

**ANALISIS DOCKING MOLEKULAR DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA KULIT JERUK MANIS
(*Citrus sinensis* L.) DAN BAKUNG PUTIH (*Crinum asiaticum* L.) SEBAGAI
ANTIANKER PROSTAT**



Oleh :

**Siti Rahmah
22164885A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

**ANALISIS DOCKING MOLEKULAR DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA KULIT JERUK MANIS
(*Citrus sinensis* L.) DAN BAKUNG PUTIH (*Crinum asiaticum* L.) SEBAGAI
ANTIANKER PROSTAT**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Siti Rahmah
22164885A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**ANALISIS DOCKING MOLEKULAR DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA KULIT JERUK MANIS
(*Citrus sinensis* L.) DAN BAKUNG PUTIH (*Crinum asiaticum* L.) SEBAGAI
ANTIANKER PROSTAT**

Oleh:
Siti Rahmah
22164885A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 1 Juli 2020

Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. apt. R. A. Octari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama,

Dr. apt. Rina Herowati, S.Si, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si, M.Si.

Penguji :

1. Dr. apt. Iswandi, S.Si, M.Farm.
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani M.Sc.
3. Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si, M.Si.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun secara hukum.

Surakarta, Juli 2020



Siti Rahmah

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarokatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan karunia dan rahmat-Nya sehingga penulisan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik. Penulisan skripsi ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, selama masa perkuliahan hingga masa penyusunan skripsi ini, tidak sedikit hambatan dan kesulitan yang penulis hadapi. Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini bukanlah keberhasilan individu. Berdasarkan hal tersebut, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Prof. Dr. apt. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
2. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah berkenan memberikan petunjuk, ilmu, saran, pengalaman, dukungan, serta bimbingan selama proses penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberi masukan dan semangat selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm. selaku dosen penguji I.
5. Ibu Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M. Sc. selaku dosen penguji II.
6. Ibu Desi Purwaningsh, S. Pd., M.Si. selaku dosen penguji III.
7. Seluruh staf pengajar dan karyawan yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh Pendidikan di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

8. Kedua orang tuaku tercinta atas segala kasih sayang, dorongan materi, moril, spiritual serta doa yang mengiringi penulis tanpa henti sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi.
9. Adik-adikku (Rukmana, Nega, Baroq dan Zayn) tercinta atas segala doa, kasih sayang, *positive vibes* sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan tenang.
10. Juju, Vera, Widia yang telah bersedia menjadi mentor yang sabar dan sumber penyemangat.
11. Rekan seper-docking-an Alfian Bagas dan Jeje atas bantuan dan kerjasamanya.
12. Deidara's room (Ria dan Ninda) atas doa, tangis, tawa, dan *tweet* recehnya.
13. Seluruh anggota G Squad yang selalu hadir dengan *dark jokes* mereka, terimakasih.
14. Rekan-rekan seperjuangan mahasiswa Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi angkatan tahun 2016.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta, Juli 2019



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Kanker.....	6
1. Kanker	6
2. Kanker Prostat	6
3. Terapi Kanker Prostat.....	7
4. Target Molekuler.....	8
B. Jeruk Manis	11
1. Taksonomi Jeruk Manis (<i>Citrus sinensis L.</i>) (USDA 2019)	11
2. Morfologi	12
3. Aktivitas Antikanker Senyawa Kimia dalam Kulit Jeruk Manis.....	12

