

STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF *PHEN-1,4-DIOL, 2,3-DIMETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL DAN 2R,3R,4AR,5S,8AS)-2-HYDROXY-4A,5-DIMETHYL-3-(PROP-1-EN-2-YL)OCTAHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE STICHOPUS HERMANII* TERHADAP SIKLOOKSIGENASE-2

**STUDY IN SILICO OF ACTIVE COMPOUNDS *PHEN-1,4-DIOL, 2,3-DIMETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL AND 2R,3R,4AR,5S,8AS)-2-HYDROXY-4A,5-DIMETHYL-3-(PROP-1-EN-2-YL)OCTAHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE STICHOPUS HERMANII* AGAINST CYCLOSIGENASE-2**



**NUR FIANA SOFYAN  
J012221003**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF *PHEN-1,4-DIOL, 2,3-DIMETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL DAN 2R,3R,4AR,5S,8AS)-2-HYDROXY-4A,5-DIMETHYL-3-(PROP-1-EN-2-YL)OCTAHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE STICHOPUS HERMANII* TERHADAP SIKLOOKSIGENASE-2

**NUR FIANA SOFYAN**  
**J012221003**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEDOKTERAN GIGI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**

**2024**

## HALAMAN PENGAJUAN TESIS

STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF *PHEN-1,4-DIOL, 2,3-DIMETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL* DAN *2R,3R,4AR,5S,8AS)-2-HYDROXY-4A,5-DIMETHYL-3-(PROP-1-EN-2-YL)OCTAHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE* STICHOPUS HERMANII TERHADAP SIKLOOKSIGENASE-2

**STUDY IN SILICO OF ACTIVE COMPOUNDS *PHEN-1,4-DIOL, 2,3-DIMETHYL-5-TRIFLUOROMETHYL* AND *2R,3R,4AR,5S,8AS)-2-HYDROXY-4A,5-DIMETHYL-3-(PROP-1-EN-2-YL)OCTAHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE* STICHOPUS HERMANII AGAINST CYCLOSIGENASE-2**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister  
Program Studi Magister Kedokteran Gigi

Disusun dan diajukan oleh

NUR FIANA SOFYAN  
J012221003

Kepada



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Studi in Silico Senyawa Aktif *Phen-1,4-diol*, *2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl* dan *2R,3R,4aR,5S,8aS*)-*2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one Stichopus Hermanii* terhadap Siklooksigenase-2" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Prof. Dr. drg. Asmawati., M. Kes dan Dr. A. St. Asmidar Anas, drg., M.Kes. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 11 Oktober 2024



Nur Fiana Sofyan

NIM J012221003



HALAMAN PENGESAHAN TESIS

Studi in Silico Senyawa Aktif *Phen-1,4-diol, 2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl* dan *2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one* *Stichopus Hermanii* terhadap Siklooksigenase-2

Nur Fiana Sofyan  
JO12221003

Pada

Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Gigi  
Departemen Oral Biologi  
Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. drg. Asmawati Amin., M. Kes  
NIP. 196810281998022002

Dr. A. St. Asmidar Anas, drg., M.Kes  
NIP. 197007262000032002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



Fuad Husain Akbar, drg., MARS., Ph.D.  
198508262015041001



Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed, Ph.D.  
NIP. 198102152008011009



## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan disertasi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Prof. Dr. drg. Asmawati., M. Kes sebagai pembimbing utama, dan Dr. A. St. Asmidar Anas, drg., M.Kes sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Irfan Sugianto, drg., M.Med., Ph.D yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian, dan kepada Ketua Program Studi Magister Kedokteran Gigi Fuad Husain Akbar, drg., MARS., Ph.D yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian. Terima kasih juga saya sampaikan kepada drg. Kurnia Fatwati atas bantuan dalam pengujian validasi docking.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program doktor serta para dosen dan rekan-rekan dalam tim penelitian.

