

# **SKRIPSI**

## **SKRINING KANDUNGAN SENYAWA DAUN SRIKAYA (*Annona Squamosa L.*) TERHADAP PROTEIN *DIHYDROFOLATE REDUCTASE* SEBAGAI ANTI TUBERKOLOSIS**



**Oleh :**

**WILDAN MUHAMMAD DIFAUDDIN**

**NIM : 202008053**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
STIKES BHAKTI HUSADA MULIA MADIUN  
2024**

## LEMBAR PERSETUJUAN

Laporan Skripsi ini telah disetujui oleh pembimbing dan telah dinyatakan layak mengikuti  
Ujian Sidang

### SKRIPSI

#### SKRINING KANDUNGAN SENYAWA DAUN SRIKAYA (*Annona Squamosa L.*) TERHADAP PROTEIN *DIHYDROFOLATE REDUCTASE* SEBAGAI ANTI TUBERKOLOSIS

Menyetujui,

Pembimbing I



Nurriska Kurniawati, M.Sc  
NIS. 2022 0198

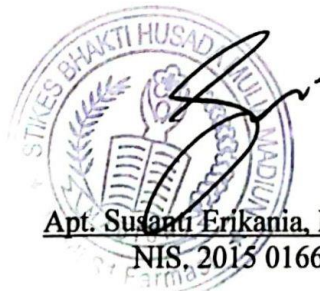
Menyetujui,

Pembimbing II



Apt. Susanti Erikania, M.Farm,  
NIS. 2015 0166

Mengetahui,  
Ketua Program Studi S1 Farmasi



Apt. Susanti Erikania, M.Farm  
NIS. 2015 0166

## PENGESAHAN

Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan telah memenuhi  
Sebagian syarat memperoleh gelar S.Farm

Pada Tanggal ... 20 Juni 2024 .....

### Dewan Penguji

1. Apt. Arikha Ayu Susilowati M.Farm  
(Dewan Penguji)

.....  
[Signature]

2. Nurrizka Kurniawati, M.Sc  
(Penguji 1)

.....  
[Signature]

3. Apt. Susanti Erikania, M.Farm  
(Penguji 2)

.....  
[Signature]

Mengesahkan  
STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun  
Ketua,



[Signature]  
Zaenal Abidin, S.KM., M.Kes (Epid)  
NIDN. 0217097601

## LEMBAR PERSEMBAHAN

Puji Syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Skrining Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona Squamosa L.*) Terhadap Protein *Dihydrofolate Reductase* Sebagai Anti Tuberkolosis”. Penyusunan Skripsi ini sebagai persyaratan tugas akhir dalam memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Prodi Farmasi STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Skripsi ini tidak mungkin terwujud apabila tidak ada bantuan dari berbagai pihak, melalui kesempatan ini izinkan penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Allah SWT. dan Nabi Muhammad SAW
2. Ibu Ani Nurmaida dan Bapak Muhammad Nasir selaku orang tua yang telah memberikan dukungan material, semangat serta do’a selama proses penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Muslikah dan Ibu Sumiyah selaku nenek tercinta yang telah memberikan dukungan emosional, semangat serta do’a selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Salma Lailatunnaja dan Rifky Nur Ihsan selaku adik tersayang yang telah memberikan semangat serta do’a selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Teman – teman seperjuangan, mahasiswa S1 Farmasi angkatan 2020 STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun angkatan 2020 dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu menyelesaikan tugas akhir Skripsi ini.

Semoga Skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memanfaatkannya dengan baik.

Madiun, 20 Juni 2024

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wildan', with a large, stylized initial 'W' on the left and the name 'Wildan' written in a cursive script to its right.

Wildan Muhammad Difauddin

NIM. 202008053

## LEMBAR PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wildan Muhammad Difauddin

NIM : 202008053

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan dalam memperoleh gelar sarjana di suatu perguruan tinggi dan lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan baik yang sudah maupun belum/tidak dipublikasikan, sumbernya dijelaskan dalam penulisan dan daftar pustaka.

