

**MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADME KANDUNGAN KIMIA DAUN  
SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN DUWET (*Syzygium cumini*) SEBAGAI  
ANTIDIABETES**



**Oleh:**

**Widia Wati  
22164820A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2019**

**MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADME KANDUNGAN KIMIA DAUN  
SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN DUWET (*Syzygium cumini*) 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:**

**Widia Wati  
22164820A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2019**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

berjudul :

**MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADME KANDUNGAN KIMIA  
DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN DUWET (*Syzygium cumini*) SEBAGAI  
ANTIDIABETES**

Oleh :

Widia Wati  
22164820A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 19 November 2019



Dekan,

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

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

Pembimbing,

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

Pembimbing Pendamping,

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

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Dr. Jason Merari P., S.Si., MM., M.Si., Apt.
3. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si.
4. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt.

.....  
.....  
.....  
.....

## **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, 19 November 2019



Widia Wati

## HALAMAN PERSEMBAHAN

**“Man tsabata nabata (Barangsiapa yang tegar maka dia akan tumbuh)”**

**-Pepatah Arab-**

**“Jangan jauh-jauh nanti Allah kangen”**

**-haruntsaqif-**

**“Perhaps you hate a thing and it is good for you, and perhaps you love a thing and it is bad for you. Allah knows, while you know not”**

**-The Qur’an 2 : 216-**

**“Kebenaran selalu mempunyai tiga wajah. Kebenaran menurut kamu, kebenaran menurut seseorang yang kamu anggap salah, dan kebenaran itu sendiri.”**

**Fiersa Besari-Tapak Jejak**

**“Yogotak Hubuluk Motok Hanorogo (Hari esok lebih baik dari hari ini.”**

**-Slogan Kota Wamena-**

**“Not everyone will understand your journey or understand why you do what you do because they haven’t been through what you’ve been through and that’s okay. You’re here to live your life, not to make everyone understand you. If they don’t understand and accept you then that’s on them”**

**-unknown-**

## KATA PENGANTAR



*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Alhamdulillah segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang karena nikmat-Nya kebaikan-kebaikan menjadi indah dan karena karunia-Nya niat-niat baik hamba-Nya dapat terlaksana, serta tak lupa semoga shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam kepada keluarganya, sahabatnya, para tabi'in, tabi'ut tabi'in, pengikutnya yang senantiasa berdiri diatas sunnahnya, serta kepada seluruh umatnya hingga akhir zaman yang menjadikan sebagai *uswatun hasanah*, suri tauladan yang baik sehingga memotivasi penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“MOLEKULER DOCKING DAN PREDIKSI ADME KANDUNGAN KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN DUWET (*Syzygium cumini*)”**.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta dengan harapan dapat bermanfaat bagi berbagai pihak. Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanallahu Wa Ta'ala, Dzat Yang Maha Pengasih atas segala rahmat dan hidayah-Nya hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. RA Oetari, SU, MM, M.Sc., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Kementrian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi untuk PDUPT Grant tahun 2019 yang telah mendanai penelitian ini.
4. Dr. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Kepala Program Studi S-1 Farmasi Universitas Setia Budi.

5. Dr. Rina Herowati M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah berkenan memberikan bimbingan, dorongan, dan petunjuk kepada penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
6. Dr. Gunawan Pamudji Widodo M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membimbing selama penyusunan skripsi ini.
7. Pratama Anggi Saputra, S.Farm. selaku mentor yang telah berkenan membimbing saya dan tim selama proses penelitian ini.
8. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik
9. Endang Sri Rejeki, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen yang banyak memberi masukan dan semangat selama penulis menjalani studi S-1.
10. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si selaku penguji I.
11. Dr. Jason Merari P., S.Si., MM., M.Si., Apt. selaku penguji II.
12. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si selaku penguji III.
13. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., Apt. selaku penguji proposal.
14. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan banyak ilmu kepada penulis.
15. Orang tua tersayang, Bapak H. Anuddin dan ibu Hj. Asra atas segala doa, semangat, dorongan, dan nasehat yang diberikan sejak kecil hingga sekarang.
16. Risma Wati, S.Pd., Alfian Nuddin, dan Aulia Asdin yang selalu memberikan motivasi agar penulis tidak mudah menyerah.
17. Mama aji Jawasang, Ns. Nurjana, S.Kep., Ns. Nur Hayati, S.Kep., Aprilia Mai Sarah yang memberi motivasi selama masa studi S-1.
18. Teman-teman angkatan 2016 pada umumnya, Teori 2 pada khususnya.
19. Keluarga Besar BEM FF dan khususnya “*Future*” yang telah menjadi keluarga kedua bagi saya
20. Teman-teman “*Docqueen*”: Verra Nurmaylinda, Julaiha, dan Fahmi Ilmiawan yang banyak membantu dan memberi motivasi selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