Akhirnya, kepada kedua orang tua tercinta saya mengucapkan limpah terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada Suami tercinta dan seluruh keluarga atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis

Nur Fiana Sofyan  
NIM. J012221003



## ABSTRAK

NUR FIANA SOFYAN, Studi in Silico Senyawa Aktif Phen-1,4-diol, 2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl dan 2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one *Stichopus Hermanii* terhadap Siklooksigenase-2

**Latar Belakang:** Penghambatan jalur Siklooksigenase-2 terbukti dapat mengurangi rasa nyeri kurang lebih sama dengan Diklofenak. Teripang memiliki kandungan senyawa aktif dan sifat terapeutik yang berpotensi sebagai antiinflamasi. **Tujuan :** Mengetahui interaksi antar residu asam amino dan *binding affinity* pada siklooksigenase yang berinteraksi dengan senyawa aktif *Stichopus hermanii* selanjutnya untuk mengetahui jenis interaksi yang terjadi pada ikatan siklooksigenase dan senyawa aktif *Stichopus hermanii*. **Metode:** penelitian ini, digunakan penelitian berjenis komputasi dengan metode *in silico*. Penelitian ini menggunakan cara analisis molecular *docking* dari protein hasil *X-Ray diffraction* dari web *Protein Data Bank* (PDB) ID. Interaksi senyawa aktif kandungan ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan Siklooksigenase-2 dianalisis menggunakan aplikasi PyRx ver.0.8. Interaksi antara kandungan senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan enzim yang ditargetkan divisualisasikan menggunakan aplikasi *software* Biovia v21.1.0.20298. **Hasil:** Hasil *docking* antara protein Siklooksigenase-2 dengan 5 senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) menggunakan aplikasi PyRx dengan program *Autodock Vina* didapati nilai *binding affinity* yang tertera menunjukkan bahwa Ligan pembanding (*Diklofenak*) memiliki nilai *binding affinity* yang paling negatif sebesar -7,5 kkal/mol. Pada ikatan Siklooksigenase-2 dengan 5 senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) yang memiliki *binding affinity* paling negatif ialah ikatan Siklooksigenase-2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one dan Phen-1,4-diol 2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl dengan nilai -6,1 kkal/mol. **Kesimpulan:** Nilai Binding affinity tertinggi pada senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dimiliki oleh ikatan enzim siklooksigenase-2 terhadap 2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one dan Phen-1,4-diol, 2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl-dengan nilai -6,1 kkal/mol.

**Kata Kunci:** In-Silico, Siklooksigenase-2, *Stichopus Hermanii*.



## ABSTRACT

NUR FIANA SOFYAN, In Silico Study of *Phen-1,4-diol, 2,3- dimethyl-5trifluoromethyl and 2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one Stichopus Hermanii* against Cyclooxygenase-2

**Background:** Inhibition of the Cyclooxygenase-2 pathway has been shown to reduce pain approximately the same as Diclofenac. Sea cucumbers have active compounds and therapeutic properties that have potential as anti-inflammatory anti-inflammatory. **Objective:** To determine the interaction between amino acid residues and *binding affinity* of cyclooxygenase that interacts with the active compound of *Stichopus hermanii* and then to determine the type of interaction that occurs in the bond between cyclooxygenase and the active compound of *Stichopus hermanii*. **Methods:** In this study, computational type research with *in silico* method was used. This study uses molecular *docking* analysis of protein *X-Ray diffraction* results from the *Protein Data Bank* (PDB) ID web. The interaction of active compounds in the content of golden sea cucumber extract (*Stichopus hermanii*) with Cyclooxygenase-2 was analyzed using the PyRx ver.0.8 application. The interaction between the active compound content of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) extract and the targeted enzyme was visualized using Biovia v21.1.0.20298 *software* application. **Results:** The *docking* results between Cyclooxygenase-2 protein and 5 active compounds of golden sea cucumber extract (*Stichopus hermanii*) using PyRx application with *Autodock Vina* program obtained *binding affinity* values indicated that the comparator ligand (*Diclofenac*) has the most negative *binding affinity* value of -7.5 kcal/mol. In *Cyclooxygenase-2* binding with 5 active compounds of golden sea cucumber extract (*Stichopus hermanii*) which has the most negative *binding affinity* is Cyclooxygenase-2 *2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one and Phen-1,4-diol 2,3-dimethyl-5-trifluoromethyl* with a value of -6.1 kcal/mol. **Conclusion:** The highest Binding affinity value in the active compounds of golden sea cucumber (*Stichopus hermanii*) extract is owned by *cyclooxygenase-2* enzyme binding to *2R,3R,4aR,5S,8aS)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one and Phen-1,4-diol, 2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl-* with a value of -6.1 kcal/mol.

