

**PREDIKSI AKTIVITAS, TOKSISITAS, ABSORBSI, DISTRIBUSI,
METABOLISME DAN EKSKRESI SENYAWA AKTIF BIJI MAHONI
(*Swietenia sp*) SEBAGAI ANTIDIABETES**



SKRIPSI

ADITYA NAOVA SOFYAN

1608010131

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

JANUARI 2020

**PREDIKSI AKTIVITAS, TOKSISITAS, ABSORBSI, DISTRIBUSI,
METABOLISME DAN EKSRESI SENYAWA AKTIF BIJI MAHONI
(*Swietenia sp*) SEBAGAI ANTIDIABETES**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
Untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi

ADITYA NAOVA SOFYAN

1608010131

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

JANUARI 2020

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aditya Naova Sofyan
NIM : 1608010131
Program Studi : S1 Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar serta bukan hasil meniru karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, saya bersedia mempertanggungjawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 07 Februari 2020

Yang membuat pernyataan,



Aditya Naova Sofyan

1608010131

HALAMAN PENGESAHAN

**PREDIKSI AKTIVITAS, TOKSISITAS, ABSORBSI, DISTRIBUSI,
METABOLISME DAN EKSKRISI SENYAWA AKTIF BIJI MAHONI
(*Swietenia sp*) SEBAGAI ANTIDIABETES**

**ADITYA NAOVA SOFYAN
1608010131**

**Telah Disetujui di depan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Sabtu tanggal 01 Februari 2020**

SUSUNAN PANITIA

Ketua

Dr. Wiranti Sri Rahayu, M.Si., Apt
NIK. 2160348

Sekretaris

Arni Syarifah, M.Si., Apt
NIK. 2160648

Penguji I

Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djalil, M.Si
NIP. 1974052220001220001



Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Didik Setiawan, Ph.D., Apt
NIK. 2160393



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah S.W.T, karena berkat rahmat-Nya peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Prediksi Aktivitas, Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi Senyawa Aktif Biji Mahoni (*Swietenia sp*) Sebagai Antidiabetes. Penulisan skripsi ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini banyak mendapatkan bantuan, bimbingan, dan masukan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Anjar Nugroho, M.S.I., M.H.I, selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
2. Didik Setiawan, PhD., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi yang telah memberikan informasi, bimbingan serta kebijakan mengenai tatalaksana penyusunan skripsi.
3. Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djalil, M.Si, dan Lailiana Garna Nurhidayati, M.Pharm.Sci., Apt, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu luang untuk memberikan bimbingan, saran, dan kritik sehingga dapat turut menyempurnakan skripsi ini.
4. Dr. Wiranti Sri Rahayu, M.Si., Apt, dan Arini Syarifah, M.Si., Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan untuk memperbaiki skripsi ini dan mengajukan pertanyaan demi kelayakan sebagai Sarjana Farmasi.
5. Orangtua, saudara dan kerabat tersayang yang telah memberikan bantuan baik dalam bentuk material maupun moral.

Akhir kata, semoga Allah S.W.T memberikan keberkahan kepada semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat membawa kemanfaatan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Aamiin Ya Robbal ‘Alamiin.

Purwokerto, 07 Februari 2020

Riwayat Hidup

Nama : Aditya Naova Sofyan
Tempat, tanggal lahir : Jakarta, 10 Agustus 1998
Nama Bapak : Imam Sofwan
Nama Ibu : Ria Susanti
Nama Adik : Nabilla Ukhti Sofyan, Luthfia Ukhti Sofyan
Jenis Kelamin : Laki-laki
Agama : Islam
Alamat : Perum. Mega Regency Blok E.11/No.35 Rt.06/Rw.013,
Kelurahan Sukaragam, Kecamatan Serang Baru, Kabupaten
Bekasi.

Riwayat Pendidikan :

TK : Taman Kanak-kanak Putradarma Bekasi
SD : SD Putradarma Global School Bekasi
SMP : SMP Al-Hikmah 02 Brebes
SMA : MA Al-Hikmah 02 Brebes
PT : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Riwayat Organisasi :

Anggota BEM Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Anggota Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Komisariat Farmasi UMP
Anggota Komunitas Sahabat Beasiswa Chapter Purwokerto
Ketua DEMA Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Halaman Persembahan

