

**MOLEKULAR DOCKING DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK
KANDUNGAN KIMIA *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia*, DAN
Luffa acutangula SEBAGAI ANTIDIABETES**



Oleh:

**Fahmi Ilmiawan
22164764A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**MOLEKULAR DOCKING DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK
KANDUNGAN KIMIA *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia*, DAN
Luffa acutangula SEBAGAI ANTIDIABETES**



Oleh:
Fahmi Ilmiawan
22164764A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

**MOLEKULAR DOCKING DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA *Cucurbita moschata*,
Momordica charantia, DAN *Luffa acutangula* SEBAGAI ANTIDIABETES**

Disusun oleh:

Fahmi Ilmiawan

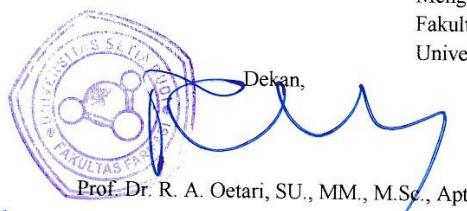
22164764A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Surakarta, 17 Desember 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Pembimbing Utama,

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., MM., M.Si., Apt.
3. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si
4. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt



HALAMAN PERSEMBAHAN



“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, apabila engkau telah selesai
(dari sesuatu urusan) tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain)
Dan hanya kepada Tuhanmu lah engkau berharap.”
(QS. Al-Insyirah: 6-8)

“Sekali terjun dalam perjalanan jangan pernah mundur sebelum meraihnya, yakin
usaha sampai. Karena sukses itu harus melewati banyak proses, bukan hanya
menginginkan hasil akhir dan tahu beres tapi harus selalu *keep on progress*.
Meskipun kenyataannya banyak hambatan dan kamu pun sering dibuat stres
percayalah tidak ada jalan lain untuk meraih sukses selain melewati yang
namanya proses.” (Armeliani)

Skripsi ini dipersembahkan untuk:

- Allah SWT atas Ridho-Nya yang telah membantu dan menguatkanmu
menghadapi berbagai rintangan dalam mengerjakan sampai menyelesaikan
skripsi ini.
- Orang tua dan kakakku tercinta sebagai tanda kasih sayang dan rasa terima
kasih yang tak terhingga karena telah membesar dan mendidikku untuk
menjadi seseorang yang berguna bagi nusa dan bangsa. Terima kasih atas
semua usaha dan perjuangan dalam membantuku menyelesaikan pendidikan ini
baik secara materi, dukungan, doa, dan kasih sayang kalian tiada henti.
- Kedua dosen pembimbingku Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt dan Dr.
Gunawan Pamuji W, S.Si, M.Si., Apt yang memiliki peran utama dalam
membantu menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih atas waktu, nasihat,
bantuan, serta pengalaman yang begitu berharga.
- Kepada Tim “Docqueen” Mas Anggi, Mas Alka, Juju, Vera dan Widia terima
kasih atas bantuan dan bimbingannya sehingga saya bisa menyelesaikan tugas
akhir ini
- Teman-teman satu kontrakanku tercinta Leo John, Opang, Risky P.K., dan
Amrul
- Teman- teman seperjuanganku “Sobad Party Sesuka Hati” Pupud, sipa, amel,
jannah, dan kidul

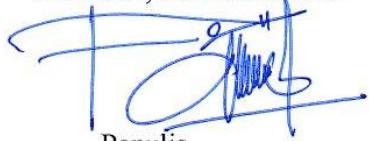
- Keluarga besar BEM FF dan “Future” Nima, Lindya, Adin, Sukma, Angel, dll yang sudah menempa mental saya agar bisa menjadi pribadi yang lebih baik dari sebelumnya
- Melissa Baraja dan Farikha Baridwan terima kasih telah memberikan saran, hingga menasehatiku sampai saat ini
- Monica Monalisa yang menjadi telinga terbaik untuk mendengar seluruh keluh kesah saya dan juga penasihat terhebat untuk melalui tugas akhir ini
- Almamater kebanggaanku Universitas Setia Budi Surakarta.

