan Laura yang telah meneman, mengarahkan, membantu, memberikan semangat serta dukungan selama ini.
8. Teman-teman seperjuangan kelas A serta semua pihak yang telah memberikan dukungan serta motivasi.

9. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off. I wanna thank me for never quitting, I wanna thank me for always being a giver and trying to give more than I receive.*

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala atas segala amal baik yang telah diberikan dan semoga penelitian ini berguna bagi semua pihak yang memanfaatkan.

Madiun, 13 Juli 2022



Penulis

## **LEMBAR PERSEMBAHAN**

*Alhamdulillahhirobbil "aalamiin*

Syukur selalu terpanjatkan kepada Allah SWT atas kelimpahan nikmat, taufiq, dan hidayah-Nya kepada hamba selama proses menuntut ilmu hingga dapat selesai dengan baik. Tak lupa sholawat dan salam terpanjatkan kepada Nabi Muhammad SAW. Dengan rasa syukur dan mengharap ridlo-Mu, kupersembahkan tulisan karya sederhanaku ini kepada :

1. Kedua orang tuaku, Ayahanda tercinta Suharno dan Ibunda tercinta Panirah, terimakasih telah memberi doa, dukungan dalam segala bentuk, semangat, dan kasih sayang yang tak pernah putus sehingga saya dapat menempuh sarjana dengan lancar.
2. Terimakasih kepada Ibu Tika Indrasari, M.Farm dan Ibu apt. Yetti Hariningsih, M.Farm sebagai pembimbing serta Ibu apt. Susanti Erikania, M.Farm. sebagai pengudi.
3. Terimakasih untuk sahabat sahabat saya Ana Rois, Dita, Alisa, Mellani, dan Eka yang telah memberikan warna dan keseruan selama perkuliahan. Terimakasih untuk perjuangan dan motivasinya selama ini. Terimakasih telah mengajari dan memberikan dorongan serta semangat untuk menyelesaikan kuliah ini.
4. Kepada semua pihak yang telah membantu terselesainya skripsi ini yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

**Program Studi Farmasi  
Stikes Bhakti Husada Mulia madiun  
2022**

## **ABSTRAK**

Rhisma Dwi Wahyuni

### **UJI IN SILICO KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI SERTA PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS**

106 halaman, 11 tabel, 17 gambar dan lampiran

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular dan sering menyerang masyarakat juga merupakan penyebab penyakit komplikasi. Menurut penelitian ismail daun salam terbukti memiliki beberapa potensi sehubungan dengan antihipertensi. Sehingga dalam penelitian dilakukan uji *In Silico* terhadap senyawa kimia daun salam yang dapat berkhasiat sebagai antihipertensi dengan metode docking dan juga prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas.

*Docking molekular* menggunakan program Autodock Tools dan divisualisasikan menggunakan Discovery Studio. Reseptor target diunduh memalui Protein Data Bank (PDB). Molekul atau senyawa kimia daun salam diunduh memelalui website pubchem. Prediksi farmakokinetik menggunakan SwissADME dan prediksi toksisitas menggunakan Toxtree. Parameter docking molekular dianalisis berdasarkan nilai energi ikatan bebas dan residu asam amino.

Hasil penelitian ini menunjukkan satu senyawa kimia daun salam yang yaitu senyawa *3,4,5-trihidroksi asam benzoat* memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dari ligan pembanding yaitu -5,2 kkal/mol. Senyawa tersebut memiliki residu asam amino dan ikatan hidrogen yang mirip dengan reseptor *Alfa-2 adrenergik*. Residu asam amino yang mirip yaitu Arg131, Phe372, Asn430, Asn69 dan ikatan hidrogen yang sama yaitu Asn450. Prediksi farmakokinetik menunjukkan hasil yang baik dan memenuhi aturan *Lipinski*. Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa kimia daun salam memiliki nilai toksisitas yang relatif rendah.

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa kimia daun salam dengan identitas *3,4,5-trihidroksi asam benzoat* memiliki aktivitas interaksi yang stabil dengan reseptor *Alfa-2 adrenergik*. Hasil prediksi farmakokinetik serta toksisitas menunjukkan hasil yang baik dan memiliki toksitass yang relatif rendah.

Kata kunci : *In Silico, Docking Molekular, Daun Salam, Farmakokinetik, Toksisitas*

**PHARMACY PROGRAM**  
**STIKES BHAKTI HUSADA MULIA MADIUN**  
**2022**

**ABSTRACT**

**Rhisma Dwi Wahyuni**

**TEST IN SILICO *Syzygium polyanthum* CHEMICAL COMPOUND AS ANTIHYPERTENSION AND PHARMACOKINETIC AND TOXICITY PROFILE**

**106 pages, 11 tables, 17 pictures and enclosures**

**Background :** Hypertension is a non-communicable disease and often attacks the community and is also a cause of complications. According to Ismail's research, *Syzygium polyanthum* have been shown to have some potential with respect to antihypertensives. So that in this study an in silico test was carried out on chemical compounds of *Syzygium polyanthum* which can be efficacious as antihypertensives by the docking method and also predictions of pharmacokinetic properties and toxicity.

**The methods of this research :** Molecular docking using Autodock Tools program and visualized using Discovery Studio. Target receptors are downloaded via the Protein Data Bank (GDP). The molecule or chemical compound of *Syzygium polyanthum* is downloaded via the pubchem website. Pharmacokinetic prediction using SwissADME and toxicity prediction using Toxtree. Molecular docking parameters were analyzed based on the value of free bond energy and amino acid residues.

**The result and Analysis :** The results of this study indicate that a chemical compound of *Syzygium polyanthum*, which is 3,4,5-trihydroxy benzoic acid, has a lower bond energy value than the comparison ligand, which is -5.2 kcal/mol. These compounds have amino acid residues and hydrogen bonds similar to those of alpha-2 adrenergic receptors. Similar amino acid residues are Arg131, Phe372, Asn430, Asn69 and the same hydrogen bond is Asn450. Pharmacokinetic predictions showed good results and complied with Lipinski's rules. Toxicity prediction shows that the chemical compound of bay leaf has a relatively low toxicity value.

**Conclusion :** In this study, it can be concluded that the chemical compound of *Syzygium polyanthum* with the identity of 3,4,5-trihydroxy benzoic acid has a stable interaction activity with Alpha-2 Adrenergic receptors. The results of the prediction of pharmacokinetics and toxicity showed good results and had relatively low toxicity.

Key words : In Silico, Molecular Docking, *Syzygium polyanthum*, Pharmacokinetic, Toxicity.

## **DAFTAR ISI**

Sampul Dalam .....	i
Lembar Persetujuan .....	ii
Lembar Perngesahan .....	iii
Lembar Keaslian Penelitian .....	iv
Daftar Riwayat Hidup .....	v
Kata Pengantar .....	vi
Lembar Persembahan .....	viii
Abstrak .....	ix
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel .....	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Lampiran .....	xvi
Daftar Singkatan.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Hipertensi .....	6
B. Klasifikasi Hipertensi.....	6
C. Patofisiologi .....	7
D. Gejala Klinis.....	9
E. Terapi Hipertensi.....	9
F. Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) .....	13
G. Makroskopis Daun Salam .....	14
H. Kandungan Daun Salam .....	14
I. Senyawa Aktif Daun Salam .....	18
J. Manfaat Daun Salam.....	19
K. Kontrol (+) dan Kontrol (-) .....	20

L. Reseptor .....	21
M. Studi In Silico (Docking Molekuler) .....	24
N. Protein Data Bank (PDB).....	26
O. Farmakokinetik .....	26
P. Toksisitas .....	27
 BAB III KERANGKA KONSEPTUAL .....	29
A. Kerangka Konsep .....	29
B. Hipotesa .....	30
 BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....	31
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	31
B. Waktu Dan Tempat Penelitian .....	31
C. Populasi dan Sampel .....	31
D. Teknik Sampling .....	32
E. Variabel Penelitian.....	32
F. Definisi Operasional.....	33
G. Instrumen Penelitian .....	34
H. Skema Kerja .....	36
I. Prosedur Kerja.....	36
J. Analisis Data .....	39
 BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....	40
A. Hasil Penelitian .....	40
1. Validasi Metode Docking .....	40
2. Hasil Docking senyawa Daun Salam .....	41
3. Hasil Visualisasi Docking Molekuler menggunakan <i>Discovery Studio</i> .....	42
4. Hasil Prediksi Nilai Parameter Farmakokinetik Senyawa Daun Salam .....	46
5. Hasil Prediksi <i>Lipinski Rules</i> Senyawa Daun Salam .....	48
6. Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Daun Salam .....	49
B. Pembahasan .....	50
 BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	58
A. Kesimpulan .....	58
B. Saran .....	58
 DAFTAR PUSTAKA .....	60
LAMPIRAN-LAMPIRAN .....	66



## **DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi menurut JNC 7 .....	7
Tabel 2.2 Daftar senyawa Aktif dari daun salam .....	18
Tabel 5.1 Nilai RMSD pada Proses Docking .....	40
Tabel 5.2 Rata-rata Nilai Docking Senyawa Daun Salam ... .....	41
Tabel 5.3 Interaksi Residu Asam Amino Ligan Dengan Reseptor <i>Angiotensin Coverting Enzyme</i> (ACE) .....	42
Tabel 5.4 Interaksi Residu Asam Amino Ligan Dengan Reseptor <i>Beta-1 adrenergik</i> .....	43
Tabel 5.5 Interaksi Residu Asam Amino Ligan Dengan Reseptor <i>reseptor Alfa-2 adrenergik</i> .....	44
Tabel 5.6 Interaksi Residu Asam Amino Ligan Dengan Reseptor <i>Angiotensin Converting Enzyme II</i> (ACE II) .....	45
Tabel 5.7 Hasil Prediksi Nilai Farmakokinetik Senyawa Daun Salam.....	47
Tabel 5.8 Hasil Prediksi Lipinski Rules Senyawa Daun Salam .....	48
Tabel 5.9 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Daun Salam . .....	49

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) .....	13
Gambar 2.2 Senyawa Alkaloid .....	15
Gambar 2.3 Senyawa Flavonoid .....	15
Gambar 2.4 Senyawa Saponin .....	16
Gambar 2.5 Senyawa Steroid .....	17
Gambar 2.6 Senyawaa Polifenol .....	17
Gambar 2.7 Senyawa Terpenoid .....	18
Gambar 2.8 Struktur <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) .....	22
Gambar 2.9 Struktur Beta-1 Adrenergik .....	22
Gambar 2.10 Struktur <i>Angiotensin Converting Enzyme II</i> (ACE II) .....	23
Gambar 2.11 Struktur <i>Alfa 2 Adrenergik Receptor</i> .....	23
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	30
Gambar 4.1 Skema kerja .....	37
Gambar 5.1 Overlay Reseptor ACE dengan kode PDB 1J36 .....	40
Gambar 5.2 Overlay Reseptor <i>Beta-1 Adrenergik</i> dengan kode PDB 4GPO .....	40
Gambar 5.3 Overlay Reseptor <i>Alfa-2 Adrenergik</i> dengan kode PDB 6KUX.....	41
Gambar 5.4 Overlay Reseptor ACE II dengan kode PDB 6M0J .....	41
Gambar 5.5 Interaksi senyawa 4 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri) .....	42
Gambar 5.6 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri) .....	43
Gambar 5.7 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan	

asli (kiri) ..... 44

Gambar 5.8 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan

asli (kiri) ..... 45

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Gambar Struktur 2D dan 3D dari Reseptor

Lampiran 2. RMSD dari Ligan Asli untuk Penentuan Metode Docking

Lampiran 3. Tabel Rata-Rata (Replikasi 3x) Hasil Docking Antara Ligan Uji  
Dengan Reseptor

Lampiran 4. Tabel Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino

Lampiran 5. Hasil Discovery Studio 2D dan 3D Senyawa Yang Memiliki  
Aktivitas Terbaik

Lampiran 6. Tabel Hasil Prediksi Farmakokinetik Dari Senyawa Kimia Daun  
Salam

Lampiran 7. Tabel Hasil Prediksi Lipinski Rules

Lampiran 8. Tabel Hasil Prediksi Toksisitas Dari Senyawa Kimia Daun Salam

Lampiran 9. Hasil Discovery Studio 2D dan 3D Senyawa Uji Dengan Reseptor

Lampiran 10. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian

## DAFTAR SINGKATAN

Å	: Angstrom
ACE	: Angiotensin-Converting Enzyme
ADME	: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion
Ala	: Alanine
Arg	: Arginin
Asn	: Assparagin
Asp	: Asam Aspartat
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
Cm	: Centimeter
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DNA	: Asam Deoksiribonukleat
Gln	: Glutamine
Glu	: Asam Glutamat
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptors</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
His	: Histidine
HTC	: Hydrochlorothiazide
Ile	: Isoleusin
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
Kg	: Kilogram
Leu	: Leusin
Lys	: Lisin
mL	: Mililiter
mmHG	: milimeter air raksa
mmol	: Milimol
PDB	: Protein Data Bank
Phe	: Phenilalanine
RCSB	: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	: Asam Ribonukleat
Ser	: Serin

SMILES	: <i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
SRAA	: Sistem Renin Angiotensin Aldosteron
Tyr	: Tirosin
WHO	: World Health Organization
$\Delta G$	: Energi Ikatan

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Hipertensi sebagai salah satu penyakit tidak menular sampai saat ini masih dijuluki sebagai *The Silent Killer* karena gejalanya sulit dikenali bahkan sering tidak menunjukkan gejala dan tanpa keluhan. Hipertensi sering menimbulkan komplikasi seperti stroke (36%), penyakit jantung (54%), dan penyakit gagal ginjal (32%). Komplikasi tersebut terjadi karena penderita hipertensi tidak melakukan pengobatan yang adekuat terkait penyakitnya (Fitra, 2021). *Joint National Committee* dalam *The Eighth Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* menyatakan bahwa hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang  $\geq 140$  mmHg (sistolik) dan/atau  $\geq 90$  mmHg. Selain sebagai salah satu jenis penyakit tidak menular, Hipertensi juga menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler lainnya (Jumriani, 2019).

Menurut organisasi *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 bahwa 22% penduduk dunia menderita penyakit hipertensi dan mencapai 36% terjadi di Asia Tenggara (Hariawan dan Tatisina, 2020). Estimasi jumlah kasus hipertensi di Indonesia sebesar 63.309.620 orang, sedangkan angka kematian di Indonesia akibat hipertensi sebesar 427.218 kematian (Riskesdas, 2018). Menurut data kementerian kesehatan menunjukan bahwa hipertensi di Indonesia telah mencapai 34,1% berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah

penduduk Indonesia yang berusia 18 tahun ke atas (Kemenkes RI, 2018).

Penduduk Indonesia menderita penyakit hipertensi sebanyak 90% merupakan kelompok hipertensi primer atau essensial, yaitu kelompok hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya. Namun, kemampuan untuk mengenali dan memilih pengobatan hipertensi yang berhasil tidak cukup (Kemenkes RI, 2013). Efek samping yang ditimbulkan oleh pengobatan hipertensi bersifat selektif terhadap protein target tertentu seperti ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) dan memfasilitasi pengembangan senyawa alami atau obat tradisional yang dapat meminimalkan kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan (Dewa *et al*, 2021).

Dalam era globalisasi saat ini, pengobatan tradisional masih berfungsi dalam kehidupan masyarakat Indonesia meskipun pengobatan secara modern telah diterapkan, alasan masyarakat masih menggunakan pengobatan tradisional dikarenakan masih adanya kepercayaan masyarakat tertentu akan pengetahuan yang berasal dari nenek moyang yang diwariskan secara turun-temurun dengan menggunakan bahan-bahan dari alam maupun melalui jasa seseorang yang dipercaya dapat mengobati (Mujahid *et al*, 2019). Saat ini minat pengobatan dengan obat tradisional semakin meningkat, beberapa alasan seperti kesesuaian dengan obat tradisional yang digunakan, pengobatan konvensional yang belum pulih dan motivasi yang tinggi ingin cepat sembuh pada pasien hipertensi mendorong pasien hipertensi berobat dan menggunakan pengobatan tradisional (Gusti *et al*, 2018). Salah satu tanaman yang bisa digunakan untuk hipertensi yaitu daun salam.

Menurut penelitian dari Tasya tahun 2017 menunjukan pemberian sampel uji ekstrak daun salam mampu menurunkan tekanan darah pada tikus galur wistar. Kandungan minyak atsiri (sitral, eugenol) yang mempunyai fungsi dalam menurunkan kadar tekanan darah (Tasya *et al*, 2017). Kemampuan daun salam dalam menurunkan tekanan darah melibatkan penghambatan reseptor beta-adrenergik dan kolinergik melalui produksi nitrit oksid (Ismail *et al*, 2013). Menurut penelitian ismail tahun 2018 Senyawa fenolik terdeteksi dalam ekstrak metanol mentah daun salam (*Syzygium polyanthum*) terbukti memiliki beberapa potensi sehubungan dengan tindakan antihipertensi. Senyawa *pinene* yang terdapat pada daun salam juga berpotensi sebagai penurun kadar tekanan darah (Azlini, 2019). Senyawa aktif yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *Hidroksikacivol*, *4-allil-1-hidroksi-2-(2' allil-4' - hidroksi-5' -metoksifenoksi) benzen*, *,4-allil-2-hidroksi-2-(2' allil-4' -hidroksi-5' - metoksifenoksi) benzen*, *anthuminoate*, *anthuminone*, *pheophorbide-a*, *metil hidropheophorbide-a*, *pheophorbide-b*, *3,4,5-trihidroksi asam benzoat*, dan *5,3',4'5' tetrahidroksi flavon* (kato *et al*, 2013; Har *et al*, 2012 dan Mutia, 2015). Senyawa aktif tersebut akan di uji in silico menggunakan metode docking molekuler.

Pemanfaatan komputer dan teknologi informasi saat ini menjadi tawaran yang sangat menarik sebagai alternatif alat bantu dalam penemuan obat. Kemampuan komputasi yang meningkat secara eksponensial merupakan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang suatu obat (Arifin *et al*, 2017). Salah satu cabang dari bioinformatika adalah

*in silico screening* atau penapisan *in silico* yang melibatkan basis data dengan struktur molekul relevan yang ditambahkan pada target protein. Hasil penilaian kemudian digunakan sebagai identifikasi struktur dengan ikatan dan aktivitas fisiologis potensial yang lebih jauh dapat dievaluasi dalam percobaan secara *in vitro* dan *in vivo* guna menentukan potensi sutau senyawa sebagai kandidat obat (Aziz, 2020). Oleh karena itu maka perlu dilakukan prediksi aktivitas melalui interaksi suatu protein tertentu terhadap suatu ligan dengan menggunakan metode *molecular docking* terhadap protein tersebut.

Dalam penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap senyawa isolat dari daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang berkhasiat sebagai antihipertensi dengan metode *In Silico* atau *Autodock* melalui reseptor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) kode PDB 1J36 , *Beta-1 adrenergik* kode PBD 4GPO, ACE II (*Angiotensin Converting Enzyme II*) kode PDB 6M0J dan *Alfa-2 Adrenergik reseptor* kode PDB 6KUX sebagai molekul target. Sebagai ligan uji digunakan 10 senyawa aktif dari daun salam. Kontrol positif atau ligan standar pembanding digunakan lisinopril , dimana lisinopril merupakan obat antihipertensi yang mekanisme kerjanya menghambat ACE. Serta kontrol negatifnya paracetamol yang merupakan obat analgesik yang tidak ada indikasi antihipertensi. Hasil perhitungan menggunakan *Autodock*, serta melihat profil farmakokinetik menggunakan *SwissADME* dan toksisitas menggunakan *Toxtre*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :

1. Senyawa aktif manakah dari daun salam yang mempunyai efek sebagai antihipertensi ?
2. Bagaimana profil farmakokinetik menggunakan *SwissADME* dari senyawa isolat daun salam ?
3. Bagaimana profil toksisitas menggunakan *Toxtree* dari senyawa isolat daun salam ?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui senyawa aktif manakah dari daun salam yang berpotensi sebagai antihipertensi.
2. Untuk mengetahui profil farmakokinetik dari senyawa isolat daun salam menggunakan *SwissADME*.
3. Untuk mengetahui profil toksisitas dari senyawa isolat daun salam menggunakan *Toxtree*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai mekanisme aksi efek hipertensi dari senyawa yang terdapat dalam daun salam.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hipertensi**

Menurut American Heart Association atau AHA dalam Kemenkes (2018), hipertensi merupakan silent killer dimana gejalanya sangat bermacam-macam pada setiap individu dan hampi sama dengan penyakit lain. Gejala -gejala tersebut adalah sakit kepala atau rasa berat ditengkuk. Vertigo, jantung berdebar -debar, mudah lelah, penglihatan kabur, telinga berdenging atau tinnitus dan mimisan. Hipertensi didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah arterial yang persisten (Wells *et al.*, 2015).

Secara umum seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darah seseorang berada diatas batas normal atau optimal yaitu 120 mmHg untuk sistolik dan 80 mmHg untuk diastolik. Yang dimaksud sistolik adalah tekanan darah pada saat jantung memompa darah ke dalam pembuluh nadi (saat jantung mengkerut). Sedangkan diastolik adalah tekanan darah pada saat jantung mengembang dan menyedot darah kembali (pembuluh nadi mengempis kosong) (Tandiling *et al.*, 2017).

#### **B. Klasifikasi Hipertensi**

Menurut *The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, prahipertensi, hipertensi derajat 1 dan derajat 2.

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC 7

Klasifikasi	Tekanan Sistolik mmHg	Tekanan Diaslik mmHg
Normal	<120	<80
Prahipertensi	120-139	80-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	≥160	≥100

Sumber: JNC 7

Menurut Mayo Clinic, 2018 Hipertensi memiliki dua jenis :

1. Hipertensi primer (esensial)

Pada usia dewasa, hipertensi terjadi tanpa gejala yang tampak.