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillah wa sholatu wa salam ‘ala Rasulillah. Penulis panjatkan kepada Allah S.W.T atas rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Kedua orang tua saya Bapak Imam Sofwan dan Ibunda Ria Susanti yang selalu memberikan doa, dukungan, kasih sayang dan menjadi sumber semangat sehingga Allah SWT selalu meridhoi segala hal dalam hidup saya.
2. Adik serta Sanak Saudara yang selalu memberikan dukungan moral kepada saya.
3. Terimakasih banyak untuk seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas segala ilmu dan motivasi yang telah diberikan. Khususnya untuk dosen pembimbing dan penguji yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan skripsi dan dapat mencapai hingga titik ini.
4. Tim *docking* (Erlin, Putri, dan Ketrin) yang sejak awal telah memberikan banyak pengetahuan, masukan, serta motivasi sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Lembaga BEM Farmasi, IMM Komisariat Farmasi dan DEMA Farmasi yang telah menjadi wadah untuk mengasah diri, membangun pola pikir dan hal-hal lain yang tidak didapatkan di perkuliahan.
6. Balbol Squad (Adit, Assya, Bagus, Randy, Raka, Riko, Khaerul, Yanuar, Jati, Uus) yang telah mengisi hari-hari selama 4 tahun dalam suka maupun duka, saling membantu satu sama lain selama perkuliahan dan semoga hubungan ini tetap terjalin hingga akhir nanti.
7. Terimakasih untuk teman-teman Fakultas Farmasi angkatan 2016 yang selalu kebersamai.

MOTTO

“Innallaha ma’ana”



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Aditya Naova Sofyan
NIM : 1608010131
Program Studi : S1 Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jenis Karya : Skripsi

Menyetujui untuk memberikan Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) kepada Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Prediksi Aktivitas, Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
Senyawa Aktif Biji Mahoni (*Swietenia sp*) Sebagai Antidiabetes

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Purwokerto berhak menyimpan, mengalihmedia/ mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Purwokerto

Pada Tanggal : 07 Februari 2020

Yang menyatakan,



Aditya Naova Sofyan

1608010131

Prediksi Aktivitas, Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
Senyawa Aktif Biji Mahoni (*Swietenia sp*) Sebagai Antidiabetes

Aditya Naova Sofyan¹, Asmiyenti Djaliasrin Djalil², Lailiana Garna Nurhidayati²

ABSTRAK

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik yang berkaitan dengan kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Terapi diabetes mellitus dengan memanfaatkan obat tradisional dari tumbuhan perlu dikembangkan demi tercapainya obat herbal yang teruji secara klinis. Tumbuhan mahoni (*Swietenia sp*) merupakan salah satu tumbuhan yang dipercaya oleh masyarakat dapat mengobati penyakit diabetes. Bagian yang diambil berupa bijinya yang dapat menstimulasi sekresi insulin dengan target reseptor PPAR- γ sehingga menurunkan tingkat resistensi insulin pada gula darah. Penelitian ini dilakukan menggunakan uji *in silico* untuk memprediksi aktivitas, tingkat toksisitas dan memprediksi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) menggunakan berbagai program komputasi seperti PyRx-Vina, Toxtree, dan Swiss ADME. 25 senyawa aktif biji mahoni diskriminasi terlebih dahulu berdasarkan kemiripan dengan ligan alami dan didapatkan hasil sebagai berikut: swietenin B (**1**); swietenin D (**2**); swietenin E (**3**); swietenin F (**4**); 3,4,5,6,7-pentaetil-1-metoksi-1H-indazola (**5**); 3,6,7-trimetoksi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isokuinolon (**6**); 3,4,5-triethyl-6-metoksi-2-metil-1,2-dihidropiridina (**7**); 5-etil-6-metoksimetil-2-metil-1,2-dihidropiridina (**8**); dan 1,3-dioksolan (**9**). Senyawa yang diuji memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan dengan ligan alami (-8,4 Kkal/mol). Diantara senyawa uji, didapatkan 4 senyawa dengan hasil terbaik yang didapat dari proses *docking* berturut-turut berupa senyawa 6, senyawa 7, senyawa 8, dan senyawa 5 dengan hasil *binding affinity* -6,5; -5,7; -5,5; dan -5,0 Kkal/mol. Berdasarkan interaksi antara senyawa dengan reseptor PPAR γ diperoleh satu senyawa yaitu senyawa 8 yang memiliki kemiripan dengan ligan alami. Dilanjutkan dengan melakukan prediksi toksisitas dan ADME. Sehingga didapatkan senyawa tersebut telah diprediksi tidak menyebabkan karsinogen ataupun mutagen dan efektif untuk diabsorpsi dalam tubuh karena telah memenuhi syarat *Lipinski rules*.

Kata kunci: Prediksi aktivitas, *Swietenia mahagoni*, Prediksi toksisitas, Prediksi ADME

Activity, Toxicity, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion
Prediction of Active Compounds of Mahogany Seed (*Swietenia sp*) as
Antidiabetic