LEMBAR PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu 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 disebut 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


Penulis

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarakatuh

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “MOLEKULAR DOCKING DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia*, DAN *Luffa acutangula* SEBAGAI ANTIDIABETES”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan, saran, serta dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, tidak lupa penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kelancaran dalam penyusunan skripsi ini.
2. Orang tua dan kakakku yang telah memberikan semangat, mendengarkan keluh kesahku dan dorongan materi, moril, dan spiritual kepada penulis selama perkuliahan, penyusunan skripsi hingga selesai studi S1 Farmasi.
3. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
5. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama yang telah berkenan memberikan petunjuk, ilmu, saran, pengalaman, dukungan, serta bimbingan selama proses penyusunan skripsi ini.
6. Dr. Gunawan Pamuji W, S.Si, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing pendamping telah berkenan memberikan petunjuk, ilmu, saran, pengalaman, dukungan, serta bimbingan selama proses penyusunan skripsi ini.
7. Bapak dan ibu dosen selaku pengaji skripsi, penulis mengucapkan terima kasih atas kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
8. Pratama Anggi Saputra, S. Farm dan Muksin Al-Karim, S. Farm., Apt yang telah menjadi mentor terbaik

9. Widia Wati, Vera Nurmaylinda, dan Julaiha yang telah bersama saya menjadi tim yang saling menguatkan dalam menyelesaikan skripsi ini
10. Teman-teman satu kontrakan saya dan sobat saya yang tergabung dalam “Sobad Party Sesuka Hati”
11. Keluarga Besar BEM FF daan khususnya “Future” yang telah menjadi keluarga kedua bagi saya
12. Melissa Baraja dan Farikha Baridwan yang selalu memberi semangat dan bantuan selama kuliah
13. Monica Monalisa yang telah menjadi telinga terbaik untuk mendengar seluruh keluh kesah saya dan juga penasihat terhebat untuk melalui tugas akhir ini
14. Teman-temanku di Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan dukungan dan semangat.
15. Kampusku Universitas Setia Budi Surakarta yang telah menjadi tempatku menuntut ilmu dan mendapatkan berbagai sumber pustaka untuk mendukung penulisan skripsi ini.
16. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bermanfaat sangat diharapkan agar dapat memperbaiki kedepannya. Semoga skripsi ini dapat menambah wawasan, menginspirasi, serta bermanfaat bagi siapapun yang membacanya.

Wassalamu'alaikum warohmatullahi wabarakatuh.

Surakarta, Desember 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Diabetes Melitus	7
1. Klasifikasi DM.....	7
1.1. DM tipe 1 (Insulin-dependent diabetes mellitus).....	7
1.2. DM tipe 2 (Non insulin-dependent diabetes mellitus). Tipe ini b.....	8
1.3. DM kehamilan/gestasional.	8
1.4. Pra diabetes.....	8
2. Diagnosa DM	9
3. Penatalaksanaan terapi DM	10
3.1. Terapi tanpa obat (Non-farmakologi).....	11
3.2. Terapi dengan obat (Farmakologi).....	11
B. Tanaman uji	13
1. Labu kuning (<i>Cucurbita moschata</i>)	13
1.1. Klasifikasi	13

