

**STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN LAMTORO
(*Leucaena leucocephala* Lam.) DAN BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
SEBAGAI ANTIDIABETES**



Oleh:

**Verra Nurmaylinda
22164856A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN LAMTORO
(*Leucaena leucocephala* Lam.) DAN BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
SEBAGAI ANTIDIABETES**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Verra Nurmaylindha
22164856A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN LAMTORO
(*Leucaena leucocephala* Lam.) DAN BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
SEBAGAI ANTIDIABETES**

Oleh :

Verra Nurmaylinda

22164856A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 20 November 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Dr. Gunawan Pamuji W., S.Si., M.Si., Apt.

Penguji :

1. Dr. Jason Merari P., S.Si., MM., M.Si., Apt.

2. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si.

3. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

4. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt.

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

Seseorang itu berhasil bukan karena dia hebat. Tetapi karena Allah yang memudahkan urusannya dan mudah bagi Allah untuk menariknya kembali.

Dan laksanakanlah shalat, tunaikanlah zakat, dan taatlah kepada Rasul (Muhammad), agar kamu mendapat rahmat. – (Q.S An-Nur:56)

Boleh jadi kamu membenci sesuatu padahal ia amat baik bagimu dan boleh jadi pula kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu. Allah Maha mengetahui sedang kamu tidak mengetahui. – (Q. S Al-Baqarah:216)

Hidup akan terasa lebih indah jika kita mau bersyukur. Alhamdulillah is everything.

*Yang utama dari segalanya...
Sembah sujud serta syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala,
yang Maha Esa, Dzat yang Maha Agung dan Maha Pengasih lagi
Maha Penyayang. Atas rahmat dan ridho-Nya dalam
memudahkan proses tholabul 'ilmi.*

*Bapak dan Mama, ketulusannya dari hati atas doa yang tak
pernah putus, selalu memberikan semangat, motivasi,
pengorbanan, nasehat serta kasih sayang yang tak pernah henti
sampai saat ini yang mungkin tidak terbalas dengan selembarnya
kata cinta dan persembahan ini.*

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya 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.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Desember 2019



Verra Nurmaylinda

KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Skripsi ini berjudul “STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN LAMTORO (*Leucaena leucocephala* Lam.) DAN BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) SEBAGAI ANTIDIABETES” dengan harapan dapat memberikan sumbangan terhadap kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi, Surakarta.
2. Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi untuk (PDUPT) Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi.
3. Dr. Jason Merari P, S.Si., MM., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang telah bersedia membimbing, memberikan banyak dukungan, semangat, fasilitas, dan bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Dr. Gunawan Pamuji W, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan fasilitas sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.

6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Kedua orang tuaku tercinta, atas doa yang tak pernah putus, semangat, motivasi, pengorbanan, nasehat serta kasih sayangnya.
8. Kakak-kakakku atas doa dan semangatnya.
9. Pratama Anggi Saputra sebagai mentor atas bimbingan, bantuan, dan semangatnya.
10. Team Docquween (Fahmi, Juju, dan Widia) yang saling melengkapi.
11. Saudara perantauan yang mengharapkan cita dan cinta (Cetri, Dyah, Rika, Sary, dan Yolan) atas doa, dukungan, nasehat, dan semangatnya.
12. Kawan yang selalu siap menolong (Ka Kinti, Ka Rinas, Cisna, Feby, Firda, dan Rohme) atas doa, bantuan, dukungan, dan semangatnya.
13. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2016 khususnya Teori 3 Ambyarr atas dukungan, bantuan, dan semangatnya.
14. Sahabat yang telah bermetamorfosis menjadi saudara selama 9 tahun (Ayu, Egi, Ferdy, Mul, Restu, Sikha, Tata, Teguh, dan Uci) atas doa dan semangatnya.
15. Keluarga Besar HMJ S1 Farmasi Universitas Setia Budi atas semangatnya.
16. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wassalamualaikim Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta, 14 Desember 2019