Peningkatan tekanan darah secara terus menerus dan telah terjadi lama baru dikatakan seseorang menderita hipertensi meskipun penyebab pastinya belum jelas. Pada kasus peningkatan tekanan darah ini disebut dengan hipertensi primer (esensial).

2. Hipertensi sekunder

Beberapa orang memiliki tekanan darah tinggi yang disebabkan oleh beberapa faktor tidak terkontrol. Pada kejadian ini disebut dengan hipertensi sekunder dimana peningkatan darah yang terjadi dapat melebihi tekanan darah pada hipertensi primer.

### C. Patofisiologi

Menurut (Triyanto, 2014) Meningkatnya tekanan darah didalam arteri bisa terjadi melalui beberapa cara yaitu jantung memompa lebih kuat sehingga mengalirkan lebih banyak cairan pada setiap detiknya arteri besar

kehilangan kelenturanya dan menjadi kaku sehingga mereka tidak dapat mengembang pada saat jantung memompa darah melalui arteri tersebut. Darah di setiap denyutan jantung dipaksa untuk melalui pembuluh yang sempit dari pada biasanya dan menyebabkan naiknya tekanan. inilah yang terjadi pada usia lanjut, dimana dinding arterinya telah menebal dan kaku karena arteriosklerosis. Dengan cara yang sama, tekanan darah juga meningkat pada saat terjadi vasokonstriksi, yaitu jika arteri kecil (arteriola) untuk sementara waktu untuk mengarut karena perangsangan saraf atau hormon didalam darah. Bertambahnya darah dalam sirkulasi bisa menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Hal ini terjadi jika terhadap kelainan fungsi ginjal sehingga tidak mampu membuang sejumlah garam dan air dari dalam tubuh meningkat sehingga tekanan darah juga meningkat.

Sebaliknya, jika aktivitas memompa jantung berkurang arteri mengalami pelebaran, banyak cairan keluar dari sirkulasi, maka tekanan darah akan menurun. Penyesuaian terhadap faktor-faktor tersebut dilaksanakan oleh perubahan didalam fungsi ginjal dan sistem saraf otonom (bagian dari sistem saraf yang mengatur berbagai fungsi tubuh secara otomatis). Perubahan fungsi ginjal, ginjal mengendalikan tekanan darah melalui beberapa cara: jika tekanan darah meningkat, ginjal akan mengeluarkan garam dan air yang akan menyebabkan berkurangnya volume darah dan mengembalikan tekanan darah normal. Jika tekanan darah menurun, ginjal akan mengurangi pembuangan garam dan air, sehingga volume darah bertambah dan tekanan darah kembali normal. Ginjal juga bisa

meningkatkan tekanan darah dengan menghasilkan enzim yang disebut renin, yang memicu pembentukan hormon angiotensi, yang selanjutnya akan memicu pelepasan hormon aldosteron. Ginjal merupakan organ penting dalam mengembalikan tekanan darah; karena itu berbagai penyakit dan kelainan pada ginjal dapat menyebabkan terjadinya tekanan darah tinggi. Misalnya penyempitan arteri yang menuju ke salah satu ginjal (stenosis arteri renalis) bisa menyebabkan hipertensi. Peradangan dan cidera pada salah satu atau kedua ginjal juga bisa menyebabkan naiknya tekanan darah (Triyanto, 2014).

#### D. Gejala Klinis

Sebagian besar penderita hipertensi tidak merasakan gejala penyakit. Ada kesalahan pemikiran yang sering terjadi pada masyarakat bahwa penderita hipertensi selalu merasakan gejala penyakit. Kenyataannya justru sebagian besar penderita hipertensi tidak merasakan adanya gejala penyakit. Hipertensi terkadang menimbulkan gejala seperti sakit kepala, nafas pendek, pusing, nyeri dada, palpitas, dan epistaksis. Gejala-gejala tersebut berbahaya jika diabaikan, tetapi bukan merupakan tolak ukur keparahan dari penyakit hipertensi (WHO, 2013).

#### E. Terapi Hipertensi

Terdapat terapi yang dapat dilakukan pada pasien hipertensi, terapi hipertensi ada dua cara ada terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi berupa perubahan gaya hidup meliputi pola diet, aktivitas fisik, larangan merokok dan pembatasan konsumsi alkohol. Sedangkan terapi farmakologis dapat diberikan antihipertensi tunggal

maupun kombinasi. Pemilihan obat anti hipertensi dapat didasari ada tidaknya kondisi khusus (Alvita *et al.*, 2020)

### 1. Terapi Nonfarmakologi

Terapi nonfarmakologi dilakukan dengan melakukan modifikasi gaya hidup yang dapat dilakukan dengan cara :

- a. Mengurangi berat badan jika *overweight*, menurunan berat badan dapat mengurangi tekanan darah sistolik 5-20. (Muhadi, 2016).
- b. Adopsi pola makan DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dapat menurunkan tekanan darah sistolik 8-14 mmHg (Muhadi, 2016).
- c. Restriksi garam harian dapat menurunkan tekanan darah sistolik 2-8 mmHg. Konsumsi *sodium chloride* 6 g/hari 100 mmol *sodium*/hari (Muhadi, 2016).
- d. Aktivitas fisik dapat menurunkan tekanan darah sistolik 4-9 mmHg. Lakukan aktivitas fisik intensitas sedang pada kebanyakan, atau setiap hari pada 1 minggu (total harian dapat diakumulasikan misalnya 3 sesi @10 menit) (Muhadi, 2016).
- e. Berhenti merokok untuk mengurangi risiko kardiovaskuler secara keseluruhan (Muhadi, 2016).

### 2. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi adalah terapi yang menggunakan obat atau senyawa yang dalam kerjanya berfungsi untuk menurunkan tekanan darah pasien. Beberapa golongan obat yang bisa membantu menurunkan

tekanan darah menurut JNC 8 dibagi menjadi beberapa diantaranya :

*Diuretik, beta bloker, calcium antagonis, Angiotension-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, dan Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)* (Rahmawati, 2018).

a. Diuretik

Diuretik dapat menurunkan tekanan darah melalui aksi mengosongkan simpanan natrium dalam tubuh, mengurangi volume darah, dan menurunkan curah jantung. Natrium diperkirakan dapat meningkatkan kekakuan pembuluh darah dan reaktivasi saraf yang menyebabkan resistensi vaskuler. Contoh obat antara lain, hydrochlorothiazide (HCT), furosemide, amiloride, dll (Weber, 2014).

b. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang berfungsi untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, merupakan suatu vasokonstriktor yang memacu sekresi aldosteron. Penurunan tekanan darah terjadi akibat dari penghambatan pada enzim ACE yang menghasilkan efek vasodilatasi, dan menurunkan resistensi vaskuler karena terjadi penurunan sekresi aldosterone, dapat juga menurunkan volume darah. Contoh obat antara lain, captopril, benazepril, lisinopril, elanapril, ramipril dll (Endro, 2012).

c. *Beta Blocker*

Obat golongan beta blocker melibatkan penghambatan pada reseptor  $\beta_1$  adrenergik, dan bekerja dengan menghambat persyarafan simpatetik yang menuju organ jantung. Obat golongan BB menurunkan frekuensi dari denyut jantung, penurunan curah jantung, dan menurunkan pelepasan enzim renin dari ginjal. Contoh obat golongan BB adalah propanolol, atenolol, asebutolol (Endro, 2012).

d. *Calcium Channel Blocker*

Aksi dari obat ini berupa penghambatan influks ion kalsium pada kanal ion kalsium pada pembuluh darah dan otot jantung. Penghambatan pada pembuluh darah menimbulkan efek vasodilatasi. Penurunan tekanan darah karena retensi perifer dan curah jantung yang mengalami penurunan. Contoh obat antara lain, amlodipine, verapamil, dll (Endro, 2012).

e. *Angiotensin Receptor Blocker*

Melalui efek dari memblok Angiotensin II, obat ini merelaksasikan otot polos dan menyebabkan vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air, mengurangi volume plasma, dan menurunkan hipertrofi seluler. Contoh obat antara lain, valsartan, candesartan, dll (Brunton *et al.*, 2011).

F. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Klasifikasi Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*) menurut (Putra, 2015) antara lain:

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Subkingdom</i>	: <i>Tracheobionta</i>
<i>Super divisi</i>	: <i>Spermatophyta</i>
<i>Divisi</i>	: <i>Magnoliophyta</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Magnoliopsida</i>
<i>Sub kelas</i>	: <i>Rosidae</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Myrales</i>
<i>Famili</i>	: <i>Myrtaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Syzygium</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Syzygium polyanthum</i>



Gambar 2.1. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Sumber: (Widyawati et al, 2015).

### G. Makroskopis Daun Salam

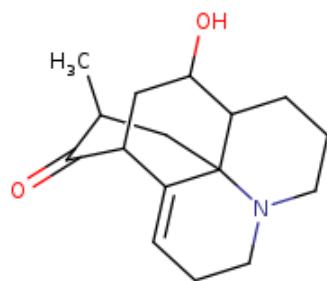
Makroskopis daun salam menurut (Depkes RI, 2016), daun salam memiliki jenis daun daun tunggal batang kaki pendek, panjang tangkai daun 5mm-10mm. Helai daun salam berbentuk jorong memanjang, panjang 7cm-15cm, lebar 5cm-10cm, ujung dan pangkal daun salam meruncing, tepi rata. Bagian permukaan atas daun salam berwarna coklat kehijauan, licin mengkilat. Bagian permukaan bawah daun menyirip dan menonjol pada permukaan bawah, tulang cabang halus.

### H. Kandungan Daun Salam

Kandungan Kimia Salam mengandung tanin, flavonoid, saponin, polifenol, alkaloid dan minyak atsiri (Shufiyah, 2016).

#### 1. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa organik yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan, bersifat basa, dan struktur kimianya mempunyai sistem lingkar heterosiklis dengan nitrogen sebagai hetero atomnya. Unsur-unsur penyusun alkaloid adalah karbon, hidrogen, nitrogen, dan oksigen. Alkaloid sukar larut dalam air namun dapat larut dalam pelarut organik seperti kloroform, alkohol, benzene, dan eter. Tanaman yang mengandung alkaloid memiliki rasa pahit, bau yang kuat, dan efek toksik (Reece *et al.*, 2011).

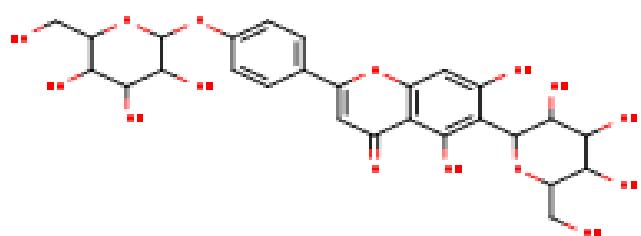


Gambar 2.2. Senyawa alkaloid

Sumber: Pribadi, 2021

## 2. Flavonoid

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk antioksidan (Vanessa *et al.*, 2014). Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. (Tiang-Yang *et al.*, 2018).



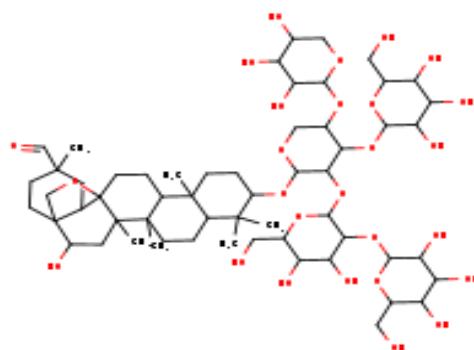
Gambar 2.3. Senyawa flavonoid

Sumber : Pribadi, 2021

## 3. Saponin

Saponin adalah sekelompok glikosida tanaman yang dapat larut dalam air dan dapat menempel pada steroid lipofilik (C27) atau

triterpenoid (C<sub>30</sub>). Saponin yang tergolong kedalam steroid aglikon terdiri dari satu atau lebih gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin, gugus ini dapat membentuk kristal berwarna kuning dan amorf, serta berbau menyengat. Rasa saponin dari sangat pahit hingga sangat manis (Illing *et al.*, 2017).

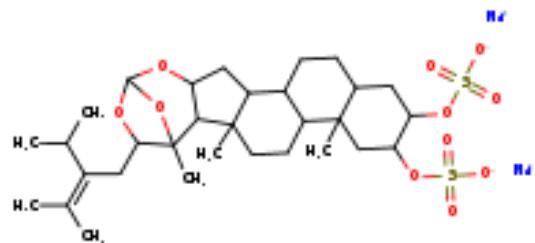


Gambar 2.4. Senyawa saponin

Sumber: Pribadi, 2021

#### 4. Steroid

Menurut Madduluri dan Ahmed dalam Sudarmi, Darmayasa dan Muksin, (2017) mekanisme kerja steroid sebagai antibakteri yaitu dengan merusak membran lipid, sehingga liposom mengalami kebocoran. Steroid juga diketahui dapat berinteraksi dengan membran fosfolipid. Karena sifatnya yang permeabel terhadap senyawa-senyawa lipofilik menyebabkan integritas membran menurun dan morfologi membran sel terganggu yang mengakibatkan sel mengalami lisis dan rapuh.

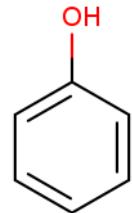


Gambar 2.5. Senyawa steroid

Sumber: Pribadi, 2021

## 5. Polifenol

Polifenol adalah salah satu senyawa metabolik sekunder yang disintesis melalui metabolisme glukosa. Kelompok senyawa ini memiliki gugus hidroksil pada cincin benzene yang berperan sebagai antioksidan (Towaha, 2014).



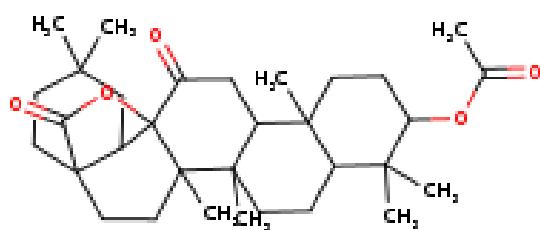
Gambar 2.6. Senyawa Polifenol

Sumber: Pribadi, 2021

## 6. Terpenoid

Terpena merupakan persenyawaan hidrokarbon alifatik atau hidrokarbon siklik yang memiliki rumus perbandingan ( $C_5H_8$ ). Terpena dapat dianggap sebagai hasil kondensasi 2-metil-1,3-butadiena atau isoprene. Terpenoid merupakan turunan terpena atau senyawa-senyawa

yang strukturnya mirip terpene. Molekul terpenoid dapat mengandung gugus karboksil, hidrosil, formil, atau gugus yang lain. Terpene dan turunannya dikenal sebagai terpenoid yang merupakan komponen dari minyak yang terdapat didalam bunga-bunga, daun-daun, dan akar-akar berbagai jenis tanaman (Sumardjo, 2009).



Gambar 2.7. Senyawa Terpenoid

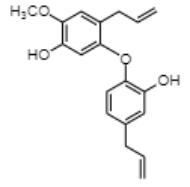
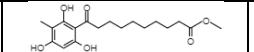
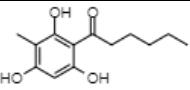
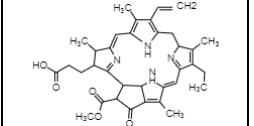
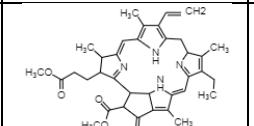
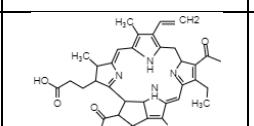
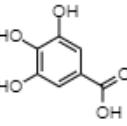
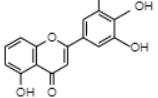
Sumber: Pribadi, 2021

### I. Senyawa Aktif Daun Salam

Menurut kato tahun 2013, Har tahun 2012 dan Mutia tahun 2015 daun salam menghasilkan beberapa senyawa isolat. Senyawa isolat yang akan dipakai dalam penelitian ini, diantaranya yaitu :

Tabel 2.1. Daftar senyawa aktif dari daun salam

No	Senyawa	Rumus Kimia	Gambar	Golongan
1.	Hidroksikacivol	$C_{10}H_{13}O_2$		Fenol
2.	4-allil-1-hidroksi-2-(2' allil-4' - hidroksi-5' - metoksifenoksi) benzen	$C_{19}H_{20}O_4$		Fenolik

3.	4-allil-2-hidroksi-2-(2' allil-4' -hidroksi-5' -metoksifenoksi) benzen	$C_{20}H_{23}O_4$		Fenolik
4.	Anthuminoate	$C_{20}H_{32}O_6$		Floroglusinol
5.	Anthuminone	$C_{13}H_{18}O_4$		Floroglusinol
6.	Pheophorbide-a	$C_{36}H_{42}N_4O_5$		Pheophytin
7.	Metil hidropheophorbide-a	$C_{37}H_{44}N_4O_5$		Pheophytin
8.	Pheophorbide-b	$C_{37}H_{42}N_4O_6$		Pheophytin
9.	3,4,5- trihidroksi asam benzoat	$C_7H_6O_5$		Fenolik
10.	5,3',4'5' tetrahidroksi flavon	$C_{17}H_{16}O_6$		Flavonoid

Sumber: Pribadi, 2021

## J. Manfaat Daun Salam

Kegunaan tanaman Tanaman Salam lebih dikenal sebagai bumbu masakan, karena aromanya yang khas. Tetapi tanaman salam juga merupakan salah satu alternatif obat tradisional. Kegunaan daun salam untuk pengobatan

kolesterol tinggi, kencing manis (diabetes mellitus), tekanan darah tinggi (hipertensi), sakit maag (gastritis), diare dan asam urat (Aida Andriani, 2016).

Dalam penelitian yang telah dilakukan, Tasya Putri tahun 2017 telah menyatakan terdapat efek antihipertensi pada daun salam. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang telah dilakukan secara *in vivo* pada tikus wistar jantan.

Kandungan flavonoid di dalam ekstrak daun salam yang dibuat, memiliki efek antimikroba, antiinflamasi, merangsang pembentukan kolagen, melindungi pembuluh darah, antioksidan dan antikarsinogenik. Senyawa quersertin yang terkandung dalam flavonoid boleh memberikan efek vasodilator, dan antiplatelet dan seterusnya menurunkan tekanan darah.

Menurut penelitian ismail tahun 2018 Senyawa fenolik seperti asam caffelic, asam galat dan squalene triterpen, terdeteksi dalam ekstrak metanol mentah daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan asam galat terbukti memiliki beberapa potensi sehubungan dengan tindakan antihipertensi. Senyawa pinene yang terdapat pada daun salam juga berpotensi sebagai penurun kadar tekanan darah atau dapat menurunkan hipertensi (Azlini, 2019).

#### **K. Kontrol (+) dan Kontrol (-)**

Kontrol positif yang digunakan pada penelitian yaitu lisinopril. Lisinopril merupakan senyawa yang memiliki efek menurunkan tekanan darah dengan mekanisme menghambat kerja dari *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. ACE berperan penting dalam produksi angiotensin II yang berfungsi mengatur keseimbangan tekanan darah (Wells *et al.*, 2008). Kontrol negatif yang digunakan pada penelitian yaitu paracetamol. Parasetamol

merupakan analgesik yang telah terbukti efek analgesik dan antipiretiknya, demikian pula dengan keamanannya. Obat ini mempunyai aktivitas sebagai analgesik, tetapi aktivitas antiinflamasinya sangat lemah. Paracetamol tidak ada indikasi sebagai antihipertensi (Alif, 2013).

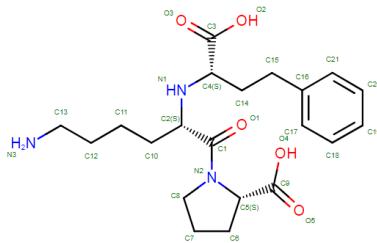
## L. Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmitor atau hormon. Saat ini banyak reseptor yang telah banyak diklon dan diketahui urutan asam aminonya. Reseptor obat adalah suatu makromolekul dapat berupa lipoprotein, asam nukleat yang jelas dan spesifik terdapat dalam jaringan sel hidup, mengandung gugus-gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi (Cartika, 2016).

Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 4 macam yaitu :

1. *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*

*Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* dengan kode PDB 1J36, merupakan enzim yang berfungsi untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, merupakan suatu vasokonstriktor yang memacu sekresi aldosteron. Sekresi aldosteron dapat menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler. Penurunan tekanan darah terjadi akibat dari penghambatan pada enzim ACE yang menghasilkan efek vasodilatasi, dan menurunkan resistensi vaskuler karena terjadi penurunan sekresi aldosterone, dapat juga menurunkan volume darah sehingga beban akhir jantung (*afterload*) menurun juga (Endro, 2012).

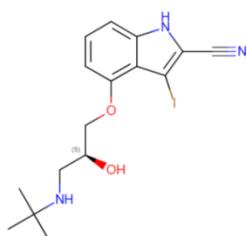


Gambar 2.8. Struktur *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)

Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/1J36>, 2021

## 2. *Beta-1 Adrenergik*

*Beta-1 Adrenergik* dengan kode PDB 4GPO, merupakan reseptor yang bekerja dengan cara menghambat persyarafan simpatetik yang menuju organ jantung. menurunkan frekuensi dari denyut jantung, penurunan curah jantung, dan menurunkan pelepasan enzim renin dari ginjal (Endro, 2012).