21. Teman-teman “Santuy” yang memberikan semangat dan dorongan dalam penyusunan skripsi ini.
22. Luez Clarita Banjarnahor, A.Md.Farm. selaku teman seperantauan yang selalu siap siaga sebagai sie P3K selama masa studi S-1.
23. Dyah Putri Utami selaku teman terbaik yang selalu memberi bimbingan, dorongan, dan menyediakan pundak untuk menangis.
24. Darwan Nor Kiswanto selaku *moodbooster* yang bersedia memberikan energi positif dan semangat selama penyusunan skripsi ini.
25. Destria Nathalina, Rika Kumalasari, Yolanda Monika, Mutiara Khairunnisa, Dhiya Hanifan yang tak pernah bosan memberikan motivasi dan dukungan dalam mengerjakan tugas kuliah maupun tugas akhir.
26. Windari Nur Aeni Dewi, Sartika Sary dan Jesica Natalia Sinta selaku teman seperbucinan yang selalu merespon kegabutan penulis selama penyusunan skripsi ini.
27. Syielly Neelam Putri, Retna Dwi Hastutik, dan Ni Made Ari Susanti selaku teman yang bersedia mendengarkan cerita penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
28. Blacksus selaku laptop yang selalu menemani dan masih bertahan hingga skripsi ini selesai.
29. Dia Sekala Bumi, Muhammad Kanaka Ratinggang, Muhammad Kalundra Ratinggang, Bjorka Dieter Morscheck, dan Kalea Jada Agyra selaku anak-anak manis dan lucu yang sudah memberikan semangat *online* kepada penulis dengan aksi lucu kalian.
30. Wira Nagara dan Fiersa Besari untuk cuitan-cuitannya di *twitter* yang menjadi *moodbooster* dikala penat dating menghampiri.
31. Universitas Setia Budi Surakarta yang telah menjadi tempat menuntut ilmu dan mendapatkan berbagai sumber pustaka untuk mendukung penyusunan skripsi ini.
32. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.



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

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini jauh dari sempurna, namun penulis berharap hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pihak lain yang berkepentingan.

*Wassalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.*

Surakarta, 19 Desember 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
INTISARI .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
A. Diabetes Melitus (DM) .....	6
1. Definisi diabetes melitus .....	6
2. Patofisiologi DM tipe 2 .....	6
3. Terapi diabetes melitus .....	7
3.1. Terapi non farmakologi. ....	7
3.2. Terapi farmakologi. ....	7
4. Target molekuler DM tipe 2 .....	10
4.1 Enzim DPP4 (Dipeptidil-Peptidase IV).....	10
4.2 Enzim PTP1B ( <i>Protein Tirosin Fosfatase-1B</i> ).....	11
4.3 Enzim $\alpha$ -glukosidase. ....	12
4.4 Enzim Glukokinase. ....	14
B. Daun Salam.....	15
1. Sistematika tanaman.....	15
2. Nama lain dan nama daerah.....	16

