



**STUDI IN-SILICO POTENSI ANTIAUTOLISIS
FITOKIMIA GAHARU (*Aquilaria Malaccensis L.*)**

**Senyawa 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan agarospirol
Terhadap Enzim Cathepsin D, Calpain 2, dan Kolagenase**

Skripsi
Diajukan guna memenuhi
sebagian syarat memperoleh derajat Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Lambung Mangkurat

Oleh
Danita Selina Febrianti
2110911320001

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARMASIN**

Desember 2024

PENGESAHAN SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* POTENSI ANTIAUTOLISIS FITOKIMIA
GAHARU (*Aquilaria malaccensis L.*)**

**Senyawa α -agarofuran, 10-epi- γ -eudesmol, dan Agarospirol
Terhadap Enzim Cathepsin D, Calpain 2, dan Kolagenase**

Danita Selina Febrianti, NIM: 2110911320001

Telah dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Skripsi
Program Studi Kedokteran Program Sarjana
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Lambung Mangkurat
Pada Hari Senin, Tanggal 9 Desember 2024

Pembimbing I

Nama: dr. Nila Nirmalasari, M.Sc, M.H, Sp.F
NIP : 198306232010012009

Pembimbing II

Nama: Dr. dr. Oski Iliandri, M.Kes
NIP : 197702212006041001

Penguji I

Nama: Dr. Iwan Aflanie, dr., M.Kes., Sp.F., SH
NIP : 197309141998021001

Penguji II

Nama: Prof. Dr. drs. Eko Suhartono, M.Si
NIP : 196809071993031004

Banjarmasin, 20 Desember 2024
Mengetahui,
Koordinator Program Studi Kedokteran Program Sarjana



Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Edr
NIP 197203071997021002

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar Pustaka.

Banjarmasin, 22 November 2024



Danita Selina Febrianti

ABSTRAK

STUDI IN-SILICO POTENSI ANTIAUTOLISIS FITOKIMIA GAHARU (*Aquilaria Malaccensis L.*)

Senyawa 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan agarospirol Minyak Atsiri Gaharu (*Aquilaria Malaccensis L.*) Terhadap Enzim Cathepsin D, Calpain 2, dan Kolagenase

Danita Selina Febrianti

Antiautolisis adalah upaya atau mekanisme yang bertujuan untuk mencegah atau menghambat proses autolisis, yaitu penghancuran diri seluler yang disebabkan oleh aktivitas enzim-enzim intraseluler setelah kematian sel atau organisme. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi antiautolisis senyawa fitokimia dari gaharu (*Aquilaria malaccensis L.*), yaitu 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan garospirol, terhadap enzim Cathepsin D, Calpain 2, dan Kolagenase menggunakan pendekatan *in silico*. Metode *molecular docking* digunakan untuk mengevaluasi *binding affinity* dan jenis interaksi senyawa tersebut dengan enzim target. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga senyawa fitokimia memiliki *binding affinity* yang kuat terhadap situs aktif enzim, dengan interaksi spesifik seperti ikatan hidrogen, van der Waals, dan interaksi hidrofobik. Hal ini menunjukkan potensi senyawa 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan garospirol sebagai inhibitor enzim proteolitik yang berperan dalam autolisis, sehingga berpotensi memperlambat proses pembusukan jenazah. Penelitian ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan bahan pengawet jenazah berbasis alami yang lebih aman dibandingkan formalin. Dengan demikian, gaharu dapat menjadi sumber potensial untuk aplikasi biomedis, terutama dalam bidang kedokteran forensik.

Kata-kata kunci: *gaharu, calpain 2, cathepsin D, kolagenase, molecular docking*

ABSTRACT

IN-SILICO STUDY OF ANTIAUTOLYSIS POTENTIAL OF PHYTOCHEMICALS AGARWOOD (*Aquilaria Malaccensis L.*)

***Compounds 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, and agarospirol of Agarwood
(*Aquilaria Malaccensis L.*) Essential Oil Against Cathepsin D, Calpain 2, and
Collagenase Enzymes***