1.2.	Nama daerah	14
1.3.	Kandungan kimia	14
2.	Pare (<i>Momordica charantia</i>)	17
2.1.	Klasifikasi	17
2.2.	Nama daerah	18
3.	Oyong (<i>Luffa acutangula</i>)	20
3.1.	Klasifikasi	20
3.2.	Nama daerah	21
3.3.	Kandungan kimia	21
C.	Penggunaan Komputer dalam Rancangan Obat Rasional	28
1.	Study in silico	28
2.	<i>Molecular docking</i>	28
3.	Prediksi profil farmakokinetika	29
4.	Pemrograman	30
4.1.	Marvin Sketch (ChemAxon).....	30
4.2.	PyRx	30
4.3.	PyMol	31
4.4.	VegaZZ	31
4.5.	Discovery studio.	31
4.6.	SWISS ADME	31
5.	Data base.....	32
5.1.	Protein data bank (PDB).....	32
6.	Target molekular DM	33
6.1.	Enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4).....	33
6.2.	Enzim Glukokinase.....	34
6.3.	Enzim <i>Protein Tyrosine Phosphatase-1B</i> (PTP-1B)....	35
6.4.	Enzim α -glukosidase.	36
D.	Landasan Teori.....	37
E.	Hipotesis	39
BAB III	METODE PENELITIAN	40
A.	Populasi dan Sampel	40
B.	Variabel Penelitian	40
1.	Identifikasi variabel utama	40
2.	Klasifikasi variabel utama	40
3.	Definisi operasional variabel utama	41
C.	Alat dan Bahan.....	41
1.	Alat	41
1.1	Perangkat keras.....	41
1.2	Perangkat Lunak.	42
2.	Bahan.....	42
D.	Cara Kerja.....	42
1.	Cara kerja penambatan molekuler.....	42
1.1.	Pengunduhan makromolekul.	42
1.2.	Preparasi makromolekul.	42
1.3.	Validasi metode.....	42

1.4. Preparasi ligan.....	43
1.5. Proses penambatan molekuler.....	43
2. Prediksi profil farmakokinetika	43
E. Analisis Hasil.....	44
1. Validasi.....	44
2. Energi Ikatan.....	44
3. Data Interaksi.....	44
4. Profil farmakokinetik	44
F. Skema Penelitian.....	45
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	46
A. Pengunduhan dan Preparasi Makromolekul	46
B. Preparasi Ligan Uji	47
C. Validasi Metode Docking	47
D. Analisa Hasil Docking.....	49
E. Interaksi Ligan dengan Makromolekul Target	51
F. Prediksi Profil Farmakokinetika	61
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	70
A. Kesimpulan.....	70
B. Saran.....	70
 DAFTAR PUSTAKA	71
 LAMPIRAN	75

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1.	Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa (Perkeni 2010)	10
2.	Labu kuning (Anonim 2019)	17
3.	Pare (Anonim 2019).....	20
4.	Oyong (Anonim 2018).....	27
5.	Ikatan Asam amino makromolekul DPP4 (Scapin 2007)	33
6.	Mekanisme kerja DPP4 Inhibitors (Ekayanti 2018)	34
7.	Ikatan Asam amino makromolekul Glukokinase (Voegtli 2014)	34
8.	Mekanisme kerja Glukokinase(Al-Zubairi et al. 2010).	35
9.	Ikatan Asam amino makromolekul PTP1B (Laciak 2017)	36
10.	Mekanisme kerja PTP1B (Saifudin 2012).....	36
11.	Ikatan asam amino makromolekul Alpha Glukosida (Zamboni, 2017)	37
12.	Mekanisme kerja Alpha Glukosidase Inhibitor (Sun et al. 2017)	37
13.	Skema penelitian.....	45
14.	Hasil Overlay validasi metode antara ligan re-docking (magenta) dengan native ligand kristalografi (yellow) dari protein GK (A), PTP1B (B), DPP4 (C), dan α -G (D)	48
15.	Model interaksi antara DPP4 dengan (A) Ligan asli, (B) Kontrol positif & (C) Luteoxanthine	54
16.	Model interaksi antara Glukokinase dengan (A) Ligan asli (Kontrol positif) & (C) Zeaxanthin	57
17.	Model interaksi antara PTP1B dengan (A) Ligan asli (B) Kontrol positif & (C) Luteolin-7-glucosides	60
18.	Model interaksi antara α glukosidase dengan (A) Ligan asli & (B) Kuguacin B	61
19.	Hasil pemeriksaan Metode BOILED-Egg.....	67
20.	The Bioavailability Radar of Kuguacin B	68

