

JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019

**SKRIPSI** 

Oleh: INDAH NUR ALIFAH NIM.15620094

Diajukan Kepada:
Fakultas Sains danTeknologi
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019

SKRIPSI

Oleh: Indah Nur Alifah NIM. 15620094

Telah disetujui oleh:

Dosen Pembimbing I

Fitriyah, M.Si

NIP. 198607252019032013

Dosen Pembimbing II

Mujahidin Ahmad, M.Sc

NIP. 198605122019031002

Tanggal 22 November 2019

AMMengetahui,

tra furtisan Biologi

Romardi, M.Si, D.Sc

P. 198102012009011019

## SKRIPSI

Oleh: Indah Nur Alifah NIM. 15620094

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi Dan Dinyatakan Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si) Tanggal: 12 Desember 2019

Penguji Utama	Dr. Kiptiyah, M.Si NIP. 197310052002122003	-Max
Ketua Penguji	Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 196711131994022001	CAmo -
Sekretaris Penguji	Fitriyah, M.Si NIP. 198607252019032013	-3/10
Anggota Penguji	Mujahidin Ahmad, M.Sc NIP. 198605122019031002	- And

Ropolidi, M.Si, D.Se
NIP. 19810201 200901 1 019

# LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan mengucap rasa syukur kepada Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Atas rahmat dan karunia serta kemudahan yang Allah berikan, saya persembahkan skripsi ini untuk:

- 1. Kedua orang tua (Nur Arifin Endahwan dan Restuasih) sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala kasih sayang dan dukungan yang telah diberikan.
- 2. Keluarga yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan dukungan.
- 3. Teman-teman seperjuangan yang tidak dapat disebutkan satu persatu selama di Malang.



# PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indah Nur Alifah

NIM : 15620094

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Interaksi Molekuler Asam Fenolik Kurma (Phoenix

Dactylifera L.) Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Model

Penghambatan Sekresi Asam Lambung Pada Gastritis

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benarbenar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 27 November 2019

Yang Membuat Pernyataan,

6000

4269AHF127414549

Indah Nur Alifah NIM. 15620094

# PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahi robbil 'alamin puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi dengan judul "Analisis Interaksi Molekuler Asam Fenolik Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Model Penghambatan Sekresi Asam Lambung Pada Gastritis" ini dapat terselesaikan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Sholawat serta salam tidak lupa tercurahkan untuk Baginda Nabi Besar Muhammad SAW yang telah menuntun umat manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh dengan ilmu pengetahuan. Penyusunan skripsi ini dari awal hingga selesai tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 2. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 3. Romaidi, M.Si., D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 4. Fitriyah, M.Si selaku pembimbing yang dengan penuh kesabaran dan keikhlasan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan dan motivasi untuk penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
- 5. Mujahidin Ahmad, S.Pt., M.Sc selaku dosen pembimbing agama yang penuh dengan kesabaran telah memberikan bimbingan dan mengarahkan skripsi ini pada kajian Al-Quran dan as-sunnah.
- 6. Dr. Kiptiyah, M.Si dan Dr. Retno Susilowati, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran dalam penyelesaian skripsi ini.
- 7. Kedua orang tua Nur Arifin Endahwan dan Restuasih yang telah memberikan segala bentuk dukungan moral dan material serta motivasi sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
- 8. Nenek tercinta Sundari, om Akhad Dariono, Handri Churniawan, Tante Dwi Yuliana Saraswati, serta sepupu tersayang Muhammad Keyfano Arshad.

- 9. Mbak Alfiatun Hasanah S.Si dan Mbak Aida Ftriah S.Si selaku konsultan yang telah meluangkan waktu dan memberikan motivasi, masukan serta saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Serta mbak Meike Tiya Kusuma S.Si yang telah mengajari molecular docking.
- 10. Didik Huswo Utomo, M.Si selaku konsultan di bidang Bioinformatika yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan dalam motode yang digunakan dalam skripsi ini.
- 11. Devie partner konsul satu bimbingan dan teman curhat dalam suka dan duka.
- 12. Sahabat-sahabat tercinta RAISA Squad (Riska, Andini, Safira, Alfi) dan Cocomong Squad (Mutia, Arifa, Iin) yang telah memberikan dukungan dan doa sehingga skripsi ini dapat terselesaikan serta mas Puta yang menemani dan menghibur disaat lelah.
- 13. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah ikut membantu dan memberikan dukungan serta do'a sehingga membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semuanya. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat serta menambah ilmu pengetahuan bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya. *Amin Ya Rabbal Alamin*.

Malang, 26 November 2019

Penulis

# **DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL	· •
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	
KATA PENGANTAR	
DAFTAR ISI	
DAFTAR TABEL	
DAFTAR GAMBAR	
DAFTAR LAMPIRAN	
ABSTRAK	
ABSTRACT	
ملخص البحث	
	•
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	
1.2 Rumusan Masalah	
1.2 Kumusan Wasaian	
1.4 Manfaat Penelitian	
1.5 Batasan Masalah	
1.5 Datasan Masaran	••
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Gastritis dan Reseptor Histamin H2	
2.2 Ranitidin	•
2.3 Tanaman Kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.)	
2.3.1 Taksonomi Tanaman Kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.)	
2.3.2 Kandungan Bahan Aktif Kuma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) dan	•
Potensinya pada Aktifitas <i>Antiulceratif</i>	
2.4 Analisis <i>In Silico</i>	
2.4.1 Database Bioinformatika	
2.4.2 Perangkat Lunak Bioinformatika	
2.4.3 Molecular Docking dan Prinsip Analisisnya	••
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	
3.2 Waktu dan Tempat	
3.3 Alat dan Bahan	
3.3.1 Alat	
3.3.2 Bahan	
3.4 Prosedur Penelitian	
3.4.1 Preparasi Ligan	

3.4.2 Preparasi Protein Reseptor	3
3.4.3 Uji Kemiripan Obat Menggunakan SwissADME	38
3.4.4 Prediksi Aktivitas Antiulcerativ Menggunkan PASS Online	
(Prediction of Activity Spectra for Substances)	38
3.4.5 Penambatan Molekuler ( <i>Molecular Docking</i> )	38
3.4.6 Visualisasi Hasil Docking	39
3.4.7 Analisis Data	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN  4.1 Hasil Uji Kemiripan Obat dengan Parameter ADME (Absorbsi, Distribusi, Metebolisme, Ekskresi)  4.2 Hasil Prediksi Aktivitas Antiulcerative  4.3 Hasil Nilai Binding Affinity Ligan - Reseptor	4( 42 44
BAB V PENUTUP 5.1 Kesimpulan 5.2 Saran DAFTAR PUSTAKA	58 58 <b>5</b> 9
LAMPIRAN	60

# DAFTAR TABEL

Tabel	Halamai
2.1 Kandungan Asam Fenolik (mg/100g kurma) ditentukan oleh HPLC	24
4.1 Nilai Sifat Fisikokimia Hasil Uji Kemiripan Obat dengan	
Parameter ADME	40
4.2 Residu Asam Amino Interaksi Ligan- Reseptor	47
4.3 Ringkasan Hasil Uji <i>in silico</i>	56



# DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Kontrol sekresi asam lambung dari sel parietal	14
2.2 Struktur kimia ranitidin	17
2.3 Kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.)	20
2.4 Senyawa Asam Fenolik Kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.)	22
4.1 Radar Bioavailabilitas	41
4.2 Nilai Pa (Probable activity) aktivitas antiulcerative senyawa turunan	
asam fenolik kurma ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.)	43
4.3 Nilai binding affinity (kkal/mol) docking senyawa turunan asam fenol	ik
kurma (Phoenix dactylifera L.) dengan reseptor histamin H2 (HRH2)	46
4.4 Visualisasi Docking 2D dan 3D Ranitidin	50
4.5 Visualisasi Docking 2D dn 3D Catechin	51
4.6 Visualisasi Docking 2D dn 3D Dactylifric acid	51



# DAFTAR LAMPIRAN

T 1 1 T 1 T 1	
Lampiran 1 Kerangka Kerja	
Lampiran 2 Kerangka Konseptual	67
Lampiran 3 Struktur Ligan	68
Lampiran 4 Struktur Reseptor Hasil Modeling dan hasil docking Patchdock.	71
Lampiran 5 Preparasi Ligan	72
Lampiran 6 Preparasi Protein Reseptor	73
Lampiran 7 Uji Kemiripan Obat (ADME)	76
Lampiran 8 Uji Aktivitas antiulcertive (PASS)	77
Lampiran 9 Penambatan Molekul (Molecular Docking)	79
Lampiran 10 Visualisasi 2D dan 3D menggunakan software Ligplot	
dan Discovery studio	83
Lampiran 11 Data Nilai Binding Afinity Hasil Docking Ligan dan Reseptor	
Lampiran 12 Hasil Uji Menggunakan SwissADME (Radar Bioavailabilitas)	89
Lampiran 13 Visualisasi 3D dan 2D Hasil Docking Sembilan Senyawa	
dengan Reseptor H2	94
Lampiran 14. Bukti konsultasi skripsi	98
Lampiran 15. Bukti konsultasi agama	

## **ABSTRAK**

Alifah, Indah Nur. 2019. Analisis Interaksi Molekuler Asam Fenolik Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Model Penghambatan Sekresi Asam Lambung Pada Gastritis. Skripsi Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Fitriyah, M.Si; Pembimbing Agama: Mujahidin Ahmad, M.Sc

Kata Kunci: Gastritis, In Silico, Interaksi Molekuler, Reseptor H2, Sekresi Asam

Gastritis adalah peradangan yang terjadi di mukosa lambung dan merupakan salah satu penyakit paling umum pada pasien rawat jalan di rumah sakit di Indonesia dengan 30.154 kasus (4,9%). Tingginya sekresi asam lambung merupakan penyebab penting gastritis. Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan metode deskriptif eksploratif yakni bertujuan untuk menemukan data yang dapat memberikan definisi atau penjelasan tentang konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian. Data dianalisis berdasarkan kategori tes kemiripan obat menggunakan SwissADME dan nilai Pa (Kemungkinan aktivitas) menggunakan PASS-online. Hasil docking dianalisis dengan mengelompokkan model ligan yang memiliki energi ikatan terendah dan ikatan residu yang mengikatnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dalam sembilan senyawa asam fenolik yang diuji, catechin dan dactilifric acid adalah senyawa yang memiliki nilai afinitas ikatan terendah -7,9 dan -7,7 kkal/mol dan terbukti memiliki aktivitas antiulcerative pada gastritis karena memiliki nilai Pa dengan kisaran 0,5 <Pa <0,7. Dactylifric acid adalah senyawa asam fenolik khas dari kurma (*Phoenix dactylifera* L.) yang juga memiliki tingkat kemiripan obat seperti catechin, sehingga dapat menjadi senyawa yang efektif sebagai model penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis.

## **ABSTRACT**

Alifah, Indah Nur. 2019. Molecular Interaction Analysis from the Phenolic Compound of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) to H2 Histamine Receptor as an Inhibition of Gastric Acid Secretion Model in Gastritis. Undergraduate Thesis. Biology Department, Science and Technology Faculty. Maulana Malik Ibrahim University of Malang. Biology Supervisor: Fitriyah, M.Si; Religion Supervisor: Mujahidin Ahmad, M.Sc.

Key words: Acid Secretions, Gastritis, H2 Receptor, In Silico, Molecular interactions

Gastritis is an inflammation that occurs in the gastric mucosa and it is one of the most common diseases in outpatients in hospitals in Indonesia with 30,154 cases (4,9%). High gastric acid secretion is an important cause of gastritis. This study was using explorative descriptive method. The aim of this method is find the data that can provide definitions or explanations about concepts or patterns used in the research. The data were analyzed according to drug similarity test categories using SwissADME and Pa value (possible activity) and using PASS-online. The docking results were analyzed by grouping the ligand model which has the lowest bond energy and the residual bond that binds it. The result of this study showed that in nine phenolic acid compound tested, catechin and dactilifric acid are the compounds that have the lowest bond affinity value which is -7,9 and -7,7 kkal/mol. It was proven that it has antiulcerative activity in gastritis that the Pa value is 0,5 <Pa <0,7. Dactylifric acid is a phenolic compound that is typical of dates (*Phoenix dactylifera* L.). It also has similar level of drugs such as *catechin*, so it can become an effective compound as inhibition of gastric acid secretion model in gastritis.

# ملخص البحث

ألفة، إنداه نور. 2019. تحليل التفاعلات الجزيئية لحمض الفينول التمر Phoenix إنداه نور. 2019. تحليل التفاعلات الجزيئية لحمض الفينول التبيط إفراز حمض المعدة في التهاب المعدة. البحث الجامعي. قسم الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الحكومية الإسلامية مالانج. المشرفون: فطرية، الماجستير. ومجاهد أحمد، الماجستير

الكلمات الرئيسية: التهاب المعدة، In Silico، التفاعلات الجزيئية، مستقبلات H2 ، إفراز الحمض

التهاب المعدة هو التهاب الذي يحدث في المخاطي الجامعي وهو واحد من أكثر الأمراض شيوعًا في العيادات الخارجية في المستشفيات في إندونيسيا مع 30،154 لحالة (4.9٪). ارتفاع إفراز حمض المعدة هو سبب مهم لالتهاب المعدة. هذا البحث هو بحث الذي استخدم استكشافية وصفية والتي تقدف إلى العثور على بيانات لأن توفر تعريفات أو تفسيرات حول المفاهيم أو الأنماط في البحث. وحللت البيانات على أساس اختبار تشابه المخدرات باستخدام PASS والقيم Pa والقيم والقيم المنافقة الرابطة والسندات المتبقية التي تربطها. دلت النتائج البحث في موذج ليغان الذي لديه أدني طاقة الرابطة والسندات المتبقية التي تربطها. دلت النتائج البحث في المركبات التي لديها أدني قيم تقارب الرابطة بين وحمض الدكتيليك (kkal/mol) وتبين أن لها والمنط الدكتيليون هو مركب حمض الفينول النموذجي للتمر (Phoenix dactylifera L.) ويكون مركبًا فعالًا وايضا الذي يحتوي على مستوى مماثل الأدوية مثل الكاتشين، لذلك يمكن أن يكون مركبًا فعالًا كنموذج لتثبيط إفراز حمض المعدة في التهاب المعدة.

#### **BAB I**

# **PENDAHULUAN**

# 1.1 Latar Belakang

Gangguan saluran pencernaan merupakan salah satu gejala penyakit yang sering terjadi di masyarakat. Diantara banyaknya gangguan saluran pencernaan, keluhan yang paling umum adalah nyeri pada lambung, kembung dan mual-mual. Berbagai keluhan tersebut merupakan beberapa gejala khas dari penyakit gastritis (Maulidiyah, 2006). Di Indonesia penyakit gastritis meningkat sejak 5 sampai 6 tahun terakhir. Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2009, gastritis merupakan salah satu penyakit paling umum pada pasien rawat jalan di rumah sakit dengan jumlah 30.154 kasus (4.9%) (Kemenkes RI, 2009). Kemudian pada tahun 2015 presentase kejadian penyakit asam lambung menurut WHO meningkat menjadi 45,9% dengan prevalensi 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa (Kemenkes RI, 2015).

Gastritis adalah istilah yang sering dikenal sebagai maag yaitu kumpulan gejala yang dirasakan sebagai nyeri ulu hati. Orang yang terserang penyakit ini biasanya sering mual, muntah, rasa penuh, dan rasa tidak nyaman (Suryono & Ratna, 2016). Gastritis merupakan inflamasi yang terjadi pada mukosa lambung (Harrison, 2000) yang sering mengalami kekambuhan sehingga menyebabkan pasien harus berulang kali untuk berobat (Suryono & Ratna 2016).

Gastritis disebabkan oleh banyak faktor diantaranya yaitu bakteri, virus, jamur, radiasi, alergi, iskemia, garam empedu, trauma langsung (Muttaqin., et al, 2011) dan faktor khas lain yang menjadi sebab penyakit gastritis seperti

ketidakseimbangan asam lambung (Arikah & Lailatul, 2015). Ketidakseimbangan asam lambung atau naikknya asam lambung melebihi batas normal adalah faktor agresif dan merupakan faktor penyebab gastritis yang berhubungan langsung dengan reseptor H2 karena reseptor H2 berperan dalam sekresi asam lambung. Ketidakseimbangan asam lambung juga terjadi karena beberapa sebab diantaranya obat, alkohol, stress, makanan dan minuman, kekurangan vitamin dan mineral, kebiasaan merokok dan lainnya. Selain asam lambung sebagai faktor agresif, terdapat juga pepsin, AINS (Analgesik Anti inflamasi Non Steroid), infeksi bakteri Helicobacter pylori, bahan korosif yang meliputi asam dan basa kuat juga merupakan penyebab gastritis. Sedangkan faktor defensif lainnya yaitu mukus, bikarbonas mukosa dan prostaglandin mikrosirkulasi. Dalam keadaan normal, faktor defensif dapat mengatasi faktor agresif sehingga tidak terjadi kerusakan atau kelainan patologi (Mansjoer, 1999). Namun sebaliknya, jika faktor agresif yang lebih dominan, maka akan menyebabkan terjadinya inflamasi pada mukosa lambung (Gastritis) (Arikah & Lailatul, 2015). Oleh karena itu pengendali sekresi asam lambung menjadi faktor penting dalam keseimbangan sekresi asam lambung.

Pengendali sekresi asam lambung pada sel parietal adalah asetilkolin, histamin, gastrin dan prostaglandin E2 I2. Efek stimulasi histamin dimediasi melalui peningkatan aktivitas adenilat siklase, sedangkan efek asetilkolin dan gastrin dimediasi melalui peningkatan kadar kalsium sitosolik. Asetilkolin dan gastrin juga mampu melepaskan histamin dari mukosa lambung, yaitu dari sel ECL (sel enterochromaffin-like). Efek penghambatan prostaglandin E pada sekresi asam dimediasi oleh reseptor digabungkan melalui protein pengikat

nukleotida guanin untuk menghambat aktivitas adenilat siklase. Semua jalur bertemu dan memodulasi aktivitas enzim luminal, H + K (+) - ATPase, akhirnya bertanggung jawab untuk sekresi asam. Obat yang mampu menghambat sekresi asam adalah antagonis yang berinteraksi dengan reseptor stimulasi (antagonis reseptor H2, antagonis reseptor muskarinik, dan antagonis reseptor gastrin), agonis yang berinteraksi dengan reseptor penghambat (analog prostaglandin E), dan inhibitor ireversibel dari enzim luminal H + K (+) – ATPase (PPI) (Schubert & Shamburek, 1990).

Penelitian ini berfokus pada jalur penghambatan histamin yakni reseptor H2 untuk mengurangi sekresi asam lambung. Sekresi asam lambung dihambat dengan pengikatan oleh antagonis reseptor H2 secara selektif pada reseptor H2. Antagonis reseptor H2 memiliki peran dalam mengurangi sekresi asam dan menurunkan kadar cyclic-AMP dalam darah (Aziz, 2002). Menurut patofisiologisnya terapi farmakologi gastritis ditujukan untuk memperkuat faktor defensif (ketahanan mukosa) dan menekan faktor agresif (pepsin + HCl). Pengobatan yang ditujukan untuk mengurangi asam lambung ini yaitu dengan cara menetralkan asam lambung dan mengurangi sekresi asam lambung (Rondonuwu, et al., 2009).

Obat yang umum digunakan untuk mengurangi sekresi asam lambung penderita gastritis melalui penghambatan jalur histamin (reseptor H2) adalah ranitidin. Ranitidin efektif untuk menghilangkan gejala nyeri pada gastritis akut dan mempercepat penyembuhan ulkus dengan toksisitas yang relatif ringan (Aziz, 2002). Mekanisme kerja obat tersebut adalah memblokir jalur histamin yaitu reseptor H2 pada sel pariental, sehingga sel pariental tidak terangsang untuk mengeluarkan asam lambung (Tarigan, 2001). Karena kemanjuran dan

tolerabilitasnya yang menguntungkan, ranitidin telah digunakan sebagai agen lini pertama ketika sekresi asam lambung meningkat (Pahwa et al., 2016). Namun apabila digunakan dalam jangka waktu yang lama, ranitidin dapat menimbulkan efek samping seperti diare, gangguan saluran cerna lainnya, pengaruh terhadap pemeriksaan fungsi hati, kerusakan hati, sakit kepala, pusing, ruam dan rasa letih (BPOM, 2015). Pernyataan terbaru dari BPOM juga menjadi hal yang perlu diperhatikan bahwa pada tanggal 13 September 2019, United State Food and Drug Administration (US FDA) dan European Medicines Agency (EMA) mengeluarkan tentang adanya peringatan temuan cemaran N-Nitrosodimethylamine (NDMA) dalam jumlah yang relatif kecil pada sampel poduk yang mengandung bahan aktif ranitidin (BPOM, 2019). NDMA merupakan turunan zat nitrosamine yang dapat terbentuk secara alami dan digolongkan sebagai kemungkinan karsinogen manusia yang dapat menyebabkan kanker (Mahase, 2019). Obat-obatan kimia pasti memiliki efek samping atau kemungkinan yang membahayakan bagi tubuh, sehingga dibutuhkan altenatif lain yang relatif lebih aman misalnya herbal dari tanaman yang memiliki potensi sebagai *antiulcerative*. Asam fenolik pada tanaman telah di teliti memiliki potensi sebagai antiulcer (Saibabu et al., 2015).

Asam fenolik adalah salah satu senyawa bioaktif yang paling umum di seluruh kingdom plantae. Selain memiliki peran untuk pertumbuhan, reproduksi, pertahanan terhadap tekanan lingkungan dan juga mikroorganisme, asam fenolik juga memiliki fungsi dalam kegiatan biologis penting, seperti antiageing, mengurangi risiko penyakit yang mengancam jiwa, seperti, Human Immunodeficiency Virus (HIV), diabetes, cardiovascular disease (CVD), kanker,

antiulcer dan gastroprotektif (Saibabu et al.,2015). Asam fenolik dapat meningkatkan faktor defensif mukosa lambung atau bertindak sebagai antagonis reseptor H2 terbukti dari percobaan tentang asam fenolik yang menghambat produksi ulkus pada mencit yang diinduksi stress (Barros et al., 2008). Asam fenolik alami telah diteliti sebagai aktivitas antiulcer dari berbagai penelitian pada hewan coba (Saibabu et al., 2015). Beberapa senyawa asam fenolik seperti *caffeic*, *ferulic*, *p-coumaric* dan asam sinamat memiliki aktivitas antiulcer, sebagaimana dibuktikan oleh penghambatan mereka terhadap perkembangan luka yang disebabkan oleh fisikal dan agen kimia (Al-Alawi et al., 2017). Asam fenolik secara umum bisa didapatkan di banyak spesies tanaman. Salah satu contoh tanaman yang mengandung asam fenolik adalah kurma (*Phoenix dactylifera* L.).