C. Bakung Putih.....	14
1. Taksonomi Bakung Putih (<i>Crinum asiaticum</i> L.) (Plantamor 2019)	14
2. Morfologi	14
3. Aktivitas Antikanker Bakung Putih	15
D. Penggunaan Komputer di Bidang Penemuan Obat.....	16
1. <i>Computer Aided Drug Design</i>	16
2. <i>Docking</i> Molekuler.....	17
3. Prediksi Parameter Farmakokinetika	17
E. Interaksi Ikatan.....	18
1. Ikatan Ion.....	18
2. Ikatan Hidrogen.....	18
3. Ikatan <i>Van Der Waals</i>	18
4. Ikatan Dipol-dipol	19
5. Ikatan Kovalen	19
F. Bank Data.....	19
1. <i>Protein Data Bank</i>	19
2. PubChem	20
G. Perangkat Lunak	20
1. MarvinSketch	20
2. VegaZZ.....	20
3. <i>Autodock Vina</i>	21
4. PyRx 21	21
5. PyMOL.....	21
6. <i>Discovery Studio Visualizer</i>	21
7. <i>Autodock Tools</i>	22
8. SwissADME.....	22
H. Landasan Teori.....	24
I. Hipotesis	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27

A. Populasi dan Sampel	27
B. Variabel Penelitian.....	27
1. Identifikasi variabel utama	27
2. Klasifikasi variabel bebas.....	27
3. Definisi operasional variabel utama	28
C. Alat dan Bahan.....	28
1. Alat.....	28
2. Bahan.....	29
D. Cara Kerja	29
1. Penyiapan Struktur Ligan Uji.....	29
2. Penyiapan Struktur Makromolekul.	29
3. Validasi Metode Docking.....	30
4. Proses <i>Docking</i> Molekuler	30
5. Prediksi Profil Farmakokinetik	31
E. Analisa Hasil <i>Docking</i> Molekuler.....	31
1. Validasi.....	31
2. Energi Ikatan	31
3. Data Interaksi	31
F. Skema Penelitian.....	32
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
A. Penyiapan Struktur Ligan Uji	33
B. Penyiapan Struktur Makromolekul	33
C. Validasi Metode <i>Docking</i>	34
D. Hasil <i>Docking</i> Molekuler	36
E. Interaksi Ligan Uji dan Target Makromolekuler	39
1. Model Interaksi pada AR	39
2. Model Interaksi pada CYP17A1	47
F. Prediksi Profil Farmakokinetik	54
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
A. Kesimpulan	62

B. Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme androgen dan reseptor androgen dalam sel prostat (AACR).....	8
Gambar 2. Bicalutamide.....	9
Gambar 3. Pola interaksi Bicalutamide dan Reseptor Androgen.....	9
Gambar 4. Biosintesis hormon androgen (Friedlander <i>et al.</i> 2012).....	10
Gambar 5. Abiraterone.....	11
Gambar 6. Pola interaksi Abiraterone dan CYP17A1.	11
Gambar 7. Buah Jeruk Manis (Igbotanical 2019).	12
Gambar 8. Bakung Putih (Igbotanical 2019).	15
Gambar 9. <i>Bioavailability Radar</i> dalam SwissADME.	22
Gambar 10. Metode <i>Boiled-Egg</i> dalam SwissADME.....	23
Gambar 11. Skema Jalannya Penelitian.	32
Gambar 12. Hasil <i>overlay</i> (a) AR dan (b) CYP17A1 validasi metode <i>docking</i> dengan PyMOL.	35
Gambar 13. Interaksi ligan asli (a) kristalografi dan (b) hasil <i>redocked</i> dengan AR.	40
Gambar 14. Interaksi bicalutamide dengan AR.	41
Gambar 15.1. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) Citracridone III terhadap AR.	43
Gambar 15.2. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) 5-hydronoracronycine terhadap AR.	43
Gambar 15.3. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) Limocitrine terhadap AR.	43
Gambar 16.1. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) Hippacine terhadap AR.	46
Gambar 16.2. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) Hippadine terhadap AR.	46
Gambar 16.3. Interaksi (a) Bicalutamide dibandingkan (b) Lycorine terhadap AR.	46