3.	Kandungan senyawa kimia tanaman .....	16
C.	Duwet .....	19
1.	Sistematika tanaman.....	19
2.	Nama lain dan nama daerah.....	20
3.	Kandungan senyawa kimia tanaman .....	20
D.	Database .....	22
1.	Protein Data Bank (PDB) .....	22
2.	PubChem.....	23
3.	SwissADME .....	23
E.	Pemrograman, <i>Docking</i> Molekuler, dan Prediksi ADME.....	23
1.	MarvinSketch.....	24
2.	PyRx .....	24
3.	PyMol .....	24
4.	VegaZZ.....	24
5.	<i>Docking</i> molekuler .....	24
6.	Prediksi ADME.....	25
F.	Landasan Teori.....	26
G.	Hipotesis .....	28
 BAB III METODE PENELITIAN.....		30
A.	Populasi dan Sampel .....	30
B.	Variabel Penelitian .....	30
1.	Identifikasi variabel utama .....	30
2.	Klasifikasi variabel utama .....	30
3.	Definisi operasional variabel utama .....	31
C.	Alat dan Bahan.....	32
1.	Alat .....	32
1.1.	Perangkat keras. ....	32
1.2.	Perangkat lunak.....	32
2.	Bahan.....	32
D.	Cara Kerja.....	32
1.	Cara kerja <i>docking</i> molekuler .....	32
1.1.	Preparasi ligan.....	32
1.2.	Pengunduhan makromolekul. ....	32
1.3.	Preparasi makromolekul.....	33
1.4.	Validasi metode <i>docking</i> . ....	33
1.5.	Proses <i>docking</i> molekuler.....	33
2.	Prediksi ADME.....	34
E.	Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler.....	34
1.	Energi ikatan .....	34
2.	Data interaksi .....	34
3.	Prediksi ADME.....	34
F.	Skema Jalannya Penelitian .....	35
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		36
A.	Preparasi Ligan Uji .....	36

B.	Preparasi Target Makromolekul .....	36
C.	Validasi Metode <i>Docking</i> .....	37
D.	Analisis <i>Docking</i> Molekuler .....	39
E.	Visualisasi Hasil <i>Docking</i> .....	42
	1. Enzim Glukokinase .....	42
	2. Enzim DPP4 .....	46
	4. Enzim PTP1B .....	50
	5. Enzim $\alpha$ -G .....	54
F.	Prediksi ADME .....	57
	1. Parameter Absorpsi .....	58
	2. Parameter Distribusi .....	59
	3. Parameter Metabolisme .....	59
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	63
	A. Kesimpulan .....	63
	B. Saran .....	63
	DAFTAR PUSTAKA .....	64
	LAMPIRAN .....	69

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Mekanisme aksi dari inhibitor DPP4 (Patil 2015) .....	10
2. Ikatan asam amino enzim DPP4 (RCSB 2017) .....	11
3. Jalur sinyal fisiologis yang melibatkan PTP1B (Sun et al. 2016) .....	12
4. Ikatan asam amino enzim PTP1B (RCSB 2017) .....	12
5. Mekanisme kerja $\alpha$ -glukosidase (a) dan mekanisme kerja inhibitor $\alpha$ -glukosidase (b) (Patil 2015).....	13
6. Ikatan asam amino enzim $\alpha$ -glukosidase (RCSB 2017).....	14
7. Ikatan asam amino enzim glukokinase (RCSB 2017) .....	14
8. Mekanisme pelepasan insulin yang melibatkan glukokinase (Matschinsky 2010).....	15
9. ADME pada pemberian obat secara oral (Shin et al. 2017).....	26
10. Skema penelitian.....	35
11. Validasi ligan re-docking (ungu) dengan native ligand kristalografi (kuning) dari protein GK (A), PTP1B (B), DPP4 (C), dan $\alpha$ -G (D).....	38
12. Interaksi antara native ligand dengan enzim GK.....	44
13. Interaksi antara kontrol positif dengan enzim GK.....	45
14. Interaksi antara skualena dengan enzim GK .....	45
15. Interaksi antara kaemferol dengan enzim GK .....	46
16. Interaksi antara native ligand dengan enzim DPP4 .....	48
17. Interaksi antara kontrol positif dengan enzim DPP4 .....	48
18. Interaksi antara delfinidin-3-gentiobiosida dengan enzim DPP4 .....	49
19. Interaksi antara mirisetin dengan enzim DPP4.....	49
20. Interaksi antara kuersetin dengan enzim DPP4 .....	50
21. Interaksi antara native ligand dengan enzim PTP1B .....	51

