

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**STUDI *IN-SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES α -, β -, γ -MANGOSTIN
(*Garcinia mangostana* Linn.) DAN SINENSETIN (*Orthosiphon stamineus*
Benth.) TERHADAP RESEPTOR SUR1-PANCREATIC K_{ATP} CHANNEL
DAN HUMAN MALTASE-GLUCOAMYLASE**



Oleh

INTAN KRIS PRASETYANTI, S. Farm., Apt

051814153003

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

**STUDI *IN-SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES α -, β -, γ -MANGOSTIN
(*Garcinia mangostana* Linn.) DAN SINENSETIN (*Orthosiphon stamineus*
Benth.) TERHADAP RESEPTOR SUR1-PANCREATIC K_{ATP} CHANNEL
DAN HUMAN MALTASE-GLUCOAMYLASE**

TESIS

**Untuk Memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Magister Ilmu Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

Oleh:



Intan Kris Prasetyanti

051814153003

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**NASKAH TESIS TELAH DISETUJI
TANGGAL, 27 Mei 2021**

**Oleh
Pembimbing Ketua**



Prof., Dr. apt. Sukardiman., M.S

NIP. 196301091988101001

Pembimbing Kedua



Prof., Dr. apt. Suharjono., M.S

NIP. 195212221982031001

**Mengetahui,
Koordinator Program Studi Program Magister
Ilmu Farmasi**



Dr. apt. Aty Widyawaruyanti, Dra., M.Si

NIP. 196204261990022001

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

**Penelitian Tesis Ini Telah Diuji dan Dinilai
Oleh Panitia Penguji
Program Magister Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Pada Tanggal 4 Juni 2021**

Panitia Penguji Tesis:

Ketua : Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo., E.W, M.S

Anggota : 1. Prof. Dr. apt. Sukardiman., M.S

2. Prof. Dr. apt. Suharjono., M.S

3. apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M. Pharm., Ph.D

4. apt. Mahardian Rahmadi. S. Si., M.Sc., Ph.D

PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis berjudul “**STUDI *IN-SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES α -, β -, γ -MANGOSTIN (*Garcinia mangostana* Linn.) DAN SINENSETIN (*Orthosiphon stamineus* Benth.) TERHADAP RESEPTOR SURI-PANCREATIC K_{ATP} CHANNEL DAN HUMAN MALTASE-GLUCOAMYLASE**” sesungguhnya adalah hasil ide, penelitian, dan tulisan saya sendiri yang diarahkan oleh pembimbing. Jika kemudian hari ternyata tesis ini merupakan hasil plagiat, maka saya akan bertanggung jawab dan bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, 25 Mei 2021

Yang membuat pernyataan,



Intan Kris Prasetyanti
051814153003

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah atas rahmat, karunia, kemudahan dan kelancaran yang diberikanNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Studi *In-Silico* Aktivitas Antidiabetes α -, β -, γ -Mangostin dan Sinensetin Terhadap Reseptor Sur1-Pancreatic K_{ATP} Channel Dan Human Maltase-Glucoamylase**” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Tesis ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan dari semua pihak. Untuk itu pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. apt. Sukardiman, MS. dan Bapak Prof. Dr. apt Suharjono, MS. selaku dosen pembimbing ketua dan pembimbing kedua yang dengan sabar, tulus dan penuh tanggung jawab meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberi dukungan, masukan, bimbingan, serta arahan sehingga tesis ini selesai.
2. Bapak Prof. Dr. apt. Bambang Prajogo E. W., MS, Ibu apt. Rr. Retno Widyowati, S. Si., M. Pharm., Ph.D dan Bapak Mahardian Rahmadi. S. Si., M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran untuk penyempurnaan tesis ini.
3. Ibu apt. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si selaku Ketua Program Studi, Bapak apt. Andang Miatmoko, S. Farm., M.Pharm., Sci selaku sekretaris dan Mas Ari selaku staff administrasi program studi yang telah memberikan bantuan informasi, fasilitas, kemudahan selama menempuh S2.