**Keywords:** In-Silico, Cyclooxygenase-2, *Stichopus hermanii*.





## DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN DAN LAMBANG

Lambang/singkatan	Arti dan Penjelasan
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis Factor Alpha
IL-1 $\beta$	: Interleukin 1 Beta
GAGs	: Glukosaminoglycan
COX	: Cyclooxygenase
DHA	: Asam Docosahexanat
EPA	: Eikosa pentaenoat
PI3K	: Phosphoinositide-3-kinase
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
NO	: Nitric Oxide
iNOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
PGE2	: Prostaglandin E <sub>2</sub> PMN
PDB	: Protein Data Bank
RSMD	: Root Mean Square Deviation



## DAFTAR ISI

COVER .....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGAJUAN TESIS.....	iii
HALAMAN PERSYARATAN KEASLIAN TESIS .....	iv
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	v
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISTILAH,SINGKATAN DAN LAMBANG .....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.4 Manfaat Penelitian .....	2
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	2
1.4.2 Manfaat Praktis .....	2
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat.....	2
BAB II METODE PENELITIAN.....	3
2.1 Tempat dan waktu.....	3
2.2 Bahan dan alat.....	3
2.2.1 Perangkat Keras .....	3
2.2.2 Perangkat Lunak .....	3
2.3 Metode Penelitian .....	3
2.3.1 Variabel Bebas.....	3
2.3.2 Variabel Terikat .....	4
2.4 Parameter Pengamatan .....	4
2.4.1 Siklooksigenase-2 .....	4
2.4.2 Preparasi Makromolekul.....	4
2.4.3 Preparasi Ligan.....	4
2.5 Metode Molecular Docking antara Senyawa Aktif dengan Siklooksigenase-2.....	5
2.6 Docking dan Validasi Docking .....	5
2.7 Parameter Pengamatan .....	5
BAB III HASIL PENELITIAN.....	6
3.1 Hasil Docking Senyawa Aktif <i>Stichopus Hermanii</i> dengan Ligan Pembanding Diklofenak dan Penghambat Siklooksigenase-2 .....	6
BAB IV PEMBAHASAN .....	10
BAB V PENUTUP.....	12
5.1 KESIMPULAN .....	12
5.2 SARAN.....	12
DAFTAR PUSTAKA .....	13
DAFTAR LAMPIRAN.....	17



## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Hasil docking siklooksigenase-2 .....	6
-------------------------------------------------	---



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 COX-2 dengan 2R,3R,4aR,5S.....	8
Gambar 3.2 COX-2 dengan <i>Phen-1,4-diol</i> .....	8
Gambar 3.3 COX-2 dengan Oleic Acid.....	8
Gambar 3.4 COX-2 dengan <i>Squalene</i> .....	9
Gambar 3.5 COX-2 dengan Bicyclo[4.1.0]heptane, 3-methyl-7-pentyl- .....	9
Gambar 3.6 COX-2 dengan ligand pembanding (Diklofenak) .....	9



## DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat Izin Penelitian
2. Surat Permohonan Rekomendasi Etik
3. Surat Etik Penelitian
4. Daftar Riwayat Hidup





# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Inflamasi umumnya terjadi dalam berbagai proses patologis yang kompleks dan diatur oleh sejumlah mediator terkait inflamasi. Enzim siklooksigenase-2 (COX-2) merupakan mediator inflamasi yang bekerja dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin. Aktivasi berlebihan dari enzim siklooksigenase-2 akan menyebabkan terjadinya kerusakan matriks ekstraselular sehingga terjadi gangguan dalam proses penyembuhan luka. Pengurangan reaksi inflamasi dalam tubuh dapat dilakukan dengan penghambatan enzim siklooksigenase-2. (Shaikh-Kader A, 2021)

Kerusakan sel yang diakibatkan oleh stimulus seperti sitokin proinflamasi dalam proses penyembuhan luka akan menyebabkan terjadinya pelepasan fosfolipid oleh membran sel, kemudian terjadi hidrolisis fosfolipid penyusun membran lapis rangkap oleh enzim fosfolipase A2 yang menghasilkan asam arakidonat, setelah terbentuknya asam arakidonat, maka akan terjadi aktivasi enzim siklooksigenase-2. Siklooksigenase-2 merupakan bagian dari enzim siklooksigenase yang berperan dalam proses inflamasi. (Diaseptana S, 2017; Meilawaty Z, 2013)

Siklooksigenase-2 merupakan bagian dari enzim siklooksigenase yang berperan dalam proses inflamasi. Siklooksigenase-2 terdiri dari dua domain protein, yaitu domain protein A dan domain protein B. Siklooksigenase-2 bertanggung jawab pada mediator inflamasi. Siklooksigenase-2 terekspresi karena adanya rangsangan berupa sitokin sebagai respon terhadap agen proinflamasi.