22. Interaksi antara kontrol positif dengan enzim PTP1B .....	51
23. Interaksi antara asam elagik dengan enzim PTP1B .....	53
24. Interaksi antara kuersetin dengan enzim PTP1B .....	53
25. Interaksi antara mirisetin dengan enzim PTP1B.....	54
26. Interaksi antara native ligand dengan enzim $\alpha$ -G .....	54
27. Interaksi antara delphinidin-3-gentiobiosida dengan enzim $\alpha$ -G .....	56
28. Interaksi antara isokuersetin dengan enzim $\alpha$ -G.....	56
29. Hasil Prediksi ADME tujuh ligan terpilih berdasarkan Metode BOILED- Egg .....	61
30. Radar bioavailabilitas dari asam elagik.....	62
31. Radar bioavailabilitas dari kuersetin .....	62
32. Radar bioavailabilitas dari kaemferol .....	62

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Kandungan senyawa kimia dalam daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> Wight. Walp) .....	17
2. Kandungan senyawa kimia dalam tanaman duwet ( <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels) .....	20
3. Target Makromolekul.....	37
4. Parameter validasi metode docking .....	37
5. Nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ (kkal/mol) Kandungan Kimia Daun Salam ( <i>S. polyanthum</i> ).....	40
6. Nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ (kkal/mol) Kandungan Kimia Tanaman Duwet ( <i>S. cumini</i> ).....	40
7. Model interaksi ligan uji dengan enzim GK.....	43
8. Model interaksi ligan uji dengan enzim DPP4 .....	47
9. Model interaksi ligan uji dengan enzim PTP1B .....	52
10. Model interaksi ligan uji dengan enzim $\alpha$ -G .....	55
11. Aturan Lipinski dari senyawa kimia terpilih .....	58
12. Prediksi parameter absorpsi senyawa kimia terpilih.....	58
13. Prediksi parameter distribusi senyawa kimia <i>S. polyanthum</i> dan <i>S. cumini</i> .....	59
14. Prediksi parameter metabolisme ligan terpilih .....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Struktur 3D Makromolekul .....	70
2. Nilai energi ikatan pada DPP4.....	72
3. Nilai energi ikatan pada GK.....	73
4. Nilai energi ikatan pada $\alpha$ -G.....	74
5. Nilai energi ikatan pada PTP1B.....	75



## INTISARI

**WATI, W, 2019, MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADME KANDUNGAN KIMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) DAN DUWET (*Syzygium cumini*) SEBAGAI ANTIDIABETES, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA**

Dipeptidil peptidase-4 (DPP4), protein fosfatase-1B (PTP1B),  $\alpha$ -glukosidase, dan glukokinase merupakan beberapa enzim yang mempengaruhi aktivitas antidiabetes. Ekstrak daun *Syzygium polyanthum* dan ekstrak *Syzygium cumini* telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian ini, bertujuan untuk memprediksi target molekul kandungan kimia dari ekstrak *Syzygium cumini* serta mempelajari interaksi kandungan tersebut dengan berbagai target makromolekul dari agen antidiabetes.

Docking molekuler semua ligan menggunakan program Autodock Vina di PyRx dan hasilnya disajikan sebagai nilai afinitas pengikatan (kkal/mol) ligan terhadap protein. Program PyMOL digunakan untuk memvisualisasikan 3D molekul dari penambatan konformasi dan interaksi ligan-protein. Farmakokinetik diprediksi menggunakan SwissADME.

Hasil docking molekuler dari tujuh belas senyawa dari ekstrak daun *S. polyanthum* menunjukkan bahwa skualena memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih tinggi terhadap glukokinase (9,1 kkal/mol) sementara ekstrak *S. cumini* menunjukkan bahwa delfinidin-3-gentiobiosida memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih tinggi terhadap enzim DPP4 (9,5 kkal/mol) dan enzim glukokinase (-8,5 kkal/mol), sedangkan asam elagik yang memiliki nilai afinitas pengikatan lebih tinggi pada enzim PTP1B (9,2 kkal/mol). Delfinidin-3-gentiobiosida memiliki absorpsi rendah di gastrointestinal. Namun, delfinidin-3-gentiobiosida melanggar tiga aturan Lipinski.

