

**STUDI POTENSI TURUNAN 4-(-2 HIDROKSI ETIL)
PIPERAZIN ASAM SINAMAT SEBAGAI ANTI PARKINSON
MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN MAO-B SECARA *IN
SILICO***

SKRIPSI



Oleh:
Dini Hanifah
2000023192

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**STUDI POTENSI TURUNAN 4-(-2 HIDROKSI ETIL)
PIPERAZIN ASAM SINAMAT SEBAGAI ANTI PARKINSON
MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN MAO-B SECARA *IN
SILICO***

Oleh :
Dini Hanifah
2000023192

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada Tanggal : 24 Mei 2024

Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing



Dr. apt. Dwi Utami, M.Si

Dekan




Dr. Apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Penguji :

1. Dr. apt. Dwi Utami, M.Si

2. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si

3. apt. Warsi, M.Sc.



PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

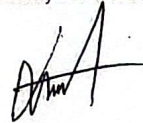
Nama : Dini Hanifah
NIM : 2000023192
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Judul tugas akhir : Studi Potensi Turunan 4-(-2 Hidroksi Etil) Piperazin Asam Sinamat sebagai Anti Parkinson melalui Penghambatan Protein MAO-B secara *In Silico*

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/ implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 24 Mei 2024



(Dini Hanifah)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dini Hanifah
NIM : 2000023192
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Farmasi
Judul tugas akhir : Studi Potensi Turunan 4-(-2 Hidroksi Etil) Piperazin
Asam Sinamat sebagai Anti Parkinson melalui
Penghambatan Protein MAO-B secara *In Silico*

Dengan ini saya menyerahkan hak *Sepenuhnya* kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut (beri tanda pada kotak):



Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 24 Mei 2024



Dini Hanifah

Mengetahui,
Pembimbing



Dr. apt. Dwi Utami, M.Si

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Bacalah dengan menyebut Nama Rabb-mu yang menciptakan. Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Rabb-mulah yang Maha Mulia. Yang mengajar manusia dengan pena. Dia mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya (QS. Al- 'Alaq: 1-5)

“...Bersemangatlah mengerjakan apa yang bermanfaat bagimu, mohonlah pertolongan kepada Allah, dan jangan menjadi orang yang lemah...”
– Rasulullah ﷺ (HR. Muslim)

Karya ini secara khusus saya persembahkan untuk:

Rabb-ku, Allah Jalla wa 'Ala

Rabb-ku yang Maha Mulia, Rabb dengan segala Kesempurnaan Asma' dan Sifat-Nya, yang dengan segala nikmat dan karunia-Nya, semua amal shalih dan kebaikan menjadi sempurna, *Alhamdulillahilladzii bini 'matihi tatimmush shaalihaat.*

Rasulullah Muhammad 'Alaihi Shalatu wa Sallam

Sang *uswatun hasanah* yang telah mengajarkan umatnya segala hal tentang kebaikan. “*Ihrish 'alaa maa yanfa'uka, wasta'in billaah, wa laa ta'jaz*”, untaian mutiara ini benar-benar menjadi penguatku di tengah asa yang hampir putus. Semoga shalawat dan salam senantiasa tercurah untukmu wahai Rasulullah.

Ayah, Ibu, & Kakak

Keluargaku yang menjadi rumah bagiku untuk pulang dan pohon bagiku untuk berteduh, yang menerima dengan kehangatan disaat dunia bersikap dingin, yang hadir dikala yang lain menjauh. Allahu yubaarik fiikum.

Diriku sendiri (Hanifah) & semua orang yang sedang berjuang

Terimakasih untuk semua kerja keras yang sudah berusaha disemikan selama ini. Terimakasih sudah menjadi versi terbaik dari dirimu. Percayalah bahwa Allah Swt tidak akan membawamu sampai sejauh ini hanya untuk kegagalan. Biji itu juga perlu jatuh untuk bisa tumbuh. “Hambatan” itu juga perlu ada, agar “kesabaran dan semua kemampuan” dapat muncul ke permukaan ☺ ~ *Ihrish.*

