

SKRIPSI

**STUDI INTERAKSI SENYAWA ANTIOKSIDAN DALAM
EKSTRAK AIR KELOPAK BUNGA ROSELA (*Hibiscus
sabdariffa* L.) DENGAN XANTIN OKSIDASE DAN
PREDIKSI ADMET SECARA *IN SILICO***



AMALIA TUSHOLECHA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2021**

Lembar Pengesahan

**Studi Interaksi Senyawa Antioksidan dalam Ekstrak Air
Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Xantin
Oksidase dan Prediksi ADMET secara *In Silico***

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2021

Oleh:

Amalia Tusholecha

NIM: 051711133076

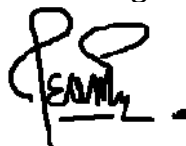
**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 28 Juli 2021 oleh:**

Pembimbing Utama



Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si.
NIP. 196612281992032002

Pembimbing Serta



Dr. apt. Isnaeni, MS.
NIP. 195601131982032003

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Amalia Tusholecha

NIM : 051711133076

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi Interaksi Senyawa Antioksidan dalam Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Xantin Oksidase dan Prediksi ADMET secara *In Silico*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian suatu pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 22 Juli 2021

Yang membuat pernyataan



Amalia Tusholecha

NIM 051711133076

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Amalia Tusholecha

NIM : 051711133076

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi Interaksi Senyawa Antioksidan dalam Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Xantin Oksidase dan Prediksi ADMET secara *In Silico*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian suatu pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 22 Juli 2021

Yang membuat pernyataan



Amalia Tusholecha

NIM 051711133076

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah S.W.T atas segala ilmu, rahmat, kesempatan, karunia, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Studi Interaksi Senyawa Antioksidan dalam Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Xantin Oksidase dan Prediksi ADMET secara *In Silico*”** dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Skripsi ini dapat terselesaikan atas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, baik secara moral maupun material. Untuk itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., selaku dosen pembimbing utama dan Dr. apt. Isnaeni, M.S. selaku dosen pembimbing serta yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dengan segala keikhlasan dan penuh kesabaran dalam memberikan petunjuk, pengarahan, serta dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker.
4. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen dan apt. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D. selaku Sekretaris Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan membantu dalam penyusunan skripsi.
5. Prof. Dr. Purwanto, Apt., Prof. Dr. Achmad Syahrani, MS., Apt., dan Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku dosen penguji dengan kritik dan saran yang sangat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Dra. Esti Hendradi, M.Si., Apt., Ph.D. selaku dosen wali atas segala bimbingan dan perhatian yang diberikan kepada penulis selama menduduki program pendidikan S1 Pendidikan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan petunjuk dan pengarahan dalam penggunaan program *docking* sehingga penulis dapat melakukan penelitian ini dengan baik.
8. Seluruh dosen yang telah mendidik, membimbing, dan membagi ilmu serta pengetahuan selama menjalani perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Aba Slamet Riyadi (Alm), Umi Juariyah, Bapak Basuki Effendi, Ibu Siti Maeta, dan seluruh keluarga atas segala bantuan, bimbingan, dorongan, doa restu, serta kasih sayang yang diberikan kepada penulis selama ini.
10. M. Saiful Jefri, yang telah menemani dan memberikan semangat serta dukungan kepada penulis.
11. Teman-teman Karmen Ceria (Hana, Tis'a, dan Habshoh), Boboho (Ermid, Rizka, Yana, Oksa, dan Safira), Titania, Radhiyah, serta Laksmitha yang senantiasa memberikan motivasi, dukungan, dan bersedia menjadi tempat berbagi cerita.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi, yaitu tim skripsi rosela (Khairunnisa, Hana, Toni, Trisyana, Nuril, Desya, dan Ovi), Brenda, Ade, dan Kak Aileen yang telah bersedia untuk saling bertukar pikiran dan informasi.
13. Teman-teman satu angkatan 2017 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan teman-teman Kelas C yang senantiasa berbagi suka duka selama menempuh pendidikan.
14. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan dengan pahala yang berlipat ganda.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan tambahan informasi bagi ilmu pengetahuan di masa kini dan masa yang akan datang.