Kata Kunci: molecular docking, *Syzygium polyanthum*, *Syzygium cumini*, antidiabetes, AutoDock Vina, SwissADME.

## ABSTRACT

**WATI, W, 2019, ADME PREDICTION AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF CHEMICAL CONSTITUENTS OF *Syzygium polyanthum* AND *Syzygium cumini* AS ANTIDIABETIC AGENTS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA**

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), protein phosphatase-1B (PTP1B), glucokinase,  $\alpha$ -glucosidase are enzymes that affect antidiabetic activity. *Syzygium polyanthum* leaf extract and *Syzygium cumini* herbs extract has been reported to have antidiabetic activity. This study, aimed to predict the molecular target of chemical constituents of *Syzygium polyanthum* leaf extract and *Syzygium cumini* herbs extract as well as study their interactions to be various macromolecular targets of antidiabetic agent.

Molecular docking of all ligands were using program Autodock Vina in PyRx and the results were presented as binding affinity values (kcal/mol) of ligand against protein. Program PyMOL were used to visualize the 3D molecular of docked conformation and ligand-protein interactions. Predicted pharmacokinetic using SwissADME.

Molecular docking results of seventeen compounds of *Syzygium polyanthum* leaf extract show that squalene having binding affinity values higher in *glucokinase* (-9.1 kcal/mol) while eleven compounds of *Syzygium cumini* herbs extract show that delphinidin-3-gentiobioside having binding affinity values higher in enzyme DPP-4 (-9.5 kcal/mol) and enzyme *glucokinase* (-8.5 kcal/mol), whereas ellagic acid having binding affinity values higher in enzyme PTP1B (-9.2 kcal/mol).

Keywords: molecular docking, *Syzygium polyanthum*, *Syzygium cumini*, antidiabetes, AutoDock Vina, SwissADME.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) saat ini telah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat global. DM tipe 2 lebih banyak diderita dan berkaitan dengan pola makan dan gaya hidup. Kondisi ini disebabkan berkurangnya sensitivitas reseptor insulin, yang bila disertai dengan berkurangnya produksi dan hiperglikemia akan memicu terjadinya DM tipe 2. Target utama tata laksana DM tipe 2 adalah terkontrolnya kadar gula darah, sehingga menurunkan resiko komplikasi (Al Zubairi & Eid 2010).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017, jumlah penderitanya semakin bertambah. Pada tahun 2013 terdapat 352 juta orang, tahun 2015 terdapat 382 juta orang di seluruh dunia yang mengidap DM dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 629 juta orang. Perkiraan penduduk Indonesia yang mengidap DM pada tahun 2013 adalah sebesar 8,5 juta orang, tahun 2017 sebesar 10,3 juta orang dan pada tahun 2045 diperkirakan terdapat 16,7 juta orang. Indonesia menduduki urutan ke-6 dunia dengan jumlah kejadian DM yang tinggi setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, dan Meksiko.

Beberapa target molekul DM yaitu  $\alpha$ -glukosidase, glukokinase, dipeptidil-peptidase 4 (DPP4), dan protein tirosin fosfatase-1B (PTP1B).  $\alpha$ -glukosidase merupakan anggota enzim hidrolase glikosida yang memutuskan ikatan glikosidik dari substrat. Hidrolisis makanan berkarbohidrat menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Patil 2015). Glukokinase adalah enzim yang berfungsi untuk memfosforilasi glukosa, kekurangan enzim ini dapat menyebabkan DM tipe 2 pada usia dini (Al Zubairi & Eid 2010). DPP4 merupakan enzim yang menghidrolisis *Glukagon-Like Peptide-1* (GLP-1) sehingga GLP-1 menjadi bentuk tidak aktif. GLP-1 berperan dalam metabolisme tubuh, meliputi sekresi insulin, peningkatan massa sel  $\beta$ , sekresi glukagon, dan mengurangi pengosongan lambung (Ekayanti 2018). Ekspresi tinggi dari PTP1B mempengaruhi aktivitas

substrat protein tirosin kinase yang mengakibatkan insulin gagal untuk bergabung dengan reseptor insulin, menginduksi resistensi insulin dan menyebabkan DM tipe 2 (Sun *et al.* 2016).

