



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN UJI TOKSISITAS
SECARA *IN SILICO* SENYAWA DALAM KRATOM
(*Mitragyna speciosa*) UNTUK MENGHINDARI PENYALAHGUNAAN**

NARKOBA

ELBET ADIB VERIAN 320200201007

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS FARMASI MILITER
SARJANA ILMU FARMASI
BOGOR 2024**

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Elbet Adib Verian
NIM : 320200201007
Program studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Analisis Penambatan Molekuler dan Uji Toksisitas secara *In Silico* Senyawa dalam Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Menghindari Penyalahgunaan Narkoba

Dosen Pembimbing 1,



Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm.

Penata Muda Tk I III/b

NIP. 199010032022032001

Tanggal: 6 Juli 2024

Dosen Pembimbing 2,



Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S.

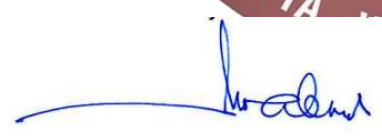
Pembina Utama IV/e

NIP. 196409121990032003

Tanggal: 9 Juli 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi
Sarjana Farmasi,



Dekan Fakultas Farmasi Militer,



apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han.

Letnan Kolonel Kes

NRP. 527126

Tanggal: 9 Juli 2024

Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S.

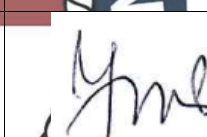
Pembina Utama IV/e

NIP. 196409121990032003

Tanggal: 9 Juli 2024

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Elbet Adib Verian
 NIM : 320200201007
 Program studi : Sarjana Farmasi
 Fakultas : Farmasi Militer
 Judul Skripsi : Analisis Penambatan Molekuler dan Uji Toksisitas secara *In Silico* Senyawa dalam Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Menghindari Penyalahgunaan Narkoba

No.	Nama Dosen	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing 1: Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm NIP. 199010032022032001		6 Juli 2021
2.	Dosen Pembimbing 2: Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S. NIP. 196409121990032003		4 Juli 2021
3.	Ketua Sidang: Dr. apt. Widyati, M.Clin.Pharm. Laksma TNI NRP. 9779/P		4 Juli 2021
4.	Dosen Penguji 2: Tesia Aisyah Rahmania S.Si., M.Pharm.Sci. NIDN. 4704019401		4 Juli 2021
5.	Dosen Penguji 3: apt. Dadang Syaeful Hidayat, M.Si. Kolonel Kes NRP. 517530		2 Juli 2021

PERNYATAAN ORISINILITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau sebagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun di suatu Perguruan Tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab, atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Referensi.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.



Bogor, 9 Juli 2024

Elbet Adib Verian

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Analisis Penambatan Molekuler dan Uji Toksisitas Secara In Silico Senyawa dalam Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Menghindari Penyalahgunaan Narkoba”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan terwujud tanpa bantuan, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Letnan Jenderal TNI Joni Mahroza, S.I.P., M.A., M.Sc., CIQnR., CIQaR., Ph.D., selaku Rektor Universitas Pertahanan, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa studi.
2. Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S., selaku Dekan Fakultas Farmasi Militer, yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Laksamana Pertama TNI Dr. apt. Widyati, M.Clin.Pharm., selaku Wakil Dekan Fakultas Farmasi Militer, yang telah memberikan arahan dan dukungan selama masa studi.
4. Letnan Kolonel Kes apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, yang telah memberikan bimbingan dan motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
5. Okta Nursanti, S.Farm., M.S.Farm, selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan saran yang sangat berarti selama proses penulisan skripsi ini.
6. Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S., selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan saran yang sangat berarti selama proses penulisan skripsi ini.

