

**ANALISIS POTENSI FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS KANDIDAT
OBAT DARI EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI
ANTIOKSIDAN SECARA IN SILICO**

Anjas Wilapangga¹, Suci Wulan Sari², Esti Febri Fatwami

^{1,2,3} Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada, Purwokerto

Email : Anjas@stikesbch.ac.id

ABSTRAK

Banyaknya permasalahan yang dirasakan oleh manusia seperti Dampak Negatif Dari paparan sinar matahari, Dampak sinar UV yang dipancarkan matahari dapat berakibat buruk untuk Kesehatan kulit, Dari hasil prediksi In silico terhadap sifat fisikokimia pada senyawa Zat Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201 menjelaskan bahwa senyawa Zat aktif Daun salam dapat diabsorpsi dan mempunyai permeabilitasnya tinggi karena mempunyai nilai berat molekul kurang dari 500, memiliki nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) sebesar 2.2824, mempunyai ikatan H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus -H dan N-H, nilai H donor sebesar 4, dan mempunyai ikatan H aseptor (HBA) yang dinyatakan dengan adanya jumlah atom O dan N sebesar 6. Dari hasil in silico ketiga senyawa menunjukan bahwa ketiga senyawa mudah diabsorpsi. nilai permeabilitas kulit (log Kp) senyawa Aktif Daun Salam = -2.735, Vitamin C = -2.955 dan Ligan BEZ_A_201 = -2,728 yang berarti nilai log Kp nya > -2,5, sehingga dapat diprediksi bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki permeabilitas kulit yang baik. Hasil Analisis Doking, sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik pada ketiga senyawa menunjukan bahwa ketiga senyawa memiliki permeabilitas kulit yang baik, Pada Hasil doking menggunakan molegro virtual docker menunjukan bahwa adanya ikatan reseptor protein dengan ligan BEZ_A_201 dan dapat dikatakan bahwa Senyawa Zat Aktif Daun salam Mempunyai Aktifitas Antiosdian Oleh sebab itu Zat Aktif Daun Salam dapat direkomendasikan sebagai bahan untuk Antioksidan.

Kata Kunci: Daun Salam, In silico, PkCMS

ABSTRACT

The number of problems felt by humans such as the negative impact of sun exposure, the impact of UV rays emitted by the sun can be bad for skin health, From the results of In silico prediction of physicochemical properties on the compound of the active substance of bay leaf, Vitamin C and ligand BEZ_A_201 explains that the active substance compound of Daun Salam can be absorbed and has high permeability because it has a molecular weight value of less than 500, has a log octanol / water partition coefficient (log P) of 2. 2824, has an H donor bond (HBD), which is expressed by the number of (-H and N-H) groups, a donor H value of 4, and has an H acceptor bond (HBA) which is expressed by the number of O and N atoms of 6. From the in silico results, the three compounds show that the three compounds are easily absorbed. The skin permeability value (log Kp) of the compound Active Salam Leaf = -2.735, Vitamin C = -2.955 and ligand BEZ_A_201 = -2.728 which means the log Kp value is > -2.5, so it can be predicted that the three compounds have good skin permeability. The results of Docking Analysis, Physicochemical and Pharmacokinetic properties of the three compounds show that the three compounds have good skin permeability, The results of docking using molegro virtual docker show that there is a protein receptor bond with the BEZ_A_201 ligand and it can be said that the Salam Leaf Active Substance Compound has Antioxdian Activity Therefore the Salam Leaf Active Substance can be recommended as an ingredient for Antioxidants.

Keywords: Daun Salam, In silico, PkCMS

PENDAHULUAN

Banyaknya permasalahan yang dirasakan oleh manusia seperti Dampak Negatif Dari paparan sinar matahari, Dampak sinar UV yang dipancarkan matahari dapat berakibat buruk untuk Kesehatan kulit, Mekanisme pertahanan antioksidan pada kulit bisa dipengaruhi oleh ROS (Wilapangga & Sari, 2018); ketika mekanisme pertahanan tidak seimbang, stres oksidatif dapat merusak membran sel, protein, karbohidrat dan asam nukleat yang memicu oksidasi, Banyaknya Produk bahan alam yang berkhasiat sebagai antioksidan, seperti halnya pada Daun Salam. (Haerani et al., 2018).