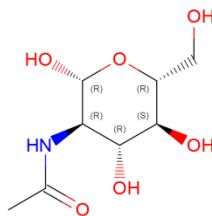
Gambar 2.9. Struktur *Beta-1 Adrenergik*

Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/4GPO>, 2021

## 3. *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II)

*Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II) dengan kode PDB 6M0J, merupakan suatu enzim dari reseptor *Angiotensin 2 Receptor Blockers* (ARB). ARB (*Angiotensin 2 Receptor Blockers*) mempunyai aksi yang sama seperti golongan ACE-I (*Angiotensin Converting Enzyme I*), yaitu menghambat aksi aktivitas angiotensin II. Perbedaan kedua golongan ini

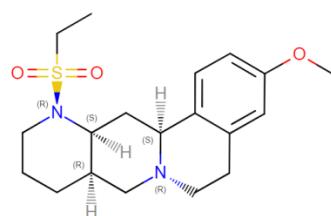
adalah ACE-I (*Angiotensin Converting Enzyme I*) menghambat pada proses produksi angiotensin II, sedangkan ARB (*Angiotensin 2 Receptor Blockers*) menghambat aktivitas angiotensin II pada reseptor (Endro, 2012).



Gambar 2.10. Struktur *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II)  
Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/6M0J>, 2021

#### 4. *Alfa 2 Adrenergik Receptor*

*Alfa 2 Adrenergik Receptor* dengan kode PDB 6KUX, merupakan reseptor yang aktivitasnya dapat menyebabkan vasokonstriksi yang dapat meningkatkan retensi perifer, sehingga meningkatkan tekanan darah baik pada vena maupun arteri (Endro, 2012).



Gambar 2.11. Struktur *Alfa 2 Adrenergik Receptor*  
Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/6KUX>, 2021

### M. Studi *In silico* (Docking Molekuler)

Studi *in silico* merupakan pendekatan pada suatu kondisi/keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu

dalam mendesain obat (Suharna, 2012). Uji *in silico* mempunyai beberapa kegunaan antara lain memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013).

*In silico* ini cakupannya cukup luas, diantaranya (Suharna, 2012) :

1. Studi *Docking*, dimana merupakan pembelajaran komputasi pada ligan atau obat yang akan berikatan dengan protein target.
2. Formasi Kimia, dimana aktivitas dan struktur berkorelasi dengan menggunakan sarana statistika.
3. Bioinformatika, dimana target obat berasal dari data genom.

Metode *in silico* adalah kajian penelitian dalam bidang biologi dan kimia yang berbasis komputasi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia yang memiliki sifat kimiawi. Tahapan analisis *in silico* dimulai memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi. Penggunaan metode *in silico* telah dilakukan untuk memprediksi efek farmokologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti (Bare *et al.*, 2019). Metode *in silico* memiliki kelebihan, diantaranya dapat mengurangi penggunaan dari bahan, alat dan hewan percobaan yang berlebihan serta dapat menghemat dalam pembiayaan percobaan (Dona *et al.*, 2019).

*Molecular docking* atau penambatan molekul adalah prosedur komputasional yang digunakan untuk mengetahui, memahami dan memprediksi keadaan suatu molekuler yang menggambarkan interaksi antara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Proses komputasi akan mencari

ligan yang menunjukkan kecocokan geometris dan kecocokan energi (memprediksi afinitas ikatan). Metode yang menggunakan proses penambatan molekuler yang akurat dapat memberikan keuntungan dalam memangkas waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan dibandingkan metode konvensional. Dengan *molecular docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Suhud, 2015).

Hasil *molecular docking* adalah energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk. Energi ikatan digunakan untuk menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan protein. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil. Jenis ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk (Rastini *et al*, 2019). Seperti diketahui, respon biologis merupakan akibat interaksi molekul obat dengan gugus fungsional molekul reseptor. Interaksi ini dapat berlangsung karena kekuatan ikatan kimia tertentu. Tipe ikatan kimia yang terlibat dalam interaksi obat reseptor antara lain adalah ikatan kovalen, ikatan hidrogen, ikatan ion, ikatan ion-dipol dan dipol-dipol, ikatan van der Waal's, ikatan hidrofob, dan transfer muatan (Siswandono, 2016).

## N. Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank atau disingkat dengan PDB merupakan kumpulan struktur 3 dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan X-

*Ray crystallography atau NMR spectroscopy.* Sumber utama untuk data struktur protein terdapat pada PDB yang tersedia dalam situs <http://www.Rcsb.org/>. Situs ini dibuat oleh Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB), dan dapat dinyatakan sebagai arsip data struktural tunggal di dunia (Daina *et al.*, 2016).

## O. Farmakokinetik

Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan untuk melihat bagaimana organisme mempengaruhi suatu obat. Sifat fisikokimia suatu senyawa sangat penting karena dapat dengan cepat memperkirakan proses farmakokinetik (ADME) terutama pada penyerapan senyawa obat oleh tubuh (Daina *et al.*, 2017). ADME mencakup proses penyerapan obat oleh tubuh (*absorption*), distribusi obat dalam tubuh (*distribution*), metabolisme obat didalam tubuh (*metabolism*) dan pengeluaran obat dari tubuh (*excretion*) (Daina *et al.*, 2017).

Penentuan farmakokinetik dapat menggunakan aplikasi online yaitu *SwissADME*. *SwissADME* adalah aplikasi *online* yang dapat diakses secara gratis dan dilengkapi dengan *physicochemical descriptor* yang digunakan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa berdasarkan strukturnya, pharmacokinetics, drug-likeness dan medicinal chemistry friendliness dengan beberapa metode yang valid seperti *BOILED-egg*, *iLOGP*, dan *Bioavailability radar*. Untuk melakukan input data dan intrepretasi dapat dilakukan pada [www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch) (Daina *et al.*, 2017). Selain itu, aplikasi ini dapat

memprediksi sifat dari senyawa ditinjau dari aspek farmakokinetik ataupun farmakodinamiknya (Daina *et al.*, 2016).

*Lipinski rules of five* adalah suatu aturan yang ditemukan oleh Lipinski yang membantu untuk membedakan senyawa-senyawa obat dan bukan obat dari struktur senyawa. Teori ini memprediksi probabilitas keberhasilan atau kegagalan yang tinggi dari senyawa obat karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih dari aturan tersebut (Al Karim, 2018). Menurut hukum ini, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai log P kurang dari 5, nilai *Hydrogen Bond Donors* (HBD) tidak lebih dari 5, dan nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10 (Chagas *et al.*, 2018).

## P. Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM RI, 2014).

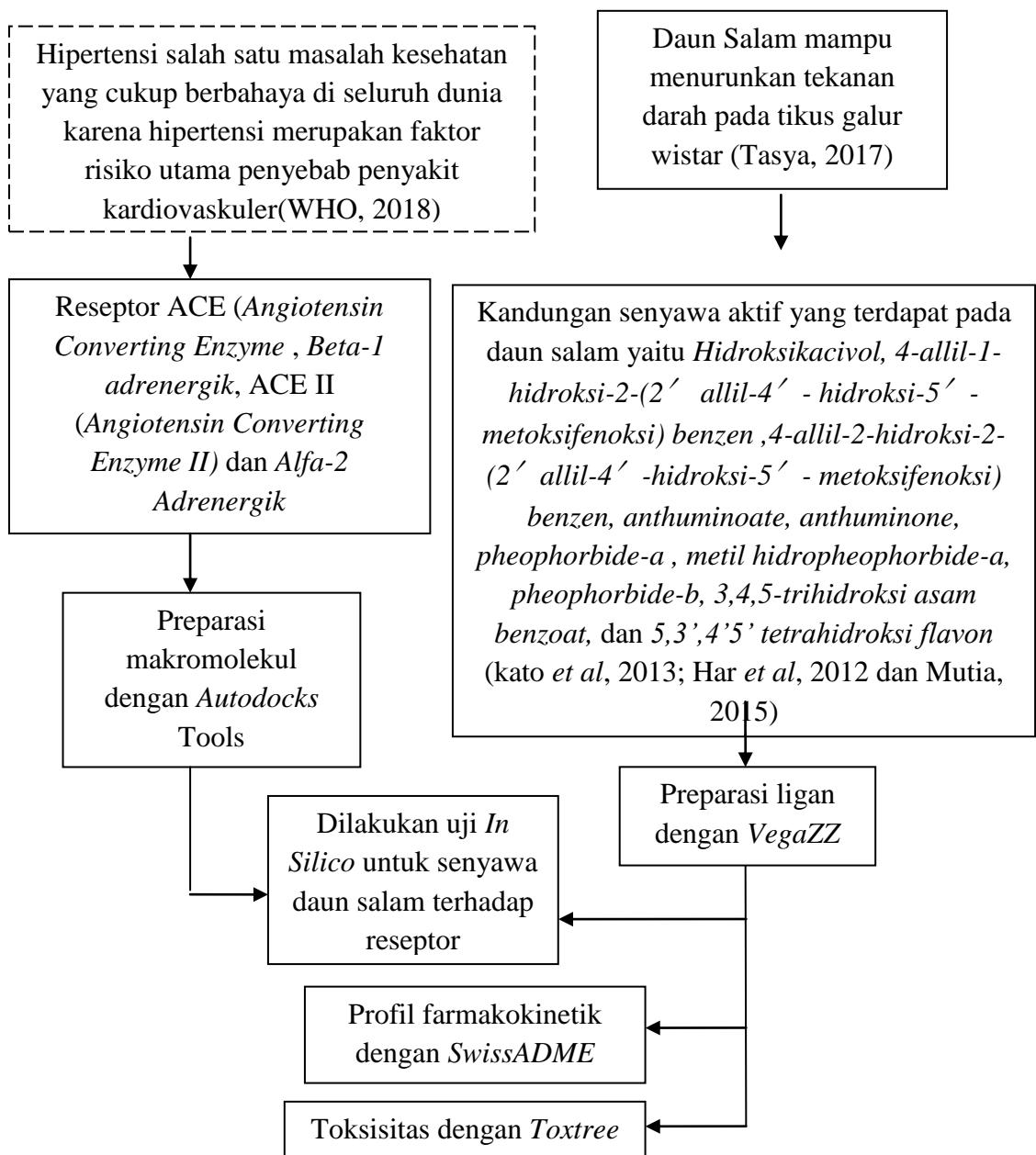
Penentuan toksisitas suatu senyawa dapat dilakukan dengan menggunakan *Toxtree*. *Toxtree* merupakan software open source yang memperkirakan toksisitas suatu senyawa secara cepat, mudah dan murah. *Software* ini dapat diakses secara bebas sebagai layanan untuk para peneliti dan siapapun yang berkepentingan dalam melakukan metode estimasi

berbasis komputer untuk penelitian toksisitas suatu senyawa. Toxtree dapat memprediksi senyawa dengan menggunakan nama IUPAC dan SMILES (*The Simplified Molecular Input Line Entery System*). Dalam menentukan toksisitas suatu senyawa menggunakan *toxtree*, dapat digunakan berbagai metode yang telah disediakan (Comission, 2016).

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

##### A. Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

: Diteliti

: Tidak diteliti

## **B. Hipotesis**

1. Senyawa kimia daun salam diprediksi memiliki khasiat antihipertensi atau dapat menurunkan tekanan darah tinggi
2. Senyawa kimia daun salam memiliki nilai farmakokinetik (ADME) yang baik
3. Senyawa kimia daun salam memiliki nilai toksisitas yang rendah

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental dengan rancangan *pre experimental one shot case study* secara *in silico* dari senyawa isolat dalam daun salam (*syzygium polyanthum*) terhadap reseptor Reseptor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*), *Beta-1 adrenergik*, ACE II (*Angiotensin Converting Enzyme II*) dan *Alfa-2 Adrenergik* menggunakan aplikasi *ChemDraw*, *VegaZZ*, *Autodock*, *SwissADME*, dan *Toxtree*.

#### **B. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Februari sampai dengan bulan Maret 2022. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Stikes Bhakti Husada Mulia Madiun, Jalan Taman Praja, Kecamatan Taman, Madiun.

#### **C. Populasi Dan Sampel**

##### **1. Populasi**

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*).

##### **2. Sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10 senyawa aktif hasil isolasi dari daun salam menurut penelitian Kato, 2013; Har, 2012 dan Mutia, 2015 yaitu *Hidroksikacivol*, *4-allil-1-hidroksi-2-(2'-allil-4' - hidroksi-5' -metoksifenoksi) benzen*, *,4-allil-2-hidroksi-2-*

(2' allil-4' -hidroksi-5' - metoksifenoksi) benzen, anthuminoate, anthuminone, pheophorbide-a , metil hidropheophorbide-a, pheophorbide-b, 3,4,5-trihidroksi asam benzoat, dan 5,3',4'5' tetrahidroksi flavon.

#### **D. Teknik Sampling**

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling* dimana senyawa kimia di gambar menggunakan chemdraw dan makromolekul diperoleh dari protein data bank. Menurut Sugiyono (2017) Teknik *simple random sampling* adalah teknik yang sederhana karena pengambilan anggota sampel dari populasi dilakukan secara acak tanpa melihat dan memperhatikan kesamaan atau starata yang ada dalam populasi.

#### E. Variabel Penelitian

##### 1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa isolat dari daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang aktif untuk studi *In Silico*.

##### 2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian adalah interaksi antara ligan dengan makromolekul, jarak ikatan, *Log-P*, RMSD, berat molekul (BM), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD) *Cramer Rules* dan *Benigni / Bossa rulebase*.

### 3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah *SwissADME* (skrining senyawa), *Chem Draw* (menggambar struktur 2D), *VegaZZ* (optimasi), *Autodock (Docking Molekuler)*, serta *Toxtree* (uji toksisitas).

### F. Definisi Operasional

1. Ligan adalah molekul sederhana yang bertindak sebagai donor pasangan elektron, atau molekul yang mengelilingi ion pusat dari senyawa kompleks. (Fitriah, 2017).
2. Reseptor adalah molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmitor atau hormon (Cartika, 2016).
3. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah parameter yang digunakan untuk menilai kesamaan antara dua struktur. Kesamaan diukur dengan perbedaan jarak antara atom dari jenis yang sama (Ruswanto, 2015).
4. Asam amino adalah protein sederhana yang menyusun sel, jaringan dan organ dari suatu makhluk hidup (Mirza, 2019).
5. *Binding affinity* adalah kemampuan suatu senyawa untuk mengikat protein target dengan memberikan energi bebas yang paling stabil. (Daina, 2016).
6. Interaksi antagonis adalah interaksi yang tidak memiliki aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor berupa NSCP (*Non Specific Conformational Perturbation*) sehingga menghasilkan efek pemblokiran (Battista, 2015).

7. Hukum Lima Lipinski adalah aturan untuk mengevaluasi keserupaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang akan menjadikannya obat yang kemungkinan aktif secara oral pada manusia (Lipinski *et al.*, 2001).
8. Berat molekul adalah berat suatu molekul dalam satuan massa atom (Siswandono, 2016).
9. *Hidrogen Bonding Donor* (HBD) adalah ikatan yang mengandung atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif (Ertl dan Selzer, 2000).
10. *Hidrogen Bonding Aceptor* (HBA) adalah ikatan yang memiliki pasangan mandiri yang tersedia untuk disumbangkan (Ertl dan Selzer, 2000).
11. Prediksi toksisitas menggunakan parameter *Cramer Rules* dan *Benigni / Bossa rulebase* (Harganingtiyas, 2012). *Cramer Rules* digunakan untuk melihat tingkatan toksisitas dilihat dari gugus fungsinya. *Benigni / Bossa rulebase* untuk mengetahui apa senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenisitas dan mutagenisitas (Ruswanto, 2015).

## G. Instrumen Penelitian

### 1. Alat Penelitian

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa laptop Toshiba dengan spesifikasi: processor intel® inside™ CORE™ i3, RAM 4 GB, serta perangkat lunak sistem operasi *Windows™ Seven Ultimate*, *Chemdraw*, *VegaZZ*, *software Microsoft Office Excel 2007*, *SwissADME*, *Autodock*, dan *Toxtree*.

## 2. Bahan Penelitian

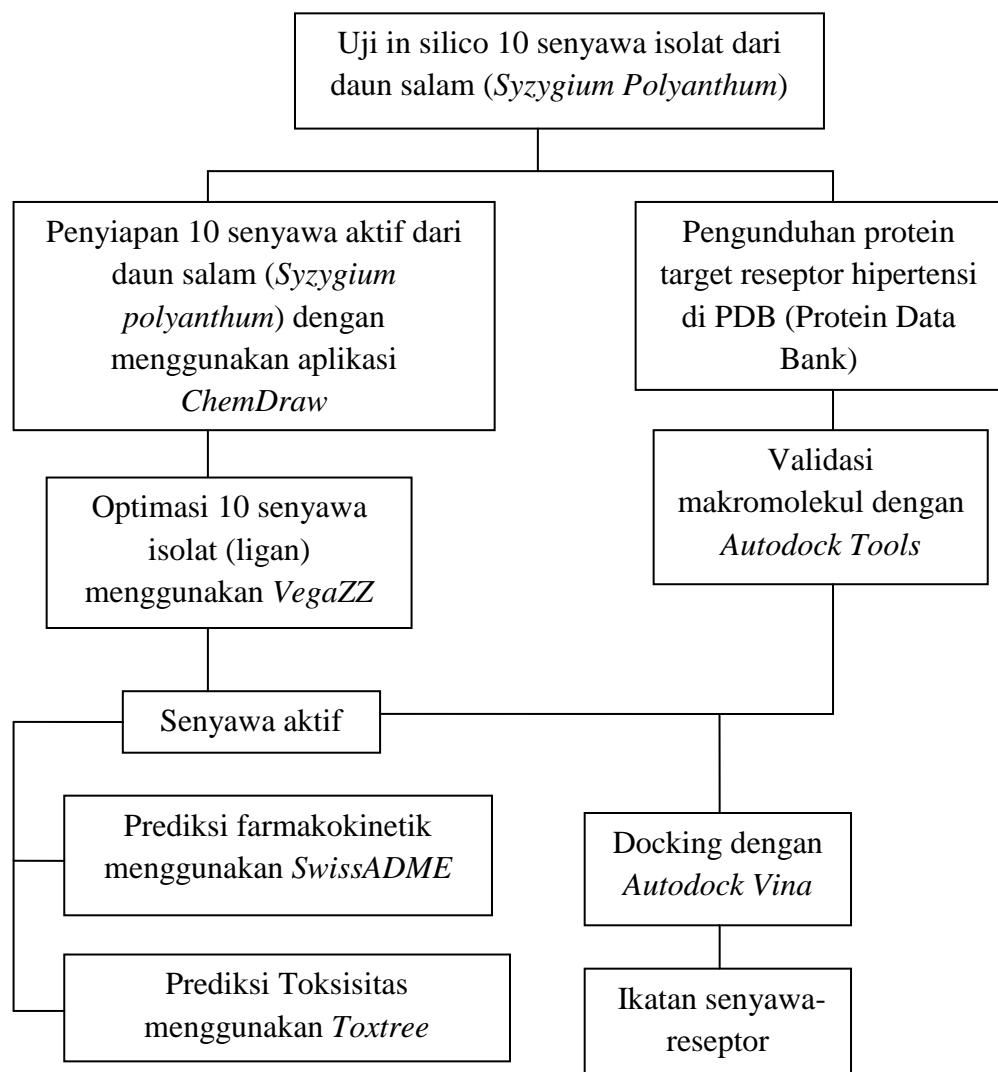
### a. Senyawa Isolat Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*)

Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa aktif dari daun salam (*Syzygium Polyanthum*), yaitu *Hidroksikacivol*, *4-allil-1-hidroksi-2-(2'-allil-4'-hidroksi-5'-metoksifenoksi)benzen*, *4-allil-2-hidroksi-2-(2'-allil-4'-hidroksi-5-metoksifenoksi)benzen*, *anthuminoate*, *anthuminone*, *pheophorbide-a*, *metil hidropheophorbide-a*, *pheophorbide-b*, *3,4,5-trihidroksi asam benzoat*, dan *5,3',4'5' tetrahidroksi flavon* (kato *et al*, 2013; Har *et al*, 2012 dan Mutia, 2015). Digambar strukturnya dengan aplikasi *ChemDraw* dan optimasi dengan *VegaZZ*.

### b. Reseptor dari penyakit Hipertensi

Reseptor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) dengan kode PDB 1J36, *Beta-1 adrenergik* dengan kode PDB 4GPO, ACE II (*Angiotensin Converting Enzyme II*) dengan kode PDB 6M0J dan *Alfa-2 Adrenergik* dengan kode PDB 6KUX sebagai reseptor hipertensi yang diunduh dari situs protein data bank (PDB).

## H. Skema Kerja



Gambar 4.1 Skema Kerja

## I. Prosedur Kerja

### 1. Preparasi Makromolekul

Preparasi makromolekul atau reseptor dilakukan menggunakan *Autodock tools*. Langkah-langkah yang dilakukan meliputi penghilangan bagian yang tidak diinginkan, penambahan hidrogen, penambahan muatan Gasteiger, dan penyesuaian posisi grid box di tengah ligan asli

yang berisi sisi aktif reseptor yang mengandung residu asam amino. (Rizky, 2020).

## 2. Preparasi Ligan

Struktur tiga dimensi 10 kandungan kimia daun salam dibuat menggunakan aplikasi *VegaZZ* dengan memasukkan SMILES dari masing-masing senyawa yang diperoleh dari menggambar struktur di *Chemdraw*. Struktur yang diperoleh selanjutnya ditambahkan muatan parsial Gasteiger dan *force field* autodock, serta dilakukan minimisasi energi untuk mendapatkan ligan dengan struktur stabil pada energi terendah. (Ferwadi *et al.*, 2017).

## 3. Validasi Metode *Docking*

Pada proses validasi dilakukan *redocking* ligan asli terhadap reseptornya. Dilakukan validasi agar tidak mengganggu proses docking. Sebelum melakukan *redocking*, ligan asli yang telah dipisahkan dari reseptor dipreparasi menggunakan Autodock tools dengan menghilangkan air kemudian menambahkan hidrogen dan muatan *Gasteiger*. Parameter yang diamati pada proses validasi adalah RMSD dan asam amino dari ligan asli pada sisi aktif yang dipilih. Metode *docking* dikatakan valid jika RMSD-nya  $\leq 2,5 \text{ \AA}$ . Jika RMSD yang diperoleh lebih besar dari  $2,5 \text{ \AA}$  maka metode yang digunakan tidak valid (Frengki *et al.*, 2013).

