

SKRIPSI

ARIQDHIA FAISAL RAFI

**PREDIKSI INTERAKSI SENYAWA METABOLIT
SEKUNDER KAWISTA (*Limonia acidissima* L)
TERHADAP CALCIUM CHANNEL SECARA *IN*
*SILICO***



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
2024**

Lembar Pengesahan

**PREDIKSI INTERAKSI SENYAWA METABOLIT
SEKUNDER KAWISTA (*Limonia acidissima* L) TERHADAP CALCIUM
CHANNEL SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Program Studi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang**

Oleh:

ARIQDHIA FAISAL RAFI

201810410311278

Disetujui Oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II

apt. Engrid Juni Astuti, S.Farm., M.Farm
NIDN: 0723068105

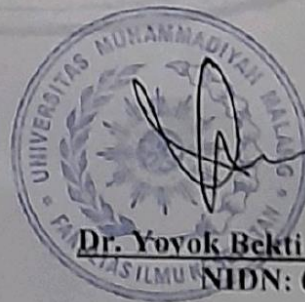
apt. M Artabah Muchlisin, S.Farm., M.Farm
NIDN: 0701128904

Mengetahui:

Ka. Prodi S1 Farmasi

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan

apt. Sendi Lia Yunita, S.Farm., M.Sc.
NIDN: 0714068702



Dr. Yoyok Bakti P., M.Kep., Sp.Kom
NIDN: 0714097502

Lembar Penguji

**PREDIKSI INTERAKSI SENYAWA METABOLIT
SEKUNDER KAWISTA (*Limonia acidissima* L) TERHADAP CALCIUM
CHANNEL SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Program Studi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang**

Oleh:

ARIQDHIA FAISAL RAFI

201810410311278

Disetujui Oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II

apt. Engrid Juni Astuti, S.Farm., M.Farm
NIDN: 0723068105

apt. M Artabah Muchlisin, S.Farm., M.Farm
NIDN: 0701128904

Penguji I

Penguji II

apt. Agustin Rafikayanti, S.Farm., M.Sc
NIDN: 0706089005

Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., M.P
NIDN: 0721018502

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Ariqdhia Faisal Rafi
NIM : 201810410311278
Fakultas / Jurusan : Ilmu Kesehatan / Farmasi
Judul Karya Tulis/Skripsi : Prediksi Interaksi Senyawa Metabolit Sekunder Kawsita
(*Limonia acidissima* L) Terhadap Calcium Channel Secara In Silico

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa, karya tulis tugas akhir ini benar-benar hasil karya sendiri.

Karya tulis tugas akhir ini bukan merupakan plagiarisme, pencurian hasil karya milik orang lain untuk kepentingan saya, karena hubungan material maupun non material, segala bentuk kutipan kami lakukan dengan cara yang sesuai dengan etika keilmuan yang berlaku.

Bila dikemudian hari ditemukan adanya unsur plagiarisme dan ada ketidaksesuaian isi dari karya tersebut, saya bersedia menerima sanksi dari tim Etik dan Institusi.

Pernyataan ini saya buat dengan kesadaran sendiri dan tidak ada tekanan atau paksaan dari pihak manapun.

Malang, 28 Juli 2024

Yang menyatakan



Ariqdhia Faisal Rafi
(201810410311278)

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, serta karunia-Nya. Shalawat serta salam tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW sebagai suri tauladan yang sempurna bagi kita semua, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Prediksi Interaksi Senyawa Metabolit Sekunder Kawista (*Limonia acidissima* L) terhadap Calcium Channel Secara In Silico”.

Skripsi ini dibuat untuk memenuhi tugas akhir perkuliahan dan sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Strata 1 di Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Selain itu, skripsi ini juga dibuat sebagai salah satu wujud implementasi dari ilmu yang didapatkan selama masa perkuliahan di Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.

Penulis menyadari bahwa skripsi masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis berharap dapat belajar lebih banyak lagi dalam mengimplementasikan ilmu yang didapatkan. Skripsi ini tentunya tidak lepas dari bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. Fauzan, M. Pd. selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan kesempatan untuk menuntut ilmu di Universitas Muhammadiyah Malang.
2. Bapak Dr. Yoyok Bakti Prasetyo, M. Kep., Sp.Kom selaku dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang atas ilmu dan bimbingannya selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
3. Ibu apt. Sendi Lia Yunita, S. Farm., M. Sc. Selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah sabar membimbing dan memberi dukungan moril selama menyelesaikan program pendidikan Sarjana Farmasi.
4. Ibu apt. Engrid Juni Astuti, S.Farm., M. Farm. Selaku dosen pembimbing I yang telah sabar dan penuh semangat dalam mendukung dan membimbing penulis menyelesaikan penelitian ini.