Daun salam (*Eugenia polyantha*) merupakan salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan alternatif. Keberadaan tanaman salam yang sudah umum dalam masyarakat dan mudah didapatkan, diharapkan akan mempermudah edukasi dan

pengenalan tanaman salam kepada masyarakat sebagai salah satu bahan alternatif sebagai obat herbal untuk Kesehatan, Pada Penelitian ini, kita akan melakukan pendekatan untuk mengetahui apakah suatu senyawa dapat mempunyai nilai aktifitas pada suatu target protein dengan cara melalui pendekatan in silico.

METODE PENELITIAN

Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

Alat yang digunakan yaitu Laptop Asus dengan spesifikasi Windows 10 dengan 64-bit operating system, x64-based processor (AMD A4-9125 RADEON R3, 4 COMPUTE CORES 2C+2G, 2.30 GHz), Program Docking yang digunakan adalah Molegro Virtual Docker.

Struktur Molekul Ligan dan optimasi

Kandungan Metabolit sekunder pada Ekstrak Daun Salam didapatkan senyawa 5-hydroxy-2-(3,4,5 trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one, Kemudian senyawa tersebut dilanjutkan ke proses penggambaran struktur menggunakan aplikasi Chemdraw 20.0

yang dilanjutkan dengan bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D, Dalam bentuk isomer kandungan senyawa Temulawak yaitu 5-hydroxy-2-(3,4,5 trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one, Kemudian dilakukan optimalisasi menggunakan Tools MMFF94 Pada Chem 3D. Struktur protein reseptor yang digunakan adalah protein Human peroxiredoxin 5 (PDB Kode 1HD2) kode didapatkan dari hasil pencarian di Bank Data Protein.

Molekular Docking

(Ningsih & Novianty, 2018) Docking Molekul antara senyawa Zat Aktif Pada Ekstrak Daun Salam dengan menggunakan protein protein Human peroxiredoxin 5 (PDB Kode 1HD2), serta Vit C sebagai Pembanding menggunakan Molegro Virtual Docker dan simpan dalam bentuk Sysbil2. Pada Tahapan tersebut, kita akan mencari sebuah rongga (cavity) dengan pendeteksian algoritma untuk menentukan atau mendeteksi tempat adanya ikatan protein dengan daerah aktif pada ligan. Pemilihan ligan yang terbentuk dan pemilihan ligan yang stabil kemudian dikombinasikan dengan MMFF94 sehingga menghasilkan ligan dengan pose yang baik/konsisten. Calon Pose yang diminimalkan

energinya dalam sisi aktif menggunakan metode grid untuk mengevaluasi inyteraksi protein dengan ligan yang disimpan dalam bentuk Mol2. Prediksi sifat kimia yang dijelaskan seperti berat molekul (BM), Logaritma Koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antara atom yang dapat berotasi (Torson), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), dan Polar Surface Activity (PSA) dilakukan menggunakan aplikasi online pkCMS online tool. Sedangkan untuk memprediksi sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) serta menguji Toksisitas dari senyawa Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201.

Protein

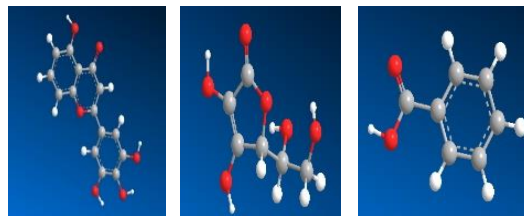
Struktur protein yang digunakan dengan Classification: ANTIOXIDANT ENZYME Organism(s): Homo sapiens Expression System: Escherichia coli M15 Mutation(s): No Deposited: 2000-11-06 Released: 2001-08-28 Deposition Author(s): Declercq, J.P., Evrard, C. Experimental Data Snapshot Method: X-RAY DIFFRACTION Resolution: 1.50 Å

R-Value Free: 0.165 R-Value Observed:
0.133

Prediksi Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa (pkCMS)