DAFTAR TABEL

Halaman

1.	Target penatalaksanaan DM rekomendasi ADA	11
2.	Penggolongan sediaan insulin berdasarkan mula dan masa kerja	12
3.	Penggolongan obat hipoglikemik oral	12
4.	Kandungan kimia Cucurbita moschata	14
5.	Kandungan kimia M. charantia.....	18
6.	Kandungan kimia L. acutangula	21
7.	Makromolekul target terpilih.....	47
8.	Hasil validasi metode docking.....	48
9.	Hasil docking	49
10.	Interaksi kandungan kimia C. moschata, M. charantia, dan L. acutangula terbaik dengan DPP4.....	52
11.	Interaksi kandungan kimia Cucurbita moschata, Momordica charantia, dan L. acutangula terbaik dengan Glukokinase	55
12.	Interaksi kandungan kimia Cucurbita moschata, Momordica charantia, dan L. acutangula terbaik dengan PTP1B	58
13.	Interaksi kandungan kimia Cucurbita moschata, Momordica charantia, dan L. acutangula terbaik dengan α glukosidase	60
14.	Lipinski rules <i>kandungan kimia C. moschata, M. charantia, dan L. acutangula</i> terbaik dengan empat makromolekul target	63
15.	Prediksi parameter absorpsi kandungan kimia C. moschata, M. charantia, dan L. acutangula terbaik dengan 4 makromolekul target	64
16.	Hasil prediksi parameter distrribusi kandungan kimia C. moschata, M. charantia, dan L. acutangula terbaik dengan 4 makromolekul target	65
17.	Hasil prediksi parameter metabolisme kandungan kimia C. moschata, M. charantia, dan L. acutangula terbaik dengan 4 makromolekul target	66

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Jalannya Penelitian	76
Lampiran 2.	Struktur 3D Makromolekul DPP4 dengan Kode PDB 2QOE	77
Lampiran 3.	Struktur 3D Makromolekul PTP1B dengan Kode PDB 5T19.....	77
Lampiran 4.	Struktur 3D Makromolekul α -glukosidase dengan PDB 5NN8	78
Lampiran 5.	Struktur 3D Makromolekul Glukokinase dengan Kode PDB 4RCH.....	78
Lampiran 6.	Overlay Ligan Uji dan Ligan Asli Menggunakan PyMOL	79
Lampiran 7.	Hasil Docking Nilai Energi Ikatan pada target DPP4.....	80
Lampiran 8.	Hasil Docking Nilai Energi Ikatan pada target Glukokinase	82
Lampiran 9.	Hasil Docking Nilai Energi Ikatan pada target PTP1B.....	84
Lampiran 10.	Hasil Docking Nilai Energi Ikatan pada target Alpha glukosida.....	86
Lampiran 11.	Proses Prediksi ADME menggunakan Swiss ADME	88
Lampiran 12.	Hasil <i>Lipinski's rule of five</i>	89
Lampiran 13.	Hasil Prediksi ADME.....	91

INTISARI

ILMIAWAN, F, 2019, MOLEKULAR DOCKING DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKO KINETIK KANDUNGAN KIMIA *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia*, DAN *Luffa acutangula* SEBAGAI ANTI DIABETES, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ekstrak *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia* dan *Luffa acutangula* dari *Cucurbitaceae* dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi sifat aktivitas antidiabetes dari kandungan kimia *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia* dan *Luffa acutangula* dan juga pola interaksi terhadap beberapa makromolekul target antidiabetes yaitu Dipeptidyl-Peptidase 4 enzyme (DPP4), Protein tyrosine phosphatase-1B (PTP1B), Glucokinase, Alpha glucosides menggunakan molekular docking.