Obat antidiabetes oral di pasaran, memiliki target molekuler yang berbeda-beda, yaitu golongan sulfonilurea, tiazolidindion, biguanid, *insulin receptor sensitizer*, dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase. Obat-obat ini umumnya bekerja meningkatkan sekresi insulin dan sensitivitas reseptor insulin. Namun penggunaan jangka panjangnya sering menimbulkan masalah, terutama efek samping, yang juga berdampak menurunkan kepatuhan pasien (Al-Zubairi & Eid 2010).

Penggunaan obat antidiabetik oral golongan biguanid dapat menyebabkan kekurangan vitamin B12 yang menjadi pencetus anemia dan neuropati pada pasien lansia sedangkan golongan inhibitor dipeptidil peptidase-4 (DPP4) memiliki efek samping pankreatitis dan infeksi saluran napas atas (Chaudhury *et al.* 2017). Sulfonilurea memiliki efek samping meliputi hipoglikemia, peningkatan berat badan, dan reaksi kulit. Golongan tiazolidindion memiliki efek samping utama berhubungan dengan edema dan peningkatan berat badan.

Obat herbal merupakan salah satu alternatif yang banyak digunakan untuk mengatasi penyakit DM. Obat tradisional yang telah terbukti potensial sebagai antidiabetes, di antaranya adalah tanaman dari famili Myrtaceae. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan duwet (*Syzygium cumini*) merupakan contoh tanaman yang berasal dari famili Myrtaceae yang berpotensi sebagai antidiabetes. Beberapa spesies *Syzygium* diketahui memiliki kemampuan dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang berperan dalam konversi karbohidrat menjadi glukosa (Saraswaty 2010).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder terutama minyak esensial, tanin, flavonoid, dan terpenoid (Silalahi 2017). Berdasarkan penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Lelono dan Tachibana (2013) bahwa daun salam menunjukkan potensi aktivitas antidiabetes melalui inhibitor  $\alpha$ -glukosidase (95%) dengan nilai  $IC_{50}$  ekstrak metanol-air sebesar 70,90  $\mu\text{g/ml}$ , ekstrak metanol sebesar 91,52  $\mu\text{g/ml}$ , dan ekstrak air sebesar 72,72  $\mu\text{g/ml}$ . Rahim *et al.* (2018) menggunakan analisis GC-MS menunjukkan

bahwa daun salam mengandung linalool (ekstrak *n*-heksana dan etil asetat) dan  $\beta$ -sitosterol (ekstrak *n*-heksana, etil asetat, dan metanol) yang berpotensi sebagai antidiabetes. Widharna *et al.* (2010) menyatakan bahwa ekstrak daun salam yang diujikan pada mencit mampu menurunkan kadar glukosa darah. Kemampuan tersebut setara dengan glibenklamid yang digunakan sebagai kontrol positif. Diduga kemampuan tersebut disebabkan flavonoid yang terkandung dalam daun salam. Flavonoid mampu menangkap radikal bebas yang merusak sel beta pankreas. Widyawati *et al.* (2015) efek antidiabetes dari ekstrak daun salam ditunjukkan oleh kehadiran golongan flavonoid, glikosida, dan skualen. Mekanisme lain dari daun salam yaitu menghambat penyerapan glukosa oleh usus dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot.

Gupta & Saxena (2011) melaporkan bahwa 95% ekstrak etanol buah utuh *Syzygium cumini* menunjukkan penurunan glukosa darah yang signifikan. Degradasi sel beta pada tikus yang diobati menunjukkan bahwa laju ekstrak yang merangsang pelepasan insulin mungkin lebih besar daripada tingkat dimana sel beta mengisi kembali cadangan insulin dibandingkan dengan kontrol. Ramya *et al.* (2012) menyatakan bahwa *Syzygium cumini* memiliki kandungan kimia yang berkhasiat sebagai antidiabetes.

