

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa.

Pertama, nilai afinitas yang dapat diprediksi dengan metode *docking* molekuler, diperoleh senyawa delfinidin-3-gentiobiosida dengan skor -9,5 kkal/mol pada DPP4, asam elagik dengan skor -9,2 kkal/mol pada PTP1B, skualena dengan skor -9,1 kkal/mol, serta delfinidin-3-gentiobiosida dan isokuersetin dengan skor yang sama yaitu -8,5 kkal/mol.

Kedua, model interaksi kandungan kimia seskuiterpen daun salam dan flavonoid tanaman duwet memiliki kemiripan yang sama dengan ligan asli sehingga berpotensi sebagai antidiabetes.

Ketiga, prediksi profil farmakokinetika dari kedua tanaman diperoleh tujuh ligan dengan nilai afinitas dan model interaksi terbaik, menunjukkan bahwa kaemferol, kuersetin, dan asam elagik memiliki nilai absorpsi yang tinggi, tidak berpenetrasi ke dalam otak, dan dapat dimetabolisme oleh sitokrom.

#### **B. Saran**

Pertama, hasil ini merupakan prediksi aktivitas biologis karena didapat dari simulasi pemodelan *software* sehingga perlu dilakukan uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui aktivitas senyawa–senyawa tersebut.

Kedua, perlu dilakukan prediksi ADME menggunakan menggunakan *software* lain, karena pada *software* SwissADME ini hanya dapat menganalisis metabolisme oleh enzim CYP450.

## DAFTAR PUSTAKA

- [ADA] American Diabetes Association. 2018. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 41: 1-159.
- [Depkes] Departemen Kesehatan RI. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- [IDF] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017. *IDF Diabetes Atlas* 8:40-46.
- Al-Zubairi AS & Eid EEM. 2010. Molecular targets in development of antidiabetic drugs. *International Journal of Pharmacology*. 6(6): 784-795.
- Aprijani DA & Elfaizi MA. 2004. Bioinformaika: Perkembangan, Disiplin Ilmu dan Penerapannya di Indonesia.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. 2004. The blood–brain barrier: an overview structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease* 16: 1 – 13
- Berman *et al.* 2000. The protein data bank. *Nucleic Acids Research*. 28(1): 235-242.
- Bösenberg LH & van Zyl DG. 2008. The mechanism of action of oral antidiabetic drug: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 13 (3): 80-88.
- Chang, Raymond. 2005. *Kimia Dasar: Konsep-konsep Inti Jilid I*. Jakarta: Erlangga.
- Chaudary A *et al.* 2017. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology* 8.
- Daina A, Michielin O, dan Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness of small molecules. *Scientific Reports* 7: 42717.
- Dalimartha S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jakarta: Trubus Agriwijaya.
- Dalimartha S. 2003. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid ke-3. Jakarta: Puspa Swara.
- Decroli E. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