#### 4. *Docking* Molekuler

Penambatan molekul 10 ligan uji terhadap 4 protein target dilakukan dengan cara yang sama dengan proses validasi, yakni menggunakan posisi dan ukuran *grid box* yang sama dari masing-masing protein target. Parameter yang diamati pada proses *docking* adalah nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ), residu asam amino, jenis ikatan dan jarak ikatan. Semakin rendah energi ikat, semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin stabil ikatan yang terbentuk maka dapat diprediksi aktivitas ligan terhadap reseptor semakin besar. Ligan uji yang berinteraksi dengan residu asam amino dan jenis ikatan yang mirip dengan ligan asli menandakan adanya kemiripan aktivitas karena memiliki jenis interaksi yang mirip. Visualisasi senyawa hasil *docking* dilakukan menggunakan *Discovery Studio* untuk melihat interaksi ligan dengan protein dan residu asam amino yang terlibat (Rizky, 2020).

#### 5. Prediksi Profil Farmakokinetik

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan menggunakan *SwissADME* dengan memasukkan *SMILES* senyawa yang akan diuji. Parameter yang diamati yaitu radar bioavailabilitas, sifat fisikokimia, lipofilisitas, farmakokinetik (ADME), kelarutan dan *drug-likeness* (*Lipinski's rules*) (Rizky, 2020).

## 6. Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi Toxtree.

Parameter yang diamati adalah *Chammer rules* dan *Benigni/Bossa rulebase (for mutagenicity and carcinogenicity)* (Rizky, 2020).

## J. Analisis Data

Analisis data *In Silico* menggunakan penggerjaan *Discovery Studio* yaitu untuk mengetahui hasil interaksi antara ligan dengan makromolekul seperti energi ikatan ( $\Delta G$ ), residu asam amino, jenis ikatan dan jarak ikatan. Visualisasi dengan software *discovery studio* bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dan protein. *Discovery studio* dapat menampilkan interaksi ligan yang terjadi serta residu asam amino apa saja yang terlibat dalam proses pengikatan antara ligan dan protein. Kelebihan dari software *discovery studio* adalah dapat menampilkan hasil interaksi dalam bentuk 3D maupun 2D (Faqih *et al.*, 2019). Prediksi farmakokinetik menggunakan aplikasi *SwissADME* dan hasil yang diperoleh nanti yaitu radar bioavailabilitas, sifat fisikokimia, lipofilisitas, farmakokinetik (ADME), kelarutan dan *drug-likeness* (*Lipinski's rules*). Prediksi toksisitas menggunakan aplikasi *Toxtree* untuk hasil yang dipreoleh nantinya yaitu tingkatan toksisitas dengan parameter *Chammer rules* dan *Benigni/Bossa rulebase (for mutagenicity and carcinogenicity)*. Kemudian hasil dari prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dimasukkan kedalam tabel.

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

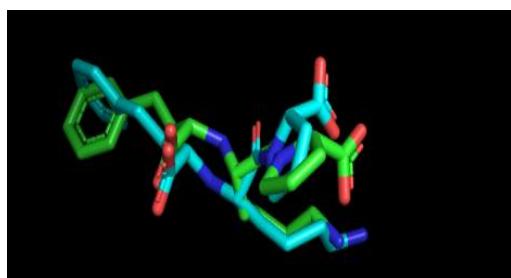
#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Validasi Metode Docking

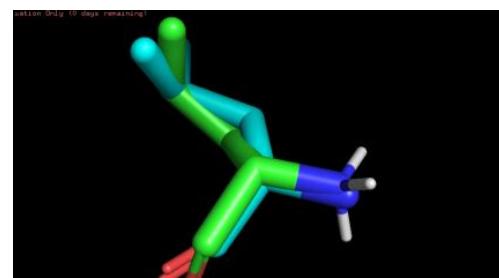
Pada proses validasi dilakukan redocking ligan asli terhadap reseptornya. Parameter yang diamati pada proses ini adalah nilai RMSD. Metode docking dikatakan valid jika memiliki nilai  $\text{RMSD} \leq 2,5 \text{ \AA}$ . Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari  $2,5 \text{ \AA}$  maka metode yang digunakan tidak valid (Frengki *et al.*, 2013).

Tabel 5.1 nilai RMSD pada Proses Docking

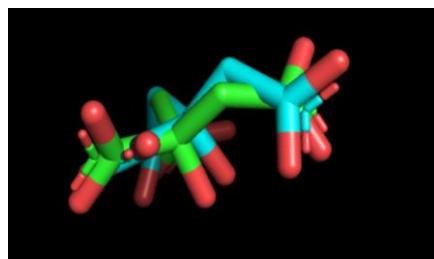
Replikasi	Nilai RMSD ( $\text{\AA}$ ) makromolekul target			
	1J36	4GPO	6KUX	6M0J
1	1.065	0.637	1.159	0.000
2	1.518	0.557	1.262	0.000
3	1.432	1.363	1.257	0.000
rata-rata	1.338	0.852	1.226	0.000



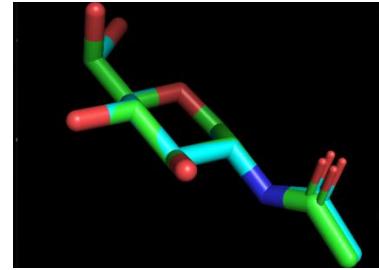
Gambar 5.1 overlay reseptor ACE dengan kode PDB 1J36



Gambar 5.2 overlay reseptor *Beta-1 Adrenergik* dengan kode PDB 4GPO



Gambar 5.3 overlay reseptor *Alfa-2 Adrenergik* dengan kode PDB 6KUX



Gambar 5.4 overlay reseptor ACE II dengan kode PDB 6M0J

## 2. Hasil Docking Senyawa Daun Salam

Parameter yang diamati pada proses docking ini yaitu energi ikatan ( $\Delta G$ ). Jika energi ikatan semakin kecil maka ikatan antara ligan dengan reseptor semakin stabil, semakin stabil ikatan yang terbentuk maka dapat diprediksi aktivitas ligan terhadap reseptor semakin besar (Rizky, 2020).

Tabel 5.2 rata-rata (replikasi 3x) nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) setelah docking replikasi 3x

Ligan	$\Delta G_{\text{binding}}$ (kkal/mol)				SD
	1J36	4GPO	6KUX	6M0J	
Native ligan	-7,2	-3,7	-4,5	-4,9	1,3
Senyawa 1	-6,3	-4,9	-5,4	-5,4	0,5
Senyawa 2	-6,8	-5,0	-5,5	-5,5	0,6
Senyawa 3	-6,4	-5,4	-5,5	-5,3	0,5
Senyawa 4	-6,6	-5,1	-5,3	-5,1	0,6
Senyawa 5	-6,7	-5,1	-5,5	-5,7	0,6
Senyawa 6	-8,7	-7,5	-6,9	-7,6	0,7
Senyawa 7	-8,0	-7,0	-6,6	-7,2	0,5
Senyawa 8	-8,5	-7,2	-6,9	-7,7	0,6
Senyawa 9	-6,0	-4,5	-5,2	-5,3	0,5
Senyawa 10	-8,2	-6,4	-6,7	-7,1	0,7
Lisinopril	-6,9	-5,8	-5,1	-5,8	0,6
Paracetamol	-5,5	-4,8	-4,9	-4,7	0,3

### 3. Hasil Visualisasi Docking Molekuler Menggunakan *Discovery Studio*

Parameter yang diamati pada proses kali ini yaitu kesamaan antara residu asam amino dan ikatan yang terjadi antara ligan dengan reseptor. Ligan uji yang berinteraksi dengan residu asam amino dan jenis ikatan yang mirip dengan ligan asli menandakan adanya kemiripan aktivitas karena memiliki jenis interaksi yang mirip (Rizky, 2020). Hasil visualisasi docking molekuler menggunakan *Discovery Studio* sebagai berikut :

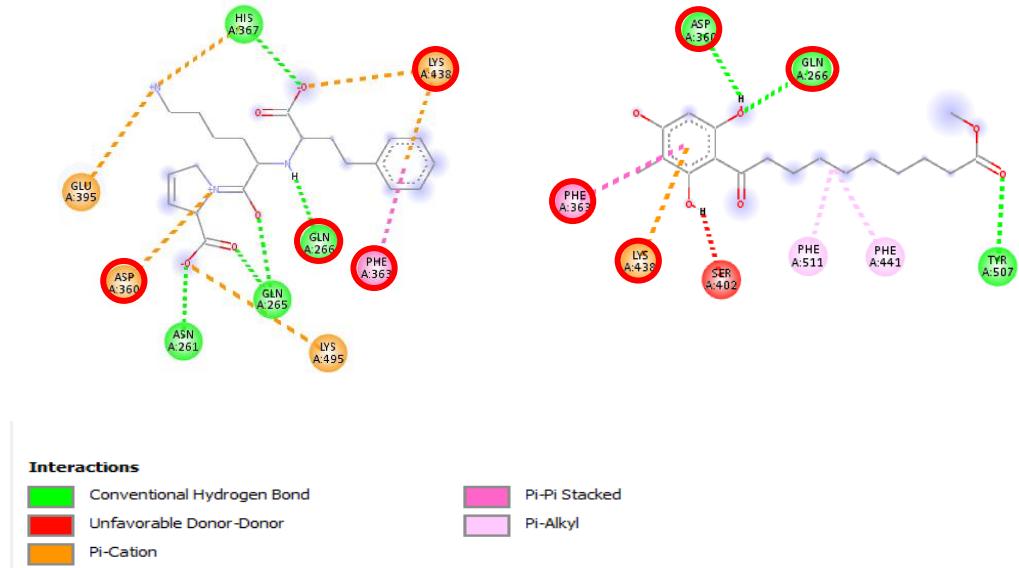
- a. Hasil Docking Molekuler Terhadap Reseptor *Angiotensin Coverting Enzyme* (ACE)

*angiotensin converting enzyme* (ACE) dengan kode pdb 1J36, merupakan enzim yang berfungsi untuk mengubah *angiotensin I* menjadi *angiotensin II* dan merupakan suatu *vasokonstriktor* yang memacu sekresi *aldosteron* (Endro, 2012).

Tabel 5.3 hasil interaksi residu asam amino reseptor *angiotensin converting enzyme* (ACE)

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-7,2	His367, <b>Gln266</b> , Gln265, Asn261	His367, <b>Lys438</b> , Glu395, <b>Gln266</b> , <b>Phe363</b> , <b>Asp360</b> , Gln265, Asn261, Lys495
Senyawa 4	-6,6	Asp360, <b>Gln266</b> , Tyr507	<b>Phe363</b> , <b>Lys438</b> , <b>Gln266</b> , <b>Asp360</b> , Ser402, Phe511, Phe441, Tyr507

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli



Gambar 5.5 Interaksi senyawa 4 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

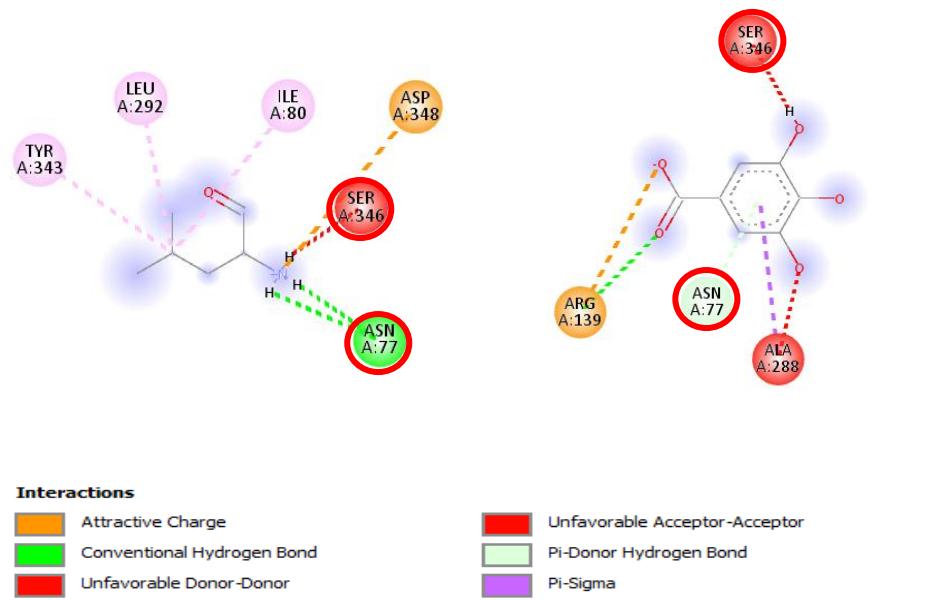
b. Hasil Docking Molekuler Terhadap Reseptor *Beta-1 Adrenergik*

*Beta-1 Adrenergik* dengan kode PDB 4GPO, merupakan reseptor yang bekerja dengan cara menghambat persyarafan simpatetik yang menuju organ jantung (Endro, 2012).

Tabel 5.4 Interaksi residu asam amino ligan dengan reseptor *beta-1 adrenergik*

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-3,7	Asn77	Tyr343, Leu292, Ile80, Asp348, <b>Ser346</b> , Asn77
Senyawa 9	-4,5	Arg139	<b>Ser346</b> , <b>Asn77</b> , Arg139, Ala288

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli



Gambar 5.6 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

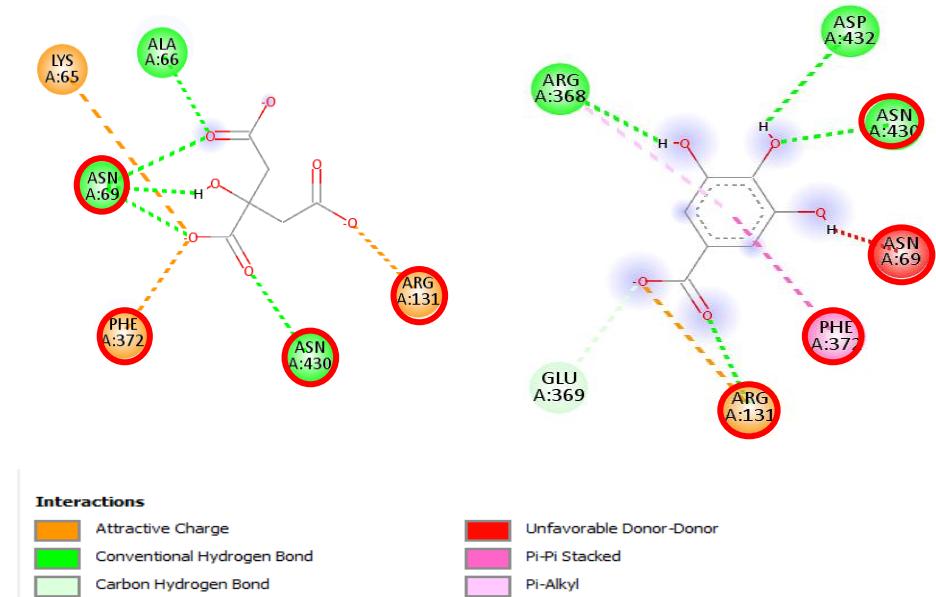
c. Hasil Docking Molekuler Terhadap Reseptor *Alfa-2 Adrenergik*

*Alfa 2 Adrenergik Receptor* dengan kode PDB 6KUX, merupakan reseptor yang aktivitasnya menyebabkan vasokonstriksi yang dapat meningkatkan retensi perifer, sehingga meningkatkan tekanan darah baik pada vena maupun arteri (Endro, 2012).

Tabel 5.5 Interaksi residu asam amino ligan dengan reseptor *Alfa-2 Adrenergik*

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-4,5	Ala66, Asn69, <b>Asn430</b>	<b>Lys65, Ala66, Asn69, Arg131, Asn430, Phe372</b>
Senyawa 9	-5,2	Arg368, Asp432, <b>Asn430</b>	<b>Arg131, Phe372, Asn430, Arg368, Asp432, Asn69, Glu369</b>

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli



Gambar 5.7 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

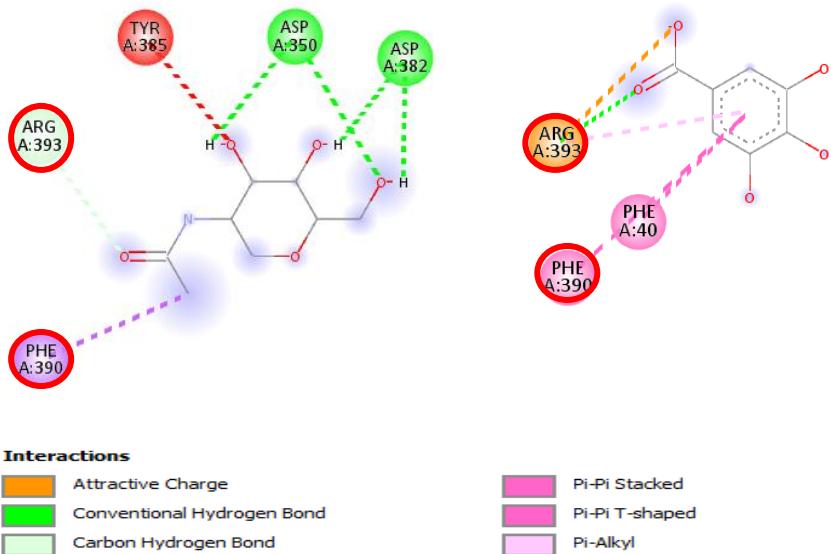
d. Hasil Docking Molekuler Terhadap Reseptor *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II)

*Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II) dengan kode PDB 6M0J, merupakan suatu enzim dari reseptor *Angiotensin 2 Receptor Blockers* (ARB) (Endro, 2012).

Tabel 5.6 Interaksi residu asam amino ligan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme II* (ACE II)

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-4,9	Asp350, Asp382	<b>Phe390, Arg393, Tyr385, Asp350, Asp382</b>
Senyawa 9	-5,3	Arg393	<b>Phe390, Arg393, Phe40</b>

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli



Gambar 5.8 Interaksi senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

#### 4. Hasil Prediksi Nilai Parameter Farmakokinetik Senyawa Daun Salam

(<http://www.swissadme.ch/>)

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan menggunakan *SwissADME* dengan memasukkan *SMILES* senyawa yang akan diuji. Parameter yang diamati yaitu radar bioavailabilitas, sifat fisikokimia, lipofilisitas dan farmakokinetik (ADME) (Rizky, 2020).

Tabel 5.7 hasil prediksi nilai parameter farmakokinetik senyawa daun salam

Ligan	Absorpsi		Distribusi	Metabolisme						Ekskresi
	GI Absorption	P-gp substrate	BBB permeant	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Bioavailability Score	Log Kp cm/s
Molekul 1	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55	-6,67
Molekul 2	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55	-4,38
Molekul 3	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55	-4,38
Molekul 4	High	No	No	No	No	No	No	No	0.55	-5,46
Molekul 5	High	No	Yes	Yes	No	No	No	No	0.55	-5,36
Molekul 6	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10,06
Molekul 7	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-8,32
Molekul 8	Low	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10,59
Molekul 9	High	No	No	No	No	No	No	No	0.56	-6,84
Molekul 10	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	0.55	-5,95
Lisinopril	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10.80
Paracetamol	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55	-6.90

Keterangan : Parameter absorpsi (GI absorption dan P-gp substrate), parameter distribusi (BBB permeant), parameter metabolisme (CYP1A2 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor dan Bioavailability Score), parameter ekskresi (Log Kp / permeabilitas kulit).

5. Hasil Prediksi *Lipinski Rules* Senyawa Daun Salam  
[\(http://www.swissadme.ch/\)](http://www.swissadme.ch/)

Parameter yang digunakan pada prediksi *Lipinski rules* yaitu berat molekul (130-725), HBD (0-6), HBA (2-20), log P (-2 sampai 6.5) (Chander *et al.*, 2017).

Tabel 5.8 Hasil prediksi *Lipinski rules* senyawa daun salam

Ligan	Formula	Bobot Molekul (g/mol)	H-Bond Acceptors	H-Bond donors	Log P	Kelarutan dalam air
Molekul 1	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	150.17	2	2	1.37	Sangat Larut
Molekul 2	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	293.36	3	2	3.53	Cukup larut
Molekul 3	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub>	296.36	3	2	3.53	Cukup larut
Molekul 4	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	338.40	6	3	2.73	Larut
Molekul 5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	238.28	4	3	1.87	Larut
Molekul 6	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	592.68	8	3	3.31	Cukup larut
Molekul 7	C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	606.71	8	2	4.05	Cukup larut
Molekul 8	C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	610.74	8	3	3.46	Larut
Molekul 9	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	170.12	5	4	0.21	Sangat larut
Molekul 10	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24	6	4	1.94	Larut
Lisinopril	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	405.49	7	4	2.20	Sangat Larut
Paracetamol	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151.16	2	2	1.21	Sangat Larut

## 6. Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Daun Salam

Parameter yang diamati pada prediksi toksisitas yaitu menggunakan parameter *Chammer Rules And Carcinogenicity (Genotox And Nongenotox) And Mutagenicity Rulebase by ISS* (Rizky, 2020).

Tabel 5.9 hasil prediksi toksisitas senyawa daun salam

Ligan	Parameter	
	<i>Chammer rules</i>	<i>Carcinogenicity (genotox and nongenotox) and mutagenicity rulebase</i>
Senyawa 1	<i>Low</i> (Class I)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 2	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 3	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 4	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 5	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 6	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 7	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 8	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 9	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>

		<i>carcinogenicity</i>
Senyawa 10	<b><i>High</i></b> <b><i>(Class III)</i></b>	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>

Keterangan : Cetak tebal merupakan senyawa yang masuk kelas III (memiliki toksisitas tinggi) dan bersifat karsinogenik

## B. Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan metode *docking molekular* antara reseptor obat hipertensi dengan senyawa kimia daun salam.

