

SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANTAGONISME ETIL P-METOKSI SINAMAT
(*Kaempferia galangal L*) PADA RESEPTOR HISTAMIN H₁ ORGAN
ILEUM *Cavia porcellus*
TERISOLASI: STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO***

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat
Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



UMY

**UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
YOGYAKARTA**

Unggul & Islami

Disusun Oleh:

Siti Lathifah Ramdaniah

20150350083

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

2019

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Siti Lathifah Ramdaniah
NIM : 20150350083
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal dari kutipan dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantum dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Skripsi ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi perbuatan tersebut.

Yogyakarta, Juli 2019

Yang membuat pernyataan

Siti Lathifah Ramdaniah
NIM : 20150350083

MOTTO

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”
(Q.S Al – Insyirah : 5)

“The greatest gift of life is friendship, and I have received it”
(Hubert H. Humprey)

“Aku dan Kamu Tujuan Hidup Kita Satu Yaitu Akhirat”
(HR. Ahmad)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmanirrahim, Skripsi ini saya persembahkan kepada Mama Nurlailah dan Papa Mochammad Ichwan, karena berkat do'a, dukungan, semangat dan kasih sayang yang tiada hentinya mengalir untuk penulis dalam mengerjakan skripsi sebagai tugas akhir dalam menuntaskan jenjang pendidikan S-1. Kepada Adik Muhammad Awaludin dan Siti Nadhilah, terimakasih juga untuk waktunya dalam bertukar cerita dan semangat.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah karena berkat rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antagonisme Etil P-Metoksi Sinamat (*Kaempferia galangal L*) Pada Reseptor Histamin H₁ Organ Ileum *Cavia porcellus* Terisolasi: Studi *In vitro* dan *In silico*”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh derajat sarjana farmasi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Penulis menyadari bahwa penulisan dari Skripsi ini tidak akan berjalan lancar tanpa bantuan, dukungan, bimbingan dan do'a dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Gunawan Budiyo, M.P selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
2. Ibu Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
3. Ibu Sabtanti Harimurti, Ph.D., Apt., selaku Kepala Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

4. Bapak Puguh Novi Arsito, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing penelitian yang telah membimbing, memberi masukan dan meluangkan waktu selama penelitian dan penyusunan Skripsi ini.
5. Ibu Sri Tasminatun, S.Si., M.Si., Apt dan Ibu Annisa Krisridwany, M.Env., Sc., Apt selaku Dosen Penguji dan Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, masukan dan meluangkan waktu untuk penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
6. Kepala LP3M Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah memberikan dana penelitian melalui program penelitian kemitraan
7. Seluruh dosen dan staff Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan yang bermanfaat, motivasi, serta pengalaman yang luar biasa selama masa perkuliahan.
8. Terima kasih kepada mas Satria dan mbak Zelmi
9. Kak Nanda Priatmoko P.I.P dan Kak Ismanurrahman Hadi yang telah membantu dan meluangkan waktu untuk penulis dalam menyelesaikan Skripsi ini.
10. Catur Ageng Pambudi, Siska Nurjannah, dan Solikhatiningsih selaku teman seperjuangan dalam menyelesaikan penelitian ini, terimakasih atas dukungan, semangat dan kerjasamanya.
11. Dea Anindia Ayuning Sukma, Ananda Zida Amalia Harun dan Maghfiroh Nurul Istigfarin selaku teman-teman senasib seperjuangan serumah selama 4 tahun, terimakasih waktu dan kebersamaannya selama ini.

12. Teman-teman sejawat seperjuangan Farmasi 2015 “Pyramidian” yang selalu mendukung dan selalu kompak dalam menghadapi apapun. Terimakasih atas kerjasamanya selama ini.
13. Seluruh pihak yang baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam menyelesaikan Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan Skripsi ini. Untuk itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Semoga Skripsi ini bermanfaat untuk penulis, pembaca serta berbagai pihak yang terkait.

Yogyakarta, 2019

Penulis ,

Siti Lathifah Ramdaniah
20150350083

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iii
MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Keaslian Penelitian	3
D. Tujuan Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tanaman Kencur	5
1. Uraian Tanaman	5
2. Kandungan Kimia Kencur	6
B. Etil P-Metoksi Sinamat.....	7
C. Ekstraksi dan Isolasi Senyawa Murni Etil P-Metoksi Sinamat	8
D. Kromatografi Lapis Tipis	8
E. Reseptor Histamin.....	8