Surabaya, 28 Juli 2021

Penulis

RINGKASAN

**Studi Interaksi Senyawa Antioksidan dalam Ekstrak Air Kelopak
Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Xantin Oksidase dan
Prediksi ADMET secara *In Silico***

Amalia Tusholecha

Ekstrak air kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) memiliki aktivitas antioksidan secara *in vitro* dan *in vivo* (Mohd-Esa *et al.*, 2010; Frank *et al.*, 2012; Da-Costa-Rocha *et al.*, 2014; dan Kouakou *et al.*, 2015). Aktivitas antioksidan tersebut salah satunya melalui mekanisme penghambatan aktivitas xantin oksidase (Wahyuningsih *et al.*, 2016) sehingga tidak terbentuk radikal anion superoksida. Ekstrak air kelopak bunga rosela kaya akan senyawa polifenol, terutama senyawa golongan flavonoid dan asam fenolat, yang tinggi persentasenya adalah delfinidin dan sianidin dalam bentuk aglikon dan glikosida (delfinidin-3-sambubiosida, sianidin-3-sambubiosida, delfinidin-3-glukosida, dan sianidin-3-glukosida), gossipetin, kuersetin, kuersetin-3-rutinosida, asam protokatekuat, dan asam-3-kaffeoilkuinat (Ramirez-Rodrigues *et al.*, 2011; Kouakou *et al.*, 2015; dan Obouayeba *et al.*, 2015). Kuersetin merupakan senyawa golongan flavonoid yang dapat menghambat aktivitas xantin oksidase secara *in silico* (Cao *et al.*, 2014), *in vitro* (Huang *et al.*, 2011), dan *in vivo* (Kostić *et al.*, 2015).

Permasalahannya adalah senyawa apa di antara senyawa-senyawa dalam ekstrak air kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) tersebut yang memiliki potensi antioksidan berdasarkan interaksinya dengan xantin oksidase secara *in silico* dan apakah senyawa-senyawa yang aktif terhadap xantin oksidase tersebut mempunyai profil ADMET yang memenuhi persyaratan berdasarkan situs pkCSM *online*. Tujuan penelitian ini adalah melakukan simulasi interaksi senyawa-senyawa dalam ekstrak air kelopak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan xantin oksidase dan menentukan profil ADMET menggunakan pkCSM *online* untuk senyawa-senyawa yang aktif terhadap xantin oksidase secara *in silico*.

Pada penelitian ini dipilih 10 senyawa golongan flavonoid dan asam fenolat yang terdapat dalam ekstrak air kelopak bunga rosela dengan persentase tinggi tersebut, memiliki gugus hidroksil pada cincin benzena, dan atau memiliki struktur mirip kuersetin. Senyawa delfinidin, sianidin, dan gossipetin memiliki struktur mirip dengan senyawa pembanding, yaitu kuersetin. Asam protokatekuat dan asam-3-kaffeoilkuinat termasuk dalam senyawa golongan asam fenolat yang memiliki gugus hidroksil pada cincin benzena, gugus yang berperan dalam interaksi dengan xantin oksidase sehingga dapat menghasilkan aktivitas antioksidan.

Senyawa uji dan senyawa pembanding ditentukan sifat fisikokimia-nya menggunakan ChemOffice 18.1. Interaksi dengan xantin oksidase dilakukan dengan *docking* molekul terhadap xantin oksidase (PDB ID: 3NVY) menggunakan AutodockTools 1.5.6. Senyawa yang lebih aktif menghambat xantin oksidase dibandingkan kuersetin adalah senyawa ligan yang memiliki energi bebas (ΔG°) kompleks ligan-reseptor lebih rendah daripada kuersetin. Senyawa-senyawa ini kemudian diprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitasnya (ADMET) menggunakan pkCSM *online*.