Gambar 17. Interaksi ligan asli (a) kristalografi dan (b) hasil <i>redocked</i> dengan CYP17A1.	48
Gambar 18.1. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) 5-Hydronoracronycine terhadap CYP17A1.	50
Gambar 18.2. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) Citracridone terhadap CYP17A1.	50
Gambar 18.3. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) Hesperetin terhadap CYP17A1.	50
Gambar 19.1. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) Hippacine terhadap CYP17A1.	52
Gambar 19.2. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) Hippadine terhadap CYP17A1.	52
Gambar 19.3. Interaksi (a) ligan asli dibandingkan (b) Lycorine terhadap CYP17A1.	53
Gambar 20. Hasil prediksi metode BOILED-Egg.	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Senyawa kimia dalam kulit jeruk manis dengan aktivitas sitotoksik.....	12
Tabel 2. Senyawa kimia dalam bakung putih dengan aktivitas sitotoksik.....	15
Tabel 3. Informasi makromolekul dan ligan kristalografi.	33
Tabel 4. Pengaturan gridbox dan nilai RMSD dari target makromolekul.	35
Tabel 5. Hasil terbaik <i>docking</i> molekuler.	36
Tabel 6. Interaksi terbaik hasil <i>docking</i> molekuler <i>Citrus sinensis</i> L. terhadap AR.	42
Tabel 7. Interaksi terbaik hasil <i>docking</i> molekuler <i>Crinum asiaticum</i> L. terhadap AR.	44
Tabel 8. Interaksi terbaik hasil <i>docking</i> molekuler <i>Citrus sinensis</i> L. terhadap CYP17A1.	49
Tabel 9. Interaksi terbaik hasil <i>docking</i> molekuler <i>Crinum asiaticum</i> L. terhadap CYP17A1.	51
Tabel 10. <i>Lipinski rules</i> terhadap ligan uji.....	54
Tabel 11. Nilai parameter farmakokinetika ligan uji terbaik.	56
Tabel 12. Ligan uji dengan nilai parameter terbaik.	61

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Struktur 3D makromolekul.....	74
Lampiran 2. <i>Overlay</i> hasil validasi metode <i>docking</i> dengan PyMol.	75
Lampiran 3. Hasil <i>docking</i> nilai energi ikatan pada target AR.	76
Lampiran 4. Hasil <i>docking</i> nilai energi ikatan pada target CYP17A1.....	77
Lampiran 5. Aturan <i>Lipinski</i> ligan uji.	78
Lampiran 6. Profil farmakokinetik <i>SWISSAdme</i> Ligan uji	80

INTISARI

RAHMAH S., 2020, ANALISIS DOCKING MOLEKULAR KANDUNGAN KIMIA KULIT JERUK MANIS (*Citrus sinensis* L.) DAN BAKUNG PUTIH (*Crinum asiaticum* L.) SEBAGAI ANTIKANKER PROSTAT. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI. UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Salah satu upaya pengobatan kanker prostat adalah menghambat biosintesis androgen yang melibatkan enzim Cytochrome P450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17A1) dan menghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen (AR). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa kandungan kimia kulit jeruk manis (*Citrus sinensis* L.) dan bakung putih (*Crinum asiaticum* L.) memiliki aktifitas sitotoksik terhadap sel kanker prostat namun mekanisme dan makromolekul target yang dipengaruhi belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi interaksi kandungan kimia kulit jeruk manis dan bakung putih terhadap protein target AR dan CYP17A1 menggunakan molecular docking.

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah preparasi ligan uji menggunakan aplikasi MarvinSketch dan VegaZZ, preparasi protein target menggunakan aplikasi AutoDockTools, validasi metode docking molekuler dan docking ligan uji pada protein target menggunakan aplikasi PyRx-Python 0.8-AutoDock Vina, visualisasi hasil docking menggunakan PyMol dan Discovery Studio Visualizer, serta diprediksi ADMET menggunakan SwissADME.

