



**MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA FLAVONOID KAYU  
SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) TERHADAP ENZIM XANTIN  
OKSIDASE SEBAGAI ANTI HIPERURISEMIA**

**Skripsi  
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :  
Zara Andesta Putri  
1304015568**

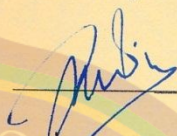
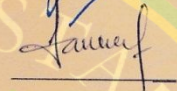
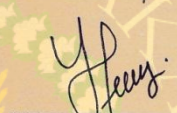
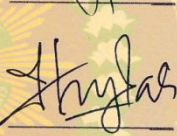
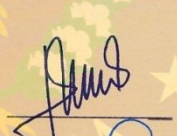
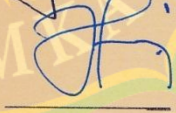


**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2019**

Skripsi dengan judul

**MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA FLAVONOID KAYU  
SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) TERHADAP ENZIM XANTIN  
OKSIDASE SEBAGAI ANTIHIPERURISEMIA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Zara Andesta Putri, NIM 1304015568**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I <b>Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.</b>		<u>21/5/19</u>
Penguji I <b>Dr. Supandi, M.Si., Apt.</b>		<u>6-3-2019</u>
Penguji II <b>Yeni, M.Si., Apt.</b>		<u>6-3-2019</u>
Pembimbing I <b>Hariyanti, M.Si., Apt.</b>		<u>11-3-2019</u>
Pembimbing II <b>Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.</b>		<u>19-3-2019</u>
Mengetahui <b>Kori Yati, M.Farm., Apt.</b>		<u>21/3.19</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : **16 Februari 2019**

## ABSTRAK

### **MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA FLAVONOID KAYU SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) TERHADAP ENZIM XANTIN OKSIDASE SEBAGAI ANTIHIPERURISEMIA**

**Zara Andesta Putri**

1304015568

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya kadar asam urat yang meningkat diatas normal. Hiperurisemia dapat diatasi dengan cara menurunkan kadar asam urat melalui penghambatan enzim xantin oksidase. Tujuan penelitian ini adalah mencari kandungan senyawa flavonoid terbaik dari kayu secang yang memiliki *score* ChemPLP dan memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*. Sebelas senyawa dari kandungan flavonoid kayu secang akan dibandingkan dengan allopurinol. Pada penelitian ini digunakan aplikasi yaitu PLANTS. Hasil penelitian ini menunjukkan senyawa flavonoid kayu secang yang memiliki nilai *score* chemPLP terendah adalah sappan kalkon dengan nilai yang diperoleh sebesar -95,7374 kkal/mol. *Score* chemPLP allopurinol -98,8155 kkal/mol sehingga, sappan kalkon bisa dikembangkan sebagai kandidat obat antihiperurisemia karena *score* chemPLP nya tidak berbeda jauh dengan allopurinol dan dapat dijadikan kandidat obat oral karena memenuhi syarat *Lipinski's Rule of Five*.

**Kata Kunci:** *Caesalpinia sappan* L, Flavonoid, Antihiperurisemia, *Molecular Docking*.

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul : **“MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA FLAVONOID KAYU SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) TERHADAP ENZIM XANTIN OKSIDASE SEBAGAI ANTI HIPERURISEMIA”**.

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.

Penyelesaian skripsi ini tak lepas dari dukungan semua pihak yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan pengarahan, bimbingan, kritik dan saran kepada penulis. Pada kesempatan yang baik ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang maha besar maha segalanya, berkat rahmat-Nya dan curahan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kepada kedua orang tua, serta kedua adik penulis tak lupa ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas kontribusi yang selama ini diberikan berupa dukungan moril, finansial, dan doa yang selalu dicurahkan kepada penulis.
3. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt. selaku Dekan dan Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt. selaku wakil dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta
4. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta
5. Ibu Hariyanti, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama dan Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si., selaku pembimbing kedua sekaligus pembimbing akademik, yang dengan sabarnya membimbing serta memberikan pengarahan, dan kritik terhadap penulis dalam menyelesaikan skripsi. Penulis hanya bisa berdoa, semoga pembimbing senantiasa dalam lindungan Allah SWT.
6. Rekan-rekan di Program Farmasi di Universitas Prof. Dr. Hamka Jakarta angkatan 2013 yang telah menjadi teman sekaligus menjadi keluarga besar penulis selama ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun dan dapat memacu penulis untuk berkarya lebih baik di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Jakarta, Februari 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan penelitian	2
D. Manfaat penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Klasifikasi Tanaman	4
2. Ligan Senyawa	5
3. Definisi Asam Urat	8
4. Mekanisme Kerja Allopurinol	11
5. <i>Molecular Docking</i>	12
B. Kerangka Berfikir	16
C. Hipotesis	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
B. Pola Penelitian	17
C. Prosedur Penelitian	18
D. Analisis Data	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Penyiapan struktur reseptor	25
B. Penyiapan Ligan	26
C. Hasil validasi	26
D. Hasil Plants	29
E. Hasil <i>Lipinski</i>	30
F. Hasil <i>Discovery Studio</i>	31
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	38
A. Simpulan	38
B. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Ligan Senyawa Kayu Secang	6
Tabel 2. Hasil <i>Molecular Docking</i> Antara Ligan Pembanding dan Ligan Uji Kayu Secang dengan xantin Oksidase Menggunakan <i>Software PLANTS 1.2</i>	28
Tabel 3. Hasil Prediksi Aturan Lipinski	29
Tabel 4. Hasil Visualisasi interaksi Antara Ligan Pembanding (Allopurinol) dengan xantin oksidase Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	31
Tabel 5. Hasil Visualisasi interaksi Antara Ligan Sappan kalkon dengan xantin oksidase Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	33



