

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN
JOTANG (*Spilanthes acmella*) TERHADAP INDUKSI ENZIM KATALASE
(Cat) DAN SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)**



SKRIPSI

**FEBIAN NUR ARIFIN
1808010100**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
2022**

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN
JOTANG (*Spilanthes acmella*) TERHADAP INDUKSI ENZIM KATALASE
(Cat) DAN SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**FEBIAN NUR ARIFIN
1808010100**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN
JOTANG (*Spilanthes acmella*) TERHADAP INDUKSI ENZIM KATALASE
(Cat) DAN SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)**

FEBIAN NUR ARIFIN

1808010100

**Skripsi ini telah disetujui oleh pembimbing untuk dipertahankan dalam
sidang skripsi**



Pembimbing I

**Dr. apt. Nunuk Aries Nurulita, M.Si
NIK. 2160217**

Pembimbing II

**apt. Fitriyani, M.S.Farm.
NIK. 2160743**

HALAMAN PENGESAHAN

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN
JOTANG (*Spilanthus acmella*) TERHADAP INDUKSI ENZIM KATALASE
(Cat) DAN SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)**

FEBIAN NUR ARIFIN

1808010100

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi

Pada hari Jumat tanggal 5 Agustus 2022

SUSUNAN PANITIA



Ketua, **Sekretaris,**

Dr. Asmiyenti Djalasrin Djani, M.Si **apt. Binar Asrining Dhiani, Ph.D**
NIP. 197405221000122003 **NIK. 2160392**

Penguji I, **Penguji II,**

Dr. apt. Nunuk Aries Nurulita, M.Si **apt. Fitriyani, M.S.Farm.**
NIK. 2160217 **NIK. 2160743**

Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto


apt. Didik Setiawan, Ph.D
NIK. 2160393

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

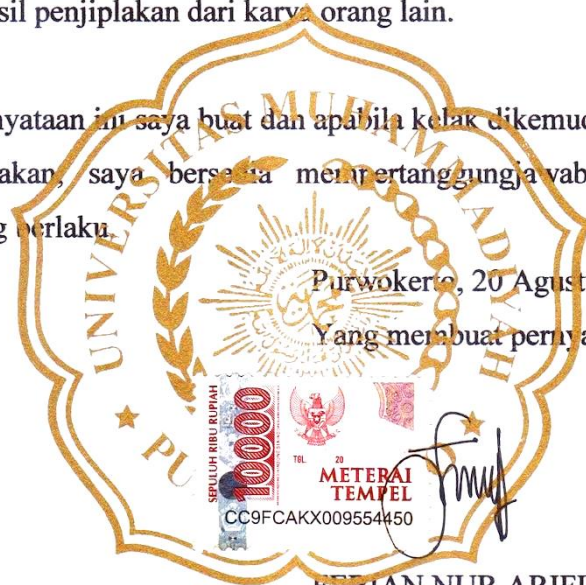
Nama : Febian Nur Arifin
NIM : 1808010100
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto,

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 menanggung jawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 20 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



FEBIAN NUR ARIFIN
NIM. 1808010100

MOTTO

“Selesaikan Apa Yang Kamu Mulai”

“Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan?”

(QS. Ar-Rahman 55: Ayat 13)



HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan menyebut nama Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Orang tua tercinta, Bapak Karjono dan Ibu Samirah yang telah memberikan kasih sayangnya yang begitu besar dalam kondisi apapun, selalu mendampingi disaat senang maupun susah, selalu memberikan dukungan, bimbingan dan doa disetiap langkah, serta mengajarkan saya berbagai hal hingga saat ini.
2. Kakak-kakak yang telah memberikan dukungan moral kepada saya.
3. Terima kasih 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 titik ini.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2018 yang sudah kebersamai dari awal kuliah hingga sekarang.
5. Teman-teman Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Fakultas Farmasi dan Maskulin IMM yang sudah banyak membantu, memberikan rasa hangat layaknya keluarga serta selalu mendukung dalam kebaikan.
6. Terkhusus teman-teman terdekat (Faza, Irna, Gina, Dhina, Ahlika, Wody, Dila, dan Mellia waty) yang selalu kebersamai dan membantu selama berkuliah S1 ini.
7. Tim *docking* (Dinniar dan Dinda) yang sejak awal telah memberikan banyak pengetahuan, masukan, motivasi, serta kerja sama sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman kontrakan Pandawa 57 (Naufal, Fachri, Dwi, Fathir, Iqbal, dan Thoriq) yang telah bersedia direpotkan dan memberi bantuan selama kurang lebih 2 tahun terakhir.
9. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Studi *In Silico* Aktivitas Antioksidan Dari Tanaman Jotang (*Spilanthes Acmella*) Terhadap Induksi Enzim Katalase (Cat) Dan Superoksida Dismutase (SOD). Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi 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 terima kasih kepada yang terhormat:

- (1) Dr. Ns. Jebul Suroso, S.Kp., M.Kep. selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto;
- (2) apt. Didik Setiawan, Ph.D. selaku Dekan Farmasi yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi;
- (3) Dr. apt. Retno Wahyuningrum, M.Si. selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi;
- (4) Dr. Apt. Nunuk Aries Nurulita, M.Si. dan apt. Fitriyani, M.S.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini;
- (5) Dr. Asmiyenti Djaliasrin Djilil, M.Si. yang telah memberikan berbagai pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi;
- (6) apt. Binar Asrining Dhiani, M.Sc., Ph.D. yang telah memberikan berbagai pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi;
- (7) Bapak dan ibu serta saudara tercinta yang telah memberikan bantuan dan dukungan baik material maupun moral; serta

Akhir kata, semoga kebaikan yang diberikan oleh pihak-pihak yang membantu dibalas oleh Allah SWT dan semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu kefarmasian di masa yang akan datang. Aamiin.

