

**STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*Coffea arabica* L.)  
UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA**

**KARYA TULIS ILMIAH**

**MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH**

**NIM : KHGF22063**



**SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN KARSA HUSADA GARUT  
PROGRAM STUDI D-III FARMASI**

**2025**

**STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*Coffea arabica L.*)  
UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA**

**KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Ahli Madya Farmasi (A. Md. Farm.) pada Program Studi D-III Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Karsa Husada Garut**

**MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH  
NIM : KHGF22063**



**SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN KARSA HUSADA GARUT  
PROGRAM STUDI D-III FARMASI  
2025**

**LEMBAR PERSETUJUAN**

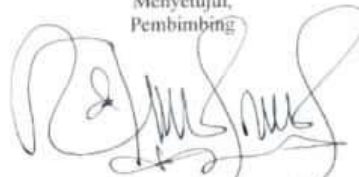
**JUDUL** : STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*Coffea arabica* L.)  
UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA  
**NAMA** : MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH  
**NIM** : KHGF22063

**KARYA TULIS ILMIAH**

Telah memenuhi persyaratan dan disetujui untuk mengikuti ujian  
Karya Tulis Ilmiah Program Studi D-III Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan  
Karsa Husada Garut

Garut, Juli 2025

Menyetujui,  
Pembimbing



**Dadang Muhammad Hasyim, M.Si.**

**LEMBAR PENGESAHAN**

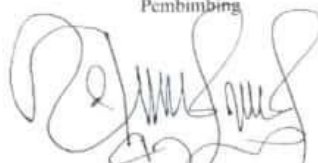
**NAMA** : MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH  
**NIM** : KHGF22063  
**JUDUL** : STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*Coffea arabica L.*) UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA

**KARYA TULIS ILMIAH**

KTI ini telah disidangkan dihadapan  
Tim Penguji Program Studi D-III Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan  
Karsa Husada Garut

Garut, Juli 2025

Menyetujui,  
Pembimbing



**Dadang Muhammad Hasyim, S.Pd., M.Si.**

Mengetahui,  
Ketua Program Studi D-III Farmasi



**apt. Nurul, S.Si., M.Farm.**

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, KTI ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik Ahli Madya Farmasi (A.Md.Farm.), baik dari STIKes Karsa Husada maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain kecuali arahan pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di STIKes Karsa Husada Garut.

Garut, Juli 2025

Yang membuat pernyataan

**Muhammad Ridho Anugrah**

**NIM : KHGF2206**

## **ABSTRAK**

MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH. Studi In Silico Potensi Kopi Arabika (*Coffea Arabica L.*) Untuk Pengobatan Kanker Payudara. Dibimbing oleh DADANG MUHAMMAD HASYIM.

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti kafein dan asam klorogenat yang berpotensi sebagai agen antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif dalam kopi Arabika sebagai kandidat obat kanker payudara melalui pendekatan in silico. Penelitian dilakukan menggunakan metode molecular docking berbasis komputer. Senyawa dari kopi Arabika diperoleh dari basis data KNApSAcK dan PubChem, kemudian dilakukan skrining menggunakan aturan Lipinski, prediksi farmakokinetik (ADME), toksisitas, serta docking dengan reseptor kanker payudara (kode PDB: 3ERT) menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina dan visualisasi dengan Discovery Studio. Dari 139 senyawa yang diuji, sebagian besar memenuhi aturan Lipinski dan menunjukkan profil ADME yang baik. Senyawa BKA43, BKA49, dan BKA138 menunjukkan afinitas ikatan yang tinggi terhadap reseptor, dengan nilai energi ikatan masing-masing -7,8; -7,4; dan -7,4 kkal/mol. Interaksi penting dengan residu asam amino seperti LEU A:346 dan ARG A:394 teridentifikasi. Beberapa senyawa bioaktif dari kopi Arabika berpotensi sebagai agen terapi kanker payudara, dan dapat dijadikan dasar pengembangan obat berbasis herbal yang lebih aman dan alami.

Kata kunci: *Coffea arabica*, kanker payudara, in silico, molecular docking, ADME.

## ABSTRACT

MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH. *In silico* study of the potential of Arabica coffee (*Coffea Arabica L.*) for the treatment of breast cancer. Supervised by DADANG MUHAMMAD HASYIM.

Breast cancer is one of the leading causes of death worldwide. Arabica coffee (*Coffea arabica L.*) contains bioactive compounds such as caffeine and chlorogenic acid that show potential as anticancer agents. This study aims to explore the potential of active compounds in Arabica coffee as breast cancer drug candidates using an *in silico* approach. The research was conducted using computer-based molecular docking. Compounds were retrieved from KNApSAcK and PubChem databases and screened through Lipinski's Rule, pharmacokinetic prediction (ADME), toxicity, and docking against the breast cancer receptor (PDB code: 3ERT) using AutoDock Vina, followed by visualization with Discovery Studio. Of 139 compounds analyzed, most complied with Lipinski's rule and exhibited favorable ADME profiles. Compounds BKA43, BKA49, and BKA138 showed strong binding affinities with docking scores of -7.8, -7.4, and -7.4 kcal/mol, respectively. Key interactions were observed with amino acid residues such as LEU A:346 and ARG A:394. Several bioactive compounds in Arabica coffee show promising potential as breast cancer therapeutic agents and may support the development of safer and natural plant-based drugs.

*Keywords:* *Coffea arabica*, breast cancer, *in silico*, molecular docking, ADME.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT. yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul "STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABICA (*Coffea arabica* L.) untuk Pengobatan Kanker Payudara". Shalawat serta salam semoga terlimpah curahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang mana telah memberikan ketauladanan yang baik kepada kita semua selaku umatnya.

Dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini penulis banyak mengalami hambatan dan kesulitan, namun berkat dukungan, bantuan, bimbingan, dan pengarahan dari berbagai pihak akhirnya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Untuk itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. H. Hadiat, M.A., selaku Ketua Pembina Yayasan Dharma Husada Insani Garut;
2. H. Engkus Kusnadi, S.Kep, M.Kes., selaku Ketua STIKes Karsa Husada Garut;
3. apt. Nurul, S.Si, M.Farm., selaku Ketua Program Studi D-III Farmasi STIKes Karsa Husada Garut;
4. apt Yogi Rahman Nugraha S.Si M.Farm., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan motivasi dan arahan dalam proses belajar penulis selama ini;
5. Dadang Muhammad Hasyim, S.Pd., M.Si., selaku Pembimbing Karya Tulis Ilmiah yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini;
6. apt Yogi Rahman Nugraha S.Si M.Farm selaku Penguji I dan ibu Mamay S.Pd., M.Si., selaku Penguji II yang telah memberikan masukan dan arahnya dalam karya tulis ilmiah ini
7. Seluruh dosen pengajar yang telah memberikan bimbingan keilmuan dan nasihat-nasihat yang berharga selama menjalani perkuliahan. Semoga segala ilmu dan amal baik Bapak dan Ibu mendapatkan balasan yang tak terhingga dari Allah SWT. Amiin;

8. Kedua orang tua sebagai sumber inspirasi bagi penulis, yang senantiasa memberikan dorongan baik moril maupun materil serta seluruh do'a sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini;
9. Sahabat yang senantiasa mendukung dan mendo'akan, baik dalam keadaan susah dan senang yaitu Nikita Alawiyah Azzahra, Intan Mutiara H.S, Putri Handayani, Widya Ambarwati.
10. Rekan-rekan seperjuangan yang telah membantu dan memberikan semangat serta memberikan saran-saran yang bermanfaat bagi penulis;
11. Semua pihak yang tidak tertulis terima kasih atas jasa yang telah diberikan, semoga Allah SWT. meridhoi dan memberikan balasan yang berlipat ganda. Amiin
12. Penulis sangat sadar bahwa karya tulis ilmiah ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun serta bermanfaat guna perbaikan pada penyusunan karya tulis ilmiah ini.

Garut, 11 Januari 2025

**Muhammad Ridho Anugrah**

**NIM: KHGF22063**

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| LEMBAR PERSETUJUAN.....  | ii   |
| LEMBAR PENGESAHAN .....  | iii  |
| PERNYATAAN.....  | iv   |
| ABSTRAK .....  | v    |
| ABSTRACT.....  | vi   |
| KATA PENGANTAR.....  | i    |
| DAFTAR ISI.....  | iii  |
| DAFTAR TABEL.....  | vi   |
| DAFTAR GAMBAR .....  | vii  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....  | viii |
| BAB I PENDAHULUAN.....   | 1    |
| 1.1. Latar Belakang .....  | 1    |
| 1.2. Rumusan Masalah .....   | 3    |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....  | 3    |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....   | 3    |
| 1.3.2. Tujuan Khusus.....  | 3    |
| 1.4. Manfaat Penelitian.....   | 4    |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis .....  | 4    |
| 1.4.2. Manfaat praktis.....  | 4    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....   | 5    |
| 2.1. Tinjauan Pustaka.....   | 5    |
| 2.1.1. Kopi Arabika ( <i>Coffea Arabica L</i> ).....                 | 5    |
| 2.1.2. Taksonomi Tumbuhan.....                                       | 5    |
| 2.1.3. Morfologi Kopi Arabika ( <i>Coffea arabica L</i> ).....       | 6    |
| 2.1.4. Manfaat Kopi Arabika ( <i>Coffea arabica L</i> ).....         | 7    |
| 2.1.5. Kandungan Kimia Kopi Arabika ( <i>Coffea arabica L</i> )..... | 8    |

|                                    |  |    |
|------------------------------------|--|----|
| 2.2.                               | Kanker Payudara .....                                  | 9  |
| 2.2.1.                             | Morfologi Kanker Payudara.....                         | 9  |
| 2.2.2.                             | Patogenesis.....                                       | 10 |
| 2.3.                               | Metode Studi Penelitian .....                          | 10 |
| 2.4.                               | Penambatan Molekular ( <i>Molecular Docking</i> )..... | 11 |
| 2.5.                               | Kerangka Pemikiran .....                               | 13 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... |  | 14 |
| 3.1.                               | Desain Penelitian .....                                | 14 |
| 3.2.                               | Variabel Penelitian.....                               | 14 |
| 3.2.1.                             | Variabel Bebas.....                                    | 14 |
| 3.2.2.                             | Variabel Terikat .....                                 | 14 |
| 3.3.                               | Definisi Operasional.....                              | 15 |
| 3.4.                               | Populasi dan Sampel .....                              | 16 |
| 3.4.1.                             | Populasi Penelitian .....                              | 16 |
| 3.5.                               | Waktu dan tempat .....                                 | 16 |
| 3.6.                               | Instrumen Penelitian.....                              | 16 |
| 3.6.1.                             | Alat Penelitian.....                                   | 16 |
| 3.6.2.                             | Bahan Penelitian.....                                  | 17 |
| 3.7.                               | Cara Pengumpulan Data.....                             | 17 |
| 3.7.1.                             | Pengumpulan Bahan.....                                 | 17 |
| 3.8.                               | Analisis Data .....                                    | 19 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBASAN .....    |  | 20 |
| 4.1.                               | Hasil Penelitian.....                                  | 20 |
| 4.1.1.                             | Hasil Prediksi <i>Drug Likeness</i> .....              | 20 |
| 4.1.2.                             | Hasil Predksi Farmakokinetik.....                      | 25 |
| 4.1.3.                             | Hasil Validasi Metode Penambatan Molekul .....         | 28 |
| 4.2.                               | Pembahasan .....                                       | 35 |
| 4.2.1.                             | Prediksi Drug Likeness .....                           | 35 |
| 4.2.2.                             | Prediksi Farmakokinetik .....                          | 37 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2.3. Penambatan Molekular (Molecular Docking)..... | 38 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....                      | 48 |
| 5.1. Kesimpulan.....                                 | 48 |
| 5.2. Saran.....                                      | 48 |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                  | 49 |
| LAMPIRAN.....  | 52 |

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi operasional..... **Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 2.1 Tanaman Kopi Arabika Varietas Typica (Lardi et al., 2023)..... | 5  |
| Gambar 2.2 Kerangka Pemikiran.....  | 13 |

## **DAFTAR LAMPIRAN**

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. Lembar Bimbingan .....                          | 52 |
| Lampiran 2. Jadwal Penelitian .....                         | 53 |
| Lampiran 3. Lampiran 3 Rencana Anggaran Belanja (RAB) ..... | 54 |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum di dunia, dengan prevalensi yang terus meningkat. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), kanker payudara menghasilkan sekitar 25% dari semua kasus kanker pada wanita. Angka kematian akibat kanker payudara juga menunjukkan peningkatan yang signifikan, sehingga memperkuat kebutuhan akan penelitian yang mendalam mengenai pengobatannya (WHO, 2020).

Kopi, terutama kopi Arabika, telah menjadi minuman yang sangat populer di berbagai belahan dunia. Selain dikenal karena cita rasanya yang khas, kopi mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan. Salah satu senyawa tersebut adalah antioksidan, yang dapat melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas (Higdon & Frei, 2006).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa konsumsi kopi dapat berhubungan dengan penurunan risiko beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara. Beberapa studi epidemiologis menunjukkan bahwa wanita yang rutin mengonsumsi kopi memiliki risiko lebih rendah untuk mengembangkan kanker payudara dibandingkan dengan mereka yang tidak mengonsumsinya (Zhang et al., 2016). Hal ini membuka kemungkinan bahwa kopi Arabika dapat memiliki efek terapeutik yang signifikan.

Senyawa klorogenat yang terdapat dalam kopi Arabika diketahui memiliki sifat antikanker. Penelitian di laboratorium menunjukkan bahwa senyawa ini dapat

menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan memicu apoptosis, yaitu proses kematian sel terprogram yang penting dalam pengobatan kanker (Khan et al., 2017). Ini menunjukkan potensi kopi Arabika sebagai agen terapeutik dalam pengobatan kanker payudara.

Selain itu, kafein, salah satu komponen utama dalam kopi, juga telah diidentifikasi sebagai senyawa yang mampu mempengaruhi pertumbuhan sel kanker. Kafein dapat menghambat proliferasi sel kanker dan meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap Terapi kemoterapi (Nehlig, 2016). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme di balik efek ini dan bagaimana kopi Arabika dapat berkontribusi dalam pengobatan kanker payudara.

Kopi Arabika merupakan komoditas unggulan yang banyak dibudidayakan, terutama di daerah dataran tinggi. Pengembangan kopi Arabika tidak hanya memberikan nilai ekonomi, tetapi juga berpotensi sebagai sumber bahan baku untuk penelitian kesehatan. Dengan meningkatnya minat terhadap pengobatan alternatif, keberadaan kopi Arabika dapat dimanfaatkan sebagai bagian dari strategi pencegahan dan pengobatan kanker payudara.