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Diabetes Melitus.....	5
1. Diabetes Melitus Tipe 2	5
2. Obat Antidiabetes Oral.....	5
2.1. Golongan Sulfonilurea.	5
2.2. Meglitinid.	5
2.3. Penghambat α -glukosidase.	5
2.4. Biguanid.	6
2.5. Golongan Tiazolidinedion.	6
2.6. Dipeptidil-peptidase 4-inhibitor.....	6
2.7. Amilinomimetik.	6
B. Target Molekuler DM Tipe 2	6
1. α -glukosidase	6
2. PTP-1B (Protein Tyrosine Phosphatase-1B)	7
3. Glukokinase	9

4.	Enzim dipeptidil-peptidase 4	10
C.	Lamtoro (<i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.))	11
1.	Klasifikasi	11
2.	Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kimia dalam Lamtoro	12
D.	Klabet (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	16
1.	Klasifikasi	16
2.	Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kimia dalam Klabet	17
E.	Interaksi	20
1.	Interaksi Ionik	20
2.	Interaksi Hidrogen	20
3.	Interaksi Van Der Waals	21
4.	Interaksi Dipol-Dipol dan Ion-Dipol	21
F.	Bioinformatika	22
1.	Bioinformatika dalam bidang klinis	22
2.	Bioinformatika untuk identifikasi agent penyakit baru	23
3.	Bioinformatika untuk diagnosa penyakit baru	23
4.	Bioinformatika untuk penemuan obat	23
G.	Prediksi ADME	24
1.	Absropsi	24
2.	Distribusi	25
3.	Metabolismee	25
4.	Ekskresi	25
5.	Lipinski	26
6.	Boiled-egg	26
H.	<i>Docking</i> Molekuler	26
I.	<i>Database</i>	27
1.	Bank Data Protein	27
2.	PubChem	27
3.	SwissADME	27
J.	Pemrograman <i>Docking</i> Molekuler	27
1.	Marvin Sketch (ChemAxon)	27
2.	VegaZZ	28
3.	PyRx	28
4.	Discovery Studio Visualizer	28
5.	PyMol	29
6.	Autodock Vina	29
K.	Landasan Teori	29
L.	Hipotesis	34
BAB III METODE PENELITIAN		35
A.	Populasi dan Sampel	35
B.	Variabel Penelitian	35
1.	Identifikasi Variabel Utama	35
2.	Klasifikasi Variabel Utama	35
3.	Definisi Operasional Variabel Utama	36
C.	Alat dan Bahan	37

1.	Alat	37
1.1	Perangkat keras	37
1.2	Perangkat lunak.....	37
2.	Bahan.....	37
D.	Cara Kerja	37
1.	Penyiapan Struktur Makromolekul	37
1.1	Pengunduhan makromolekul	37
1.2	Pemisahan residu dari makromolekul.	37
1.3	Optimasi struktur makromolekul.	38
1.4	Penentuan <i>gridbox</i> dari makromolekul.	38
2.	Penyiapan dan Preparasi Struktur Ligan	38
3.	Validasi Metode Penambatan Molekuler	38
4.	<i>Docking</i> Molekuler.....	38
5.	Penentuan Profil Farmakokinetik	39
E.	Analisis Hasil	39
1.	<i>Docking</i> Molekuler.....	39
2.	Visualisasi <i>Docking</i> Molekuler.....	39
F.	Skema Jalannya Penelitian.....	40
BAB IV HASIL PENELITIAN PEMBAHASAN		41
A.	Preparasi Makromolekul	41
B.	Preparasi Ligan.....	41
C.	Validasi Metode <i>Docking</i>	42
D.	Analisa Hasil <i>Docking</i> Molekuler	43
E.	Analisis Hasil Visualisasi Docking Molekuler.....	46
1.	Model interaksi pada α -G	46
2.	Model interaksi pada PTP-1B.....	51
3.	Model interaksi pada GK.....	55
4.	Model interaksi pada DPP-4.....	60
F.	Prediksi Profil Farmakokinetik	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		72
A.	Kesimpulan	72
B.	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA		73
LAMPIRAN		80