Danita Selina Febrianti

*Antiautolysis is an effort or mechanism aimed at preventing or inhibiting the autolysis process, namely cellular self-disclosure caused by the activity of intracellular enzymes after the death of a cell or organism. This research aims to analyze the antiautolysis potential of phytochemical compounds from gaharu (*Aquilaria malaccensis L.*), namely 10 -epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, and garospirole, against the enzymes Cathepsin D, Calpain 2, and Collagenase using a in silicone. Molecular docking methods are used to activate the binding affinity and type of interaction of the compound with the target enzyme. The research results show that the three phytochemical compounds have a strong binding affinity towards the active site of the enzyme, with specific interactions such as hydrogen bonds, van der Waals and hydrophobic interactions. This shows the potential of the compounds 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, and garospirole as inhibitors of proteolytic enzymes that play a role in autolysis, thus potentially slowing down the burial communication process. This research provides a scientific basis for the development of natural-based preservatives that are safer than formalin. Thus, gaharu can be a potential source for biomedical applications, especially in the field of forensic medicine.*

Keywords: *gaharu, calpain 2, cathepsin D, Kolagenase, molecular docking*

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**STUDI INSILICO POTENSI ANTIAUTOLISIS FITOKIMIA GAHARU (*Aquilaria Malaccensis L.*) Senyawa 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan agarospirol Terhadap Enzim Cathepsin D, Calpain 2, dan Kolagenase** tepat pada waktunya.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi sebagian syarat guna memperoleh derajat Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Prof. Dr. dr. Syamsul Arifin, M.Pd., FISPH., FISCMA yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian.
2. Koordinator Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Dr. dr. Didik Dwi Sanyoto, M.Kes., M.Med.Ed yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian.
3. Kedua dosen pembimbing, dr. Nila Nirmalasari, M.Sc, M.H, Sp.F dan Dr. dr. Oski Iliandri, M.Kes yang berkenan dan senantiasa selalu memberikan arahan, bimbingan, dan saran selama pengerjaan dan penyelesaian skripsi.
4. Kedua dosen penguji, Dr. Iwan Aflanie, dr., M.Kes., Sp.F., SH dan Prof. Dr. drs. Eko Suhartono, M.Si yang memberi kritik dan saran yang membangun sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
5. Dua orang yang paling saya cintai sepanjang hidup, kedua orang tua saya

bapak Miftahul Yusri dan Ibu Murliati. Saya ucapkan berjuta-juta terima kasih atas kepercayaan yang besar terhadap putri satu-satunya untuk melanjutkan pendidikan ditempat yang jauh dari rumah. Terima kasih untuk doa-doa baik yang tidak pernah putus, juga nasihat-nasihat serta motivasi yang selalu mengiringinya. Terima kasih telah selalu mengusahakan apapun yang menjadi kebutuhan anak-anaknya. Dan yang paling penting, terima kasih karena telah membuktikan pada dunia bahwa orang tua yang tidak sempat menikmati bangku perkuliahan mampu memberikan pendidikan kepada buah hatinya sampai gelar sarjana.

6. Kepada kedua saudara penulis Hendri Martino Istanto S.T dan Refly Anjeliko. Terima kasih atas segala doa usaha dan support yang telah diberikan kepada saya. Terima kasih telah menjadi saudara terbaik yang selalu menemani penulis dalam suka maupun duka, serta telah setia meluangkan waktunya untuk menjadi pendengar yang baik sampai akhir penulis menyelesaikan skripsi ini.
7. Keluarga kedua saya selama menempuh pendidikan Bapak Ariesza Noor Chandra, S.Pi dan Ibu Julianti Kristanata, S.E serta adek-adek saya Duta Sean Alaric dan Darren Sacha Athariz yang selalu memberikan saya doa dan support selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
8. Rekan penelitian, Auryan Widyandana Sindunata dan Muhammad Fahreza Anantya yang telah membantu,memberikan masukan satu sama lain serta kebersamaan dalam suka maupun duka selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