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Ligan Senyawa Kayu Secang	6
Tabel 2. Hasil Molecular Docking Antara Ligan Pemanding dan Ligan Uji Kayu Secang dengan xantin Oksidase Menggunakan <i>Software PLANTS 1.2</i>	28
Tabel 3. Hasil prediksi aturan Lipinski menggunakan chemicalize	30
Tabel 4. Hasil Visualisasi interaksi Antara Ligan Pemanding (Allopurinol) dengan xantin oksidase Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	33
Tabel 5. Hasil Visualisasi interaksi Antara Ligan Sappan kalkon dengan xantin oksidase Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	34



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Struktur Allopurinol	10
Gambar 2. Mekanisme Obat Allopurinol	11
Gambar 3. Struktur Pola Penelitian	17
Gambar 4. Hasil Preparasi protein	25
Gambar 5. Pose Antara YSH dengan Konformasi Ligan Terbaik	27
Gambar 6. Struktur Ligan Asli (YSH)	28
Gambar 7. Hasil 3D Discovery Allopurinol	32
Gambar 8. Hasil 2D Discovery Allopurinol	32
Gambar 9. Hasil 3D Sappan Kalkon	33
Gambar 10. Hasil 2D Sappan Kalkon	34





## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Bagan Pola Penelitian	42
Lampiran 2. Dokumentasi penelitian	43
Lampiran 3. Hasil <i>Drug Scan</i> Analisis Lipinski Melalui <i>Chemicalize</i>	45
Lampiran 4. Visualisasi Menggunakan <i>Discovery Studio</i>	46
Lampiran 5. Tampilan <i>Protein Data Bank</i> 1VDV	50
Lampiran 6. Hasil preparasi Ligan Asli	51
Lampiran 7. Hasil <i>CHEMPLP Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> Pada Ligan Kayu Secang.	52



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin yang terdiri dari adenin dan guanin. Perputaran purin terjadi secara terus-menerus didalam tubuh seiring dengan sintesis dan penguraian DNA dan RNA. Walaupun tidak ada asupan purin akan tetap terbentuk asam urat. Asam urat disintesis terutama di hati oleh enzim xantin oksidase (Kurniawan 2015). Dimana jika kadar asam urat dalam tubuh meningkat maka akan menyebabkan terjadinya hiperurisemia.

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya kadar asam urat yang meningkat diatas normal (Gliozzi 2016). Hiperurisemia dapat diatasi dengan cara menurunkan kadar asam urat melalui penghambatan enzim xantin oksidase (Maiuolo 2016). Obat yang umum digunakan sebagai penghambat aktivitas enzim xantin oksidase adalah allopurinol (Stamp *et al.*, 2016). Obat tersebut bekerja mengurangi sintesa urat dengan cara menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Hipoxantin dan xantin dirombak oleh xantin oksidase menjadi asam urat. Dengan adanya allopurinol, xantin oksidase melakukan aktivitasnya terhadap obat ini sebagai pengganti purin (Kato *et al.*, 2016).