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1. Pola interaksi α -glukosidase (RSCB 2014).....	7
2. Jalur molekuler α -glukosidase (a) dan jalur molekuler inhibitor α -glukosidase (b) (Patil <i>et al.</i> 2015).....	7
3. Pola interaksi PTP 1B (RSCB 2014)	8
4. Jalur molekuler PTP 1B (Sun <i>et al.</i> 2016)	9
5. Pola interaksi glukokinase (RSCB 2014).....	9
6. Jalur molekuler glukokinase (Henzen 2012).....	10
7. Pola interaksi DPP4 (RSCB 2014)	10
8. Jalur molekuler DPP4 (Dominijanni <i>et al.</i> 2017).....	11
9. Interaksi Ionik.....	20
10. Interaksi Hidrogen	20
11. Interaksi Van Der Waals	21
12. Interaksi Van Der Waals	22
13. Interaksi Van Der Waals	22
14. Skema penelitian.....	40
15. Validasi metode ligan <i>redocking</i> dengan ligan kristalografi dari protein (Kuning = ligan <i>redocking</i> ; Hijau = ligan kristalografi)	43
16. Model interaksi ligan asli <i>docking</i> dengan α -G.....	49
17. Model interaksi nicotiflorin dengan α -G.....	49
18. Model interaksi quercetin-3-O-rhamnoside dengan α -G	50
19. Model interaksi rhaponticin dengan α -G	50
20. Model interaksi ligan asli <i>docking</i> dengan PTP-1B.....	53
21. Model interaksi C0A dengan PTP-1B	54
22. Model interaksi luteolin-7-glucoside dengan PTP-1B.....	54

23. Model interaksi chrysoeriol dengan PTP-1B	55
24. Model interaksi rhapontigenin dengan PTP-1B	55
25. Model interaksi ligan asli dengan GK.....	58
26. Model interaksi (4Z,12Z)-cyclopentadeca4, 12-dienone dengan GK	58
27. Model interaksi luteolin-7-glucoside dengan GK.....	59
28. Model interaksi orientin dengan GK.....	59
29. Model interaksi quercetin 3-O-galactoside dengan GK.....	60
30. Model interaksi ligan asli dengan DPP4	63
31. Model interaksi sitagliptin dengan DPP4.....	64
32. Model interaksi nicotiflorin dengan DPP4.....	64
33. Model interaksi isorhamnetin dengan DPP4.....	65
34. Model interaksi isorhamnetin-3-O-rhamnoside dengan DPP4.....	65
35. <i>BOILED-Egg</i>	69
36. Radar Bioavailabilitas dari chrysoeriol.....	71

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Senyawa kimia dalam lamtoro	12
2. Senyawa kimia dalam klabet	17
3. Makromolekul dan ligan kristalografi.....	41
4. Pengaturan <i>gridbox</i> makromolekul.....	42
5. Nilai RMSD makromolekul	43
6. Nilai energi ikatan.....	45
7. Interaksi ligan dengan α -G	47
8. Interaksi ligan dengan PTP-1B.....	51
9. Interaksi ligan dengan GK.....	56
10. Interaksi ligan dengan DPP-4.....	61
11. Data Lipinski Rules.....	66
12. Profil Farmakokinetik	68

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema Jalannya Penelitian	81
2. Struktur 3D Makromolekul	82
3. Hasil Sebelum dan Sesudah Optimasi Ligan Uji.....	84
4. Data Hasil <i>Docking</i>	91
5. <i>Binding site</i> Target Makromolekul	93
6. Interaksi Ligan Uji dengan masing-masing Makromolekul.....	94
7. Data <i>Lipinski Rules of Five</i> dan Profil Farmakokinetik	98

INTISARI

NURMAYLINDHA, V., 2019, STUDI BIOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN LAMTORO (*Leucaena leucocephala* Lam.) DAN BIJI KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) SEBAGAI ANTIDIABETES, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Enzim α -glukosidase (α -G), protein tirosin posfatase-1B (PTP-1B), glukokinase (GK), dan dipeptidil peptidase-4 (DPP4) merupakan enzim yang berperan dalam diabetes. Dalam penelitian ini, senyawa dari tanaman lamtoro (*L. leucocephala*) dan biji klabet (*T. foenum-graecum*) yang memiliki potensi sebagai antidiabetes digunakan sebagai ligan dan enzim α -G, PTP-1B, GK, dan DPP4 sebagai target molekuler untuk mengetahui interaksi obat dengan reseptor dan prediksi ADME senyawa kandidat.