Diperoleh hasil docking berupa energi ikatan (ΔG_{bind}) terbaik pada AR yaitu Hippadine (-9,8 kkal/mol) dalam bakung putih dan Citracridone III (-9,7 kkal/mol) dalam kulit jeruk manis, sedangkan pada CYP17A1 yaitu 5-Hydroxynoracronycine (-10,16 kkal/mol) dalam kulit jeruk manis dan Hippadine (-9,96 kkal/mol) dalam bakung putih. Pada bicalutamide dan ligan uji Hippadine memiliki ikatan hidrogen terhadap AR yang sama yaitu residu Gln 711 dan Thr877 sehingga diprediksi mempunyai kemampuan yang sama sebagai penghambat AR. Pada ligan uji Citracridone III memiliki ikatan hidrogen terhadap CYP17A1 seperti ligan asli yaitu residu Asn202 sehingga diprediksi mempunyai kemampuan yang sama sebagai penghambat CYP17A1. Prediksi ADME menunjukkan bahwa citracridone III dan limocitrine memiliki profil farmakokinetik sangat baik.

Kata kunci : jeruk, bakung putih, antikanker prostat, *docking*, CYP17A1, reseptor androgen

ABSTRACT

RAHMAH S., 2020, MOLECULAR DOCKING AND PREDICTION ANALYSIS OF PHARMACOKINETIC PROFILES OF ORGANICS COMPOUND SWEET ORANGE PEEL (*Citrus sinensis* L.) AND GIANT LILY (*Crinum asiaticum* L.) AS A PROSTATIC ANTICANCER. ESSAY. FACULTY OF PHARMACY. SETIA BUDI UNIVERSITY. SURAKARTA.

One of the prostate cancer treatment therapies are to inhibit androgen biosynthesis involving the enzyme Cytochrome P450 17 α -hydroxylase / 17.20-lyase (CYP17A1) and inhibit androgen activity in androgen receptors (AR). Previous studies have reported that organics compound of sweet orange peel (*Citrus sinensis* L.) and giant lily (*Crinum asiaticum* L.) has cytotoxic activity against prostate cancer cells but its pharmacological mechanism and target macromolecules that affected are unclear. This study aims to predict the interaction of the organics compound of sweet orange peel and giant lily against target proteins AR and CYP17A1 using molecular docking.

Stages of research carried out were test ligands preparation using MarvinSketch and VegaZZ applications, target proteins preparation using the AutoDockTools application, validation of molecular docking methods and docking test ligands on target proteins using PyRx-Python 0.8-AutoDock Vina, visualization of docking results using PyMol and Discovery Studio Visualizer, as well as predicted ADMET using SwissADME.

Docking results obtained in the form of the best bonding energy (ΔG_{bind}) on AR are Hippadine (-9.8 kcal / mol) in giant lily and Citracridone III (-9.7 kcal / mol) in sweet orange peel, while on CYP17A1 is 5 -Hydroxynoracronycine (-10,16 kcal / mol) in sweet orange peel and Hippadine (-9.96 kcal / mol) in giant lily. In bicalutamide and hippadine have same hydrogen bond to AR protein, residue Gln711 and Thr877, so it is predicted have same ability as AR inhibitor. Citracridone III has same hydrogen bond to CYP17A1 protein as the native ligand that is Asn202 residue so it is predicted have same ability as CYP17A1 inhibitor. ADME predictions indicate that citracridone III and limocitrine have an excellent pharmacokinetic profile.

Keywords: Sweet orange; giant lily; prostate cancer; docking

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis yang lain (Liu *et al.* 2008). Kanker yang berkembang di prostat dalam sistem reproduksi laki-laki merupakan kanker prostat, hal ini terjadi ketika sel prostat mengalami mutasi dan mulai berkembang di luar kendali (Aggarwal 2008). Penyakit ini hanya terdapat pada pria karena pada wanita tidak memiliki kelenjar prostat (Xu *et al.* 2012). Berdasarkan Globocan (2018), kasus baru kanker prostat pada laki-laki di dunia mencapai 1.276.106 jiwa dan terdapat 358.989 kematian pada tahun 2018. Diperkirakan pada tahun 2030, angka kejadian dan mortalitas kanker prostat meningkat sampai 1.700.000 kasus baru dan 499.000 pria meninggal sebagai hasil pertumbuhan populasi global.