9. Sahabat-sahabat seperjuangan saya *Laskar Kristus* yang sangat saya cintai dan saya banggakan Asima Rohana Siagian, Dymasius Hartanto, George Arietama, Inezca Junistis Rante Salu, Marcellino Febryan dan Raura Febina Rezalionika Bukit. Yang selalu ada untuk saya baik dalam suka maupun duka memberikan semangat, nasehat, motivasi dan selalu kebersamai selama perkuliahan.
10. Kepada sahabat kecil saya Nina Anggreini, A.Md.T, Amelia Sinta Rosila, Natasya Lisdamaiyanti dan Etria Nataliyanti yang selalu ada memberikan saya support dan semangat dalam penulisan skripsi ini.
11. Terima kasih kepada Teman-teman Angkatan 2021 “*ASTROCYTES*” atas kebersamaan selama perkuliahan dan semangat dalam penulisan skripsi ini.
12. Terakhir, terima kasih untuk diri sendiri, karena telah mampu berusaha keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengendalikan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan untuk menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dengan menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dibanggakan untuk diri sendiri.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi penulis berharap penelitian ini bermanfaat bagi dunia ilmu pengetahuan.

Banjarmasin, November 2024

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN.....	ii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian.....	8
1. Tujuan umum	8
2. Tujuan khusus.....	9
D. Manfaat Penelitian.....	9
1. Manfaat teoretis.....	9
2. Manfaat praktis.....	9

E. Keaslian Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
A. Pembusukan Jenazah	12
B. Autolisis Pada Pembusukan Jenazah	17
C. Enzim Autolisis	18
D. Struktur dan Sifat Biokimia Enzim autolisis	20
1. Struktur dan Sifat Biokimia Enzim Calpain	20
2. Struktur dan Sifat Biokimia Enzim Kolagenase	34
E. Gaharu (<i>Aquilaria malaccensis L</i>)	35
F. Metode in silico dan Molekular Docking	43
G. <i>Software</i> Pendukung	46
BAB III LANDASAN TEORI DAN HIPOTESIS	49
A. Landasan Teori	49
B. Hipotesis	54
BAB IV METODE PENELITIAN	55
A. Rancangan Penelitian	55
B. Data Penelitian	55
C. Alat Penelitian	58
D. Variabel Penelitian	58
E. Definisi Operasional	59
F. Prosedur Penelitian	60
G. Cara Analisis Data	61
H. Tempat dan Waktu Penelitian	62

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	63
A. Hasil Penelitian.....	63
B. Pembahasan	80
BAB VI PENUTUP	1
A. Kesimpulan.....	1
B. Saran	2
DAFTAR PUSTAKA	3
LAMPIRAN.....	8

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1 Keaslian Penelitian Skrinning Virtual & Docking Potensi Senyawa 10-epi- γ -eudesmol, α -agarofuran, dan agarospirol gaharu (<i>Aquilaria malaccensis</i> L.) terhadap enzim cathepsin d, calpain 2, dan kolagenase	10
2.1 Tahap-Tahap Dalam Proses Dekomposisi ¹⁶	16
2.2 Tipe Enzim Kolagenase	35
2.3 Taksonomi Tanaman Gaharu (<i>Aquilaria malaccensis</i> Lamk.) ...	37
2.4 Perbandingan dari Metode yang digunakan untuk Ekstraksi Minyak Gaharu	41
4.1 Biaya Penelitian Kajian <i>In Silico</i> Potensi Senyawa Aktif Fitokimia	62
5.1 Senyawa Fitokimia Gaharu (<i>Aquilaria Malaccensis</i> L.).....	63
5.2 Binding Affinity Senyawa Fitokimia Gaharu dengan Calpain 2	64
5.3 Binding Affinity Senyawa Fitokimia dengan Cathpsin D	65
5.4 Binding Affinity Senyawa Fitokimia dengan Kolagenase.....	66
5.5 The Root Mean Square Deviations (RMSD) Senyawa Fitokimia terhadap Protein Target.....	67
5.6 Jenis Interaksi dan Residu Asam Amino Calpain-2 dengan 10-epi- γ -eudesmol.....	68
5.7 Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Calpain-2 dengan α agarofuran	69
5.8 Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Calpain-2 dengan agarospirol.....	70
5.9 Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Cathepsin D dengan 10-epi- γ -eudesmol.....	71
5.10 Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Cathepsin D dengan α -agarofuran.....	73
5.11 Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Cathepsin D dengan agarospirol.....	75