Penelitian ini memprediksi interaksi senyawa dari kedua tanaman dengan target molekuler antidiabetes, kemudian dilakukan *docking* molekuler menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8, lalu divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dan PyMol, serta diprediksi ADME menggunakan SwissADME.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa lamtoro yaitu nicotiflorin memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih baik pada DPP4 dan α -G serta luteolin-7-glucoside pada protein GK dan PTP-1B. Berdasarkan prediksi interaksi yang terbaik untuk masing-masing target yaitu quercetin-3-O-rhamnoside, nicotiflorin, rhaponticin, luteolin-7-glucoside, chrysoeriol, rhapontigenin, isorhamnetin-3-O-galactoside, orientin, dan isorhamnetin. Prediksi ADME menunjukkan senyawa flavonoid dari lamtoro yaitu chrysoeriol memenuhi syarat Lipinski, tidak berdifusi pada sawar otak, bukan P-glikoprotein substrat dan dapat dimetabolisme dengan baik.

Kata kunci : Antidiabetes, *Leucaena leucocephala*, *Trigonella foenum-graecum*, *docking* molekuler

ABSTRACT

NURMAYLINDHA, V, 2019, STUDY BIOINFORMATICS OF LAMTORO (*Leucaena leucocephala* Lam.) AND SEED KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) CHEMICAL CONSTITUENS AS ANTIDIABETIC AGENTS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

The enzyme α -glucosidase (α -G), protein tyrosine posfatase-1B (PTP-1B), glucokinase (GK), and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) are enzymes that play a role in diabetes. In this study, compounds from the lamtoro plant (*L. leucocephala*) and klabet seed (*T. foenum-graecum*) which have antidiabetic potential are used as ligands and enzymes α -G, PTP-1B, GK, and DPP4 as molecular targets to determine Drug interactions with receptors and ADME prediction of candidate compounds.

This study predicts the interaction of compounds from both plants with antidiabetic molecular targets, then molecular docking is done using PyRx 0.8 software, then visualized using Discovery Studio Visualizer and PyMol, and ADME is predicted using SwissADME.

The results showed that the lamtoro compound, nicotiflorin, had a better binding affinity value on DPP4 and α -G and luteolin-7-glucoside on GK and PTP-1B proteins. Based on the prediction of the best interactions for each target namely quercetin-3-O-rhamnoside, nicotiflorin, rhaponticin, luteolin-7-glucoside, chrysoeriol, rhapontigenin, isorhamnetin-3-O-galactoside, orientin, and isorhamnetin. ADME predictions show that flavonoid compounds from lamtoro namely chrysoeriol meet Lipinski requirements, do not diffuse on the brain barrier, not P-glycoprotein substrate and can be well metabolized.

Keyword : Antidiabetic, *Leucaena leucocephala*, *Trigonella foenum-graecum*, Molecular Docking

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat-obat antidiabetik oral digolongkan menjadi beberapa golongan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu sulfonil urea, biguanid, tiazolidindion (TZD), penghambat α -glukosidasi, dan penghambat *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Namun, obat-obat tersebut dapat mengakibatkan efek samping yang serius bagi pgunanya, seperti hipoglikemia, toksisitas hati, peningkatan berat badan, *physconia* (pembesaran perut), dan asidosis laktat. Untuk mengatasi permasalahan itu, maka pengobatan menggunakan herbal pun menjadi pilihan bagi pasien, dikarenakan minimnya efek samping yang didapat (Lee *et al.* 2012).