Metode *in silico* secara global memiliki manfaat untuk pengembangan teknik untuk menangkap, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis (Ekins *et al.*, 2007). Sedangkan *docking* merupakan interaksi penambataan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.*, 2010).

Metode docking dikatakan valid jika nilai RMSD  $\leq 2,5 \text{ \AA}$ . Jika RMSD yang diperoleh lebih besar dari  $2,5 \text{ \AA}$  maka metode yang digunakan tidak valid (Frengki *et al.*, 2013). RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligand dengan protein setelah didockingkan terhadap posisi ikatan native ligand yang sebenarnya (Nauli, 2014). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan nilai RMSD dari 4 reseptor tidak lebih dari  $2,5 \text{ \AA}$  yang berarti metode docking yang digunakan telah valid.

Energi gibbs atau *binding affinity* menunjukkan kekuatan ikatan antara ligan dengan makromolekul atau protein, semakin negatif nilai energi tersebut maka semakin besar nilai ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor pada makromolekul (Pradiana, 2019). Dari hasil docking yang telah dilakukan dapat diketahui untuk ligan pembanding dari reseptor *Angiotensin*

*Converting Enzyme* (ACE) dengan kode PDB 1J36 memiliki energi ikatan sebesar -7,2 kkal/mol, reseptor *Beta-1 Adrenergik* dengan kode PDB 4GPO memiliki energi ikatan sebesar -3,7 kkal/mol, reseptor *Alfa-2 Adrenergik* dengan kode PDB 6KUX memiliki energi ikatan sebesar -4,5 kkal/mol dan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II) dengan kode PDB 6M0J memiliki energi ikatan sebesar -4,9 kkal/mol. Berdasarkan hasil docking dari senyawa kimia daun salam yang tersaji dalam tabel 5.2 Jika dibandingkan dengan output dari ligand pembanding atau *native ligand* didapatkan hasil sebanyak 3 senyawa yang memiliki nilai energi ikatan lebih kecil dibanding ligand pembanding dari reseptor *Angiotensin Coverting Enzyme* (ACE), 10 senyawa memiliki nilai energi ikatan yang lebih kecil dibanding dengan ligand pembanding dari reseptor *Beta-1 Adrenergik*, *Alfa-2 Adrenergik*, dan *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II). Berdasarkan hasil penelitian diprediksi senyawa kimia daun salam memiliki aktivitas yang lebih potensial untuk reseptor dari hipertensi. Dari 10 senyawa yang memiliki energi paling kecil dibanding ligand pembanding dari reseptor *Angiotensin Coverting Enzyme* (ACE) yaitu senyawa 6, reseptor *Beta-1 Adrenergik* yaitu senyawa 6, reseptor *Alfa-2 Adrenergik* yaitu senyawa 6 dan senyawa 8 memiliki nilai energi yang sama, dan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II) yaitu senyawa 8.

Ligan uji dengan residu asam amino dan ikatan hidrogen yang mendekati ligan asli menunjukkan kemiripan jenis interaksi dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas (Aswad *et al.*, 2019). Hasil dari

visualisasi hasil docking yang telah dilakukan, diketahui ligan pembanding dari reseptor *Angiotensin Coverting Enzyme* (ACE), memiliki residu asam amino pada ikatan hidrogen berupa His367, Gln266, Gln265, Asn261 dan residu asam amino Lys438, Glu395, Phe363, Asp360, Lys495, kemudian dilakukan pencocokan residu asam amino terhadap senyawa kimia daun salam dan didapatkan senyawa 4 memiliki residu asam amino Phe363, Lys438, Gln266, Asp360 sama dengan residu asam amino ligan pembanding. Pada reseptor *Beta-1 Adrenergik* memiliki residu asam amino pada ikatan hidrogen Asn77 dan residu asam amino Tyr343, Leu292, Ile80, Asp348, Ser346, selanjutnya dilakukan pencocokan residu asam amino terhadap senyawa kimia daun salam dan didapatkan senyawa 9 memiliki residu asam amino Ser346, Asn77 yang sama dengan residu asam amino ligan pembanding. Pada reseptor *Alfa-2 Adrenergik* memiliki residu asam amino pada ikatan hidrogen Ala66, Asn69, Asn430 dan residu asam amino Lys65, Arg131, Phe372, kemudian dilakukan pencocokan residu asam terhadap senyawa kimia daun salam dan dihasilkan senyawa 9 memiliki residu asam amino Arg131, Phe372, Asn430 yang sama dengan ligan pembanding. Pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II) memiliki residu asam amino pada ikatan hidrogen Asp350, Asp382 dan residu asam amino Phe390, Arg393, Tyr385, selanjutnya dilakukan pencocokan terhadap senyawa kimia daun salam dan didapatkan senyawa 9 memiliki residu asam amino Phe390, Arg393 yang sama dengan ligan pembanding.

Berdasarkan hasil energi yang berikatan dan residu asam amino yang berikatan, salah satu senyawa kimia daun salam yaitu senyawa 9 memiliki aktivitas yang baik terhadap 3 reseptor yaitu *Beta-1 Adrenergik*, *Alfa-2 Adrenergik*, dan *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II). Senyawa 9 yaitu *3,4,5 trihidroksi asam benzoat* termasuk kedalam senyawa fenolik. Hal ini sejalan dengan jurnal penelitian yang dilakukan oleh Ismail (2018) bahwa senyawa fenolik terbukti memiliki beberapa potensi sehubungan dengan tindakan antihipertensi.

Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan untuk melihat bagaimana organisme mempengaruhi suatu obat. Parameter yang dilihat berupa ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) suatu obat yang dikonsumsi didalam tubuh dapat dilihat pada tabel 5.7 Dari hasil parameter absorpsi gastrointestinal (GI) senyawa kimia daun salam menunjukkan absropsi yang tinggi, namun ada satu senyawa yang memiliki GI *absorption* yang rendah yaitu senyawa 8. Penyerapan yang tinggi dari suatu obat didalam usus dapat diartikan bahwa obat tersebut memiliki absorpsi yang baik dan bisa didistribusikan keseluruh tubuh (Ulya, 2021).

Pada penelitian ini titik target obat didalam obat yang senyawa obat tersebut harus bisa melewati BBB (*Blood-Brain Barrier*) dan tetap dalam keadaan aktif (polar) sehingga dapat menuju target yang diinginkan. Pada parameter BBB *permeant* senyawa kimia daun salam 4 diantaranya yaitu *Hidroksikacivol*, *4-allil-1-hidroksi-2-(2' allil-4' - hidroksi-5' - metoksifenoksi) benzen*, *4-allil-2-hidroksi-2-(2' allil-4' -hidroksi-5' -*

*metoksifenoksi) benzen* dan *Anthuminone* dapat didistribusikan ke otak dan 6 senyawa yang lain yaitu *Pheophorbide-a*, *Metil hidropheophorbide-a*, *Pheophorbide-b*, *3,4,5- trihidroksi asam benzoat* dan *5,3',4'5' tetrahidroksi flavon* tidak dapat didistribusikan ke otak. Senyawa yang tidak dapat menembus BBB permeant dapat disebabkan karena berat molekul yang terlalu besar. Pada obat-obat berukuran besar ( $>500\text{Da}$ ), 100% dari obat yang diteliti tidak dapat menembus BBB permeant (Pardridge, 2005). Parameter *P-glikoprotein substrate* salah satu pengangkut obat yang menentukan penyerapan dan pengeluaran berbagai obat. Hasil penelitian menunjukkan senyawa kimia daun salam 7 diantaranya bersifat tidak nonsubstrat dan noninhibitor terhadap P-glikoprotein.

Inhibitor CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 merupakan bagian dari sitokrom P450 yaitu enzim yang mengkatalisis oksidasi berbagai macam obat eksogen dan karsinogen, senyawa endogen, hormon steroid dan amino neuroaktif (Niwa *et al.*, 2018). Sitokrom P450 adalah enzim detoksifikasi penting dalam tubuh, dan terutama ditemukan dihati. Bekerja dengan cara mengoksidasi senyawa organik asing, termasuk obat, dan memfasilitasi ekskresi senyawa tersebut (Suko, 2016). Berdasarkan tabel 5.7 Hasil prediksi senyawa kimia daun salam 6 senyawa tidak bersifat inhibitor CYP1A2 . Enzim CYP1A2 memiliki karakteristik senyawa-senyawa aromatis, poliaromatis, heterosiklis, planar dan amina. 8 senyawa tidak bersifat inhibitor CYP2C19 dan inhibitor CYP2C9. Hal itu bisa disebabkan karena senyawa uji memiliki ikatan hidrogen yang tidak sesuai dengan

enzim CYP2C19 dan CYP2C9 juga senyawa uji dapat terionisasi. Enzim CYP219 mempunyai karakteristik senyawa netral atau basa lemah dengan 2 atau 3 ikatan hidrogen, umumnya merupakan senyawa penghambat pompa proton. Enzim CYP2C9 memiliki karakteristik asam lemah dengan akseptor ikatan hidrogen. 7 senyawa tidak bersifat inhibitor CYP2D6 dan inhibitor CYP3A4. Enzim CYP2D6 merupakan enzim yang berperan sebagai katalis senyawa basa dengan atom nitrogen terprotonai 4-7. Enzim CYP3A4 yaitu enzim yang sering terlibat dalam proses metabolisme obat dan merupakan mekanisme penting dalam farmakokinetik obat. Sehingga dapat diartikan bahwa senyawa kimia daun salam dapat dimetabolisme cukup baik oleh enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4.

Senyawa dapat dikatakan mempunyai permeabilitas kulit yang relatif rendah bila mempunyai nilai  $\text{Log Kp} > -2,5 \text{ cm/s}$  (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan tabel 5.7 dapat dilihat bahwa nilai  $\text{Log Kp}$  dari senyawa kimia daun salam menunjukkan nilai  $> -2,5$ . Sehingga dapat diartikan bahwa semua senyawa tersebut mempunyai permeabilitas yang baik.

Prediksi sifat kemiripan obat suatu senyawa dapat dilihat berdasarkan aturan *Lipinski* dan melihat kendala yang terlihat pada sifat *drug-likeness* (Ali *et al.*, 2017). Senyawa kimia daun salam yang terlihat pada tabel 5.8 Memenuhi aturan *Lipinski*. *Bioavailability score* merupakan formulasi secara komputasi untuk melihat permeabilitas pada sel *Caco-2* dalam probabilitas suatu senyawa yang dapat diserap secara baik dalam tubuh manusia jika memiliki nilai 0,55 dan tidak dapat diserap dengan baik oleh tubuh jika

bernilai 0,17 (Ulya, 2021). Berdasarkan nilai *bioavailability score* dari senyawa kimia daun salam didapatkan hasil nilai 0,55. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kimia daun salam dapat diserap baik oleh tubuh manusia secara baik pada sel Caco-2.

Chander *et al* (2017) menyatakan bahwa 95% obat yang telah disetujui secara klinis mempunyai range sifat fisikokimia sebagai berikut yaitu berat molekul (130-725), HBD (0-6), HBA (2-20), log P (-2 sampai 6.5). Berdasarkan hasil prediksi yang telah dilakukan dapat dilihat pada tabel 5.8 senyawa kimia daun salam memenuhi syarat aturan *Lipinski* yang artinya bahwa senyawa tersebut baik untuk dijadikan obat oral.

Parameter yang digunakan untuk uji toksisitas ini yaitu *Chammer rules* dan *Benigni/Bossa rulebase (mutagenicity and carcinogenicity)* (Rizky, 2020). Menurut parameter *chammer rules* kelas I atau *low class* yaitu toksisitas rendah, kelas II atau *Intermediate class* yaitu toksisitas sedang dan kelas III atau *high class* yaitu toksisitas tinggi. Berdasarkan tabel 5.9 Dari 10 senyawa, 4 senyawa masuk kelas I (*low class*) diantaranya yaitu *Hidroksikacivil, anthuminoate, anthuminone dan 3,4,5 trihidroksi asam benzoat*, sedangkan 6 senyawa masuk kelas III (*high class*) diantaranya yaitu *4-allil-1-hidroksi-2-(2' allil-4' - hidroksi-5' -metoksifenoksi) benzen, 4-allil-2-hidroksi-2-(2' allil-4' -hidroksi-5' - metoksifenoksi) benzen, Pheophorbide-a, Metil hidropheophorbide-a, Pheophorbide-b* dan *5,3',4'5' tetrahidroksi flavon* menurut parameter *Chammer rules*. Semua senyawa kimia daun salam bersifat non mutagenic, namun untuk uji karsinogenik

terdapat 6 senyawa kimia yang diperkirakan bersifat sebagai agen karsinogenik yaitu *Hidroksikacivil*, *4-allil-1-hidroksi-2-(2'-allil-4'-hidroksi-5'-metoksifenoksi) benzen*, *4-allil-2-hidroksi-2-(2'-allil-4'-hidroksi-5'-metoksifenoksi) benzen*, *Pheophorbide-a*, *Metil hidropheophorbide-a*, dan *Pheophorbide-b*. Uji mutagenik merupakan uji skrining primer yang dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya senyawa yang bersifat mutagen sedangkan karsinogenik merupakan salah satu zat kontributor dalam memicu pertumbuhan kanker (Husain *et al.*, 2015). Secara keseluruhan senyawa kimia daun salam dinyatakan memenuhi parameter pengujian toksisitas. Senyawa yang diprediksi masuk kelas III dan karsinogenik diperlukan perbaikan struktur lebih lanjut untuk menghilangkan sifat karsinogenik dan menurunkan kelas toksisitas dari senyawa-senyawa tersebut jika akan dikembangkan menjadi senyawa obat.

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Dari hasil uji *in silico* dapat diprediksi bahwa daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan senyawa identitas *3,4,5-trihidroksi asam benzoat* memiliki aktivitas interaksi ikatan yang lebih stabil dengan reseptor *Alfa-2 adrenergik* yang memiliki nilai energi ikatan -5,2 kkal/mol dan juga memiliki ikatan hidrogen dan residu asam amino yang sama.
2. Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik yang telah dilakukan didapatkan bahwa senyawa kimia daun salam memiliki nilai farmakokinetik (ADME) yang baik dan juga memenuhi aturan dari *Lipinski rules offive*.
3. Dari hasil prediksi tokisitas yang telah dilakukan didapatkan bahwa 4 senyawa kimia daun salam memiliki nilai toksisitas yang relatif rendah yaitu pada senyawa *Hidroksikacivol*, *Anthuminoate*, *Anthuminone* dan *3,4,5 trihidroksi asam benzoat*.

#### **B. Saran**

Perlu dilanjutkan untuk pengujian *in vivo* dan *in vitro* untuk senyawa kimia daun salam yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi untuk mengetahui lebih dalam bagaimana aktivitasnya. Kemudian perlu dilanjutkan perbaikan struktur terhadap senyawa yang memiliki nilai toksisitas yang tinggi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, I. W., Rahmawati, L. D., & Wardhana, T. H. (2018). *Demographic Profile, Clinical and Analysis of Osteoarthritis Patients in Surabaya*. Biomolecular and Health Science Jurnal,
- Ali, A., Badawy, E. M., Shah, R., Rehman, W., Kilany, E. Y., Ashry, E. H. S. E and Tahir, N. 2017. *Synthesis, characterization and in silico ADMET screening of monoand di- carbmethoxylated 6,6'- methylenebis(2-cyclohexyl-4-methylphenol) and their hydrazides and hydrazones*. Der Chemica Sinica. 8(4): 446-460.
- Alif, A.Z., 2013. *Pengaruh Paracetamol Dosis Analgesik Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan*. Jurnal Media Medika Muda.
- Alvita L.M., dkk. 2020. *Pengobatan Hipertensi Dengan Memperbaiki Pola Hidup Dalam Upaya Pencegahan Meningkatnya Tekanan Darah*. Jurnal Of Saince, Thecnology, And Entrepreneurship. Vol:2 No:2.
- Andriani Aida dan Reny Chadir. 2016. *Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Salam (Syzygium polyanthum) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat*. Jurnal Ipteks Terapan 10(2) 112-119, ISSN 1979-9292.
- Arifin, S. N., Pratiwi, D., & Setiawan, A. A. (2017). Studi in silico Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Kacang Panjang (*Vigna sinensis*L.) Sebagai Penumbuh Rambut Dengan Reseptor Androgen. *Jurnal Farmagazine*, 4(2), 31–37.
- Aswad, M., Lisa, C., Nursamsiar., Besse, H. 2019. *Studi Penambatan Molekular Senyawa-Senyawa Bioaktif dari Kulit Akar Murbei (Morus sp.) terhadap Reseptor TNF- $\alpha$* . Majalah Farmasi dan Farmakologi. Vol 23(3):85-100.
- Aziz, H. A. (2020). *Studi In Silico Aktivitas Penghambatan Senyawa Turunan Kuersetin Terhadap Protease HIV-1*. Universitas Nasional.
- Azlini Ismail dan Wan Amir N.W.A., 2019, *Syzygium polyanthum (Wight) Walp: Fitomedicine Potensial*. Jurnal Multifaset di bidang Produk Alami dan Farmakognosi. Pharmacogn J. 2019; 11(2): 429-438.
- Bare, Y., Maulidi, A., Sari, D.R.T., Tiring, S.S.N.D. 2019. Studi in silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK). Jurnal Jejaring Matematika dan Sains. 1(2).
- BPOM RI. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonkl nik Secara In Vivo*. Jakarta: Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

- Brunton, L.L., Bruce A. Chabner, dan Björn C. Knollmann. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Twelfth edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Cartika H. 2016. *Modul Cetak Bahan Ajar Farmasi Kimia Farmasi*. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan.
- Chagas, C.M., Moss, S. dan Alisaraiae, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 549: 133–149.
- Chander S, Tang C-R, Al-Maqtari HM, Jamalis J,Penta A, Ben Hadda T, Sirat HM, Zheng Y-T, Sankaranarayanan M. 2017. *Synthesis and study of antiHIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives*. Bioorganic Chemistry. 72: 74-9.
- D. Sustrani, Lanny.2004. *Preview\_ Hipertens*, 2004th ed. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Daina, A., Michelin, O., dan Zoete, V. 2017. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. Volume 7.
- Dewa A.P.U., dkk. 2021. Aktivitas Kuersetin sebagai Antihipertensi secara in silico. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, Vol:7 No.1 Hal: 71-76.
- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar B., Maulana, F., Silalahi, N.T. 2019. Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 6(3): 244
- Ekins, S., Mestres, J., and Testa, B., 2007. *In silico Pharmacology For Drug Discovery: Methods For Virtual Ligand Screening And Profiling*. British Journal of Pharmacology, 152, 9–20.
- Endro, A. N., 2012, *Farmakologi, Obat-obat penting dalam pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Faqih, K., Yahmin., Suharti. 2019. *Skrining Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya Menggunakan Molecular Docking*. *Jurnal Kimia dan Terapannya*. 3(1): 38.
- Ferwadi, S., Rahmat, G., Winni, A. 2017. Studi docking molekuler senyawa asam sinamat da derivateanya sebagai inhibitor protein 1j4x pada sel kanker serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2): 84-90.
- Fitra G.N. 2021. *Karakteristik Dan Perilaku Mencari Pengobatan (Health Seeking Behavior) Pada Penderita Hipertensi*. *Jurnal Medika Hutama*. Vol 02 No 02.

- Fitriah, Aida. 2017. Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukum (*Artocarpus altilis*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) Secara *In Silico* Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara [Skripsi]. Malang: Program Sarjana UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Frengki, Saura, E.R., Rinidar. 2013. Studi interaksi kurkumin-artemisin dan turunannya terhadap reseptor *sarcoendoplasma reticulum* Ca $^{2+}$  secara *in silico*. *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(2): 138-141.
- G.Syahputra ,L.Ambarsari, T.Sumaryada. 2014. *Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksgenase*. *Jurnal Biofisika* 10(1): 55-67.
- Girija CR, Karunakar P, Poojari CS, Begum NS, Syed AA. 2010. *Molecular docking studies of curcumin derivative with multiple protein targets for procarcinogen activating enzyme inhibition*. *J Proteomics Bioinform*. 3(6): 200-203.
- Gusti, N., Made, A., & Farmasi, P. (2018). Kajian Penggunaan Obat Tradisional Sebagai Komplementer Dalam Pengobatan Hipertensi Di Universitas Surabaya. *CALYPTRA*, 7(1), 806–823.
- Har, L.W., Ismail, I.S., (2012), Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoids of *Syzygium polyanthum* Wight Walp Leaves, *Int.J.Med.Arom. Plants Sci*,2, (2),219-228.
- Har, L.W., Shaari, K., Boon, L.H., Kamarulzaman, F.A., Ismail, I.S., (2012), Two New Phloroglucinol Derivatives and Five Photosensitizing Pheophorbides from *Syzygium polyanthum* Leaves (Salam), *Natural Product Communication*, 7, (8), 1033-1036.
- Hariawan, Hamdan, and Cut Mutia Tatisina. 2020. “Pelaksanaan Pemberdayaan Keluarga Dan Senam Hipertensi Sebagai Upaya Manajemen Diri Penderita Hipertensi.” *Jurnal Pengabdian Masyarakat Sasambo* 1(2): 75.
- Illing, I., W. Safitri, dan Erfiana. 2017. *Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen*. Jurnal Dinamika Vol. 08.
- JNC VII. 2003. *The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension*, 42: 1206-52.
- Jumriani Ansar. 2019. *Determinan Kejadian Hipertensi Pada Pengunjung Posbindu di Wilayah Kerja Puskesmas Ballaparang Kota Makassar*. Jurnal Nasional Ilmu Kesehatan(JNIK) Volume 1. Edisi 3.
- Kadek S, Ida Bagus G D, I Ketut Muksin. 2017. *Uji Fitokimia Dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet (Syzygium Cumini) Terhadap Pertumbuhan*

- Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus Atcc.* Jurnal Simbiosis V (2 ): 47 – 51.
- Kato, E., Nakagomi, R., Maria, D.P.T, Puteri, G., Kawabata, J., (2012), *Identification of hydroxychavicol and its dimers, the lipase inhibitors contained in the Indonesian spice, Eugenia polyantha*, *Journal of Food Chemistry*, 136,1239–1242.
- Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*: Riskesdas 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
- Kementerian Kesehatan, Pemeritahan RI .2016. *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*, Volume I, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Lewis, Dirksen, Heitkemper, & Bucher.(2014). *Medical surgical nursing assessment and management of clinical problems* (9thedition).St. Louis :Mosby.
- Mayo Clinic. (2018). High Blood Pressure. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20373410>. Diakses pada tanggal 25 desember 2021.
- Muhadi. 2016. JNC 8: *Evidence-based Guidline Penanganan Pasien Hipertensi Dewasa*. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Vol. 43, No. 1, pp. 56-57
- Mujahid, R., Wahyono, S., Priyambodo, W. J., & Subositi, D. (2019). Studi etnomedicine pengobatan luka terbuka dan sakit kulit pada beberapa etnis di Provinsi Kalimantan Timur. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 27.
- Mutia,D.H., 2015. *Pemisahan Dan Identifikasi Antioksidan Dan Inhibitor A-Glukosidasedari Daun Salam*. Tesis, Institut Teknologi sepuluh Nopember, Surabaya.
- Nauli,T. 2014. *Penentuan Sisi Aktif Selulase Aspergillus Niger Dengan Docking Ligand*. JKTI, 16.
- Pires DEV, Blundell TL, and Ascher DB. 2015. *pkCSM predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures*. Journal of Medicinal Chemistry. 58: 4066-72
- Putra, I. A. dan M. Masri. 2015. *Artikel Penelitian Uji Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang Salam {Syzgium polyanthum Walp}* terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* secara *Invitro*, 4.