Dalam konteks pengobatan kanker, penting untuk mengeksplorasi potensi terapi kombinasi. Kombinasi antara terapi konvensional dan penggunaan kopi Arabika sebagai adjuvan dapat menawarkan pendekatan baru yang lebih efektif dalam mengatasi kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi tersebut dan memberikan wawasan baru dalam dunia onkologi.

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat ditemukan bukti ilmiah yang kuat mengenai peran kopi Arabika dalam pengobatan kanker payudara. Hasil penelitian ini tidak hanya akan memberi manfaat bagi dunia akademis, tetapi juga bagi masyarakat luas yang mencari alternatif pengobatan yang lebih alami dan aman.

Dengan meningkatnya kesadaran akan pentingnya gaya hidup sehat, penelitian mengenai kopi Arabika dan potensi pengobatannya terhadap kanker payudara menjadi semakin relevan. Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan kanker payudara di Indonesia dan secara global.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah senyawa yang cocok dari kopi arabika (*Coffea Arabica L*) untuk pengobatan kanker payudara.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hasil data docking dari kopi arabika (*Coffea Arabica L*) untuk pengobatan kanker payudara.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Skrining Aturan Lipinski (*Lipinski Rule of five*)
2. Skrining Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas
3. Studi Interaksi dan Visualisasi Hasil Docking

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Menambah pengetahuan tentang *studi in silico* kopi arabika (*Coffea Arabica*. L) untuk pengobatan kanker payudara.

### **1.4.2. Manfaat praktis**

Mendapatkan data otentik dari hasil docikng kopi arabika (*Coffea Arabica*. L). Temuan ini dapat menjadi dasar pengembangan obat kanker payudara berdasarkan senyawa bioaktif dari kopi arabika, yang berpotensi memberikan alternatif yang lebih aman dan alami. Dengan mengidentifikasi senyawa yang efektif, penelitian ini dapat berkontribusi pada pencegahan dan pengobatan kanker payudara, yang merupakan masalah kesehatan global. Mengetahui manfaat kesehatan dari konsumsi kopi Arabika dapat mendorong masyarakat untuk mengonsumsi kopi dengan bijak dan meningkatkan kesadaran tentang potensi manfaat minuman ini bagi kesehatan. Hasil penelitian tersebut dapat mendorong petani untuk fokus pada varietas kopi yang kaya senyawa bioaktif sehingga meningkatkan nilai ekonomi dan keberlanjutan budidaya kopi.

Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya memberikan kontribusi dalam bidang akademis tetapi juga mempunyai implikasi praktis yang penting bagi kesehatan masyarakat dan industri kopi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tinjauan Pustaka

##### 2.1.1. Kopi Arabika (*Coffea Arabica L*)



**Gambar 2.1** Tanaman Kopi Arabika *Varietas Typica* (Lardi et al., 2023).

##### 2.1.2. Taksonomi Tumbuhan

|            |   |
|------------|---|
| Kingdom    | : <i>Plantae</i> (Tumbuhan)                     |
| Subkingdom | : <i>Tracheobionta</i> (Berpembuluh)            |
| Divisi     | : <i>Magnoliophyta</i> (Berbunga)               |
| Kelas      | : <i>Magnoliopsida</i> (Berkeping Dua)          |
| Sub Kelas  | : <i>Asteridae</i>                              |
| Ordo       | : <i>Rubiales</i>                               |
| Famili     | : <i>Rubiaceae</i>                              |
| Genus      | : <i>Coffea</i>                                 |
| Spesies    | : <i>Coffea Arabica L.</i> (Lardi et al., 2023) |

### **2.1.3. Morfologi Kopi Arabica (*Coffea arabica* L)**

#### **2.1.3.1. Akar**

Tanaman kopi memiliki sistem perakaran tunggang yang tidak rebah, perakaran tanaman kopi relative dangkal, lebih dari 90% dari berat akar terdapat lapisan tanah 0-30 cm (Lardi *et al.*, 2023).

#### **2.1.3.2. Batang**

Batang tanaman kopi merupakan tumbuhan berkayu, tumbuh tegak ke atas dan berwarna putih keabu-abuan. Pada batang terdiri dari 2 macam tunas yaitu tunas seri (tunas reproduksi) yang tumbuh searah dengan tempat asalnya dan tunas legitim yang hanya dapat tumbuh sekali dengan arah tumbuh membentuk sudut nyata dengan tempat aslinya (Lardi *et al.*, 2023).

#### **2.1.3.3. Daun**

Daun berbentuk menjorong, berwarna hijau dan pangkal ujung meruncing. Bagian tepi daun bersipah, karena ujung tangkai tumpul. Pertulangan 4 duan menyirip, dan memiliki satu pertulangan terbentang dari pangkal ujung hingga terusan dari tangkai daun. Selain itu, daun juga berombak dan tampak mengkilap tergantung dengan spesiesnya. Daun kopi memiliki panjang antara 15-40 cm dan lebarnya antara 7-30 cm serta memiliki tangkai daun dengan panjang antara 1-1,5 9 cm. Daun kopi memiliki 10-12 pasang urat daun dengan pangkal daun tumpul dan ujung meruncing. Tepi daunnya berombak dengan urat daun yang tenggelam. Akibatnya, permukaan daun kopi nampak berlekuk-lekuk. Daun tanaman kopi tumbuh berhadapan pada batang, cabang, dan ranting-ranting (Lardi *et al.*, 2023).

#### **2.1.3.4. Bunga**

Bunga pada tanaman kopi memiliki ukuran relatif kecil, mahkota berwarna putih dan berbau harum semerbak. Kelopak bunga berwarna hijau. Bunga dewasa, kelopak dan mahkota akan membuka dan segera mengadakan penyerbukan sehingga akan terbentuk buah. Waktu yang diperlukan terbentuk bunga hingga buah menjadi matang 8-11 bulan, tergantung dari jenis dan faktor lingkungannya (Lardi et al., 2023).

#### **2.1.3.5. Buah dan Biji**

Buah kopi juga memiliki karakteristik secara umum, karakteristik yang menonjol yaitu bijinya yang agak lonjong, dan garis tengah pada biji kopi berbentuk huruf S, buah kopi terdiri atas 3 bagian yaitu lapisan kulit luar (eksokarp), lapisan daging (mesokarp), dan lapisan kulit tanduk (endokarp) yang tipis dan keras. Buah kopi menghasilkan dua butir biji tetapi da juga yang tidak menghasilkan biji atau hanya menghasilkan satu butir biji. Biji kopi terdiri atas kulit biji dan lembaga. Secara morfologi, biji kopi berbentuk bulat telur, berstekstur keras dan berwarna kotor (Lardi et al., 2023).

#### **2.1.4. Manfaat Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*)**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ajhar dan Meilani (2020) menunjukkan bahwa biji kopi arabika mengandung alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, dan juga tanin. Penelitian lain yang menganalisis kandungan kopi arabika menyatakan bahwa kopi arabika mengandung sejumlah besar asam klorogenat dan kafein. Asam klorogenat merupakan senyawa teresterifikasi dalam kopi arabika yang

berperan penting dalam mengatur glukosa dan metabolisme lipid, serta gangguan lain seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, antiinflamasi, antikarsinogenik, dan berpotensi memberikan berbagai manfaat kesehatan lainnya potensi kopi arabika (*Coffea arabica L*) sangat tinggi untuk dijadikan sebagai obat (Wulan *et al.*, 2023).

#### **2.1.5. Kandungan Kimia Kopi Arabika (*Coffea arabica L*)**

Hasil skrining fitokimia ekstrak biji kopi arabika mengandung golongan senyawa flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroida. (Ajhar & Meilani, 2020).

Masing masing senyawa metabolik sekunder memiliki cara kerja yang berbeda-beda. Berikut adalah mekanisme kerja masing masing metabolik sekunder sebagai antibakteri :

##### **1. Flavonoid**

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri yaitu dengan menghambat fungsi membransel dan 8enetic88m energi bakteri. Membran sel, Saat flavonoid menghambat fungsi membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler yang dapat merusak genetic sel bakteri, diikuti dengan keluarnya senyawa intra seluler bakteri tersebut (Saptowo *et al*, 2022).

##### **2. Saponin**

Mekanisme kerja saponin yaitu dengan meningkatkan permeabilitas membransel, sehingga akan terjadi hemolisis pada sel. Apabila saponin berinteraksi dengan sel bakteri, bakteri tersebut akan pecah atau lisis (Saptowo *et al.*, 2022).

### 3. Tanin

Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri yaitu dengan cara menyebabkan sel lisis. Hal ini terjadi karena tanin memiliki target pada dinding polipeptida dinding sel bakteri sehingga pembentukan dinding sel menjadi kurang sempurna dan kemudian sel bakteri akan mati. Tanin juga memiliki kemampuan untuk menginaktifkan enzim bakteri serta mengganggu jalannya protein pada lapisan dalam sel (Saptowo *et al.*, 2022).

### 4. Alkaloid

Mekanisme kerja Alkaloid sebagai antibakteri adalah dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel (Hasanah & Gultom, 2020).

### 5. Steroid

Mekanisme kerja steroid sebagai antibakteri adalah dengan cara merusak genetic sel bakteri (Amalia *et al.*, 2017).

## **2.2. Kanker Payudara**

### **2.2.1. Morfologi Kanker Payudara**

Kanker payudara biasanya muncul dalam bentuk benjolan yang tidak terasa sakit di payudara atau ketiak. Benjolan ini bisa bersifat keras dengan tepi yang tidak rata, namun ada juga yang bersifat lunak dan bulat. Morfologi kanker payudara dapat bervariasi, tergantung pada jenisnya. Pada genetic seluler, kanker payudara dapat

menunjukkan proliferasi sel-sel abnormal yang tidak terkontrol, dengan pola pertumbuhan yang menginvasi jaringan di sekitarnya. Kanker payudara bisa berasal dari genetic susu (karsinoma genetic) atau lobulus (karsinoma lobular) dengan ciri khas pertumbuhan sel epitel yang mengalami transformasi maligna. Diagnosis dini umumnya dilakukan melalui mamografi, USG, atau genetic untuk mengevaluasi struktur jaringan yang mencurigakan.

### **2.2.2. Patogenesis**

Patogenesis kanker payudara dimulai dari perubahan genetic pada sel-sel payudara, yang menyebabkan sel-sel ini tumbuh dan berkembangbiak secara abnormal. Mutasi genetic pada gen penekan tumor seperti BRCA1, BRCA2, atau TP53 dapat mengganggu mekanisme genetic seluler, termasuk perbaikan DNA, siklus sel, dan apoptosis. Selain genetic, paparan hormon estrogen yang berlebihan juga dapat memicu proliferasi sel-sel payudara yang tidak terkendali. Proses inflamasi kronis dan mikro-lingkungan tumor yang mendukung angiogenesis serta invasi jaringan juga memainkan peran penting dalam perkembangan kanker.

### **2.3. Metode Studi Penelitian**

#### *In Silico*

*In silico* merujuk pada eksperimen atau analisis yang dilakukan menggunakan simulasi komputer. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk memodelkan interaksi biologis dan proses biokimia tanpa menggunakan organisme hidup secara langsung. Dalam penelitian biomedis, *in silico* sering digunakan untuk memprediksi interaksi obat dengan target biologis dan untuk analisis data genomic.

### *In Vitro*

*In vitro* adalah istilah yang berasal dari bahasa Latin yang berarti "dalam kaca." Ini merujuk pada eksperimen yang dilakukan di luar organisme hidup, biasanya dalam lingkungan laboratorium seperti tabung reaksi atau kultur sel. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mengamati efek dari suatu senyawa dalam kondisi yang terkontrol. Banyak penelitian dalam biologi sel dan biokimia dilakukan *in vitro* untuk menguji efek senyawa pada sel atau jaringan tanpa mempengaruhi organisme utuh.

### *In Vivo*

*In vivo* berarti "dalam hidup" dan merujuk pada eksperimen yang dilakukan dalam organisme hidup, seperti hewan atau manusia. Pendekatan ini digunakan untuk mengamati efek biologis suatu senyawa dalam konteks sistem yang utuh. Uji coba klinis untuk obat baru dilakukan *in vivo* untuk menilai keamanan dan efektivitasnya pada pasien, sehingga hasilnya dapat diterapkan dalam praktik klinis. (MPKB).

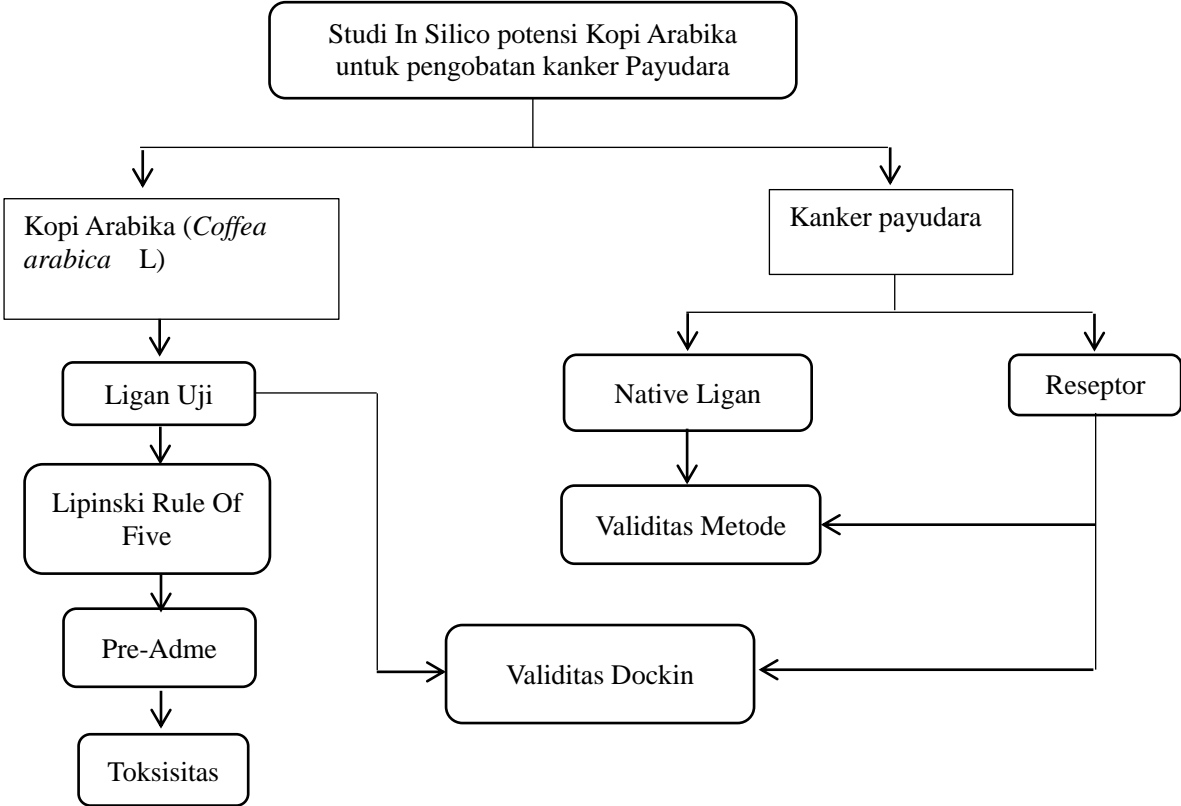
## **2.4. Penambatan Molekular (*Molecular Docking*)**

Penelitian secara *in silico* pada saat ini telah banyak digunakan untuk mempercepat proses penemuan obat dan secara rutin digunakan didunia akademis dan industri farmasi. Pemodelan *in silico* merupakan metode pengembangan obat dengan komputer yang dikembangkan untuk memodelkan proses farmakologis maupun fisiologis (Suherman M, Prasetiawati R, Ramdani D, et al. 2020).