Masyarakat cenderung menggunakan pengobatan berbahan alami karena murah, mudah didapat dan efek samping minimal. Salah satunya tanaman obat tradisional dari famili *fabaceae* yang memiliki banyak kegunaan antara lain sebagai bahan makanan, bahan pengobatan, dan bumbu masak. Bahmani *et al.* (2014) yang melaporkan tentang studi etnofarmasi terhadap tumbuhan obat yang digunakan dalam manajemen terapi diabetes mellitus di kota Urmia, Iran barat laut yang diketahui bahwa terdapat 30 tumbuhan obat dari 17 famili yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus ialah famili Lamiaceae (6%), Fabaceae (4%), dan Roasaceae (4%). Pada tumbuhan dengan famili *fabaceae* menunjukkan kandungan senyawa salah satunya flavonoid yang memiliki mekanisme menstimulasi sintesis glikogen (Manteno *et al.* 2011) serta flavonoid yang terkandung di dalam tumbuhan juga dapat memperbaiki sensitivitas reseptor insulin (Shandar *et al.* 2011). Tanaman yang digunakan sebagai pengobatan dari famili *fabacea* ini ialah lamtoro dan klabet yang berpotensi sebagai antidiabetes. Senyawa flavonoid pada lamtoro adalah isoflavon efek genistein pada sel pankreas yaitu meningkatkan sekresi insulin basal. Senyawa galaktomannan pada klabet yang dapat mengurangi kadar gula pada urin penderita diabetes melitus dengan menghidrolisis enzim amilase untuk memperlambat penyerapan gula (Silvita *et al.* 2015).

Berdasarkan penelitian dosis yang efektif infusa biji lamtoro 0,03gr / 20gr BB yang dilakukan secara *in vivo* dapat menimbulkan efek yang diasumsikan efektif menyebabkan penurunan (Silvita *et al.* 2015). Penelitian aktivitas dalam penghambatan enzim α -glukosidase pada kulit batang lamtoro memiliki nilai IC_{50} 33,75 μ g/ml yang diduga senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas penghambatan α -glukosidase adalah senyawa tanin dan triterpenoid (Rachmatiah *et al.* 2015).

Terdapat sejumlah penelitian aktivitas antidiabetes pada biji klabet yaitu galaktomannan sekitar 17-50% dari berat biji kering (Rathore *et al.* 2013). Senyawa lain yang dilaporkan turut bertanggung jawab adalah senyawa polifenol, yaitu kuersetin (flavonoid) (Abdelmoaty *et a.* 210; Aguirre *et al* 2011), trigonillin (alkaloid) (Raheleh *et al.* 2011), diosgenin (saponin) (Wani *et al.* 2012), dan 4-dihidroksiisoleusin (asam amino) (Jetté *et al.* 2009). Hasil uji klinis yang ditunjukkan pada pasien diabetes melitus tipe 2 bahwa pada dosis 10mg / 40 ml larutan ekstrak biji klabet menghasilkan efek yang signifikan dan paling efektif terhadap penurunan kadar gula darah (Hasan dan Mustafizur 2016). Hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak biji klabet mampu menghambat α -glukosidase dan enzim DPP-4 secara signifikan. Pada α -glukosidase 100 μ g/ml dengan nilai IC_{50} dari 57,25 sedangkan persentase maksimum penghambatan DPP-4 pada 320 μ g/ml dengan nilai IC_{50} 52,26 (Inbara dan Muniappan 2018).

Diabetes melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β -pankreas dan atau gangguan fungsi insulin yang terjadi melalui 3 cara yaitu rusaknya sel-sel β -pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dll) penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas, atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah 2015).

Diabetes mellitus (DM) menjadi salah satu masalah kesehatan yang besar. Data dari studi global menunjukkan bahwa penderita DM pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 255 juta pada tahun 2030. Pada tahun 2006, terdapat lebih dari 50 juta orang yang menderita

DM di Asia Tenggara. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan bahwa sebanyak 183 juta orang tidak menyadari bahwa mereka mengidap DM. Sebagian besar penderita DM berusia antara 40-59 tahun (Trisnawati 2013).