Madiun, 20 Juni 2024  
Penulis  
  
  
Wildan Muhammad Difauddin  
NIM. 202008053

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Wildan Muhammad Difauddin

Jenis Kelamin : Laki – Laki

Tempat dan Tanggal Lahir : Wonogiri, 21 Agustus 2001

Agama : Islam

Alamat : Ds. Kauman, Rt/Rw.02/02, Kec.Ponorogo

Kab.Ponorogo, Jawa Timur,63414

Email : [wm401288@gmail.com](mailto:wm401288@gmail.com)

Riwayat Pendidikan : 1. TK Qurrota A'yun : 2004-2007

2. SD Muhammadiyah Terpadu : 2007-2014

3. Mts Darul Huda : 2014-2017

4. Ma Darul Huda : 2017-2020

5. STIKES BHM Madiun : 2020-Sekarang

## DAFTAR ISI

|                                                          |                              |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b><u>SAMPUL DALAM</u></b> .....                         | <b>i</b>                     |
| <b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b> .....                          | <b>iv</b>                    |
| <b>LEMBAR PERNYATAAN</b> .....                           | <b>vi</b>                    |
| <b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....                        | <b>vii</b>                   |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                  | <b>viii</b>                  |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                                | <b>xi</b>                    |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                               | <b>xii</b>                   |
| <b>LAMPIRAN</b> .....                                    | <b>xiii</b>                  |
| <b>DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH</b> .....                | <b>xiv</b>                   |
| <b>ABSTRAK</b> .....                                     | <b>xvi</b>                   |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                    | <b>xvii</b>                  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                           | <b>1</b>                     |
| <b>A. Latar Belakang</b> .....                           | Error! Bookmark not defined. |
| <b>B. Rumusan Masalah</b> .....                          | Error! Bookmark not defined. |
| <b>C. Tujuan Penelitian</b> .....                        | Error! Bookmark not defined. |
| <b>D. Manfaat Penelitian</b> .....                       | Error! Bookmark not defined. |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                     | Error! Bookmark not defined. |
| <b>A. DAUN SRIKAYA (<i>Annona Squamosa L.</i>)</b> ..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1. <b>Morfologi Daun Srikaya</b> .....                   | Error! Bookmark not defined. |
| 2. <b>Klasifikasi</b> .....                              | Error! Bookmark not defined. |
| 3. <b>Kandungan Kimia</b> .....                          | Error! Bookmark not defined. |
| 4. <b>Khasiat</b> .....                                  | Error! Bookmark not defined. |
| <b>B. Tuberkolosis</b> .....                             | Error! Bookmark not defined. |
| 1. <b>Klasifikasi Tuberkolosis</b> .....                 | Error! Bookmark not defined. |
| 2. <b>Patofisiologi Tuberkolosis</b> .....               | Error! Bookmark not defined. |
| 3. <b>Interaksi reseptor dengan ligan</b> .....          | Error! Bookmark not defined. |
| <b>C. <i>In Silico</i></b> .....                         | Error! Bookmark not defined. |
| 1. <b><i>Molecular Docking</i></b> .....                 | Error! Bookmark not defined. |
| 2. <b>Skrining</b> .....                                 | Error! Bookmark not defined. |

|                                                            |                              |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 3. Ligan .....                                             | Error! Bookmark not defined. |
| 4. Protein .....                                           | Error! Bookmark not defined. |
| a. Staphylococcus aureus DHFR dengan NADPH (Code PDB 3FYV) | Error! Bookmark not defined. |
| b. Staphylococcus aureus DHFR F98Y (Code PDB 3FY9)         | Error! Bookmark not defined. |
| D. Farmakokinetika .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| E. Toksisitas .....                                        | Error! Bookmark not defined. |
| BAB III KERANGKA KONSEPTUAL .....                          | Error! Bookmark not defined. |
| A. Hipotesis .....                                         | Error! Bookmark not defined. |
| BAB IV <u>METODOLOGI PENELITIAN</u> .....                  | Error! Bookmark not defined. |
| A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....                    | Error! Bookmark not defined. |
| B. Waktu dan Tempat Penelitian .....                       | Error! Bookmark not defined. |
| C. Populasi dan Sampel .....                               | Error! Bookmark not defined. |
| 1. Populasi .....                                          | Error! Bookmark not defined. |
| 2. Sampel .....                                            | Error! Bookmark not defined. |
| D. Teknik Sampling .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| E. Variabel Penelitian .....                               | Error! Bookmark not defined. |
| 1. Variabel bebas .....                                    | Error! Bookmark not defined. |
| 2. Variabel Terikat .....                                  | Error! Bookmark not defined. |
| 3. Variabel Kontrol .....                                  | Error! Bookmark not defined. |
| F. Definisi Operasional .....                              | Error! Bookmark not defined. |
| G. Instrumen Penelitian .....                              | Error! Bookmark not defined. |
| 1. Alat Penelitian .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 2. Bahan Penelitian .....                                  | Error! Bookmark not defined. |
| H. Skema Kerja .....                                       | Error! Bookmark not defined. |
| I. Prosedure Kerja .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 1. Pengunduhan dan Preparasi makromolekul                  | Error! Bookmark not defined. |
| 2. Preparasi Ligan .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 3. Validasi Metode Docking .....                           | Error! Bookmark not defined. |
| 4. Docking Molekuler .....                                 | Error! Bookmark not defined. |
| J. Analisis Data .....                                     | Error! Bookmark not defined. |

|                                                    |                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>BAB V <a href="#">HASIL DAN PEMBAHASAN</a></b>  | <b>25</b>                    |
| <b>A. HASIL</b>                                    | <b>25</b>                    |
| 1. Preparasi protein                               | 36                           |
| 2. Preparasi Ligan Uji                             | 37                           |
| 3. Penambatan Molekuler                            | 38                           |
| 4. Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler          | Error! Bookmark not defined. |
| 5. Lipinski's Rule of Five                         | Error! Bookmark not defined. |
| 6. Prediksi Profil Farmakokinetika                 | Error! Bookmark not defined. |
| 7. Prediksi Toksisitas                             | 35                           |
| <b>B. PEMBAHASAN</b>                               | <b>36</b>                    |
| 1. Preparasi Protein                               | 36                           |
| 2. Preparasi Ligan Uji                             | 37                           |
| 3. Penambatan Molekuler                            | 37                           |
| 4. Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler          | 38                           |
| 5. Lipinski's Rule of Five                         | 41                           |
| 6. Prediksi Profil Farmakokinetika                 | 42                           |
| 7. Prediksi Toksisitas                             | 45                           |
| <b>BAB VI <a href="#">KESIMPULAN DAN SARAN</a></b> | <b>46</b>                    |
| A. KESIMPULAN                                      | 46                           |
| B. SARAN                                           | 47                           |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>                              | Error! Bookmark not defined. |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1 Komposisi Kimia Dari Daun Srikaya .....                                                                                                                                                                           | 5  |
| Tabel 2.2 Ligan Asli Struktur <a href="#">Staphylococcus aureus</a><br>DHF dengan NADPH.....                                                                                                                                | 11 |
| Tabel 2.3 Ligan Asli Struktur <a href="#">Staphylococcus aureus</a><br>DHFR F98Y .....                                                                                                                                      | 13 |
| Tabel 4.1 Definisi Operasional .....                                                                                                                                                                                        | 20 |
| Tabel 5.1 Hasil Makromolekul Target Terpilih.....                                                                                                                                                                           | 26 |
| Tabel 5.2 Hasil pengunduhan Senyawa 2D dengan <i>webserver</i><br><i>Pubchem</i> dan Optimasi Geometri Struktur 3D dengan<br>Perangkat Lunak <i>Pyrx</i> dan <i>Autodock</i> .....                                          | 26 |
| Tabel 5.3 Hasil Pelambatan Molekular (Nilai rata-rata dan<br>Standart Deviasi dari 3x pengulangan) senyawa daun<br>srikaya ( <i>Annona Squamosa L.</i> ).....                                                               | 28 |
| Tabel 5.4 Interaksi Asam Amino Ligan dengan Protein<br><a href="#">Staphylococcus aureus</a> DHF dengan NADPH<br>(PDB ID:3FYV) .....                                                                                        | 29 |
| Tabel 5.5 Interaksi Asam Amino dengan Protein<br><a href="#">Staphylococcus aureus</a> DHFR F98Y (PDB ID:3FY9).....                                                                                                         | 31 |
| Tabel 5.6 <i>Lipinski's Rule</i> dari senyawa daun Srikaya<br>( <i>annona squamosa l.</i> ).....                                                                                                                            | 32 |
| Tabel 5.7 Nilai Farmakokinetik Senyawa Daun Srikaya<br>( <i>annona squamosa l.</i> ).....                                                                                                                                   | 34 |
| Tabel 5.8 Hasil prediksi toksisitas senyawa daun Srikaya<br>( <i>annona squamosa l.</i> ) dengan parameter<br><i>Carmer rules</i> dan <i>The Benigni/Bossa Rulebase</i><br>( <i>Carcinogenicity and Mutagenicity</i> )..... | 35 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 Struktur Staphylococcus aureus DHFR<br>dengan NADPH .....                                       | 13 |
| Gambar 2.2 Struktur Staphylococcus aureus DHFR F98Y .....                                                  | 14 |
| Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....                                                                | 16 |
| Gambar 4.1 Skema Kerja Penelitian .....                                                                    | 22 |
| Gambar5.1 Interaksi senyawa anonaine(A) dibandingkan dengan<br>kontrol positif(B).....                     | 30 |
| Gambar 5.2 Interaksi senyawa <i>corypalmine</i> (A), dibandingkan<br>dengankontrol positif(B) .....        | 32 |
| Gambar 5.3 Interaksi asam amino kontrol positif (A),<br>dibandingkan dengan Senyawa anonaine(B) .....      | 40 |
| Gambar 5.4 Interaksi asam amino senyawa <i>corypalmine</i> (A), dibandingkan<br>dengan kontrol Positif (B) |    |