Banyak tanaman yang tumbuh di sekitar kita yang kaya akan manfaat bagi kehidupan kita. Salah satunya adalah kurma (*Phoenix dactylifera* L.). Jika kita mau berfikir dengan mengkaji kandungan kurma (*Phoenix dactylifera* L.), maka kita akan mendapatkan banyak manfaat yang terkandung di dalamnya. Sebagaimana Allah SWT telah befirman dalam surah An-Nahl (16): 11

يُنبِتُ لَكُم بِهِ ٱلزَّرِعَ وَٱلزَّيتُونَ وَٱلنَّخِيلَ وَٱلأَعنَٰبَ وَمِن كُلِّ ٱلثَّمَرُٰتِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَأَيَة لِّقُوم يَتَفَكَّرُونَ

Artinya: "Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, kurma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan." (QS. An-Nahl (16): 11).

Menurut Al-Qurthubi (2008) makna ayat diatas adalah Allah **menumbuhkan** tanaman-tanaman untuk kalian semua melalui penurunan hujan.

Kemudian kata ﴿ لَٰذِكُ juga menunjukkan makna bahwa ada bukti-bukti kekusaan

Allah bagi kaum yang memikirkan. Maksudnya adalah Allah telah menunjukkan bahwa kekuasaan Allah menumbuhkan tanaman-tanaman tersebut untuk kalian semua dan dapat kita manfaatkan dengan baik jika kita mau berfikir. Menurut Jalaluddin (2008) Allah menumbuhkan tanaman-tanaman tersebut dan sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda yang menunjukkan akan keesaan Allah SWT bagi kaum yang memikirkan mengenai ciptaan-Nya sehingga mereka mau beriman karenanya. Bentuk keimanan kita pada Allah SWT dapat kita lakukan dengan mengagumi ciptaannya kemudian kita kaji dan mengambil manfaat darinya. Dalam hadist muslim no 3811 juga dijelaskan tentang keutamaan kurma yang berbunyi:

حَدَّتَنِي عَبْدُ اللَّهِ بْنُ عَبْدِ الرَّحْمَنِ الدَّارِمِيُّ أَخْبَرَنَا يَغْيَى بْنُ حَسَّانَ حَدَّتَنَا سُلَيْمَانُ بْنُ بِلَالٍ عَنْ هِشَامِ بْنِ عُرْوَةَ عَنْ أَبِيهِ عَنْ عَائِشَةَ أَنَّ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ لَا يَجُوعُ أَهْلُ بَيْتٍ عِنْدَهُمْ التَّمْرُ

Artinya: "Telah menceritakan kepada kami Abdullah bin Abdurrahman Ad Daarimi, telah mengabarkan kepada kami Yahya bin Hassan, Telah menceritakan kepada kami Sulaiman bin Bilal dari Hisyam bin 'Urwah dari Bapaknya dari Aisyah bahwa Nabi shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Tidak akan lapar penghuni rumah yang memiliki kurma." (HR. Muslim no. 3811).

Hadits diatas menjadi penguat untuk mengkaji kandungan kurma melalui pernyataan bahwa tidak akan lapar penghuni rumah yang memiliki kurma yang maksud hadits tersebut kurma dapat mencegah kelaparan (berkhasiat bagi tubuh). Menurut Satuhu (2010) kurma (*Phoenix dactylifera* L.) adalah salah satu buah yang mempunyai banyak khasiat bagi tubuh manusia. Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) juga kaya akan asam fenolik, di antaranya vanilic acid, gallic acid, syringic acid, caffeic acid, ferulic acid, sinapic acid, chlorogenic acid, dactylifric acid,

catechin dan masih banyak yang lainnya (Al-Alawi et al., 2017). Ekstrak kurma (Phoenix dactylifera L.) juga terbukti dapat menyembuhkan ulkus lambung tikus yang diinduksi etanol (Al-Qarawi, et al., 2005). Untuk membuktikan bahwa asam fenolik kurma (Phoenix dactylifera L.) juga berpotensi sebagai antiulcerative melalui penghambatannya pada reseptor H2 untuk mengurangi sekresi asam lambung pada gastritis maka dapat dilakukan secara molekuler, salah satunya dengan metode Molecular docking.

Molecular docking merupakan metode in silico yang bisa digunakan untuk permodelan ikatan molekuler. Penambatan ligan pada sisi aktif dari reseptor adalah cara untuk melakukan Molecular docking (Ahmed et al., 2007). Molecular docking bertujuan untuk menganalisis interaksi ligan dan reseptor secara molekuler agar dapat diketahui jenis ikatan yang terbentuk serta kekuatan dari skor docking (Claverie & Notredame, 2006). Semakin rendah skor docking menunjukkan bahwa afinitas ligan-reseptor semakin kuat (Fita, 2015). Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui skor docking, jenis dan juga jarak ikatan yang terbentuk antara senyawa asam fenolik pada kurma (Phoenix dactylifera L.) dengan reseptor histamin H2, jika dari beberapa senyawa asam fenolik kurma (Phoenix dactylifera L.) didapatkan skor docking dengan afinitas yang rendah, jarak yang kuat, tingkat kemiripan obat tinggi dan nilai PASS yang tinggi maka dapat dikatakan senyawa tersebut efektif untuk dapat dijadikan sebagai kandidat obat herbal yang berpotensi untuk mengurangi sekresi asam lambung atau sebagai *antiulcerative* (obat gastritis). Seperti dikatakan dalam Syahputra et al. (2014) bahwa semakin negatif (rendah) nilai afinitas yang

didapatkan maka tingkat kestabilan ikatan antara ligan-reseptor tersebut semakin baik (stabil), sehingga ikatan akan semakin kuat.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1. Apakah senyawa asam fenolik pada kurma (*Phoenix dactylifera* L.) berpotensi dalam penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis secara in silico?
- 2. Senyawa asam fenolik manakah yang paling efektif dalam penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis secara *in silico*?

# 1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa asam fenolik pada kurma (*Phoenix dactylifera* L.) yang berpotensi paling efektif dalam penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis secara *in silico*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

## 1. Aspek Teoritis

Memberikan pemahaman teoritis tentang potensi senyawa asam fenolik pada kurma (*Phoenix dactylifera* L.) sebagai kandidat obat gastritis melalui penghambatan pada reseptor H2 untuk mengurangi sekresi asam lambung secara *In silico*.

## 2. Aspek Aplikatif

Memberikan informasi dalam dunia kesehatan khususnya di bidang pengobatan gastritis terkait target pengobatan herbal yang lebih efektif dan aman pada sel parietal lambung serta senyawa aktif pada kurma (*Phoenix dactylifera* L.) yang dapat dijadikan sebagai bahan baku didalam pengembangan kandidat obat baru untuk gastritis.

## 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Senyawa yang digunakan adalah asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.).
- 2. Senyawa yang digunakan untuk uji *in silico* didapatkan dari hasil studi pustaka, diantaranya adalah *vanillic acid* CID: 8468, *gallic acid* CID: 370, *syringic acid* CID: 10742, *caffeic acid* CID: 689043, *ferulic acid* CID: 445858, *sinapic acid* CID: 637775, *chlorogenic acid* CID: 1794427, *catechin* CID: 73533, *dactylifric acid* CID: 29420736 diunduh dari Pubchem dalam format sdf.
- Reseptor yang digunakan adalah histamin reseptor H2 (HRH2) yang didapatkan dari pemodelan protein UniProtKB AC: P25021, dengan Swiss Model.
- 4. Obat kontrol yang digunakan adalah ranitidin.
- 5. Parameter yang digunakan untuk uji *in silico* adalah nilai *binding affinity*, tingkat kemiripan dengan obat kontrol, prediksi PASS, jarak ikatan dan

- ikatan dengan residu kunci dari hasil interaksi senyawa asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dengan reseptor histamin H2 (HRH2).
- Aplikasi yang digunakan adalah Pymol, Patchdock, Autodock Vina, Open Bable, Discovery Studio, LigPlot, Pass Online, Swiss ADME dan Swiss Model. Aplikasi database yang digunakan adalah Pubchem dan UniProt.



#### **BAB II**

## TINJAUAN PUSTAKA

# 2.1 Gastritis dan Reseptor Histamin

يَابَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِندَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ Artinya: "Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan.

Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-

lebihan". (QS. Al-A'raf:31).

Makna ayat diatas adalah pakailah pakaianmu untuk menutupi auratmu dikala hendak melakukan sholat, makan dan minumlah sesukamu tetapi jangan berlebih-lebihan karena Allah tidak menyukai orang yang berlebihan (Jalaluddin, 2008). Karena suatu yang berlebih-lebihan hasilnya akan tidak baik. Jika dikaitkan dengan kajian gastritis, kita tau bahwa gastritis adalah penyakit dan suatu penyakit berasal dari sebab yang tidak baik. Salah satu contohnya adalah dengan berlebih-lebihan dalam makan dan minum. Menurut Shihab (2000) ilmu pengetahuan modern telah menetapkan bahwa tubuh tidak menyerap semua makanan yang masuk, tetapi hanya mengambil secukupnya, kemudian berusaha membuang yang tersisa lebih dari kebutuhan. Di samping itu, lambung dan alatalat pencernaan lainnya akan terporsir dan mengalami gangguan. Dengan begitu, seseorang akan menderita penyakit tertentu yang berhubungan dengan alat-alat tersebut. Oleh karena itu ayat ini menganjurkan kita untuk makan yang baik-baik agar badan kita sehat.

Gastritis atau yang lebih dikenal dengan maag berasal dari bahasa Yunani yaitu gastro, yang berarti lambung dan itis yang berarti inflamasi atau peradangan.

Gastritis adalah suatu istilah kedokteran untuk suatu keadaan inflamasi jaringan mukosa lambung (Beyer, 2011) yang bersifat akut, kronik difus atau lokal, dengan karakteristik anoreksia, perasaan penuh di perut (begah), tidak nyaman pada epigastrium, mual, dan muntah (Ardiansyah, 2012). Gastritis bukan merupakan penyakit tunggal, tetapi terbentuk dari beberapa kondisi yang kesemuanya itu mengakibatkan peradangan pada lambung (Beyer, 2011) dan merupakan sekumpulan keluhan atau gejala klinis yang terdiri dari rasa tidak enak atau sakit di perut bagian atas yang menetap atau mengalami kekambuhan karena adanya inflamasi dari mukosa lambung (Mansjoer, 1999).

Surah Al-Qasas ayat 77:

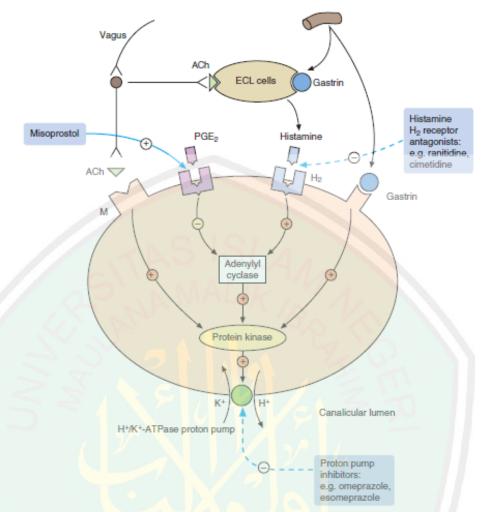
Artinya: Dan carilah <mark>p</mark>ada <mark>apa yang telah dian</mark>ugerahkan Allah kepa<mark>damu (kebahagiaan) negeri akhirat, d</mark>an **janganlah kamu melupakan bahagianmu dari (kenikmatan) duniawi**.

Menurut Jalaluddin (2008) ayat diatas bermakna upayakanlah mencari harta benda, kemudian nafkahkanlah di jalan ketaatan kepada Allah dan jangan kamu lupa bagianmu dari kenikmatan duniawi. Setelah kita mencari kebahagian duniawi janganlah lupa dengan akhiratnya, yang artinya antara dunia dan akhirat harus seimbang agar tidak terjadi suatu keburukan di dalamnya. Ayat tersebut dapat dikaitkan dengan kajian penelitian ini yakni keseimbangan asam lambung.

Lambung mempunyai faktor agresif (asam lambung dan pepsin) yang berkaitan dengan reseptor H2 dan faktor defensif (produksi lendir, bikarbonat mukosa dan prostaglandin mikrosirkulasi), ketidakseimbangan asam lambung sebagai faktor agresif dan mukosa lambung sebagai faktor defensif dapat menyebabkan gastritis. Faktor agresif lebih dominan sehingga menyebabkan

terjadinya iritasi mukosa pada dinding lambung (Arikah and Lailatul, 2015). Akibat adanya ketidakseimbangan faktor agresif dan faktor defensif menyebabkan HCl dalam lambung meningkat. Kadar HCl normal dalam lambung ± 0,4 %, kelebihan kadar HCl dalam cairan lambung dapat merusak jaringan selaput lendir lambung dan jaringan usus 12 jari, jaringan yang rusak akan menjadi luka dan menyebabkan peradangan (Laylawati, 2001). Reseptor histamin pada sel parietal adalah jalur histamin untuk mensekresikan asam lambung (Tarigan, 2001).

Reseptor histamin adalah protein yang terletak di berbagai bagian tubuh yang berikatan dengan histamin untuk menghasilkan efek spesifik pada organisme. Ada empat reseptor yang dikenal, yaitu H1-H4. Reseptor yang bereaksi dengan histamin tergantung pada di mana histamin dilepaskan dalam tubuh (May, 2008). Histamin reseptor diikat oleh histamin yang merupakan amina biogenik yang diberikan secara tindakan fisiologis. Reseptor H1 dan resetor H2 adalah satu-satunya histamin reseptor untuk obat yang telah disetujui untuk digunakan pada manusia. Reseptor H1 dan reseptor H2 masih menjadi target yang efektif untuk pengobatan alergi dan beberapa bentuk kondisi terkait asam lambung, dan reseptor H1 dan antagonis reseptor H2 termasuk dalam 18 kelas obat yang digunakan sejak tahun 1999 sampai 2012 (Monczor & Natalia, 2016).



Gambar 2.1: Kontrol sekresi asam lambung dari sel parietal (Derek, 2018).

Reseptor H2 ditemukan pada sel parietal tepatnya di parietal lambung dan bertanggung jawab untuk mengatur kadar asam lambung. Reseptor ini dirangsang oleh histamin untuk pelepasan asam lambung, namun asam lambung yang berlebihan dapat menyebabkan gastritis. Reseptor H2 juga ditemukan pada sel-sel otot jantung, uterus, dan vascular (May, 2008). Reseptor H2 mengikat domain TM 3. Mirip dengan apa yang telah ditunjukkan pada reseptor H1, yakni mengikat domain transmembran (TM) 3 (aspartat) dan TM 5 (threonine dan aspartat) (Shahid et al., 2009). Asp98 (Aspartat 98) dalam domain transmembran 3 (TM3), telah diidentifikasi sebagai kontributor utama pengikatan ligan pada reseptor H2

(Zhang, Tao & Jing, 2012). Mirip dengan reseptor H1, reseptor H2 diekspresikan dalam berbagai jenis sel. Aktivasi reseptor H2 mengatur jantung, sekresi asam lambung, proliferasi sel, diferensiasi dan respons imun (Shahid et al., 2009)

Sekresi asam dari sel parietal dirangsang oleh (1) Gastrin, (2) acetylcholine (ACh) dan (3) histamin. Gastrin dan ACh memperkuat sekresi asam dengan menyebabkan pelepasan histamin dari sel-sel seperti enterochromaffin (ECL), yang terletak dekat dengan sel parietal lambung. Pompa proton (H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> -ATPase) adalah jalur umum terakhir untuk sekresi asam dalam sel parietal lambung. Jika reseptor H2 berikatan dengan antagonis histamin reseptor H2, sekresi asam akan berkurang. Antagonis reseptor H2 bertindak secara kompetitif dengan histamin pada reseptor H2 dalam sel parietal lambung. Mereka mengurangi sekresi asam dan produksi pepsin dan mencegah peningkatan sekresi yang terjadi sebagai respons terhadap beberapa rangsangan sekretori. Sehingga secara keseluruhan, sekresi asam berkurang sekitar 60% (Derek & Anthony, 2018).

Selain melalui reseptor H2, gastritis juga dapat terjadi karena hambatan sintesis prostaglandin dari jalur COX-1 dan COX-2. Prostaglandin dalam lambung merupakan sitoprotektor, akibat sintesisnya yang berkurang karena hambatan aspirin maka ketahanan mukosa (faktor defensif) lambung terganggu oleh faktor agresif (HCL, pepsin, OAINS dll) (Sibuea dkk., 2005). Hambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh aspirin dapat mempengaruhi faktor defensif mukosa lambung (Robbins et al., 2007). Penurunan kadar prostaglandin dari jalur COX-1 akan menurunkan produksi mukus yang menjaga mukosa dari faktor iritan. Saat produksi mukus melemah, difusi asam lambung serta terperangkapnya

obat aspirin ke dalam mukosa mudah terjadi. Sehingga terjadilah efek topikal aspirin yang berakibat reaksi inflamasi (Price & Wilson, 2006).

Hambatan sintesis prostaglandin dari jalur COX-2 juga dapat merusak mukosa lambung. Pemakaian aspirin dapat menginduksi adhesi neutrofil di sel endotel pembuluh darah. Proses ini terjadi karena naiknya kadar tumor necrosis factor alpha (TNF-α) akibat sintesis PGE2 yang menurun dari jalur COX-2. Kenaikan kadar TNF-α akan menginduksi pengeluaran molekul adhesi endotel yaitu intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) yang akan menambah melekat kuatnya neutrofil pada sel endotel sebelum masuk ke ruang ekstravaskuler (Wallace & Vong, 2008). Apabila terjadi ekstravasasi neutrofil maka akan mengaktifasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan menimbulkan kerusakan mukosa melalui pembentukan oksigen radikal, nitrogen reaktif dan protease. Radikal bebas ini akan menginduksi lipid peroksidase yang akan mempengaruhi lemak tak jenuh pada dinding sel epitel melalui proses stres oksidatif dan akan berakibat gangguan permeabilitas dinding sel sehingga timbul kerusakan sel (Kaneko et al., 2007).

#### 2.2 Ranitidin

مَا أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: "Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan Dia juga menurunkan obatnya." (HR. Bukhari No. 5246).

Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga, yang maknanya adalah setiap penyakit ada obatnya (Al-Jauziyah, 1994). Seperti obat ranitidin, ranitidin adalah antagonis reseptor H2. Antagonis adalah

obat yang menduduki reseptor yang sama tetapi tidak mampu secara intrinsik menimbulkan efek farmakologik sehingga menghambat kerja suatu agonis (Pahwa et al., 2016). Ranitidin dapat mengobati gastritis dengan melakukan penekanan sekresi asam lambung yakni mengurangi sekresi asam dengan menghambat jalur histamin pada sel parietal yaitu reseptor H2. Obat ini 10 kali lebih kuat dari simetidin dalam menghambat sekresi asam lambung yang terstimulasi pada manusia. Uji coba terapi yang membandingkan ranitidin dan simetidin telah menunjukkan bahwa ranitidin 150 mg dosis dua kali sehari adalah alternatif yang efektif daripada cimetidine 1000 mg dalam meningkatkan tingkat penyembuhan ulkus duodenum dan lambung selama periode 4 sampai 6 minggu. Ranitidin, diberikan sebagai dosis tunggal 150 mg pada malam hari untuk mengurangi kejadian maag (Grant, et al. 1989).

Gambar 2.2 Struktur kimia ranitidin (Dawson et al., 1983)

Ranitidin menghambat sekresi asam lambung yang diinduksi oleh berbagai rangsangan baik diberikan secara oral, intravena, ke subyek sehat atau pasien dengan hipersekresi (Dawson et al., 1983). Ranitidin adalah salah satu obat yang paling banyak dipelajari dan banyak digunakan sepanjang masa. Namun, penggunaan obat ini dapat dikaitkan dengan beberapa efek samping yang meliputi sakit kepala, ruam kulit, kelelahan, sembelit, mual, diare, bradikardia, hipersensitivitas, dermatitis kontak, urtikaria dll jika digunakan dalam jangka waktu lama (Pahwa et al., 2016).

Kasus anafilaksis parah terhadap ranitidin juga dilaporkan. Selain itu, kasus fotosensitifitas yang diinduksi ranitidin juga dilaporkan. Ranitidin, yang diberikan dalam dosis normal, dapat menyebabkan reaksi sistem saraf pusat yang merugikan seperti kelesuan, kebingungan, mengantuk dan disorientasi terutama pada pasien yang lebih tua yang memiliki gangguan fungsi ginjal yang substansial (Pahwa et al., 2016). Efek samping lain juga pernah dilaporkan yaitu peningkatan kecil tekanan intraokular selama pengobatan dengan ranitidin 150 mg dosis dua kali sehari terjadi pada pasien dengan riwayat glaukoma yang sebelumnya dialami masalah yang sama selama pengobatan dengan simetidin 1000 mg dosis setiap hari (Grant et al., 1989). Selain itu berdasakan informasi terbaru dari BPOM (2019) bahwa produk yang mengandung ranitidin telah tercemar N-Nitrosodimethylamine (NDMA) sebagaimana disampaikan oleh US Food and Drug Administration (US FDA) dan European Medicine Agency (EMA). Cemaran itu bersifat karsinogenik atau memicu kanker.