Terlihat dari prevalensi DM tipe 2 yang tinggi, maka dengan *Rational Drug Design* (RDD) memfasilitasi dan mempercepat proses rancangan obat, yang melibatkan berbagai metode untuk mengidentifikasi senyawa baru. Salah satu contoh metode yang digunakan adalah penambatan molekul obat dengan reseptor yang sering disebut *docking* molekular. Reseptor disini merupakan sisi aktif dari kerja obat yang berperan terhadap efek farmakologi. *Docking* adalah proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D (Ramya *et al.* 2011).

Penambatan molekuler merupakan prosedur komputasi yang memprediksikan konformasi ikatan antara makromolekul dengan ligan secara efisien dan afinitas ikatan yang terbentuk karena digunakan sebagai *virtual screening* untuk senyawa yang memiliki potensi sehingga dapat dikembangkan mejadi obat baru (Trott dan Olson 2009).

Terdapat berbagai target molekuler yang berperan dalam mekanisme kerja antidiabetes antara lain α -glukosidase enzim yang memutuskan ikatan glikosidik dari substrat, mendigesti glikogen dan meningkatkan absorpsi karbohidrat (Sun *et al.* 2017). Protein tirosin posfatase-1B (PTP1B) yang berperan dalam regulasi negatif jalur transduksi sinyal insulin (Tamrakar *et al.* 2014). Glukokinase memiliki aktivitas meningkatkan *uptake* glukosa hati dan meningkatkan sekresi insulin pankreas (Al-Zubairi & Eid 2010). Dipeptidil peptidase-4 (DPP4) enzim yang menghidrolisis *Glukagon-Like Peptide-1*, suatu hormon inkretin yang disekresikan di saluran cerna (Ekayanti *et al.* 2018). Berdasarkan hasil *docking* diperoleh nilai *binding affinity* yang merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor (Saputri *et al.* 2016).

Untuk dapat mengembangkan obat baru dengan berbagai macam metodologi maka diperlukan identifikasi peranan awal absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dengan *in silico*, yaitu proses farmakokinetik yang menunjukkan kinetika ADME dengan kecepatan dan tingkat

obat diekskresi melalui urin menggambarkan kecepatan dan tingkat absorpsi obat dalam sirkulasi sistemik. Oleh sebab itu penentuan parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan data kadar obat dalam darah atau seluran sistemik (Sihabuddin *et al.* 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data mekanisme kerja antara target molekuler dengan senyawa aktif yang berkontribusi pada aktivitas tanaman obat antidiabetes Indonesia, melalui prediksi *docking* molekuler dengan memanfaatkan berbagai perangkat lunak untuk memprediksikan kandungan kimia yang berkontribusi pada aktivitas terhadap berbagai target molekuler antidiabetes. Target molekuler yang diteliti antara lain α -glukosidase, enzim protein tirosin posfatase-1B (PTP1B), glukokinase, dan dipeptidil peptidase-4 (DPP4). Tahapan berikutnya dilakukan pembuktian mekanisme dengan pendekatan farmakokinetik dari zat aktif tersebut terhadap fase absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan maka diambil suatu rumusan masalah yaitu.

Pertama, berapa afinitas kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan keempat target molekuler diatas yang dinyatakan dengan energi ikatan ?

Kedua, bagaimana kesesuaian model interaksi kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dibandingkan dengan ligan asli ?

Ketiga, bagaimana profil farmakokinetik kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu.

Pertama, mengetahui afinitas kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan keempat protein diatas yang dinyatakan dengan energi ikatan.

Kedua, mengetahui kesesuaian model interaksi kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dibandingkan dengan ligan asli.

Ketiga, mengetahui profil farmakokinetik kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*).

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapat senyawa yang berpotensi dari hasil *docking* molekuler yang dapat dikembangkan struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitas berdasarkan pendekatan interaksi obat-target dan meneliti profil farmakokinetik kandungan kimia lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lam.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) sebagai antidiabetes. Bagi penelitian penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dari hasil *docking* molekuler dan profil farmakokinetik.