## LAMPIRAN

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1. Struktur 3D Makromolekul .....                      | 51 |
| Lampiran 2. Struktur 2D Makromolekul .....                      | 52 |
| Lampiran 3. Hasil <i>Docking</i> .....                          | 53 |
| Lampiran 4. Hasil Profil Farmakokinetika & Toksisitas .....     | 58 |
| Lampiran 5. Gambar Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler ..... | 61 |

## DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

|                                   |                                                    |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2D                                | : 2 Dimensi                                        |
| 3D                                | : 3 Dimensi                                        |
| ADME                              | : Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi      |
| DNA                               | : Asam Deoksiribonat                               |
| HBA                               | : Akseptor Ikatan Hidrogen                         |
| HBD                               | : Donor Ikatan Hidrogen                            |
| LDL                               | : <i>Low-density Lipoprotein</i>                   |
| NAD <sup>+</sup>                  | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>         |
| PDB                               | : Protein Data Bank                                |
| RNA                               | : Asam Ribonukleat                                 |
| SMILES                            | : The Simplified Molecular Input Line Entry System |
| TPSA                              | : Topological Polar Surface Area                   |
| TYMS                              | : Thymidylate Synthase                             |
| <i>Computer Aided Drug Design</i> | : Desain Obat Berbasis Computer                    |
| <i>Dietary History</i>            | : Kebiasaan Makan                                  |
| <i>Discovery Studio</i>           | : Studio Penemuan                                  |
| <i>Hand-Foot Syndrome</i>         | : Sindrome Tangan-Kaki                             |
| <i>In Silico</i>                  | : Pendekatan Komputasi                             |
| <i>Intruksi Command line</i>      | : Intruksi Baris Perintah                          |
| <i>Ligand Base Drug Design</i>    | : Rancangan dan skrinning Obat berdasarkan Ligan   |
| <i>Lipinski Rules</i>             | : Aturan Lipinski                                  |
| <i>Molekuler Docking</i>          | : Penambatan Molekul                               |
| <i>Molecular Modelling Group</i>  | : Grup Penambatan Molekul                          |
| <i>Non-Exhaustively</i>           | : Tidak habis – habis                              |