5. Bapak apt. M. Artabah Muchlisin, S.Farm., M. Farm. Selaku dosen pembimbing II yang telah sabar membimbing dan memberi dorongan moril dan telah meluangkan waktu dalam membimbing dan mengarahkan dengan penuh kesabaran dan kebaikan hati sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
6. Ibu apt. Agustin Rafikayanti, S.Farm.,M.Sc dan Bapak Ahmad Shobrun Jamil, S. Si., MP selaku dosen penguji yang telah berkenan memberikan masukan dan saran yang bermanfaat untuk kesempurnaan skripsi ini.
7. Ibu apt. Raditya Weka Nugraheni, S.Farm., M. Farm. Selaku Dosen Wali Farmasi kelas E angkatan 2018 yang telah sabar membimbing dan memberi dorongan moril selama menyelesaikan program pendidikan Sarjana Farmasi.
8. Keluarga, Kedua orang tua, Bapak Sampuri dan Ibu Ina Ariani yang selalu memberikan kepercayaan, dukungan, kasih sayang, bantuan moral, material, dan selalu memberikan doa terbaik sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dan menjadi Sarjana Farmasi.
9. Seluruh Dosen serta Staf Program Studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang yang telah mendidik dan mengajarkan saya ilmu yang berharga selama saya mengikuti program sarjana.
10. Biro Skripsi Universitas Muhammadiyah Malang yang sudah membantu dalam menyelesaikan persyaratan skripsi.
11. Para sahabat saya Gossa Ariantono Aji, Afif Khoiruddin, dan Hafid Ilmal Nafi yang telah memberi semangat, dukungan, kasih sayang, membantu penulis dikala sulit dan telah sabar mendengar segala keluh kesah penulis.
12. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu terimakasih atas bantuan dan motivasi yang telah diberikan.

Malang, 24 Mei 2024

Penulis

RINGKASAN

Tekanan darah tinggi dikenal sebagai “silent killer”. Hal tersebut dikarenakan orang dengan tekanan darah tinggi sering kali tidak menyadari masalah atau gejala apa pun selama bertahun-tahun. Hipertensi dapat disebabkan oleh faktor internal maupun eksternal. Hipertensi menjadi perhatian beberapa tahun terakhir dikarenakan cenderung mengalami peningkatan angka kejadiannya yang dikaitkan dengan perubahan pola hidup, pola makan dan keadaan lingkungan. Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa *L. acidissima* mampu menurunkan tekanan darah. Saat ini belum ada penelitian mengenai tumbuhan *L. acidissima* memiliki aktivitas sebagai antihipertensi *Calcium Channel Blocker*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil *bioavailabilitas*, afinitas, serta interaksi dari senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* sebagai bahan obat antihipertensi dengan menggunakan metode analisis *in silico*.

Pada penelitian ini digunakan berbagai sumber daya online dan perangkat lunak yang tersedia untuk menggali lebih dalam tentang senyawa metabolit sekunder yang ada dalam *L. acidissima*. *Webserver PubChem* dan *Knapsack* untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam *L. acidissima*, *webserver PubChem* digunakan untuk mencari kode SMILES senyawa, *webserver SwissADME* untuk mendapatkan data *bioavailabilitas* yang baik, GFN_xTB dan Avogadro memberikan peran penting dalam menentukan bentuk yang paling stabil dari senyawa-senyawa tersebut, *webserver PDB* digunakan untuk mencari struktur reseptor target. Perangkat lunak *PyRx* dan *Discovery Studio* digunakan untuk melakukan *docking*, dan *webserver proteins.plus* untuk visualisasi struktur senyawa uji.

Bedasarkan penelitian yang telah dilakukan, terdapat 31 senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* yang diperoleh dari *webserver PubChem and Knapsack*. Kemudian dilakukan unifikasi senyawa untuk mendapatkan kode SMILES. Terdapat 31 senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* setelah dilakukan unifikasi untuk mencari setruktur kimia yang dibutuhkan menggunakan *webserver PubChem*. Penggunaan *webserver SwissADME* dengan metode *Bolide-Egg* memberi hasil berupa prediksi *bioavailabilitas* dari setiap senyawa.

Kemudian terdapat 20 senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* yang memiliki tingkat *bioavailabilitas* yang baik. GFN-xTB dan Avogadro digunakan untuk mencari bentuk senyawa yang paling stabil. Dari hasil ini terdapat 20 senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* yang memadai dan akan digunakan untuk bahan preparasi. Senyawa yang diprediksi memiliki *bioavailabilitas* yang baik akan diuji aktivitas dan interaksinya terhadap reseptor dalam uji farmakodinamik.