Hasil penentuan sifat fisikokimia menunjukkan terdapat senyawa-senyawa dari kelompok antosianin yang sangat larut di dalam air ($\text{Log } S > 0$) dan mempunyai sifat

asam, yaitu sianidin, sianidin-3-glukosida, sianidin-3-sambubiosida, delfinidin, delfinidin-3-glukosida, dan delfinidin-3-sambubiosida. Dari senyawa-senyawa tersebut, hanya sianidin yang memenuhi semua syarat hukum lima Lipinski ($BM \leq 500$; $\log P \leq 5$; $HBD \leq 5$; dan $HBA \leq 10$). Sianidin dan delfinidin memenuhi $TPSA < 140 \text{ \AA}^2$.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa terdapat 8 senyawa yang secara signifikan ($p < 0.05$) memiliki nilai energi bebas lebih rendah daripada ligan pembanding kuersetin ($\Delta G^\circ = -9,783 \text{ kkal/mol}$), artinya senyawa-senyawa tersebut mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap xantin oksidase dan mempunyai potensi sebagai antioksidan yang lebih besar, yaitu kuersetin-3-rutinosida ($\Delta G^\circ = -11,580 \text{ kkal/mol}$), sianidin-3-glukosida ($\Delta G^\circ = -11,237 \text{ kkal/mol}$), delfinidin-3-glukosida ($\Delta G^\circ = -11,160 \text{ kkal/mol}$), gossipetin ($\Delta G^\circ = -10,190 \text{ kkal/mol}$), sianidin-3-sambubiosida ($\Delta G^\circ = -10,080 \text{ kkal/mol}$), sianidin ($\Delta G^\circ = -9,943 \text{ kkal/mol}$), delfinidin ($\Delta G^\circ = -9,923 \text{ kkal/mol}$), dan asam-3-kaffeoilkuinat ($\Delta G^\circ = -9,920 \text{ kkal/mol}$). Senyawa tersebut mayoritas membentuk ikatan hidrogen dengan Glu802, Ser876, Arg880, dan Thr1010, serta interaksi sterik dengan Leu873, Phe914, Val1011, Leu1014, dan Ala1079.

Hasil prediksi sifat ADMET delapan senyawa yang aktif menghambat xantin oksidase menunjukkan senyawa-senyawa tersebut tidak memenuhi syarat permeabilitas caco-2 (Nilai $< 0,9$) namun nilai % absorpsinya pada usus manusia $< 80\%$ yang bersifat moderat sampai rendah. Senyawa terdistribusi ke jaringan secara moderat sampai rendah ($VD_{ss} < 0,45$) dan distribusinya melintasi sawar darah otak rendah ($\log BB < -1$). Hasil prediksi metabolisme menunjukkan bahwa 8 senyawa tersebut bukan substrat atau penghambat isoenzim CYP450, kecuali gossipetin yang merupakan penghambat CYP1A2; sianidin yang merupakan substrat CYP2D6 dan penghambat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9; serta delfinidin yang merupakan substrat CYP2D6 dan penghambat CYP1A2. Hasil prediksi sifat ekskresi menunjukkan 8 senyawa tersebut bukan merupakan substrat OCT2 ginjal dan memiliki rentang klirens total mulai $-0,324$ hingga $0,721$ ($\log (\text{mL/min/Kg})$). Senyawa-senyawa tersebut relatif tidak membahayakan karena $LD_{50} \geq 15 \text{ g/kgBB}$ tikus, hanya satu senyawa yang bersifat hepatotoksik yaitu asam-3-kaffeoilkuinat, dan satu senyawa yang bersifat karsinogenik yaitu sianidin-3-sambubiosida.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa dari 10 senyawa uji yang ada di dalam ekstrak air kelopak bunga rosela, terdapat 8 senyawa yang memiliki potensi sebagai antioksidan berdasarkan interaksinya dengan xantin oksidase secara *in silico*. Senyawa-senyawa tersebut tidak memenuhi persyaratan absorpsi dan distribusi berdasarkan pkCSM *online* namun ada 3 senyawa, yaitu kuersetin-3-rutinosida, sianidin-3-glukosida, dan delfinidin-3-glukosida yang memiliki potensi antioksidan yang lebih tinggi dan tidak bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penapisan untuk isolasi senyawa-senyawa tersebut dari ekstrak air kelopak bunga rosela, modifikasi struktur, dan pengembangan senyawa obat baru yang memiliki aktivitas antioksidan melalui interaksinya dengan xantin oksidase.