Pengobatan kanker prostat secara umum dilakukan dengan cara operasi, radioterapi dan kemoterapi (Pchejetski *et al.* 2010). Namun pengobatan tersebut memiliki resiko efek samping yang cukup tinggi bagi pasien sehingga perlunya suatu terobosan cara pengobatan kanker prostat dengan efektifitas tinggi dan efek samping yang minimal. Salah satu upaya pengobatan kanker prostat adalah dengan menghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen. Reseptor androgen memiliki peran pada regulasi proliferasi sel kanker prostat (Lavery and Bevan 2011). Efek proliferasi ini dapat dihambat dengan pemblokiran reseptor tersebut oleh senyawa yang mampu berkompetisi dengan hormon androgen (Nakamura *et al.* 2002).

Selain penghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen, menghambat biosintesis androgen juga berperan penting dalam perkembangan kanker prostat (Green *et al.* 2012). Biosintesis hormon androgen dipengaruhi oleh sejumlah enzim steroidogenik, salah satunya yaitu, *Cytochrome P450 17 α -hydroxylase* /17,20-

lyase (CYP17A1) (Friedlander *et al.* 2012). Menurut Ammannagari and George (2015), bahwa target terapi kanker prostat melalui penghambatan CYP17A1 secara tidak langsung dapat menurunkan produksi androgen adrenal melalui penghambatan jalur *signaling* reseptor androgen. Abiraterone merupakan penghambat enzim CYP17A1 yang sangat selektif, namun terdapat beberapa efek samping obat yang merugikan antara lain gangguan seksualitas dan hipertensi yang membatasi penggunaannya (Trost *et al.* 2013). Selain itu, resiko interaksi dengan obat lain dan beberapa kontraindikasi, sehingga dibutuhkan pengembangan obat yang lebih kuat dengan efek samping yang minimal.

Oleh sebab itu, penelitian terkait tumbuhan mendapat lebih banyak perhatian sebagai kandidat potensial obat antikanker karena dinilai akan menciptakan obat antikanker dengan efek samping minimal, memiliki target yang spesifik dan keberadaannya melimpah di alam. Salah satunya adalah jeruk manis dan bakung putih.

Jeruk manis merupakan salah satu buah yang paling banyak dibudidayakan di Indonesia, produksi jeruk pada tahun 2018 diperkirakan mencapai lebih dari 2,4 juta ton. Tingginya produksi jeruk manis (*Citrus sinensis* L.) di Indonesia mengakibatkan semakin tinggi pula limbah kulit jeruk yang ada.

Limbah kulit jeruk di Indonesia diperkirakan mencapai 500.000 ton per tahun. Padahal limbah kulit jeruk ini dapat diolah untuk menghasilkan produk bernilai tinggi untuk keperluan kesehatan dan lainnya. Kulit jeruk manis (*Citrus sinensis* L.) diketahui mengandung senyawa-senyawa dengan aktivitas antikanker yang potensial untuk dikembangkan menjadi obat. Ekstrak kulit jeruk diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap *cell line* kanker prostat (PC-3), kanker leukemia (HL-60), kanker paru-paru (A549), dan kanker hati (HCC dan SMMC-7721) dengan tingkat toksisitas rendah terhadap sel normal (L. Wang *et al.* 2014). Senyawa dalam kulit jeruk yang diketahui memiliki aktivitas sitotoksik yang potensial terhadap sel kanker prostat PC-3 antara lain naringetin, hesperidin, dan hesperetin dengan nilai IC_{50} masing-masing senyawa sebesar 150 μ M, 101 μ M dan 181 μ M (Segun *et al.* 2018).