7. Dr. apt. Bantari Wisynu Kusuma Wardhani M. Biomed, selaku dosen wali akademik, yang selalu memberikan bimbingan dan dukungan selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen, laboran, dan tenaga kependidikan di Fakultas Farmasi Militer, yang telah membantu dalam berbagai hal selama masa studi.
9. Bapak Sumarjo, Ibu Masnadewi dan Abang IrVan, Atas kasih sayang, doa, dan pengorbanan yang tak pernah putus. Skripsi ini adalah persembahan kecil untuk kalian.
10. Keluarga Asuh Champora, yang telah menjadi rumah kedua bagi saya selama menempuh pendidikan. Terima kasih atas segala dukungan, motivasi, dan kasih sayang yang tiada henti.
11. Keluarga Asuh Jayadrata, yang juga telah memberikan tempat bernaung dan dukungan yang tak ternilai. Kebersamaan dengan kalian akan selalu menjadi kenangan manis dalam perjalanan hidup saya.
12. Keluarga Besar Korps Saburai, yang telah menempa saya menjadi pribadi yang lebih tangguh dan bertanggung jawab. Kalian adalah keluarga kedua yang memberikan arti penting dalam hidup saya.
13. Kadet Mahasiswa Cohort Satu, selaku teman seperjuangan, yang telah memberikan semangat dan kebersamaan selama masa perkuliahan dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pihak-pihak yang berkepentingan.

Demikian kata pengantar ini disampaikan. Terima kasih.

Bogor,...Juli 2024

Elbet Adib Verian

ABSTRAK

Analisis Penambatan Molekuler dan Uji Toksisitas secara *In Silico* Senyawa dalam Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Menghindari Penyalahgunaan Narkoba

Penyalahgunaan narkoba menjadi masalah global maupun nasional. Kratom (*Mitragyna speciosa*) mengandung mitraginin dan 7-hidroksimitraginin yang berikatan dengan reseptor Mu-Opioid dan Serotonin. Untuk menghindari penyalahgunaan kratom perlu diketahui manfaat dan bahaya senyawa dalam kratom, salah satu metode uji yang cepat dan murah adalah uji *in silico*. Manfaat dan bahaya senyawa dalam kratom perlu diketahui untuk menghindari penyalahgunaan kratom. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui afinitas dan interaksi 27 senyawa dalam kratom terhadap reseptor Mu-Opioid dan Serotonin serta profil toksisitasnya secara *in silico*. Penambatan molekul dilakukan dengan Autodock Vina. Analisis interaksi reseptor-ligan dilakukan dengan Discovery Studio dan PyMOL. Uji toksisitas secara *in silico* menggunakan *webserver* Protox II. Hasil penambatan menunjukkan bahwa pada reseptor serotonin 2A terdapat 4 senyawa (mitraciliatin, mitralaktonin, mitralaktonal dan Mitraginalin) yang memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa kontrol positif clozapin dan terdapat 24 senyawa yang memiliki afinitas yang lebih baik pada reseptor mu-opioid dibandingkan dengan kontrol positif morfin. Pada analisis interaksi reseptor dan ligan semua senyawa berikatan dengan residu asam amino kunci pada masing-masing reseptor. Hasil prediksi toksisitas menunjukkan senyawa tanaman kratom menunjukkan toksisitas secara nefrotoksik, toksisitas pernafasan dan karsinogenik. Senyawa dalam kratom (*Mitragyna speciosa*) dapat berikatan dengan reseptor serotonin dan Mu-opioid dengan afinitas yang tinggi dan menunjukkan interaksi molekuler yang ideal dan hasil prediksi toksisitas menunjukkan efek toksisitas terhadap organ ginjal dan paru-paru.

Kata kunci: Kratom, *Mitragyna speciosa*, Reseptor Mu-Opioid, Reseptor Serotonin, Penambatan Molekuler, Uji Toksisitas *In Silico*



ABSTRACT

Molecular Docking Analysis and In-Silico Toxicity Test of Compounds in Kratom (*Mitragyna speciosa*) to Avoid Drug Abuse

Drug abuse is a global and national health problem. Kratom (*Mitragyna speciosa*) contains mitragynine and 7-hydroxymitragynine which bind to Mu-Opioid and Serotonin receptors. To avoid the misuse of kratom, it is necessary to know the benefits and dangers of compounds in kratoms. One of the fast and inexpensive test methods is in silico testing. The benefits and dangers of compounds in kratom need to be known to avoid kratom abuse. The purpose of this study was to determine the affinity and interaction of 27 compounds in kratom with Mu-Opioid and Serotonin receptors, and their toxicity profiles in silico. Molecular tethering was performed using the AutoDock Vina software. Receptor-ligand interaction analysis was performed with Discovery Studio and PyMOL. The in silico toxicity test was performed using the Protox II web server. The tethering results showed that at the serotonin 2A receptor, four compounds (mitraciliatine, mitralactonine, mitralactonal, and Mitraginaline) had better affinity than the positive control compound clozapine, and 24 compounds had better affinity to the mu-opioid receptor compared to the positive control morphine. In the analysis of receptor and ligand interactions, all compounds were bound to key amino acid residues in each receptor. The toxicity prediction results showed that kratom compounds showed nephrotoxicity, respiratory toxicity, and carcinogenicity. Compounds in kratom (*Mitragyna speciosa*) can bind to serotonin and Mu-opioid receptors with high affinity and show ideal molecular interactions and toxicity prediction results show toxicity effects on kidney and lung organs.