Protein target yang digunakan berupa *Voltage-gated calcium channels* dengan kode (5KMD) yang diperoleh dari *webserver Protein Data Bank (PDB)*. Perangkat lunak *PyRx* yang akan digunakan dalam melakukan *docking* terhadap senyawa uji reseptor target. Dalam melakukan *docking* yang melibatkan semua senyawa uji dan senyawa pembanding dengan reseptor menggunakan software *PyRx* dengan metode Auto Dock dengan Parameter *Grid Box* koordinat koordinat $X = 39.551$, $Y = 37.333$, $Z = 14.719$ dan ukuran $X: 50$, $Y:50$, $Z:50$. Setelah titik koordinat sudah sesuai bisa dilakukan proses *docking*.

Hasil yang diperoleh berupa energi ikatan dan prediksi konstanta inhibisi (pKi). Diprediksi terdapat 18 senyawa uji yang memiliki ikatan konstanta inhibisi yang lebih rendah dari senyawa pembanding amlodipine. Setelah itu dilakukan visualisasi menggunakan *webserver proteins.plus* untuk melihat interaksi yang terjadi antara senyawa uji dengan reseptor target. Interaksi yang terjadi dapat dilihat berdasarkan jenis ikatan dan memiliki interaksi dengan asam amino yang terikat. Kemudian terdapat 14 senyawa uji yang memiliki interaksi dengan residu asam amino pada ikatan hidrogen yang sama dengan senyawa pembanding amlodipine, dimana amlodipine mempunyai mekanisme kerja sebagai penghambat kanal kalsium.

ABSTRACT
PREDICTION OF INTERACTIONS OF KAWISTA FRUIT
SECONDARY METABOLITE COMPOUNDS
(*Limonia acidissima* L) ON CALCIUM CHANNEL IN SILICO

Ariqdhia Faisal Rafi¹, Engrid Juni Astuti ¹, M. Artabah Muchlisin¹
Departement of Pharmacy, Faculty of Health Sciences
University of Muhammadiyah Malang
*E-mail : ariqdhiafrafi@webmail.umm.ac.id

Background: Hypertension is a chronic disease caused by excessive and uneven blood flow, which puts pressure on the walls of the arteries. In silico research is important to quickly find out through predictive methods compounds that have potential as antihypertensives in various types of plants, one of which is *L. acidissima*.

Objectives: This study was conducted to predict the bioavailability profile of secondary metabolite compounds in *L. acidissima*, as well as to predict their affinity and interaction with calcium channels using in silico analysis.

Methods: The methods used in this research are database PubChem and Knapsack's Phytochemical webserver to determine the secondary metabolite compounds contained in *L. acidissima*. SwissADME webserver to obtain bioavailability data, GFN.xTB for energy stability, PDB webserver used to search for target receptor structures, PyRx and Discovery Studio software used to conduct docking tests, and Proteins Plus webserver used for visualisation of test compounds.

Result and Conclusion: Of the 31 secondary metabolite compounds of *L. acidissima*, 20 compounds were found to have good bioavailability. There are 18 compounds that have a lower inhibition constant bond than the comparator (5KMD). There are 18 compounds that have the same hydrogen bond as the comparator (5KMD). It is concluded that *L. acidissima* has potential as an antihypertensive because it has a smaller energy and pKi than the comparator compound amlodipine, *L. acidissima* also has the same amino acid residue bond as the comparator compound, namely the hydrogen bond Tyr1195 (Tyrosine).

Keywords: : *L. acidissima*, Calcium Channel, Hipertensi, in silico

ABSTRAK
PREDIKSI INTERAKSI SENYAWA METABOLIT
SEKUNDER KAWISTA (*Limonia acidissima* L) TERHADAP CALCIUM
CHANNEL SECARA *IN SILICO*

Ariqdhia Faisal Rafi¹, Engrid Juni Astuti¹, M. Artabah Muchlisin¹
Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universtas Muhammadiyah
Malang

*E-mail : ariqdhiafrafi@webmail.umm.ac.id

Latar Belakang : Hipertensi adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh aliran darah yang berlebihan dan tidak merata sehingga menekan dinding arteri. Penelitian *in silico* penting dilakukan untuk mengetahui secara cepat melalui metode prediktif senyawa-senyawa yang potensial sebagai antihipertensi pada berbagai jenis tumbuhan, salah satunya adalah *L. acidissima*.

Tujuan : Penelitian ini dilakukan untuk memprediksi profil bioavailabilitas dari senyawa metabolit sekunder pada *L. acidissima*, serta memprediksi afinitas dan interaksinya terhadap kanal kalsium menggunakan analisis *in silico*.

Metode : Metode-metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah webserver PubChem dan Knapsack's Phytochemical sebagai database untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada *L. acidissima*, webserver SwissADME untuk mendapatkan data bioavailabilitas, GFN.xTB untuk stabilitas energi, webserver PDB digunakan untuk mencari struktur reseptor target, perangkat lunak PyRx dan Discovery Studio digunakan untuk melakukan uji docking, dan webserver Proteins Plus digunakan untuk visualisasi senyawa uji.