Sejauh ini, bakung putih ditanam hanya sebagai tanaman hias dan tumbuh liar mulai di dataran rendah. Ada beberapa warna dari bunga bakung yaitu, kuning, merah, dan putih. Tumbuhan bakung putih memiliki efek farmakologi yang cukup potensial sebagai obat, dikarenakan memiliki senyawa metabolit sekunder diantaranya flavonoid, saponin dan alkaloid (Mazdwie, 2011). Penelitian terkait kandungan kimia telah banyak dilakukan salah satunya, oleh Jenny *et al.* (2011) yang menyebutkan bahwa ekstrak bakung putih memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker prostat PC-3, LNCaP dan sel BPH-1. Namun, mekanisme sitotoksik dan makromolekul target yang dipengaruhi senyawa belum diketahui dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Pengenalan makromolekul target dan mekanisme kerja dari suatu senyawa aktif dapat mempermudah optimasi aktivitas. Jika target kerja suatu senyawa dalam memberikan efek farmakologis telah diketahui, selanjutnya dapat dilakukan optimasi aktivitas obat yang terarah berdasarkan pola interaksi obat-target (Young *et al.* 2008). *Docking* molekular merupakan salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang dapat digunakan untuk memberikan gambaran bagaimana molekul senyawa berinteraksi dengan protein target dengan memprediksi konfirmasi dan ikatan energi bebasnya (Forli *et al.* 2016). *Docking* molekular memiliki fungsi *scoring* berdasarkan mekanika molekuler yang biasa meliputi tolakan, ikatan hidrogen, elektrostatika, *desolvation* dan entropi torsional. Metode ini memiliki keunggulan dari segi waktu yang lebih singkat dan biaya yang lebih murah dibandingkan melakukan uji secara *in vitro* (Cosconati *et al.* 2010).

Selain interaksi makromolekul dengan senyawa aktif, profil farmakokinetik obat juga berperan penting dalam tubuh. Biotransformasi metabolik dari senyawa kimia pada fase farmakokinetika dalam tubuh sangat mempengaruhi bioavailabilitas, aktivitas, dan profil toksisitas (Y. Wang *et al.* 2015). Sehingga perlu dilakukan prediksi profil farmakokinetik terhadap senyawa kandidat antikanker.

Pada penelitian ini, metode *docking* molekuler menggunakan *Autodock Vina* dan analisis interaksi antara senyawa dengan reseptor menggunakan

Discovery Studio Visualizer 2015. Kemudian setelah didapatkan hasil *docking*, dilihat profil farmakokinetika menggunakan SwissADME dengan metode *Boiling-Egg* dan *Bioavailability Radar*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka diambil suatu rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, bagaimana prediksi profil farmakokinetik senyawa-senyawa metabolit yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih?

Kedua, senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih apakah yang diprediksi mempunyai afinitas tertinggi terhadap reseptor androgen dan CYP17A1 kanker prostat?

Ketiga, bagaimana model interaksi senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih terhadap reseptor androgen dan CYP17A1 sebagai antikanker prostat melalui *docking* molekuler?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk :

Pertama, mengetahui prediksi profil farmakokinetik senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih.

Kedua, mengetahui senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih yang memiliki afinitas tertinggi terhadap reseptor androgen dan CYP17A1 sebagai antikanker prostat.

Ketiga, mengetahui interaksi antara senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih terhadap reseptor androgen dan CYP17A1 sebagai antikanker prostat.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa kimia yang terkandung dalam kulit jeruk manis dan bakung putih sebagai obat kanker prostat terhadap 2 protein target

berdasarkan pendekatan interaksi obat-target dan profil farmakokinetika senyawa kimia dalam kulit jeruk dan bakung putih. Bagi peneliti, ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait hasil yang didapat dalam analisis *docking* molekuler dan profil farmakokinetika.