Namun efek samping utama dari allopurinol adalah ruam kulit, urtikaria, leukopenia, sakit kepala, dan berpotensi meningkatkan frekuensi serangan gout akut dengan inisiasi terapi. Hipersensitivitas atau reaksi berlebihan dari Allopurinol ditandai dengan demam, eosinofilia, dermatitis, vaskulitis, serta penurunan fungsi ginjal dan hati. Penurunan fungsi organ ini sering dikaitkan dengan tingkat kematian yang cukup tinggi, yaitu 20% (Perez-Ruiz *et al.* 2016). Oleh sebab itu, diperlukan obat yang lebih aman dan efektif. Salah satunya produk alam yang berasal dari tumbuhan, dan telah lama digunakan secara empirik dalam pengobatan asam urat (Chen *et al.*, 2014).

Salah satu produk alam yang berasal dari tumbuhan adalah kayu secang. Kayu Secang mengandung senyawa flavonoid yang terdiri dari brazilin, brazilein, brazilide A, sappanol, sappankalkon, sappanon, sappanon B, 3-deoxysappanon B, 3-o- metilbrazilin, 3-deoxysappanol, dan 3-deoxy-4-o metilsappanol (Nirmal *et*

*al.*, 2015). Telah dibuktikan bahwa bahan alam dengan kandungan flavonoid tinggi dapat menurunkan kadar asam urat (Spanou *et al.*, 2012). Pada penelitian Pertamawati (2015) menyatakan bahwa kayu secang memiliki daya inhibisi terhadap enzim xantin oksidase sebesar 58,92% sedangkan inhibisi pada allopurinol sebesar 87,47%. Mekanisme interaksi antara enzim xantin oksidase dan kandungan dalam senyawa kayu secang dapat diteliti menggunakan metode yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* adalah alat utama dalam biologi molekular struktural dengan bantuan komputer untuk desain suatu obat dan ligan. Tujuan dari *molecular docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan dengan protein pada struktur tiga dimensi. Aplikasi yang digunakan adalah ChemDraw, YASARA, MarvinSketch, PLANTS 1.2 dan *Discovery Studio*. Kemudian dilakukan visualisasi untuk melihat interaksi yang terbentuk antara ligan-reseptor. Untuk memahami bentuk-bentuk interaksi dari kandungan senyawa pada kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) terhadap enzim xantin oksidase dibandingkan dengan allopurinol.

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi antara enzim xantin oksidase dengan ligan senyawa pada kayu secang. Penambatan enzim dengan masing-masing ligan melalui *software* diatas dan akan divisualisasi untuk melihat interaksi yang terbentuk. Dari proses tersebut dapat diketahui senyawa flavonoid manakah dari kayu secang yang diduga memiliki potensi sebagai inhibitor enzim xantin oksidase.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Senyawa flavonoid manakah dari kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) yang mampu berikatan dan memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor xantin oksidase yang dapat menghambat enzim xantin oksidase?

## **C. Tujuan Penelitian**

Mencari kandungan senyawa flavonoid terbaik dari kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) yang memiliki *score* Chem PLP terbaik dan memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga dapat dijadikan kandidat obat antihiperurisemia.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini diharapkan memperoleh kandidat obat baru dari senyawa flavonoid kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) yang nantinya dapat dikembangkan untuk memberikan efek terapi sebagai obat anti hiperurisemia.



## DAFTAR PUSTAKA

- Bardin T, Richette P. (2014). Definition of Hyperuricemia and Gouty Conditions. *Current Opinion in Rheumatology*. **26**(2) : 186–191
- Badan POM RI. (2008). *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*. Badan Pengawasan Obat dan Makanan Direktorat Asli Indonesia. Jakarta : 18
- Chairunnisa A, Runadi D. (2017). Aktivitas Kalkon Terhadap Teseptor Esterogen  $\beta$  (ER-  $\beta$ ) Sebagai Antikanker Payudara Secara *In Vitro* dan *In Silico*: Review. *Farmaka*. **14**(2): 1-8
- Chen CY, Huang CC, Tsai KC, Huang WJ, Huang WC, Hsu YC, Hsu FL.(2014).Evaluation of the Antihyperuricemic Activity of Phytochemicals from *Davallia formosana* by Enzyme Assay and Hyperuricemic Mice Model. *Research Article. Journal Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2014** : 1-8.
- Damayanti D. (2012). *Mencegah Dan Mengobati Asam Urat*. Araska. Yogyakarta: 15-25
- Fukunari A, Okamoto K, Nishino T, Bryan TE, Emil FP, Kamezawa M, Yamada I, and Kato N. (2004). Y-700 [1-[3-Cyano-4-(2,2-dimethylpropoxy) phenyl]-1 Hyprazole-4-carboxylic Acid]: A Potent Xanthine Oxidoreductase Inhibitor with Hepatic Excretion. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **311**(2) : 519-528
- Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. (2016). The Treatment of Hyperuricemia. *International Journal of Cardiology*. **213**(2016) : 23–27
- Istyastono EP. (2010). *Seri Kimia Medisinal Komputasi: Langkah Praktis Docking Gratis*. MOLMOD. Amsterdam : 1-44
- Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, and Yang X. (2012). Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. *Frontiers in Bioscience*. **17**(1): 656–669
- Kato S, Ando M, Mizukoshi T, Nagata T, Katsuno T, Kosugi T, Tsuboi N and Maruyama S. (2016). Randomized Control Trial for the Assessment of the Anti-Albuminuric Effects of Topiroxostat In Hyperuricemic Patients with Diabetic Nephropathy. *Nagoya Journal of Medical Science*. **78** (2): 135-142
- Kuo C, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. (2015). Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence and Risk Factors. *Nature Reviews Rheumatology*. **11** : 649–662