## 2.3 Tanaman Kurma (*Phoenix dactylifera* L.)

Allah menciptakan macam-macam tanaman di muka bumi ini yang memiliki banyak manfaat bagi manusia. Berbagai macam tanaman yang tumbuh di bumi ini adalah salah satu bukti dari kekuasaaan dan kebesaran Allah SWT. Semua tanaman yang memiliki banyak manfaat tersebut, diantaranya dapat digunakan untuk sumber obat herbal, sumber makanan dan masih banyak yang lainnya Allah SWT berfirman dalam surah Taha (20): 53:

ٱلَّذِي جَعَلَ لَكُمُ ٱلأَرضَ مَهدا وَسَلَكَ لَكُم فِيهَا سُبُلا وَأَنزَلَ مِنَ ٱلسَّمَاءِ مَاء فَأَحرَجنَا بِهِ اللهِ اللهِ عَلَى لَكُم ٱلأَرضَ مَهدا وَسَلَكَ لَكُم فِيهَا سُبُلا وَأَنزَلَ مِنَ ٱلسَّمَاءِ مَاء فَأَحرَجنَا بِهِ اللهِ اللهِ اللهِ اللهِ اللهُ اللهُ

Artinya: "Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu dibumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuhan-tumbuhan yang bermacam-macam ".(QS.Taha (20):53)

Lafal syattaa dalam ayat diatas menjadi kata sifat dari lafal azwaajan, maksudnya adalah yang berbeda-beda warna dan rasa serta lain-lainnya. Lafal syattaa adalah bentuk jamak dari lafal syatiitun, sedangkan wazannya sama dengan lafal mardhaa sebagai jamak dari lafal mariidhun. Ia berasal dari kata kerja syatta artinya tafarraqa atau berbeda-beda (Jalaluddin, 2008) dan pada ayat diatas diartikan "berjenis-jenis dan bermacam-macam" yaitu berbagai macam dan berbagai jenis tumbuhan. Kemudian Allah SWT telah menjadikan bumi ini sebagai sarana untuk tempat tinggal dan apa yang terdapat di dalamnya dapat dimanfaatkan (Qarni, 2008) yang maksudnya adalah kita dapat memanfaatkan dengan baik apa yang sudah diberikan kepada kita oleh Allah SWT misalnya dari berbagai macam dan berbagai jenis tumbuhan tersebut.

Allah SWT menurunkan hujan dari langit sehingga dapat tumbuh berbagai macam tanaman di bumi ini salah satunya adalah tanaman kurma (*Phoenix dactylifera* L). Kurma mengandung kalium dan asam salisilat yang berfungsi sebagai anti nyeri. Kandungan lain dari kurma anatara lain karbohidrat, magnesium, kalsium, fosfor, glukosa, fruktosa, sukrosa, protein, besi, beberapa vitamin seperti vitamin A, tianin (B1, riboflavin (B6), niasin dan vitamin E, serta masih banyak lagi kandungan lainnya (Minarno, 2008).

## 2.3.1 Taksonomi Tanaman Kurma (*Phoenix dactylifera* L.)

Kurma (*Phoenix dectylifera*L.) merupakan sejenis palem-paleman yang buahnya bisa dimakan karena rasanya manis. Pohon kurma mempunyai tinggi sekitar 15-25 meter dan mempunyai daun yang menyirip dengan panjang 3-5 meter. Buah kurma memiliki karakteristik yang bervariasi, antara lain mempunyai berat 2 hingga 60 gram, panjang 3 sampai 7 cm, konsistensi lunak hingga kering, mempunyai biji dan berwarna kuning kecoklatan, coklat gelap hingga kuning kemerahan (Satuhu, 2010). Klasifikasi tanaman kurma menurut Cronquist (1988) adalah:

Kingdom : Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Superdivisi : Spermatophyta

Subkelas : Arecidae

Ordo : Arecales

Family : Arecaceae

Genus : Phoenix

Spesies : *Phoenix dactilyfera* L.



Gambar 2.3 Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) (Apriyanti, 2015)

# 2.3.2 Kandungan Bahan Aktif Kuma (*Phoenix dactylifera* L.) dan Potensinya pada Aktifitas *Antiulceratif*

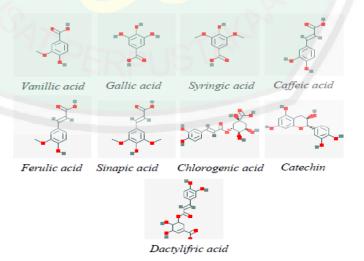
Kurma (*Phoenix dactylifera L*) adalah salah satu pohon tertua di dunia yang menjadi sumber ekonomi terpenting dari sejarah dan tradisi masyarakat Jazirah

Arab. Kata *Naklah* (kurma) disebut sebanyak 21 kali dalam Al-Quran (Minarno, 2008) yang mengandung lafaz nakhlah, yang dalam satu ayat al-quran terdapat lafaz nakhil, nakhl dan rutob. Al-Zamakhshari berpendapat, sebab mengapa tidak disebutkan tamar dalam al-qur an sebagaimana buah-buahan lain yaitu anggur, delima dan lain-lain, kerana apabila dinyatakan pokok kurma, secara langsung kita akan merujuk kepada buahnya saja padahal yang dimaksud adalah secara keseluruhan bagian kurma. Perkataan nakhl dan nakhil adalah kata ganda bagi perkataan nakhlah yang bermaksud pokok tamar. Ruttab pula bermaksud buah kurma muda yang belum mengering menjadi tamar (Ahmad Mustafa al-maraghi, 1946).

Memakan kurma sebagai makanan sehat saat bulan puasa ternyata terbukti secara ilmiah. Kandungan tinggi kalori dan gulanya yang mudah dicerna membuat kurma dapat mengatasi kekurangan kalori yang disebabkan penggunaan energi saat beraktivitas saat bulan puasa, meskipun begitu mengkonsumsi kurma tetap tidak boleh berlebihan terutama yang sebelumnya memiliki penyakit gula. Karena kurma memiliki kadar gula yang cukup tinggi, namun kurma masih mempunyai banyak manfaat lain yang baik untuk kesehatan seperti: (1) mengandung asam salisilat yang bersifat antiinflamasi, mencegah pembekuan darah, dan menghilangkan rasa ngilu atau rasa nyeri, (2) kandungan kalium yang sangat bermanfaat bagi kesehatan jantung dan pembuluh darah karena memiliki fungsi untuk menstabilkan denyut jantung, mengaktifkan kontraksi otot jantung dan mengatur tekanan darah, (3) mengandung banyak serat yang baik untuk pencernaan, berfungsi mencegah sembelit dan melancarkan buang air besar dan juga dapat menurunkan kolesterol dalam darah, (4) membantu pertumbuhan

tulang karena kandungan kalsium, fosfor dan magnesium sangat diperlukan bagi kesehatan tulang dan gigi, (5) mengandung vitamin yang berfungsi untuk membantu menguatkan saraf, melancarkan peredaran darah, membersihkan usus, memelihara radang dan infeksi (Satuhu, 2010).

Kurma memiliki kandungan antioksidan cukup tinggi, dengan kadar air 3,10-7,10%, protein 2,30-6,40%, lemak 5,00-13,20%, dan serat terlarut 22,50-80,20%. Selain di dalam daging buahnya, di bagian bijinya juga terdapat *phenol* sebanyak 3102-4430 mg serta *gallic acid* sebanyak 1100 mg (Najafi, 2011). Protein yang terdeteksi dalam biji kurma antara lain albumin, globulin, prolamin dan glutein. Senyawa fenolik dalam biji kurma memiliki total sekitar 48,64 mg/100 g yang meliputi *gallic acid*, *protocathehuicacid*, *m-coumaric acid*, *p-hydroxybenzoic acid*, *vanilic acid*, *caffeic acid*, *p-coumaric acid*, *ferulic acid* dan *o-coumaric acid* (Afiq, 2013). Berdasarkan informasi diatas kurma memiliki senyawa asam fenolik dan dalam penelitian Barros (2008) menunjukkan hasil bahawa asam fenolik seperti asam *caffeic*, *ferulic*, *p-coumaric* dan *cinnamic* memiliki aktifitas antiulcer.



Gambar 2.4 Senyawa Asam Fenolik Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) (NCBI, 2019)

Asam fenolik adalah salah satu metabolit sekunder tumbuhan. Asam fenolik dapat dibagi menjadi dua kelas utama: turunan asam benzoat yang mengandung tujuh atom karbon dan turunan asam sinamat mengandung sembilan atom karbon. Asam fenolik dianggap sebagai antioksidan yang efektif karena bertindak sebagaianti radikal bebas (Saibabu et al., 2015). Asam fenolik dapat meningkatkan faktor defensif mukosa lambung atau bertindak sebagai antagonis reseptor H2 terbukti dari percobaan tentang asam fenolik yang menghambat produksi ulkus pada mencit yang diinduksi stress (Barros et al., 2008).

Asam fenolik alami telah diteliti sebagai aktivitas antiulcer dari berbagai penelitian pada hewan coba (Saibabu et al., 2015). Beberapa senyawa asam fenolik seperti caffeic, ferulic, p-coumaric danasam sinamat memiliki aktivitas gastroprotektif, sebagaimana dibuktikan oleh penghambatan mereka terhadap perkembangan luka yang disebabkan oleh fisikal dan agen kimia (Al-Alawi et al., 2017). Asam fenolik dapat ditemukan dalam berbagai tanaman namun dalam penelitian ini berfokus pada kajian asam fenolik kurma karena selain belum banyak di teliti mengenai khasiatnya dalam pengobatan gastritis, peneliti juga ingin mengetahui potensi asam fonolik pada kurma dibandingkan dengan asam fenolik yang ada pada tanaman lainnya, menurut Singh, et al., (2012) kurma memiliki kandungan fenolik yang melimpah dengan total konten fenolik berkisar antara 81-178 dan 194-234 mg. Menurut Harthi et al., (2015) Analisis awal HPLC dari buah kurma menunjukkan adanya asam fenolik seperti vanillic acid, caffeic acid, syringic acid, gallic acid, p-Cumaric acid, ferulic acid, caffeoylshikimic acid (dactylifric acid), catechin, chlorogenic acid dan sinapic acid dalam proporsi yang bebrbeda. Konsentrasi senyawa fenolik dalam sampel berupa larutan standar

dalam metanol dari sampel senyawa kurma ditentukan menggunakan metode HPLC. Berikut tabel kandungan asam fenolik untuk tiap-tiap senyawa (Harthi et al., 2015):

Tabel 2.1 Kandungan Asam Fenolik (mg/100g kurma) ditentukan oleh HPLC

Senyawa	Waktu Retensi (menit)	Kandungan mg/100 g	
Vanillic acid	14.452	0.18	
Caffeic acid	9.786	1.75	
Syringic acid	17.578	0.25	
Gallic acid	4.026	7.14	
p-Cumaric acid	6.285	1.67	
Ferulic acid	16.356	0.15	
Caffeoylshikimic acid	3.853	7.01	
(dactylifric acid)			
Catechin	4.205	7.50	
Chlorogenic acid	17.278	0.41	
Sinapic acid	18.573	0.14	

Keterangan: Waktu retensi: selang waktu yang diperlukan oleh komponen untuk keluar dari kolom dan mencapai detector.

Dalam surah Al baqarah ayat 29 berbunyi:

Artinya: "Dia-lah Allah, yang menjadikan segala yang ada di bumi untuk kamu dan Dia berkehendak (menciptakan) langit, lalu dijadikan-Nya tujuh langit. dan Dia Maha mengetahui segala sesuatu". (QS. Al- Baqarah (2): 29)

Dialah yang telah menciptakan bagimu segala yang terdapat di muka bumi, yaitu menciptakan bumi beserta isinya, (kesemuanya) agar kamu memperoleh manfaat dan mengambil perbandingan darinya (Jalaluddin, 2008). Seperti adanya asam fenolik yang ada dalam kurma yang dapat dimanfaatkan dengan sebaik-baiknya, karena kurma kaya akan asam fenolik. Al Farsi melakukan penelitian tentang kurma dan ditemukan mengandung turunan asam benzoat sebagai berikut; asam *p-hidroksibenzoat*, asam *protocatechuic*, asam

*vanili*, asam *galat* dan asam *syringat*, sedangkan turunan asam sinamat adalah; asam *o-coumaric*, asam *p-coumaric*, asam *caffeic*, dan asam *ferulic* (Al-Alawi et al., 2017).

Asam fenolik utama dalam buah kurma adalah asam gallic, p-coumaric acid, dan turunan asam ferulic. Borochov-Neori dkk. melakukan riset untuk mengetahui komposisi fenolik dua varietas kurma, yaitu Amari dan Hallawi. Mereka menganalisis fraksi fenolik dengan RP-HPLC menggunakan perangkat lunak sistem berdasarkan spektra serapan UV/ Vis. Jumlah setiap senyawa fenolik dihitung dari area yang sesuai di bawah kurva puncak kromatogram dengan bantuan perangkat lunak, dan dibandingkan dengan standar otentik asam caffeic, asam coumaric, asam ferulic, dan asam salisilat dan kaempferol-3-glukosida. Mereka mendeteksi lima dan tujuh konstituen asam fenolik pada kurma dan hasilnya, komponen utama fraksi fenolik adalah asam ferulat dan sejumlah kecil asam coumaric. Kurma yang diteliti mengandung sebagian besar turunan asam caffeic, sedangkan asam salisilat adalah asam fenolik yang paling melimpah di jenis kurma lain yang diteliti (Al-Alawi et al., 2017). Selain itu kurma (*Phoenix* dactylifera L.) memiliki senyawa asam fenolik (dactylifric acid) yakni senyawa yang khas dan tidak ada pada tanaman lainnya (Maier, et al., 1964). Menurut Suryono & Ratna (2016) gastritis adalah kumpulan gejala yang dirasakan sebagai nyeri ulu hati dan orang yang terserang penyakit ini sering mengalami mual, muntah, rasa penuh, dan rasa tidak nyaman. Oleh karena itu diharapkan asam fenolik pada kurma dapat mengurangi gejala tersebut terutama rasa tidak nyaman yang disebabkan luka pada mukosa lambung tanpa adanya efek samping, karena menurut Al-Alawi et al., (2017) beberapa senyawa asam fenolik seperti caffeic,

ferulic, p-coumaric dan asam sinamat memiliki aktivitas antiulcer, sebagaimana dibuktikan oleh penghambatan mereka terhadap perkembangan luka yang disebabkan oleh fisikal dan agen kimia.

#### 2.4 Analisis In Silico

Analisis *in silico* adalah salah satu metode yang digunakan dalam proses seleksi awal senyawa bioaktif untuk kandidat obat. Melalui pendekatan *in silico* terjadi interaksi senyawa bioaktif dengan protein target (Wardaniati, et al., 2018). Seperti yang dikatakan dalam surah yasin ayat 36 yang berbunyi:

سُبِحُنَ ٱلَّذِي حَلَقَ ٱلأَّرْوَٰجَ كُلَّهَا مِمَّا تُنبِتُ ٱلأَرضُ وَمِن أَنفُسِهِم وَمِمَّا لَا يَع ۚ لَمُونَ

Artinya: "Maha suci Tuhan yang telah menciptakan pasangan-pasangan semuanya, baik dari apa yang ditumbuhkan oleh bumi dan dari diri mereka maupun dari apa yang tidak mereka ketahui." (QS. Yasin (36): 36).

Menurut Ath-Thabari (2009) Abu Ja'far berkata bahwa maksud dari ayat tersebut adalah Maha Suci Tuhan yang menciptakan bermacam-macam tumbuhan bumi, dan juga diri mereka sendiri. Allah menciptakan jenis laki-laki dan perempuan dari keturunan mereka dan dari makhluk-makhluk yang tidak mereka ketahui. Menurut Al-Qurthubi (2009) Firman Allah "Maha Suci Tuhan yang telah menciptakan pasangan-pasangan semuanya". Setiap pasangan adalah jenis, karena ia berbeda-beda dalam warna, rasa, bentuk, kecil dan besarnya. Perbedaan itulah yang menunjukkan macam-macamnya. "Baik dari apa yang ditumbuhkan oleh bumi", yakni dari tumbuh-tumbuhan, karena ia bermacam-macam. "Dan dari diri mereka", yakni Dia menciptakan dari mereka anak-anak yang berpasang-pasangan, jantan dan betina. "Maupun dari apa yang tidak mereka ketahui",

maksudnya, dari jenis makhluknya di darat, laut, langit, dan bumi **semua hal** memiliki pasangan bahkan molekul sekalipun.

Dalam *in silico*, antara senyawa bioaktif dan potein target juga dapat dikatakan berpasangan sehingga timbullah interkasi. Wardaniati, et al. (2018) menyatakan bahwa untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa bioaktif dengan target dilakukan dengan pendekatan penambatan molekul (*molecular docking*). Ekins et al (2007) berpendapat bahwa kegiatan yang mencakup metode *In silico* adalah penggunaan database, identifikasi kekerabatan, pengolahan data, pemodelan dan penambatan molekuler (*molecular docking*).

#### 2.4.1 Database Bioinformatika

Ligan dan reseptor dapat diperoleh dari database yang terdapat di media internet. Database yang digunakan antara lain sebagai berikut:

# 1. Uniprot

UniProt adalah kumpulan basis data lama yang memungkinkan para ilmuwan untuk menavigasi sejumlah besar urutan dan informasi fungsional yang tersedia untuk protein.UniProt Knowledgebase (UniProtKB) adalah sumber daya pusat yang menggabungkan UniProtKB / Swiss-Prot dan UniProtKB / TrEMBL. UniProtKB / Swiss-Prot berisi lebih dari 550.000 sekuens yang telah dibuat oleh tim ahli bio kurasi. Untuk entri-entri informasi eksperimental telah diekstraksi dari literatur dan diorganisir dan diringkas, agar memudahkan para ilmuwan mengakses informasi protein. UniProtKB / TrEMBL menyediakan 60 juta sekuens yang sebagian besar berasal dari urutan tinggi melalui sekuensing DNA. Entri-entri tersebut dijelaskan oleh sistem anotasi otomatis berbasis aturan mereka. Mereka juga menyediakan serangkaian basis data UniRef yang

menyediakan rangkaian urutan yang dipangkas pada berbagai tingkat sekuen. Mereka juga menyediakan arsip UniProt (UniParc) yang menyediakan serangkaian lengkap rangkaian yang diketahui, termasuk urutan usang yang historis (Consortium, 2016). Molekul protein yang di ambil dari Uniprot akan dijadikan sebagai reseptor dalam proses *docking*.

#### 2. PubChem

PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) adalah repositori publik yang digunakan untuk mencari informasi tentang zat-zat kimia dan aktivitas biologisnya. PubChem diluncurkan pada tahun 2004 sebagai komponen dari Roadmap Initiative Libraries of Molecular Initiatives of US National Institutes of Health di AS (NIH).Selama 11 tahun terakhir, PubChem telah berkembang menjadi sistem yang cukup besar, berfungsi sebagai sumber daya informasi kimia untuk komunitas penelitian ilmiah. PubChem terdiri dari tiga basis data yang saling terkait, Substansi, Kompon, dan BioAssay. Database Substance berisi informasi kimia yang disimpan oleh kontributor data individual ke PubChem, dan database Compound menyimpan struktur kimia unik yang diekstraksi dari database Substance. Data aktivitas biologis dari bahan-bahan kimia yang diuji dalam percobaan pengujian terkandung dalam database BioAssay (Kim et al., 2016). Molekul asam fenolik yang didapatkan dari PubChem ini akan digunakan sebagai ligan dalam proses docking.

## 2.4.2 Perangkat Lunak Bioinformatika

# 1. Pymol

Pymol merupakan sebuah program yang bisa digunakan sebagai alat visualisasi senyawa kimia dalam bentuk 3D yang mempunyai gambar dengan

tingkat yang bagus dan tampilan warna dari suatu mikromolekul atau makromolekul seperti protein. Visualisasi dengan pymol penting dilakukan agar dapat memahami stuktur dari suatu molekul. Pymol dikomersilkan oleh DeLano Scientific LLC (DeLano& Bromberg, 2004).

## 2. Autodock

Autodock adalah program *docking* yang efektif dengan cara cepat dan akurat dapat memprediksikan konformasi dan energi dari suatu ikatan antara ligan-reseptor. Autodock terbentuk dari dua program, yaitu autodock dan autodock grid. Autodock digunakan untuk melakukan *docking* ligan dan reseptor dengan pengaturan grid yang sudah terdiskripsi. Pendiskripsian dengan autogrid biasanya dilakukan sebelum *docking* di mulai. Autodock membutuhkan ruang pencarian dalam sistem koordinat dimana posisi ligan dianggap akan terikat,untuk pencarian konformasi (Morris et al., 2009).

AutoDock Vina adalah salah satu perangkat lunak yang digunakan sebagai alat docking dan skrining virtual. Autodock Vina mempunyai fungsi yang beragam mengenai tingkat kinerja yang tinggi dan tingkat akurasi untuk mempermudah penggunaan (Sandeep et al.,2011). Autodock Vina dapat memproses docking lebih dari satu molekul dan dapat meminimalkan ukuran molekulsupaya proses docking memakan waktu yang lama. Docking dengan aplikasi ini akan mendapatkan skor docking dari hasil interaksi suatu molekul ligan dan reseptor (Trott & Olson, 2009).

Sedangankan PatchDock adalah algoritma docking molekul berbasis geometri. Hal ini bertujuan untuk menemukan transformasi docking yang menghasilkan komplementaritas bentuk molekul yang baik. Algoritma PatchDock membagi representasi titik permukaan dari molekul menjadi cekung, cembung dan datar. Alasan utama di balik efisiensi tinggi PatchDock adalah pencarian transformasionalnya yang cepat, yang didorong oleh pencocokan fitur lokal daripada pencarian brute force pada ruang transformasi enam dimensi waktu. Pemrosesan komputasi lebih cepat dengan memanfaatkan struktur data canggih dan teknik deteksi pola spasial, seperti geometri hashing dan pose clustering. Waktu berjalan PatchDock untuk dua protein input ukuran rata-rata (sekitar 300 asam amino) adalah <10 menit pada prosesor PC 1,0 GHz tunggal di bawah sistem operasi Linux (Dina\_et al., 2005).

# 3. Open Babel

Open babel adalah perangkat lunak yang digunakan untuk mengubah format berkas kimia. Selain itu, perangkat lunak ini menyediakan macam-macam fungsi yang berguna untuk pencarian konformer dan penggambaran 2D, penapisan, konversi *batch* dan pencarian sub struktur dan kemiripan. Open Babel sudah mendukung 111 format berkas kimia, yang dapatmenulis 85 format dan membaca 82 format. Open Babel tersedia gratis tanpa berbayar (O'Boyle etal.,2011).