4. Suami (Awan), putri tercinta (Raya) dan ibu mertua (Uti) atas kasih, pengertian, dukungan dan doa yang diberikan. Kalian adalah penyemangat terbesar saya dalam studi mulai dari awal pendaftaran S2 hingga penelitian tesis ini selesai.
5. Orang tua yaitu papa (alm) dan mama (alm) yang meskipun sudah tidak bersama dengan saya, namun mereka selalu menjadi sumber inspirasi dan motivasi di saat tubuh mulai lelah dan semangat mulai pudar dalam mengerjakan tesis ini sehingga saya bisa terus bangkit dan semangat kembali mengerjakan tesis ini hingga selesai.
6. Teman-teman S2 angkatan 2018-2019 yang saling memberi semangat dan bantuan.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini yang tak bisa saya sebutkan satu per satu. Semoga Tuhan memberikan balasan yang terbaik.

Saya berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya perkembangan dunia kefarmasian dan obat herbal untuk masyarakat.

Surabaya, 16 Mei 2021

Penulis

RINGKASAN

Penyakit Diabetes Melitus (DM) semakin meningkat jumlahnya dari tahun ke tahun. Komplikasi pada penderita DM juga sering dijumpai. Minat masyarakat menggunakan obat herbal untuk pencegahan dan pengobatan DM meningkat, hal itu disebabkan obat modern memiliki efek samping bila digunakan dalam jangka waktu yang lama. Hal tersebut mendasari perlunya dikembangkan obat herbal sebagai antidiabetes.

Tanaman asli Indonesia seperti manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dan kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) telah dilaporkan memiliki potensi sebagai antidiabetes. Hal tersebut dikarenakan kandungan senyawa alpha (α)-mangostin, beta (β)-mangostin dan gamma (γ)-mangostin pada perikarpium manggis dan sinensetin pada daun kumis kucing mampu menurunkan glukosa darah pada penderita DM dengan mekanisme peningkatan sekresi insulin, perbaikan sel β pankreas dan inhibitor glukosidase.

Melihat bahwa perikarpium manggis dan daun kumis kucing berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat herbal antidiabetes maka perlu dilakukan studi pemodelan molekul terhadap senyawa mayor maupun marker yang terdapat pada tanaman yaitu α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin. Sehingga harapannya dapat diproduksi obat herbal terstandar (OHT) atau fitofarmaka. Pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in-silico* dengan metode doking molekular serta prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetika dan toksisitas senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin.

Prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetika dan toksisitas senyawa menggunakan *online tool* seperti admetSAR *online tool* dan pkCSM *online tool*. Untuk doking molekular menggunakan AutoDockTools 4.2.6. Sebelum melakukan doking molekular senyawa uji, perlu untuk melakukan validasi metode doking sebagai protokol dalam proses doking selanjutnya. Validasi metode doking dilakukan dengan menggunakan ligan *cocrystal* untuk mengetahui posisi interaksinya pada reseptor. Dalam hal ini didapatkan posisi *grid box* baik ukuran, koordinat, RMSD, *binding energy* (ΔG) dan *estimated inhibition constant* (K_i), residu asam amino dan jumlah ikatan hidrogen. Jika hasil redoking ligan *cocrystal* memiliki nilai RMSD $< 2\text{\AA}$, maka protokol *docking* dapat diterima atau dinyatakan valid dan dapat digunakan untuk proses doking lebih lanjut.

Hasil dari prediksi sifat fisikokimia menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki profil berat molekul, LogP, *torsion*, ikatan hidrogen yang memenuhi persyaratan sehingga termasuk dalam senyawa yang mudah diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik. Prediksi terhadap farmakokinetik dan toksisitas menunjukkan bahwa senyawa memiliki profil ADME yang baik dan tidak termasuk karsinogen dan tidak menyebabkan hepatotoksik. Pada doking molekular didapatkan hasil bahwa semua senyawa uji memiliki kesamaan ikatan hidrogen dan residu asam amino dengan ligan pembanding. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki probabilitas yang tinggi sebagai antidiabetes karena diprediksi memiliki aktivitas yang sama dengan ligan pembanding. Dari interaksi terhadap reseptor SUR1-Pancreatic K_{ATP} Channel

didapatkan bahwa α -mangostin memiliki ΔG paling negatif (-6,29 kkal/mol) dan K_i paling rendah (24,38 μM) dibanding senyawa uji lain. Untuk interaksi dengan reseptor *Human* Maltase-Glucoamylase, γ -mangostin memiliki ΔG paling negatif (-8,88 kkal/mol) dan K_i paling rendah (0,31 μM). Dari hal tersebut dapat diprediksi bahwa α -, γ -mangostin memiliki afinitas yang tinggi sebagai antidiabetes pada reseptor yang digunakan.