- DeLano WL, Bromberg S. 2004 *PyMOL User's Guide*. California: DeLano Scientific LLC.
- Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisari D. 2019. Molecular dynamics simulation of estrogen alpha against andrografolid as anti breast cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 6(2): 65-76.
- Dipiro JT, Wells BG, Dipiro CV, Schwing HTL. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edition. USA: McGraw-Hill Education.
- Ekayanti M., Sauriasari R., & Elya B., 2018. Dipeptidyl peptidase IV inhibitory activity of traction from white tea ethanolic extract (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ex vivo. *Pharmacogn. J.* 10(1): 190-193.
- Fajans SS, Bell GI & Polonsky KS. 2001. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *The New England Journal of Medicine* 354: 13.
- Fatima N, Hafizur RM, Hameed A, Ahmed S, Nisar M, & Kabir N. 2015. Ellagic acid in *Emblica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on  $\beta$ -cells of pancreas. *Eur J Nutr.*
- Govindappa M *et al.* 2019. In vitro and in silico antioxidant, anti-diabetic, anti-HIV and anti-alzheimer activity of endophytic fungi, *Cladosporium uredinicola* phytochemicals. *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine*. Volume 13, pp 13-34.
- Grewal AS, Sharma N, Singh S, dan Arora S. 2018. Molecular docking studies of phenolic compounds from *Syzygium cumini* with multiple targets of type 2 diabetes. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management* Vol. 6 No. 2
- Gupta R & Saxena AM. 2011 Hypoglychemic and Anti-hyperglycemic Activities of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels Whole Fruit, in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*.
- Hinklin JR *et al.* 2014. Discovery of 2-pyridylureas as glucokinase activators. *Journal of Medicinal Chemistry*.
- Ibrahim MT, Uzairu A, Shallangwa GA, dan Ibrahim A. 2018. In-silico studies oxadiazoles derivates as anti-diabetic compounds. *Journal of King Saud University-Science*.
- Katzung BG, Trevor AJ & Kruidering-Hall M. 2015. *Pharmacology Examination & Board Review*. Eleventh Edition. USA: McGraw-Hill Education
- Kouranov A *et al.* 2006. The RCSB PDB information portal for structural genomics. *Nucleic Acids Research*. 34: D303-D305.

- Kowalchick JE *et al.* 2007. Design, synthesis, and biological evaluation of triazolopiperazine-based  $\beta$ -amino amides as potent, orally active dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 5934-5939.
- Lelono RAA & Tachibana S. 2013. Preliminary Studies of Indonesian *Eugenia polyantha* Leaf Extracts Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. *Journal of Medical Sciences*. 13(2): 103-110.
- Min Q *et al.* 2017. Identification of mangiferin as a potential glucokinase activator by structure-based virtual ligand screening. *Scientific Reports* 7: 44681.
- Modi P. 2007. Diabetes beyond insulin: review of new drugs for treatment of DM. *Current drug discovery technologies* 4: 39-47.
- Morris GM, Godsell DS, Halliday RS, Geuy R, Hart WE, Belew RK, Olson AJ. 1998. Automated docking using Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J Comp Chem*. 19(14): 1639-1662.
- Mukesh B & Rakesh K. 2011. Molecular docking: a review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy* 2(6): 1746-1751.
- Natarajan A, Sugumar S, Bitragunta S, & Balasubramanyan N. 2015. Molecular docking studies of (4Z, 12Z)-cyclopentadeca-4, 12-dienone from *Grewia hirsuta* with some targets related to type 2 diabetes. *Complementary and Alternative Medicine* 15: 73.
- Ningrum DEAF, Amin M & Lukiati B. 2017. Pendekatan bioinformatika berbasis penelitian analisis profil protein carbonic anhydrase II yang berpotensi sebagai kandidat penyebab autisme untuk variasi pembelajaran matakuliah bioteknologi. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia* 3(1): 28-35.
- Patil P *et al.* 2015. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition*.
- Pedretti A, Mazzolari A & Vistoli G. 2004. VegaZZ: a versatile toolkit for drug design and protein modeling. *J Comput Chem* 25(13): 1605-1612.
- Punthasee P *et al.* 2017. Covalent allosteric inactivation of protein Tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) by an inhibitor-electrophile conjugate. *Biochemistry* 56: 2051-2060.
- Puratchikody A, Sriram D, Umamaheswari A, & Irfan N. 2016. 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chemistry Central Journal* 10: 24.