## 4. Discovery Studio

Discovery Studio (DS) adalah perangkat lunak yang bisa digunakan sebagai alat visualisasi struktur molekul supayabisa dilihat gambaran interaktif dari struktur molekul tersebut. DS ini menampilkan gambar berkualitas tinggi dari hasil visualisasi struktur suatu senyawa. DS juga dapat digunakan pada Windows serta Linux dan terintegrasi dengan desktop yang menyediakan akses ke fitur sistem operasi standart seperti sistem berkas, *clipboard*, dan percetakan (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

# 5.LigPlot

Program LigPlot secara otomatis menghasilkan representasi 2-D skematis dari kompleks protein-ligan dari input file Protein Data Bank standar. Outputnya adalah warna, atau hitam-putih, file PostScript memberikan representasi sederhana dan informatif dari interaksi antar molekul dan kekuatannya, termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan aksesibilitas atom. Program ini sepenuhnya umum untuk ligan apa pun dan juga dapat digunakan untuk menunjukkan jenis interaksi lain dalam protein dan asam nukleat. Itu dirancang untuk memfasilitasi pemeriksaan cepat banyak kompleks enzim, tetapi telah menemukan banyak aplikasi lain (Wallace,Roman A &Janet M, 1995).

Algoritma LigPlot terdiri dari banyak tahapan tetapi pada prinsipnya sangat sederhana. Dibutuhkan struktur 3-D ligan dan 'membuka gulungannya', meratakannya ke halaman 2-D. Ketika hal itu terjadi, dibutuhkan juga rantai samping berikat hidrogen dan rantai samping yang terlibat dalam kontak hidrofobik, meratakan ini juga dan menempatkan mereka sehingga tumpang tindih atom dan persilangan ikatan pada diagram akhir dijaga agar tetap minimum. Buka gulungan dilakukan tentang masing-masing ikatan 'rotatable' struktur. Struktur di kedua sisi ikatan semacam itu dapat diputar atau disesuaikan secara independen; ikatan yang merupakan bagian dari cincin tidak dapat diputar, karena menggerakkan struktur di satu sisi mempengaruhi struktur di sisi lain berdasarkan koneksi cincin (Wallace, et al. 1995).

#### 6. PASS Online

PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances) adalah salah satu program berbasis komputer yang bisa digunakan sebagai alat untuk

memprediksikan aktivitas biologi dari suatu senyawa (Jamkhande et al.,2014). PASS melakukan analisis berdasarkan pada hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas yang dimilikinyaatau SAR (*Struktur Activity Relationship*). PASS sudah banyak melakukan percobaan yang dilakukan yakni lebih dari 205.000 senyawa yang diuji dan ternyata memiliki lebih dari 3.750 aktivitas biologi (Pramely & Raj, 2012).

# 7. SwissADME

ADME adalah fase farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh yang meliputi penyerapan (absorpsi), lalu tersebar melalui ke seluruh jaringan tubuh melalui darah (distribusi), selanjutnya dimetabolisi dalam organorgan tertentu terutama hati (biotransformasi), lalu sisa atau hasil metabolisme ini dikeluarkan dari tubuh dengan ekskresi (eliminiasi). Seluruh proses tersebut disebut dengan ADME (Garcia et al., 2008). Web SwissADME dapat diakses di http://www.swissadme.ch dan dimaksudkan untuk analisis hasil yang mudah untuk siapa pun. Dibandingkan dengan alat bantu berbasis web gratis untuk ADME dan farmakokinetik (misal Pk-CSM14 dan admet SAR15), poin kuat SwissADME adalah, non-exhaustively: metode input yang berbeda, perhitungan untuk banyak molekul, dan kemungkinan untuk menampilkan, menyimpan dan berbagi hasil per molekul individu atau melalui grafik intuisi dan interaktif global. SwissADME terintegrasi dalam ruang kerja Swiss Drug Design. Interoperabilitas satu-klik memberikan akses ke berbagai alat CADD yang dikembangkan oleh Molecular Modelling Group dari SIB Swiss Institute of Bioinformatics (Daina et al., 2017).

#### 8. Swiss Model

Swiss model adalah web-server bioinformatika struktural yang yang digunakan untuk pemodelan homologi struktur protein 3D. Pemodelan homologi saat ini merupakan metode yang paling akurat untuk menghasilkan model struktur protein tiga dimensi yang andal dan dapat digunakan dalam banyak aplikasi praktis. Metode pemodelan homologi ini memanfaatkan struktur protein eksperimental (templat) untuk membuat model untuk protein terkait (target) (Biasini et al., 2014).

# 2.4.3 Molecular Docking dan Prinsip Analisisnya

Penamabatan molekul atau *Molecular docking* merupakan studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul bisa berikatan satu sama lainnya. *Molecular docking* digunakan sebagai alat untuk memprediksi interaksi yang terjadi antar dua molekul atau lebih (Dar & Mir, 2017). Prinsip dalam penambatan molekul yakni menambatkan ligan pada bagian sisi aktif reseptor sehingga muncul interaksi yang dapat dianalisis (Kroemer, 2003). Sedangkan prinsip analisis hasil dari *docking* salah satunya adalah jenis ikatannya. Ikatan suatu molekul mempunyai jenis interaksi yang berbeda dan akan memiliki nilai ikatan yang berbeda pula. Berikut adalah jenis-jenis interaksi antara molekul seperti ikatan ion, ikatan hidrogen, ikatan van der waals, dan ikatan dipol-dipol (Patrick, 2001):

#### 1. Ikatan Ion

Ikatan ion adalah jenis ikatan yang terbentuk antara beberapa gugus yang mempunyai muatan berlawanan. Jenis ikatan ion dapat menghasilkan ikatan yang kuat karena dipengaruhi dengan besarnya perbedaan keelektronegatifan dari atom-

atom yang terdapat di suatu senyawa. Semakin besar perbedaan keeletronegatifan yang dimilki oleh suatu senyawa maka akan menghasilkan ikatan ion yang semakin kuat juga (Patrick, 2001).

# 2. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terbentuk akibat dari adanya gaya tarik menarik antara atom H dengan atom lain yang mempunyai keelektronegatifan yang besar pada suatu molekul. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terjadi karena adanya interaksi antara dua molekul yang salah satunya memiliki peran sebagai donor dan yang lainnya sebagai akseptor. Ikatan yang terjadi antar molekul danantar hidrogen adalah ikatan yang paling kuat akan tetapi lebih lemah jika dibandingkan dengan ikatan ion atau ikatan kovalen. Semakin besar beda keelektronegatifan yang dipunyai oleh beberapaa atom penyusunnya maka kekuatan ikatan hidrogen yang dihasilkan juga akan semakin besar (Patrick, 2001).

#### 3. Ikatan Van Der Waals

Ikatan van der waals adalah jenis ikatan lemah yang didapatkan dari interaksi dua molekul. Fluktuasi acak di dalam densitas elektron mengakibatkan terjadinya interaksi van der waals sehingga terbentuk daerah yang banyak dan sedikit elektron. Daerah yang kaya akan elektron, akan menarik daerah yang sedikit elektron. Ikatan ini dinyatakan lemah daripada ikatan hidrogen dan ikatan ion (Patrick, 2001).

#### 4. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan jenis interkasi yang terbentuk karena penggunaan elektron secara bersamaan oleh beberapa atom pembentuk ikatan. Ketika beberapa

atom ini melakukan penggunaan atom bersama-sama maka akan mencapai jumlah oktetnya. Interaksi intermolekul sering terjadi pada obat yang memiliki interaksi dengan targetnya. Namun, sebagian obat juga membentuk ikatan kovalen dengan targetnya. Beberapa obat yang mengandung gugus alkil halida bisa bertindak sebagai elektrofilik serta bereaksi dengan residu asam amino nukleofilik, seperti halnya senyawa serin dan sistein, pada situs interaksi target yang mengakibatkan hubungan yang ireversibel antara obat dengan target. Penghambat-penghambat enzim dirancang suapaya bekerja sebagai substrat sertaagar menjalani reaksi katalis enzim. Hal ini mengakibatkan pembentukan interaksi kovalen antara obat dan enzim (Patrick, 2001).

#### **BAB III**

## **METODE PENELITIAN**

## 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan metode deskriptif eksploratif. Penelitian yang menggunakan metode deskriptif eksploratif memiliki tujuan untuk menemukan data yang dapat memberikan definisi atau penjelasan tentang konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian.

## 3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei-Agustus 2019, bertempat di Indonesian Institute of Bioinformatics (INBIO).

# 3.3 Alat dan Bahan

#### 3.3.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras yaitu Laptop dengan spesifik processor Intel® Core™ i3-2328M CPU @ 2.20GHz, memori RAM 4.00 GB, 64-bit operating system. Perangkat lunak yang digunakan diantaranya adalah Swiss model untuk pemodelan homologi struktur protein 3D dengan hasil paling akurat untuk menghasilkan model struktur protein tiga dimensi yang andal (Biasini et al., 2014), Swiss ADME untuk mengetahui tingkat kemiripan obat dengan melihat nilai farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh (Garcia et al., 2008), LigPlot dan Pymol untuk mengetahui gambaran interaksi reseptor dan ligan, PatchDock dan Autodock Vina untuk mendocking

ligan pada bagian sisi aktif reseptor sehingga terjadi interaksi yang dapat dianalisis (Kroemer, 2003), PASS *Online* (www.pharmaexpert.ru/ passonline) untuk memprediksi aktivitas biologi dari suatu senyawa (Jamkhande et al., 2014). 3.3.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur ligan 3D dari senyawa vanillic acid CID: 8468, gallic acid CID: 370, syringic acid CID: 10742, caffeic acid CID: 689043, ferulic acid CID: 445858, sinapic acid CID: 637775, chlorogenic acid CID: 1794427, catechin CID: 73160, dactylifric acid CID: 29420736 yang diunduh dari NCBI dalam bentuk sdf. Serta ranitidin. Struktur 3D reseptor H2 (HRH2) didapatkan dari pemodelan protein UniProtKB AC: P25021 dengan Swiss Model.

## 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Preparasi Ligan

Diunduh senyawa asam fenolik yakni vanillic acid, gallic acid, syringic acid, caffeic acid, ferulic acid, sinapic acid, chlorogenic acid, catechin dan dactylifric acid yang berperan sebagai ligan dalam bentuk tiga dimensi melalui pubChem dan disimpan dalam format SDF (\*sdf).

#### 3.4.2 Preparasi Protein Reseptor

Dicopy kode entri reseptor H2 dari Uniprot, kemudian dimodelkan reseptor H2 menggunakan SWISS MODEL. Kemudian di download stuktur 3D hasil permodelan dan disimpan dalam bentuk format PDB (\*pdb).

## 3.4.3 Uji Kemiripan Obat Menggunakan SwissADME

Uji kemiripan obat menggunakan software SwissADME, yaitu dicari SMILES senyawa asam fenolik kurma di web PubChem. Selanjutnya dibuka software ADME dengan cara memasukkan SMILES senyawa obat kemuadian klik run untuk mendapatkan hasilnya.

3.4.4 Prediksi Aktivitas Antiulcerative Menggunkan PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances)

Prediksi aktivitas *antiulcerativ* menggunakan software PASS *Online*, yakni mencari SMILES dari senyawa asam fenolik kurma di web PubChem. Selanjutnya dibuka software PASS *Online* dengan memasukkan SMILES senyawa ligan kemudian dilakukan prediksi aktivitas dengan mengeklik *Get prediction*.

# 3.4.5 Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*)

Langkah pertama dibuat kompleks reseptor H2 dengan ranitidin dengan cara mendocking reseptor H2 dengan ranitidin terlebih dahulu menggunakan Patchdock. (1) Reseptor dimasukkan ke dalam software Patchdock. (2) Dimasukkan ligan kontrol dan diubah formatnya menjdai \*pdb. (3) Binding site reseptor diisi pada kolom binding site kemudian (4) dimulai proses docking melalui Patchdock. (5) Hasil docking disimpan dalam format PDB. Langkah kedua dilakukan proses docking selanjutnya yaitu reseptor H2 kompleks ranitidin dengan asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) mengggunakan Pyrx. (1) Reseptor dimasukkan terlebih dahulu ke dalam software Pyrx. (2) Format reseptor diubah menjadi pdbqt. (3) Dimasukkan ligan untuk diminimasi melalui Open Babel agar ukurannya lebih kecil dan formatnya diubah menjadi pdbqt. (4)

Dimulai proses *docking* menggunakan Autodock Vina dengan mengatur terlebih dahulu *grid box* pada sisi aktif reseptor, (5) di klik *running*. (6) Disimpan hasil *docking* dalam format PDB dan data yang diperoleh (nilai *binding affinity*) disimpan dalam format Ms. Excel.

# 3.4.6 Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil *docking* interaksi dalam bentuk tiga dimensi dilak**ukan** dengan menggunakan software Pymol dan dalam bentuk 2D menggunakan LigPlot.

#### 3.4.7 Analisis Data

Data yang didapatkan disajikan dengan cara deskriptif kualitatif meliputi data hasil uji Swiss ADME di analisis dengan cara melihat Bioavailability Radar untuk melihat tingkat kemiripan obat; uji PASS dianalisis dengan cara mengelompokkan nilai Pa (*Probable activity*) dari hasil uji aktivitas senyawa asam fenolik sebagai *antiulcerative* (obat gastritis), jika nilai Pa lebih dari 0,3 (Pa>0,3) terbukti skala *insilico* rendah, nilai Pa 0,5-0,7 (0,5<Pa<0,7) terbukti skala *insilico* bagus dan skala laboratorium sedang, nilai Pa lebih dari 0,7 (Pa>0,7) terbukti skala laboratorium tinggi. Hasil uji *molecular docking* dianalisis dengan cara mengelompokkan ligan yang mempunyai energi ikatan paling rendah dan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor. Ligan dikatakan efektif sebagai model penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis apabila memiliki skor *docking* paling rendah dan berikatan dengan residu asam amino Asp98 (residu kunci).

#### **BAB IV**

## HASIL DAN PEMBAHASAN

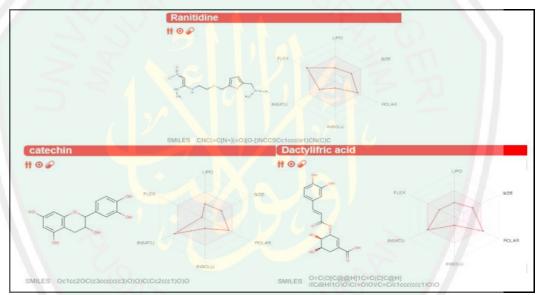
# 4.1 Hasil Uji Kemiripan Obat dan Sifat Fisikokimia dengan Parameter ADME (Absorbsi, Distribusi, Metebolisme, Ekskresi)

Suatu molekul obat yang kuat harus mencapai targetnya dalam tubuh dengan konsentrasi yang cukup, dan berada dalam tubuh dalam bentuk bioaktif yang cukup lama agar terjadi peristiwa biologis yang diharapkan dan juga efektif sebagai obat. Pengembangan obat melibatkan penilaian penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Dalam konteks ini, aplikasi berbasis komputer adalah salah satu cara untuk melakukan penelitian ini, aplikasi tersebut yaitu swissADME. SwissADME adalah software berbasis web yang digunakan untuk memprediksi sifat-sifat fisika-kimia dengan parameter ADME, sifat farmakokinetik dan sifat kemiripan obat dari satu senyawa atau lebih (Daina et al., 2017).

Tabel 4.1 Nilai Sifat Fisikokimia dengan Parameter ADME

Molekul	MW	Fraksi	Fleksibilitas	TPSA	XLOGP3	Log S
		karbon sp3		(Å)		
Ranitidine	314.4	0.54	9	111.56	0.27	-1.48
Dactylifric	336.29	0.25	5	129.52	0.23	-1.92
acid		-111				
Catechin	168.15	0.25	1	110.38	0.36	-2.22
Gallic acid	170.12	0	1	97.99	0.7	-1.64
Syringic	198.17	0.22	3	75.99	1.04	-1.84
acid						
Caffeic acid	180.16	0	2	77.76	1.15	-1.89
Ferulic acid	194.18	0.1	3	66.76	1.51	-2.11
Sinapic acid	224.21	0.18	4	75.99	1.46	-2.16
Chlorogenic	354.31	0.38	5	164.75	-0.42	-1.62
acid						
Vanillic	290.27	0.12	2	66.76	1.43	-2.02
acid						

Radar Bioavailabilitas ditampilkan sebagai penilaian cepat untuk kemiripan obat dari suatu molekul dengan enam sifat fisikokimia (properti ADME) yang diperhitungkan. Area merah muda mewakili kisaran optimal untuk setiap sifat fisikokimia yang dihitung menggunakan SwissADME, enam sifat fisikokimia tersebut meliputi lipofilisitas: XLOGP3 antara -0,7 sampai +5,0; ukuran: MW antara 150 sampai 500 g/ mol; polaritas: TPSA antara 20 sampai 130 Å2; kelarutan: log S tidak lebih tinggi dari 6; saturasi: fraksi karbon dalam hibridisasi sp3 tidak kurang dari 0,25 dan fleksibilitas: tidak lebih dari 9 ikatan yang dapat diputar (Lihat Tabel 4.1) (Daina et al., 2017).



Gambar 4.1 Radar Bioavailabilitas

Berdasarkan hasil uji kemiripan obat dengan SwissADME, senyawa yang memiliki tingkat kemiripan tinggi dengan obat kontrol (ranitidin) adalah *catechin* dan *dactylifric acid*. Nilai sifat fisikokimia tiap-tiap property ADME dari *catechin* dan *dactylifric acid* memiliki kisaran optimal seperti ranitidin sebagai kontrol (Lihat Tabel 4.1). Selain itu berdasarkan Radar Bioavailabilitas (Lihat Gambar 4.1), senyawa *catechin* dan *dactylifric acid* tidak banyak melewati batas area

merah muda menurut Daina et al. (2017) area merah muda adalah kisaran optimal untuk setiap properti ADME.

#### 4.2 Hasil Prediksi Aktivitas Antiulcerative

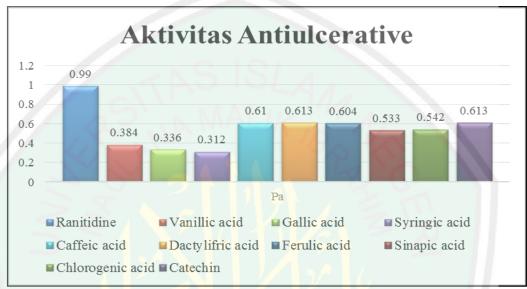
Suatu penyakit yang diderita pasti ada obatnya asalkan ada usaha untuk mencarinya. Sebagaimana dengan hadits Nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan Imam Muslim (2204):

"Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanallahu wa ta'ala" (HR. Imam Muslim: 2204).

Kata الكل داء دواء على memiliki arti bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat yang sesuai dengan jenis penyakitnya. Namun, tentu saja kembali pada Allah SWT yang memiliki kuasa untuk menyembuhkan penyakit tersebut. Al-Jauziyah (1994) mengatakan bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya adalah bersifat umum, mencakup segala penyakit dan segala macam obat yang dapat menyembuhkan penderita, karena sesungguhnya Allah SWT telah menyiapkan segala macam obat untuk menyembuhkan penyakit.

Allah SWT menciptakan segala sesuatu di bumi ini pasti memiliki tujuan dan manfaat. Sebagai contoh yakni senyawa asam fenolik yang di prediksi sebagai senyawa obat. Analisis dengan Menggunakan software PASS (*Prediction of Activity Spectra for Subtances*) senyawa turunan asam fenolik diprediksi aktivitasnya dalam mencegah atau mengobati gastritis (sebagai *antiulcerative*). Analisis PASS berdasarkan pada SAR (*Structure Activity Relationship*) atau hubungan antara struktur dari senyawa tersebut dengan aktivitas biologinya

(Filimonov dkk, 2014). Berdasarkan hasil uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substance*) vanilic acid, gallic acid, syringic acid memiliki nilai Pa lebih dari 0,3 (Pa>0,3). Sedangkan caffeic acid, ferulic acid, sinapic acid, chlorogenic acid, dactylifric acid, catechin memiliki nilai Pa dalam rentang 0,5<Pa<0,7 (Lihat gambar 4.2).



Gambar 4.2 Nilai Pa (*Probable activity*) aktivitas *antiulcerative* senyawa turunan asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.)

Hasil prediksi PASS ditunjukkan dengan nilai Pa (*Probable activity*) dan Pi (*Probable inactivity*). Nilai Pa merupakan estimasi kemungkinan suatu senyawa untuk aktif melakukan aktivitas biologis (*antiulcerative*) dalam eksperimen laboratorium, sedangkan nilai Pi merupakan kebalikannya. Apabila suatu senyawa memiliki Pa lebih besar daripada Pi (Pa > Pi), maka dapat diperkirakan bahwa senyawa tersebut berpotensi memiliki aktivitas biologi yang diharapkan, yaitu memblokir reseptor H2. Semakin besar nilai Pa maka semakin besar kemungkian yang dimiliki senyawa tersebut untuk memblokir reseptor H2 dalam kepentingan eksperimen laboratorium (Ivanov *et al.*, 2018).

Berdasarkan prediksi PASS menunjukkan bahwa senyawa *caffeic acid*, *ferulic acid*, *sinapic acid*, *chlorogenic acid*, *dactylifric acid*, *catechin* memiliki aktivitas *antiulcerative* yang sedang dalam skala *insilico* dan laboratorium karena memiliki nilai Pa dalam rentang 0,5<Pa<0,7. Sedangkan *vanilic acid*, *gallic acid*, *syringic acid* memiliki aktivitas *antiulcerative* yang rendah karena memiliki nilai Pa di bawah 0,5 (Pa<0,5) (Chelliah, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki kemiripan dengan struktur senyawa yang selama ini telah teruji secara eksperimental dapat memblokir reseptor H2. Senyawa-senyawa tersebut memiliki nilai Pa<0,5 dan Pa>0,5 yang artinya senyawa-senyawa tersebut ada yang memiliki kemungkinan yang cukup kuat dan ada yang memiliki kemungkinan rendah sebagai *antiulcerative* dalam memblokir reseptor H2. Akan tetapi, hal ini bukan berarti bahwa senyawa tersebut secara pasti memiliki aktivitas biologis yang rendah sebagai *antiulcerative* dalam memblokir reseptor H2. Oleh karena itu, *molecular docking* perlu dilakukan untuk mengkonfirmasi hasil dari PASS.