Keyword: Kratom, *Mitragyna speciosa*, Mu-Opioid Receptor, Serotonin Receptor, Molecular Docking, In Silico Toxicity Test



DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN ORISINILITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II KAJIAN PUSTAKA	5
2.1. Landasan Teori	5
2.1.1. Kratom	5
2.1.1.1. Farmakologi	6
2.1.2. Reseptor Mu-Opioid	7
2.1.3. Reseptor Serotonin	9
2.1.4. Kimia Komputasi	10
2.1.5. <i>Computer-Aided Drug Design</i>	10
2.1.5.1. <i>Ligand-Based Drug Discovery</i>	11
2.1.5.2. <i>Structure-Based Drug Design</i>	11
2.1.6. Penambatan Molekuler	12
2.1.7. Interaksi Ligan-Reseptor	12
2.1.7.1. Ikatan Hidrogen.....	12

2.1.7.2. Interaksi Hidrofobik	13
2.1.7.3. Ikatan Van Der Waals.....	14
2.1.8. Uji Toksisitas	14
2.1.9. <i>PubChem</i>	15
2.1.10. <i>Protein Data Bank</i>	16
2.1.11. Autodock Vina	17
2.1.12. Pymol.....	18
2.1.13. Discovery Studio.....	19
2.1.14. MarvinSketch.....	20
2.1.15. ProTox II Web Server.....	21
2.2. Hasil Penelitian Terdahulu.....	22
2.3. Kerangka Berpikir	25
2.4. Hipotesis	25
BAB III METODELOGI PENELITIAN	26
3.1. Metode dan Desain Penelitian.....	26
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.3. Alat Dan Bahan.....	27
3.3.1. Alat Penelitian	27
3.3.1.1. Piranti Keras.....	27
3.3.1.2. Piranti Lunak.....	27
3.3.2. Bahan Penelitian.....	28
3.3.2.1. Dataset Senyawa <i>Mitragyna speciosa</i>	28
3.3.2.2. Struktur Standar Pembanding.....	28
3.3.2.3. Struktur Tiga Dimensi Makromolekul	29
3.4. Prosedur Penelitian.....	30
3.4.1. Pembuatan Struktur Senyawa <i>Mitragyna speciosa</i>	30
3.4.2. Penyiapan Struktur Senyawa Standar	31
3.4.3. Penyiapan Makromolekul Target Penambatan.....	31
3.4.3.1. Pengunduhan Makromolekul	31
3.4.3.2. Optimasi dan Penentuan Sisi aktif	31

3.4.4. Validasi Metode Penambatan molekuler	32
3.4.5. Penambatan Molekuler Senyawa	32
3.4.6. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan	32
3.5. Prediksi Toksisitas Senyawa	33
3.6. Diagram Alir Penelitian.....	34
BAB IV METODELOGI PENELITIAN.....	35
4.1. Hasil	35
4.1.1. Penyiapan Makromolekul Target Penambatan.....	35
4.1.1.1. Pengunduhan Makromolekul	35
4.1.1.2. Optimasi dan Penentuan Sisi aktif	36
4.1.2. Validasi Metode Penambatan molekuler	36
4.1.3. Penambatan Molekuler Senyawa Tanaman Kratom	38
4.1.3.1. Penambatan Molekuler Senyawa Pada 7WC8	38
4.1.3.2. Penambatan Molekuler Senyawa Pada 8EFO.....	39
4.1.4. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan	41
4.1.4.1. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan 7WC8	41
4.1.4.2. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan 8EFO	42
4.1.5. Analisis Prediksi Toksisitas.....	44
4.2. Pembahasan	45
4.2.1. Penyiapan Makromolekul Target Penambatan.....	45
4.2.1.1. Pengunduhan Makromolekul	45
4.2.1.2. Optimasi dan Penentuan Sisi aktif	45
4.2.2. Validasi Metode Penambatan molekuler	47
4.2.3. Penambatan Molekuler Senyawa Tanaman Kratom	48
4.2.3.1. Hasil Penambatan Molekuler Senyawa Pada 7WC8	48
4.2.3.2. Hasil Penambatan Molekuler Senyawa Pada 8EFO	48
4.2.4. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan	48
4.2.4.1. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan 7WC8	48
4.2.4.2. Analisis dan Visualisasi Interaksi Reseptor Ligan 8EFO	53
4.2.5. Analisis Prediksi Toksisitas.....	59