AutoDock Vina dalam PyRx telah digunakan dan hasilnya dituangkan dalam binding affinity values (kcal/mol). Program PyMOL digunakan untuk visualisasi gambar 3D molekular dari konformasi hasil docking dan interaksi antara ligan-protein. Juga kami melakukan penelitian terhadap profil farmakokinetik menggunakan SwissADME dari tiap kandungan senyawa kimia.

Hasilnya menunjukkan pada target DPP4 binding score terbaik terdapat pada Acutoside D (*Luffa acutangula*), Momordicosides D (*Momordica charantia*), and Auroxanthin (*Cucurbita moschata*). Glucokinase menunjukkan binding score terbaik pada Alpha carotene (*Cucurbita moschata*), Carotene (*Luffa acutangula*) and Omargliptine (*Momordica charantia*). PTP1B menunjukkan binding score terbaik pada Acutoside G (*Luffa acutangula*), Auroxanthin (*Cucurbita moschata*) and Kuguacin B (*Momordica charantia*). Alpha glucosides menunjukkan binding score terbaik pada Acutoside B (*Luffa acutangula*), Kuguacin B (*Momordica charantia*) and Auroxanthin (*Cucurbita moschata*).. Namun hanya Kuguacin B yang memiliki pola interaksi dan profil farmakokinetik terbaik.

Kata kunci: Cucurbitaceae, Antidiabetic, Macromolecular target, Molecular Docking, Pharmacokinetic profil

ABSTRACT

ILMIAWAN, F, 2019, DOCKING MOLECULAR AND PREDICT PHARMACOKINETIC PROFIL CHEMICAL CONSTITUENT OF *Cucurbita moschata*, *Momordica charantia*, DAN *Luffa acutangula* AS ANTIDIABETIC, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Luffa acutangula, *Cucurbita moschata*, and *Momordica charantia* herbs extract from Cucurbitaceae have been reported to have antidiabetic activity from various studies. This study aimed to predict antidiabetic properties of phytochemical constituents of *Luffa acutangula*, *Cucurbita moschata*, and *Momordica charantia* as well as to study their interaction to various macromolecular targets of antidiabetic agent *Dipeptidyl-Peptidase 4 enzyme* (DPP4), *Protein tyrosine phosphatase-1B* (PTP1B), *Glucokinase*, *Alpha glucosides* using molecular docking.

AutoDock Vina in PyRx was used and the results were presented as binding affinity values (kcal/mol). Program PyMOL was used to visualize the 3D molecular of docked conformation and ligand-protein interactions. Also we were study the pharmacokinetic profil of extract by SwissADME of its chemical compound.

The result showed that DPP4 had the best binding score on Acutoside D (*Luffa acutangula*), Momordicosides D (*Momordica charantia*), and Auroxanthin (*Cucurbita moschata*). Glucokinase showed the best binding score on Alpha carotene (*Cucurbita moschata*), Carotene (*Luffa acutangula*) and Omargliptine (*Momordica charantia*). PTP1B gave the best binding score on Acutoside G (*Luffa acutangula*), Auroxanthin (*Cucurbita moschata*) and Kuguacin B (*Momordica charantia*). *Alpha glucosides* showed the best antidiabetic binding score on Acutoside B (*Luffa acutangula*), Kuguacin B (*Momordica charantia*) and Auroxanthin (*Cucurbita moschata*). But only Kuguacin B that has a good interaction pattern and pharmacokinetic profil.

Keyword: Cucurbitaceae, Antidiabetic, Macromolecular target, Molecular Docking, Pharmacokinetic profil

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tanaman dari keluarga Cucurbitaceae atau golongan labu-labuan terkenal memiliki banyak aktivitas farmakologi salah satunya sebagai antidiabetes. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa triterpen Cucurbitacin memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme kerja melalui aktivasi *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)*, sehingga mampu meningkatkan oksidasi asam lemak, menghambat sintesis lipid, dan dapat meningkatkan aksi insulin (Kaushik *et al.* 2015).