# 4.3 Hasil Nilai Binding Affinity Ligan - Reseptor

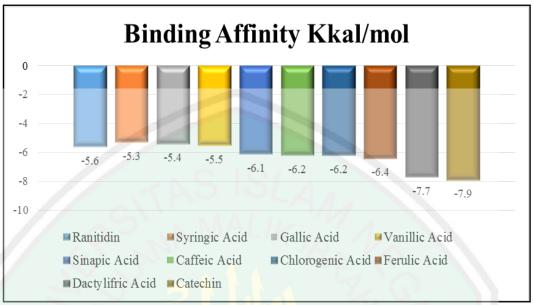
Molecular docking dapat didefinisikan sebagai masalah optimasi, yang akan menggambarkan orientasi yang paling sesuai dari ligan yang mengikat protein tertentu dan digunakan untuk memprediksi struktur kompleks antar molekul yang terbentuk antara dua atau lebih molekul. Dalam perancangan obat modern, molecular docking digunakan untuk memahami interaksi reseptor obat. Molecular docking memberikan informasi yang bermanfaat tentang interaksi reseptor obat dan sering digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan kandidat obat molekul

kecil dengan target protein mereka untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil (Vijesh et al., 2013). Sebagai kelanjutan dari itu, kami telah melakukan studi *molecular docking* dari sembilan senyawa yang aktif secara biologis untuk pemahaman yang lebih baik tentang interaksi reseptor obat.

Hal yang perlu diperhatikan sebelum melakukan docking agar prosesnya lebih efisien adalah dengan mengetahui lokasi sisi aktif dari reseptor (Meng et al., 2011). Sisi aktif dari reseptor H2 adalah domain transmembran (TM) 3 (aspartat) dan TM 5 (threonine dan aspartat) (Shahid et al., 2009). Asp98 (Aspartat 98) dalam domain transmembran 3 (TM3), telah diidentifikasi sebagai kontributor utama pengikatan ligan pada reseptor H2 (Zhang, et al., 2012). Ketika histamin berikatan dengan sisi aktif reseptor H2 maka akan terjadi sekresi asam lambung. Oleh karena itu, untuk mengurangi sekresi asam lambung perlu dilakukan blocking pada sisi aktif reseptor H2 agar tidak berikatan dengan histamin.

Berdasarkan hasil *docking* ranitidin sebagai pembanding memiliki nilai binding affinity yaitu -5,6 kkal/mol, sedangkan catechin (-7,9 kkal/mol) dan dactylifric acid (-7,7 kkal/mol) memiliki nilia binding affinity paling kecil jika dibandingkan dengan senyawa lainya, termasuk dengan ranitidin sebagai kontrol (Lihat Gambar 4.3). Berdasarkan hasil molecular docking, catechin dan dactylifric acid dapat dianggap sebagai senyawa yang efektif dalam mengurangi aktivitas sekresi asam lambung oleh reseptor H2 atau dengan kata lain dapat dianggap sebagai senyawa yang efektif untuk obat gastritis (antiulcerative) dengan cara mengurangi sekresi asam lambung. Syahputra et al. (2014) mengatakan bahwa semakin kecil (negatif) nilai binding affinity yang dihasilkan maka tingkat

kestabilan ikatan antara ligan-reseptor tersebut semakin baik (stabil), sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat.



Gambar 4.3 Nilai *binding affinity* (kkal/mol) *docking* senyawa turunan asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dengan reseptor histamin H2 (HRH2).

Selain nilai *binding affinity*, interaksi yang terjadi antara ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor juga perlu diperhatikan untuk memastikan bahwa ligan berikatan dengan *binding site* pada sisi aktif. Interaksi tersebut dapat divisualisasikan menggunakan software PyMOL/ Discovery Studio (3D) dan LigPlot (2D). Visualisasi 3D dan 2D dapat di lihat pada Gambar 4.5, 4.6 dan 4.7. Interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatis (Arwansyah dan Hasrianti., 2014). Hasil visualisasi 2D menggunakan software LigPlot menujukkan adanya interaksi antara ligan dan reseptor dengan membentuk ikatan pada residu asam amino di

Tabel 4.2 Residu Asam Amino Interaksi Ligan- Reseptor

Senyawa	Ikatan	Jarak	Kekuatan	Ikatan	Kkal/mol
	Hidrogen			Hidrofobik	
	Val A: 176			Ala A: 271	
	a. OH <sup>4</sup> - N	a. 3.03	Kuat	Trp A: 275	
	Gln A: 177			Leu A: 274	
Ranitidin	b. OH <sup>3</sup> - N	b. 2.97	Kuat	Lys A: 175	
	Glu A: 270			Asp A: 98	-5.6
	c. OH- N	c. 2.85	Kuat	Ser A: 75	
	Glu A: 267			Tyr A: 78	
	d. OH- N	d. 3.05	Kuat		
				Tyr A: 78	
Syringic	Glu A: 270	10		Ser A: 75	
Acid	a. OH <sup>4</sup> (-OH)	a. 3.04	Kuat	Leu A:274	
	Trp A: 275		11/1/	Ala A: 271	-5.3
	b. OH- N	b. 2.96	Kuat	Val A: 176	
			1/0		
	Trp A: 275	A A A		Ala A: 271	
	a. OH- N	a. 3.00	Kuat	Leu A: 274	
Gallic Acid	Ser A: 75	1 0 00		Lys A: 175	
	b. OH <sup>2</sup> (-OH)	b. 3.32	Lemah	Tyr A: 78	C 4
	c. OH <sup>2</sup> (-OH)	c. 3.00	Kuat	$-\mathcal{M}$	-5.4
	Glu A: 270 d. OH <sup>3</sup> (-OH)	d. 3.21	Lemah		
	Val A: 176	u. 5.21	Leman	4	
	e. OH <sup>5</sup> - N	e. 3.20	Lemah		
	Cys A: 174	6. 3.20	Leman		11
	f. OH <sup>4</sup> (-OH)	f. 2.70	Kuat		
Vanillic	Ser A: 75	1. 2.70	Trutt	Leu A: 274	
Acid	a. OH <sup>2</sup> (-OH)	a. 3.06	Kuat	Ala A: 271	-5.5
	b. OH <sup>2</sup> (-OH)	b. 3.12	Kuat	Glu A: 270	
	Val A: 176			Lys A: 175	
	c. OH4- N	c. 3.22	Lemah	Cys A: 174	
	1/ 00	-	CTAN	Tyr A: 94	
		KHU	0 11	Tyr A: 78	
	Ser A: 75			Tyr A: 78	
Sinapic	a. OH <sup>2</sup> (-OH)	a. 3.11	Kuat	Glu A: 270	
Acid	b. OH <sup>2</sup> (-OH)	b. 2.79	Kuat	Val A: 176	-6.1
	Trp A: 275			Lys A: 175	
	c. OH- N	c. 3.00	Kuat	Glu A: 267	
				Leu A: 274	
				Tyr A: 250	
				Gln A: 79	
	Glu A: 270			Ala A: 271	
~ ~ .	a. OH <sup>3</sup> (-OH)	a. 2.74	Kuat	Lys A: 175	
Caffeic	b. OH <sup>4</sup> (-OH)	b. 3.12	Kuat	Val A: 176	-6.1
Acid	Tyr A: 94			Leu A: 274	

c. OH <sup>2</sup> (-C	H) c. 3.15	Kuat	Ser A: 75	
Asp A: 98	(C. 3.13	Kuai	Ser A: /5	
	JI)   1 2 10	Vuot		
d. OH <sup>2</sup> (-C	· ·	Kuat		
Tyr A: 278		177		
e. OH <sup>2</sup> (-C		Kuat		
Trp A: 275				
Chlorogenic a. OH <sup>9</sup> - N	a. 2.79	Kuat	Leu A: 274	
Acid			Lys A: 175	
Ser A: 75			Glu A: 267	
b. OH <sup>9</sup> (-C		Kuat	Glu A: 270	
Cys A: 174			Gln A: 177	-6.2
c. OH <sup>8</sup> (-C	H) c. 2.88	Kuat	Ala A: 271	
Arg A: 25°	7		Gln A: 79	
d. OH <sup>4</sup> - N	d. 2.94	Kuat	Tyr A: 78	
Val A: 176		411		
e. OH <sup>4</sup> (-C	H) e. 2.73	Kuat		
f. OH <sup>3</sup> (-O		Kuat		
Glu A: 270		107 A	Tyr A: 94	
a. OH <sup>2</sup> (-C	H) a. 2.97	Kuat	Gln A: 79	
Val A: 176		4	Ala A: 271	
Ferulic b. OH <sup>2</sup> (-C		Kuat	Leu A: 274	
Acid Trp A: 275		Trutt	Lys A: 175	
c. OH <sup>4</sup> - N	c. 3.20	Lemah	Tyr A: 278	-6.4
Ser A: 75	C. 3.20	Leman	1 yr A. 276	-0.4
d. OH <sup>4</sup> (-C	oH) d. 2.93	Kuat		
e. OH <sup>4</sup> (-C	e. 2.82	Kuat		77
Gln A: 79			Ser A: 75	//
Dactylifric a. OH <sup>5</sup> (-C	a. 2.84	Kuat	Tyr A: 78	-7.7
		Kuat		-7.7
Acid Trp A: 275 b. OH <sup>2</sup> - N	b. 2.92	Vuot	Asp A: 98	/
Val A: 176		Kuat	Ala A: 271	
		TZ (	Gln A: 177	
c. OH <sup>7</sup> (-C	(H) c. 2.63	Kuat	Glu A: 270	
		D 1.	Arg A: 257	
			Lys A: 175	
			Cys A: 174	
Tyr A: 278		TZ	Tyr A: 78	
a. OH <sup>6</sup> (-C	H) a. 2.96	Kuat	Asp A: 98	
Tyr A: 94			Ser A: 75	
b. OH <sup>6</sup> (-C		Lemah	Lys A: 175	-7.9
Catechin Gln A: 177			Glu A: 270	
c. OH <sup>3</sup> - N	c. 2.93	Kuat	Val A: 176	
			Ala A: 271	
1			Leu A: 274	
			LCu A. 214	

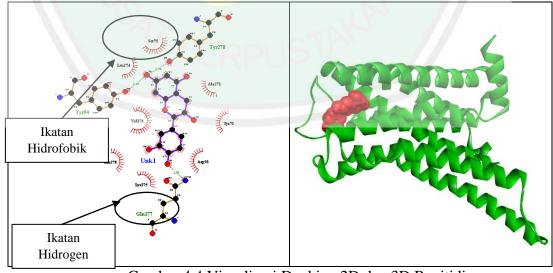
Keterangan: Huruf tebal : residu yang sama dengan kontrol

sisi aktif reseptor H2 (Gambar 4.5, 4.6, 4.7). Jenis ikatan yang terbentuk dari interaksi antara ligan dan reseptor H2 yaitu ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik.

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi antara ranitidin dan reseptor H2 dengan nilai *binding affinity* -5.6 kkal/mol, terlihat ranitidin membentuk ikatan hidrogen yang mengikat residu asam amino Val A: 176, Gln A: 177, Glu A: 267 dan Glu A: 270 masing-masing terbentuk interaksi antara gugus OH<sup>4</sup> dan N dengan jarak 3,03 Å, OH<sup>3</sup> dan N dengan jarak 2,97 Å, OH dan N dengan jarak 2,85 Å, OH dan N dengan jarak 3,05 Å. Jarak ikatan tersebut menunjukkan bahwa ikatan hidrogen yang terjadi memiliki kekuatan kuat. Selain itu ranitidin juga memiliki 7 ikatan hidrofobik pada residu Ala A: 271, Trp A: 275, Leu A: 274, Lys A: 175, Asp A: 98, Ser A: 75, Tyr A: 78 dan salah satunya berikatan dengan residu kunci Asp 98. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, residu asam amino kunci dari sisi aktif reseptor H2 yang bertanggung jawab untuk berikatan dengan reseptor H2 adalah Asp 98 (Zhang, et al. 2012). Oleh karena itu, ranitidin sebagai obat kontrol terbukti dapat menghambat aktivitas reseptor H2 dengan cara berikatan dengan asam amino kunci pada sisi aktif reseptor.

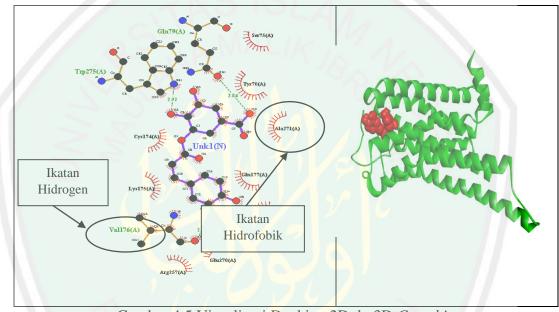
Syringic acid dengan nilai binding affinity -5,3 kkal/mol setelah divisualisasikan memiliki 2 ikatan hidrogen yang terbentuk antara gugus OH<sup>4</sup> dan -OH dengan jarak 3,04Å pada residu Glu A: 270, dan antara gugus OH dan NH<sup>2</sup> dengan jarak 2,96 Å pada residu Trp A: 275. Jarak ikatan tersebut menunjukkan bahwa ikatan hidrogen yang memiliki kekuatan kuat. Syringic acid juga memiliki ikatan hirofobik pada residu Tyr A: 78, Ser A: 75, Leu A:274, Ala A: 271, Val A: 176.

Gallic acid dengan nilai binding affinity -5,4 kkal/mol memiliki 6 ikatan hidrogen yang terbentuk interaksi antara gugus OH dan N dengan jarak 3,00 Å yang menunjukkan kekuatan kuat pada residu Trp A: 275, antara 2 gugus OH<sup>2</sup> dan -OH dengan jarak masing-masing 3,32 dan 3,00 Å pada residu Ser A: 75 yang menunjukkan kekuatan lemah dan kuat, antara gugus OH<sup>3</sup> dan -OH dengan jarak 3.21 Å pada residu Glu A: 270 yang menunjukkan kekuatan lemah, antara gugus (OH<sup>5</sup>) -N dengan jarak 3,20 Å pada residu Val A: 176 yang menunjukkan kekuatan lemah, antara gugus OH<sup>4</sup> dan OH dengan jarak 2,70 Å pada residu Cys A: 174 yang menunjukkan kekuatan kuat. Gallic acid juga memiliki ikatan hidrofobik pada residu Ala A: 271, Leu A: 274, Lys A: 175, Tyr A: 78. Sedang vanillic acid dengan nilai binding affinity 5,5 kkal/mol memiliki 3 ikatan hidrogen yang terbentuk dari interaksi antara 2 gugus OH<sup>2</sup> (-OH) dengan jarak 3,06 dan 3,12 Å pada residu Ser A: 75 yang keduanya menunjukkan kekuatan kuat, antara gugus (OH<sup>4</sup>)- N dengan jarak 3,22 Å pada residu Val A: 176 yang menunjukkan kekuatan lemah, vanillic acid juga memiliki ikatan hidrofobik pada residu Leu A: 274, Ala A: 271, Glu A: 270, Lys A: 175, Cys A: 174, Tyr A: 94, Tyr A: 78.

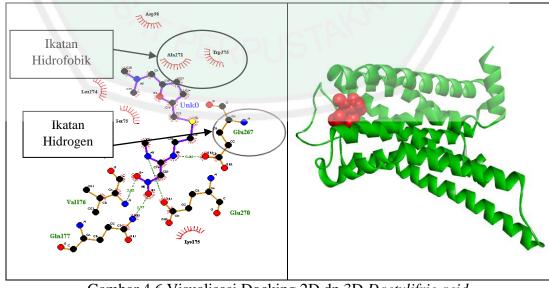


Gambar 4.4 Visualisasi Docking 2D dan 3D Ranitidin

Sinapic acid dengan nilai binding affinity -6,1 kkal/mol. Memiliki 3 ikatan hidrogen yang terbentuk dari interaksi 2 gugus OH<sup>2</sup> (-OH) dengan jarak 3,11 dan 2,79 Å pada residu Ser A: 75 yang keduanya menunjukkan kekuatan kuat, antara gugus (OH)- N dengan jarak 3,00 Å pada residu Trp A: 275 yang menunjukkan kekuatan kuat juga. Sinapic acid memiliki 8 ikatan hidrofobik pada residu Tyr A: 78, Glu A: 270, Val A: 176, Lys A: 175, Glu A: 267, Leu A: 274, Tyr A: 250, Gln A: 79.



Gambar 4.5 Visualisasi Docking 2D dn 3D Catechin



Gambar 4.6 Visualisasi Docking 2D dn 3D Dactylifric acid

Caffeic acid memiliki nilai binding affinity -6,1 kkal/mol dan memiliki ikatan hidrogen yang terbentuk dari gugus OH³ dan –OH, OH⁴ dan –OH dengan jarak 2,74 dan 3,12 Å pada residu Glu A: 270, antara gugus OH² dan –OH dengan jarak 3,15 Å pada residu Tyr A: 94, antara gugus OH² dan –OH dengan jarak 3,10 Å pada residu Asp A: 98, antara gugus OH² dan –OH dengan jarak 2,72 pada residu Tyr A: 278. Semua jarak ikatan yang terbentuk pada senyawa caffeic acid memiliki kekuatan kuat. Caffeic acid juga memiliki 5 ikatan hidrofobik pada residu Ala A: 271, Lys A: 175, Val A: 176, Leu A: 274, Ser A: 75.

Chlorogenic acid memiliki nilai binding affinity 6,2 kkal/mol dan memiliki 6 ikatan hidrogen yang terbentuk dari gugus OH<sup>9</sup> dan N dengan jarak 2,79 Å pada residu Trp A: 275, antara gugus OH<sup>9</sup> dan –OH dengan jarak 2,27 Å pada residu Ser A: 75, antara gugus OH<sup>8</sup> dan –OH dengan jarak 2,88 pada residu Cys A: 174, antara gugus OH<sup>4</sup> dan N dengan jarak 2,94 Å pada residu Arg A: 257, antara 2 gugus OH<sup>4</sup> (-OH) dengan jarak 2,93 dan 2,82 pada residu Ser A: 75 dan semua jarak ikatannya memiliki kekuatan kuat. Chlorogenic acid memiliki 8 ikatan hidrofobik pada residu Leu A: 274, Lys A: 175, Glu A: 267, Glu A: 270, Gln A: 177, Ala A: 271, Gln A: 79, Tyr A: 78.

Ferulic acid dengan nilai binding affinity -6,4 kkal/mol. Memiliki 5 ikatan hidrogen yang terbentuk dari gugus OH<sup>2</sup> dan –OH dengan jarak 2,97 yang memiliki ikatan kuat pada residu Glu A: 270, antara gugus OH<sup>2</sup> dan –OH dengan jarak 3,01 Å yang memiliki kekuatan kuat pada residu Val A: 176, antara gugus OH<sup>4</sup> dan N dengan jarak 3,20 Å yang memiliki kekuatan lemah pada residu Trp A: 275, antara 2 gugus OH<sup>4</sup> (-OH) dengan jarak 2.93 dan 2,82 Å yang keduanya memiliki ikatan kuat pada residu Ser A: 75. Ferulic acid memiliki 6 ikatan

hidrofobik pada residu Tyr A: 94, Gln A: 79, Ala, A: 271, Leu A: 274, Lys A: 175, Tyr A: 278.

Dactylifric acid memiliki nilai binding affinity -7,7 dan memiliki 4 ikatan hidrogen yang terbentuk dari gugus OH<sup>5</sup> dan –OH dengan jarak 2,84 Å pada residu Gln A: 79, antara gugus OH<sup>2</sup> dan N dengan jarak 2,92 Å pada residu Trp A: 275, antara gugus OH<sup>7</sup> dan –OH dengan jarak 2,63 Å pada residu Val A: 176 dan semua jarak ikatan yang terbentuk pada senyawa dactylifric acid memiliki kekuatan kuat. Selain itu dactylifric acid memiliki 9 ikatan hidrofobik pada residu Ser A: 75, Tyr A: 78, Asp A: 98, Ala A: 271, Gln A: 177, Glu A: 270, Arg A: 257, Lys A: 175, Cys A: 174. Dactylifric acid ini memiliki ikatan hidrofobik yang sama dengan ranitidin yaitu Ser A: 75, Tyr A: 78, Asp A: 98, Ala A: 271, Lys A: 175.

Catechin dengan nilai binding affinity -7,9 dan memiliki 3 ikatan hidrogen yang terbentuk dari rangkaian gugus OH<sup>6</sup> dan –OH dengan jarak 2,96 Å yang memiliki kekuatan kuat pada residu Tyr A: 278, rangkaian gugus OH<sup>6</sup> dan –OH dengan jarak 3,29 Å yang memiliki kekuatan lemah pada residu Tyr A: 94, rangkaian gugus OH<sup>3</sup> dan N dengan jarak 2,93 Å yang memiliki kekuatan kuat pada residu Gln A: 177. Selain itu catechin juga memiliki 8 ikatan hidrofobik pada residu Tyr A: 78, Asp A: 98, Ser A: 75, Lys A: 175, Glu A: 270, Val A: 176, Ala A: 271, Leu A: 274. Beberapa diantara ikatan hidrofobik yang dimiliki catechin juga dimiliki obat kontrol (ranitidin) yaitu Tyr A: 78, Asp A: 98, Ser A: 75, Lys A: 175, Ala A: 271, Leu A: 274.

Berdasarkan visualisasi 2D menggunakan LigPlot, senyawa ligan yang digunakan pada penelitian ini memiliki residu asam amino yang paling banyak

kesamaan dengan senyawa kontrol adalah pada ikatan hidrofobik. Ikatan hidrofobik juga berperan penting terhadap kestabilan ligan terhadap reseptor. Ikatan hidrofobik merupakan ikatan yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya (Lin dan Brasseur, 1995). Selain itu ketika terdapat ikatan yang sama antara senyawa ligan dan obat kontrol, maka senyawa ligan tersebut dapat menempati posisi yang sama pada sisi aktif reseptor (Istvan & Deisenhofer, 2001) sebagaimana obat kontrol ranitidin. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa cara kerja catechin dan dactylifric acid (senyawa dengan binding affinity terendah) menyerupai ranitidin yang berperan sebagai obat kontrol yakni sebagai antagonis reseptor H2 karena dapat menempati sisi aktif reseptor H2 yaitu berikatan dengan residu Ala A: 271, Trp A: 275, Leu A: 274, Lys A: 175, Asp A: 98, Ser A: 75 dan Tyr A: 78. Apabila ligan ranitidin atau catechin dan dactylifric acid menempati sisi aktif reseptor H2, maka ligan tersebut akan memblok jalur histamin untuk berikatan dengan sisi aktif reseptor H2. Ketika sisi aktif diblok oleh ligan maka sekresi asam lambung dengan jalur reseptor H2 akan terhambat dan di harapkan sekresi asam lambung akan berkurang. Reseptor H2 dikatakan terhambat karena Derek (2018) mengatakan bahwa antagonis reseptor H2 bertindak secara kompetitif dengan histamin pada reseptor dalam sel parietal lambung. Mereka mengurangi sekresi asam dan produksi pepsin dan mencegah peningkatan sekresi yang terjadi sebagai respons terhadap beberapa rangsangan sekretori. Secara keseluruhan, sekresi asam berkurang sekitar 60%.