Hasil dan Kesimpulan : Dari 31 senyawa metabolit sekunder *L. acidissima*, ditemukan 20 senyawa yang di prediksi memiliki bioavaibilitas yang baik. Terdapat 18 senyawa yang memiliki ikatan konstanta inhibasi yang lebih rendah dari pembanding (5KMD). Terdapat 18 senyawa yang memiliki ikatan hidrogen sama dengan pembanding (5KMD). Disimpulkan bahwa *L. acidissima* memiliki potensi sebagai antihipertensi karena memiliki energi dan pKi yang lebih kecil dibanding dengan senyawa pembanding amlodipine, *L. acidissima* juga memiliki ikatan residu asam amino yang sama dengan senyawa pembanding yaitu pada ikatan hidrogen Tyr1195 (Tyrosine).

Kata Kunci : *L. acidissima*, Calcium Channel, Hipertensi, *in silico*

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Lembar Penguji	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tumbuhan Kawista (<i>Limonia acidissima</i> L.)	5
2.1.1 Klasifikasi <i>Limonia acidissima</i>	5
2.1.2 Nama lain Tumbuhan <i>Limonia acidissima</i>	6
2.1.3 Morfologi Tumbuhan	6
2.1.4 Senyawa Metabolit Sekunder	6
2.1.5 Manfaat <i>Limonia acidissima</i>	7
2.2 Hipertensi	8
2.2.1 Definisi Hipertensi	8
2.2.2 Etiologi	8
2.2.3 Epidemiologi	8
2.2.4 Patofisiologi	9
2.2.5 Klasifikasi	10
2.2.6 Penatalaksanaan Hipertensi	11
2.3 Farmakodinamika Obat	13
2.4 Farmakokinetika Obat	14
2.5 Mekanisme Kerja Obat	15
2.5.1 Ligan	15

2.5.2	Asam Amino	15
2.5.3	Jenis Ikatan Obat dan Reseptor	15
2.6	Reseptor.....	17
2.6.1	Definisi Reseptor.....	17
2.6.2	Penghambat Kanal Kalsium pada Hipertensi	18
2.7	Metode In Silico	19
2.7.1	Definisi Metode in Silico.....	19
2.7.2	Perangkat Lunak Dalam Uji In Silico	19
2.7.3	Database Yang Digunakan Pada Metode In Silico	21
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		22
3.1	Skema Kerangka Konseptual Penelitian.....	22
3.2	Deskripsi Bagian.....	23
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		26
4.1	Jenis Penelitian	26
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
4.3	Kriteria inklusi dan Eksklusi Penelitian.....	26
4.3.1	Kriteria Inklusi	26
4.3.2	Kriteria Eksklusi.....	26
4.4	Alat dan Bahan Penelitian	27
4.4.1	Bahan Penelitian.....	27
4.4.2	Protein Target.....	27
4.4.3	Alat Penelitian	27
4.5	Kerangka Operasional	28
4.6	Prosedur Penelitian.....	28
4.6.1	Pencarian Metabolit Sekunder	28
4.6.2	Prediksi Bioavailabilitas.....	29
4.6.3	Prediksi Interaksi.....	30
4.6.4	Docking Ligan Senyawa Pembanding dan Senyawa Uji	32
4.6.5	Analisa Hasil Docking	33
4.6.6	Visualisasi Hasil Docking	34
BAB 5 HASIL PENELITIAN		35
5.1	Senyawa Metabolit Sekunder <i>L. Acidissima</i>	35
5.2	Profil Farmakokinetika.....	36
5.2.1	Boiled-Egg	36
5.2.2	Bioavailabilitas.....	37
5.3	Docking	38

5.3.1 Hasil Docking	38
5.3.2 Interaksi Senyawa	40
5.3.3 Visualisasi	41
BAB 6 PEMBAHASAN	46
BAB 7 KESIMPULAN	50
7.1 Kesimpulan	50
7.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tumbuhan Kawista (<i>Limonia acidissima</i> L.).....	5
Gambar 5. 1 <i>Boiled-Egg</i>	36