Labu atau *Cucurbita moschata* merupakan tanaman yang berasal dari keluarga Cucurbitaceae. Sayuran rendah kalori ini memiliki kandungan vitamin A,, antioksidan flavonoid seperti lutein, xanthin, dan karoten dengan kadar yang sangat tinggi. Penelitian sebelumnya telah melakukan uji aktivitas antidiabetes secara *in vivo* terhadap tikus yang diinduksi Streptozotocin. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *C. moschata* pada dosis 200 mg/kg BB terbukti mampu menurunkan kadar gula darah tikus (Marbun *et al.* 2017).

Momordica charantia atau yang lebih sering dikenal dengan pare merupakan tanaman yang berasal dari keluarga Cucurbitaceae, pare dalam pengobatan tradisional terutama *Traditional Chinese Medicines (TCM)* sering digunakan untuk penyakit kanker dan DM. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa *M. charantia* terbukti memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Senyawa yang bertanggung jawab atas aktivitas antidiabetes *M. charantia* adalah karantin, momordicosides D, dan cucurbitacin. (Elekovehinti *et al.* 2018).

Luffa acutangula berasal dari keluarga Cucurbitaceae, tanaman ini di Indonesia lebih dikenal dengan oyong. Sebelumnya telah dilaksanakan uji aktivitas antidiabetes secara *in vivo* terhadap tikus yang diinduksi Streptozotocin (STZ). Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada ekstrak *Luffa acutangula* terbukti secara signifikan mampu menurunkan kadar gula darah tikus

yang diinduksi menurunkan kadar gula darah hewan yang diinduksi Streptozotocin. Kandungan kimia yang terkandung dalam tanaman ini memiliki aktivitas sebagai antidiabetes adalah flavonoid, tanin, glikosida, saponin, dan fitosterol (Raj *et al.* 2016).

Diabetes melitus (DM) atau sering disebut diabetes saja merupakan penyakit gangguan metabolisme menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi hiperglikemia atau peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah. DM merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2025, jumlah penderita DM akan bertambah menjadi 500 juta orang. Riset membuktikan bahwa di Amerika Serikat setiap 60 detik seorang didagnosa menderita DM dan lebih dari 14 juta orang Amerika mengidap penyakit DM (Friedman 1998).

Pada tahun 2015, sebanyak 415 juta orang dewasa didiagnosa menderita DM di seluruh dunia. WHO menyatakan bahwa pada tahun tersebut 1 dari 11 orang dewasa terkena DM (presentase 8,5 %). Biaya kesehatan untuk mengobati DM pada tahun 2013 mencapai 612 miliar USD atau diestimasikan sekitar 11 % dari total keseluruhan beban pembelanjaan kesehatan. WHO juga menyatakan DM merupakan penyebab kematian ke delapan pada kedua jenis kelamin, dan penyebab kematian kelima pada perempuan. Gula darah tinggi bertanggung jawab atas 3,7 juta kematian di dunia, dan lebih spesifik 1,5 juta disebabkan oleh DM (IDF 2015).

Obat-obatan DM dari senyawa kimia terbukti mampu merangsang sekresi insulin dan bahkan mampu menurunkan kadar gula darah, namun obat senyawa kimia juga dapat memberikan efek samping yang berbahaya jika digunakan jangka panjang contohnya adalah efek hipoglikemia. Semenjak ditemukan kasus efek samping hipoglikemia, semakin banyak masyarakat yang mulai kembali untuk menggunakan pengobatan tradisional untuk menangani DM. WHO saat ini merekomendasikan dan melakukan promosi untuk menggunakan pengobatan tradisional dalam Program Perwatan Kesehatan Nasional. Aksi yang dilakukan

WHO ini didasarkan karena obat-obatan tradisional banyak tersedia dengan biaya murah dan relatif lebih aman (Raj *et al.* 2016).