Penemuan dan desain obat dengan bantuan komputer yang dapat mengurangi biaya dan juga dapat mengurangi waktu yang dibutuhkan dalam penemuan kandidat

obat baru. *In silico* merupakan metode pengujian suatu senyawa yang digunakan untuk pengembangan dan penemuan obat baru menggunakan komputasi. *Computer-Aided Drug Design* (CADD) merupakan suatu metode kimia komputasi yang digunakan untuk memperkirakan struktur yang digunakan untuk mendesain obat dengan bantuan perangkat lunak dengan persamaan matematika. CADD ini juga digunakan untuk mengidentifikasi molekul obat untuk pengujian, memprediksi keefektifan dan kemungkinan efek samping, dan membantu meningkatkan bioavailabilitas kemungkinan molekul obat yang terbentuk. Salah satu metode yang digunakan dalam studi *in silico* yaitu dengan metode *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara protein target dengan senyawa uji berupa ligan. Struktur protein target biasanya ditentukan dengan metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X, NMR, atau model senyawa komputasi. Molekul referensi yang dimodifikasi untuk mengembangkan inhibitor agar lebih efisien dengan memaksimalkan interaksi dengan protein target (Leelananda SP, Lindert S. 2019)

**2.5. Kerangka Pemikiran**



**Gambar 2.2** Kerangka Pemikiran

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan eksperimental dengan cara *studi in silico* dari senyawa biji kopi arabica (*Coffea arabica*.L), mendeteksi senyawa mana yang bisa digunakan untuk pengobatan kanker payudara, menggunakan aplikasi chedraw, knapsack, autodock dan admet (Beno et al., 2022).

#### **3.2. Variabel Penelitian**

##### **3.2.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa dari kopi Arabica (*Coffea arabica* L.) yang aktif untuk *studi In Silico*.

##### **3.2.2. Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian adalah interaksi antara ligan dengan makromolekul, jarak ikatan, *Log-P*, RMSD, berat molekul (BM), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD) *Cramer Rules* dan *Benigni / Bossa rulebase*.

### 3.3. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel

**Tabel 3.1** Definisi operasional

| No | Variabel                                | Definisi Operasional   | Indikator / Cara Ukur  | Skala   | Skala   |
|----|---|--|--|---------|---------|
| 1  | <b>Kanker Payudara</b>                  | Penyakit neoplastik ganas pada jaringan payudara yang ditandai proliferasi sel abnormal                            | Target reseptor protein kanker payudara (PDB: 3ERT) yang digunakan dalam molecular docking                 | Ordinal | Ordinal |
| 2  | <b>Kopi Arabika (Coffea arabica L.)</b> | Tanaman yang mengandung senyawa bioaktif (kafein, asam klorogenat, dsb.) yang diduga memiliki aktivitas antikanker | Senyawa aktif dari kopi Arabika diambil dari database (KNAPSAcK, PubChem) untuk dianalisis                 | Ordinal | Ordinal |
| 3  | <b>Studi In Silico</b>                  | Metode penelitian berbasis komputer untuk memprediksi interaksi senyawa dengan reseptor target                     | Molecular docking (AutoDock Vina) → nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ), interaksi dengan residu asam amino | Ordinal | Ordinal |

### **3.4. Populasi dan Sampel**

#### **3.4.1. Populasi Penelitian**

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa aktif biji kopi arabika (*Coffea arabica*.L).

#### **3.4.2. Sampel Penelitian**

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling* yaitu teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian untuk memilih individu atau unit berdasarkan kriteria tertentu yang relevan dengan tujuan penelitian. Teknik ini sering digunakan dalam penelitian kualitatif dan kuantitatif ketika peneliti ingin memperoleh informasi mendalam dari kelompok tertentu.

### **3.5. Waktu dan tempat**

Penelitian ini dilakukan pada bulan September-Oktober di laboratorium Kimia Farmasi STIKes Karsa Husada Garut.

### **3.6. Instrumen Penelitian**

#### **3.6.1. Alat Penelitian**

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi: prosesor intel, serta perangkat lunak system operasi *Window 11*, *Lipinski five of rule*, *Admet*, dan *Autodock*.

### 3.6.2. Bahan Penelitian

Senyawa-senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa aktif biji kopi arabica (*Coffea arabica*.L).

## 3.7. Cara Pengumpulan Data

### 3.7.1. Pengumpulan Bahan

Metode yang digunakan dalam penelitian ini dilakukan berbasis *in silico* dengan teknik komputasi yang disebut disebut *Computer Aided Drug Design* (CADD) Metode ini bertujuan untuk menemukan kandidat obat baru berbasis struktur dan ligan (Leelananda SP, 2016). Metode *in silico* yang digunakan pada penelitian ini yaitu *molecular docking* atau penambatan molekul.

Tahapan penelitian diawali dengan mengumpulkan senyawa berdasarkan *studi literature* dan pada situs *database online KNApSAcK* (<http://www.knapsackfamily.com/KNApSAcK/>) dan studi pustaka menggunakan *PubChem* (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Kemudian senyawa diskriming secara virtual menggunakan situs *PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online* (<http://way2drug.com/passonline/predict.php>). Tahap yang selanjutnya menganalisis senyawa yang digunakan. Analisis yang dilakukan yaitu analisis prediksi *druglikeness* menggunakan situs *online* (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) dilakukan berdasarkan parameter aturan *Lipinski's Rule of Five* meliputi bobot molekul senyawa <500 g/mol, koefisien partisi (Log p<5), donor ikatan hidrogen <5 dan akseptor ikatan hidrogen

<10. Kemudian analisis prediksi farmakokinetik meliputi nilai absorpsi, distribusi, dan metabolisme serta toksisitas berupa sifat karsinogenik dan mutagenik menggunakan situs *online Pre-ADMET* (<http://preadmet.bmdrc.org/>) berdasarkan parameter absorpsi *Human Intestinal Absorption* (HIA), sel *Human colon adenocarcinoma* (CaCO<sub>2</sub>), dan *Plasma Protein Binding*. Selanjutnya, prediksi toksisitas menggunakan *Toxtree*<sup>®</sup>.

Tahap yang selanjutnya yaitu studi *molecular docking*, pertama mengunduh reseptor yang akan digunakan pada situs *online Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan format (.pdb) kemudian dilakukan preparasi makromolekul menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup> untuk memisahkan reseptor dengan ligan dari residu sehingga menjadi dua nama *file* yang terpisah dan disimpan dalam bentuk (.pdb). Kemudian dipreparasi menggunakan *Autodock tools*<sup>®</sup> yaitu dengan memisahkan reseptor dengan ligan kompleks (*native ligand*) menghapus senyawa air dan residu yang menempel. Kemudian dilakukan juga penambahan muatan, atom hidrogen dan pengaturan *grid box* yang akan digunakan dalam proses validasi *docking* (*re-docking*). Setelah preparasi dan pengaturan *grid box* selesai, dilakukan validasi *docking* (*re-docking*) dengan *software Autodock Vina*<sup>®</sup>. Validasi *docking* dianggap valid apabila nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*)  $\leq 2 \text{ \AA}$ .

Jika proses validasi telah selesai, proses *docking* senyawa uji dapat dilakukan dengan mengunduh terlebih dahulu senyawa yang akan digunakan pada situs *online PubChem* lalu dioptimasi dan di protonasi menggunakan *MarvinSketch*<sup>®</sup> sehingga

dihasilkan ligan uji dengan format *file* (.mol2). Senyawa dengan format (.mol2) kemudian dirubah dalam format .pdbqt agar *docking* dapat berjalan. Kemudian *docking* dilakukan dengan menggunakan *software Autodock Vina*<sup>®</sup> secara langsung dalam satu kali *running*. Hasil penambatan molekul disimpan dalam folder yang telah dibuat khusus untuk *docking* dengan format .txt. Nilai yang dihasilkan dari penambatan molekul yaitu  $\Delta G$  yang menunjukkan afinitas ikatan dalam setiap posisi penambatan.

### **3.8. Analisis Data**

Setelah proses *docking* selesai, nilai tersebut dianalisis dan divisualisasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup>. Kemudian dilakukan studi kemiripan struktur senyawa terpilih hasil *docking* kemudian di preparasi dan di dockingkan dengan reseptor yang sama seperti proses *docking* pertama melalui *software Autodock4*.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1. Hasil Prediksi *Drug Likeness*

| No | Senyawa | Berat Molekul ( $\leq 500$ Da) | MLog P ( $\leq 4,15$ ) | Donor Ikatan Hidrogen ( $\leq 5$ ) | Akseptor Ikatan Hidrogen ( $\leq 10$ ) | Violation | <i>Drug Likeness</i> |
|----|---------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|-----------|----------------------|
| 1  | 4-OHT   | 217,29                         | 0,45                   | 1                                  | 3                                      | 0         | ya                   |
| 2  | BKA1    | 154,25                         | 2,59                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 3  | BKA2    | 74,12                          | 0,75                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 4  | BKA3    | 158,28                         | 2,84                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 5  | BKA     | 147,17                         | 0,69                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 6  | BKA5    | 144,21                         | 1,96                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 7  | BKA6    | 88,11                          | -0,33                  | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 8  | BKA7    | 81,12                          | 0,46                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya                   |
| 9  | BKA8    | 128,21                         | 2,07                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 10 | BKA9    | 88,15                          | 1,16                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 11 | BKA10   | 60,10                          | 0,29                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 12 | BKA11   | 84,07                          | -0,01                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 13 | BKA12   | 90,12                          | -0,18                  | 2                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 14 | BKA13   | 86,09                          | -0,43                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 15 | BKA14   | 108,14                         | -0,14                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 16 | BKA15   | 108,14                         | -0,14                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 17 | BKA16   | 108,14                         | -0,14                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 18 | BKA17   | 109,13                         | -0,18                  | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 19 | BKA18   | 121,14                         | 0,13                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 20 | BKA19   | 122,17                         | 0,22                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 21 | BKA20   | 95,10                          | -0,56                  | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 22 | BKA21   | 140,14                         | 0,10                   | 0                                  | 3                                      | 0         | Ya                   |
| 23 | BKA22   | 116,20                         | 1,89                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 24 | BKA23   | 114,19                         | 1,74                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 25 | BKA24   | 166,22                         | 0,66                   | 0                                  | 3                                      | 0         | Ya                   |
| 26 | BKA25   | 109,13                         | 0,54                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya                   |
| 27 | BKA26   | 74,12                          | 0,75                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 28 | BKA27   | 100,16                         | 1,39                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |
| 29 | BKA28   | 86,13                          | 1,01                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya                   |

| No | Senyawa | Berat Molekul ( $\leq 500$ Da) | MLog P ( $\leq 4,15$ ) | Donor Ikatan Hidrogen ( $\leq 5$ ) | Akseptor Ikatan Hidrogen ( $\leq 10$ ) | Violation | Drug Likeness |
|----|---------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|-----------|---------------|
| 30 | BKA29   | 88,11                          | 0,49                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 31 | BKA30   | 94,11                          | -0,51                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 32 | BKA31   | 81,12                          | 0,46                   | 1                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 33 | BKA32   | 142,24                         | 2,39                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 34 | BKA33   | 122,16                         | 1,87                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 35 | BKA34   | 516,45                         | -0,35                  | 7                                  | 12                                     | 3         | Tidak         |
| 36 | BKA35   | 88,11                          | -0,33                  | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 37 | BKA36   | 130,18                         | 1,63                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 38 | BKA37   | 102,17                         | 1,53                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 39 | BKA38   | 86,13                          | 1,01                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 40 | BKA39   | 102,13                         | 0,89                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 41 | BKA40   | 108,14                         | 1,81                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 42 | BKA41   | 81,12                          | 0,46                   | 1                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 43 | BKA42   | 166,14                         | -0,88                  | 2                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 44 | BKA43   | 354,31                         | -1,05                  | 6                                  | 9                                      | 1         | Ya            |
| 45 | BKA44   | 128,13                         | -0,11                  | 1                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 46 | BKA45   | 128,13                         | -0,92                  | 1                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 47 | BKA46   | 108,14                         | 1,81                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 48 | BKA47   | 150,17                         | 1,71                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 49 | BKA48   | 120,15                         | 2,05                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 50 | BKA49   | 354,31                         | -1,05                  | 6                                  | 9                                      | 1         | Ya            |
| 51 | BKA50   | 98,10                          | 0,40                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 52 | BKA51   | 110,11                         | -0,18                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 53 | BKA52   | 378,26                         | -2,84                  | 6                                  | 11                                     | 2         | Tidak         |
| 54 | BKA53   | 166,14                         | -0,88                  | 2                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 55 | BKA54   | 300,27                         | -2,76                  | 5                                  | 8                                      | 0         | Ya            |
| 56 | BKA55   | 44,05                          | -0,37                  | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 57 | BKA56   | 60,05                          | -0,49                  | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 58 | BKA57   | 74,08                          | -0,78                  | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 59 | BKA58   | 135,13                         | -1,23                  | 2                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 60 | BKA59   | 267,24                         | -3,13                  | 4                                  | 7                                      | 0         | Ya            |
| 61 | BKA60   | 536,87                         | -                      | 0                                  | 0                                      | 2         | Tidak         |
| 62 | BKA61   | 552,87                         | -                      | 1                                  | 1                                      | 2         | Tidak         |
| 63 | BKA62   | 180,16                         | -2,75                  | 5                                  | 6                                      | 0         | Ya            |
| 64 | BKA63   | 154,25                         | 2,30                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 65 | BKA64   | 347,22                         | -2,65                  | 5                                  | 11                                     | 1         | Ya            |
| 66 | BKA65   | 584,87                         | -                      | 2                                  | 3                                      | 2         | Tidak         |