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kategori Tekanan Darah	11
Tabel 3. 1 Skema Kerangka Konsep	22
Tabel 4. 1 Kerangka Operasional	28
Tabel 5. 1 Daftar Senyawa Metabolit Sekunder <i>L. Acidissima</i>	35
Tabel 5. 2 Hasil Prediksi bioavailibilitas Senyawa Metabolit Sekunder <i>L. Acidissima</i>	37
Tabel 5. 3 Hasil Docking Senyawa Pembanding dan Senyawa Metabolit	39
Tabel 5. 4 Senyawa Dengan Energi Ikatan dan memiliki Nilai PKi yang sama atau lebih kecil dibanding Kontrol Positif mempunyai potensi sebagai Antihipertensi	40
Tabel 5. 5 Ikatan yang dapat Terbentuk Antara Senyawa Pembanding dan Senyawa Metabolit Sekunder <i>L. acidissima</i>	40
Tabel 5. 6 Hasil Visualisasi 2D & 3D Senyawa Pembanding dan Senyawa Metabolit Sekunder <i>L. acidissima</i> Terhadap Reseptor Calcium Channel.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup.....	58
Lampiran 2 Surat Pernyataan Orisinalitas (Bebas Plagiasi).....	59
Lampiran 3 Hasil Deteksi Plagiasi.....	60
Lampiran 4 Daftar Senyawa Tumbuhan Kawista (<i>Limonia acidissima</i> L.).....	62
Lampiran 5 Struktur Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Kawista (<i>Limonia acidissima</i> L.).....	64



DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, M., & Lestari, Y. D. (2022). ASUHAN KEPERAWATAN DENGAN SIRKULASI: PENURUNAN CURAH JANTUNG PADA TN.R DENGAN INFARK MIOKARD AKUT DI RUANG TULIP RSUD KABUPATEN BEKASI. Universitas Medika Suherman.
- Apriasari, M. L., Maharani, K. :, Apriasari, L., Kedokteran, S., Fakultas, G., & Gigi, K. (2012). Oral lichenoid reaction pada pasien pengonsumsi obat hipertensi angiotensin receptor blocker. *Jurnal PDGI*, 61(3).
- Ames, M.K., Atkins, C.E. and Pitt, B., 2019. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), pp.363-382.
- Anitha, S., Umadevi, S., Savita, H., Geetha, D. and Srinivas, K., 2015. Therapeutic effect of wood apple on hypertension and diabetes. *Eco. Env. & Cons*, 21(2), pp.1101-1106.
- Attwood, M.M., Jonsson, J., Rask-Andersen, M. and Schiöth, H.B., 2020. Soluble ligands as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(10), pp.695-710.
- Basuki, S.A. and Melinda, N., 2017. Prediksi Mekanisme Kerja Obat Terhadap Reseptornya Secara in Silico (Studi pada Antibiotika Sefotaksim). *PROSIDING Rapat Kerja Fakultas Ilmu Kesehatan (Vol. 0, hal. 89–94)*. Malang: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
- Blumenthal, J.A., Sherwood, A., Smith, P.J., Mabe, S., Watkins, L., Lin, P.H., Craighead, L.W., Babyak, M., Tyson, C., Young, K. and Ashworth, M., 2015. Lifestyle modification for resistant hypertension: The TRIUMPH randomized clinical trial. *American heart journal*, 170(5), pp.986-994.
- Burley, S.K., Berman, H.M., Kleywegt, G.J., Markley, J.L., Nakamura, H. and Velankar, S., 2017. Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive. *Protein crystallography: methods and protocols*, pp.627-641.
- Cheng, G., Li, F., Peng, D., Huang, L., Hao, H., Liu, Z., Wang, Y. and Yuan, Z., 2014. Development of an enzyme-linked-receptor assay based on Syrian hamster β 2-adrenergic receptor for detection of β -agonists. *Analytical biochemistry*, 459, pp.18-23.

- Clement, L., 2022. Terapi Antiangina untuk Angina Pektoris Stabil. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(12), pp.702-707.
- Daryanti. (2007). Optimasi Kandungan Saponin Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Melalui Proses Ekstraksi Menggunakan Etanol. *Jurnal Farmasi*.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V., 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), p.42717.
- Dey, P., Kundu, A., Kumar, A., Gupta, M., Lee, B. M., Bhakta, T., Dash, S., & Kim, H. S. (2020). Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids). In *Recent Advances in Natural Products Analysis*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.00015-9>
- Dourakis, S.P., Geladari, E., Geladari, C. and Vallianou, N., 2021. Cirrhotic cardiomyopathy: the interplay between liver and cardiac muscle. How does the cardiovascular system react when the liver is diseased?. *Current Cardiology Reviews*, 17(1), pp.78-84.
- Ekins, S., Mestres, J. and Testa, B., 2007. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British journal of pharmacology*, 152(1), pp.9-20.
- Fadana, Y., Dinana, I. A., Srihardyastutie, A., Rollando, R., & Masruri, M. (2023). Screening Indonesian Pine (*Pinus merkusii* Jungh at de Vriese) Compound as an Antibacterial Agent: In Vitro and In Silico Study. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(3). <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i3.19>
- Fathurrahman, N. R., & Musfiroh, I. (2018). Artikel Tinjauan: Teknik Analisis Instrumentasi Senyawa Tanin. *Farmaka*, 4(2).
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P. S., & Becker, K. (2022). Reflections on “The biological action of saponins in animal systems: A review.” *British Journal of Nutrition*, 127(7). <https://doi.org/10.1017/S0007114521004852>
- Freihage, J. H., Nanjundappa, A., & Dieter, R. S. (2008). Secondary hypertension: Etiology and mechanism of disease. *Therapy*, 5(6). <https://doi.org/10.2217/14750708.5.6.787>