Kemampuan komputasi yang meningkat secara eksponensial merupakan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat. *In silico* merupakan metode pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu. Terminologi *in silico*, analog dengan *in vitro* dan *in vivo* merujuk pada pemanfaatan komputer dalam studi penemuan obat, sebagaimana diketahui dalam proses penemuan obat membutuhkan waktu yang sangat lama dan biaya yang mahal, oleh karena itu kecenderungan dalam penggunaan metode *in silico* pada kimia komputasi dalam pemodelan molekul (desain obat) telah memperoleh momentum yang signifikan (Geldenhuys 2006).

Metode analisa bioinformatika dalam kimia komputasi dapat digunakan untuk membantu proses identifikasi target dalam upaya mendesain obat adalah dengan docking molekuler. Hasil dari prediksi ini selanjutnya dapat diujikan lebih lanjut dengan docking molekuler untuk melihat afinitas ikatan antara senyawa dengan makromolekul target serta memeriksa model interaksi senyawa tersebut apakah menyerupai interaksi dari ligan asli makromolekul target (Kong *et al.* 2017).

Parameter yang akan dilihat dari hasil docking adalah *energy binding affinity* atau ΔG , pola interaksi, profil farmakokinetik. Fungsi parameter *energy binding affinity* (ΔG) adalah menunjukkan semakin kecil nilai ΔG dalam kkal/mol maka semakin besar kecenderungan suatu ligan-reseptor untuk berinteraksi secara spontan, dan ikatan hidrogen dengan asam amino pada *binding site* (sisi pengikatan) makromolekul target. Parameter lain yang akan dilihat adalah pola ikatan atau interaksi dari senyawa dengan makromolekul target apakah menyerupai interaksi dari ligan asli makromolekul target, jika menyerupai maka ligan uji tersebut dapat bekerja pada makromolekul target. Selanjutnya dilakukan prediksi parameter farmakokinetik ligan uji terhadap tubuh, ligan yang memiliki parameter yang baik maka diprediksi dapat bekerja dengan baik di dalam tubuh.

Prediksi profil farmakokinetik manusia memainkan peran penting dalam menilai kualitas kandidat obat dimana memperhatikan kemampuan obat ketika proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Prediksi dapat dilakukan dengan sukses dengan pendekatan *in silico*, menerapkan teknik pemodelan dan simulasi secara komputasi. Pendekatan ini dapat difasilitasi menggunakan perangkat lunak prediksi yang tersedia secara komersial seperti SWISS ADME yang telah dilaporkan secara akurat memprediksi profil farmakokinetik suatu kandidat obat (Hosea 2013)

Terdapat berbagai macam target kerja obat antidiabetes, beberapa diantaranya yaitu; *Enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)* yaitu enzim penghidrolisis *Glukagon-Like Peptide-1 (GLP1)* suatu hormon inkretin yang berperan dalam metabolisme tubuh, meliputi sekresi insulin, jika terjadi penghambatan GLP1 oleh DPP4 maka akan berpotensi menyebabkan DM, sehingga dibutuh senyawa yang dapat menghambat DPP4. Enzim glukokinase merupakan enzim yang berfungsi untuk memfosforilasi glukosa, aktivasi glukokinase meningkatkan penyerapan glukosa hati dan meningkatkan sekresi insulin pankreas. Enzim *Protein Tyrosine Phosphatase-1B (PTP-1B)*, enzim ini merupakan regulator negatif transduksi sinyal insulin dengan cara defosforilasi reseptor insulin aktif sehingga penghambatan terhadap enzim ini meningkatkan fosforilasi insulin dan penyerapan glukosa ke dalam sel. Enzim α -glukosidase, penghambatan enzim α -glukosidase yang ada di usus halus akan menurunkan digesti amilum dan gula diet lain sehingga mencegah hiperglikemi dan menjaga kadar glukosa tetap normal. Alasan pemilihan 4 target makromolekul ini karena 4 target makromolekul ini merupakan golongan baru dari obat antidiabetes, sehingga diharapkan bisa menemukan senyawa bahan alam yang memiliki aktivitas farmakologi yang baik dan 4 target tersebut dipilih karena akan diujikan secara *in vitro* sehingga diharap untuk dapat melihat korelasi dari dua model penelitian tersebut (Kerru 2019).