| No  | Senyawa | Berat Molekul ( $\leq 500$ Da) | MLog P ( $\leq 4,15$ ) | Donor Ikatan Hidrogen ( $\leq 5$ ) | Akseptor Ikatan Hidrogen ( $\leq 10$ ) | Violation | Drug Likeness |
|-----|---------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|-----------|---------------|
| 67  | BKA66   | 106,12                         | 1,45                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 68  | BKA67   | 108,14                         | 1,54                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 69  | BKA68   | 122,12                         | 1,60                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 70  | BKA69   | 135,19                         | 1,50                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 71  | BKA70   | 536,87                         | -                      | 0                                  | 0                                      | 2         | Tidak         |
| 72  | BKA71   | 552,87                         | -                      | 1                                  | 1                                      | 2         | Tidak         |
| 73  | BKA72   | 190,28                         | 2,85                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 74  | BKA73   | 192,30                         | 2,94                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 75  | BKA74   | 136,23                         | 3,56                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 76  | BKA75   | 72,11                          | 0,60                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 77  | BKA76   | 316,43                         | 2,89                   | 2                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 78  | BKA77   | 180,16                         | 0,70                   | 3                                  | 4                                      | 0         | Ya            |
| 79  | BKA78   | 194,19                         | -0,19                  | 0                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 80  | BKA79   | 116,16                         | 1,27                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 81  | BKA80   | 893,49                         | 4,83                   | 0                                  | 9                                      | 2         | Tidak         |
| 82  | BKA81   | 907,47                         | 3,99                   | 0                                  | 11                                     | 2         | Tidak         |
| 83  | BKA82   | 180,16                         | -2,91                  | 5                                  | 6                                      | 0         | Ya            |
| 84  | BKA83   | 260,14                         | -3,76                  | 6                                  | 9                                      | 1         | Ya            |
| 85  | BKA84   | 342,30                         | -4,77                  | 8                                  | 11                                     | 2         | Tidak         |
| 86  | BKA85   | 62,13                          | 0,84                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 87  | BKA86   | 88,11                          | 0,49                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 88  | BKA87   | 116,16                         | 1,27                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 89  | BKA88   | 144,21                         | 1,96                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 90  | BKA89   | 116,16                         | 1,27                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 91  | BKA90   | 172,26                         | 2,58                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 92  | BKA91   | 284,48                         | 4,67                   | 0                                  | 2                                      | 1         | Ya            |
| 93  | BKA92   | 106,17                         | 3,85                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 94  | BKA93   | 96,08                          | -0,56                  | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 95  | BKA94   | 98,10                          | -0,47                  | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 96  | BKA95   | 342,30                         | -4,77                  | 9                                  | 11                                     | 2         | Tidak         |
| 97  | BKA96   | 86,09                          | 0,09                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 98  | BKA97   | 114,14                         | 0,88                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 99  | BKA98   | 536,87                         | -                      | 0                                  | 0                                      | 2         | Tidak         |
| 100 | BKA99   | 156,22                         | 1,88                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 101 | BKA100  | 605,34                         | -5,33                  | 10                                 | 18                                     | 3         | Tidak         |
| 102 | BKA101  | 450,44                         | -                      | 3                                  | 7                                      | 1         | Ya            |
| 103 | BKA102  | 124,14                         | 1,15                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |

| No  | Senyawa | Berat Molekul ( $\leq 500$ Da) | MLog P ( $\leq 4,15$ ) | Donor Ikatan Hidrogen ( $\leq 5$ ) | Akseptor Ikatan Hidrogen ( $\leq 10$ ) | Violation | Drug Likeness |
|-----|---------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|-----------|---------------|
| 104 | BKA103  | 102,17                         | 1,53                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 105 | BKA104  | 348,21                         | -2,60                  | 5                                  | 11                                     | 1         | Ya            |
| 106 | BKA105  | 117,15                         | 1,57                   | 1                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 107 | BKA106  | 180,16                         | -3,16                  | 6                                  | 6                                      | 1         | Ya            |
| 108 | BKA107  | 88,15                          | 1,16                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 109 | BKA108  | 116,16                         | 1,27                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 110 | BKA109  | 314,42                         | 2,80                   | 2                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 111 | BKA110  | 136,23                         | 3,27                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 112 | BKA111  | 568,87                         | -                      | 2                                  | 2                                      | 2         | Tidak         |
| 113 | BKA112  | 536,87                         | -                      | 0                                  | 0                                      | 2         | Tidak         |
| 114 | BKA113  | 232,28                         | 0,97                   | 2                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 115 | BKA114  | 156,27                         | 2,45                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 116 | BKA115  | 270,45                         | 4,44                   | 0                                  | 2                                      | 1         | Ya            |
| 117 | BKA116  | 152,15                         | 1,32                   | 1                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 118 | BKA117  | 508,56                         | -1,14                  | 6                                  | 10                                     | 2         | Tidak         |
| 119 | BKA118  | 212,41                         | 6,19                   | 0                                  | 0                                      | 1         | Ya            |
| 120 | BKA119  | 198,39                         | 5,93                   | 0                                  | 0                                      | 1         | Ya            |
| 121 | BKA120  | 470,73                         | 5,15                   | 2                                  | 3                                      | 1         | Ya            |
| 122 | BKA121  | 526,84                         | 5,49                   | 3                                  | 2                                      | 2         | Tidak         |
| 123 | BKA122  | 600,87                         | 5,30                   | 3                                  | 4                                      | 2         | Tidak         |
| 124 | BKA123  | 158,24                         | 2,28                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 125 | BKA124  | 128,21                         | 2,07                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 126 | BKA125  | 180,16                         | -0,52                  | 1                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 127 | BKA126  | 72,15                          | 3,14                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 128 | BKA127  | 102,13                         | 0,89                   | 1                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 129 | BKA128  | 94,11                          | 1,45                   | 1                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 130 | BKA129  | 102,13                         | 0,89                   | 0                                  | 2                                      | 0         | Ya            |
| 131 | BKA130  | 79,10                          | 0,41                   | 0                                  | 1                                      | 0         | Ya            |
| 132 | BKA131  | 104,15                         | 3,76                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 133 | BKA132  | 422,28                         | -5,13                  | 9                                  | 14                                     | 2         | Tidak         |
| 134 | BKA133  | 180,16                         | -0,52                  | 1                                  | 3                                      | 0         | Ya            |
| 135 | BKA134  | 92,14                          | 3,52                   | 0                                  | 0                                      | 0         | Ya            |
| 136 | BKA135  | 566,30                         | -5,28                  | 9                                  | 17                                     | 3         | Tidak         |
| 137 | BKA136  | 566,30                         | -5,28                  | 9                                  | 17                                     | 3         | Tidak         |
| 138 | BKA137  | 600,87                         | 5,37                   | 2                                  | 4                                      | 2         | Tidak         |
| 139 | BKA138  | 284,23                         | -2,70                  | 5                                  | 7                                      | 0         | Ya            |
| 140 | BKA139  | 364,21                         | -3,42                  | 6                                  | 11                                     | 2         | Tidak         |

Keterangan :

*Violation* 1 = BKA43, 49, 64, 83, 91, 101, 104, 106, 115, 118, 119, 120 (Total =  
12)

*Violation* >1 = BKA34, 52, 60, 61, 65, 70, 71, 80, 81, 84, 95, 98, 100, 111, 112,  
117, 121, 122, 132, 135, 136, 137, 139 (Total = 23)

#### 4.1.2. Hasil Predksi Farmakokinetik

| No | Senyawa | Absorpsi |            | Distribusi |      | Toksistas |            |     |
|----|---------|----------|------------|------------|------|-----------|------------|-----|
|    |         | HIA (%)  | CCP (nm/s) | PPB (%)    | BBB  | Mutagen   | Karsinogen |     |
|    |         |          |            |            |      |           | Mouse      | Rat |
| 1  |         |          |            |            |      | ya        | -          | -   |
| 2  | BKA1    | 100      | 29,36      | 100        | 6,13 | Ya        | -          | -   |
| 3  | BKA2    | 99,72    | 21,44      | 80,16      | 1,55 | Ya        | +          | -   |
| 4  | BKA3    | 100      | 32,80      | 100        | 2,38 | Tidak     | +          | -   |
| 5  | BKA4    | 100      | 31,50      | 38,38      | 2,15 | Ya        | +          | +   |
| 6  | BKA5    | 100      | 39,36      | 100        | 0,80 | Ya        | +          | +   |
| 7  | BKA6    | 87,97    | 4,54       | 78,68      | 0,36 | Ya        | -          | -   |
| 8  | BKA7    | 100      | 57,48      | 66,74      | 1,19 | Ya        | +          | -   |
| 9  | BKA8    | 100      | 43,31      | 100        | 5,47 | Ya        | -          | -   |
| 10 | BKA9    | 100      | 23,60      | 1,00       | 2,41 | Ya        | +          | -   |
| 11 | BKA10   | 95,38    | 13,76      | 67,76      | 0,98 | Ya        | +          | -   |
| 12 | BKA11   | 100      | 20,69      | 71,58      | 0,98 | Ya        | +          | -   |
| 13 | BKA12   | 80,83    | 1,01       | 80,25      | 0,58 | Ya        | -          | -   |
| 14 | BKA13   | 93,06    | 3,35       | 77,76      | 0,60 | Ya        | +          | +   |
| 15 | BKA14   | 100      | 23,75      | 83,12      | 1,08 | Ya        | -          | -   |
| 16 | BKA15   | 100      | 23,70      | 84,09      | 1,08 | Ya        | -          | -   |
| 17 | BKA16   | 100      | 23,70      | 84,10      | 1,08 | Ya        | -          | -   |
| 18 | BKA17   | 86,40    | 4,40       | 75,44      | 2,30 | Ya        | -          | -   |
| 19 | BKA18   | 100      | 34,47      | 4,77       | 1,45 | Ya        | -          | -   |
| 20 | BKA19   | 100      | 23,64      | 58,02      | 1,49 | Ya        | -          | -   |
| 21 | BKA20   | 86,14    | 16,43      | 60,11      | 2,34 | Ya        | -          | -   |
| 22 | BKA21   | 95,60    | 45,11      | 75,70      | 1,16 | Ya        | +          | +   |
| 23 | BKA22   | 100      | 40,32      | 96,71      | 4,64 | Ya        | -          | +   |
| 24 | BKA23   | 100      | 49,50      | 94,18      | 0,83 | Ya        | -          | +   |
| 25 | BKA24   | 98,84    | 53,84      | 88,45      | 1,79 | Ya        | +          | -   |
| 26 | BKA25   | 100      | 51,67      | 64,55      | 1,61 | Ya        | +          | -   |
| 27 | BKA26   | 99,72    | 21,25      | 72,87      | 1,35 | Ya        | +          | -   |
| 28 | BKA27   | 100      | 52,69      | 93,06      | 0,79 | Ya        | -          | +   |
| 29 | BKA28   | 100      | 24,73      | 84,64      | 0,79 | Ya        | -          | -   |
| 30 | BKA29   | 86,76    | 20,70      | 75,19      | 1,12 | Ya        | -          | +   |
| 31 | BKA30   | 100      | 26,80      | 76,31      | 0,90 | Ya        | -          | -   |
| 32 | BKA31   | 100      | 22,24      | 70,01      | 5,16 | Ya        | +          | -   |
| 33 | BKA32   | 100      | 26,75      | 100        | 1,34 | Ya        | -          | +   |
| 34 | BKA33   | 100      | 21,59      | 6,66       | 1,47 | Ya        | +          | -   |
| 35 | BKA35   | 87,96    | 0,97       | 76,44      | 0,34 | Ya        | -          | -   |
| 36 | BKA36   | 100      | 49,54      | 95,44      | 0,85 | Ya        | +          | +   |