Untuk mengetahui senyawa yang paling berpotensi sebagai obat gastritis (anitiulcerative) melalui pengahambatan reseptor H2, hasil molecular docking dikaitkan dengan hasil-hasil uji in silico yang dilakukan sebelumnya, yaitu uji kemiripan obat ADME dan PASS (Tabel 4.8). Apabila ditinjau dari tingkat kemiripan dengan obat kontrol (ADME), senyawa yang memiliki tingkat kemiripan tinggi dengan obat kontrol (ranitidin) adalah catechin dan dactylifric acid karena nilai sifat fisikokimia tiap-tiap property ADME dari catechin dan dactylifric acid memiliki kisaran optimal seperti ranitidin sebagai kontrol jika dibandingkan dengan senyawa ligan lainnya (Lihat Tabel 4.1). Selain itu berdasarkan Radar Bioavailabilitas akan lebih mudah melihat perbedaan antara senyawa kontrol dan senyawa ligan lainnya dengan melihat batas area merah muda (Lihat Lampiran 12), senyawa catechin dan dactylifric acid tidak banyak melewati batas area merah muda, menurut Daina et al. (2017) area merah muda adalah kisaran optimal untuk setiap properti ADME. Ditinjau dari PASS catehin dan dactylifric acid memiliki nilai yang lebih tinggi daripada senyawa ligan lainnya (Lihat Tabel 4.3).

Berdasarkan hasil tersebut maka dapat dikatakan bahwa *catechin* dan *dactylifric acid* dengan *binding affinity* sebesar -7.9 dan -7.7 kkal/mol memiliki tingkat kemiripan tinggi dengan obat kontrol dan memiliki kemampuan untuk menghambat sekresi asam lambung melalui jalur reseptor H2 dengan lebih baik daripada senyawa ligan lainnya. Meskipun ranitidin sebagai obat kontrol memiliki nilai *binding affinity* -5.6 kkal/mol lebih rendah dari *catechin* dan *dactylifric acid*, nilai-nilai dalam ADME dan PASS tetap lebih tinggi dari dua senyawa tersebut sehingga tetap dapat juga dijadikan sebagai acuan untuk membuktikan senyawa

ligan dari herbal yang berpotensi sebagai kandidat obat gastritis. Dengan demikian berdasarkan bebagai analisis yang dilakukan, asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) memiliki potensi dalam penghambatan sekresi asam lambung. *Catechin* dan *dactylifric acid* pada kurma (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan

Tabel 4.3 Ringkasan Hasil Uji in silico

No	Ligan	Kemiripan	PASS	Binding	Ikatan pada
		obat		affinity	residu ku <u>nci</u>
1	Ranitidin	-	0.99	-5.6	
	(Kontrol)		(Berpotensi		Ada
	(Kolitioi)		tinggi)		
2		Tinggi	0.61	-7.9	
1	Catechin	NA A	(Berpotensi		Ada
11		*/ P IAIL	tinggi)		
3	Dactylifric	Tinggi	0.61	-7.7	
	acid		(Berpotensi		Ada
	aciu	6 N I	tinggi)	1/2 W	
4	- T	Rendah	0.34	-5.4	
	Gallic acid	Saturasi ≤ 0,25	(Berpotensi	-2	Tidak ada
		101	rendah)		
5	Cymingia	Tinggi	0.31	-5.3	
	Syringic acid		(Berpotensi	1/6	Tidak ada
	aciu		rendah)		
6		Rendah	0.61	-6.2	
	Caffeic acid	Saturasi ≤ 0,25	(Berpotensi		Ada
			tinggi)		
7		Rendah	0.60	-6.4	
	Ferulic acid	Saturasi ≤ 0,25	(Berpotensi		Tidak ada
			tinggi)		_//
8	1 05	Rendah	0.53	-6.1	
	Sinapic acid	Saturasi ≤ 0,25	(Berpotensi		Tidak ada
		FARE	tinggi)		
9	Chlorogonia	Rendah	0.54	-6.2	
	Chlorogenic acid	Polaritas ≥ 130	(Berpotensi		Tidak ada
	aciu		tinggi)		
10		Rendah	0.38	-5.5	
	Vanillic acid	Saturasi ≤ 0,25	(Berpotensi		Tidak ada
			rendah)		

senyawa yang paling efektif untuk menghambat sekresi asam lambung melalui reseptor H2 di bandingkan senyawa ligan lainnya karena selain mempunyai nilai binding affinity yang tinggi negatifnya (binding affinity rendah), jarak ikatan yang

kuat dan juga tinggi tingkat kemiripan obat dan tinggi nilai PASS, catechin dan dactylifric acid juga berikatan dengan residu kunci dari reseptor H2 yaitu Asp98 dan berikatan dengan residu yang sama dengan obat kontrol. Menurut Harthi et al., (2015) catechin dan dactylifric acid dalam kurma (Phoenix dactyllifera L.) mempunyai kandungan yang cukup tinggi yakni 7.50 mg dan 7.01 mg jika dibandingkan dengan senyawa lainnya yang juga terdapat dalam kurma (Phoenix dactylifera L.). Dalam percobaan Barros et al., (2008) asam fenolik terbukti dapat bertindak sebagai antagonis reseptor H2 karena menghambat produksi ulkus pada mencit yang diinduksi stres. Sehingga hal tersebut dapat memperkuat bahwa senyawa turunan asam fenolik kurma (Phoenix dactylifera L.) catechin dan dactylifric acid merupakan senyawa yang paling efektif sebagai model penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis.

#### **BAB V**

#### **PENUTUP**

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

- 1. Terdapat potensi dari senyawa asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dalam penghambatan sekresi asam lambung secara *in silico*.
- 2. Dari sembilan senyawa turunan asam fenolik kurma (*Phoenix dactylifera* L.) yang diujikan, terdapat dua senyawa yang paling efektif yaitu *catechin* dan *dactylifric acid*, karena berdasarkan uji *in silico* yang dilakukan, *catechin* dan *dactylifric acid* memenuhi kriteria senyawa yang paling efektif sebagai model penghambatan sekresi asam lambung pada gastritis jika dibandingkan dengan 7 senyawa lainnya.

#### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat dikemukakan beberapa saran sebagai berikut:

- 1. Perlu dilakukan penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* dari masing-masing turunan asam fenolik terutama *catechin* dan *dactylifric acid* yang telah diuji untuk mengetahui potensinya dalam skala laboratorium.
- 2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan senyawa turunan asam fenolik selain yang sudah diujikan sebelumnya dari kurma (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap reseptor H2 pada parietal lambung.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Accelrys Enterprise Platform. 2005. *Introduction to the Discovery Studio Visualizer*. San Diego, California, U. S. A: Accelys Software Inc.
- Afiq, Abdul, et al. 2013. *Date Seed and Date Seed Oil*. International Food Research Journal, 20(5): 2035-2043.
- Ahmed, A., Kazemi, S., Gohlke, H. 2007. Protein Flexibility and Mobility in Structure-Based Drug Design. *Disertation*. Frankfurt Germany, JW Goethe-University.
- Al-Alawi, Reem A. et al. 2017. "Date Palm Tree (*Phoenix Dactylifera* L.): Natural Products and Therapeutic Options." *Frontiers in Plant Science* 8 May: 1–12.
- Al-Farsi, M., Morris, A. and Baron, M. (2007). Functional properties of Omani dates (*Phoenix dactylifera* L.). Acta Hortic. 479–487. doi: 10.17660/ActaHortic.2007.736.46Ardiansyah.
- Al-Jauziyah, Ibnu Qayyim. 1994. Sistem Kedokteran Nabi: Kesehatan dan Pengibatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW. Penerjemah: Dr. H. Said Agil Husain al-Munawwar M. Semarang. PT. Karya Toha Putra.
- Al-Maraghi, Ahmad ibn Mustafa. 1946. Tafsir *al-Maraghi juz 3*, Mesir: al-Babi al-Halibi.
- Al-Qarawi. A.A, H. Abdel-Rahman, B.H. Ali \*, H.M. Mousa, S.A. El-Mougy. 2005. The Ameliorative Effect Of Dates (*Phoenix dactylifera* L.) On Ethanol-Induced Gastric Ulcer In Rats. *Journal of Ethnopharmacology*. (98) 313–317.
- Al-Qurtubi, Syaikh Imam. 2008. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Apriyanti, Rosy Nur., Eny Pujiastuti and Desi Sayyidati Rahimah. 2015. Trubus Info Kit: Kurma Dari Gurun ke Tropis. Depok: PT Trubus Swadaya.
- Arikah., Lailatul Muniroh. 2015. Riwayat Makanan yang Meningkatkan Asam Lambung Sebagai Faktor Risiko Gastritis. *Gizi Indon*. 38 (1).
- Arwansyah, & Hasrianti. 2014. Simulasi molecular docking senyawa kurkumin dan analoginya sebagai selective androgen receptor modulator (SARMs) pada kanker prostat. Jurnal Dinamika. 5(2): 60-75.
- Ath-Thabari, Abu Ja'far Muhammad bin Jarir. 2009. *Tafsir Ath-Thabari*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Aziz, Noval.2002. Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. *Jurnal Sari Pediatri*. 3 (4).

- Barros, Muriel Primon de., Marivane Lemos., Edson Luis Maistro., Mateus Freire Leite., João Paulo Barreto Sousa., Jairo Kennup Bastos., Sérgio Faloni de Andrade. 2008. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of Ethnopharmacology*. 120: 372–377.
- Beyer. 2011. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Biasini M, Bienert S, Waterhouse A, Arnold K, Studer G, Schmidt T, Kiefer F, Cassarino TG, Bertoni M, Bordoli L, Schwede T (2014). "SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information". Nucleic Acids Research.42 (W1): 195–201.
- Borochov-Neori, H., Judeinstein, S., Greenberg, A., Volkova, N., Rosenblat,mM., and Aviram, M. (2015). Antioxidant and antiatherogenic properties of phenolic acid and flavonol fractions of fruits of "Amari" and "Hallawi" date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties. *J. Agric Food Chem.* 63, 3189–3195.doi: 10.1021/jf506094r.
- BPOM RI. 2015. Web Pusat Informasi Obat Nasional: *Ranitidin*. Jakarta: BPOM RI.
- BPOM RI. 2019. Web Pusat Informasi Obat Nasional: Penjelasan Badan POM RI Tentang Perkembangan Lebih Lanjut Penarikan Produk Ranitidin Yang Terkontaminasi N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Jakarta: BPOM RI.
- Claverie, J., Notredame. C. 2006. *Bioinformatic for Dummies*.2 nd edition. Wiley Publishing Inc., Indiana.
- Consortium, The Uniprot. 2016. UniProt: the universal protein knowledgebase. Nucleic Acids Research. 4; 45(Database issue): D158–D169.
- Cronquist. A. 1988. The Evolution and Classfication of Flowering Plant". pp.555.
- Daina, Antoine., Olivier Michielin & Vincent Zoete. 2017. Swiss ADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*. volume 7, Article number: 42717.
- Dar, A. M and Mir, S. 2017. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*.8:2
- Delano, W. L., Bromberg, S. 2004. *PyMOL User* "s Guide. San Carlos. Califormnia, U. S. A: Delano Scientific LLC.
- Derek G.Waller BSc (HONS), DM, MBBS (HONS), FRCP., Anthony P. Sampson MA, PhD, FBPhS. 2018. Dyspepsia and Peptic Ulcer Disease. *Medical Pharmacology and Therapeutics Journal*. 401-410.

- <u>Dina Schneidman-Duhovny</u>, <u>Yuval Inbar</u>, <u>Ruth Nussinov</u>, and <u>Haim J. Wolfson</u>.
   2005. PatchDock and SymmDock: Servers for Rigid and Symmetric Docking. <u>Nucleic Acids Research</u>. Vol 1 No. 33.
- Ekins, S., Mestres, J., Testa, B. 2007. *In silico* Pharmacology for Drug Discovery: Applications to Targets and Beyond. *British Journal Pharmacology*.152, 21-37.
- Filimonov, D.A., Lagunin, T. A., Gloriozova, A. V., Rudik, D.S., Druzhilovskii, P.V., Poroikov. 2014. Prediction of The Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Russian Original*.Vol. 50.No.3.
- Fita, F, E., Listianingsih, D., Hapsari, Y, A., Pradana, R, A., Indah, E., Arifin, I. 2015. Efek Sitotoksik Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) Dan Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Secara *In Vitro* dan *In Silico. Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*.978-602-19556-2-8.
- Grant, Susan M., Heather D. Langtry, and Rex N. Brogden. 1989. "Ranitidin: An Updated Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease and Other Allied Diseases." *Drugs* 37(6): 801–70.
- Harthi, B. S.S. Al., Pharma A., Mavazhe B. Pharma., H. Al Mahroqi M.Sc.bS., A. Khan Ph.D. Quantification Of Phenolic Compounds, Evaluation Of Physicochemical Properties And Antioxidant Activity Of Four Date (*Phoenix dactylifera* L.) Varieties Of Oman. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. Volume 10, Issue 3, Pages 346-352.
- Hashmi, Satwat, and Suhail Al-Salam. 2015. "Acute Myocardial Infarction and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Comparison." *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8(8): 8786–96.
- Ibnu Katsir. 2015. Tafsir Al-Qur'an. Jakarta: Alqur'an mulia wordpress.
- Istvan ES, Deisenhofer J. Structtural Mechanism For Statin Inhibition Of HMG-CoA Reductase. *Scince*. 2001. 292: (11). 60-64.
- Ivanov, S.M., Lagunin A.A., Rudik A.V., Filimonov D.A., & Poroikov P.V. 2018. ADVERPred-web service for prediction of adverse effect of drugs. *J Chem Int Model*. 58: 8-11.
- Jalaluddin, As-Suyuthi. 2008. *Tafsir Jalalain 30 juz*. Bandung: Percetakan Sinar Baru Algensindo Offset Bandung.
- Jamkhande, P. G., Wattamwar, A. S., Pekamwar, S. S., & Chandak, P. G. (2014). Antioxidant, antimicrobial activity and *in silico* PASS prediction of Annona reticulata Linn. root extract. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 3(2), 140–148.

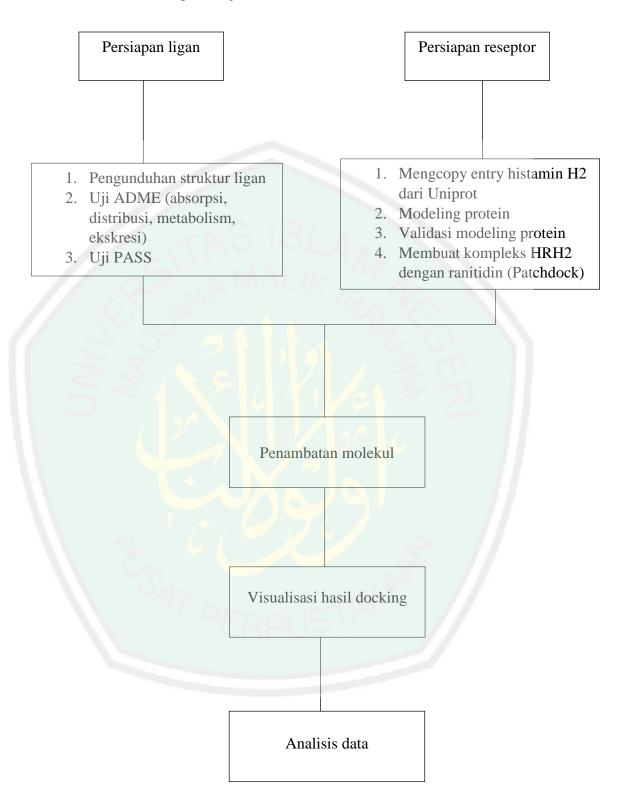
- Juan, Hsueh- Fen and Hsuan- Cheng Huang. 2018. *A Partical Guide to Cancer Sytems Biology*. Taiwan: Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- Kaneko T, Matsui H, Shimokawa O 2007. Cellular Membrane Fluidity Measurement By Fluorescence Polarization In Indomethacin-Induced Gastric Cellular Injury In Vitro. *J Gastroenterol*;42(12):939-46.
- Katzung, B.G., and Trevor, A.J., 2002. *Drug Interactions in Master, S., B., Pharmacology, Sixth Edition,531*. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill.
  - Kemenkes RI. 2009. *Pedoman Pelaksanaan Program Rumah Sakit*. Jakarta: Depkes RI.
- Kemenkes RI, 2015. *Laporan Data Angka Kasus Gastritis*. Jakarta: Departemen Dinas Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, Sunghwan et al. 2016. "PubChem Substance and Compound Databases." *Nucleic Acids Research* 44(D1): D1202–13.
- Kroemer, R. T. 2003. Molecular Modelling Probes: Docking and Scoring. *Biochemical Society Transactions*. Vol. 31:5
- Laskowski, Roman A. 1992. Procheck: A Program to Check The Stereochemical Quality Of Protein Structue. *J. Appl. Cyst.* (26) 283-291.
- Laylawati, Endang. 2001. *Penyakit Maag Dan Gangguan Pencernaan*. Kanisius: 13-28.
- Mahase, Elisabeth. 2019. FDA Recalls Ranitidine Medicines Over Potential Cancer Causing Impurity. *BMJ*. 367:15832.
- Maier, VP; Metzler, DM; Huber, AF. 1964. "3-O-Caffeoylshikimic acid (dactylifric acid) and its isomers, a new class of enzymic browning substrates". Biochemical and Biophysical Research Communications. 14 (2): 124–8.
- Mansjoer, Arif. 1999. Kapita Selekta Kedokteran edisi 3 jilid 1. Jakarta: FKUI.
- Maulidiyah, Unun. 2006. Hubungan Antara Stres dan Kebiasaan Makan dengan Terjadinya Kekambuhan Penyakit Gastritis. *Skripsi*. FKM, Universitas Airlangga Surabaya.
- May, Paul. 2008. *Molecule of The Month: Histamine*. Bristol: University of Bristol.
- Meng, X. Hong-Xing Z., Mihaly M., & Meng C. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comp Aided Drug Des*. 7(2): 146-157.

- Minarno, Eko Budi dan Liliek Hariani. 2008. Gizi dan Kesehatan Perspekstif Al-Qur'an dan Sains. Malang: UIN Malang Press.
- Monczor, Federico and Natalia Fernandez. 2016. Current Knowledge and Perspectives on Histamine H1 and H2 Receptor Pharmacology: Functional Selectivity, Receptor Crosstalk, and Repositioning of Classic Histaminergic Ligands. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 90: 640–648.
- Morris, Garrett M. et al. 2009. "AutoDock 4.2 User Guide." *The Scripps Research Institute*.: 1–66.
- Muhamad. 2012. Medikal Bedah untuk Mahasiswa. Jogjakarta: DIVA Press.
- Najafi, Mohammad B. Habibi. 2011. *Date Seeds: A Novel and Inexpensive Source of Dietary Fiber*. 2011 International Conference on Food Engineering and Biotechnology. Singapura: IACSIT Press.
- NCBI. 2019. PubChem. U.S: National Library of Medicine.
- O"Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., Hutchison, G. R. 2011. Open Babel: An Open Chemical Toolbox. *Journal of cheminformatics*.
- Pahwa, Rakesh., Shilpa Sharma., Vipin Kumar., and Kanchan Kohli. 2016. Ranitidin hydrochloride: An update on analytical, clinical and pharmacological aspects. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 8(7):70-78.
- Patrick, G. 2001. Instant Notes in Medicinal Chemistry. Oxford: BIOS Scientific Publisher.
- Pramely, R, and Leon Stephan Raj. 2012. "Prediction of Biological Activity Spectra of a Few Phytoconstituents of Azadirachta Indicia A. Juss." *Journal of Biochemical Technology* 3(4): 375–79.
- Pratama, N. R., Gilang, Y., Riata, R., Hermawan, A., Ikawati, M., Meiyanto, E. 2011. Banana Peels (*Musa paradisiacal* L.) Extract as Pytoestrogen on Ovariectomized Mice Mammary Gland Development by Inducing c-Myc Expression. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 2(1):151-159 ISSN:2088-0197.
- Price, Wilson. 2006. *Patofisiologi Vol 2*; *Konsep Kllinis Proses-proses Penyakit*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Qaraati, Mohsen. 2005. Seri Tafsir Untuk Anak Muda: Surah Yasin. Jakata: Al-Huda.
- Qarni, Aidh. 2008. Tafsir Al-Muyassar Jilid 1. Jakarta: Qisthi Press.