Docking saat ini merupakan metode pemodelan molekul yang paling banyak digunakan dan dikembangkan. Docking terbukti bermanfaat terutama dalam pemilihan senyawa penuntun untuk dikembangkan lebih lanjut. Docking

mempunyai 3 tujuan utama yaitu memprediksi pengikatan sisi aktif dari suatu ligan, mengidentifikasi ligan baru menggunakan skrining virtual, dan memprediksi afinitas ikatan antara senyawa dan bagian aktif dari ligan yang telah diketahui (Forli S *et al.* 2016).

Studi mengenai senyawa-senyawa antidiabetes dari bahan alam khususnya *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* terhadap target molekuler DM masih sangat sedikit dilakukan. Dalam penemuan obat baru saat ini, metode komputasi adalah pengembangan obat modern yang lebih efisien dan waktu yang dibutuhkan lebih cepat. Kemampuan komputasi yang meningkatkan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat. Komputer menawarkan metode yang dikenal sebagai *in silico* yang merupakan komplemen metode *in vitro* dan *in vivo* yang lazim digunakan dalam proses penemuan obat untuk membuat suatu simulasi dan kalkulasi interaksi obat dengan target molekular obat di dalam tubuh (Forli S *et al.* 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi target molekular DM dari senyawa-senyawa pada *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* yang sebelumnya diketahui memiliki aktivitas sebagai antidiabetes secara *in vitro*, selanjutnya dianalisis lebih lanjut untuk menentukan *energy binding affinity* dan pola interaksi hasil perhitungan secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock Vina dalam *software* PyRx. Ligan selanjutnya akan diprediksi profil farmakokinetik dengan *software* SWISS ADME. Vina dan SWISS ADME dipilih karena memiliki spesifikasi yang tinggi dan dapat melakukan proses docking dengan jumlah banyak, sehingga bisa sangat efektif dan efisien. Vina juga dipilih karena sangat cocok untuk *academica user* karena software ini tidak berbayar dan dapat diunduh oleh siapa saja.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas antara kandungan kimia *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* dengan 4 target molekuler antidiabetes?

2. Apakah pola interaksi antara kandungan kimia dari *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* dengan target makromolekul menyerupai pola interaksi antara ligan asli dengan 4 target molekuler DM?
3. Bagaimana profil farmakokinetik dari kandungan kimia *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* di dalam tubuh?

C. Tujuan Penelitian

1. Menentukan afinitas antara kandungan kimia *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* dengan 4 target molekuler antidiabetes
2. Menentukan apakah pola interaksi antara kandungan kimia dari *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* dengan target makromolekul menyerupai pola interaksi antara ligan asli dengan 4 target molekuler DM
3. Menentukan profil farmakokinetik dari kandungan kimia *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* di dalam tubuh

D. Manfaat Penelitian

Diharapkan dari penelitian ini dapat mendapat senyawa kandungan kimia dari *C. moschata*, *M. charantia*, dan *L. acutangula* yang mampu berinteraksi dengan target makromolekul antidiabetes dengan afinitas yang baik, dan pola interaksi menyerupai ligan asli. Sehingga melalui penelitian dapat menemukan suatu senyawa obat bahan alam yang memiliki aktivitas farmakologi yang baik dan sedikit efek samping dibandingkan obat antidiabetes konvensional lainnya. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dan hasil dalam docking molekuler.