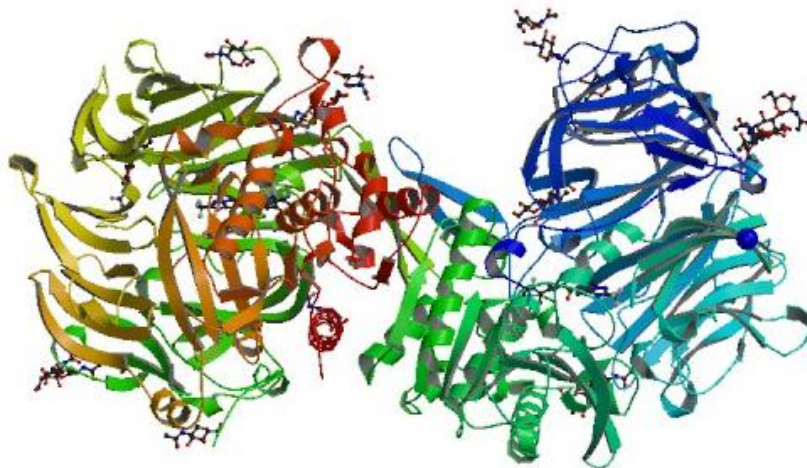
- Rahim ENAA *et al.* 2018. GC-MS Analysis of Phytochemical Compounds in *Syzygium polyanthum* Leaves Extracted using Ultrasound-Assisted Method. *Parmacogn J.* 10(1): 110-119.
- Ramya S *et al.* 2012. Profile of Bioactive Compounds in *Syzygium cumini*-a Review. *Journal of Pharmacy Research.* 5(8): 4548-4553.
- Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. 2015. DPP4 in diabetes. *Frontiers in Immunology* 6: 386.
- Roig-Zamboni V *et al.* 2017. Structure of human lysosomal acid  $\alpha$ -glucosidase-a guide for the treatment of pompe disease. *Nature Communications* 8: 1111.
- Saifudin A, Kadota S, & Tezuka Y. 2012. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of Indonesian herbal medicines and constituents of *Cinnamomum burmanii* and *Zingiber aromaticum*. *J Nat Med.*
- Saputri KE, Fakhmi N, Kusumaningtyas E, Priyatama D, & Santoso B. 2016. Docking molekuler potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldose reduktase dengan autodock-vina. *Chimica et Natura Acta* 4:16-20.
- Saraswaty V. 2010. Alpha Glucosidase Inhibitory Activity From *Syzygium* Sp. *Jurnal Teknologi Indonesia.* 33(1): 33-37.
- Shin HK, Kang YM, dan No KT. 2017. Predicting ADME properties of chemicals. *Springer International Publishing Switzerland.*
- Silalahi M. 2017. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. (Botani, Metabolit Sekunder dan Pemanfaatan). *Jurnal Dinamika Pendidikan.*
- Sugiwati S *et al.* 2006.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory and hypoglycemic effect of *Phaleria macrocarpa* fruit pericarp extract by oral administration to rats. *Journal of Applied Sciences* 6(10): 2312-2316.
- Suiraoaka. 2012. *Penyakit Degeneratif*. Yogyakarta: Nuamedika.
- Sun H *et al.* 2017. Natural prenylchalconaringenins and prenylnaringenins as antidiabetic agents:  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibition and in vivo antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects. *J. Agric. Food Chem.* 65: 1574-1581.
- Sun J *et al.* 2016. PTP1B, a potential target of type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol* 5(4): 174.
- Trott O dan Olson AJ. 2011. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem* 31:455-461.

- Veselovsky AV & Ivanov AS. 2003. Strategy of computer-aided drug design. *Current Drug Targets-Infectious Disorder* 3: 33-40.
- Vo Nguyen TH, Tran N, Nguyen D, dan Le L. 2016. An in silico study on antidiabetic activity of bioactive compounds in *Euphorbia thymifolia* Linn. *SpringerPlus* 5: 1359.
- Widharna *et al.* 2010. Antidiabetic properties of *Andrographis paniculata* and *Eugenia polyantha* Wight leaves in wistar rats by oral glucose tolerance. *The Journal of Indonesian Medicinal Plants* 3(2).
- Widyawati *et al.* 2015. Antidiabetic activity of *Syzygium polyanthum* (Wight) leaf extract, the most commonly used herb among diabetic patients in Medan, North Sumatera, Indonesia. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 6(4): 1698-1704.
- Widowati, W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *Jkm* 7 (2): 193-202.
- Warrier PK, Nambiar VPK, Ramankutty C. 1996. *Indian medicinal plants*. Hyderabad India: Orient Longman Ltd. 5: 225-228.
- Xie ZQ. 2010. Exploiting Pubchem for Virtual Screening. NIH Public Access.
- Young DW *et al.* 2007. Integrating High-Content Screening And Ligand-Target Prediction To Identify Mechanism Of Action. *Nat Chem Bio* 4: 59–68.
- Zanger U.M., Schwab M. (2013) *Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation*. *Pharmacology & Therapeutics* 138 103–141