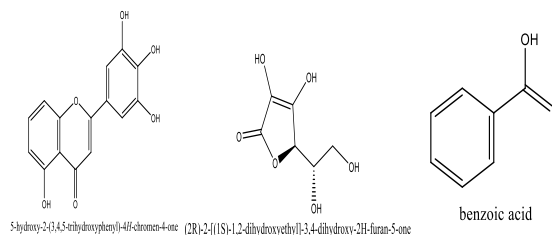
(Prasetyo et al., 2019) Prediksi sifat kimia yang dijelaskan seperti berat molekul (BM), Logaritma Koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antara atom yang dapat berotasi (Torson), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), dan Polar Surface Activity (PSA) dilakukan menggunakan aplikasi online pkCMS online tool. Sedangkan untuk memprediksi sifat farmakokinetika (ADME : Absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) serta menguji Toksisitas dari senyawa Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201. Pertama kali yang harus dilakukan adalah senyawa Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201, digambarkan strukturnya dengan menggunakan aplikasi 2D ChemDraw, Kemudian dipindahkan ke Aplikasi 3D Chemdraw, Kemudian

disimpan dalam format File*.sdf. Tahap Kedua, senyawa Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201 diterjemahkan dalam format SMILES dengan menggunakan Online SMILES



Translator (<https://cactus.nci.nih.gov>).

Dalam format SMILES senyawa akan dapat diproses menggunakan pkCMS online tool (



<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml>) untuk dapat memprediksi Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa. Untuk Dapat mengetahui dan memprediksi toksisitas (LD 50) peroral pada globally harmonized system (GSH) dengan menggunakan aplikasi online Protox Online Tool (https://tox-new.charite.de/protox_II/) (Ningsih & Novianty, 2018).

HASIL DAN PEMABAHASAN

Pembuatan Struktur menggunakan Aplikasi ChemDraw ditunjukkan pada gambar 1. Setelah pembuatan struktur dalam format 2D dilanjutkan dan di kopi dalam bentuk 3D ChemDraw dan dilanjutkan untuk proses Doking ditunjukkan dalam Gambar 2.

Gambar 1. Struktur 2 dimensi (a) Zat

Aktif Daun Salam; (b) Vitamin C; (c) Ligan BEZ_A_201

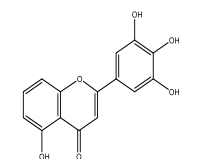
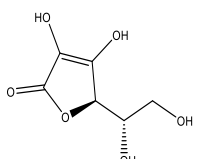
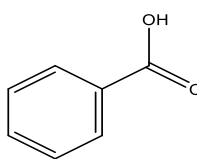
Gambar 2. Struktur 3D yang kemudian disimpan dalam format SYBTL2 (a) Zat Aktif Daun Salam; (b) Vitamin C; (c) Ligan BEZ_A_201 Reseptor Protein yang telah

dilakukan pengunduhan kemudian dilakukan Doking dengan cara mengimport struktur pada Program Molegro Virtual Docker ditunjukkan pada Gambar 3. Hasil Deteksi tempat berinteraksinya antara ligan dan reseptor (Cavity) pada protein protein Human peroxiredoxin 5 (PDB Kode 1HD2). Hasil Doking dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1. Hasil Nilai Re Docking ke 3 Senyawa Terhadap Protein 1HD2

Re Docking	Zat Aktif Daun Salam	Vitamin C	BEZ_A_201
I	-13,3414	-53,7845	-60,6899

Tabel 2. Hasil Prediksi In silico dan sifat fisikokimia pada senyawa Zat Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201

Struktur	 5-hydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	 (2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-one	 benzoic acid
BM	286.239	176.124	122.123
Log P	2.2824	-1.4074	1.3848

Torsion	1	2	1
HBA	6	6	1
HBD	4	4	1
PSA (A²)	117.313	67.321	52.752

Keterangan : BM = berat Molekul; Log P= Logaritma Koefisien partisi oktanol/air; Torsion= Ikatan antar atom yang dapat berotasi ; HBA= Hydrogen Bond Acceptors; HBD = Hydrogen Bond Donors; PSA = Polar Surface Activity

Hasil Prediksi In silico sifat Farmakokinetik (ADME) dan toksisitas pada senyawa Zat Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201. Dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Prediksi in silico farmakokinetik dan toksisitas pada Zat Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201

ADMET	Zat Aktif Daun Salam	Vitamin C	Ligan BEZ_A_201
Intential absorption (human) %	76.618	39.154	100
Skin Permeability (Log P)	-2.735	-2.955	-2.728
BBB Permeability (Log BB)	-1.4	-0.985	-0.22
CYP2D6 substrate (Ya/Tidak)	No	No	No
CYP2D6 inhibitor (Ya/Tidak)	No	No	No
RenalOCT2substrate(Ya/Tidak)	No	No	No
LD50 (mol/kg)	2.422	1.063	2.17