- Rastini, M.B.O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., Laksmiani, N. P. L. 2019. *Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico*. Jurnal Kimia. 13(2): 182.
- Rizky Resvita R. Bahi, Rina Herowati, Nuraini Harmastuti. 2020. *Studi Biokemoinformatica Kandungan Kimia Daun Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees) Sebagai Antihiperglikemia Serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas*. PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia. Vol.17 No. 02 Desember 2020:466-477.
- Ruswanto, Mardhiah , Richa Mardianingruma dan Korry Novitriani. 2015. *Sintesis Dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-(Pyridin-4-Yl) Carbonyl]Benzohydrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis*. Jurnal Chimica et Natura Acta Vol.3 No.2.
- Shufiyah Nurul A. ,Ruslan E., dan Ira Widjiastuti, (2016), *Konsentrasi Efektif Ekstrak Daun Salam (Syzygium polyanthum Wight) terhadap Hambatan Biofilm Enterococcus faecalis*, Conservative Dentistry Journal Vol.6 No.2.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal 1: Edisi kedua*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sudarmi, Darmayasa, dan Muksin. 2017. *Uji Fitokimia Dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet (Syzygium Cumini) Terhadap Pertumbuhan Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus Atcc*. Journal Simbiosis . Vol:2.
- Sudarsono, dkk. (2002). *Dalam Tumbuhan obat II*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Sekip Utara
- Suharna, S. 2012. Studi *In Silico* Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase [Skripsi]. Makassar: Program Sarjana UIN Alauddin.
- Suhud, F. 2015. Uji Aktivitas In-silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferatif. Jurnal Farmasi Indonesia. 7(4): 243-244.
- Suko H. 2016. *Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoi-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. Vol.14 No.2
- Tasya P.A.U dan Dyah W.S. 2017. Uji Efektivitas Daun Salam (*Szygium polyantha*) sebagai Antihipertensi pada Tikus Galur Wistar. Majority Volume 6 Nomor 1 Februari 2017.
- Towaha, J. (2014). Kandungan Senyawa Polifenol Pada Biji Kakao Dan Kontribusinya Terhadap Kesehatan. Jurnal Sirinov, Vol. 2 (No 1)

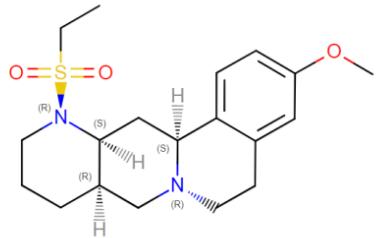
- Triyanto, Endang. 2014. Pelayanan Keperawatan bagi Penderita Hipertensi Secara Terpadu. Yogyakarta : Graha Ilmu
- Ulya Putri Ningsih, Riryn Novianty. 2021. *Studi In Silico Senyawa Arecoline (Areca Cathecu L.) Sebagai Kandidat Obat Antidepresan*. Jurnal Repository of Riau.
- Wells, B., DiPiro, J., Schwinghammer, T., Matzke, G., Yee, G., Posey, L.M., Talbert, R.L., 2008, *Pharmacotherapy Handbook*, 7th Ed., McGraw Hill Professional, New York
- Wells,B.G., DiPiro,J.T., Schwinghammer,T.L., DiPiro,C.V., 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edition, McGraw-Hill Education
- WHO. 2013. *Organization WH. A global brief on Hypertension: silent killer, global public health crises (World Health Day 2013)*. Geneva: WHO. 2013.
- WHO. 2018. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000- 2016*. Geneva: World Health Organization.

## LAMPIRAN – LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar Struktur 2D dan 3D dari Reseptor

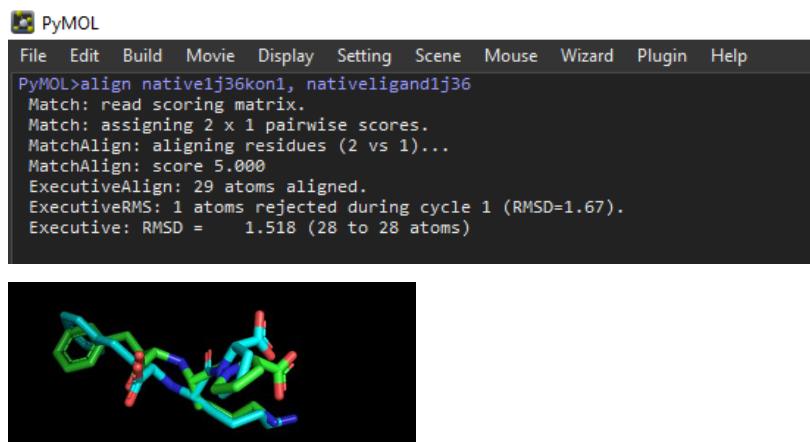
Reseptor	2D	3D
<i>Angiotensin converting enzyme (ACE)</i>		
<i>Beta-1 adrenergik</i>		
<i>Alfa-2 adrenergik</i>		

*Angiotensin  
converting  
enzyme II  
(ACE II)*

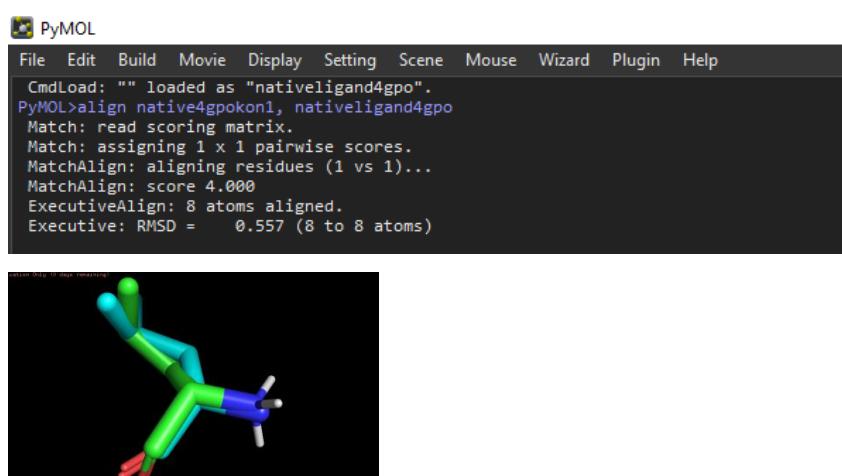


## Lampiran 2. RMSD dari Ligand Asli untuk Penentuan Metode Docking

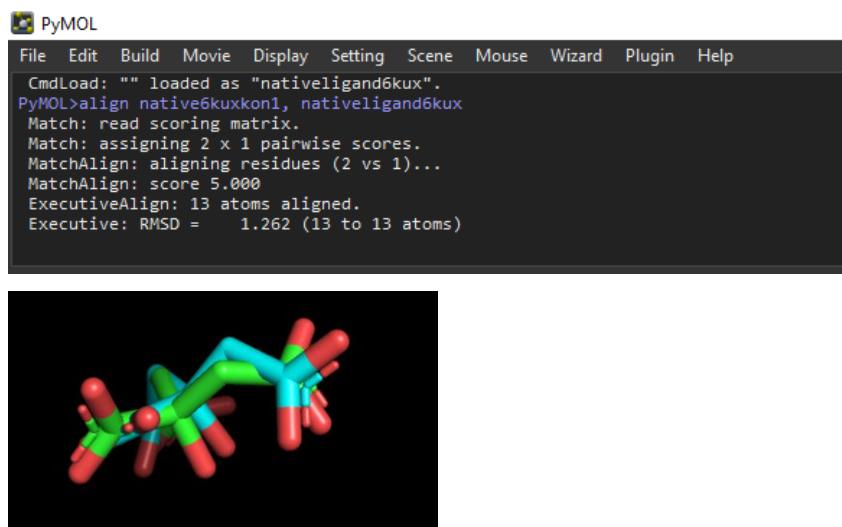
### 1. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)



### 2. Beta-1 adrenergik



### 3. Alfa-2 adrenergik



#### 4. Angiotensin Converting Enzyme II (ACE II)



Lampiran 3. Tabel Rata-Rata (Replikasi 3x) Hasil Docking Antara Ligan Uji Dengan Reseptor

Ligan	$\Delta G_{\text{binding}}$ (kkal/mol)				SD
	1J36	4GPO	6KUX	6M0J	
Native ligan	-7,2	-3,7	-4,5	-4,9	1,3
Senyawa 1	-6,3	-4,9	-5,4	-5,4	0,5
Senyawa 2	-6,8	-5,0	-5,5	-5,5	0,6
Senyawa 3	-6,4	-5,4	-5,5	-5,3	0,5
Senyawa 4	-6,6	-5,1	-5,3	-5,1	0,6
Senyawa 5	-6,7	-5,1	-5,5	-5,7	0,6
Senyawa 6	-8,7	-7,5	-6,9	-7,6	0,7
Senyawa 7	-8,0	-7,0	-6,6	-7,2	0,5
Senyawa 8	-8,5	-7,2	-6,9	-7,7	0,6
Senyawa 9	-6,0	-4,5	-5,2	-5,3	0,5
Senyawa 10	-8,2	-6,4	-6,7	-7,1	0,7
Lisinopril	-6,9	-5,8	-5,1	-5,8	0,6
Paracetamol	-5,5	-4,8	-4,9	-4,7	0,3

Lampiran 4. Tabel Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino

1. Interaksi residu asam amino reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-7,2	His367, <b>Gln266</b> , Gln265, Asn261	His367, <b>Lys438</b> , Glu395, <b>Gln266</b> , <b>Phe363</b> , <b>Asp360</b> , Gln265, Asn261, Lys495
Senyawa 4	-6,6	Asp360, <b>Gln266</b> , Tyr507	<b>Phe363</b> , <b>Lys438</b> , <b>Gln266</b> , <b>Asp360</b> , Ser402, Phe511, Phe441, Tyr507

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli

2. Interaksi residu asam amino reseptor *Beta-1 Adrenergik*

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-3,7	Asn77	Tyr343, Leu292, Ile80, Asp348, <b>Ser346</b> , <b>Asn77</b>
Senyawa 9	-4,5	Arg139	<b>Ser346</b> , <b>Asn77</b> , Arg139, Ala288

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli

3. Interaksi residu asam amino reseptor *Alfa-2 Adrenegik*

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-4,5	Ala66, Asn69, <b>Asn430</b>	Lys65, Ala66, <b>Asn69</b> , <b>Arg131</b> , <b>Asn430</b> , <b>Phe372</b>
Senyawa 9	-5,2	Arg368, Asp432, <b>Asn430</b>	<b>Arg131</b> , <b>Phe372</b> , <b>Asn430</b> , Arg368, Asp432, <b>Asn69</b> , Glu369

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli

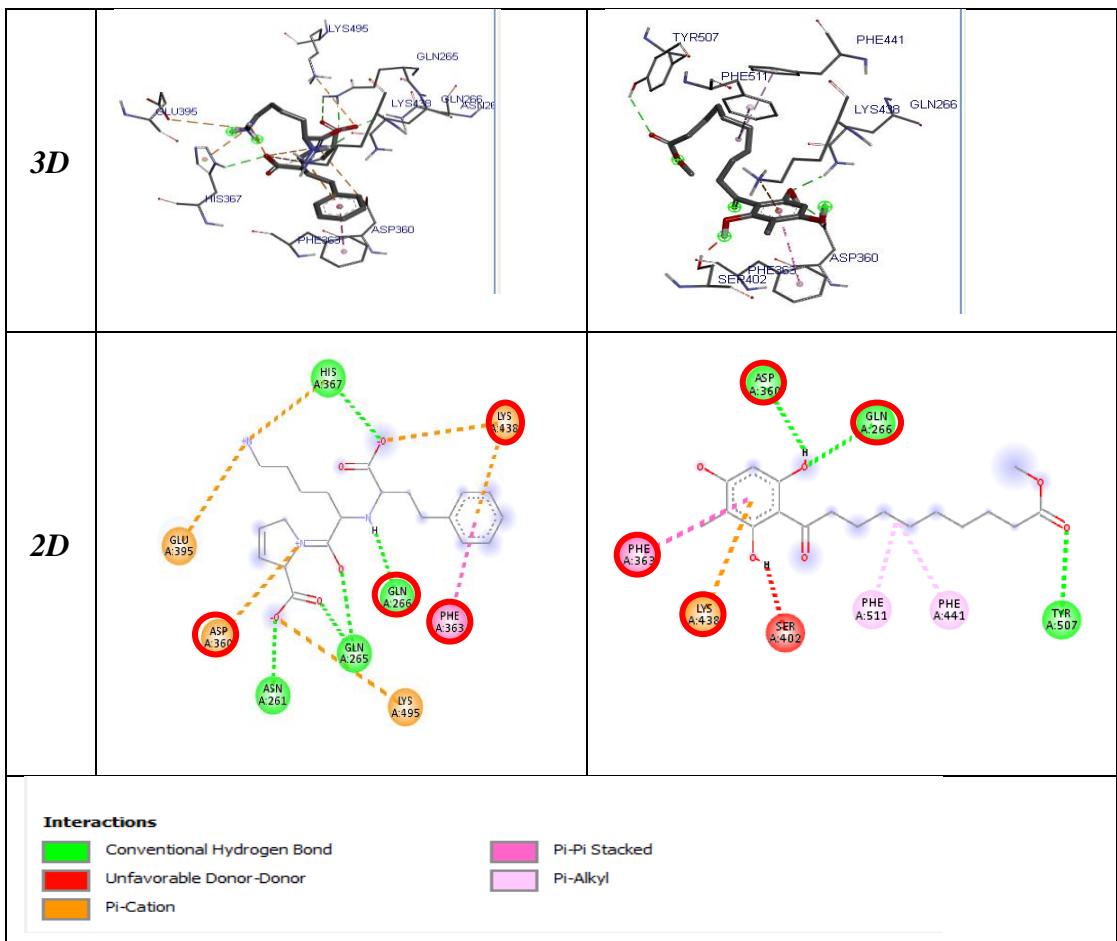
4. Interaksi residu asam amino reseptor *Angiotensin Converting Enzyme II* (ACE II)

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ (kkal/mol)	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino
Ligan asli	-4,9	Asp350, Asp382	<b>Phe390, Arg393, Tyr385, Asp350, Asp382</b>
Senyawa 9	-5,3	Arg393	<b>Phe390, Arg393, Phe40</b>

Keterangan : Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksi dengan residu asam amino ligan asli

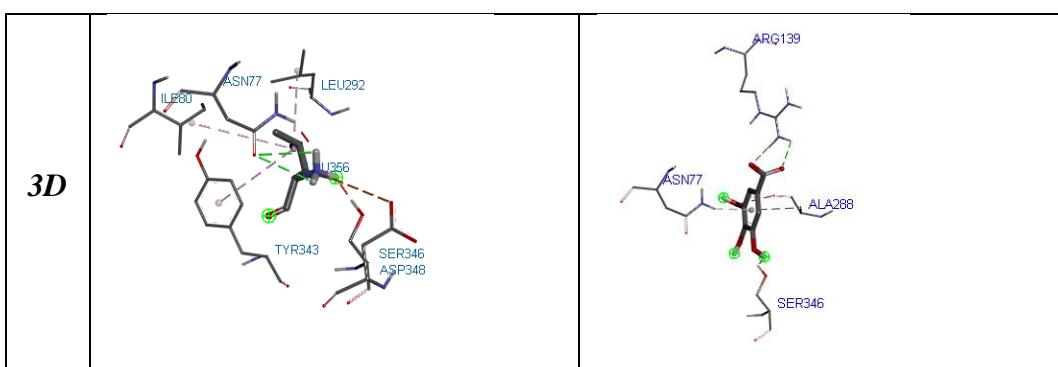
Lampiran 5. Hasil Discovery Studio 2D dan 3D Senyawa Yang Memiliki Aktivitas Terbaik

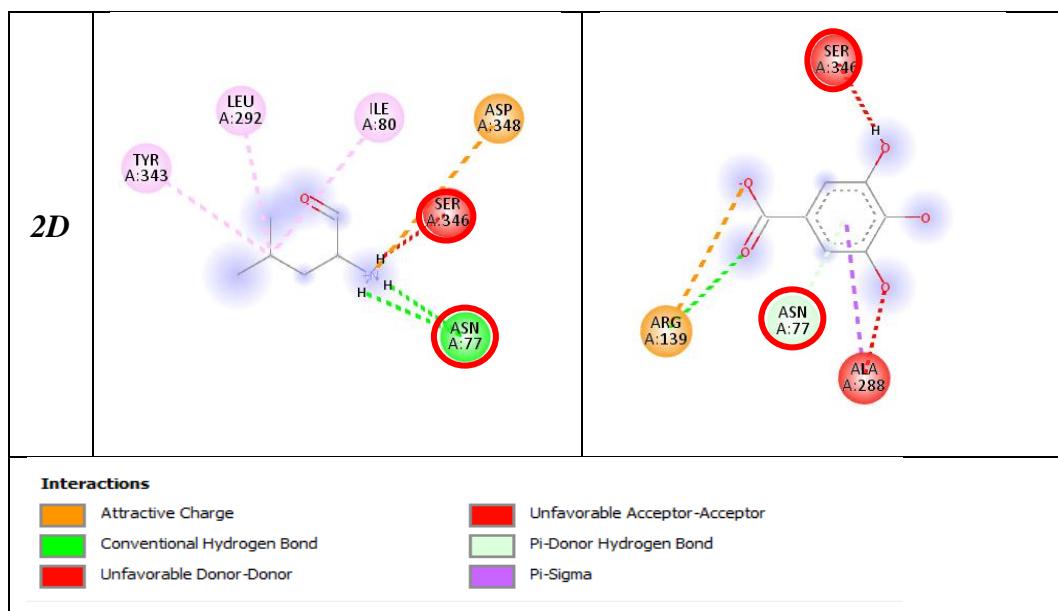
1. Angiotensin converting enzyme (ACE) dengan senyawa 4



Keterangan : Interaksi residu asam amino senyawa 4 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