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
5.1. Kesimpulan	64
5.2. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	75



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambar Daun Kratom	5
Gambar 2.2. Mekanisme Reseptor Mu-Opioid Dengan Ligan	9
Gambar 2.3. Mekanisme Reseptor Serotonin	10
Gambar 2.4. Logo <i>Pubchem</i>	16
Gambar 2.5. Logo <i>RCSB PDB</i>	17
Gambar 2.6. Logo Aplikasi Autodock Vina	18
Gambar 2.7. Logo Aplikasi Pymol	19
Gambar 2.8. Logo Aplikasi Discovery Studio	20
Gambar 2.9. Logo Aplikasi MarvinSketch	21
Gambar 2.10. Logo Protox II <i>Webserver</i>	22
Gambar 2.11. Gambar Kerangka Berpikir	25
Gambar 3.1. Diagram Alir Penelitian	34
Gambar 4.1. Superposisi Lumateperon	36
Gambar 4.2. Superposisi PZM21	37



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Penelitian Terkait Analisis <i>Mitragyna speciosa</i>	22
Tabel 3.1. Waktu Penelitian.....	26
Tabel 3.2. Piranti Lunak	27
Tabel 3.3. Daftar Standar Pembanding	28
Tabel 3.4. Daftar Makromolekuler Target	30
Tabel 4.1. Daftar Makromolekul	35
Tabel 4.2. Lokasi Situs Ikatan	36
Tabel 4.3. Metode Validasi 7WC8.....	36
Tabel 4.4. Metode Validasi 8EFO.....	37
Tabel 4.5. Hasil Penambatan Molekuler 7WC8.....	38
Tabel 4.6. Hasil Penambatan Molekuler 8EFO	39
Tabel 4.7. Hasil Interaksi Reseptor-Ligan 7WC8.....	41
Tabel 4.8. Hasil Interaksi Reseptor-Ligan 8EFO	42
Tabel 4.9. Prediksi Toksisitas Secara <i>In Silico</i>	44



DAFTAR SINGKATAN

UNODC	: <i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
NPS	: <i>New Psychoactive Substances</i>
MOR	: <i>Reseptor Mu-opioid</i>
CADD	: <i>Computer-Aided Drug Design</i>
cAMP	: <i>Adenosina monofosfat siklik</i>
GPCR	: <i>G-protein couple receptor</i>
AMP	: <i>Adenosina monofosfat</i>
5HT	: <i>5-hidroksitriptami</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
ALA	: Alanin
ARG	: Arginin
ASN	: Asparagin
ASP	: Asam Aspartat
CYS	: Sistein
GLN	: Glutamin
GLU	: Asam Glutamat
GLY	: Glisin
HIS	: Histidin
ILE	: Isoleusin
LEU	: Leusin
LYS	: Lisin
MET	: Metionin
PHE	: Fenilalanin
PRO	: Prolin
SER	: Serin
THR	: Treonin
BNN	: Badan Narkotika Nasional



LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elbet Adib Verian

NIM : 320200201007

Program Studi: Sarjana Farmasi

Fakultas : Farmasi Militer

Jenis Karya : Skripsi

demikian demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Analisis Penambatan Molekuler dan Uji Toksisitas secara *In Silico* Senyawa dalam Kratom (*Mitragyna speciosa*) untuk Menghindari Penyalahgunaan Narkoba

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor

Pada tanggal : 9 Juli 2024

Yang menyatakan

Elbet Adib Verian
NIM. 320200201007