F.	Interaksi Obat Dengan Reseptor	10
1.	Obat Agonis dan Antagonis	10
2.	Hubungan Konsentrasi Obat Dengan Respon	10
G.	Percobaan dengan Organ Terisolasi	11
H.	Uji <i>In silico</i> Dengan Metode <i>Docking</i>	13
I.	Kerangka Konsep	13
J.	Hipotesis	14
BAB III METODE PENELITIAN		14
A.	Desain Penelitian.....	14
B.	Tempat dan Waktu	14
C.	Populasi dan Sampel	14
1.	Kelompok Uji Agonis	14
2.	Kelompok Uji Antagonis Histamin.....	14
3.	Kelompok Uji Pembanding (Kontrol Positif)	14
D.	Identifikasi Variabel Penelitian.....	15
1.	Variabel Bebas	15
2.	Variabel Kendali	15
3.	Variabel Tergantung.....	15
E.	Instrument Penelitian.....	15
1.	Alat Penelitian.....	15
2.	Bahan penelitian.....	16
F.	Cara Kerja.....	16
1.	Pengambilan Sample	16
2.	Determinasi Tumbuhan	16
3.	Isolasi Etil P-Metoksi Sinamat Dari Kencur	16
4.	Penyiapan Larutan <i>Buffer Tyrode</i>	17
5.	Penyiapan Larutan EPMS (100 μ M dan 200 μ M)	17
6.	Pembuatan Larutan Histamin.....	18

7. Pembuatan Larutan Difenhidramin	18
8. Uji Aktivitas EPMS Terhadap Agonis Reseptor Fisiologis	19
9. Identifikasi EPMS dengan KLT	20
10. Preparasi Organ Ileum	21
11. Uji <i>In Silico</i>	21
G. Skema Langkah Kerja	24
H. Data dan Analisa Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Isolasi Kristal EPMS	27
1. Uji Identifikasi EPMS Dengan Metode KLT Pada Kencur	27
B. Uji <i>In Vitro</i> Dengan Metode <i>Organ Bath</i>	29
1. Penyiapan <i>Buffer Tyrode</i>	29
2. Penyiapan Alat <i>Organ Bath</i>	29
3. Preparasi Organ Ileum Marmut	30
4. Uji <i>In Vitro</i> Aktivitas Seyawa EPMS Dalam <i>Kaempferia galangal</i> L... ..	30
5. Uji Pembandingan Menggunakan Difenhidramin (Kontrol Positif)	32
6. Pengaruh EPMS Terhadap Reseptor Histamin H ₁ Ileum Marmut	35
C. Uji <i>In Silico</i> Senyawa EPMS Pada Reseptor Histamin H ₁	38
1. Validasi Protokol <i>Docking</i>	38
2. Hasil Molecular Docking	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
A. Kesimpulan	45
B. Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rimpang Kencur (<i>Kaempferia galangal L.</i>) (iptek.net.id, 2015)	5
Gambar 2. Struktur EPMS	7
Gambar 3. Kerangka konsep.....	13
Gambar 4. Skema Langkah Kerja	24
Gambar 5. Uji KLT senyawa EPMS yang dilihat dibawah sinar UV 254nm.	28
Gambar 6. Kurva hubungan logaritma konsentrasi histamin terhadap % respon kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi dengan perlakuan difenhidramin 0.01 dan 0.05 μ M.....	33
Gambar 7. Kurva hubungan logaritma konsentrasi histamin terhadap % respon kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi dengan perlakuan EPMS 100 dan 200 μ M.	36
Gambar 8. Hasil Visualisasi 2D doksepin dengan reseptor H ₁	39
Gambar 9. Hasil visualisasi 3D doksepin dengan reseptor H ₁	39
Gambar 10. Hasil Visualisasi 2D difenhidramin dengan reseptor H ₁	40
Gambar 11. Hasil Visualiasi 3D difenhidramin dengann reseptor H ₁	41
Gambar 12. Hasil Visualisasi 2D <i>Ethyl p-methoxy cinnamate</i> dengan reseptor histamin H ₁	42
Gambar 13. Hasil Visualisasi 3D <i>Ethyl p-methoxy cinnamate</i> dengan reseptor histamin H ₁	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi larutan <i>buffer tyrode</i>	17
Tabel 2. Cara pemberian dosis agonis histamin	20
Tabel 3. Kenaikan EC_{50} akibat perlakuan difenhidramin.....	33
Tabel 4. Pergeseran nilai pD_2 karena pengaruh perlakuan difenhidramin 0.01 μM dan 0.05 μM	34
Tabel 5. Kenaikan EC_{50} akibat perlakuan EPMS	36
Tabel 6. Pergeseran nilai pD_2 karena pengaruh perlakuan EPMS 100 dan 200 μM	37
Tabel 7. Nilai energi ikatan dan interaksi ligan dengan residu protein target	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan penyiapan agonis dan EPMS	49
Lampiran 2. Data pengaruh difenhidramin terhadap reseptor Histamin H ₁ pada otot polos ileum.....	53
Lampiran 3. Data pengaruh EPMS terhadap reseptor Histamin H ₁ pada Otot Polos Ileum	55
Lampiran 4. Hasil uji statistik pada uji pengaruh difenhidramin terhadap reseptor Histamin H ₁ otot polos ileum	57
Lampiran 5. Hasil uji statistik pada uji pengaruh EPMS terhadap reseptor Histamin H ₁ Otot polos ileum.....	59
Lampiran 6. Hasil uji statistik antara EPMS dengan difenhidramin.....	61
Lampiran 7. Hasil konformasi <i>Molecular Docking</i>	63
Lampiran 8. Dokumentasi maserasi	65
Lampiran 9. Preparasi Organ ileum	67
Lampiran 10. Keterangan Lolos Uji Etik	67
Lampiran 11. Hasil Determinasi	69
Lampiran 12. Hasil turnitin	70