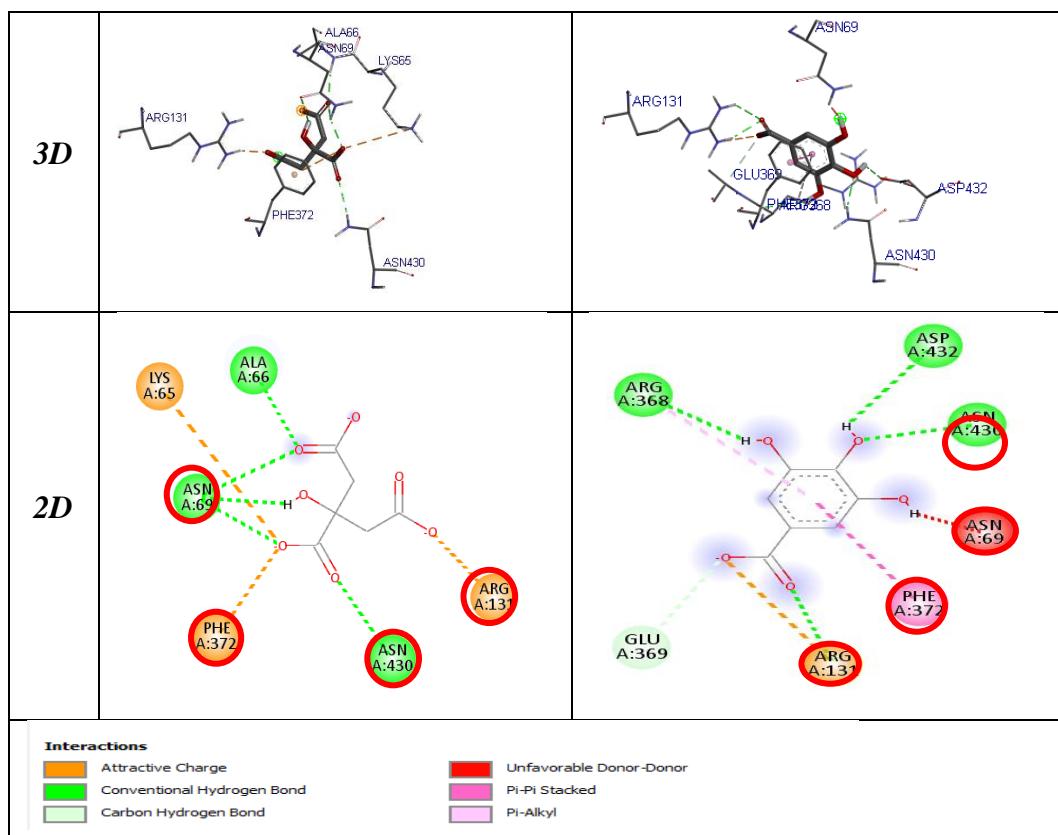
2. Beta-1 adrenergik dengan senyawa 9





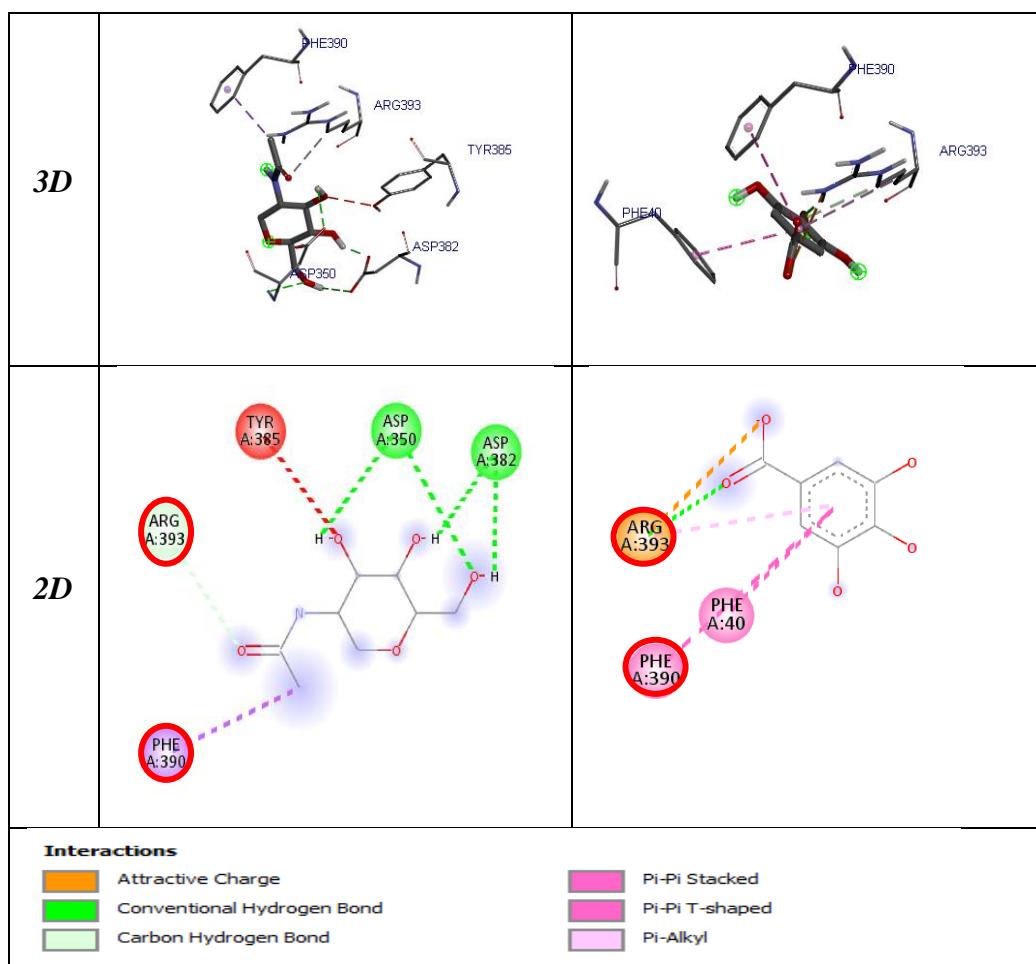
Keterangan : Interaksi residu asam amino senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

### 3. Alfa-2 adrenergik dengan senyawa 9



Keterangan : Interaksi residu asam amino senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

4. Angiotensin converting enzyme II (ACE II) dengan senyawa 9



Keterangan : Interaksi residu asam amino senyawa 9 (kanan) dibandingkan dengan ligan asli (kiri)

Lampiran 6. Tabel Hasil Prediksi Farmakokinetik Dari Senyawa Kimia Daun Salam

Ligan	Absorpsi		Distribusi	Metabolisme						Ekskresi
	GI Absorption	P-gp substrate	BBB permeant	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Bioavailability Score	Log K <sub>p</sub> cm/s
Molekul 1	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55	-6,67
Molekul 2	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55	-4,38
Molekul 3	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	0.55	-4,38
Molekul 4	High	No	No	No	No	No	No	No	0.55	-5,46
Molekul 5	High	No	Yes	Yes	No	No	No	No	0.55	-5,36
Molekul 6	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10,06
Molekul 7	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-8,32
Molekul 8	Low	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10.59
Molekul 9	High	No	No	No	No	No	No	No	0.56	-6,84
Molekul 10	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	0.55	-5,95
Lisinopril	High	Yes	No	No	No	No	No	No	0.55	-10.80
Paracetamol	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55	-6.90

Keterangan : Parameter absorpsi (GI absorption dan P-gp substrate), parameter distribusi (BBB permeant), parameter metabolisme (CYP1A2 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor dan Bioavailability Score), parameter ekskresi (Log K<sub>p</sub> / permeabilitas kulit).

Lampiran 7. Tabel Hasil Prediksi *Lipinski Rules Of Five*

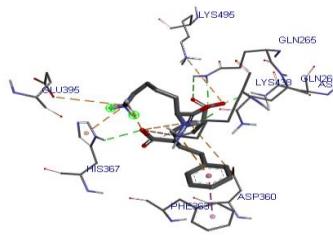
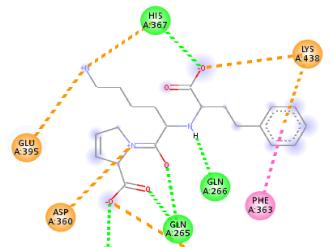
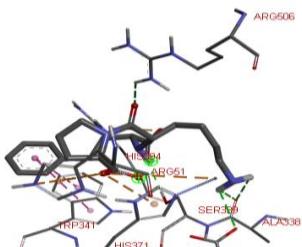
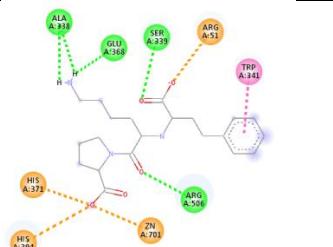
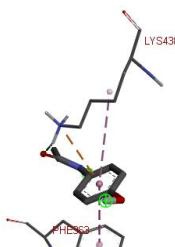
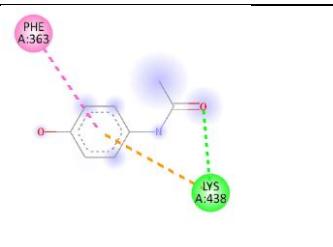
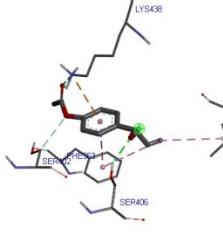
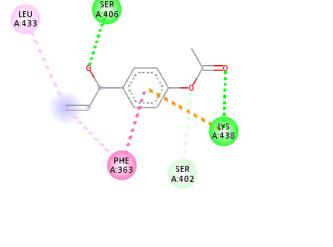
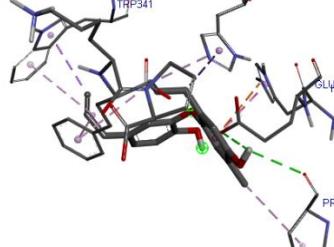
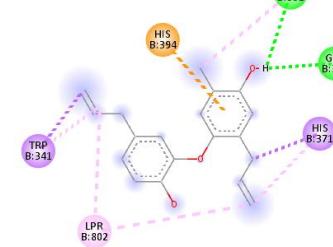
<b>Ligan</b>	<b>Formula</b>	<b>Bobot Molekul (g/mol)</b>	<b>H-Bond Acceptors</b>	<b>H-Bond donors</b>	<b>Log P</b>	<b>Kelarutan dalam air</b>
Molekul 1	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	150.17	2	2	1.37	Sangat Larut
Molekul 2	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	293.36	3	2	3.53	Cukup larut
Molekul 3	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub>	296.36	3	2	3.53	Cukup larut
Molekul 4	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	338.40	6	3	2.73	Larut
Molekul 5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	238.28	4	3	1.87	Larut
Molekul 6	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	592.68	8	3	3.31	Cukup larut
Molekul 7	C <sub>37</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	606.71	8	2	4.05	Cukup larut
Molekul 8	C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	610.74	8	3	3.46	Larut
Molekul 9	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	170.12	5	4	0.21	Sangat larut
Molekul 10	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24	6	4	1.94	Larut
Lisinopril	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	405.49	7	4	2.20	Sangat Larut
Paracetamol	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151.16	2	2	1.21	Sangat Larut

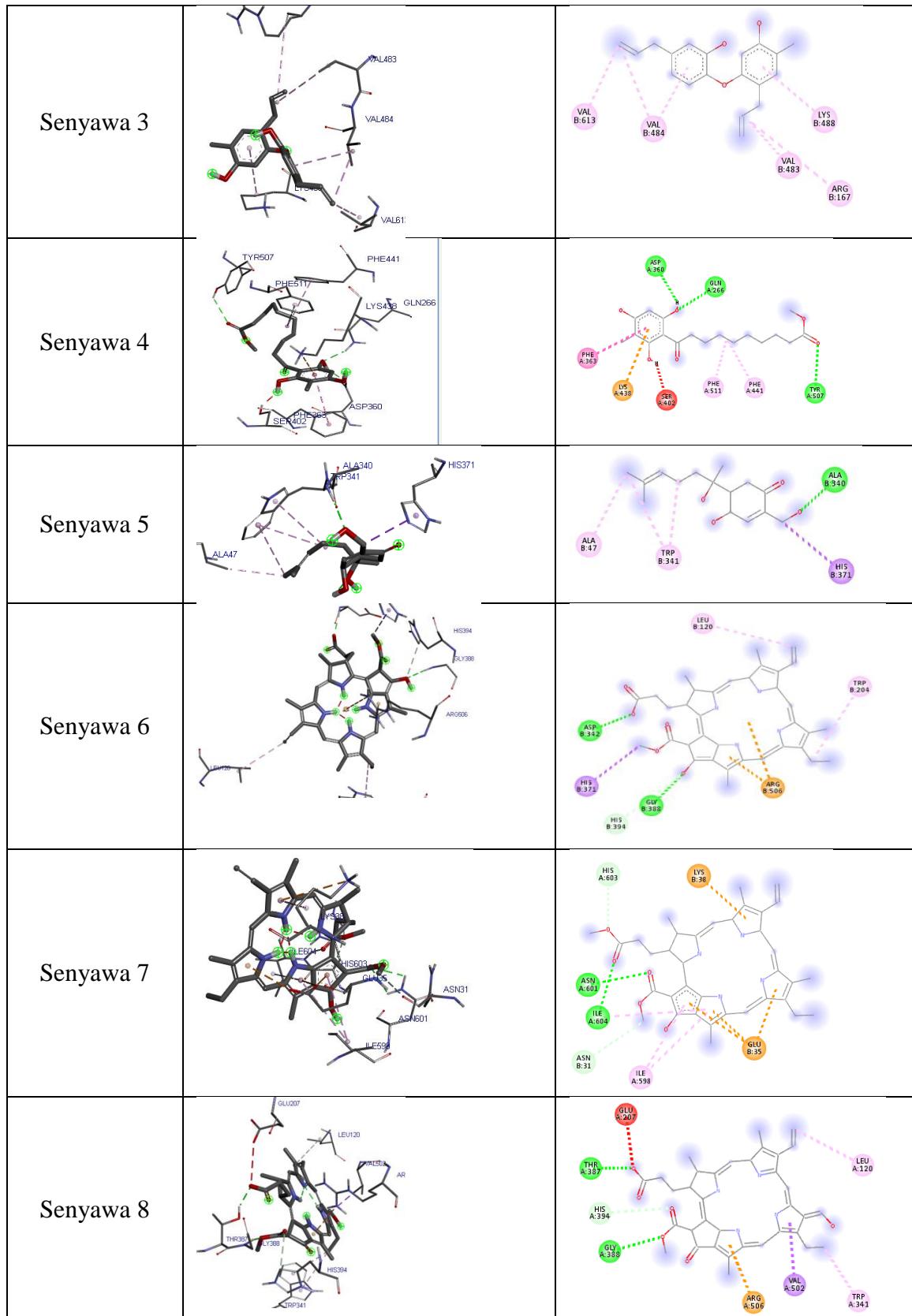
Lampiran 8. Tabel Hasil Prediksi Toksisitas Dari Senyawa Kimia Daun Salam

Ligan	Parameter	
	<i>Chammer rules</i>	<i>Carcinogenicity (genotox and nongenotox) and mutagenicity rulebase</i>
Senyawa 1	<i>Low</i> (Class I)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 2	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 3	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 4	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 5	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 6	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 7	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 8	<i>High</i> (Class III)	<i>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 9	<i>Low</i> (Class I)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>
Senyawa 10	<i>High</i> (Class III)	<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i> <i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>

Lampiran 9. Hasil Discovery Studio 2D dan 3D Senyawa Uji Dengan Reseptor

1. Visualisasi Discovery Studio 2D dan 3D Ligan dengan Reseptor ACE

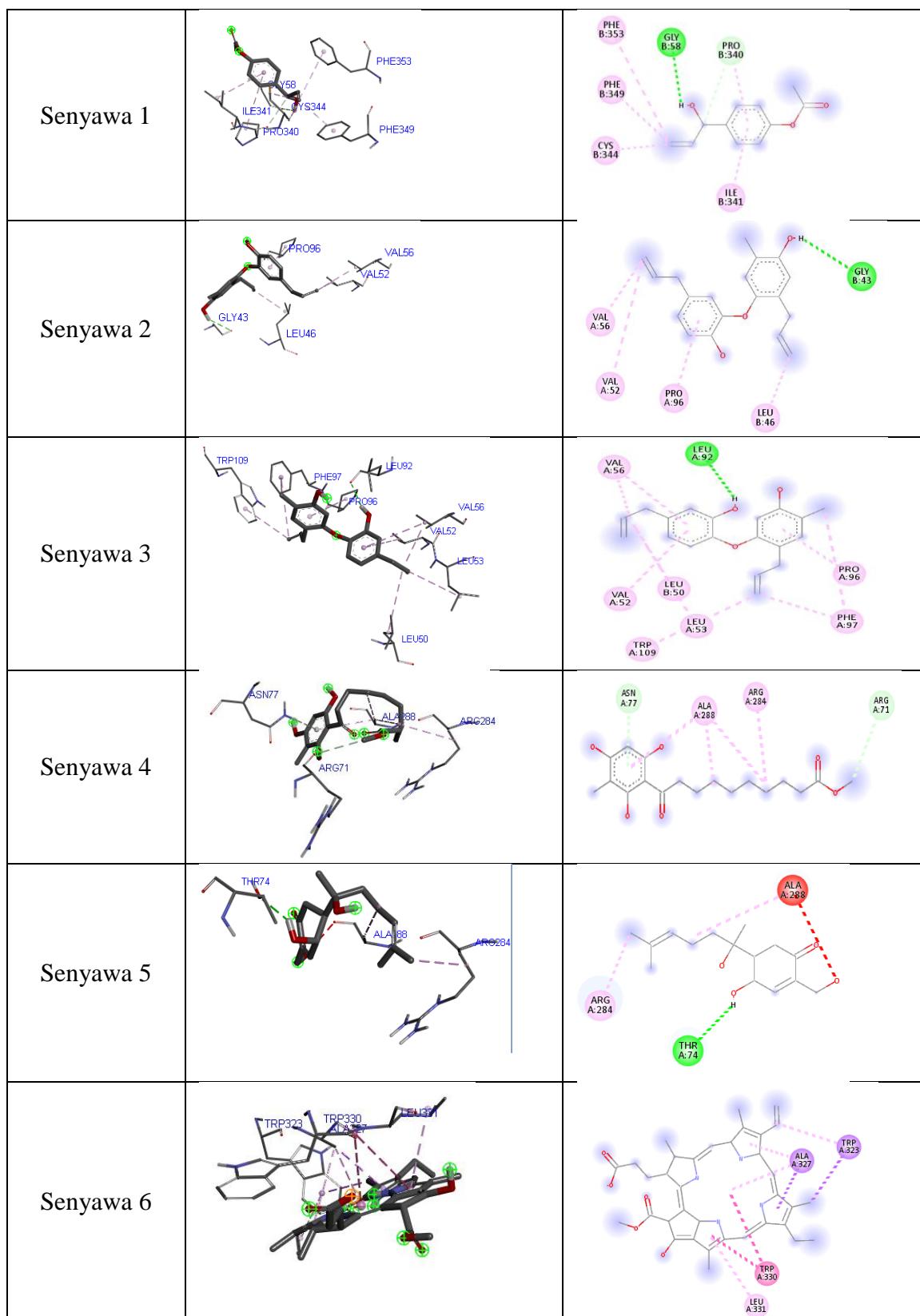
Ligan	3D	2D
Native Ligand		
Kontrol Positif		
Kontrol Negatif		
Senyawa 1		
Senyawa 2		

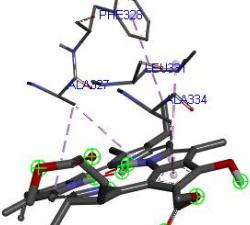
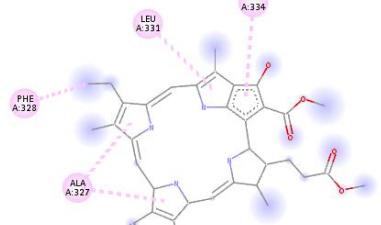
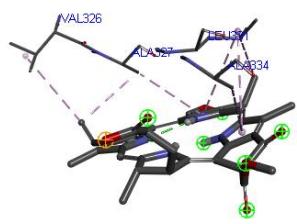
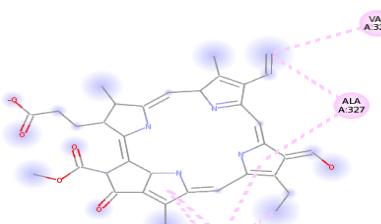
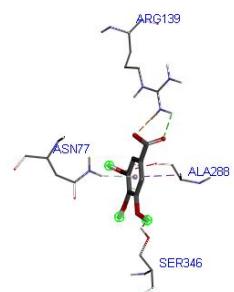
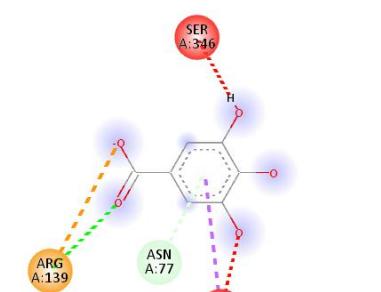


Senyawa 9		
Senyawa 10	-	-

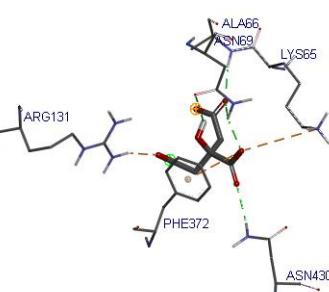
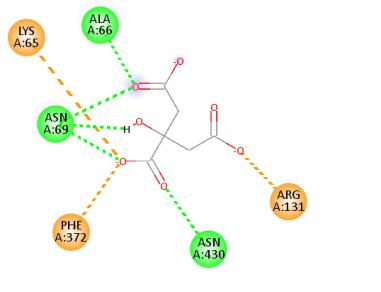
2. Visualisasi Discovery Studio 2D dan 3D Ligan dengan Reseptor *Beta-1 Adrenergik*