| No | Senyawa | Absorpsi |            | Distribusi |      | Toksisitas |            |     |
|----|---------|----------|------------|------------|------|------------|------------|-----|
|    |         | HIA (%)  | CCP (nm/s) | PPB (%)    | BBB  | Mutagen    | Karsinogen |     |
|    |         |          |            |            |      |            | Mouse      | Rat |
| 37 | BKA37   | 100      | 22,75      | 0,67       | 3    | Ya         | +          | -   |
| 38 | BKA38   | 100      | 24,72      | 81,70      | 0,79 | Ya         | -          | -   |
| 39 | BKA39   | 89,08    | 20,82      | 82,25      | 1,19 | Ya         | -          | +   |
| 40 | BKA40   | 100      | 25,35      | 100        | 2,65 | Ya         | -          | -   |
| 41 | BKA41   | 100      | 46,91      | 72,95      | 6,18 | Ya         | +          | -   |
| 42 | BKA42   | 70,18    | 20,54      | 34,20      | 0,18 | Ya         | -          | +   |
| 43 | BKA43   | 20,42    | 18,71      | 41,96      | 0,03 | Ya         | -          | -   |
| 44 | BKA44   | 88,80    | 16,64      | 100        | 0,43 | Ya         | +          | +   |
| 45 | BKA45   | 88,80    | 1,10       | 96,31      | 0,36 | Ya         | +          | +   |
| 46 | BKA46   | 100      | 25,35      | 72,29      | 2,65 | Ya         | +          | -   |
| 47 | BKA47   | 96,73    | 41,06      | 57,69      | 1,47 | Ya         | -          | +   |
| 48 | BKA48   | 100      | 31,96      | 11,39      | 2,81 | Ya         | +          | -   |
| 49 | BKA49   | 20,42    | 18,71      | 41,96      | 0,03 | Ya         | -          | -   |
| 50 | BKA50   | 100      | 25,62      | 80,54      | 0,99 | Ya         | +          | +   |
| 51 | BKA51   | 99,82    | 36,24      | 91,26      | 1,52 | Ya         | +          | +   |
| 52 | BKA53   | 82,26    | 20,77      | 7          | 0,15 | Ya         | -          | -   |
| 53 | BKA54   | 35,31    | 14,64      | 0          | 0,23 | Ya         | -          | +   |
| 54 | BKA55   | 100      | 12,71      | 66,53      | 0,88 | Ya         | -          | -   |
| 55 | BKA56   | 78,71    | 20,76      | 64,81      | 0,62 | Tidak      | -          | +   |
| 56 | BKA57   | 85,33    | 1,06       | 66,82      | 0,32 | Ya         | -          | -   |
| 57 | BKA58   | 81,41    | 17,68      | 3,62       | 0,20 | Ya         | -          | -   |
| 58 | BKA59   | 49,22    | 1,64       | 9,36       | 0,11 | Ya         | -          | +   |
| 59 | BKA62   | 22,35    | 2,56       | 7,31       | 0,05 | Ya         | -          | -   |
| 60 | BKA63   | 100      | 50,80      | 23,41      | 5,11 | Ya         | -          | -   |
| 61 | BKA64   | 9,82     | 0,36       | 29,70      | 0,03 | Ya         | -          | +   |
| 62 | BKA66   | 100      | 21,87      | 4,50       | 1,39 | Ya         | -          | -   |
| 63 | BKA67   | 100      | 21,27      | 2,60       | 1,09 | Ya         | -          | -   |
| 64 | BKA68   | 96,23    | 20,96      | 7,57       | 1,61 | Ya         | -          | -   |
| 65 | BKA69   | 98,28    | 54,91      | 100        | 2,08 | Ya         | -          | +   |
| 66 | BKA72   | 100      | 52,33      | 100        | 2,41 | Ya         | +          | +   |
| 67 | BKA73   | 100      | 52,47      | 95,96      | 2,05 | Ya         | +          | -   |
| 68 | BKA74   | 100      | 23,63      | 100        | 9,10 | Ya         | -          | +   |
| 69 | BKA75   | 100      | 30,04      | 77,29      | 0,81 | Ya         | -          | -   |
| 70 | BKA76   | 92,35    | 16,22      | 100        | 1,18 | Ya         | -          | +   |
| 71 | BKA77   | 82,30    | 21,10      | 40,29      | 0,49 | Ya         | -          | +   |
| 72 | BKA78   | 93,82    | 21,25      | 14,07      | 0,33 | Ya         | -          | +   |
| 73 | BKA79   | 90,92    | 20,73      | 84,63      | 1,19 | Ya         | -          | +   |
| 74 | BKA82   | 22,35    | 1,59       | 3,86       | 0,05 | Ya         | -          | -   |

| No  | Senyawa | Absorpsi |            | Distribusi |       | Toksisitas |            |     |
|-----|---------|----------|------------|------------|-------|------------|------------|-----|
|     |         | HIA (%)  | CCP (nm/s) | PPB (%)    | BBB   | Mutagen    | Karsinogen |     |
|     |         |          |            |            |       |            | Mouse      | Rat |
| 75  | BKA83   | 3,26     | 5,75       | 7,92       | 0,06  | Ya         | -          | +   |
| 76  | BKA85   | 100      | 23,33      | 59,78      | 0,97  | Ya         | -          | +   |
| 77  | BKA86   | 99,78    | 37,20      | 79,98      | 0,97  | Ya         | +          | +   |
| 78  | BKA87   | 100      | 50,71      | 100        | 0,87  | Ya         | +          | -   |
| 79  | BKA88   | 100      | 55,67      | 100        | 0,81  | Ya         | +          | -   |
| 80  | BKA89   | 100      | 46,35      | 100        | 0,87  | Ya         | +          | -   |
| 81  | BKA90   | 100      | 43,82      | 100        | 1,17  | Ya         | +          | -   |
| 82  | BKA91   | 100      | 56,86      | 100        | 14,69 | Tidak      | +          | -   |
| 83  | BKA92   | 100      | 23,43      | 18,29      | 2,72  | Ya         | +          | -   |
| 84  | BKA93   | 99,28    | 26,38      | 87,14      | 1,46  | Ya         | +          | +   |
| 85  | BKA94   | 93,81    | 11,91      | 82,06      | 0,46  | Ya         | +          | +   |
| 86  | BKA96   | 99,78    | 20,78      | 78,40      | 0,96  | Ya         | +          | -   |
| 87  | BKA97   | 100      | 37,05      | 19,64      | 0,93  | Ya         | +          | +   |
| 88  | BKA99   | 100      | 7,81       | 100        | 0,83  | Ya         | +          | +   |
| 89  | BKA101  | 77,14    | 17,19      | 96,79      | 0,98  | Ya         | +          | +   |
| 90  | BKA102  | 96,46    | 29,43      | 99,17      | 0,89  | ya         | +          | +   |
| 91  | BKA103  | 100      | 25,38      | 78,39      | 3,54  | Tidak      | -          | -   |
| 92  | BKA104  | 8,99     | 4,95       | 49,56      | 0,03  | Ya         | -          | -   |
| 93  | BKA105  | 100      | 29,36      | 97,63      | 8,15  | Ya         | +          | -   |
| 94  | BKA106  | 14,03    | 1,17       | 84,82      | 0,04  | Ya         | -          | +   |
| 95  | BKA107  | 100      | 21,85      | 84,08      | 1,99  | Ya         | +          | -   |
| 96  | BKA108  | 100      | 46,27      | 87,63      | 0,93  | Ya         | +          | +   |
| 97  | BKA109  | 100      | 46,27      | 87,63      | 0,93  | Ya         | +          | +   |
| 98  | BKA110  | 100      | 23,63      | 100        | 8,27  | ya         | -          | -   |
| 99  | BKA113  | 88,22    | 2,75       | 47,39      | 1,18  | Ya         | -          | -   |
| 100 | BKA114  | 100      | 39,49      | 100        | 6,25  | Ya         | -          | +   |
| 101 | BKA115  | 100      | 45,83      | 100        | 13,94 | Tidak      | -          | -   |
| 102 | BKA116  | 93,05    | 20,78      | 44,29      | 0,56  | Ya         | -          | -   |
| 103 | BKA118  | 100      | 22,19      | 100        | 25,13 | Tidak      | -          | +   |
| 104 | BKA119  | 100      | 22,19      | 100        | 24,42 | Tidak      | -          | -   |
| 105 | BKA120  | 95,72    | 41,96      | 100        | 11,79 | Tidak      | -          | -   |
| 106 | BKA123  | 94,78    | 15,10      | 100        | 0,82  | Ya         | -          | +   |
| 107 | BKA124  | 100      | 4,91       | 100        | 10,53 | Tidak      | -          | +   |
| 108 | BKA125  | 87,94    | 20,98      | 13,20      | 0,27  | Ya         | -          | +   |
| 109 | BKA126  | 100      | 22,28      | 90,04      | 4,66  | Ya         | -          | -   |
| 110 | BKA127  | 89,08    | 20,53      | 76,37      | 1,22  | Ya         | -          | +   |
| 111 | BKA128  | 100      | 21,68      | 89,71      | 1,66  | Ya         | +          | +   |
| 112 | BKA129  | 100      | 46,56      | 85,87      | 0,98  | Ya         | +          | +   |

| No  | Senyawa | Absorpsi |            | Distribusi |      | Toksisitas |            |     |
|-----|---------|----------|------------|------------|------|------------|------------|-----|
|     |         | HIA (%)  | CCP (nm/s) | PPB (%)    | BBB  | Mutagen    | Karsinogen |     |
|     |         |          |            |            |      |            | Mouse      | Rat |
| 113 | BKA130  | 100      | 54,47      | 70,23      | 1,53 | Ya         | +          | +   |
| 114 | BKA131  | 100      | 23,43      | 100        | 2,03 | Ya         | -          | +   |
| 115 | BKA133  | 82,34    | 20,64      | 22,14      | 0,28 | Ya         | -          | +   |
| 116 | BKA134  | 100      | 23,43      | 96,69      | 1,94 | Ya         | -          | -   |
| 117 | BKA138  | 24,71    | 13,64      | 12,76      | 0,29 | Ya         | -          | +   |

Keterangan:

- HIA (*Human Intestinal Absorption*) (0–20% : Buruk; 20–70% : Sedang; 70–100% : Baik)
- CCP (*Caco-2 Cell Permeability*) (<4 : Rendah; 4–70 : Sedang; >70 : Tinggi)
- PPB (*Plasma Protein Binding*) (>90% : Terikat kuat; <90% : Terikat lemah)
- BBB (*Blood Brain Barrier*) (<0,1 : Rendah; 0,1–2,0 : Sedang; >2,0 Tinggi)

#### 4.1.3. Hasil Validasi Metode Penambatan Molekul

| Kode PDB | Ligan Alami | Ukuran Grid Box | Koordinat Grid Box                    | RMSD (Å) | Energi Ikatan, $\Delta G$ (kcal/mol) |
|----------|-------------|-----------------|---------------------------------------|----------|--------------------------------------|
| 3-ERT    | 4-OHT       | 40 x 40 x 40    | x = 30.01<br>y = -1.913<br>z = 24.207 | 0,2857   | -10                                  |

#### 4.1.4. Hasil Penembatan Molekul

| No | Senyawa                        | Energi Ikatan, $\Delta G$ (kcal/mol) | Interaksi dengan Asam Amino         |  |   |
|----|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--|---|
|    |                                |                                      | Ikatan Hidrogen                     | Ikatan Van der Waals                             | Ikatan Lainnya  |
| 1  | 4-OHT                          | -10                                  | GLU A:353<br>THR A:347<br>LEU A:525 | LEU A:346<br>LEU A:387<br>MET A:421<br>ALA A:350 | THR A:347<br>LEU A:525  |
| 2  | BKA2<br>(1-Butanol)            | -3,5                                 | ARG A:394,<br>GLU A:353             | ALA A:350,<br>LEU A:349,<br>LEU346               |   |
| 3  | BKA6<br>(1-Hydroxy-2-butanone) | -3,8                                 | ARG394                              |  |   |
| 4  | BKA7<br>(1-Methylpyrrole)      | -3,4                                 |                                     | LEU A:384,<br>ILE A:424                          | LEU A:525,<br>GLY A:420,<br>GLY A:521,<br>MET A:343,<br>HIS 524 |
| 5  | BKA10<br>(1-Propanol)          | -3,0                                 | GLU A:353                           | LEU A:391,<br>MET A:388,<br>LEU A:387            |   |
| 6  | BKA11<br>(2(5H)-furanone)      | -3,6                                 | ARG A:394                           |  |   |
| 7  | BKA12<br>(2,3-Butanediol)      | -3,8                                 |                                     | LEU A:391,<br>LEU A:387                          |   |

|    |   |      |                         |  |   |
|----|---|------|-------------------------|--|---|
| 8  | BKA16<br>(2,6-Dimethylpyrazine)         | -4,2 | LEU A:346               | LEU<br>A:391,<br>LEU<br>A:349                  | ALA A:350,<br>PHE A:404,<br>MET A:421               |
| 9  | BKA17<br>(2-Acetylpyrrole)              | -4,9 | LEU A:346               |  |   |
| 10 | BKA18<br>(2-Acetylpyridine)             | -4,4 |                         |  | LEU A:391,<br>MET A:388,<br>LEU A:367               |
| 11 | BKA19<br>(2-Ethyl-6-methylpyrazine)     | -4,6 | LEU A:346               |  | ALA A:350   |
| 12 | BKA20<br>(2-Formylpyrrole)              | -3,7 | LEU A:346               | LEU<br>A:349                                   | GLU A:353,<br>ALA A:350                             |
| 13 | BKA24<br>(3-Isobutyl-2-methoxypyrazine) | -5,2 | LEU A:346               | LEU<br>A:349,<br>LEU<br>A:525,<br>LEU<br>A:384 | GLU A:353,<br>ALA A:350,<br>LEU A:525,<br>TRP A:383 |
| 14 | BKA25<br>(2-Methoxypyridine)            | -4,3 | LEU A:346               |  |   |
| 15 | BKA26<br>(2-Methyl-1-propanol)          | -3,6 | LEU A:387               | LEU<br>A:391                                   | ARG A:394,<br>MET A:388,<br>PHE A:404,<br>LEU A:391 |
| 16 | BKA28<br>(2-Methylbutanal)              | -3,7 | ARG A:394               |  |   |
| 17 | BKA29<br>(2-Methylpropanoic acid)       | -4,0 | ARG A:394,<br>GLU A:353 |  |   |
| 18 | BKA30<br>(2-Methylpyrazine)             | -3,7 | GLY A:521               | LEU<br>A:384,<br>LEU<br>A:525,<br>MET<br>A:421 | LEU<br>A:525, GLU<br>A:419                          |
| 19 | BKA31<br>(2-Methylpyrrole)              | -3,7 | LEU A:346               | LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:349,<br>ALA<br>A:350 | GLU<br>A:353, LEU<br>A: 346                         |

|    |                                  |      |                         |   |  |
|----|----------------------------------|------|-------------------------|---|--|
| 20 | BKA33<br>(2-Phenylethanol)       | -5,1 | ARG A:394,<br>GLU A:353 | ALA<br>A:350,<br>LEU<br>A:346                                   |  |
| 21 | BKA37<br>(3-Methyl-1-pentanol)   | -4,2 | LEU A:387,<br>ARG A:394 | ALA<br>A:350,<br>LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:349                  |  |
| 22 | BKA38<br>(3-Methyl-1-pentanol)   | -3,8 | ARG A:394               | LEU<br>A:346,<br>PHE<br>A:404                                   |  |
| 23 | BKA39<br>(3-Methylbutanoic acid) | -4,5 | LEU A:387,<br>ARG A:394 |   |  |
| 24 | BKA41<br>(3-Methylpyrrole)       | -3,8 | LEU A:346               | PHE<br>A:404,<br>LEU<br>A:391,<br>LEU<br>A:349,<br>ALA<br>A:350 | LEU A:346,<br>LEU A:349                              |
| 25 | BKA43<br>(3-Methylxanthine)      | -7,8 | THR A:347,<br>HLS A:524 | LEU<br>A:346  | GLY A:521,<br>LEU A:525,<br>TRP A:583,<br>ALA A:350, |
| 26 | BKA46<br>(4-Methylphenol)        | -5,3 | GLU A:353,<br>ARG A:394 | PHE<br>A:404,<br>LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:387,<br>LEU<br>A:391 |  |