|                                   |                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>Performance Status</i>         | : Status Kinerja                                    |
| <i>Resectable</i>                 | : Dapat Direseksi                                   |
| <i>Rules Of Five</i>              | : Lima aturan                                       |
| <i>Sampling</i>                   | : Contoh                                            |
| <i>Single Dose</i>                | : Dosis Tunggal                                     |
| <i>Software</i>                   | : Perangkat Lunak                                   |
| <i>String SMILES</i>              | : Rangkaian SMILES                                  |
| <i>Structure Base Drug Design</i> | : Rancangan Dan Skrinning Obat Berdasarkan Struktur |
| <i>Swiss Drug Design</i>          | : Desain Obat Swiss                                 |
| <i>Targeted Therapy</i>           | : Target Teraapi                                    |
| <i>Toxtree</i>                    | : Toxtree                                           |
| <i>Web Server</i>                 | : Server Web                                        |
| <i>Website</i>                    | : Situs Web                                         |

## **ABSTRAK**

Wildan Muhammad Difauddin

### **SKRINING KANDUNGAN SENYAWA DAUN SRIKAYA (*Annona Squamosa L.*) TERHADAP PROTEIN *DIHYDROFOLATE REDUCTASE* SEBAGAI ANTI TUBERKOLOSIS**

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang menyebabkan kematian yang berasal dari infeksi, yang memiliki penyakit HIV. Terapi perawatan tuberkulosis menggunakan obat Isoniazid sebagai kontrol positif atau ligan standar pembanding yang dapat membantu meningkatkan kelangsungan hidup pasien pada penyakit tuberkulosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa kimia terkandung dalam daun srikaya (*Annona Squamosa L.*) sebagai antituberkulosis. Penelitian ini berbasis komputasi atau *molecular docking* merupakan salah satu metode skrining. Daun srikaya (*Annona Squamosa L.*) adalah tanaman yang di kenal oleh masyarakat sebagai salah satu sumber pengobatan tradisional Hasil penelitian ini memiliki interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa anonaine dengan binding affinity -9,4 (Kkal/mol), senyawa asimilobine dengan binding affinity : -8,5 (Kkl/mol), dan senyawa corypalmine dengan binding affinity: -8,5 (Kkl/mol). Prediksi farmakokinetika dengan hasil yaitu senyawa anonaine yang memenuhi parameter ADME. Prediksi toksisitas menunjukkan senyawa asimilobine dan senyawa terpecentin termasuk dalam kategori 1 yaitu toksisitas rendah (Low Class), dan 10 senyawa memiliki hasil negatif. Kesimpulannya sudah memenuhi standar dan dapat dilakukan penelitian pada penelitian ini.

**Kata Kunci :** Anti Tuberkolosis, Daun Srikaya, Skrining, farmakokinetika, Toksisitas

**ABSTRACT**

Wildan Muhammad Difauddin

SCREENING THE COMPOUND CONTENT OF SRIKAYA LEAVES (*Annona Squamosa* L.) AGAINST PROTEIN DIHYDROFOLATE REDUCTASE AS ANTI-TUBERCOLOSIS

Tuberculosis is an infectious disease that causes death from infection, which includes HIV. Tuberculosis treatment therapy uses the drug Isoniazid as a positive control or standard comparative ligand which can help improve patient survival in tuberculosis. This research aims to determine the potential of chemical compounds contained in srikaya leaves (*Annona Squamosa* L.) as anti-tuberculosis. This research is computationally based or molecular docking is one of the screening methods. Srikaya leaves (*Annona Squamosa* L.) is a plant that is known by the public as a source of traditional medicine. The results of this research have the best interactions shown by the compound anonaine with a binding affinity of -9.4 (Kcal/mol), the compound asimilobine with a binding affinity of: -8.5 (Kkl/mol), and the corypalmine compound with binding affinity: -8.5 (Kkl/mol). Pharmacokinetic prediction with results namely anonaine compounds that meet ADME parameters. Toxicity predictions show that the asimilobine compound and the terpecentin compound are included in category 1, namely low toxicity (Low Class), and 10 compounds have negative results. The conclusion is that it meets the standards and research can be carried out in this study.

**Keywords:** *Anti-Tuberculosis, Srikaya Leaves, Screening, pharmacokinetics, Toxicity*