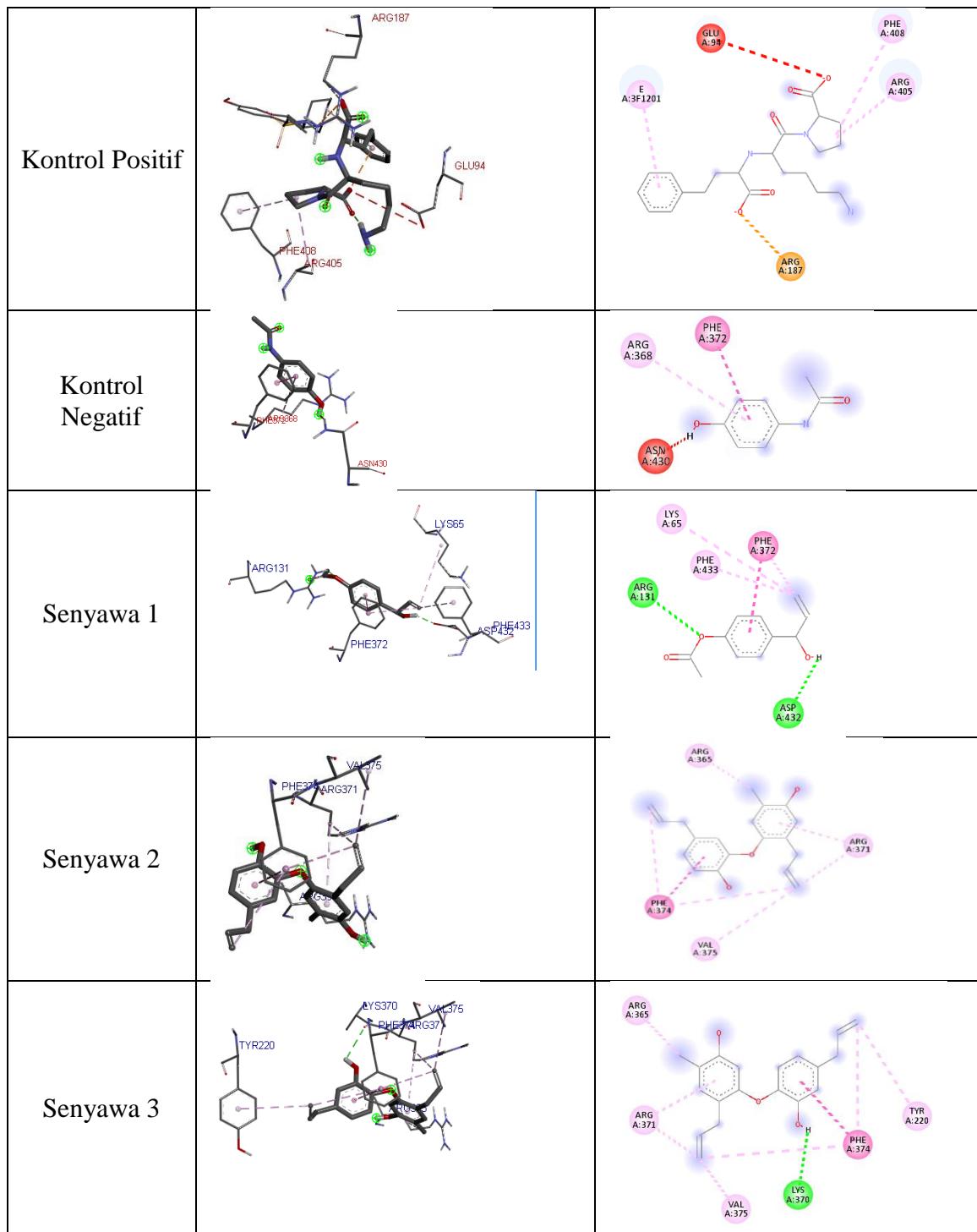
Ligan	3D	2D
Native Ligand		
Kontrol Positif		
Kontrol Negatif		

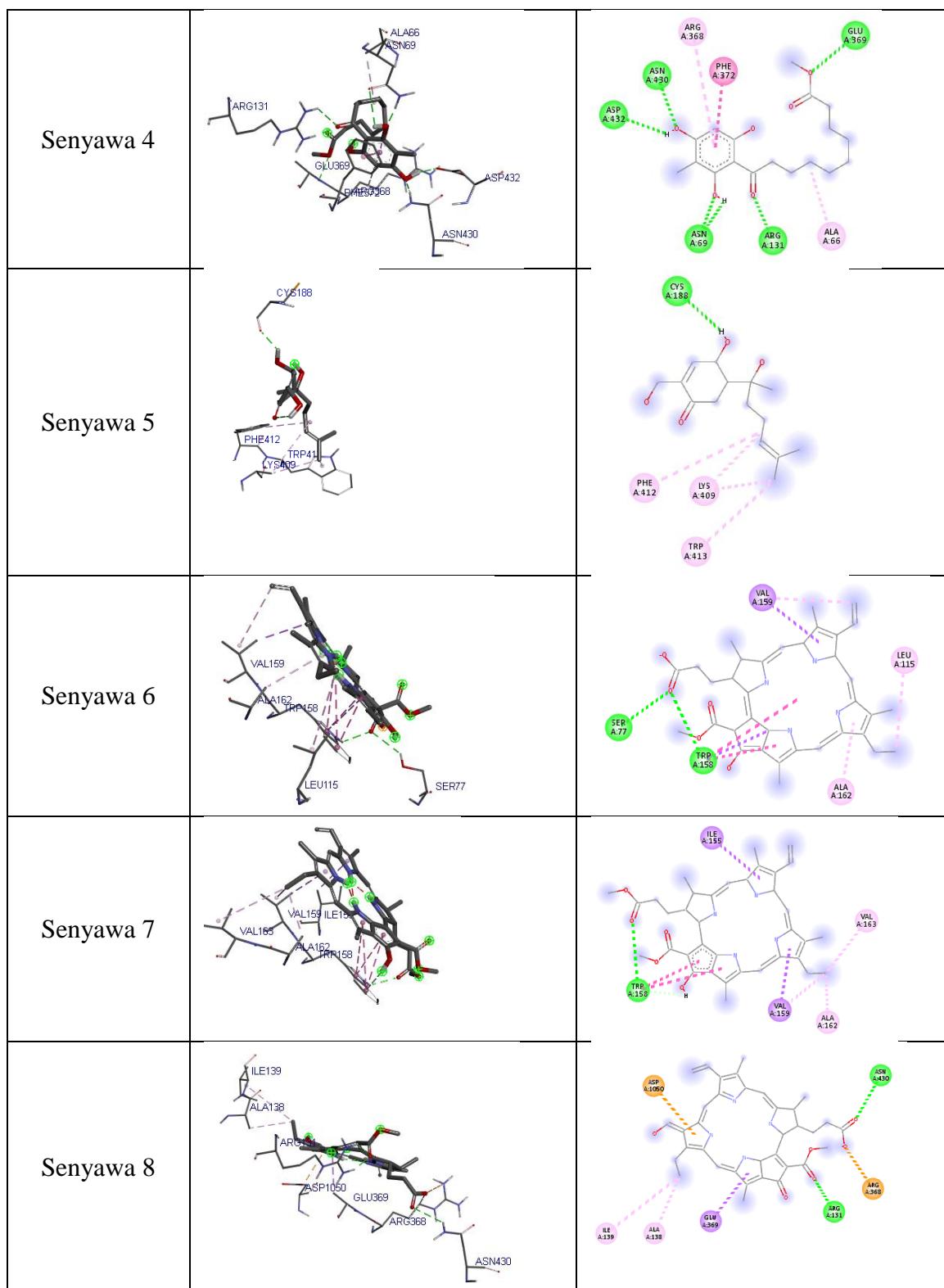


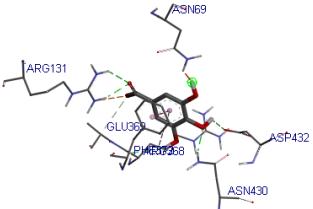
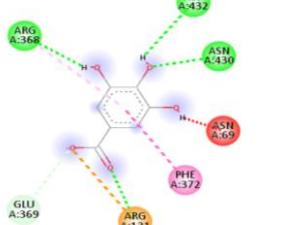
Senyawa 7		
Senyawa 8		
Senyawa 9		
Senyawa 10	-	-

### 3. Visualisasi Discovery Studio 2D dan 3D Ligan dengan Reseptor *Alfa-2 Adrenergik*

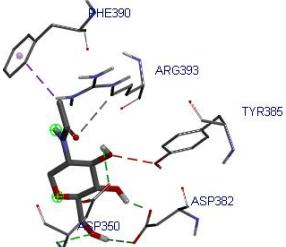
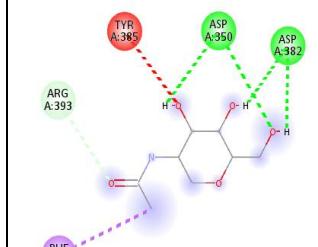
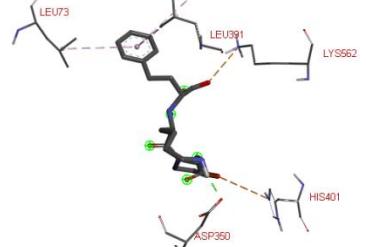
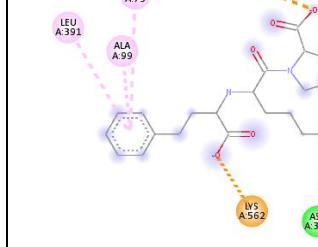
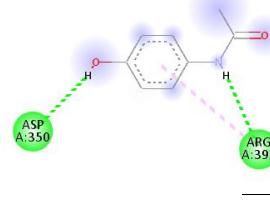
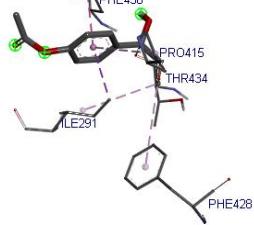
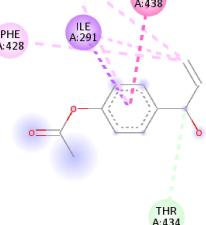
Ligan	3D	2D
Native Ligan		

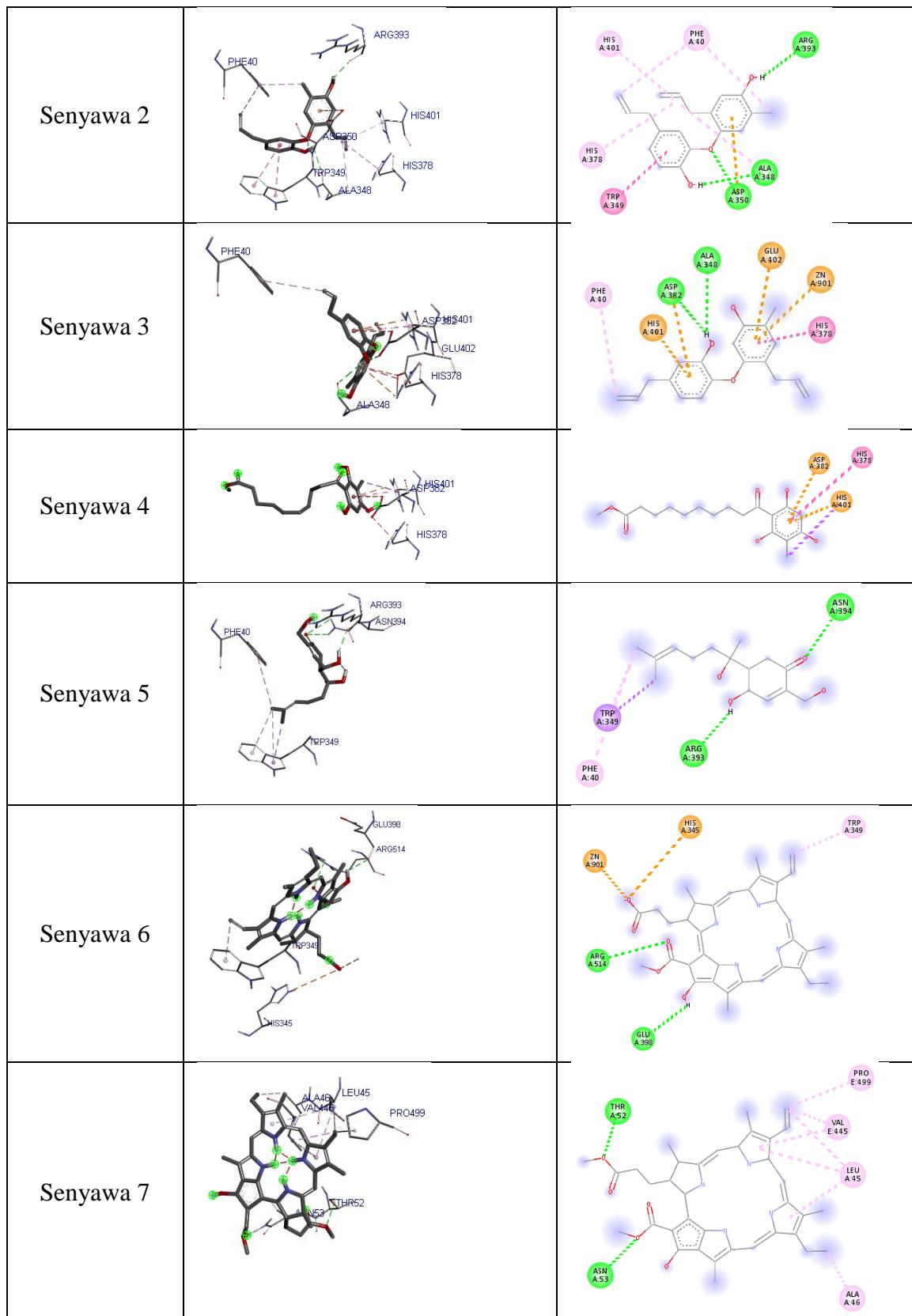


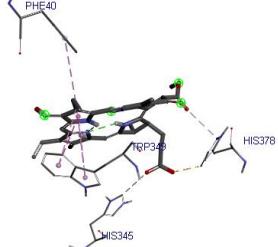
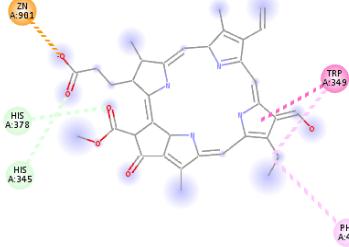
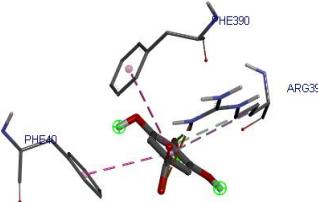
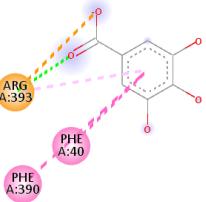


Senyawa 9		
Senyawa 10	-	-

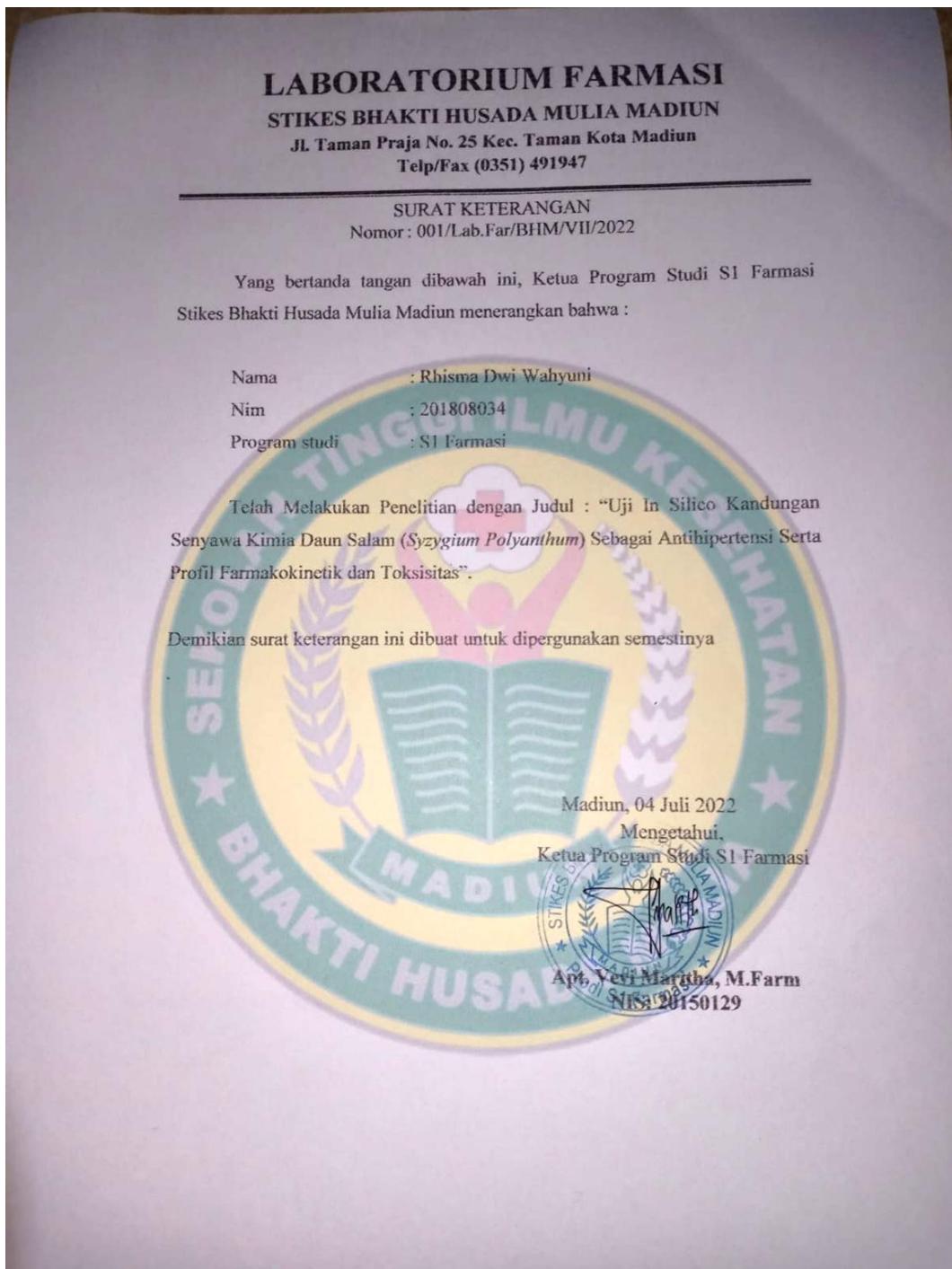
#### 4. Visualisasi Discovery Studio 2D dan 3D Ligan dengan Reseptor ACE 2

Ligan	3D	2D
Native Ligand		
Kontrol Positif		
Kontrol Negatif		
Senyawa 1		



Senyawa 8		
Senyawa 9		
Senyawa 10	-	-

Lampiran 10. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian



## CEK TURNITIN

### ORIGINALITY REPORT

**24**%  
SIMILARITY INDEX

**24**%  
INTERNET SOURCES

**9**%  
PUBLICATIONS

**7**%  
STUDENT PAPERS

### PRIMARY SOURCES

1	<a href="#">repository.its.ac.id</a> Internet Source	<b>2</b> %
2	<a href="#">eprints.umm.ac.id</a> Internet Source	<b>2</b> %
3	<a href="#">jurnal.iik.ac.id</a> Internet Source	<b>2</b> %
4	<a href="#">core.ac.uk</a> Internet Source	<b>1</b> %
5	<a href="#">jifi.farmasi.univpancasila.ac.id</a> Internet Source	<b>1</b> %
6	<a href="#">etheses.uin-malang.ac.id</a> Internet Source	<b>1</b> %
7	<a href="#">jurnal-pharmaconmw.com</a> Internet Source	<b>1</b> %
8	<a href="#">jurnal.utb.ac.id</a> Internet Source	<b>1</b> %
9	<a href="#">Repository.umy.ac.id</a> Internet Source	<b>1</b> %

10	jurnalnasional.ump.ac.id Internet Source	1 %
11	karyailmiah.unisba.ac.id Internet Source	1 %
12	jurnal.uimedan.ac.id Internet Source	1 %
13	semnas.poltekkesdepkes-sby.ac.id Internet Source	1 %
14	docplayer.info Internet Source	1 %
15	Submitted to Universitas Islam Lamongan Student Paper	1 %
16	repository.unas.ac.id Internet Source	1 %
17	ifi-bekasi.e-journal.id Internet Source	<1 %
18	ejournals.stfm.ac.id Internet Source	<1 %
19	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
20	censusindia.gov.in Internet Source	<1 %
21	e-journal.sari-mutiara.ac.id Internet Source	<1 %

22	<a href="http://repository.uwc.ac.za">repository.uwc.ac.za</a> Internet Source	<1 %
23	<a href="#">Submitted to Universitas Islam Bandung</a> Student Paper	<1 %
24	<a href="http://download.garuda.ristekdikti.go.id">download.garuda.ristekdikti.go.id</a> Internet Source	<1 %
25	<a href="http://repository.stikes-bhm.ac.id">repository.stikes-bhm.ac.id</a> Internet Source	<1 %
26	Arpita Devi. "In silico Designing of Novel Inhibitors for Triple Inhibition of Aldose Reductase, Aldose Reductase Like Protein 1, and Aldehyde Reductase", Current Computer-Aided Drug Design, 2021 Publication	<1 %
27	<a href="http://repository.usu.ac.id">repository.usu.ac.id</a> Internet Source	<1 %
28	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
29	<a href="http://assets.researchsquare.com">assets.researchsquare.com</a> Internet Source	<1 %
30	<a href="http://ijocs.rcipublisher.org">ijocs.rcipublisher.org</a> Internet Source	<1 %
31	<a href="http://librepo.stikesnas.ac.id">librepo.stikesnas.ac.id</a> Internet Source	<1 %
	<a href="http://juke.kedokteran.unila.ac.id">juke.kedokteran.unila.ac.id</a>	

32	Internet Source	<1 %
33	pubannotation.org Internet Source	<1 %
34	jppres.com Internet Source	<1 %
35	Yunlei Hou, Liangyu Zhu, Zhiwei Li, Qi Shen, Qiaoling Xu, Wei Li, Yajing Liu, Ping Gong. "Design, synthesis and biological evaluation of novel 7-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridinone, and 7-aminotetrazolo[1,5-f]pteridinone derivative as potent antitumor agents", European Journal of Medicinal Chemistry, 2019 Publication	<1 %
36	eprints.ukh.ac.id Internet Source	<1 %
37	repository.trisakti.ac.id Internet Source	<1 %
38	repository2.unw.ac.id Internet Source	<1 %
39	repositorij.pharma.unizg.hr Internet Source	<1 %
40	riset.unisma.ac.id Internet Source	<1 %

41	<a href="#">data.riksdagen.se</a> Internet Source	<1 %
42	<a href="#">eprints.poltekkesjogja.ac.id</a> Internet Source	<1 %
43	<a href="#">www.transporte.gov.ar</a> Internet Source	<1 %
44	Ruslin Beny, Nindy Rachma Az Yana, Mesi Leorita. "Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi", Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal), 2020 Publication	<1 %

Exclude quotes   
 Exclude bibliography

Exclude matches