- Kurniawan FB. (2015). *Kimia Klinik: Praktikum Analisis Kesehatan*. EGC. Jakarta. 20-30
- Ling X, Bochu W. (2014). A Review of Phytotherapy of Gout: Perspective of New Pharmacological Treatments. *Pharmazie*. **69**(4): 243–256
- Lipinski CA. (2004). Lead and Drug Like Compound: The Rule of Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. **1**(4): 337-341
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. (2016). Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*. **213**(2016) : 8–14
- Mardianingrum R, Herlina T, Supratman U. (2015). Isolasi dan *Molekular Docking* Senyawa 6,7-dihidro-17-hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina poeppigiana*) Terhadap Aktivitas Sitotoksik Antikanker Payudara MCF-7. *Chimica et Natura Acta*. **3**(3) : 90-93
- Nirmal NP, Rajput MS, Prasad RGSV, Ahmad M. (2015). Brazilin from *Caesalpinia sappan* Heartwood and Its Pharmacological Activities: A Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. **8**(6) : 421- 430
- Pertamawati, & Mutia Hardiyuna. (2015). Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Xantin Oksidase Terhadap Ekstrak Kulit Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.). *Kartika-Jurnal Ilmiah Farmasi*. **3**(2): 12-17
- Pratama R, Ambarsari L, Sumaryada T. (2016). Analisis Interaksi Molekuler COX- 2 dengan Ligan Kurkuminoid dan Santorizol Sebagai Obat Anti Kanker Payudara dengan Penambatan Molekuler. *Journal of Current Biochemistry*. **2**(3) : 139-149
- Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C. (2016). Lesinurad In Combination with Allopurinol: Results of A Phase 2, Randomised, Double-Blind Study in Patients with Gout with An Inadequate Response to Allopurinol. *Annual Rheumatic Disease*. **75**(6) : 1074–1080
- Purnomo H. (2015). *Desain Molekul Antimalaria kompetitor meflokuin*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta : 76-141
- Saputri KE, Fakhmi N, Kusumaningtyas E, Priyatama D, Santoso B. (2016). *Docking Molekular* Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-vina. *Chimica et Natura Acta*. **4**(1) : 16-20
- Sari R, Suhartati. (2016). Secang (*Caesalpinia sappan* L.) : Tumbuhan Herbal Kaya Antioksidan. *Info Teknis EBONI*. **13**(1) : 57 – 67
- Sarker SD dan Nahar L. (2009). *Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta : 32-44

- Sholihah FM. (2014). Diagnosis and Treatment Gout Arthritis. *Journal Majority*. **3**(7) : 39–45
- Spanou C, Veskokoukis AS, Kerasioti T, Kontou M, Angelis A, Aligiannis N. (2012). Flavonoid Glycosides Isolated From Unique Legume Plant Extracts As Novel Inhibitors of Xanthine Oxidase. *Plosone*. **7**(3) : e32214- e32220
- Stamp LK, Day RO, Yun J. (2016). Allopurinol Hypersensitivity: Investigating the Cause and Minimizing the Risk. *Nature Reviews Rheumatology*. **12**(4) : 235–242.
- Sukandar EY, Andrajati R, Sigit JI, Adnyana IK, Setiadi AP, Kusnandar. (2013). *Iso Farmakoterapi*. ISFI. Jakarta : 655
- Untari I, Wijayanti T. (2017). Hubungan Antara Pola Makan dengan Penyakit Gout. *The 5<sup>th</sup> Urecol Proceeding 5* : 730-735
- Zhang Y, Xin Y, Yang H, Zhang L, Xia X, Tong Y, Chen Y, Ma L, Wang W. (2012). Novel Affinity Purification of Xanthine Oxidase from *Arthrobacter M3*. *Journal of Chromatography B*. **1**(906) : 19-24