|    |                                  |      |   |   |                         |
|----|----------------------------------|------|---|---|-------------------------|
| 27 | BKA47<br>(4-Vinyl guaiacol)      | -5,4 |   | LEU<br>A:391,<br>MET<br>A:388,<br>LEU<br>A:428,<br>ALA<br>A:350,<br>MET<br>A:421,<br>LEU<br>A:346 | LEU A:387               |
| 28 | BKA48<br>(4-Vinylphenol)         | -5,6 | ARG A:394,<br>LEU A:387                             | LEU<br>A:391,<br>PHE<br>A:404,<br>LEU<br>A:346,<br>MET<br>A:421                                   |                         |
| 29 | BKA49<br>(5-Caffeoylquinic acid) | -7,4 |   |   | LEU A:525,<br>ALA A:350 |
| 30 | BKA53<br>(7-Methylxanthine)      | -5,9 | LEU A:346,<br>GLU A:353,<br>ARG A:394,<br>LEU A:387 | LEU<br>A:391,<br>ALA<br>A:350   |                         |
| 31 | BKA55<br>(Acetaldehyde)          | -2,2 | HIS A:524   |   |                         |
| 32 | BKA56<br>(Acetic acid)           | -3,0 | ARG A:394   |   |                         |
| 33 | BKA57<br>(Acetol)                | -3,3 | GLU A:353,<br>ARG A:394                             |   |                         |
| 34 | BKA58<br>(Adenine)               | -5,1 | GLU A:353   |   | LEU A:346,<br>ARG A:394 |
| 35 | BKA59<br>(Adenosine)             | -7,2 | LEU A:387,<br>GLU A:353                             |   |                         |
| 36 | BKA62<br>(alpha-D-Glucose)       | -5,0 | GLU A:353   |   |                         |

|    |  |      |   |  |   |
|----|--|------|---|--|---|
| 37 | BKA63<br>(alpha-Terpineol)             | -6,1 |   | LEU<br>A:346,<br>ILE<br>A:424,<br>MET<br>A:421 |   |
| 38 | BKA64<br>(Adenosine 5'-phosphate, AMP) | -7,3 | LEU A:387,<br>GLU A:353,<br>ARG A:394,<br>ALA A:350,<br>THR A:347 | LEU<br>A:391                                   |   |
| 39 | BKA66<br>(Benzaldehyde)                | -4,8 |   |  | GLU A:353,<br>ALA A:350,<br>LEU A:346,<br>LEU A:349,<br>LEU A:387,<br>LEU A:391 |
| 40 | BKA67<br>(Benzenemethanol)             | -4,9 | GLU A:353   |  | LEU A:387,<br>LEU A:346,<br>ALA A:350   |
| 41 | BKA68<br>(Benzoic acid)                | -5,8 | ARG A:394   |  | LEU A:391,<br>MET A:388,<br>ARG A:394   |
| 42 | BKA75<br>(Butanal)                     | -3,2 | ARG A:394   | LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:349,<br>ALA<br>A:350 |   |
| 43 | BKA77<br>(Caffeic acid)                | -6,4 | GLU A:353,<br>ARG A:394,<br>LEU A:346                             |  | ALA A:350,<br>LEU A:391,<br>LEU A:346   |
| 44 | BKA78<br>(Caffeine)                    | -5,9 | LEU A:346   | ALA<br>A:350,<br>LEU<br>A:384                  |   |

|    |                                   |      |                                       |  |           |
|----|-----------------------------------|------|---------------------------------------|--|-----------|
| 45 | BKA79<br>(Caproic acid)           | -4,9 | GLU A:353,<br>ARG A:394               | LEU<br>A:349,<br>LEU<br>A:346,<br>ALA<br>A:350,<br>PHE<br>A:404                  |           |
| 46 | BKA82<br>(D-Fructose)             | -4,7 | GLU A:353,<br>LEU A:387,<br>ARG A:394 |  |           |
| 47 | BKA83<br>(D-Fructose 6-phosphate) | -5,3 | ARG A:394,<br>GLU A:353,<br>LEU A:387 |  |           |
| 48 | BKA 85<br>(Dimethyl sulfide)      | -1,7 |                                       | LEU<br>A:525,<br>LEU<br>A:384,<br>ILE<br>A:424,<br>HIS A:524                     |           |
| 49 | BKA92<br>(Ethylbenzene)           | -5,0 |                                       | LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:349,<br>MET<br>A:421,<br>LEU<br>A:391,<br>ALA<br>A:350 | PHE A:404 |
| 50 | BKA96<br>(Ethylbenzene)           | -5,3 | ARG A:394                             |  |           |
| 51 | BKA103<br>(Hexan-1-ol)            | -4,0 | LEU A:387,<br>ARG A:394               | LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:349,<br>ALA<br>A:350                                   |           |
| 52 | BKA 106<br>(Inositol)             | -6,0 | LEU<br>A:387, GLU<br>A:353            |  | ARG A:394 |

|    |                               |      |                         |  |                                       |
|----|-------------------------------|------|-------------------------|--|---------------------------------------|
| 53 | BKA107<br>(Isoamyl alcohol)   | -4,1 | GLU A:353,<br>ARG A:394 | LEU<br>A:346,<br>LEU<br>A:391,<br>PHE<br>A:404                                   |                                       |
| 54 | BKA113<br>(Melatonin)         | -6,7 |                         | MET<br>A:388,<br>LEU<br>A:391,<br>LEU<br>A:387,<br>LEU<br>A:349,<br>ALA<br>A:350 | PHE A:404,<br>GLY A:521,<br>LEU A:346 |
| 55 | BKA116<br>(Methyl salicylate) | -5,6 | GLU A:353               |  | LEU A:391,<br>ALA A:350,<br>LEU A:387 |
| 56 | BKA127<br>(pentanoic acid)    | -4,2 | LEU A:387,<br>ARG A:394 | LEU<br>A:346,<br>ALA<br>A:350  |                                       |
| 57 | BKA133<br>(Theophylline)      | -5,7 | LEU A:346               |  | ALA A:350,<br>LEU A:387,<br>GLU A:353 |
| 58 | BKA138<br>(Xanthosine)        | -7,4 | GLU A:353               |  | LEU A:346,<br>LEU A:525               |

## 4.2. Pembahasan

### 4.2.1. Prediksi Drug Likeness

Prediksi yang memiliki tujuan untuk menentukan suatu senyawa dapat dikategorikan sebagai molekul obat atau bukan obat memegang pada aturan tertentu salah satunya yaitu aturan *Lipinski's Rule of Five*. Prediksi ini disebut dengan prediksi druglikeness dilakukan dengan menggunakan situs online *Lipinski's Rule of Five*

(<http://scfbio-iitd.res.in>) tujuannya untuk memprediksi kemiripan sifat senyawa uji dengan obat berdasarkan parameter fisikokimia senyawa yang digunakan secara oral. Parameter tersebut meliputi nilai dari berat molekul suatu senyawa harus <500 Da, nilai Log P<5, donor ikatan hidrogen <5 dan akseptor hidrogen <10.

Berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five* berat molekul yang ideal yaitu kurang dari 500 Da, apabila melebihi nilai tersebut, senyawa tidak dapat berdifusi menembus membran sel. Berat molekul (BM) dari suatu senyawa mempengaruhi proses distribusi obat dimana semakin rendah berat molekul maka semakin mampu obat menembus membran sel.

Koefisien partisi (Log P) merupakan sifat fisikokimia yang mempengaruhi lipofilitas dari suatu senyawa. Nilai log P menjelaskan koefisien kelarutan lemak/air berkisar dari -0,4 sampai 5. Nilai log P yang semakin besar, menunjukkan bahwa molekul lebih hidrofobik. Karena sifatnya yang terlalu hidrofobik, molekul cenderung memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lebih lama pada *lipid bilayer* dan tersebar lebih luas di dalam tubuh, mengurangi selektifitas ikatan terhadap enzim target. Selain itu, nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik karena molekul tidak dapat melewati membran *lipid bilayer*.

Donor dan akseptor ikatan hidrogen, dimana kedua parameter ini mempengaruhi permeabilitas membran *lipid bilayer* dan kapasitas ikatan hidrogen. Semakin tinggi ikatan hidrogen, maka kemampuan absorpsi akan semakin tinggi dan nilai energi yang dikeluarkan akan semakin besar. Nilai donor dan akseptor ikatan

hidrogen pada aturan *Lipinski's Rule of Five* yaitu donor ikatan hidrogen <5 dan akseptor ikatan hidrogen <10.

Berdasarkan hasil prediksi *druglikeness* terhadap *native* ligan, ligan pembanding dan 139 senyawa aktif tanaman *Coffea Arabica L* dihasilkan 117 senyawa memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five* dan 23 senyawa tidak memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five*.

#### **4.2.2. Prediksi Farmakokinetik**

Prediksi farmakokinetik meliputi nilai absorpsi, distribusi, dan toksisitas menggunakan situs *online Pre-ADMET* (<http://preadmet.bmdrc.org/>) berdasarkan parameter absorpsi *Human Intestinal Absorption* (HIA), sel *Human colon adenocarcinoma* (CaCO<sub>2</sub>), *Plasma Protein Binding*, *Mouse carcinogen* dan *Rat cacinogen*.

*Human Intestinal Absorption* (HIA) merupakan proses penyerapan dan bioavailabilitas yang didasarkan pada jumlah energi yang dikeluarkan dalam empedu, urin, dan feses. Persentase HIA dibagi menjadi absorpsi senyawa buruk (0-20%), absorpsi senyawa sedang (20-70%), dan absorpsi senyawa baik (70-100%) maka jika nilai HIA semakin tinggi semakin baik absorpsi senyawa yang diprediksi.

Sel *Human colon adenocarcinoma* (CaCO<sub>2</sub>) merupakan sel yang digunakan untuk transportasi yang berasal dari epitel usus adenokarsinoma usus besar manusia dalam mendistribusikan obat. Dapat digunakan untuk melakukan uji model *in vitro* untuk memprediksi absorpsi oral senyawa obat baru. Permeabilitas sel CaCO<sub>2</sub>

diklasifikasikan menjadi rendah (kurang dari 4 nm/detik), sedang (antara 4 dan 70 nm/detik), dan tinggi (lebih dari 70 nm/detik).

*Plasma Protein Binding* merupakan komponen obat yang beredar bebas diseluruh jaringan tubuh. *Plasma Protein Binding* dikategorikan menjadi dua yaitu, lebih dari 90% yang menunjukkan ikatan yang kuat dengan protein plasma dan kurang dari 90% yang menunjukkan ikatan yang lemah dengan protein plasma, yang artinya tidak dapat diedarkan dengan baik. Teori menyebutkan bahwa obat yang terikat dengan protein plasma tidak bertindak dan hanya obat yang bebas dan tidak terikat yang dapat memicu reaksi biologis karena dapat mempengaruhi target hingga keluar dari tubuh manusia.

Analisis yang selanjutnya yaitu analisis toksisitas dilakukan berdasarkan sifat karsinogenik dan mutagenik senyawa, dan juga ambang batas paparan manusia terhadap senyawa. Senyawa tersebut diharapkan dapat berfungsi sebagai kandidat obat yang aman karena tidak menyebabkan muatsi gen atau kanker.

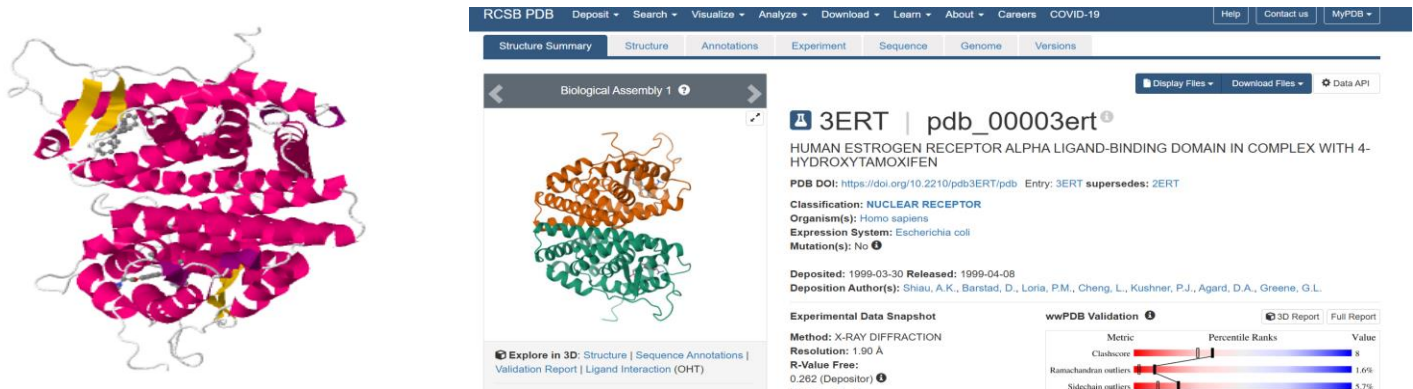
Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan pada 117 senyawa aktif tanaman *Coffea Arabica L* terdapat 58 senyawa memiliki kemungkinan beresiko rendah dalam pemaparan dan karsinogenik.

#### **4.2.3. Penambatan Molekular (Molecular Docking)**

Tahapan dalam *molecular docking* yang pertama yaitu preparasi dengan mengunduh makromolekul atau reseptor target melalui situs *Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.rscb.org/>). Makromolekul yang dipilih yaitu harus memiliki karakteristik tidak bermutasi, resolusi  $\leq 2\text{\AA}$  serta kompleks dengan *native ligan*.

Reseptor/makromolekul dengan ID PDB 3ERT, makromolekul tersebut diunduh dalam bentuk format (.pdb). Beberapa penelitian telah dilakukan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* pada makromolekul tersebut.

Makromolekul dengan ID PDB 3ERT merupakan makromolekul yang kompleks dengan *native ligand* memiliki resolusi 2,00 Å. Dari makromolekul tersebut memiliki resolusi  $\leq 2\text{\AA}$  dan bersifat tidak bermutasi sehingga telah memenuhi syarat dalam pemilihan makromolekul/reseptor.