Aditya Naova Sofyan¹, Asmiyenti Djaliasrin Djalil², Lailiana Garna Nurhidayati²

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolic disease that is associated with insulin secretion abnormalities, insulin action or also. Diabetes mellitus therapy by utilizing traditional medicines needs to be developed for the achievement of clinically tested herbal medicines. Mahogany plant (*Swietenia sp*) is one of the plants that should be consumed by the community. The part taken consists of seeds which can stimulate insulin secretion with the target PPAR-resep receptor thereby reducing the level of insulin resistance in blood sugar. This research was carried out using trials in silico to predict activity, toxicity levels and predict absorption, distribution, distribution and excretion (ADME) using various computational programs such as PyRx-Vina, Toxtree, and Swiss ADME. 25 active compositions of mahogany seeds are first screened based on similarities to natural ligands and the following results are obtained: swietenin B (1); swietenin D (2); swietenin E (3); swietenin F (4); 3,4,5,6,7-pentaethyl-1-methoxy-1H-indazole (5); 3,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokuinolone (6); 3,4,5-triethyl-6-methoxy-2-methyl-1,2-dihydropyridine (7); 5-ethyl-6-methoxymethyl-2-methyl-1,2-dihydropyridine (8); and 1,3-dioxalan (9). Compounds purchased have a lower affinity compared to natural ligands (-8.4 Kcal / mol). Among the test sets, 4 batches with the best results obtained from the docking process were collected - consisting of 6, 7, 8, 8, and 5 with the affinity binding result of -6.5; -5.7; -5.5; and -5.0 Kcal / mol. Based on the interaction between the composition and the receptor, PPAR γ is obtained by one combination, which is composition 8 which has similarities with natural ligands. Followed by predicting toxicity and ADME. Can be obtained as intended has been predicted not to cause carcinogens or mutagens and is effective for absorption in the body because it meets the Lipinski rules.

Keywords: Activity prediction, *Swietenia mahagoni*, Toxicity prediction, ADME prediction

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
MOTTO	vi
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vii
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Hasil Penelitian Terdahulu	4
2.2 Landasan Teori.....	5
2.2.1 Diabetes Mellitus	5
2.2.2 Tanaman Mahoni	6
2.2.3 Reseptor PPAR γ	7
2.2.4 <i>Docking</i> Molekuler	8
2.2.5 Prediksi Toksisitas	9

2.2.6. Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi.....	11
2.3 Kerangka Konsep.....	12
2.4 Hipotesis.....	12
BAB III. METODE PENELITIAN	13
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	13
3.2 Variabel Penelitian	13
3.3 Definisi Variabel Operasional.....	13
3.4 Waktu dan Tempat Penelitian	14
3.5 Alat dan Bahan.....	14
3.6 Cara Penelitian	14
3.6.1 <i>Docking</i> Molekuler.....	14
3.6.2 Prediksi Toksisitas	16
3.6.3 Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi	16
3.7 Analisis Hasil	17
3.7.1 Validasi	17
3.7.2 Data Interaksi	17
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
4.1 Hasil	18
4.1.1 <i>Docking</i> Molekuler.....	18
4.1.2 Prediksi Toksisitas	28
4.1.3 Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi.....	28
4.1.4 Modifikasi Struktur Senyawa Terbaik	29
4.2 Pembahasan.....	32
4.2.1 <i>Docking</i> Molekuler.....	32
4.2.2 Prediksi Toksisitas	36
4.2.3 Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi.....	37
4.2.4 Modifikasi Struktur Senyawa Terbaik	40
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Kesimpulan	42

5.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	51



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Tumbuhan Mahoni	7
Gambar 2.2 Kerangka Konsep	12
Gambar 4.1 Struktur PPAR γ Setelah dipreparasi	22
Gambar 4.2 Struktur Ligan Alami (BRL)	33
Gambar 4.3 Koordinat <i>gridbox</i>	34
Gambar 4.4 Posisi Ligan Hasil <i>Docking</i> dengan Hasil Kristalografi.....	35
Gambar 4.5 Enzim CYP3A4 dengan Inhibitor	40
Gambar 4.6 Interaksi Senyawa 8 dengan Residu Asam Amino PPAR γ	41



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Parameter Toksisitas Dalam Program Toxtree	9
Tabel 4.1. Hasil Skrinning Senyawa Uji	18
Tabel 4.2. Struktur Senyawa yang Telah Dipreparasi.....	21
Tabel 4.3. Struktur Senyawa yang Telah Dioptimasi	24
Tabel 4.4. Koordinat <i>Gridbox</i>	26
Tabel 4.5. Nilai RMSD	27
Tabel 4.6. Hasil <i>Binding Affinity</i> Senyawa Uji Terhadap Reseptor PPAR γ	27
Tabel 4.7. Interaksi Senyawa Uji dengan PPAR γ	27
Tabel 4.8. Prediksi Toksisitas Senyawa Uji Terbaik	28
Tabel 4.9. Parameter <i>Lipinski Rules</i> Ligan Uji Terhadap PPAR γ	29
Tabel 4.10. Nilai Parameter Farmakokinetika Senyawa Terbaik	29
Tabel 4.11. Perbandingan Struktur Senyawa	29
Tabel 4.12. Hasil Perbandingan Parameter Senyawa Baru.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Visualisasi Interaksi Ligan dengan Reseptor PPAR γ Menggunakan PLIP	51



DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
DM	Diabetes Mellitus
MLD-STZ	<i>Multiple Low Dose-Streptozotocin</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PG-J2	Prostaglandin J2
PLIP	<i>Protein-Ligan Interaction Profiler</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Reseptor Gamma</i>
PPRE	<i>Proliferator Peroksisom Reseptor Elemen</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RXR	Reseptor X Retinoat
TZD	Tiazolindion