Aktivasi siklooksigenase-2 akan menstimulus prostaglandin G2 menjadi prostaglandin H2 yang kemudian di metabolisir menjadi PGE2 dan PGI2. Peningkatan produksi prostaglandin tersebut dapat meningkatkan respon inflamasi berupa vasodilatasi pembuluh darah yang berakibat pada peningkatan infiltrasi sel inflamasi, edema demam dan nyeri. Respon inflamasi tersebut harus dikendalikan karena apabila terjadi dalam waktu yang lama akan menyebabkan kerusakan jaringan yang semakin parah. (Ifora,2021; Soekaryo,2016; Razzaghi,2018; Kadar-T,2020; Kusumastuti,2014)

Teripang emas atau *stichopus hermanii* merupakan salah satu biota laut Indonesia yang tersebar hampir di seluruh perairan Indonesia dan memiliki manfaat yang sangat besar. Jumlah spesies teripang yang ada saat ini adalah sekitar 125 spesies. Perairan Indonesia memiliki 53 jenis teripang yang meliputi genus *Holothuria*, *Actinopyga*, *Bohadschia*, *Labiodemas*, *T helonata* dan *Stichopus* (Sukmiwati et al., 2012)

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) telah terbukti dapat dijadikan obat tradisional karena memiliki efek antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan yang tinggi. Teripang emas mempunyai kandungan bahan aktif dan sifat terapeutik yang potensial seperti triterpene glikosida, karotenoid, peptide bioaktif, asam lemak, kolagen, gelatin, kondroitin sulfat, vitamin, mineral, asam amino, protein, asam lemak esensial, asam doco sahexanoat, antiseptik alamiah, faktor pertumbuhan sel, chondroitin, glukosaminoglycan (GAGs), glukosamin, glikosida keratin, lektin, mineral, mukopolisakarida, omega 3, 6, dan kolagen. Bahan aktif tersebut sangat potensial digunakan untuk konsumsi nutrisi atau sebagai obat. Teripang juga mengandung berbagai komponen bioaktif yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Kandungan protein pada teripang kering adalah 82 g per 100 g, dan sekitar 80% berupa kolagen. Kolagen berfungsi sebagai pengikat jaringan dalam pertumbuhan tulang dan kulit. (Safithri M, 2018; Rasyid,2012 )

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) diantaranya adalah Glycosaminoglycans (GAGs) yaitu kondroitin sulfat, dermatan sulfat, heparin, heparan sulfat, dan dermatan sulfat. Kandungan kolagen yang dimilikinya mampu membantu dalam proses penyembuhan luka. Tidak hanya itu, kandungan yang terdapat pada teripang emas dapat meningkatkan pertumbuhan Fibroblast growth factor yang berperan dalam peningkatan aktivitas fibroblas. Teripang emas memiliki potensi dalam membantu peningkatan kolesterolemia dan



jumlah fibroblas yang dapat berperan dalam remodeling atau penyembuhan jaringan dikarenakan semakin meningkatnya serat kolagen dan sel fibroblast maka akan semakin cepat penyembuhan luka. (Sari R, 2014)

Istilah *in silico* digunakan untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer. Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target serta memerlukan senyawa pembanding. Salah satu proses *in silico* adalah *molecular docking* yang merupakan kunci dalam biologi molekular dan metode desain obat yang menggunakan alat bantu numerik. *Docking* dapat digunakan untuk melakukan skrining virtual pada database senyawa yang besar, peringkat hasil dan membuktikan hipotesis struktural bagaimana ligan menghambat target, yang sangat penting dalam optimasi utama. Metode ini memiliki keunggulan, diantaranya dapat mengurangi penggunaan alat dan bahan yang berlebihan serta dapat menghemat dalam pembiayaan percobaan. (Aziz et al., 2016; Setiawan & Istyastono, 2015)

Perangkat lunak PyRx mengandung empat metode docking yang sampai sekarang masih digunakan. PyRx dapat mengelola pekerjaan secara mandiri, menggunakan work station tunggal atau kluster. PyRx dapat dijalankan pada Windows, Mac OS X, atau komputer Unix/Linux. PyRx dapat digunakan secara gratis, mudah dan terbuka untuk umum, yang didistribusikan di bawah lisensi Simplified BSD (Jacob et al., 2012)

Berdasarkan uraian di atas, dapat dilakukan Studi *in silico* dengan teknik *molecular docking* untuk mengetahui potensi ekstrak teripang emas (*Sthicopus hermanii*) sebagai analgesik didasarkan interaksi Siklooksigenase. Penggunaan cara ini dilakukan untuk mengetahui ikatan senyawa uji dan interaksi yang dapat terbentuk. Melalui studi ini juga dapat diprediksi orientasi dan afinitas ikatan dari senyawa aktif dari ekstrak teripang emas (*Sthicopus hermanii*).