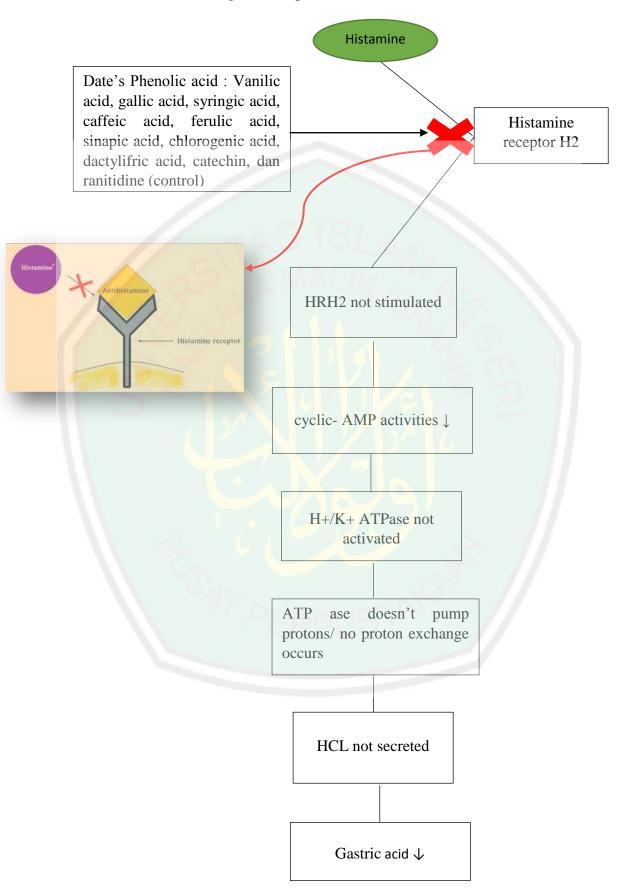
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. 2007. *Buku ajar patologi edisi ke-7*. Jakarta: EGC.
- Rondonuwu, Andrea Ariel., Adeanne Wullur, Widya Astuti Lolo. 2014. Kajian Penatalaksanaan Terapi Pada Pasien Gastritis Di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof DR. R.D. Kandou Manado Tahun 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3 (3).
- Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. 2008. Pharmacokinetics in drug discovery. *J Pharm Sci.* 97 (2): 654–90. doi:10.1002/jps.21009.
- Saibabu, Venkata., Zeeshan Fatima., Luqman Ahmad Khan and Saif Hameed. 2015. Review Article: Therapeutic Potential of Dietary Phenolic Acids. *Advances in Pharmacological Sciences*. Volume 2015, Article ID 823539, 10 pages.http://dx.doi.org/10.1155/2015/823539.
- Sandeep, G., Nagasree, K. P., Hanisha, M., & Kumar, K. 2011. Audocker LE: A GUI for Virtual Screnning with Autodock Vina. *BMC Research Notes*.
- Satuhu, S. 2010. Kurma Khasiat dan Olahannya. Ed 1. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Schubert ML, Shamburek RD. 1990. Control Of Acid Secretion. Gastroenterol Clin North Am Journal. Vol. 19, No. 1.
- Shihab, Moh. Quraish. 2000. Tafsir Al-Misbah. Jakarta: Lentera hati.
- Sibuea, Herdin, W, dkk. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Singh, V., Guizani, N., Essa, M.M., Hakkim, F.L., and Rahman, M.S. 2012. Comparative Analysis Of Total Phenolics, Flavonoid Content And Antioxidant Profile Of Different Date Varieties (*Phoenix Dactylifera L.*) From Sultanate Of Oman. *International Food Research Journal* 19 (3): 1063-1070.
- Suryono., Ratna Dwi Meilani. 2016. Pengetahuan Pasien dengan Gastritis Tentang Pencegahan Kekambuhan Gastritis. *Jurnal AKP*. 7 (2).
- Suyono, Slamet. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbitan FKUI: Jakarta.
- Syahputra., Gita. 2015. Peran Bioinformatika dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Bio Trends*. Vol. 1 No. 1.
- Tarigan, P. 2001. *Buku Ajar Penyakit Dalam*jilid 1 Ed. 3 Sirosis Hati. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Troott, O., Olson, A. J. 2009. Software News and Update Autodock Vina: Improving the Speed and Accurary of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimazation and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 31, No.2.

- Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Telkar, S., Arulmoli, T., and Fun, H.K., 2013. Molecular Docking Studies Of Some New Imidazole Derivatives For Antimicrobial Properties. *Arabian J. Chem.*, 6 (2), 197–204.
- Wallace, Andrew C., Roman A.Laskowski and Janet M.Thornton. 1995. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Engineering*.vol.8. no.2.
- Wallace JL, Vong L. 2008. NSAID-Induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Br J Pharmacol*. 153:100-9.
- Wardaniati, Isna, ) Muhammad, and Azhari Herli. 2018. "Studi Molecular Docking Senyawa Golongan Flavonol Sebagai Antibakteri." I(73): 20–27.
- WHO. (2015). *World health statistics*. (diakses tanggal 21 Januari 2019). <a href="http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN\_W">http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN\_W</a>.
- Zhang, jing., Tao Qi and Jing Wei. 2012. Homology Modeling and Antagonist Binding Site Study of the Human Histamine H2 Receptor. *Medicinal Chemistry*. (8): 1084-1092.

LAMPIRAN 1. Kerangka Kerja



LAMPIRAN 2. Kerangka Konseptual



LAMPIRAN 3. Struktur Ligan

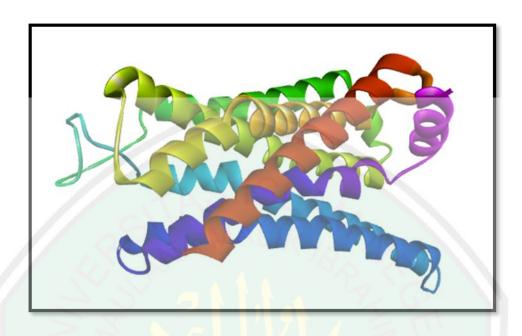
CID	Struktur	Smiles
Senyawa		
3001055	O - N + N S	CNC(=C[N+](=0)[O- ])NCCSCC1=CC=C(O1)C N(C)C
	Ranitidin	
73160	catechin	C1C(C(OC2=CC(=CC(=C2 1)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O )O)O
6124136	Dactylifric acid	C1C(C(C(C=C1C(=0)O)O) O)OC(=0)C=CC2=CC(=C( C=C2)O)O

1794427	H-O H	C1C(C(CC1(C(=0)O)O) OC(=0)C=CC2=CC(=C(C= C2)O)O)O)O
	chlorogenic acid	
8468	vanillic acid	COC1=C(C=CC(=C1)C(=O )O)O
370	gallic acid	C1=C(C=C(C(=C10)0)0) C(=0)0

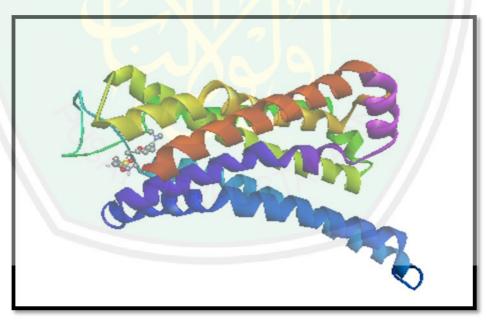
10742	syringic acid	COC1=CC(=CC(=C1O)OC )C(=O)O
689043	caffeic acid	C1=CC(=C(C=C1C=CC(= O)O)O)O
445858	ferulic acid	COC1=C(C=CC(=C1)C=C C(=O)O)O
637775	sinapic acid	COC1=CC(=CC(=C10)OC )C=CC(=O)O

# LAMPIRAN 4. Struktur Reseptor Hasil Modeling dan hasil docking Patchdock

1. Struktur 3D HRH2 hasil dari modeling

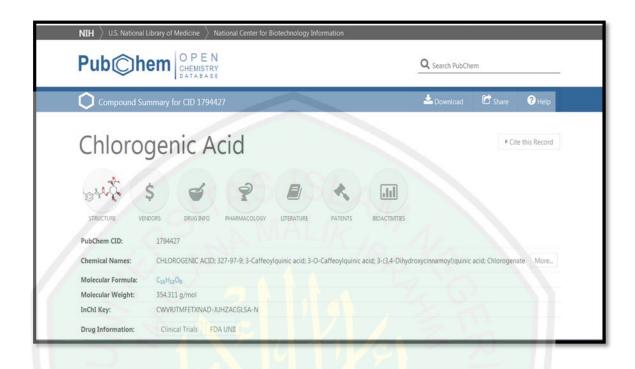


2. Struktur 3D HRH2 yang berikatan dengan Ranitidin hasil docking dengan Patchdock untuk mendapatkan HRH2 complex obat

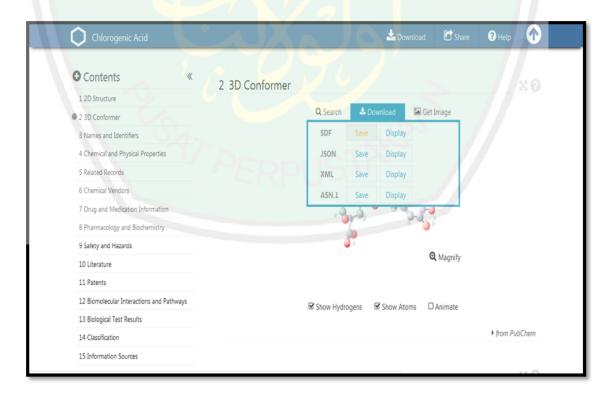


### LAMPIRAN 5. Preparasi Ligan

1. Mengunduh ligan dari <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>

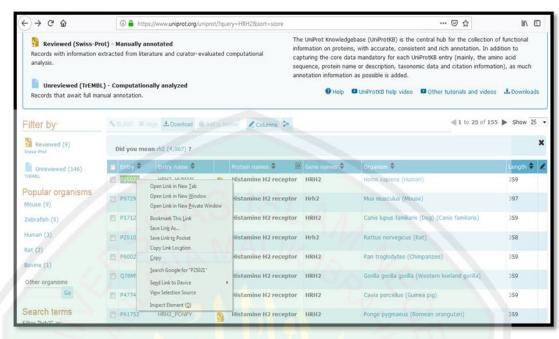


2. Download ligan dalam bentuk 3D dan disimpan dalam format SDF



#### LAMPIRAN 6. Preparasi Protein Reseptor

1. Mengcopy entry HRH2 dari Uniprot (<a href="https://www.uniprot.org/">https://www.uniprot.org/</a>)



2. Mencari templates yang cocok untuk modeling HRH2 melalui <a href="https://swissmodel.expasy.org/">https://swissmodel.expasy.org/</a>



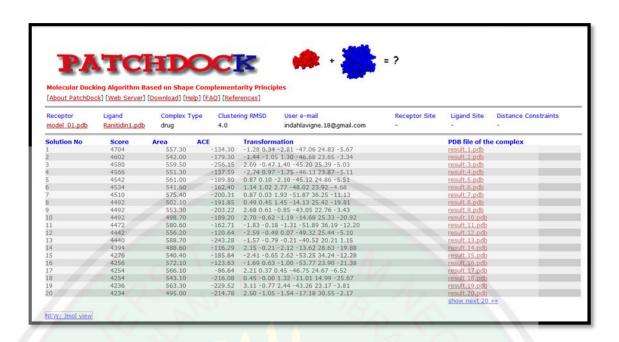
3. Modeling protein dengan templates dari SwissModel



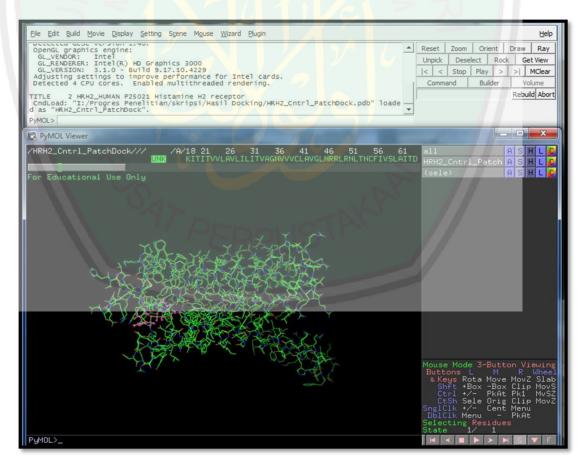
4. Docking HRH2 dengan kontrol obat (Ranitidin) meggunakan Patchdock (<a href="https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/">https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/</a>) untuk mendapatkan kompleks HRH2 dengan ranitidin

The state of the s		ased on Shape Comple [Download] [Help] [FAO]			
Type PDB codes of rec	eptor and I	igand molecules or uploa	d files in PDB format		
Receptor Molecule:				(PDB:chainId e.g. 2kai:AB) or upload file:	Browse model_01.pdb
Ligand Molecule:				(PDB:chainId e.g. 2kai:I) or upload file:	Browse Ranitidin1.pdb
e-mail address:		hlavigne.18@gr	mail.com	(the results are sent to this address)	
Clustering RMSD:		4.0			
Complex Type:		Default	*	Be sure to give receptor and ligand in the c	orresponding order!
Submit Form Clear					
dvanced Options:					
Show][Hide]					
Receptor Binding Site:	Browse	Receptor binding site.bd	upload receptor bindin	g site file	
igand Binding Site:	Browse	No file selected.	upload ligand binding s	ite file	
Distance Constraints:	Browse	No file selected.	upload distance const	raints file	

Masukkan file reseptor dan ligan – masukkan file reseptor binding site – masukkan email- klik "submit form"



5. Pemisahan molekul ligan dan reseptor HRH2 complex obat menggunakan software Pymol – kemudian disimpan



### LAMPIRAN 7. Uji Kemiripan Obat (ADME)

1. Di buka SwissADME (<a href="http://www.swissadme.ch/">http://www.swissadme.ch/</a>) dan dimasukkan SMILES senyawa ligan yang telah di copy dari notepad - kemudian klik run



2. Hasil prediksi ADME menggunakan software SwissADME

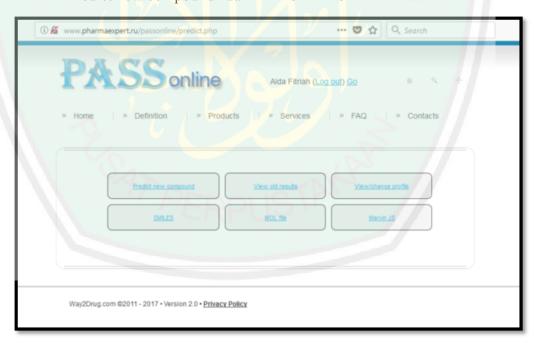


# LAMPIRAN 8. Uji Aktivitas antiulcertive (PASS)

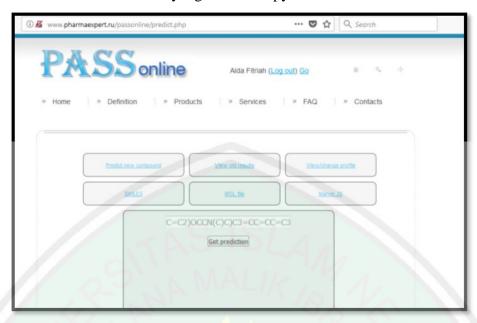
1. Membuka website <a href="http://www.pharmaexpert.ru/passonline">http://www.pharmaexpert.ru/passonline</a> dan kemudian klik "Go for prediction"



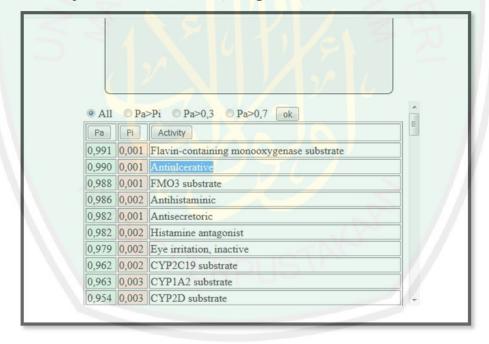
2. Klik "Predict new compound" dan klik "SMILES"



3. Dimasukkan SMILES yang telah di copy dari Pubchem

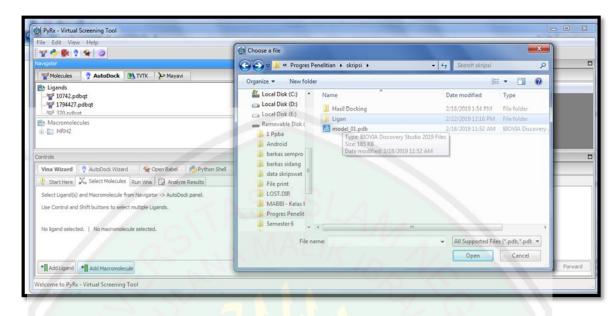


4. Hasil prediksi antiulcerative (obat gastritis)



### LAMPIRAN 9. Penambatan molekul (Molecular Docking)

1. Dimasukkan reseptor yang sudah di preparasi sebelumnya ke software Pyrx



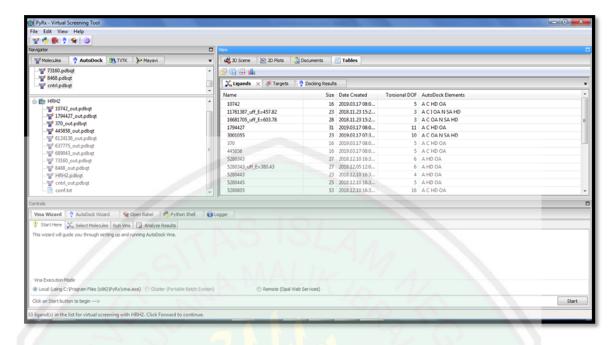
Klik vina wizard – select molecule – add macromolecule

2. Dimasukkan ligan yang sudah di preparasi

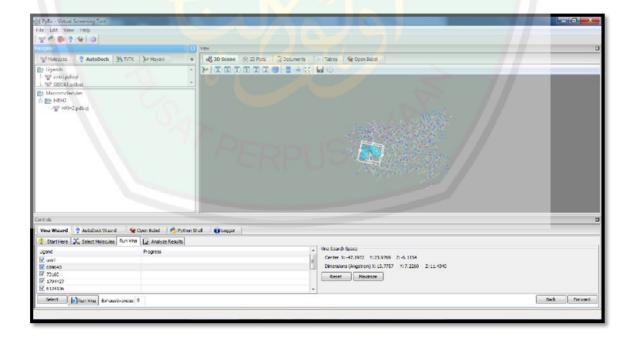


Klik open babel – insert new item – klik kanan nama ligan – Convert all to pdbqt

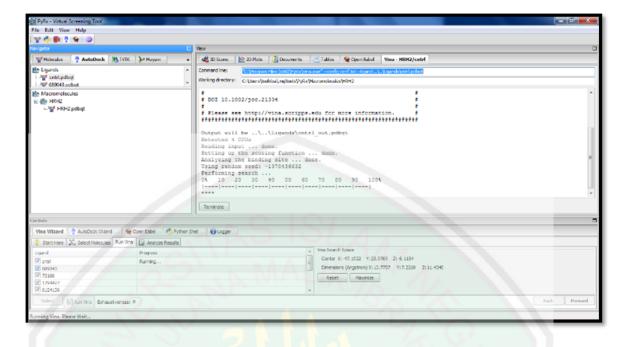
### 3. Docking dengan autodock vina



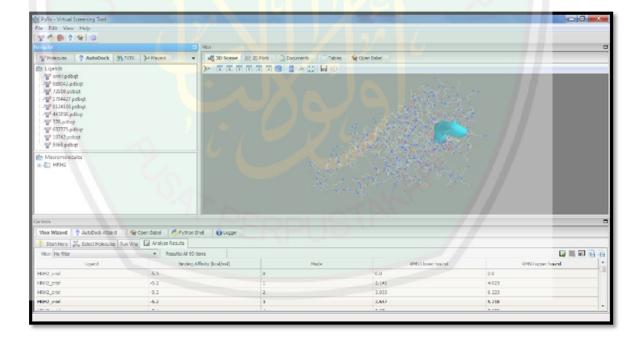
Klik Vina wizard – start – pilih molekul dan ligan yang akan di docking – forward Atur grid box pada sisi aktif reseptor



### Running autodock vina

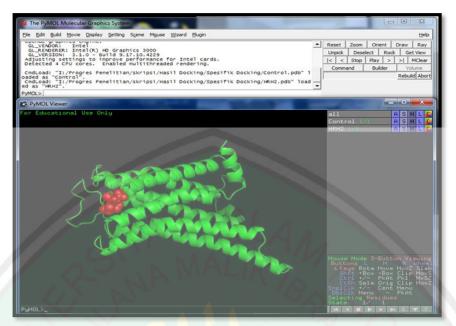


# 4. Simpan hasil docking



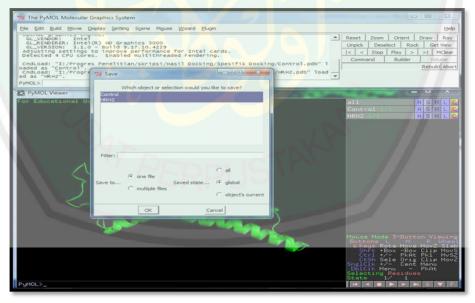
Klik salah satu ligan (pilih paling rendah) – save as PDB

5. Hasil docking di buat kompleks dengan ligan dengan aplikasi pymol



Buka file reseptor – buka file ligan hasil docking – ubah tampilan ligan dan reseptor

6. Simpan molekul dalam satu file



Klik file – save molecule – blok reseptor dan ligan – one file – ok

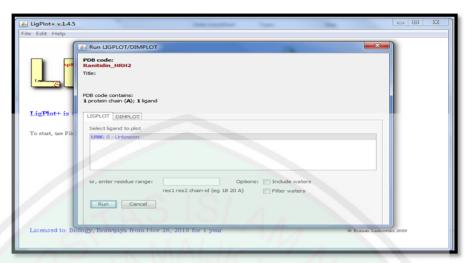
LAMPIRAN 10. Visualisasi 2D dan 3D menggunakan software Ligplot dan Discovery studio

1. Membuka aplikasi Ligplot dan memasukkan molekul yang akan divisualisasi



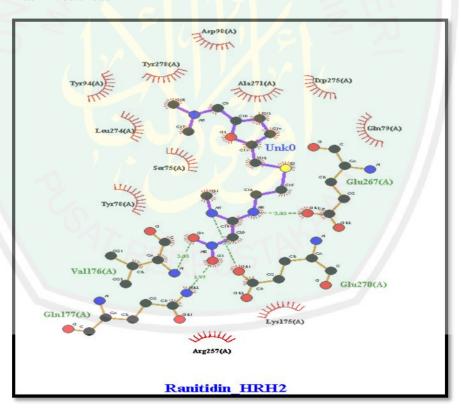
Klik browse – pilih hasil docking yang sudah kompleks