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh. Bismillah, Alhamdulillah, shalatu was salamu 'ala Rasulillah, amma ba'du. Segala Puji hanya milik Allah ﷻ, *Rabb* seluruh alam, tiada *Ilah* yang berhak diibadahi dengan benar kecuali Allah, dan Rasulullah Muhammad ﷺ adalah hamba dan utusan-Nya. Dengan kembali mengucap syukur kepada Allah, atas segala rahmat, hidayah, dan karunia-Nya penelitian skripsi dengan judul “Studi Potensi Turunan 4-(-2 Hidroksi Etil) Piperazin Asam Sinamat sebagai Anti Parkinson melalui Penghambatan Protein MAO-B secara *In Silico*” dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Sehubungan dengan hal itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D., selaku Kepala Program Studi S-1 Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
2. Dr. apt. Dwi Utami, M.Si., selaku dosen pembimbing yang dengan segala kesabaran telah banyak memberikan waktu luang, bimbingan, dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Dr. apt. Nanik Sulistyani, M.Si., selaku dosen penguji I yang telah memberikan masukan dan perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Drh. Supto Yuliani, MP., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran untuk penyusunan skripsi ini serta memberikan bimbingan, pengarahan, dan semangat selama perkuliahan.
5. Prof. Dr. Muchlas, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
6. Dr. Apt. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah mendidik dan memberikan ilmunya kepada peneliti selama jenjang pendidikan S1 Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan.
8. Seluruh staf tata usaha, laboratorium, dan perpustakaan Universitas Ahmad Dahlan.

9. Ayah, Ibu, dan kakak yang peneliti cintai karena Allah Swt, yang telah banyak memberikan do'a terbaiknya, dukungan, semangat, dan pengorbanan, sehingga peneliti dapat menyelesaikan amanah studi ini dengan baik.
10. Ryan Syahputra dan Nur Aini Fadilah selaku kakak senior yang telah banyak membantu dan mengajari saya dalam proses penyusunan skripsi sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi dengan tepat waktu.
11. Ajeng Susliyaningtyas Tri Putri selaku sahabat yang telah banyak memberikan do'a terbaiknya, dukungan, semangat, dan pengorbanan, sehingga peneliti dapat menyelesaikan amanah studi ini dengan baik.
12. Nurtiasa Puspa Karisma, Aish Amanda Annisa Putri, dan Firka Munawara selaku teman bimbingan skripsi kimia komputasi yang sudah banyak memberikan bantuan, motivasi, energi positif, dan keteladanan kepada penulis.
13. Teman-teman kos, terkhusus Hanifah Naufal dan Firka Munawara yang sudah kebersamai selama menempuh perkuliahan, praktikum, dan penelitian skripsi.
14. Teman-teman penelitian PKM RE tahun 2022 khususnya Yayuk Kusumawati dan Alfina Rachmawati yang sudah banyak memberikan bantuan, dan motivasi, kepada penulis.

Semoga Allah ﷻ memberikan balasan dengan kebaikan yang lebih baik dan lebih utama kepada pihak-pihak yang telah banyak membantu penulis hingga selesainya penyusunan skripsi ini. Penulis sangat menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan masih sangat jauh dari kata “baik”. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran, kritik, dan masukan dari semua pihak yang bersifat membangun untuk menjadikan karya ini lebih baik di kemudian hari.

Allahumma inni as'aluka 'ilman naafi'an, wa a'udzubika min 'ilmin laa yanfa'. Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Yogyakarta, 24 Mei 2024

Penulis

Dini Hanifah

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	iii
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES.....	v
SURAT BUKTI UNGGAH MANDIRI TUGAS AKHIR.....	vi
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
INTISARI.....	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kajian Teori.....	5
B. Hasil Penelitian yang Relevan.....	22
C. Kerangka Berpikir	24
D. Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN	26
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	26
B. Sampel.....	26
C. Bahan dan Alat	26
D. Variabel Penelitian	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
A. Pembuatan Struktur Tiga Dimensi dan Optimasi Geometri Struktur Senyawa Asam Sinamat	33
B. Evaluasi berdasarkan Aturan Lipinski	35
C. Preparasi Reseptor Enzim MAO-B	40
D. Preparasi <i>Native</i> Ligan dan Validasi Metode <i>Docking</i> Molekuler (<i>Redocking</i>)	41
E. <i>Docking</i> Molekuler antara Ligan Uji dan Enzim MAO-B	43
F. Analisis Parameter Prediksi ADMET Senyawa Uji.....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	72
A. Kesimpulan.....	72
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN	79