5.12	Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Kolagenase dengan 10-epi- γ -eudesmol.....	76
5.13	Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Kolagenase α -agarofuran	77
5.14	Jenis Interaksi & Residu Asam Amino Kolagenase Agarospirol	79
5.15	Perbandingan Residu Asam Amino pada Ikatan Hydrogen antara Calpeptin dengan ligan 10-epi- γ -eudesmol.....	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Livor mortis (a) dan (b) kondisi Livor Mortis	13
2.1 Perubahan Warna Kulit, Vena Membulat, Area Kulit Licin dan Mengkilat dan Perut Kembang Karena Gas Pembusukan.....	16
2.3 Struktur Calpain	21
2.4 Struktur D3 Calpain 2	28
2.5 Jenis-Jenis Cathepsin ²⁴	29
2.6 Struktur 3D Enzim Cathepsin	34
2.7 <i>Aquilaria</i> spp. (A) flowers (<i>A.malaccensis</i>), (B) fruits (<i>A.malaccensis</i>), (C) trees in a plantation (<i>A.malaccensis</i>), (D) leaves (<i>A.subintegra</i>), (E) agarwood (resin) formation (<i>A.malaccensis</i>), and (F) resin impregnated wood chips (mixture of different species of <i>Aquilaria</i>)	37
2.8 Senyawa 10-epi- γ -eudesmol ²⁷	42
2.9 Senyawa α -Agarofuran ²⁷	42
2.10 Senyawa Agorospinol ²⁷	43
2.11 Tahapan Redocking	45
2.12 Tahapan Docking dengan Kandidat Obat	45
2.13 Tampilan Autodock Vina ³⁷	48
3.1 Kerangka teori Penelitian Upaya Penghambatan Proses Autolisis Pada Dekomposisi Jenazah ³⁰	53
3.1 Kerangka konsep Penelitian Docking Molekuler Fitokimia Gaharu ((<i>Aquilaria Malaccensis</i> L.) Sebagai Modulator Enzim Calpain, Cathepsin dan Kolagenase Upaya Penghambatan Proses Autolisis Pada Dekomposisi Jenazah	54
4.1 Struktur Tiga Dimensi Calpain 2	55
4.2 Struktur tiga dimensi cathepsin D.....	56
4.3 Struktur 3 Dimensi Kolagenase	56

4.4	Struktur α -guaiene.....	57
4.5	Struktur α -agarofuran.....	57
4.6	Struktur Agarospirol	58
5.1	Interaksi antara Calpain-2 dan 10-epi- γ -eudesmol	69
5.2	Interaksi antara Calpain-2 dan α agarofuran.....	70
5.3	Interaksi antara Calpain-2 dan α agarospirol	71
5.4	Interaksi antara Cathepsin D dan 10-epi- γ -eudesmol	73
5.5	Interaksi antara Cathepsin D dan α -agarofuran	75
5.6	Interaksi antara Cathepsin D dan agarospirol	76
5.7	Interaksi antara Kolagenase dan 10-epi- γ -eudesmol	77
5.8	Interaksi Asam Amino Kolagenase	79
5.9	Interaksi Asam Amino Kolagenase agarospirol	80
5.10	Fitokimia vs Obat.....	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Web Protein Data Bank	9
2. Web PubChem Open Chemistry Database	9
3. Software AutoDock Vina v1.2.3.....	10
4. Software AutoDock Tools 1.5.7.	10
5. Software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 4.1.....	11
6. Software Pymol.....	11

DAFTAR SINGKATAN

2D	: 2 Dimensi
3D	: 3 Dimensi
CID	: <i>Compound Identifier</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GCMS	: <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
ICE	: <i>Interleukin 1β converting enzyme</i>
HCN	: hidrogen cyanide
NIOSH	: <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
OSHA	: <i>Occupational Safety and Health Administration</i>
Ph	: <i>potential of hydrogen</i>
PMI	: <i>Post Mortem Interval</i>
RE	: Retikulum endoplasma
REL	: recommended exposure limit
RNA	: Ribonucleic acid
RSCB PDB	: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i> <i>Protein Data Bank</i>
RSMD	: <i>Root Mean Square Deviantion</i>
ZN	: Zink