Usaha untuk menemukan dan mengembangkan obat-obat baru merupakan proses yang membutuhkan waktu yang sangat lama dan biaya yang sangat besar. Pengenalan target makromolekul dan mekanisme kerja dari suatu senyawa aktif dapat mempermudah optimasi aktivitas. Jika target kerja senyawa dalam memberikan efek farmakologis telah diketahui, selanjutnya dapat dilakukan optimasi aktivitas obat yang terarah berdasarkan pola interaksi obat-target (Young *et al* 2007).

*Computer-Aided Drug Design* (CADD) merupakan metode desain obat menggunakan bantuan komputer yang didasarkan bahwa senyawa yang aktif secara farmakologis bekerja oleh interaksi dengan target makromolekulnya (Veselovsky & Ivanov 2003). Obat berinteraksi dengan target molekulnya dipengaruhi oleh afinitas dan pola interaksi obat-target. Afinitas merupakan ukuran kemampuan obat untuk berinteraksi dengan target molekulnya. Sangat

mungkin untuk merancang molekul yang dapat berinteraksi secara efektif dengan targetnya, namun tidak selalu berarti bahwa senyawa tersebut aktif secara klinis. Obat setelah diberikan pada pasien, obat tersebut akan melintasi tubuh berdasarkan berbagai faktor yang dapat menghilangkan, merusak atau mencegahnya mencapai sisi target yang diinginkan. Faktor yang mempengaruhi adalah absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Penelitian pengembangan obat seringkali mengalami kegagalan karena senyawa yang diteliti memiliki profil farmakokinetik yang kurang baik sehingga perlu dilakukan prediksi farmakokinetik pada tahap awal penemuan obat (Shin *et al.* 2017).

Penelitian ini dilakukan untuk prediksi ADME dan menentukan potensi kandungan kimia daun salam dan duwet terhadap target molekul antiadiabetes seperti  $\alpha$ -glukosidase, glukokinase, dipeptidil-peptidase 4 (DPP4), dan protein tirosin fosfatase-1B (PTP1B). Ibrahim *et al.* (2018) menggunakan enzim  $\alpha$ -glukosidase pada manusia dengan kode PDB 3AJ7, Min *et al.* (2017) menggunakan enzim glukokinase pada manusia dengan kode PDB 3S41, Govindappa *et al.* (2019) menggunakan DPP4 pada manusia dengan kode PDB 2G5P, dan Nguyen Vo *et al.* (2016) menggunakan PTP1B pada manusia dengan kode PDB 4Y14. Teknik *docking* molekul merupakan salah satu bagian dari CADD yang dapat mengefisiensi biaya dan waktu dalam penemuan dan pengembangan obat baru. *Docking* molekuler adalah metode untuk memprediksi orientasi yang lebih diutamakan dari suatu molekul ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil (Mukesh & Rakesh 2011).

## B. Rumusan Masalah

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

Pertama, berapa nilai afinitas antara kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* dengan keempat target molekuler diatas, dinyatakan dengan energi ikatan?

Kedua, bagaimana kesesuaian pola interaksi antara kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* dengan ligan asli?

Ketiga, bagaimana prediksi ADME dari kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini*?

### C. Tujuan Penelitian

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

Pertama, mengetahui nilai afinitas antara kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* dengan keempat target molekuler diatas, dinyatakan dengan energi ikatan.

Kedua, mengetahui kesesuaian pola interaksi antara target molekuler dengan kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* dengan ligan asli.

Ketiga, mengetahui prediksi ADME dari kandungan kimia *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini*.

### D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memprediksi farmakokinetik dan senyawa yang berkontribusi sebagai antidiabetes dalam *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* terhadap target molekul  $\alpha$ -glukosidase, glukokinase, PTP1B, dan DPP4 secara *in silico*. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dan hasil dalam prediksi farmakokinetik dan *docking* molekuler.