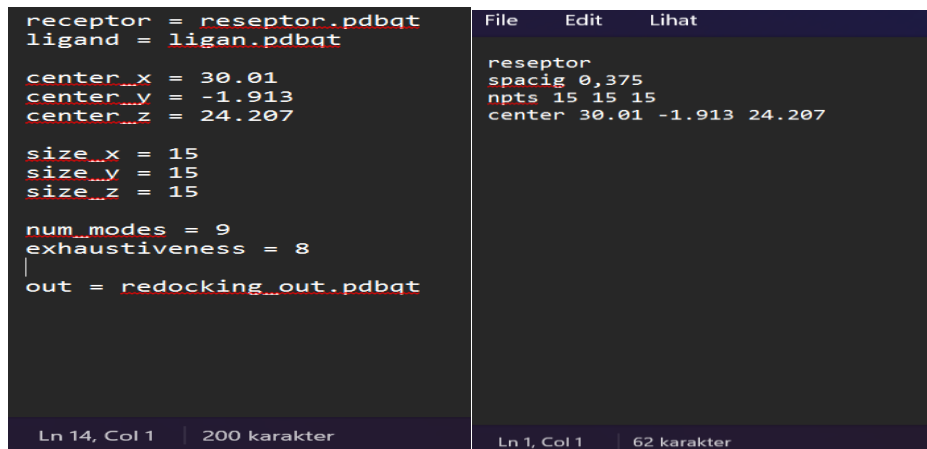
*Gambar Struktur 3D makromolekul ID 3ERT*

Struktur 3D makromolekul yang telah diunduh pada PDB dilakukan preparasi menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*®. Tujuannya agar saat proses penambatan berjalan dengan optimal. Tahapan preparasi dilakukan dengan memisahkan reseptor target dengan *native ligand* serta menghilangkan molekul air dan residu lain. Reseptor dan *native ligand* yang telah dipisahkan disimpan dalam format

(.pdb). reseptor dan *native* ligan yang telah dipisahkan akan dipisahkan akan digunakan dalam tahapan validasi metode.

Kemudian dilakukan validasi metode dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock Tools*<sup>®</sup> dengan men-*docking*-kan kembali reseptor dan ligan yang telah dipreparasi. Sebelum menambatkan, dilakukan penambahan muatan *gasteiger* dan atom hidrogen. Pada makromolekul dilakukan penambahan muatan *kollman* dan hidrogen. Penambahan atom hidrogen (protonasi) yang tujuannya untuk menyesuaikan suasana *docking* agar dapat mendekati pH fisiologis. Kemudian kedua file ini disimpan dalam bentuk (.pdbqt).

Sebelum dilakukan validasi, dilakukan terlebih dahulu pengaturan *grid box*. *Gridbox* digunakan untuk menentukan daerah reseptor yang ditambatkan berdasarkan koordinat x, y, dan z untuk mengetahui konformasi energi yang terendah. Kemudian menentukan parameter *docking* yaitu file konfigurasi parameter proses *docking* berupa nilai *exhaustiveness*, *number of modes*, dan file *config* agar saat proses *docking* dengan *Autodock Vina* dapat *running* (berjalan) dan terbaca pada *command prompt*. File tersebut disiapkan dalam masing-masing folder reseptor.



```
receptor = reseptor.pdbqt
ligand = ligan.pdbqt

center_x = 30.01
center_y = -1.913
center_z = 24.207

size_x = 15
size_y = 15
size_z = 15

num_modes = 9
exhaustiveness = 8
out = redocking_out.pdbqt
```

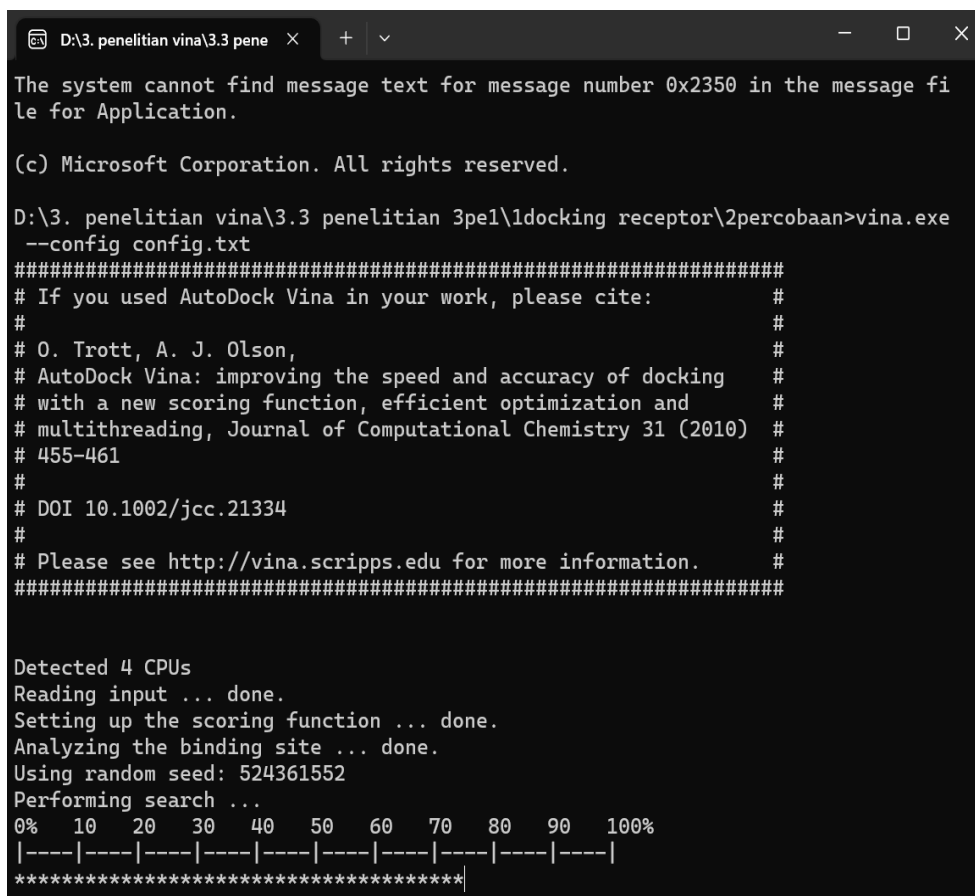
```
File Edit Lihat
reseptor
spacig 0,375
npts 15 15 15
center 30.01 -1.913 24.207
```

**Gambar Gridbox dan file konfigurasi ID PDB 1UZF**

Makromolekul 1UZF diatur volume kotak 40×40×40 dengan *spacing* 0,375 dan *grid-center* posisi x = 30.01, y = -1.913, dan z = 24.207. File *gridbox* kemudian disimpan format grid.txt. setelah semua file yang diperlukan telah siap, proses validasi dilakukan dengan memasukan perintah “vina.exe –config conf.txt” kemudian klik enter sehingga sistem dari *command prompt* akan secara otomatis melakukan *running* sesuai parameter yang telah tersimpan dalam file config.txt. Setelahnya masukkan juga perintah “vina\_split.exe --input hasil.pdbqt” kemudian klik *enter*. Hasil proses validasi tersebut tersimpan dalam file dengan nama log.txt dan file hasil.pdbqt yang tersimpan dalam folder khusus reseptor.

Proses validasi metode pada *molecular docking* tujuannya untuk mengetahui program atau metode yang digunakan telah sesuai dengan persyaratan atau tidak. Analisis parameter hasil validasi *molecular docking* ini menggunakan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) <2Å. Nilai RMSD menunjukkan penyimpangan posisi ligan pada saat *docking* yang dibandingkan dengan posisi ligan saat *docking*

dibandingkan dengan posisi 3D ligan sebelum proses *docking* didapatkan pada jarak penyimpangan yang dihitung pada posisi tumpang tindih. Semakin kecilnya nilai RMSD bahkan memiliki nilai nol maka posisi tumpang tindih antara *native* ligan sebelum dan sesudah proses *docking* akan memiliki kemiripan. Yang menjadi parameter kesuksesan suatu metode molecular *docking* ini yaitu nilai RMSD  $< 2\text{\AA}$ .



```
D:\3. penelitian vina\3.3 pene x + v
The system cannot find message text for message number 0x2350 in the message file for Application.

(c) Microsoft Corporation. All rights reserved.

D:\3. penelitian vina\3.3 penelitian 3pe1\ldocking receptor\2percobaan>vina.exe
--config config.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #
#                                                           #
# O. Trott, A. J. Olson,                                    #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and    #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461                                                    #
#                                                           #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                     #
#                                                           #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.  #
#####

Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 524361552
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
*****
```

*Gambar Tampilan running pada proses validasi*

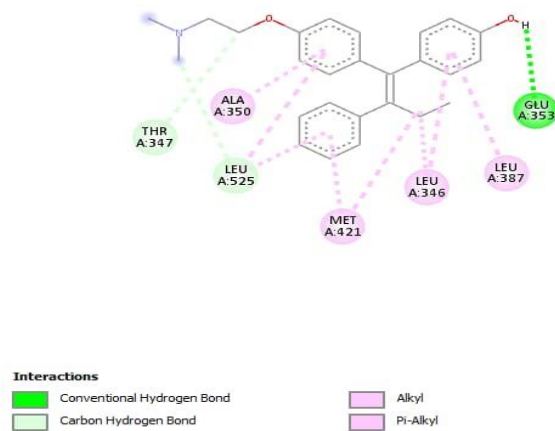
Berdasarkan hasil validasi *autodock vina*, hasil akhir yang tersimpan memuat nilai RMSD dan nilai energi bebas gibbs ( $\Delta G$ ). RMSD menunjukkan adanya jarak penyimpangan perhitungan posisi tumpang tindih antara ligan sebelum dan sesudah

proses *redocking*. Jika hasil yang didapat nilai RMSD  $<2\text{\AA}$  dan posisi tumpang tindih ligan alami dan ligan hasil setelah *redocking* maupun sebelum *redocking* memiliki kesamaan menandakan bahwa metode yang digunakan semakin valid. Pada penelitian ini, analisis nilai RMSD dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup> dengan menginput ligan alami dari reseptor dalam format (.pdbqt) dengan hasil ligan 1 yang menunjukkan konformasi terbaik dengan format (.pdbqt).

Hasil validasi yang telah dilakukan terhadap dua makromolekul, metode dinyatakan valid karena nilai RMSD telah memenuhi syarat dalam parameter validasi yaitu  $<2\text{\AA}$ . Makromolekul dengan ID PDB 3ERT memiliki nilai RMSD  $0,2857\text{\AA}$  dan  $\Delta G$  yang dihasilkan sebesar  $-10\text{ kkal/mol}$ . Semakin besar nilai RMSD semakin besar pula penyimpangannya, sedangkan semakin kecil nilai RMSD posisi sebelum maupun setelah *docking* akan semakin dekat. Pada nilai energi bebas gibbs ( $\Delta G$ ) jika hasil yang dihasilkan semakin negative menunjukkan ikatan lebih stabil. Energi afinitas yang rendah menunjukkan molekul memiliki kemampuan yang lebih kuat untuk berinteraksi dengan protein target karena afinitas rendah menandakan molekul membutuhkan lebih sedikit energi untuk mengikat hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa interaksi protein dengan *native* ligan stabil dapat mempertahankan posisi strukturnya.

Kemudian dilakukan analisis interaksi ikatan kimia dan visualisasi residu asam amino dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup>. Pada penambatan *native* ligan dengan reseptor 3ERT menghasilkan interaksi ikatan kimia dan residu asam amino, berupa ikatan hidrogen yaitu (GLU353,THR347,LEU525)

Van der Waals (LEU346,LEU387,MET421,ALA350). Dan ikatan lainnya (THR347,LEU525)



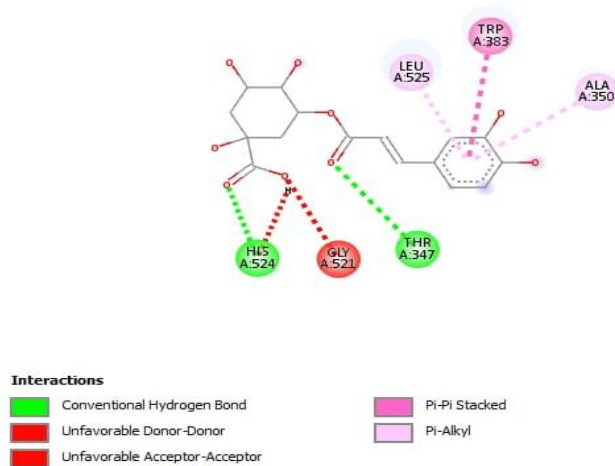
*Gambar Visualisasi residu asam amino penambatan native ligan terhadap reseptor*

### **3ERT**

Proses *docking* berjalan sesuai dengan konfigurasi dan ukuran *gridbox* yang telah digunakan pada proses validasi. Hasil *output* proses *docking* akan tersimpan dalam file lig berdasarkan masing-masing ligan uji dengan format (.pdbqt) kemudian akan muncul hasil berupa nilai  $\Delta G$ . Analisis hasil *docking* ligan uji dan ligan pembanding selain nilai  $\Delta G$ , juga interaksi ikatan kimia, residu asam amino yang divisualisasikan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup>. Pada nilai energi bebas gibbs ( $\Delta G$ ) jika hasil yang dihasilkan semakin negatif menunjukkan ikatan lebih stabil. Interaksi ikatan kimia berupa ikatan hidrogen karena semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka ligan uji semakin baik dan stabilitasnya

tinggi sebagai inhibitor. Selain ikatan hidrogen dapat berupa ikatan kimia lainnya yang disebabkan ligan fleksibel berinteraksi dengan reseptor. Interaksi non kovalen atau non ikatan terjadi antara ligan dan reseptor yang meningkatkan afinitas ligan terhadap reseptor. Interaksi yang mempengaruhi afinitas yaitu interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan *van der waals*. Interaksi elektrostatik untuk membentuk ikatan yang stabil dan menentukan posisi yang disukai. Sedangkan ikatan *van der waals*, merupakan interaksi antar dua atom dalam posisi berdekatan kemudian membentuk gaya tarik lemah nonspesifik.

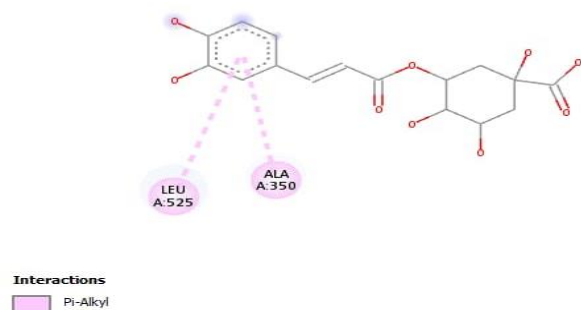
Proses penambatan molekul reseptor 3ERT terhadap 58 senyawa aktif tanaman Kopi arabika (*Coffea arabica* (L.) Merr.) menghasilkan empat senyawa dengan nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) yang mendekati *native* ligan diantaranya *3-O-Caffeoylquinic acid*, *5-Caffeoylquinic acid*, dan *Xanthosine*, menghasilkan nilai  $\Delta G$  sebesar -7,4 kkal/mol dengan interaksi ikatan asam amino yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen konvensional (THR347, HIS524), ikatan van der waals (LEU346,ALA350) dan ikatan lainnya (GLY521, LEU525, TRP583, ALA 350).