- Godfraind, T. (2017). Discovery and development of calcium channel blockers. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8, Issue MAY). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286>
- Gholam, G.M., 2022. Molecular docking of the bioactive compound *Ocimum sanctum* as an inhibitor of Sap 1 *Candida albicans*. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 3(1), pp.18-24.
- Handler, J., 2005. Dihydropyridine/nondihydropyridine calcium channel blocker combination therapy. *The Journal of Clinical Hypertension*, 7(1), p.50.
- Hanwell, M.D., Curtis, D.E., Lonie, D.C., Vandermeersch, T., Zurek, E. and Hutchison, G.R., 2012. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of cheminformatics*, 4, pp.1-17.
- Hasnita, M., Safrizal, S., & Ratna, R. (2022). Pengolahan Minuman Sari Buah Kawista (*Limonia acidissima* L) Sebagai Minuman Kesehatan. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pertanian*, 7(2). <https://doi.org/10.17969/jimfp.v7i2.19958>
- Hopkins, A.L., Keserü, G.M., Leeson, P.D., Rees, D.C. and Reynolds, C.H., 2014. The role of ligand efficiency metrics in drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 13(2), pp.105-121.
- Hussan, K.S., Thayyil, M.S., Rajan, V.K. and Muraleedharan, K., 2019. DFT studies on global parameters, antioxidant mechanism and molecular docking of amlodipine besylate. *Computational Biology and Chemistry*, 80, pp.46-53.
- Indonesia, P.D.H., 2019. Konsensus penatalaksanaan hipertensi 2019. *Indonesian Society Hipertensi Indonesia*, pp.1-90.
- Jain, R. K., & Singh, B. (1999). Fuelwood characteristics of selected indigenous tree species from central India. *Bioresource Technology*, 68(3). [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(98\)00173-4](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(98)00173-4)
- Jadhav U, Mohanan PP, Almeida AF, Abraham G, Yunus Khan M, Gaurav K, Mane A, Vikas S, Jain M, Meel B. Effectiveness and effect on renal parameters of amlodipine vs. other dihydropyridine calcium channel blockers in patients with essential hypertension: retrospective observational study based on real-world evidence from electronic medical records. *Cardiol Ther*, 2021; 10:465–80.
- Katz, A.M., 1985. Basic cellular mechanisms of action of the calcium-channel blockers. *The American Journal of Cardiology*, 55(3), pp.B2-B9.

- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)70151-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70151-3)
- Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A. and Wang, J., 2016. PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, 44(D1), pp.D1202-D1213.
- Knott, D., 2021. Garden Profile: The Royal Botanic Garden Edinburgh at 350. *Sibbaldia: the International Journal of Botanic Garden Horticulture*, (20), pp.5-22
- Kondapuram, S.K., Sarvagalla, S. and Coumar, M.S., 2021. Docking-based virtual screening using PyRx Tool: autophagy target Vps34 as a case study. In *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design* (pp. 463-477). Academic Press.
- Kuswardhani, R. T. (2006). The Management of Hypertention in Elderly. *Jurnal Penyakit Dalam*, 7(2).
- Lamani, S., Anu-Appaiah, K. A., Murthy, H. N., Dewir, Y. H., & Rikisahedew, J. (2022). Analysis of Free Sugars, Organic Acids, and Fatty Acids of Wood Apple (*Limonia acidissima* L.) Fruit Pulp. *Horticulturae*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/horticulturae8010067>
- LAXMI, K., 2022. Characterization of Ligand N'-[(1E)-1-phenylethylidene]-1, 3-benzothiazole-2-carbohydrazide by using Marvin Sketch 20.8 Software. *Oriental Journal of Chemistry*, 38(1).
- Litman, J.M., Liu, C. and Ren, P., 2021. Atomic polarizabilities for interactive dipole induction models. *Journal of chemical information and modeling*, 62(1), pp.79-87.
- Lee, H. Y. (2018). New definition for hypertension. *Journal of the Korean Medical Association*, 61(8). <https://doi.org/10.5124/jkma.2018.61.8.485>
- Ma'arif, B., Fihuda, D. A. P., Muslikh, F. A., Syarifuddin, S., Fauziyah, B., Sari, D. P., & Agil, M. (2022). STUDI IN SILICO PENGHAMBATAN AKTIVASITLR2 EKSTRAK ETANOL DAUN SEMANGGI (*Marsilea crenata* Presl.). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, <https://doi.org/10.22435/jtoi.v15i1.5792>
- Mahmood, S., Shah, K. U., Khan, T. M., Nawaz, S., Rashid, H., Baqar, S. W. A., & Kamran, S. (2019). Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. In *Irish Journal of Medical Science* (Vol. 188, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1889-8>