# 3. Running data

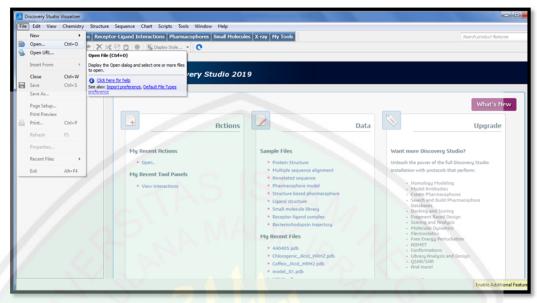


Klik run

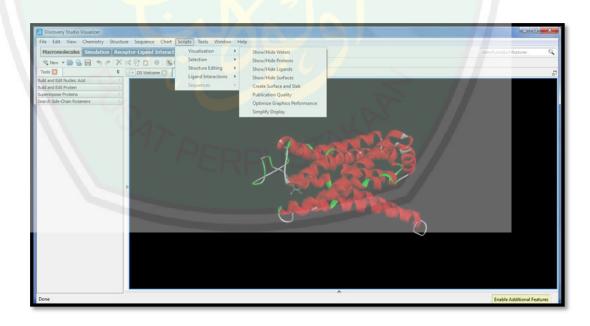
### 4. Hasil visualisasi



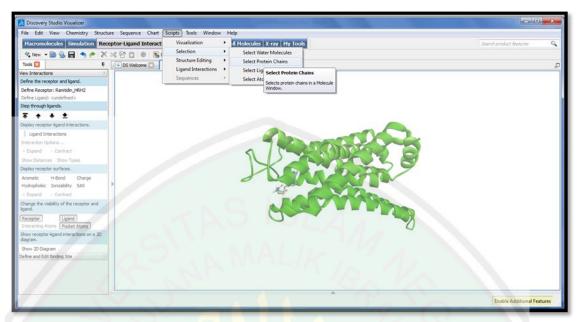
# 5. Visualisasi 3D



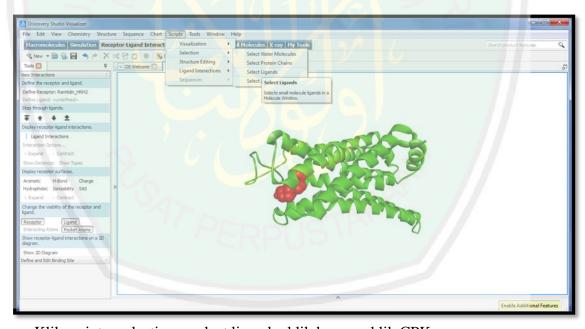
Klik file – open – pilih hasil docking yang sudah kompleks



Klik scripts – visualization – klik publication quality



Klik script – selection – select protein chains – klik kanan – color – ubah warna



Klik script – selection – select ligand – klik kanan – klik CPK

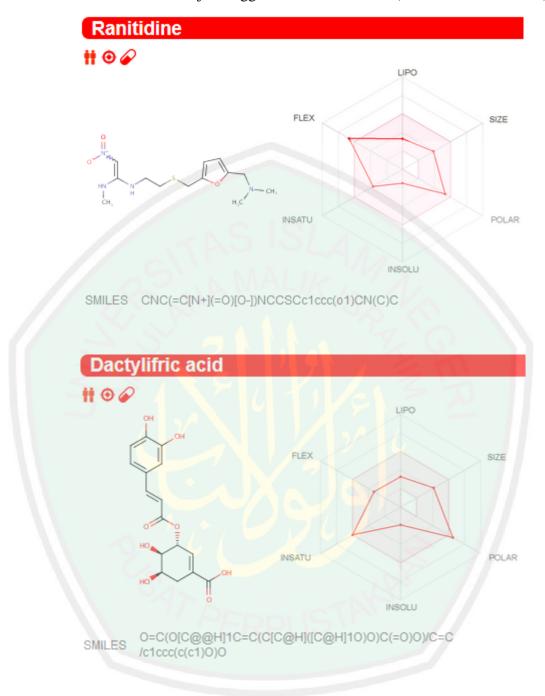
Klik script – selection – select ligand – klik kanan – color – ubah warna

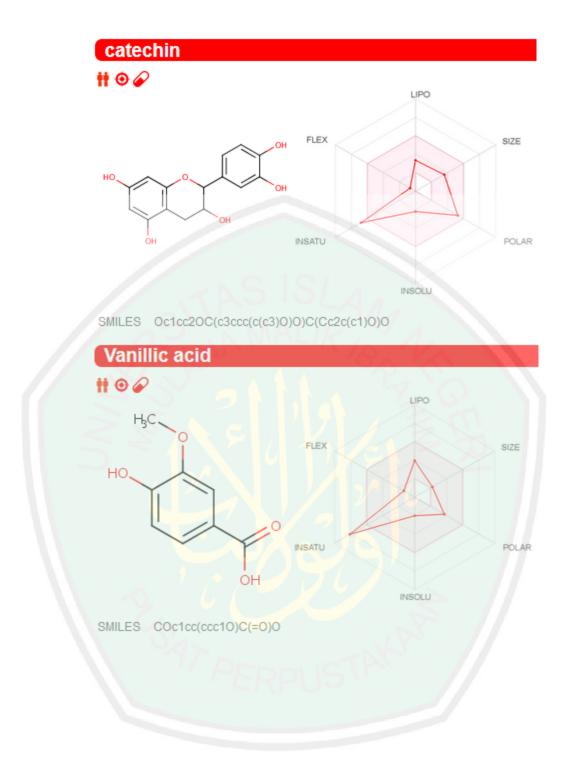
LAMPIRAN 11. Data Nilai Binding Afinity Hasil Docking Ligan dan Reseptor

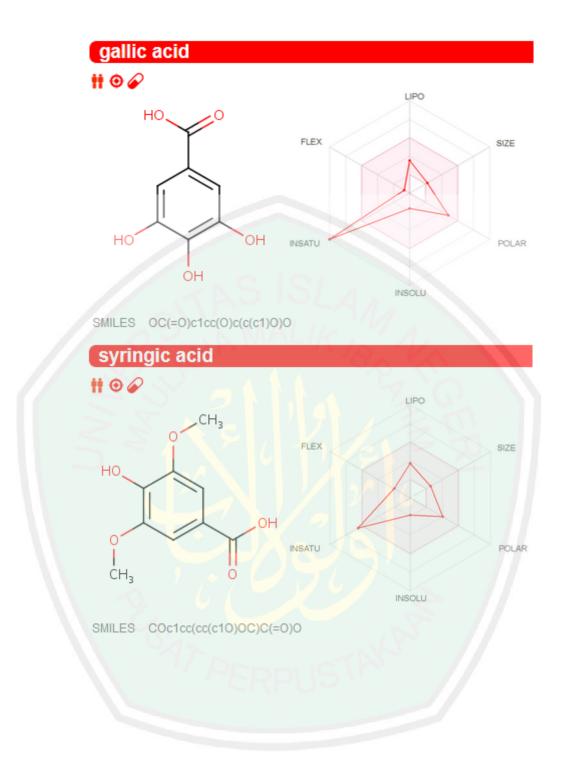
No	Senyawa	Model	Rmsd/ub	Rmsd/lb	Binding affinity
1	Ranitidin	Model 1	0	0	5.6
1	Kanitidin	Model 1	0	0	-5.6
		Model 2	4.339	2.412	-5.2
		Model 3	3.243	2.247	-5.2
		Model 4	2.748	2.133	-5.1
		Model 5	4.373	2.801	-4.8
		Model 6	4.356	2.761	-4.7
		Model 7	4.987	3.005	-4.3
		Model 8	4.346	2.997	-4.3
	G : :	Model 9	2.936	1.728	-4.1
2	Syringic	Model 1	0	0	-5.3
	Acid	Model 2	5.242	1.829	-5.3
		Model 3	3.479	0.435	-5.3
		Model 4	3.639	2.318	-5.3
	V .	Model 5	4.146	1.632	-5.1
		Model 6	4.42	1.998	-5.1
		Model 7	5.501	2.59	-5.1
	4.4	Model 8	4.17	1.832	-5.1
	1 2	Model 9	4.679	2.537	-5
3	Gallic Acid	Model 1	0	0	-5.4
		Model 2	2.405	0.026	-5.4
		Model 3	4.547	1.504	-5.4
		Model 4	3.522	2.398	-5.4
11		Model 5	4.512	1.506	-5.4
	<b>U</b>	Model 6	3.764	2.396	-5.3
11	(A	Model 7	3.881	1.119	-5.3
	10/2	Model 8	4.532	1.536	-5.2
	7/1	Model 9	4.398	2.795	-5.2
4	Vanillic Acid	Model 1	0	0	-5.5
		Model 2	4.559	1.63	-5.5
		Model 3	4.567	1.54	-5.4
		Model 4	2.98	2.035	-5.3
		Model 5	2.47	2.03	-5.2
		Model 6	4.612	1.422	-5.1
		Model 7	2.618	2.261	-5.1
		Model 8	2.014	1.696	-5.1
		Model 9	4.47	1.708	-5.1
5	Sinapic Acid	Model 1	0	0	-6.1
	*	Model 2	3.113	0.31	-6
		Model 3	3.523	2.501	-5.9
		Model 4	5.809	1.92	-5.8

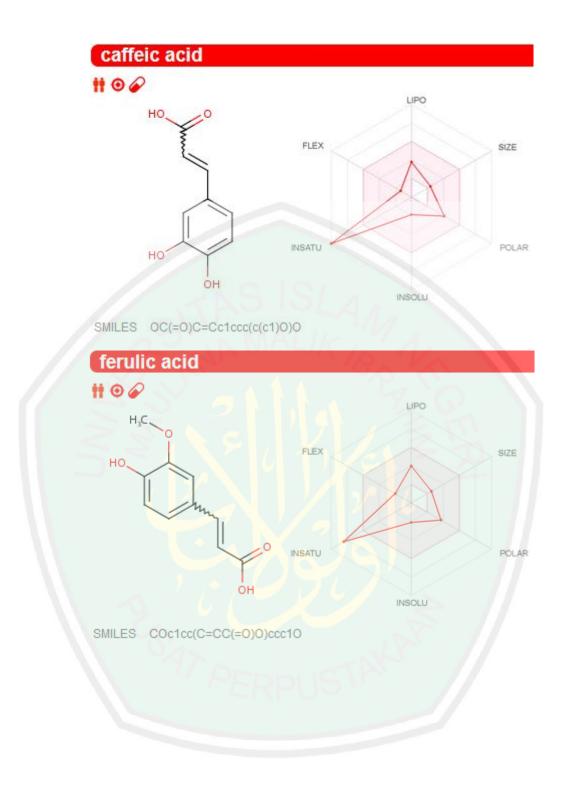
		Model 5	6.371	1.814	-5.8
		Model 6	3.029	2.094	-5.7
		Model 7	3.6	2.346	-5.5
		Model 8	6.481	2.266	-5.4
		Model 9	6.031	2.345	-5
6	Caffeic Acid	Model 1	0	0	-6.2
		Model 2	5.6	1.893	-6.1
		Model 3	5.761	1.488	-6
		Model 4	2.413	2.191	-5.9
		Model 5	5.49	2.18	-5.9
		Model 6	2.173	1.87	-5.8
		Model 7	1.984	1.626	-5.7
		Model 8	1.927	1.653	-5.5
	-C N	Model 9	5.999	1.732	-5.4
7	Chlorogenic	Model 1	0	0	-6.2
	Acid	Model 2	1.994	1.421	-5.4
	11 M	Model 3	0.54	0.54	-5
	(7) N	Model 4	6.047	2.086	-4.7
	* .   V	Model 5	5.815	2.475	-4.5
8	Ferulic Acid	Model 1	0	0	-6.4
		Model 2	0.904	0.674	-6.1
		Model 3	2.446	1.197	-6
		Model 4	5.67	2.191	-6
		Model 5	5.159	1.727	-5.6
		Model 6	5.99	1.452	-5.6
		Model 7	6.306	2.141	-5.5
		Model 8	5.882	1.684	-5.5
		Model 9	2.553	1.759	-5.4
9	Dactylifric	Model 1	0	0	-7.7
	Acid	Model 2	6.681	2.171	-7.2
	(/_	Model 3	3.468	1.363	-6.6
		Model 4	4.69	2.595	-5
10	Catechin	Model 1	0	0	-7.9
	1	Model 2	2.62	1.513	-7.4
		Model 3	6.722	1.351	-7.4
		Model 4	6.981	1.631	-6.4
		Model 5	3.655	2.156	-6.2
		Model 6	2.224	1.685	-5.8
		Model 7	2.694	1.775	-5.4
		Model 8	7.101	1.64	-5.2

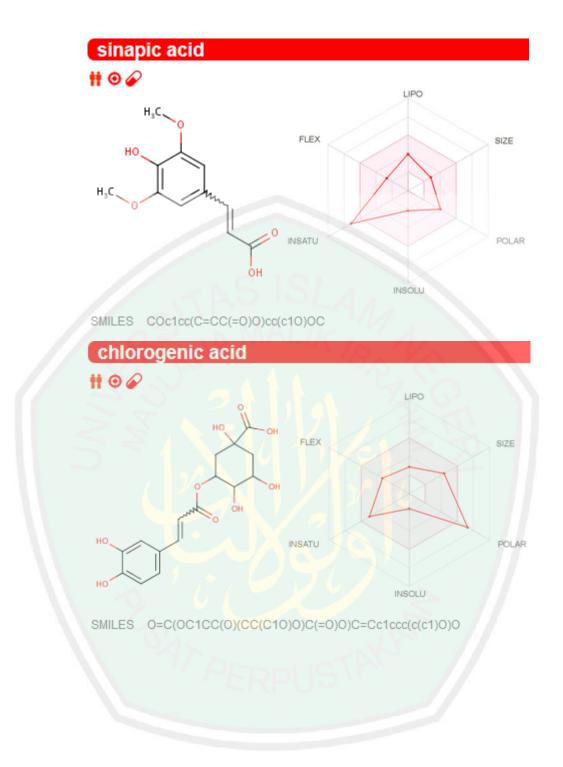
LAMPIRAN 12. Hasil Uji Menggunakan SwissADME (Radar Bioavailabilitas)



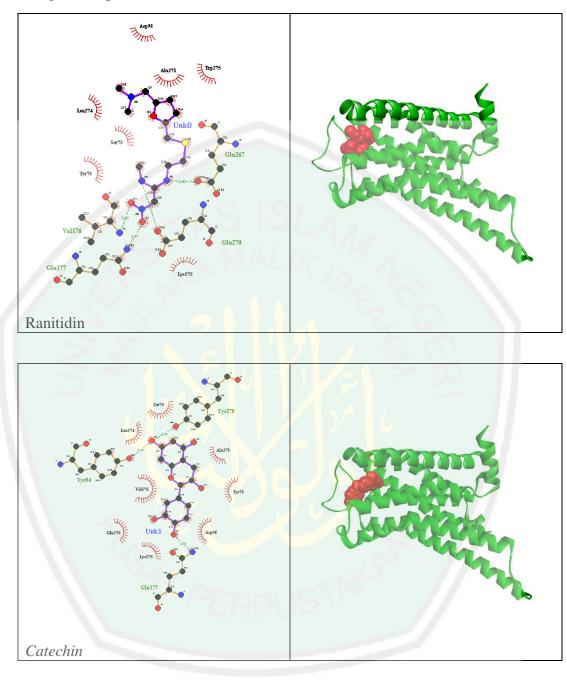


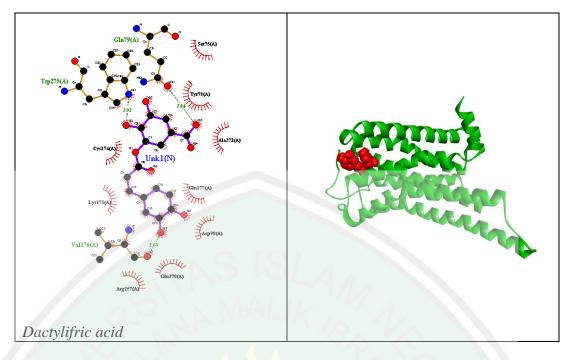


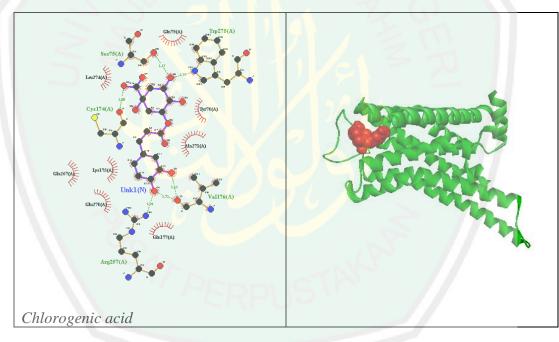


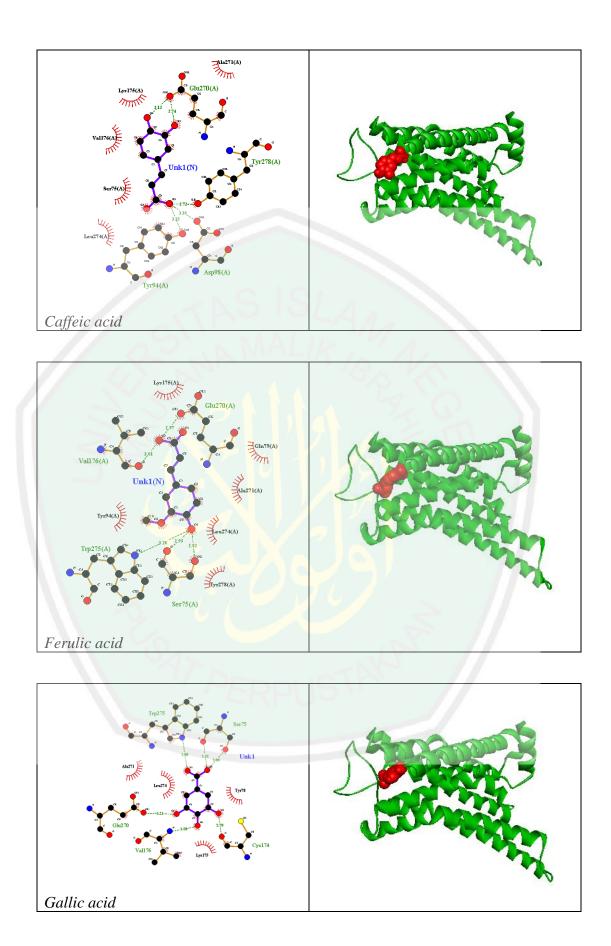


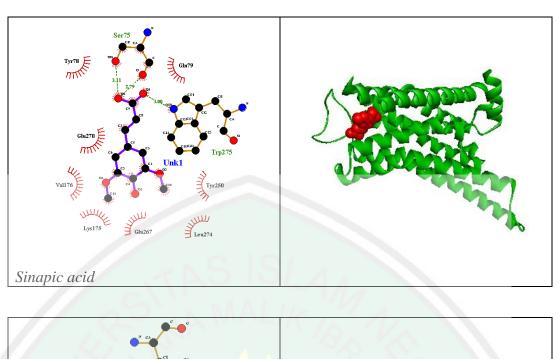
LAMPIRAN 13. Visualisasi 3D dan 2D Hasil Docking Sembilan Senyawa dengan Reseptor H2

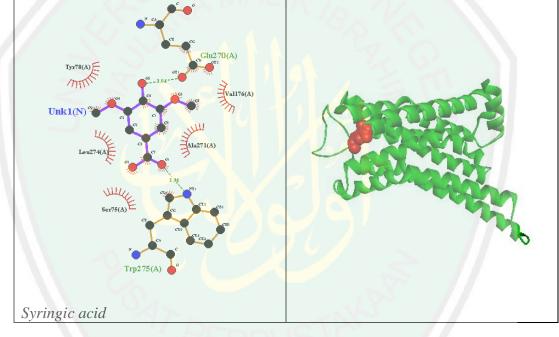


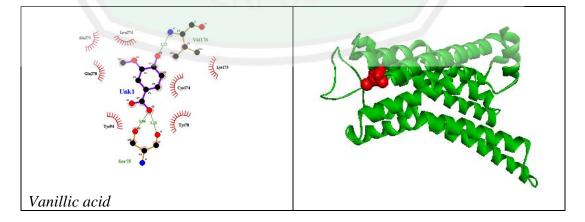












### LAMPIRAN 14. Bukti konsultasi skripsi



#### KEMENTERIAN AGAMA UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933 Website: http://biologi.uin-malang.ac.id Email: biologi@uin-malang.ac.id

#### KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Indah Nur Alifah NIM : 15620094 Program Studi : Biologi

Semester : Ganjil T.A 2019 Pembimbing : Fitriyah, M.Si

Judul Skripsi : Analisis Interaksi Molekuler Asam Fenolik Kurma (Phoenix dactylifera L.)

Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Model Penghambatan Sekresi Asam

Lambung Pada Gastritis

NO.	TANGGAL	URAIAN KONSULTASI	TTD PEMBIMBING
1.	08 November 2018	Konsultasi Judul Penelitian	1. 8/0
2.	18 Januari 2019	Konsultasi Judul Penelitian	2. 200
3.	19 Februari 2019	Konsultasi BAB I	3. 8
4.	14 Maret 2019	Konsultasi BAB I, II, III	4. 8
5.	12 April 2019	ACC Proposal	5. 8/40
6.	19 September 2019	Konsultasi BAB IV	6. FF
7.	04 Oktober 2019	Konsultasi BAB IV, V, dan Daftar Pustaka	7. 260
8.		ACC Skripsi	8. 2/v>

Malang, November 2019

Pembimbing Skripsi,

Fitriyah M.Si

NIP. 198607252019032013



### LAMPIRAN 15. Bukti konsultasi agama



#### KEMENTERIAN AGAMA UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933 Website: http://biologi.uin-malang.ac.id Email: biologi@uin-malang.ac.id

# KARTU KONSULTASI AGAMA SKRIPSI

Nama : Indah Nur Alifah

NIM : 15620094

Program Studi : Biologi

Semester : Ganjil T.A 2019

Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Sc

Judul Skripsi : Analisis Interaksi Molekuler Asam Fenolik Kurma (Phoenix dactylifera L.)

Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Model Penghambatan Sekresi Asam

Lambung Pada Gastritis

NO.	TANGGAL	URAIAN KONSULTASI	TTD PEMBIMBING
1.	14 Maret 2019	Konsultasi Integrasi Ayat BAB I dan II	1.
2.	12 April 2019	ACC Integrasi BAB I dan II	2.
3.	18 November 2019	Konsultasi Integrasi Ayat BAB IV	3. Au
4.	22 November 2019	ACC Integrasi BAB IV	4.

Malang, 26 November 2019

Pembimbing Skripsi,

Mujahidin Ahmad, M.Sc

NIP. 198605122019031002