*Gambar Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia*

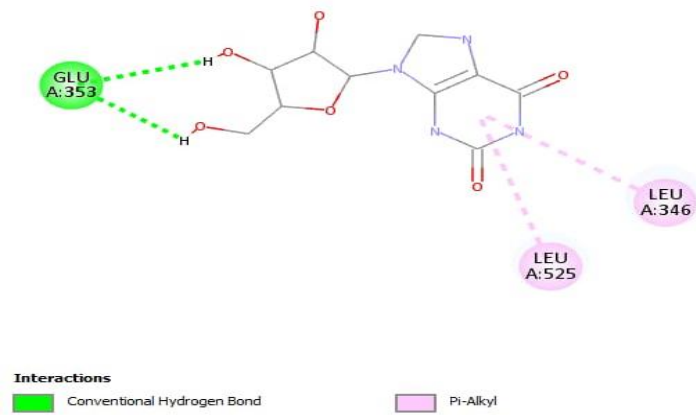
### ***3-O-Caffeoylquinic acid terhadap reseptor ID 3ERT***

Senyawa dengan energi bebas rendah yang mendekati kedua yaitu *5-Caffeoylquinic acid* dengan nilai  $\Delta G$  -7,4 kkal/mol dengan interaksi ikatan asam amino yang terbentuk yaitu ikatan lainnya (LEU525, ALA350). Berdasarkan hasil analisis tersebut terdapat beberapa residu asam amino yang muncul pada *5-Caffeoylquinic acid* sama dengan residu asam amino yang muncul pada *native* ligan diantaranya LEU525,ALA350.



*Gambar Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia 5-Caffeoylquinic acid terhadap reseptor ID 3ERT*

Senyawa dengan energi bebas terendah ketiga yaitu *Xanthosine* dengan nilai  $\Delta G$  -7,4 kkal/mol dengan interaksi ikatan asam amino yang terbentuk yaitu ikatan hydrogen (GLU353), dan ikatan lainnya (LEU346, LEU525). Berdasarkan hasil analisis tersebut terdapat beberapa residu asam amino yang muncul pada *Xanthosine* sama dengan residu asam amino yang muncul pada *native* ligan diantaranya GLU 353,LEU525,LEU346



*Gambar Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia*

*Xanthosine acid terhadap reseptor ID 3ERT*

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil studi *in silico* terhadap senyawa aktif dari kopi Arabika (*Coffea arabica* L.), dapat disimpulkan bahwa, Sebagian besar senyawa aktif dari kopi Arabika memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Sebanyak 117 dari 139 senyawa aktif yang diuji memenuhi parameter farmakokinetik dan toksisitas, dengan tingkat absorpsi tinggi (HIA), permeabilitas membran sel cukup baik (CaCO<sub>2</sub>), serta tingkat toksisitas yang rendah, baik terhadap sifat mutagenik maupun karsinogenik, Studi docking menunjukkan bahwa senyawa aktif dari kopi Arabika mampu membentuk ikatan hidrogen, Van der Waals, dan interaksi lain dengan makromolekul target, yang memperkuat potensi farmakologisnya sebagai agen antikanker. Dengan demikian, kopi Arabika memiliki potensi yang menjanjikan sebagai sumber bahan aktif alami dalam pengembangan obat untuk pengobatan kanker payudara melalui pendekatan terapi berbasis senyawa bioaktif.

#### **5.2. Saran**

Penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* perlu dilakukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologis senyawa aktif dari kopi Arabika terhadap sel kanker payudara secara langsung, serta untuk mengevaluasi efek samping dan toksisitas pada organisme hidup.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ajhar, N. M., & Meilani, D. (2020). Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Kopi Arabika (*Coffea Arabica*) Yang Tumbuh Di Daerah Gayo Dengan Metode Dpph. *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(1), 34–40. <https://doi.org/10.36805/farmasi.v5i1.978>
- Amalia, A., Sari, I., & Risa Nursanty. (2017). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap Pertumbuhan Bakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Jurnal UIN Ar-Raniry*, 5(1), 387–391. Retrieved from <https://ojs.uniska-bjm.ac.id/index.php/JST/article/download/6331/4035%0A>
- Beno, J., Silen, A. ., & Yanti, M. (2022). Uji In Silico Kandungan Senyawa Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Antihipertensi Serta Profil Farmakokinetik Dan Toksisitas. *Braz Dent J.*, 33(1), 1–12.
- Cohen, P., et al. (2017). The role of diet in cancer prevention and treatment: An overview. *Nutrition Reviews*, 75(8), 573-589
- Hasanah, N., & Gultom, E. S. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata*) Terhadap Bakteri Mdr (Multi Drug Resistant) Dengan Metode Klt Bioautografi. *Jurnal Biosains*, 6(2), 45. <https://doi.org/10.24114/jbio.v6i2.16600>
- Higdon, J. V., & Frei, B. (2006). Coffee and health: A review of the literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(2), 101-124.
- Kartasmita, R. E., Anugrah, R., & Tjahjono, D. H. (2015). Kajian Docking Dan Prediksi Beberapa Aspek Farmakokinetika Desain Molekul Turunan Kuinin Sebagai Upaya Menemukan Kandidat Senyawa Antimalaria Yang Baru. *Kartika J Ilm Farm*, 3(1), 6-13. doi:10.26874/kjif.v3i1.13

- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., et al. (2020). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455), 217-223.
- Khan, M. I., et al. (2022). Future Directions in the Study of Natural Antihypertensive Agents. *Phytotherapy Research*, 36(11), 4389-4405.
- Khan, M. I., et al. (2017). Anticancer potential of coffee: A review. *International Journal of Cancer Research*, 13(3), 123-135.
- Kumar, A., et al. (2023). In Silico Analysis of Antihypertensive Properties of Chlorogenic Acid. *Bioorganic Chemistry*, 132, 105267.
- Lardi, S., Pembangunan, U., Budi, P., Hakim, T., Pembangunan, U., & Budi, P. (2023). *Buku Agribisnis Budidaya Kopi*.
- Lee, J. H., et al. (2023). In Silico Insights into the Antihypertensive Potential of Coffee Compounds. *Pharmaceutical Biology*, 61(1), 101-110.
- Leelananda, S. P., & Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. *J Org Chem*, 12, 2694-2718. doi:10.3762/bjoc.12.267
- Mansour, A. A., & El Aziz, A. M. (2022). Molecular Docking of Bioactive Compounds in Coffee against Hypertension. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 106, 107977.
- Nehlig, A. (2016). Is caffeine a cognitive enhancer? *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 45-54.
- Saptowo, A., Supriningrum, R., & Supomo, S. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Sekilang (*Embeliaborneensis* Scheff) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Al-Ulum: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 7(2), 93. <https://doi.org/10.31602/ajst.v7i2.6331>


WHO. (2020). Global Cancer Observatory.

Wulan, M., Rubiyanti, R., Isasi, S., Program, S., Iii, S. D., Farmasi, K., ...  
Tasikmalaya, I. (2023). Uji Aktivitas Seduhan Biji Kopi Arabika (*Coffea arabica*  
L.) terhadap Bakteri *Escherichia coli* Penyebab Diare. *Prosiding Seminar*  
*Nasional Diseminasi Penelitian*, 3(September), 2964–6154.

Zhang, N., et al. (2016). Coffee consumption and risk of breast cancer: A  
meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Research and Treatment*,  
158(2), 267-275.

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Lembar Bimbingan



**YAYASAN DHARMA HUSADA INSANI GARUT**  
**Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Karsa Husada**  
 SK Mendiknas RI No. : 129 / D / O / 2007  
 Kampus I : Jl. Subyadinata No. 07 Tlp./Fax 0262 - 235946 Garut - Jawa Barat  
 Kampus II : Jl. Nusa Indah No. 24 Tlp. 0262 - 4704803, 0262 - 235860 Garut - Jawa Barat

**KARTU BIMBINGAN KARYA TULIS ILMIAH**  
**PROGRAM STUDI D-3 FARMASI**

Nama : Muhammad Ridho Nugraha

N I M : K11GI 22063

Peminatan Penelitian :  Profil  Survey  Eksperimen

Kelompok Keilmuan :  Farmasi Umum  Farmakologi & Farmasi Klinik  Biologi Farmasi  
 Analisis Farmasi & Kimia Medisinal  Farmasetika & Teknologi Farmasi

Judul Penelitian : Studi In vitro Potensi Kopi Arabika (Coffea arabica L.)  
 untuk Pengobatan Kanker Payudara

Pembimbing : Darong Muhammad Hasam, M.D.

| No | Tanggal     | Komponen Penelitian                | Catatan Bimbingan  | Tanda Tangan Pembimbing |
|----|-------------|------------------------------------|--|-------------------------|
| 1  | 30/sep/2024 | Pencapaian dan judul penelitian    | Pengajuan 3 judul dan judul 2 ACC pembimbing                   |                         |
| 2  | 11/04/2024  | judul dan bimbingan Bab 1          | Revisi Bab 1 dan cari jurnal yang berkaitan dengan penelitian  |                         |
| 3  | 07/jan/2025 | Bimbingan Bab 1 dan BAB II         | Revisi 2 paragraf bagian latar belakang, citra hining 2 silasi |                         |
| 4  | 04/jan/2025 | Bimbingan                          | Bab 1 sudah ACC. Bab 2 lanjut ke Bab 2                         |                         |
| 5  | 07/jan/2025 | Bab 2 & Bab 3                      | Bab 2 ACC, Bab 3 revisi tambahan revisi operasional            |                         |
| 6  | 08/jan/2025 | Bimbingan hasil Bab 3 - Pasca Post | Bab 3 ACC <del>terakhir</del> paragraf dan spasi dan margin    |                         |
| 7  | 09/jan/2025 | Finalisasi Preposal                | ACC finalisasi Preposal  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |
|    |             |                                    |  |                         |

### Lampiran 2. Jadwal Penelitian

| No | Jenis Kegiatan         | Desember |   |   |   | Januari |   |   |   |   | Februari |   |   |   | Maret |   |   |   | April |   |   |   |   | Mei |   |   |   |   |   |   |   |
|----|------------------------|----------|---|---|---|---------|---|---|---|---|----------|---|---|---|-------|---|---|---|-------|---|---|---|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|
|    |                        | 1        | 2 | 3 | 4 | 1       | 2 | 3 | 4 | 5 | 1        | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 | 1   | 2 | 3 | 4 |   |   |   |   |
| 1  | Penelusuran Pustaka    | ■        | ■ | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■ | ■ | ■        | ■ | ■ | ■ | ■     | ■ | ■ | ■ | ■     | ■ | ■ | ■ | ■ | ■   | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2  | Penyusunan Proposal    |          | ■ | ■ | ■ | ■       |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 3  | Seminar Proposal       |          |   |   |   |         | ■ |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 4  | Revisi Proposal        |          |   |   |   |         |   | ■ |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 5  | Pengumpulan Proposal   |          |   |   |   |         |   | ■ |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 6  | Pelaksanaan Penelitian |          |   |   |   |         |   |   | ■ | ■ | ■        | ■ | ■ | ■ | ■     | ■ | ■ | ■ |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 7  | Pengumpulan Data       |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          | ■ |   | ■ |       | ■ |   | ■ |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 8  | Pengolahan Data        |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   | ■ |   |       |   | ■ |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 9  | Analisis Data          |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   | ■ | ■     |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |
| 10 | Penyusunan KTI         |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   | ■ | ■ | ■ | ■   |   |   |   |   |   |   |   |
| 11 | Ujian KTI              |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   | ■ |   |   |   |   |
| 12 | Revisi KTI             |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   | ■ | ■ |   |   |   |
| 13 | Pengumpulan KTI        |          |   |   |   |         |   |   |   |   |          |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   | ■ |

### Lampiran 3.Lembar Persetujuan Perbaikan Seminar Usulan Penelitian

#### LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN SEMINAR USULAN PENELITIAN

NAMA : MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH  
NIM : KHGF22063  
JUDUL :  
STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*coffea arabica L.*)  
UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim penguji serta diperkenankan  
untuk melanjutkan ke tahap seminar hasil penelitian

Garut, Juli 2025

Menyetujui,

Penguji I



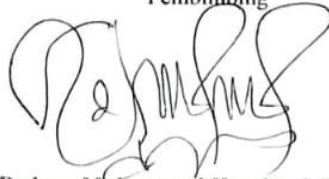
Apt. Yogi Rahman Nugraha, S.Si., M.Farm

Penguji II



Mamay, S.Pd., M. Si

Pembimbing



Dadang Muhammad Hasyim, S.Pd., M.Si.

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PERBAIKAN SEMINAR HASIL PENELITIAN**

**NAMA** : MUHAMMAD RIDHO ANUGRAH  
**NIM** : KHGF22063  
**JUDUL** : STUDI IN SILICO POTENSI KOPI ARABIKA (*coffea arabica L.*)  
UNTUK PENGOBATAN KANKER PAYUDARA

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim penguji serta diperkenankan  
untuk melanjutkan ke tahap seminar hasil penelitian

Garut, 20 Juni 2021

Menyetujui,

Penguji I



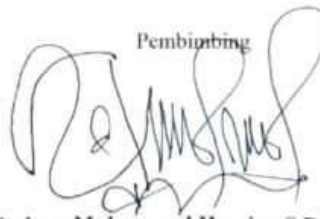
**apt Yogi Rahman Nugraha S.Si M.Farm**

Penguji II



**Mamay S.Pd., M.Si.**

Pembimbing



**Dadang Muhammad Hasyim, S.Pd., M.Si.**

## RIWAYAT HIDUP



Penulis lahir di Garut pada tanggal 20 FEBRUARI 2004 sebagai anak ke-3 dari 4 bersaudara yang dilahirkan dari pasangan Bapak Tatang santani dan Ibu Nita kurnitasari yang beralamat di Kp. Lampingsari RT. 7 RW. 5 Desa sindanggalih Kecamatan Karangtengah Kabupaten Garut. Penulis telah menempuh pendidikan yaitu di SDN caringin I (2010 - 2016), SMPN1 Karangtengah (2016 - 2019), dan SMA/MAN1 Garut (2020 - 2022) penulis diterima sebagai mahasiswa program diploma tiga (D-3) di Program Studi D-3 Farmasi STIKes Karsa Husada Garut. Penulis melaksanakan praktik kerja lapangan (PKL) yaitu di Rumash Sakit Medina pada tahun 2025, dan Klinik Cipanas pada tahun 2024.