- Manolis, A.J., Poulimenos, L.E. and Kallistratos, M.S., 2020. Hypertension guidelines: Managing the differences or the patients?. *European Journal of Internal Medicine*, 82, pp.16-17.
- Maupetit, J., Derreumaux, P., & Tufféry, P. (2010). A fast method for large-scale de novo peptide and miniprotein structure prediction. *Journal of Computational Chemistry*, 31(4). <https://doi.org/10.1002/jcc.21365>.
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global disparities of hypertension prevalence and control . *Circulation*, 134 (6) .<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01.8912>.
- Murthy, H.N. and Bapat, V.A. eds., 2020. Bioactive compounds in underutilized fruits and nuts (pp. 3-19). Murthy HN, Bapat AV, editors. Cham: Springer International Publishing.
- Nissa, C., Sukma, G.I., Madjid, I.J., Sidin, N.M. and Musyarrofah, M., 2022. Identifikasi Potensi Senyawa Isoflavon Dan Quercetin Dan Perbandingan Ikatan Terhadap Ace (Angiotensin-Converting Enzyme) Menggunakan Studi In Silico. *Journal of Nutrition College*, 11(1), pp.1-5.
- Nugraheni, T.P. and Hidayat, L., 2021. Resiko Efek Samping Edema terhadap Penggunaan Amlodipin (CCBs) sebagai Antihipertensi: Kajian Literatur. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 5(3), pp.11347-11352.
- Nugroho, I. A., Dorly, & Hartana, A. (2012). Keragaman Kawista (*Limoniaacidissima* L) di Kabupaten Rembang. *Prosiding Seminar Nasional XXI PBI*.
- Nuraini, B. (2015). Risk Factors of Hypertension. *J Majority*, 4(5).
- O'Donoghue, S.I., Russell, R.B. and Schafferhans, A., 2006. 11 Three-Dimensional Structures in Target Discovery and Validation. *In silico technologies in drug target identification and validation*, p.285.
- P2PTM Kemenkes RI. (2021). Hipertensi Penyebab Utama Penyakit Jantung, Gagal Ginjal, dan Stroke. P2PTM Kemenkes RI.
- Patel, K., Fonarow, G.C., Ahmed, M., Morgan, C., Kilgore, M., Love, T.E., Deedwania, P., Aronow, W.S., Anker, S.D. and Ahmed, A., 2014. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 7(6), pp.945-952.

- Pawar, S.S. and Rohane, S.H., 2021. Review on discovery studio: An important tool for molecular docking.
- Putri, L.A.L.N., Anjani, N.L.A.K., Laksmiani, N.P.L. and Susanti, N.M.P., 2023. In silico molecular docking of luteolin as a potential antihyperpigmentation agent. *Pharmacy Reports*, 3(1), pp.61-61.
- Qolsum, N. N. (2020). VARIASI BAHAN PENGIKAT TERHADAP SIFAT FISIKOKIMIA DAN SENSORI JELLY DRINK BUAH KAWISTA (*Limonia acidissima*). Skripsi, 1(1).
- Rahajeng et al. (2019). Artikel Penelitian Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. *Academia.Edu*.
- Rai, S., Acharya-Siwakoti, E., Kafle, A., Devkota, H.P. and Bhattarai, A., 2021. Plant-derived saponins: a review of their surfactant properties and applications. *Sci*, 3(4), p.44.
- Syahputra, G., 2015. Peran bioinformatika dalam desain kandidat molekul obat. *Biotrends*, 6(1), pp.26-27.
- Syakri, S., Syahrana, N.A., Ismail, A., Tahir, K.A. and Masri, A.A., 2021. Review: Testing Antioxidant Activity on Kawista Plants (*Limonia acidissima* L.) in Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021 Aug 13; 9 (F): 281-287.
- Stokes, G.S., 2009. Management of hypertension in the elderly patient. *Clinical interventions in aging*, pp.379-389.
- Tan, W., Mei, H., Chao, L., Liu, T., Pan, X., Shu, M. and Yang, L., 2013. Combined QSAR and molecule docking studies on predicting P-glycoprotein inhibitors. *Journal of computer-aided molecular design*, 27, pp.1067-1073.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N.A., Poulter, N.R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G.S., Tomaszewski, M. and Wainford, R.D., 2020. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*, 75(6), pp.1334-1357.
- Vale, N., Ferreira, A., Matos, J., Fresco, P. and Gouveia, M.J., 2018. Amino acids in the development of prodrugs. *Molecules*, 23(9), p.2318.
- Viceconti, M., Pappalardo, F., Rodriguez, B., Horner, M., Bischoff, J. and Tshinanu, F.M., 2021. In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification

- of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. *Methods*, 185, pp.120-127.
- Winarti, L., 2015. Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 10(2), pp.75-81.
- Wolber, G. and Langer, T., 2005. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *Journal of chemical information and modeling*, 45(1), pp.160-169.
- World Health Organization, 2023. Global report on hypertension: the race against a silent killer. World Health Organization.
- Wright, J.M., Musini, V.M. and Gill, R., 2018. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of systematic reviews*, (4).
- Yang, D., Liu, C., Piao, H., Quan, P. and Fang, L., 2021. Enhanced drug loading in the drug-in-adhesive transdermal patch utilizing a drug-ionic liquid strategy: insight into the role of ionic hydrogen bonding. *Molecular Pharmaceutics*, 18(3), pp.1157-1166.
- Yanti, E., Niken, N. and Andriyani, D., 2019. PENGARUH PEMBERIAN JUS MENTIMUN (*Cucumis sativus* L) TERHADAP TEKANAN DARAH PADA PENDERITA HUPERTENSI THE EFFECT OF CUCUMBER JUICE (*Cucumis sativus* L) ON BLOOD PRESURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS. *Jurnal kesehatan saintika meditory*, 2(1), pp.1-12.
- Zaynab, M., Fatima, M., Abbas, S., Sharif, Y., Umair, M., Zafar, M.H. and Bahadar, K., 2018. Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. *Microbial pathogenesis*, 124, pp.198-202.
- Zeng, R., Liu, B., Guo, T., Guo, J., Yu, G., Xu, Y., Lin, R., Tan, X., Xie, K. and Zhou, Y., 2022. Prostaglandin F₂ α evokes vasoconstrictor and vasodepressor activities that are both independent of the F prostanoid receptor. *The FASEB Journal*, 36(5), p.e22293.



FAKULTAS ILMU KESEHATAN

FARMASI

farmasi.umm.ac.id | farmasi@umm.ac.id

UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
MALANG

HASIL DETEKSI PLAGIASI

FORM P2

Berdasarkan hasil tes deteksi plagiasi yang telah dilakukan oleh Biro Tugas Akhir Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, yang telah dilaksanakan pada hari dan tanggal 17 Juli 2024 pada karya ilmiah mahasiswa di bawah ini :

Nama : Ariqdhia Faisal Rafi
NIM : 201810410311278
Program Studi : Farmasi
Bidang Minat : Kimia Medisinal dan Komputasi
Judul Naskah : Prediksi interaksi metabolit sekunder tanaman kawista (*limonia acidissima* L.) terhadap Calcium Channel secara *in silico*

Jenis naskah : skripsi / naskah publikasi / lain-lain
Keperluan : mengikuti **ujian seminar hasil skripsi**
Hasil dinyatakan : **MEMENUHI / ~~TIDAK MEMENUHI SYARAT~~*** dengan rincian sebagai berikut

No	Jenis naskah	Maksimum kesamaan	Hasil deteksi
1	Bab 1 (pendahuluan)	10	2
2	Bab 2 (tinjauan pustaka)	25	13
3	Bab 3 dan 4 (kerangka konsep dan metodologi)	35	26
4	Bab 5 dan 6 (hasil dan pembahasan)	15	5
5	Bab 7 (kesimpulan dan saran)	5	4
6	Naskah publikasi	25	2

Keputusannya : **LOLOS / ~~TIDAK LOLOS~~** plagiasi

Malang, 17 Juli 2024

Petugas pengecek plagiasi





**KARTU KENDALI
DETEKSI PLAGIASI**

Nama : Ariqdhia Faisal Rafi
NIM : 201810410311278
Program Studi : Farmasi
Bidang Minat : Kimia Medisinal dan Komputasi
Dosen pembimbing 1 : Engrid Juni Astuti, S.Farm., M.Farm., Apt.
Dosen pembimbing 2 : M. Artabah Muchlisin, apt., S.Farm., M.Farm
Judul Naskah : Prediksi interaksi metabolit sekunder tanaman kawista (limonia acidissima l.) terhadap Calcium Channel secara in silico

No	Jenis naskah	Nilai Max	Hasil deteksi								
			1			2			3		
			Tgl	Paraf	Hasil	Tgl	Paraf	Hasil	Tgl	Paraf	Hasil
1	Bab 1 (pendahuluan)	10	17-07-2024		2	25-04-2024		2			
2	Bab 2 (tinjauan pustaka)	25	17-07-2024		13	25-04-2024		13			
3	Bab 3 dan 4 (kerangka konsep dan metodologi)	35	17-07-2024		26	25-04-2024		26			
4	Bab 5 dan 6 (hasil dan pembahasan)	15	17-07-2024		5	25-04-2024		5			
5	Bab 7 (kesimpulan dan saran)	5	17-07-2024		4	25-04-2024		4			
6	Naskah publikasi	25	17-07-2024		2	25-04-2024		0			