INTISARI

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif dengan gejala penurunan aktivitas motorik akibat gangguan pada sistem nigrostriatal dopaminergik. Prevalensinya mencapai 8,5 juta orang hingga 2019. Terapi dengan obat dopaminergik dapat menimbulkan komplikasi, sehingga asam sinamat digunakan sebagai agen pengobatan dengan upaya meningkatkan efektivitas neuroprotektif melalui penambahan gugus piperazin dan substitusi gugus lainnya. Oleh karena itu, penemuan dan pengembangan senyawa asam sinamat sebagai inhibitor MAO-B dilakukan menggunakan *in silico*.

Penelitian ini adalah non-eksperimental dan dilakukan secara *in silico*. Tahapannya meliputi evaluasi aturan Lipinski, preparasi protein dan ligan, validasi metode, uji *docking* molekuler, dan prediksi ADMET. Hasil *docking* dievaluasi melalui file dock.dlg menggunakan program Notepad ++, dengan memperhatikan nilai ΔG .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima senyawa turunan piperazin asam sinamat memenuhi persyaratan Lipinski. Asam sinamat 1 memiliki ΔG -10,47 kkal/mol dan K_i 21,25 nM. Asam sinamat 4 menunjukkan interaksi hidrogen pada residu ILE198 dan interaksi hidrofobik melalui ikatan Pi-Alkyl pada beberapa residu. Asam sinamat 3 memiliki kelarutan yang baik. Uji Pre-ADMET menunjukkan potensi asam sinamat 4 sebagai obat SSP. Asam sinamat 2 bersifat hepatotoksik dan asam sinamat 5 bersifat mutagenik dan karsinogenik.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kelima senyawa turunan asam sinamat berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan oral. Asam sinamat 1 menunjukkan nilai ΔG dan K_i yang paling baik terhadap reseptor MAO-B. Asam sinamat 4 memiliki model interaksi yang mirip dengan selegilin. Hasil Pre-ADMET menunjukkan bahwa asam sinamat 4 berpotensi sebagai obat SSP. Asam sinamat 2 bersifat hepatotoksik, dan asam sinamat 5 bersifat mutagenik dan karsinogenik.

Kata kunci: Asam sinamat, parkinson, *in silico*

ABSTRACT

Parkinson's was a neurodegenerative disease with symptoms of decreased motor activity due to disorders of the dopaminergic nigrostriatal system. Its prevalence had reached 8.5 million people in 2019. Therapy with dopaminergic drugs could cause complications, so cinnamic acid was used as a treatment agent to increase neuroprotective effectiveness through the addition of piperazine groups and the substitution of other groups. Therefore, the research focused on finding and developing cinnamic acid compounds as inhibitors of MAO-B using in silico.

This non-experimental study was conducted in silico, involving evaluating Lipinski's rule, preparing proteins and ligands, validating the method, conducting molecular docking assays, and predicting ADMET. The docking results were evaluated using the dock.dlg file in Notepad++ by considering the ΔG value.

The results indicate that all five cinnamic acid piperazine derivatives meet Lipinski's requirements. Cinnamic acid 1 has ΔG of -10.47 kcal/mol and a K_i of 21.25 nM. Cinnamic acid 4 shows hydrogen and hydrophobic interactions. Cinnamic acid 3 has good solubility. Pre-ADMET assays suggest cinnamic acid 4's potential as a CNS drug. Cinnamic acid 2 is hepatotoxic, and cinnamic acid 5 is mutagenic and carcinogenic.

This study suggests that five compounds derived from cinnamic acid have the potential for oral preparations. Cinnamic acid 1 shows promising values against MAO-B receptors. Cinnamic acid 4 has similarities to selegiline. Pre-ADMET results indicate a potential for cinnamic acid 4 as a CNS drug. However, cinnamic acid 2 is hepatotoxic, and cinnamic acid 5 is mutagenic and carcinogenic.

Keywords: *cinnamic acid, parkinson, in silico*