## 1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penulisan penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana interaksi antar residu asam amino pada siklooksigenase yang berinteraksi dengan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*?
2. Bagaimana hasil nilai *binding affinity* asam amino pada siklooksigenase dengan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*?
3. Bagaimana jenis interaksi yang terjadi pada ikatan siklooksigenase dan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*?

## 1.3 Tujuan dan Manfaat

### 1.3.1 Tujuan Penulisan

1. Menganalisis interaksi antar residu asam amino pada siklooksigenase yang berinteraksi dengan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*.
2. Menganalisis nilai *binding affinity* asam amino pada siklooksigenase dengan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*.
3. Menganalisis jenis interaksi yang terjadi pada ikatan siklooksigenase dan senyawa aktif *Sthicopus hermanii*.

### 1.3.2 Manfaat Penulisan

1. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis pada penelitian ini diharapkan sebagai referensi dalam melakukan penelitian selanjutnya dan untuk kemajuan pengetahuan di bidang kedokteran gigi tentang pemanfaatan ekstrak *Sthicopus hermanii* sebagai bahan untuk analgesik.

2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis pada penelitian ini diharapkan ekstrak *Sthicopus hermanii* sebagai bahan terapi untuk rasa nyeri.

Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan berguna untuk menambah wawasan dan pengetahuan masyarakat Sulawesi Selatan tentang manfaat Ekstrak *Sthicopus hermanii* guna untuk bahan terapi terhadap penyembuhan rasa nyeri.





## BAB II METODE PENELITIAN

### 2.1 Tempat dan Waktu

#### 2.1.1 Tempat

Tempat pelaksanaan penelitian ini adalah Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas, Uji In Silico dilakukan di Ruang Kuliah S2 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

#### 2.1.2 Waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan September 2024.

### 2.2 Bahan dan Alat

Pada penelitian ini, untuk melancarkan dan memudahkan penulis dalam melakukan penelitian, maka diperlukan bahan dan alat untuk mendukung penelitian ini, yaitu

#### 2.2.1 Bahan Penelitian

Bahan pembuatan ekstrak berupa 2000gr *Stichopus hermanii*. Pelarut berupa etanol dan di dapatkan ekstrak kental kurang lebih 500gr, Penelitian ini menggunakan struktur 3 dimensi enzim siklooksigenase-2 yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dengan PDB ID 5IKR. Struktur tiga dimensi senyawa aktif Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) masing-masing diambil dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan Diklofenak sebagai ligan perbandingan.

#### 2.2.2 Alat penelitian

a. Perangkat Keras

Alat untuk melakukan uji, Laptop Lenovo dengan spesifikasi RAM (*Random Access Memory*) 4GB, 1,6 GHz Dual-Core Intel Core i3 Processor. Menggunakan sistem operasi Microsoft Windows 10 dan laptop terhubung dengan internet.

b. Perangkat Lunak

- 1) Website *Protein Data Bank* (PDB) ID (<https://www.rcsb.org>) untuk mengunduh data Siklooksigenase (COX).
- 2) Website Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mengunduh senyawa aktif ekstrak teripang emas.
- 3) Aplikasi PyRx meliputi *AutoDock Vina* untuk melakukan validasi dan melakukan *docking*.
- 4) Aplikasi *Biovia Discovery Studio* untuk menghilangkan ligan dan pengotor lainnya yang telah di *docking*.
- 5) Website pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) untuk memprediksi sifat farmakokinetik dari senyawa aktif ekstrak teripang emas dan senyawa ligan perbandingan.

### 2.3 Metode Penelitian

Dalam penelitian ini, digunakan penelitian berjenis komputasi dengan metode *in silico*. Penelitian ini menggunakan cara analisis molecular *docking* dari protein hasil *X-Ray diffraction* dari web *Protein Data Bank* (PDB) ID. Interaksi senyawa aktif kandungan ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan Siklooksigenase-2 dianalisis menggunakan aplikasi PyRx ver.0.8. Interaksi antara kandungan senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan enzim yang ditargetkan divisualisasikan menggunakan aplikasi *software Biovia v21.1.0.20298*.