INTISARI

Etil p-metoksi sinamat (EPMS) merupakan senyawa terbesar kedua yang terkandung dalam kencur (*Kaempferia galangal* L.) yaitu sebanyak 31,36%. EPMS dilaporkan memiliki efek sebagai anti diare. Reseptor histamin juga berperan dalam merangsang otot polos dan melebarkan permeabilitas sehingga menimbulkan efek muntah dan diare. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pemberian EPMS dari *Kaempferia galangal* L. terhadap reseptor histamin H₁ dan aktivitas antagonisme pada ileum marmut terisolasi serta nilai afinitas EPMS dari hasil *docking molecular*.

Metode maserasi digunakan untuk mendapatkan ekstrak kencur yaitu EPMS. EPMS diidentifikasi menggunakan KLT dengan fase gerak toluene:etil asetat (19:1). Uji aktivitas antagonisme menggunakan organ ileum marmut terisolasi secara *in vitro*. Penggunaan dosis EPMS sebesar 100 dan 200 µM. Data yang diperoleh berupa persen kontraksi ileum yang diubah menjadi nilai pD₂. Nilai pD₂ dianalisis secara statistik menggunakan *One-way ANOVA* kemudian dilanjutkan dengan *test LSD* dengan taraf kepercayaan 95%. Uji *in silico* senyawa EPMS terhadap reseptor histamin H₁ menggunakan perangkat lunak *AutoDock*.

Hasil menunjukkan bahwa EPMS memiliki aktivitas antagonisme pada reseptor histamin H₁ yang ditunjukkan oleh penurunan nilai pD₂ yang lebih kecil dari nilai pD₂ saat diinduksi agonis histamine. Nilai pD₂ EPMS terhadap kontraksi otot polos yang diinduksi agonis pada dosis 100 dan 200 µM mengalami penurunan secara signifikan ($p < 0,05$). Nilai afinitas EPMS dari hasil *molecular docking* terhadap reseptor histamin H₁ adalah sebesar -3,9.

Kata kunci : etil p-metoksi sinamat, *in silico*, *in vitro*, reseptor histamin H₁

ABSTRACT

Ethyl p-methoxy cinnamate (EPMC) is the second largest compound contained in *Kaempferia galangal* L., which is 31.36%. EPMC is reported to have an anti-diarrhea effect. Histamine receptors also play a role in stimulating smooth muscle and widening permeability, giving rise to the effects of vomiting and diarrhea. The purpose of this study was to determine the administration of EPMC from *Kaempferia galangal* L. against H1 histamine receptors and antagonism activity in isolated guinea pigs ileum and EPMC affinity values from the results of molecular docking.

The maceration method is used to obtain *Kaempferia galangal* L extract, EPMC. EPMC was identified using TLC with the mobile phase toluene : ethyl acetate (19: 1). Antagonism activity test using isolated guinea pig ileum organ in vitro. Use of EPMS doses of 100 and 200 μ M. Data obtained in the form of percent contraction of ileum which is converted into pD2 value. The pD2 value was statistically analyzed using One-way ANOVA then continued with the LSD test with a confidence level of 95%. The in silico assay of EPMC compounds on the H1 histamine receptor using AutoDock software.

EPMS shows the antagonism activity of the H₁ histamine receptor discussed by a decrease in the value of pD2 which is less than the value of pD2 when histamine agonists are induced. The pD2 EPMS value of smooth muscle contractions induced by agonists at doses of 100 and 200 μ M reduced the decrease significantly (p <0.05). The EPMS affinity value from the molecular docking results for the H1 histamine receptor is -3.9

Keywords: ethyl p-methoxy cinnamate, in silico, in vitro, histamine H1 receptor