# LAMPIRAN

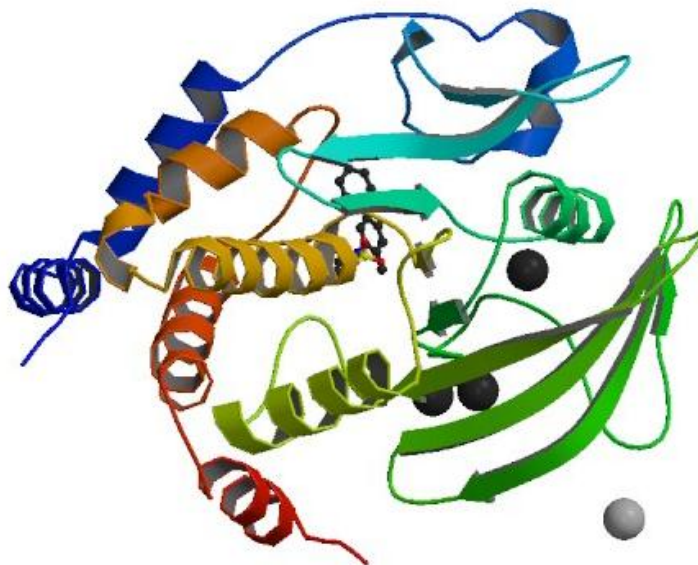
## Lampiran 1. Struktur 3D Makromolekul

### A. Struktur 3D Makromolekul DPP4 dengan Kode PDB 2QOE



(Sumber : [www.rscb.org](http://www.rscb.org))

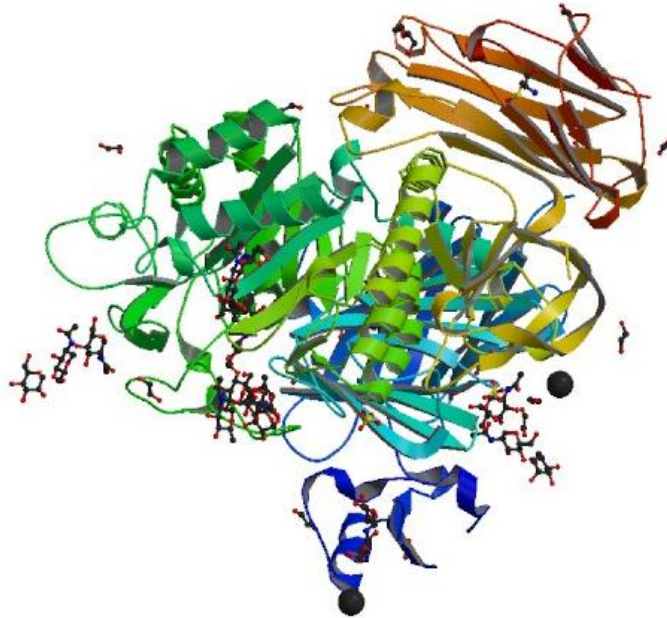
### B. Struktur 3D Makromolekul PTP1B dengan Kode PDB 5T19



(Sumber : [www.rscb.org](http://www.rscb.org))