#### variabel Bebas

variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi atau memberikan dampak terhadap variabel terikat. Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus Hermani*) yang digunakan antara lain : *2R,3R,4aR,5S,8aS*)-2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-1(2H)-one, *Phen-1,4-diol*, *2,3- dimethyl-5-trifluoromethyl-*,

*Oleic Acid, Squalene, Bicyclo[4.1.0]heptane, 3-methyl-7-pentyl*

### 2.3.2 Variabel Terikat

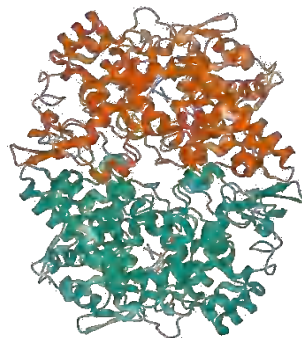
Variabel terikat dalam penelitian ini adalah nilai RSMD, interaksi residu dan *binding affinity* antara senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermani*) terhadap Siklooksigenase-2

## 2.4 Parameter Pengamatan

### 2.4.1 Siklooksigenase-2

Penelitian ini menggunakan struktur 3 dimensi enzim siklooksigenase-2 yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dengan PDB ID 5IKR. Struktur tiga dimensi senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) masing-masing diambil dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) Kristalografi X-Ray protein enzim siklooksigenase-2 yang digunakan padapenelitian ini berupa:

Gambar 3.1 Struktur 3D enzim siklooksigenase-2



Tabel 3.2 Keterangan struktur siklooksigenase-2

Keterangan	
Nama	Siklooksigenase-2
Waktu Rilis	2016-05-25
PDB ID	5IKR
Klasifikasi	Oxidoreductase
Organisme	Homo Sapiens
Metode	X-RAY DIFFRACTION
Resolusi	2.2 Å
Ligan	BOG, COH, ID8, NAG, NH4

### 2.4.2 Preparasi Makromolekul

- Makromolekul di unduh melalui web [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). Pada penelitian ini menggunakan protein Siklooksigenase-2 dengan PDB ID 5IKR dengan Resolusi 2.60A menggunakan format .pdb.
- Setelah menemukan protein yang akan digunakan, bersihkan protein Siklooksigenase-2 yang telah di unduh tadi dari molekul air dan ligan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio*.
- File protein yang telah dibersihkan di simpan menggunakan format .pdb.

### 2.4.3 Preparasi Ligan

- Pada penelitian ini ligan yang digunakan adalah senyawa aktif ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*). Ligan di unduh melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> sesuai dengan senyawa yang akan di *docking* menggunakan format .sdf. Sebelum di *docking*, ligan yang telah di unduh tadi *diminimize* menggunakan aplikasi *Rx*. File ligan yang telah di *minimize* tadi di simpan menggunakan format .pdb.



## 2.5 Metode Molecular Docking antara senyawa aktif dengan Siklooksigenase

Analisis *molecular docking* dilakukan menggunakan program Autodock Vina (Vina, *The Scripps Institute*). *Autodocks Tools* digunakan untuk preparasi protein seperti pengaturan jumlah muatan elektron dan penyusunan senyawa hidrogen polar. Ligan dipreparasi memiliki sudut fleksibel. Lalu protein dan ligan disimpan dalam format pdbqt, yaitu suatu format dengan ekstensi spesifik yang menyimpan koordinat atom, muatan parsial dan tipe atom yang dikenali secara spesifik oleh program *molecular docking* Autodock Vina. Penentuan *molecular docking* spesifik antara pfLDH dan senyawa aktif menghasilkan energi ikatan yang melibatkan total energi intermolekul (kkal/mol) meliputi energi ikatan hidrogen, energi Van der Waals, energi disolvasi dan energi elektrostatik. (Novian et al., 2019)

## 2.6 Docking dan validasi Docking

- a. Makromolekul yang telah dibersihkan dan Ligan di *docking* menggunakan *autodock* yang ada pada aplikasi PyRx.
- b. Setelah hasil *docking* muncul, simpan file menggunakan format .pdb.
- c. Validasi *docking* dilakukan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio*.
- d. Input file ligan yang sudah di *docking* tadi dan di lihat apakah ikatannya cocok.

## 2.7 Visualisasi Hasil Docking

- a. Visualisasi dilakukan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio*.
- b. Kemudian dilihat hasil 2D dari jenis ikatan antara ligan dan Reseptor.
- c. Menganalisis jenis interaksi, jarak ikatan dan jenis residu reseptor asam amino antara senyawa aktif ekstrak teripang emas dengan COX menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio*