Keterangan : VDSS: Steady State Of Volume Distribution, BBB : Blood Brain Barrier, CYP2D6 : Cytochrome P2D6, Rebal OCT2: Renal Organic Cation Transporter 2

Hasil Prediksi Doking dan Interaksi dengan Asam Amino

Hasil Dari Interaksi Ligan dengan Reseptor Protein terdapat adanya interaksi ligan dengan Asam Amino pada Reseptor protein protein Human peroxiredoxin 5 (PDB Kode 1HD2). Adanya interaksi antara residu asam amino dan Reseptor dipengaruhi oleh adanya ikatan lopofilik/hidrofobik, elektronik, dan sterik. Pada Gambar dan Tabel menunjukkan adanya perbedaan Ikatan Protein dengan Residu asam amino yang disebabkan oleh adanya perbedaan konfigurasi ruang dan struktur pada kedua senyawa. Hasil Re-Doking dari ketiga senyawa menunjukkan bahwa kita dapat melihat hasil score Zat Aktif Daun Salam : -13,3414; Vitamin C : -53,7845; dan Ligan BEZ_A_201 : -60,6899, dari data hasil rerank menunjukkan bahwa Zat aktif Daun Salam mempunyai Ikatan Protein Pada Reseptor protein protein Human peroxiredoxin 5 (PDB Kode 1HD2)

Prediksi Sifat Fisikokimia, Framakokinetik, dan Toksisitas Senyawa Menggunakan pkCMS

Dari hasil prediksi In silico terhadap sifat fisikokimia pada senyawa senyawa Zat Aktif Daun Salam, Vitamin C dan Ligan BEZ_A_201 dapat dilihat pada table 1. (Krihariyani et al., 2019) Pada Penelitian menjelaskan bahwa senyawa Zat aktif Daun salam dapat diabsorpsi dan mempunyai permeabilitasnya tinggi karena mempunyai nilai berat molekul kurang dari 500, memiliki nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) sebesar 2.2824, mempunyai ikatan H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus)-H dan N-H, nilai H donor sebesar 4, dan mempunyai ikatan H aseptor (HBA) yang dinyatakan dengan adanya jumlah atom O dan N sebesar 6. Dari hasil in silico ketiga senyawa menunjukkan bahwa ketiga senyawa mudah diabsorpsi. Dari Tabel 3 terlihat nilai permeabilitas kulit (log Kp) senyawa Aktif Daun

Salam = -2.735, Vitamin C = -2.955 dan Ligan BEZ_A_201 = -2,728 yang berarti nilai log Kp nya > -2,5, sehingga dapat diprediksi bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki permeabilitas kulit yang baik (Ningsih & Novianty, 2018).

KESIMPULAN

Hasil Analisis Doking, sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik pada

ketiga senyawa menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki permeabilitas kulit yang baik, Pada Hasil doking menggunakan molegro virtual docker menunjukkan bahwa adanya ikatan reseptor protein dengan ligan BEZ_A_201 dan dapat dikatakan bahwa Senyawa Zat Aktif Daun salam Mempunyai Aktifitas Antiosdian Oleh sebab itu Zat Aktif Daun Salam dapat direkomendasikan sebagai bahan untuk Antioksidan

DAFTAR PUSTAKA

- Haerani, A., Chaerunisa, A., Yohana, & Subarnas, A. (2018). Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit. *Farmaka, Universitas Padjadjaran, Bandung*, 16(2), 135–151.
- Krihariyani, D., Haryanto, E., Sasongkowati, R., Woelansari, E. D., Analis, J., Poltekkes, K., & Surabaya, K. (2019). Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) (Kandidat Suplemen Penguat Sistem Imun). *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan*, 251–257.
- Ningsih, U. P., & Novianty, R. (2018). *STUDI IN SILICO SENYAWA ARECOLINE (Areca cathecu L.) SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIDEPRESAN*. 02(02), 493–496.
- Prasetiyo, A., Mumpuni, E., & R. Tjandrawinata, R. (2019). Docking Molekular dari *Trigonella foenum-graceum* sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2), 74–80. <https://doi.org/10.29244/jji.v4i2.132>
- Wilapangga, A., & Sari, L. P. (2018). Analisis Fitokimia Dan Antioksidan Metode Dpph Ekstrak. *Ijobb*, 2, 19–24.