

ABSTRAK

**KAJIAN *IN SILICO* INTERAKSI SENYAWA FITOKIMIA DARI DAUN
JAMBU BIJI (*Psidium Guajava*). TERHADAP ENZIM VKORC1 (VITAMIN K
EPOKSIDA REDUKTASE KOMPLEKS SUBUNIT 1) SEBAGAI
ANTIKOAGULAN.**

Oleh:

**Renaldi Rizki Gemilang
11181218**

Stroke merupakan keadaan patologi yang terjadi pada pembuluh darah otak dan merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia. Pada penderita stroke, terjadi hiperkoagulasi yang menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah otak. Warfarin merupakan salah satu terapi utama stroke, warfarin bekerja sebagai antikoagulasi dengan menghambat enzim VKORC1. Namun warfarin memiliki indeks terapeutik sempit dan berinteraksi dengan banyak senyawa lain. Kedua hal tersebut menurunkan efisiensi terapi juga memengaruhi keselamatan pasien secara signifikan. Maka diperlukan pencarian senyawa baru yang memiliki efektivitas dan keamanan terapi yang lebih baik. Senyawa fitokimia daun jambu biji telah dibuktikan sebagai antikoagulasi dalam pengujian *in-vitro*, namun belum dipastikan mekanisme dan target kerja untuk antikoagulasinya. Tujuan penelitian ini adalah memperoleh senyawa dari daun jambu biji yang berpotensi sebagai antikoagulasi antagonis vitamin K melalui penghambatan enzim VKORC1 secara *in silico*. Penambatan molekul dari 26 senyawa terhadap target struktur enzim VKORC1 (PDB ID 6WV3) dan dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekul untuk pose terbaik dari hasil penambatan molekul. Hasil simulasi penambatan molekul diperoleh tiga senyawa terbaik yaitu ligan F3, Q4, dan Q8 dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut adalah -10,67; -10,01; dan -10,18 kkal/mol dibandingkan ligan alami ($\Delta E = -9,95$ kkal/mol). Kajian dinamika molekul untuk kompleks protein dengan pose terbaik menunjukkan energi bebas ikatan GB dan PB juga energi dekomposisi untuk ligan F3 dan Q4 yang lebih negatif dibandingkan ligan alami. Disimpulkan, *Rutin* (F3) dan *isoquersetin* (Q4) berpotensi sebagai senyawa pemandu dengan target kerja enzim VKORC1 sebagai antikoagulasi.

Kata kunci: Antikoagulan, daun jambu biji, dinamika molekuler penambatan molekul, VKORC1.

ABSTRACT***IN SILICO STUDY OF THE INTERACTION OF PHYTOCHEMICALS FROM
GUAVA LEAVES (PSIDIUM GUAJAVA) AGAINST VKORC1 (VITAMIN K
EPOXIDE REDUCTASE COMPLEX SUBUNIT 1) AS ANTICOAGULANTS*****By:****Renaldi Rizki Gemilang****11181218**

Stroke is a pathological condition that occurs in the brain's blood vessels and is the highest cause of death in the world. In stroke patients, hypercoagulation occurs and causes blockage. Warfarin is one of the primary therapies for stroke. Warfarin works as an anticoagulant by inhibiting the VKORC1 enzyme. However, warfarin has a narrow therapeutic index and interacts with many other compounds. These factors reduce the efficiency of therapy and significantly affect patient safety. So it is necessary to search for new compounds with better therapeutic effectiveness and safety. Guava leaf phytochemical compounds are proven adequate for anticoagulation with in-vitro testing, but the mechanism of action for anticoagulation is still unknown. This study aimed to obtain compounds from guava leaves that have the potential as anticoagulation antagonists of vitamin K through in silico inhibition of the VKORC1 enzyme. Docking 26 compounds to the target VKORC1 enzyme (PDB ID 6WV3) continued with molecular dynamics simulations for the best pose of docking results. The docking simulation results obtained the three best compounds, the F3, Q4, and Q8 ligands, with ΔE values of -10.67; -10.01; and -10.18 kcal/mol lower than the native ligand ($\Delta E = -9.95$ kcal/mol). Molecular dynamics studies for protein complexes with the best poses showed that the GB and PB free binding energies and decomposition energies for F3 and Q4 ligands were lower than the native ligand. In conclusion, Rutin (F3) and isoquercetin (Q4) have the potential as guide compounds with the target of the VKORC1 enzyme as anticoagulation.

Keywords: Anticoagulant, guava leaf, molecular docking, molecular dynamics, VKORC1.