Purwokerto, 21 Agustus 2022

Penulis,



FEBIAN NUR ARIFIN

1808010100



RIWAYAT HIDUP

Nama : Febian Nur Arifin
Tempat dan tanggal lahir : Banjarnegara, 10 Februari 2000
Orang tua : Karjono, Samirah
Alamat : Gemuruh RT 02 RW 02, Kecamatan Bawang, Kabupaten Banjarnegara
No. HP : 082243013378
Alamat email : febiannurarifin12@gmail.com
Riwayat Pendidikan :
a. Sekolah Dasar : SD Negeri 1 Pucang
b. Sekolah Menengah Pertama : SMP Negeri 1 Banjarnegara
c. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri 1 Banjarnegara
Pengalaman kerja : -
Publikasi : -
Penghargaan akademik : -
Beasiswa : -
Keanggotaan dalam organisasi :
Anggota Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Komisariat Farmasi UMP
Ketua Umum Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah Komisariat Farmasi UMP

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

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

Nama : Febian Nur Arifin
NIM : 1808010100
Program Studi : Sarjana 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:

Studi *In Silico* Aktivitas Antioksidan Dari Tanaman Jotang (*Spilanthes acmella*) Terhadap Induksi Enzim Katalase (Cat) dan Superoksida Dismutase (SOD) beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). 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 : 21 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Febian Nur Arifin

1808010100

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS	ix
MOTTO.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
RIWAYAT HIDUP	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Hasil Penelitian Terdahulu.....	4
B. Landasan Teori.....	5
1. <i>Photoaging</i>	5
2. <i>Reactive Oxygen Species (ROS)</i>	6
3. Antioksidan.....	7
4. <i>Anti-aging</i>	9
5. Tanaman Jotang (<i>Spilanthes acmella</i>).....	10
6. <i>Docking</i> Molekuler.....	14
7. Analisis Parameter ADME.....	15
8. Analisis Toksisitas.....	16
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. Prosedur Penelitian	19
1. <i>Docking</i> Molekuler.....	19
2. Analisis ADME.....	21
3. Analisis Toksisitas.....	21
G. Analisis Hasil	22
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	23
A. Hasil dan Pembahasan.....	23
1. <i>Docking</i> Molekuler.....	23
2. Analisis ADME.....	34
3. Analisis Toksisitas.....	38
B. Keunggulan dan Keterbatasan Penelitian.....	39
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1	Hasil penelitian terdahulu4
Tabel 2. 2	Senyawa yang terkandung dalam tanaman jotang..... 13
Tabel 4. 1	Hasil skrining, penggambaran, dan preparasi senyawa uji.....23
Tabel 4. 2	Koordinat gridbox ligan alami HEM C 3002 terhadap reseptor katalase chain C dan ligan alami 9JK A 502 terhadap reseptor SOD chain A.....30
Tabel 4. 3	Nilai RMSD ligan alami HEM C 3002 terhadap reseptor katalase chain C dan ligan alami 9JK A 502 terhadap reseptor SOD chain A.....30
Tabel 4. 4	Hasil docking molekuler senyawa uji terhadap reseptor enzim katalase31
Tabel 4. 5	Hasil docking molekuler senyawa uji terhadap reseptor enzim SOD32
Tabel 4. 6	Lipinski rules senyawa uji34
Tabel 4. 7	Nilai parameter farmakokinetik senyawa aktif..... 35
Tabel 4. 8	Analisis toksisitas senyawa uji..... 38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1	Proses pembentukan ROS9
Gambar 2. 2	Tanaman jotang 11
Gambar 4. 1	Pemilihan protein (a) enzim katalase dan (b) enzim superoksida dismutase26
Gambar 4. 2	Struktur enzim setelah dipreparasi (a) katalase rantai C, (b) ligan alami HEM C 3002, (c) SOD rantai A, (d) ligan alami 9JK A 502.....28



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran. 1 Profil ikatan ligan dan reseptor	49
Lampiran. 2 Hasil analisis ADME	53
Lampiran. 3 Hasil analisis toksisitas	57



DAFTAR SINGKATAN



ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
Cat	Katalase
CYP	<i>Cytochrome P450</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
GPx	Glutathion Peroksidase
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	Superoksida Dismutase
SSP	Sistem Saraf Pusat
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>

STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN JOTANG (*Spilanthus acmella*) TERHADAP INDUKSI ENZIM KATALASE (Cat) DAN SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD)

Febian Nur Arifin¹, Nunuk Aries Nurulita², Fitriyani³

ABSTRAK

Latar Belakang: *Photoaging* merupakan salah satu penuaan dini yang terjadi akibat paparan sinar ultra violet yang mana merupakan inisiator pembentukan ROS pada kulit. ROS dapat dihambat oleh antioksidan yang bekerja menangkap radikal bebas sehingga pembentukan radikal bebas yang reaktif akan terhenti. Tanaman jotang (*Spilanthus acmella*) diduga memiliki beberapa efek terapeutik yang salah satunya adalah efek antioksidan sedang ($IC_{50} = 216 \mu\text{g/ml}$). **Metode:** Penelitian ini dilakukan studi *in silico* yang merupakan eksperimen dengan metode komputasi untuk memprediksi afinitas, menganalisis absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), serta tingkat toksisitas menggunakan *software* seperti PyRx-Vina, SwissADME, dan Toxtree. **Hasil:** Beberapa senyawa yang diduga terdapat dalam tanaman jotang diskriminasi terlebih dahulu berdasarkan kemiripan dengan struktur umum antioksidan dan didapatkan hasil sebagai berikut: spilanthol (1); undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide (2); (7Z,9E)-2-oxo-undeca-7,9-dienyl 3-methylbut-2-enoate (acmellonate) (3); β -Sitosterol (4); vanillic acid (5); α -amyrin (6); scopoletin (7); dan limonene (8). Pada *docking* molekuler terhadap enzim katalase, diperoleh senyawa α -amyrin (-8,7 kkal/mol), acmellonate (-7,7 kkal/mol), dan undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide (-7,7 kkal/mol) yang afinitasnya mendekati ligan alami, walaupun tidak jauh lebih baik daripada ligan alaminya. *Docking* molekuler terhadap enzim SOD diperoleh α -amyrin (-7,9 kkal/mol) dan β -Sitosterol (-6,1 kkal/mol) yang menunjukkan afinitasnya lebih besar daripada ligan alami. Menurut profil farmakokinetika, semua senyawa uji memiliki profil yang cukup baik dan menurut analisis toksisitas, diperoleh senyawa acmellonate, vanillic acid, α -amyrin, dan limonene yang menunjukkan memiliki toksisitas rendah dan tidak berpotensi sebagai karsinogenik nongenotoksik dan genotoksik. **Kesimpulan:** Senyawa uji memiliki aktivitas antioksidan sebagai induktor enzim katalase dan SOD tetapi perlu beberapa penyesuaian untuk sifat farmakokinetik dan toksisitasnya.

Kata kunci: *Spilanthus acmella*, prediksi aktivitas, analisis adme, analisis toksisitas

**IN SILICO STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY FROM JOTANG
(*Spilanthes acmella*) PLANTS ON INDUCTION OF CATALASE (Cat) AND
SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) ENZYMES**

Febian Nur Arifin¹, Nunuk Aries Nurulita², Fitriyani³

ABSTRACT

Background: Photoaging is one of the skin aging that occurs due to exposure to ultraviolet light which is the initiator of the formation of ROS on the skin. ROS can be inhibited by antioxidants that work to capture free radicals so that the formation of reactive free radicals will be stopped. The jotang plant (*Spilanthes acmella*) is thought to have several therapeutic effects, one of which is a moderate antioxidant effect (IC₅₀ = 216 g/ml). **Method:** This research was conducted in silico studies which are experiments with computational methods to predict affinity, predict absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME), and toxicity levels using software such as PyRx-Vina, SwissADME, and Toxtree. **Results:** Several compounds thought to be present in the jotang plant were screened first based on their similarity to the general structure of antioxidants and the following results were obtained: spilanthol (1); undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide (2); (7Z,9E)-2-oxo-undeca-7,9-dienyl 3-methylbut-2-enoate (acmellonate) (3); -Sitosterol (4); vanillic acid (5); -amyrin (6); scopoletin (7); and limonene (8). On molecular docking of the catalase enzyme, the compounds -amyrin (-8.7 kcal/mol), acmellonate (-7.7 kcal/mol), and undeca-2E,7Z,9E-trienoic acid isobutylamide (-7.7 kcal/mol) were obtained. kcal/mol) whose affinity is close to that of the natural ligand, although not much better than that of the natural ligand. Molecular docking of the SOD enzyme obtained -amyrin (-7.9 kcal/mol) and -Sitosterol (-6.1 kcal/mol) which showed greater affinity than natural ligands. According to the pharmacokinetic profile, all the test compounds had a fairly good profile and according to the predicted toxicity, acmellonate, vanillic acid, α-amyrin, and limonene compounds were obtained which showed low toxicity and had no potential as non-genotoxic and genotoxic carcinogens. **Conclusion:** The test compound has antioxidant activity as an inductor of catalase and SOD enzymes but needs some adjustments for its pharmacokinetic and toxicity properties.

Keywords: *Spilanthes acmella*, activity prediction, adme analysis, toxicity analysis