

**PREDIKSI TOKSISITAS, ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME,
ELIMINASI, DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA AKTIF DARI
UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus* L.)**



SKRIPSI

**Putri Dwi Kumala Sari
1608010018**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
2019/2020**

**PREDIKSI TOKSISITAS, ABSORPSI, DISTRIBUSI, METABOLISME,
ELIMINASI, DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA AKTIF DARI
UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus* L.)**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Putri Dwi Kumala Sari
1608010018**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
2019/2020**

HALAMAN PENGESAHAN

**PREDIKSI TOKSISITAS, ABSORBSI, DISTRIBUSI, METABOLISME,
ELIMINASI, DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA AKTIF DARI
UMBI RUMPUT TEKI (*Cyperus rotundus* L.)**

**Putri Dwi Kumala Sari
1608010018**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi Pada hari Rabu
tanggal 29 Januari 2020**

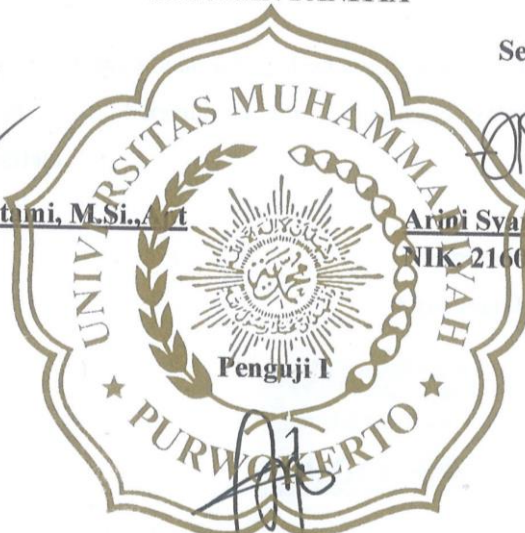
SUSUNAN PANITIA

Ketua

**Dr. Pri Iswati Utami, M.Si., Apt
NIK. 2160218**

Sekretaris

**Arini Syarifah, M.Si., Apt
NIK. 2160648**



**Dr. Asmiyenti Djaliasrin D, S.Si., M.Si
NIP. 197405222000122001**

Mengetahui

Dekan fakultas Farmasi

Universitas Muhammadiyah Purwokerto



**Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt
NIK. 2160309**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Putri Dwi Kumala Sari
NIM : 1608010018
Program Studi : SI 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 penjiplakan dari 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, 29 Januari 2020

Yang membuat pernyataan,



Putri Dwi Kumala Sari

1608010018

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmannirahim. Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Kedua orang tua saya Tercinta Bapak Hadi Suwarno dan Ibu Peni Riyanti yang selalu memberikan doa dalam setiap langkah, kasih sayang dan semangat tiada henti, sehingga Allah SWT selalu meridhoi segala hal dalam hidup saya.
2. Kakak serta Keluarga besar yang selalu memberikan dukungan semangat kepada saya.
3. Terima kasih banyak untuk dosen Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas segala ilmu yang diberikan. Terima kasih untuk dosen-dosen pembimbing yang senantiasa memberikan arahan dan bimbingan demi mencetak masa depan yang lebih baik.
4. *Bismillah Docking Team* (Erlin, Sofyan, Ketrin) yang dari awal telah bekerja keras, jatuh dan bangkit bersama dalam menyelesaikan skripsi ini
5. Sahabat Jondel (Febry, Durotul, Tyas, Annisa Azhar, Agnes) yang selalu menemani dalam suka dan duka, membantu dan menyemangati selama kurang lebih 3,5 tahun ini semoga semuanya akan terjalin dengan baik sampai tua nanti.
6. Terimakasih untuk teman-teman Fakultas Farmasi angkatan 2016 yang selalu solid.

MOTTO

“Sebaik-baiknya manusia adalah yang bermanfaat bagi orang lain baik itu keluarga, kerabat maupun musuh sekalipun”



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan proposal skripsi ini yang berjudul “Prediksi Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi, Dan Aktivitas Antikanker Serviks Senyawa Aktif Dari Umbi Rumput Teki (*Cyperus Rotundus* L)”. Proposal skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

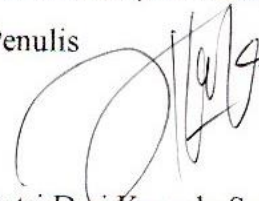
Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini sangatlah sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat:

- 1) Dr. Anjar Nugroho, M.S.I., M.H.,I selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto;
- 2) Dr. Agus Siswanto, M.Si.,Apt., selaku Dekan Farmasi yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi;
- 3) Dr. Retno Wahyuningrum, M.Si.,Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi S1 yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tatalaksana penyusunan skripsi sekaligus selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini ;
- 4) Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djaliil, S.Si M.Si., dan Lailiana Garna N, M.Pharm.Sci.,Apt selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini;
- 5) Dr. Pri Iswati Utami, M.Si.,Apt dan Arini Syarifah, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi.
- 6) Bapak dan Ibu serta saudara dan teman-teman tercinta yang telah memberikan bantuan dan dukungan baik material maupun moral dalam proses penyusunan skripsi ini khususnya Achmad Fauzi, Erlin Anggraeni dan Febry Fitrianingrum

Akhir kata, semoga Allah SWT. Memberikan balasan atas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu. Aamiin.

Purwokerto, 29 Januari 2020

Penulis



Putri Dwi Kumala Sari

1608010018



RIWAYAT HIDUP

Nama : Putri Dwi Kumala Sari
Tempat, tanggal lahir : Cilacap, 29 Januari 1999
Nama Orang Tua : Hadi Suwarno, Peni Riyanti
Jenis Kelamin : Perempuan
Alamat : Jl. Pertanian Rt 04/ Rw 01 Desa Mujur Lor, Kec.
Kroya, Kab. Cilacap, Jawa Tengah
No. HP : 082135896810
Alamat Email : Putridwikumalasari@gmail.com
Riwayat Pendidikan :
a. TK : Mashitoh 2 Mujur Lor, Kroya, Cilacap
b. SD : SD N 02 Mujur Lor, Kroya
c. SMP : SMP N 1 Gunung Meriah, Rimo, Aceh Singkil
d. SMA : SMA N 1 Kroya
e. PT : Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Pengalaman Kerja : Bisnis Online Shop Oriflame
Penghargaan Akademik : Juara 2 Lomba Karya Tulis Ilmiah Tingkat Nasional
Gemfar UMS.
Riwayat Organisasi :
a. Anggota RPK (Riset Pengembangan dan Keilmuan) Ikatan Mahasiswa
Muhammadiyah Komisariat Farmasi
b. Musik Direktur UKM Broadcasting Gradiosta UMP
c. Direktur Utama UKM Broadcasting Gradiosta UMP

**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 : Putri Dwi Kumala Sari
NIM : 1608010018
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 Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi, Dan Aktivitas Antikanker Senyawa Aktif Dari Umbi Rumput Teki (*Cyperus Rotundus L.*). 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 : 29 Januari 2020

Yang menyatakan,



Putri Dwi Kumala Sari (1608010018)

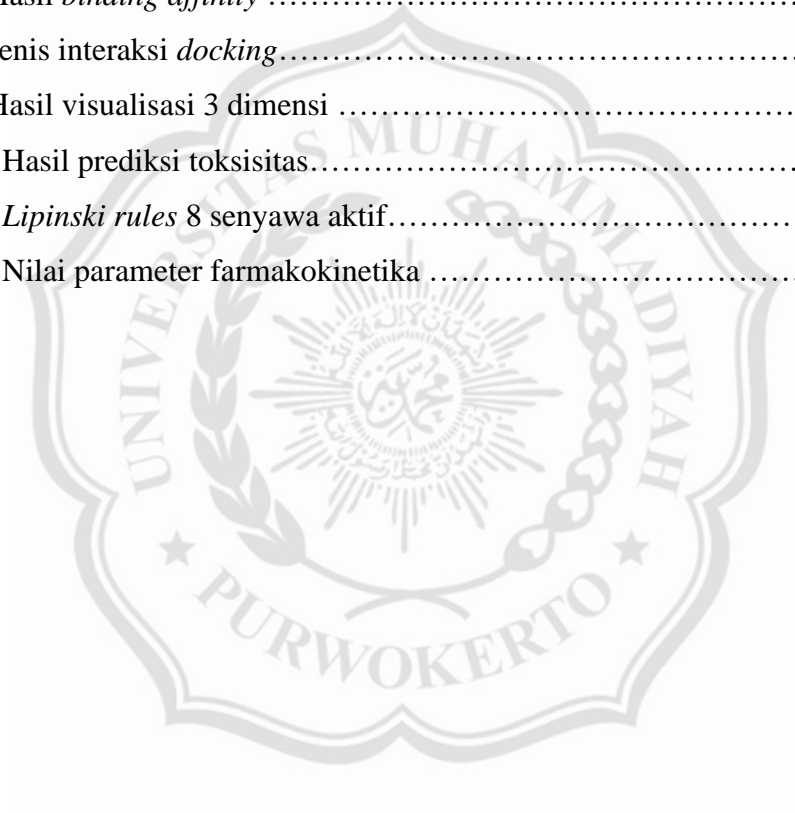
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHANError! Bookmark not defined.	
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
MOTTO	v
KATA PENGANTAR	vi
RIWAYAT HIDUP	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hasil Penelitian Terdahulu.....	5
B. Landasan Teori.....	6
1. Kanker	6
2. Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus</i> L.)	7
3. Protein Bcl-2 (<i>B-cell lymphoma 2</i>).....	10
4. Apoptosis	11
5. Studi <i>In Silico</i>	12
6. <i>Molecular Docking</i>	13
7. Prediksi Toksisitas.....	14
8. Prediksi ADME	15
C. Kerangka Konsep.....	16

D. Hipotesis.....	17
BAB III. METODE PENELITIAN	18
A. Jenis Dan Rancangan Penelitian	18
B. Variabel Penelitian	18
C. Definisi Variabel Operasional.....	18
D. Waktu Dan Tempat Penelitian	19
E. Alat Dan Bahan	19
F. Cara Penelitian	21
G. Analisis Hasil	24
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Hasil	25
1. <i>Docking Molecular</i>	25
2. Uji Toksisitas.....	45
3. Uji ADME	46
4. Desain Senyawa Baru.....	47
B. Pembahasan.....	49
1. <i>Docking Molecular</i>	49
2. Uji Toksisitas.....	55
3. Uji ADME	56
4. Desain Senyawa Baru.....	59
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	61
A. Kesimpulan	61
B. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil skrining senyawa aktif.....	25
Tabel 4.2 Hasil struktur 2d senyawa aktif	26
Tabel 4.3 Hasil preparasi	29
Tabel 4.4 Hasil optimasi	33
Tabel 4.5 <i>Center of mass</i> 4lxd.....	36
Tabel 4.6 Hasil validasi metode <i>docking</i>	36
Tabel 4.7 Hasil <i>binding affinity</i>	37
Tabel 4.8 Jenis interaksi <i>docking</i>	37
Tabel 4.9 Hasil visualisasi 3 dimensi	39
Tabel 4.10 Hasil prediksi toksisitas.....	45
Tabel 4.11 <i>Lipinski rules</i> 8 senyawa aktif.....	47
Tabel 4.12 Nilai parameter farmakokinetika	47



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Rumput teki (<i>Cyperus rotundus</i> . L).....	8
Gambar 2.2 Mekanisme apoptosis jalur mitokondria.....	12
Gambar 2.3 Kerangka konsep.....	16
Gambar 3.1 Struktur 2d dan 3d ligan alami	20
Gambar 3.2 Makromolekul protein bcl-2 kode 4lxd.....	21
Gambar 4.1 Makromolekul kode 4lxd dan struktur 2d ligan alami	29
Gambar 4.2 Stuktur 3d protein bcl-2 ligan alami hasil dipreparasi.....	32
Gambar 4.3 Struktur asli dan modifikasi <i>alpha-gurjunene</i>	48
Gambar 4.4 Struktur asli dan modifikasi <i>gamma cadinene</i>	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil validasi <i>docking</i>	72
Lampiran 2. Hasil <i>binding affinity</i> 19 senyawa aktif.....	73
Lampiran 3. Hasil prediksi toksisitas dengan <i>SwissADME</i>	74
Lampiran 4. Hasil uji toksisitas menggunakan <i>toxtree</i>	78



DAFTAR SINGKATAN

Å	Amstrong
ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi
Apaf-1	<i>Apoptotic protease activating factor 1</i>
ARG	Arginin
ASN	Asparagin
Bax	<i>B-Cell Lymphoma 2 associated X protein</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
Bcl-2	<i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BM	Berat Molekul
CYP450	<i>Cytochrome 450</i>
GLU	Asam Glutamat
HPV	Human Papiloma Virus
HKSA	Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas
IUPAC	<i>International Union of Pure Applied Chemistry</i>
Kkal/mol	Kilokalori/molekul
LD ₅₀	<i>Lethal Dose 50</i>
Log P	Logaritma Partisi
LEU	Leucin
MET	Metionin
PHE	Fenilalanin
PDB	Protein Data Bank
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
TYR	Tirosin
VAL	Valin
2D	Dua Dimensi
3D	Tiga Dimensi

Prediksi Toksisitas, Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi, dan Aktivitas Antikanker Senyawa Aktif dari Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L)

Putri Dwi Kumala Sari¹, Asmiyenti Djaliasrin Djalil², Lailiana Garna Nurhidayati²

ABSTRAK

Latar belakang: Prevalensi kejadian kanker di dunia masih menduduki peringkat tertinggi setelah penyakit kardiovaskular. Di Indonesia, prevalensi kanker mengalami peningkatan semenjak lima tahun terakhir. Pada tahun 2018, Risesdas (Riset Kesehatan Dasar) melaporkan bahwa prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1.79 per 1000 penduduk, naik dari tahun 2013 sebanyak 1.4 per 1000 penduduk. Pengobatan kanker sendiri masih memiliki banyak kekurangan seperti pengobatan kemoterapi yang menimbulkan banyak efek samping. Terapi herbal sekarang ini banyak diminati oleh masyarakat. Tanaman herbal seperti rumput teki merupakan salah satu tanaman obat yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker. **Metode:** 39 isolat umbi rumput teki hasil dari penelitian Rahim *et al* (2018), Nidugala *et al* (2015) dan Sultana *et al* (2017) dilakukan uji aktivitas antikanker dengan metode *docking moleculer* menggunakan *software PyRx-Vina* terhadap reseptor Bcl-2, kemudian hasil *docking* terbaik akan diuji ADME menggunakan *SwissADME*, dan uji toksisitas menggunakan *Toxtree*. **Hasil:** Hasil *docking moleculer* menunjukkan bahwa senyawa aktif umbi rumput teki mampu menghambat ekspresi Bcl-2 dengan berikatan pada sisi aktif reseptor Bcl-2, namun *binding affinity* atau kekuatan mengikatnya masih lemah, sehingga perlu dilakukan modifikasi struktur untuk memperbaiki ikatan. Hasil modifikasi struktur senyawa 2 dari -6,9 kkal/mol menjadi -7,0 kkal/mol dan senyawa 9 dari -7,0 kkal/mol menjadi -7,1 kkal/mol. Hasil uji toksisitas menunjukkan hanya ada dua senyawa yang memiliki toksisitas paling rendah yaitu senyawa *alpha-gurjunene* dan *gamma-cadinene*. Hasil ADME menunjukkan bahwa hanya ada 2 senyawa yang memenuhi aturan Lipinski yaitu senyawa 2 dan 9. **Kesimpulan:** senyawa aktif umbi rumput teki memiliki tempat berikatan dengan sisi aktif reseptor yang kemungkinan mampu menghambat ekspresi protein Bcl-2 yang berlebihan, namun kekuatan mengikatnya masih lemah dilihat dari nilai *binding affinity* yang lebih besar daripada nilai *binding affinity* ligan alami.

Kata kunci: rumput teki, *docking moleculer*, uji toksisitas, uji ADME

Prediction of Toxicity, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, and Anticancer Activity of Active Compounds from Teki Grass (*Cyperus rotundus* L)

Putri Dwi Kumala Sari¹, Asmiyenti Djaliasrin Djalil², Lailiana Garna
Nurhidayati²

ABSTRACT

Background: The prevalence of cancer incidence in the world is still ranked highest after cardiovascular disease. In Indonesia, the prevalence of cancer has increased since the last five years. In 2018, Riskesdas (Basic Health Research) reported that the prevalence of cancer in Indonesia reached 1.79 per 1000 population, up from 2013 as much as 1.4 per 1000 population. Cancer treatment itself still has many shortcomings such as chemotherapy treatments that cause many side effects. Herbal therapy is currently in great demand by the public. Herbal plants such as Teki grass are one of the medicinal plants that have enough potential to be developed as anticancer. **Methods:** 39 isolates of Teki grass tuber from the study of Rahim et al (2018), Nidugala et al (2015) and Sultana et al (2017) were tested for anticancer activity using the molecular docking method using PyRx-Vina software on Bcl-2 receptors, then the results of the best docking will be tested by ADME using SwissADME, and toxicity testing using Toxtree. **Results:** The results of molecular docking showed that the active compound of the Teki grass tubers was able to inhibit the expression of Bcl-2 by binding to the active side of the Bcl-2 receptor, but the binding affinity was still weak, so it was necessary to modify the structure to improve bonding. The resulting structural modification of compound 2 from -6.9 kcal / mol to -7.0 kcal / mol and compound 9 from -7.0 kcal / mol to -7.1 kcal / mol. The toxicity test results showed that there were only two compounds that had the lowest toxicity, namely alpha-gurjunene and gamma-cadinene compounds. ADME results show that there are only 2 compounds that meet Lipinski's rules, compounds 2 and 9. **Conclusion:** the active compound of the Teki grass has a binding site with the active side of the receptor which is likely to be able to inhibit excessive expression of Bcl-2 protein, but its binding strength is still weak to be seen of the value of binding affinity that is greater than the value of binding affinity of natural ligands.

Keywords: Teki grass, molecular docking, toxicity test, ADME test