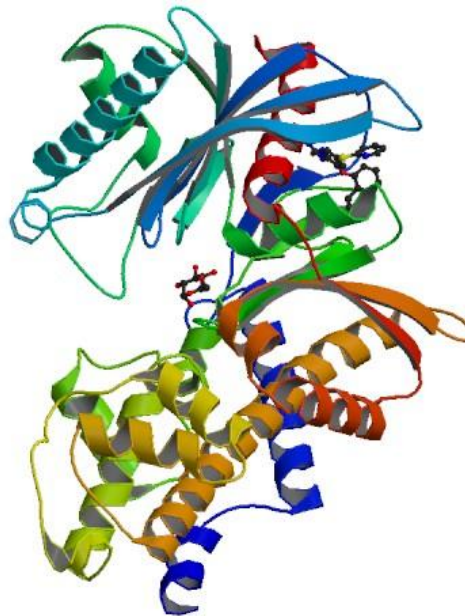


C. Struktur 3D Makromolekul  $\alpha$ -glukosidase dengan Kode PDB 5NN8



(Sumber : [www.rscb.org](http://www.rscb.org))

D. Struktur 3D Makromolekul Glukokinase dengan Kode PDB 4RCH



(Sumber : [www.rscb.org](http://www.rscb.org))









**Lampiran 6.**

No.	Compound	Farmakokinetik Ligan									
		Absorpsi GI	Skor BA	BBB Permeabilitas	Substrat Pgp	Log P	Inhibitor CYP1A2	Inhibitor CYP2C19	Inhibitor CYP2C9	Inhibitor CYP2D6	Inhibitor CYP3A4
1.	$\alpha$ -copaene	Rendah	0.55	Ya	Tidak	4.30	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
2.	$\alpha$ -humulena	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.26	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
3.	$\beta$ -selinena	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.50	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
4.	1H-siklopropa[a]naftalena	Rendah	0.55	Ya	Ya	3.03	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5.	$\alpha$ -kubebin	Rendah	0.55	Ya	Tidak	4.30	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
6.	Azulene	Rendah	0.55	Ya	Tidak	3.02	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
7.	Valencene	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.41	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
8.	$\beta$ -panasinsen	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.62	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
9.	2-isopropenil-4a,8-dimetil-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahidronaftalena	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.46	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
10.	$\delta$ -kadinena	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.14	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
11.	$\alpha$ -panasinsen	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	4.52	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
12.	Humulena epoksida II	Tinggi	0.55	Ya	Tidak	3.74	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
13.	Kariofilena oksida	Tinggi	0.55	Ya	Tidak	3.68	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
14.	Skualena	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
15.	$\beta$ -tokoferol	Rendah	0.55	Tidak	Ya	7.97	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
16.	$\gamma$ -tokoferol	Rendah	0.55	Tidak	Ya	7.83	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
17.	$\alpha$ -tokoferol	Rendah	0.55	Tidak	Ya	8.29	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
18.	Asam asetil oleanolat	Rendah	0.56	Tidak	Tidak	6.40	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
19.	Antosianin	Tinggi	0.55	Ya	Ya	2.63	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
20.	Bergenin	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	-0.80	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
21.	Asam elagik	Tinggi	0.55	Tidak	Tidak	1.00	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
22.	Asam betulinat	Rendah	0.56	Tidak	Tidak	6.14	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
23.	Kaemferol	Tinggi	0.55	Tidak	Tidak	1.58	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
24.	Delfinidin-3-gentiobiosida	Rendah	0.17	Tidak	Ya	-3.76	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

No.	Compound	Farmakokinetik Ligan									
		Absorpsi GI	Skor BA	BBB Permeabilitas	Substrat Pgp	Log P	Inhibitor CYP1A2	Inhibitor CYP2C19	Inhibitor CYP2C9	Inhibitor CYP2D6	Inhibitor CYP3A4
25.	Mirisetin	Rendah	0.55	Tidak	Tidak	0.79	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
26.	Isokuersetin	Rendah	0.17	Tidak	Tidak	- 0.48	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
27.	Kuersetin										
28.	Malvidin	Tinggi	0.55	Tidak	Ya	0.71	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak