

Prediksi Daun *Annona Muricata* Linn. Sebagai Antidiabetes Melalui Aktivasi Protein SUR-1 Dan Inhibisi SGLT-2 Dengan Studi *In Silico*

Fathul Mun'iem, Dini Sri Damayanti, Reza Hakim*

ABSTRAK

Pendahuluan: Ekstrak daun *Annona muricata* Linn memiliki potensi sebagai antihyperglykemia. Namun, belum diketahui dengan jelas mekanisme senyawa tersebut terhadap aktivasi SUR-1 dan SGLT-2. Karenanya, diperlukan penelitian untuk memahami karakteristik fisikokimia, farmakokinetik dan secara *in silico* senyawa daun sirsak terhadap protein target SUR-1 dan SGLT-2 sebagai agen antidiabetes.

Metode: Prediksi sifat fisikokimia berdasarkan lima kriteria lipinski menggunakan parameter BM, LogP, HBA, dan HBD. Prediksi sifat farmakokinetik menggunakan parameter ADME, dan Toksisitas dari bahan aktif ekstrak daun *Annona muricata* Linn. yang dapat diakses melalui website pkCSM. Prediksi afinitas ikatan protein target SUR-1 dan SGLT-2 terhadap bahan aktif daun sirsak menggunakan *molecular docking in silico* dapat diakses melalui website docking server.

Hasil: Prediksi Lipinski menunjukkan hasil 23 dari 26 bahan aktif daun sirsak memenuhi kriteria. Bahan aktif daun sirsak yang diprediksi memiliki ADME dan Toksisitas serta berpotensi sebagai agen antidiabetes Annoninol A, Catechine, Coreximine, Epicatechine, Kaempferol, Loliode, Quercetine, Reticulin, dan Vomifol. Bahan aktif daun sirsak yang diprediksi memiliki afinitas tinggi terhadap SGLT-2 adalah Isolaureline. Lima senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap SUR-1 adalah Quercetin 3-0-neohesperidoside, Rutin, Kaempferol 3-o-rutinoside, Annonoside dan Roseoside.

Kesimpulan: Beberapa bahan aktif yang terdapat dalam daun sirsak menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes yang lebih efektif dibandingkan dengan kelompok kontrol. Terdapat lima bahan aktif dari daun sirsak yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap protein target SUR-1, dan satu bahan aktif dengan afinitas tinggi terhadap protein target SGLT-2.

Kata Kunci: Antidiabetes, SUR-1, SGLT-2, *Annona muricata* Linn, *in silico*, pkCSM

Korespondensi Penulis : Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes, Ph.D

Email : dinisridamayanti@unisma.ac.id

Antidiabetic Potential of Extract of *Annona muricata* Linn to Bind SUR-1 and SGLT-2: In Silico Study

Fathul Mun'iem, Dini Sri Damayanti, Reza Hakim*

ABSTRACT

Introduction: The leaf extract of *Annona muricata* Linn exhibits potential as an antihyperglycemic agent. However, the precise mechanistic impact of these compounds on the activation of SUR-1 and SGLT-2 remains elusive. Therefore, research is essential to elucidate the physicochemical and pharmacokinetic characteristics, as well as the *in silico* interaction of soursop leaf compounds with the SUR-1 and SGLT-2 protein targets as potential antidiabetic agents.

Method: Physicochemical property prediction was conducted based on the five Lipinski criteria, utilizing parameters such as BM, LogP, HBA, and HBD. Pharmacokinetic property prediction utilized ADME parameters, along with the toxicity of active constituents in the extract of *Annona muricata* Linn leaves, accessible through the pkCSM website. Prediction of binding affinities of soursop leaf active compounds to the SUR-1 and SGLT-2 protein targets was achieved through *in silico* molecular docking, accessible via the docking server website.

Result: Lipinski predictions indicated that 23 out of 26 active compounds from soursop leaves met the established criteria. The predicted active compounds within soursop leaves were identified to possess favorable ADME properties and toxicity profiles, with potential antidiabetic attributes including Annoninol A, Catechin, Coreximine, Epicatechin, Kaempferol, Loliode, Quercetin, Reticulin, and Vomifoliol. The active compound in soursop leaves demonstrating a high affinity toward SGLT-2 was Isolaureline. Five compounds with notable affinities toward SUR-1 comprised Quercetin 3-0-neohesperidoside, Rutin, Kaempferol 3-o-rutinoside, Annonoside, and Roseoside.

Conclusion: Several active compounds found in soursop leaves exhibit potential as more effective antidiabetic agents compared to the control group. Notably, five active compounds from soursop leaves demonstrate significant affinity toward the SUR-1 protein target, while one active compound displays notable affinity toward the SGLT-2 protein target.

Keywords: Antidiabetic, SUR-1, SGLT-2, *Annona muricata* Linn, *in silico*, pkCSM

Correspondence Author : Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes, PhD

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat kurangnya produksi insulin atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin dengan efektif. Angka penderita diabetes melitus di dunia, Indonesia termasuk peringkat tertinggi nomor 7, dengan sebagian besar penderitanya mengalami diabetes melitus tipe 2. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 melibatkan resistensi insulin, di mana insulin tidak dapat bekerja secara optimal, dan disfungsi sel beta pankreas, yang menghasilkan insulin yang tidak mencukupi^{1,2}.

Terapi diabetes melitus melibatkan penggunaan berbagai golongan obat, termasuk sulfonilurea dan inhibitor *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2). Sulfonilurea bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dan dapat menurunkan kadar gula darah, namun penggunaannya juga dapat menyebabkan efek samping seperti hipoglikemia, peningkatan berat badan, hepatotoksitas, dan gangguan gastrointestinal. Sementara itu, inhibitor SGLT-2 seperti dapagliflozin bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, yang juga dapat menurunkan gula darah, tekanan darah, dan berat badan³. Namun, penggunaan inhibitor SGLT-2 juga dapat menyebabkan efek samping seperti poliuria, hipovolemia, pusing, dan infeksi urogenital^{2,4}.

Terapi herbal, termasuk penggunaan daun sirsak (*Annona muricata* Linn.), merupakan salah satu pilihan alternatif yang menarik dalam pengobatan diabetes melitus⁵. Daun sirsak kaya akan senyawa-senyawa bioaktif seperti annoinol, annonamine, quercetin, dan lain-lain, yang memiliki berbagai potensi antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan^{6,7}. Senyawa-senyawa ini dapat membantu meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin, melindungi sel beta pankreas, mengurangi peradangan, menetralkan radikal bebas, dan menurunkan kadar glukosa darah. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat mengendalikan kadar glukosa darah dengan berbagai mekanisme, termasuk menghambat enzim alfa glukosidase dan menurunkan aktivitas DPP4⁵. Keberagaman bahan aktif dalam daun sirsak memberikan dasar yang kuat untuk mengembangkan potensi daun sirsak sebagai terapi antidiabetes. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, termasuk studi *in silico* untuk mengetahui potensi antidiabetes bahan aktif daun sirsak dalam pengobatan diabetes melitus.

Efek penurunan kadar glukosa dalam darah terbukti dimiliki oleh ekstrak daun *Annona muricata* Linn, perlu dilakukan penelitian lebih dalam secara molecular untuk mengetahuinya. Protein target *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) dan SGLT-2 dipilih karena merupakan target terapi antidiabetes⁶. Prediksi mekanisme kerja bahan aktif pada herbal daun sirsak merupakan tujuan dari penelitian ini, apakah herbal dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui aktivasi protein SUR-1 dan SGLT-2 melalui studi *in silico*.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini mengambil pendekatan penelitian berbasis komputasi atau *in silico*. Prediksi mengenai sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dilakukan melalui alat PKCSM secara daring pada web <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/theory>. Selain itu, penelitian ini juga mempertimbangkan afinitas bahan aktif yang terdapat dalam daun herbal sirsak terhadap protein target SUR-1 dan SGLT-2 dengan menggunakan metode molecular docking yang tersedia di dockingserver.com.⁸

Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Komputer Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang pada bulan Oktober-November 2021.

Alat dan Bahan

Uji *in silico* penelitian ini, menggunakan perangkat macbook dengan spesifikasi RAM 8GB, GPU 8-Core, sistem operasi macOS, koneksi internet, serta menggunakan perangkat lunak melalui server (<http://www.dockingserver.com>). Aplikasi berbasis web pkCSM juga digunakan untuk memprediksi karakteristik fisikokimia dan farmakokinetik dari 26 bahan aktif yang terdapat dalam *Annona muricata* Linn. (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/theory>).

Proses penambatan molekul, bahan aktif yang digunakan berasal dari PubChem dan merupakan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L). Sementara itu, struktur protein target SUR-1 dan SGLT-2 yang digunakan diperoleh dari Protein Data Bank melalui website <http://rcsb.org>.⁷

Teknik Analisa Data

Evaluasi karakteristik fisikokimia dilakukan dengan menganalisis parameter-parameter berikut: berat molekul (BM) <500, koefisien partisi oktanol-air (LogP) <5, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) <5, jumlah penerima ikatan hidrogen (HBA) <10, dan luas permukaan <140 Å. Sementara itu, analisis farmakokinetik (ADME) dilakukan dengan mengevaluasi profil absorpsi menggunakan parameter absorpsi di saluran pencernaan, profil distribusi menggunakan parameter Blood Brain Barrier (BBB), profil metabolisme menggunakan parameter inhibitor CYP2D6 dan CYP3A4, profil ekskresi menggunakan parameter total clearance, profil toksisitas menggunakan parameter sifat toksisitas hepatik⁸.

Ikatan bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) dengan protein target SUR-1 dan SGLT-2 dievaluasi afinitasnya menggunakan perbandingan dari nilai energi ikatan bebas, nilai konstanta inhibisi dan total residu asam amino yang sama dengan control.

HASIL PENELITIAN

Analisis data fisikokimia dan farmakokinetik bahan aktif dalam daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan glibenclamid dilakukan menggunakan pkCSM.

dan toksisitas bahan aktif dari ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terdapat pada **Tabel 2.**

Hasil dari prediksi sifat fisikokimia dapat dilihat pada **Tabel 1.** Karakteristik farmakokinetik berupa ADME

Tabel 1 Hasil prediksi karakteristik fisikokimia dan penerapan lima kriteria Lipinski dari bahan aktif dalam ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Nama Senyawa	Rumus Kimia	Parameter <i>Lipinski Rule Of Five</i>					Memenuhi Kriteria Lipinski
		BM	LogP	HBA	HBD	PSA	
Glibenclamide	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S	494.013	3.6417	5	3	198.647	Ya
Annoionol A	C ₁₃ H ₂₆ O ₃	230.348	1.5514	3	3	98.495	Ya
Annoionol B	C ₁₃ H ₂₄ O ₄	244.331	0.4423	4	4	102.600	Ya
Annoionoside	C ₁₉ H ₃₄ O ₉	406.472	-1.7335	9	7	164.394	Ya
Annonamine	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ ⁺	296.39	3.2975	2	1	130.909	Ya
Anomuricine	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₄	329.396	2.8475	5	2	141.722	Ya
Anomurine	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₄	343.423	3.1505	5	1	148.406	Ya
Anonaine	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₂	265.312	2.8252	3	1	117.073	Ya
Atherosperminine	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₂	309.409	4.1143	3	0	136.971	Ya
Catechine	C ₃₀ H ₅₄ O ₆ Si ₅	651.186	9.4377	6	0	254.254	Ya
Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.311	-0.6459	8	6	141.587	Ya
Coclaurine	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	285.343	2.5359	4	3	123.559	Ya
Coreximine	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ O ₄	327.38	2.7705	5	2	140.607	Ya
Epicatechine	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.271	1.5461	6	5	119.662	Ya
Gallic acid	C ₇ H ₆ O ₅	170.12	0.5016	4	4	67.135	Ya
Isolaureline	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	309.365	3.176	4	0	135.126	Ya
<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₄	594.522	-1.3927	15	9	236.106	Tidak
<i>Kaempferol</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.239	2.2824	6	4	117.313	Ya
<i>Loliolide</i>	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	196.246	1.4092	3	1	83.757	Ya

<i>Quercetin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.238	1.988	7	5	122.108	Ya
<i>Quercetine 3-O-neohesperidoside</i>	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.521	-1.6871	16	10	240.901	Tidak
<i>Reticulin</i>	C ₁₉ H ₂₃ N O ₄	329.396	2.8867	5	2	141.613	Ya
<i>Roseoside</i>	C ₁₉ H ₃₀ O ₈	384.441	-0.576	8	5	158.277	Ya
<i>Rutin</i>	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.521	-1.6871	16	10	240.901	Tidak
<i>Stepharine</i>	C ₁₈ H ₁₉ NO 3	297.354	2.2272	4	1	129.352	Ya
<i>Vomifoliol</i>	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	224.3	1.5998	3	2	96.484	Ya
<i>Xylopinine</i>	C ₁₈ H ₁₇ NO 3	295.338	2.8338	4	1	128.551	Ya

Keterangan: Berat Molekul (BM), koefisien partisi oktanol-air (Log P), total donor ikatan hidrogen (HBA), total penerima ikatan hidrogen (HBD), aktivitas permukaan polar (PSA).

Berdasarkan hasil prediksi fisikokimia dengan kriteria Lipinski (**Tabel 1**), ditemukan bahwa dari total 26 bahan aktif yang dianalisis, sebanyak 23 senyawa memenuhi kriteria Lipinski. Hal ini mengindikasikan bahwa sebagian besar bahan aktif tersebut memiliki sifat fisikokimia yang sesuai dengan aturan Lipinski.

Aturan Lipinski adalah suatu set kriteria yang digunakan untuk mengevaluasi potensi bioavailabilitas dan farmakokinetik suatu senyawa. Kriteria-kriteria tersebut mencakup berbagai parameter seperti Berat Molekul (BM), koefisien partisi oktanol-air (Log P), total donor ikatan hidrogen (HBA), total penerima ikatan hidrogen (HBD), aktivitas permukaan polar (PSA) dalam senyawa tersebut.

Tabel 2 Hasil Uji Prediksi ADME dan Toksisitas Bahan aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.), Glibenclamide

Nama senyawa	Absorbtion		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	Toksisitas Hepatotoksik
	Kelarat an (mol/ml)	Absorpsi pada usus (%)	BBB (Log BB)	Unbound (Fu)	CYP 2D6 inhibitor	CYP 3A4 inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	
Glibenclamide	-4.582	71.775	-1.01	0	X	✓	- 0.155	✓
Annoionol A	-1.72	93.405	-0.151	0.509	X	X	1.233	X
Annoionol B	-1.567	47.443	-0.592	0.636	X	X	1.335	X
Annoionoside	-2.211	26.208	-1.204	0.724	X	X	1.388	X
Annonamine	-4.054	97.353	0.694	0.121	✓	X	1.06	✓
Anomuricine	-3.077	90.876	-0.332	0.221	✓	X	1.003	✓
Anomurine	-3.219	92.132	-0.265	0.19	✓	X	1	✓
Anonaine	-3.635	95.172	0.256	0.135	✓	X	1.106	✓
Atherosperminine	-4.741	96.569	0.594	0.105	✓	X	0.874	✓
Catechine	-7.577	87.457	-0.509	0	X	✓	-0.414	X
Chlorogenic acid	-2.449	36.377	-1.407	0.658	X	X	0.307	X

Coclaurine	-3.27	92.875	0.177	0.277	✓	X	1.075	✓
Coreximine	-3.072	92.388	0.127	0.382	✓	X	1.111	X
Epicatechine	-3.117	68.829	-1.054	0.235	X	X	0.183	X
Gallic acid	-2.56	43.374	-1.102	0.617	X	X	0.518	X
Isolaureline	-3.788	96.679	0.32	0.147	✓	X	1.044	✓
<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>	-2.9	30.743	-1.669	0.157	X	X	-0.16	X
<i>Kaempferol</i>	-3.04	74.29	-0.939	0.178	X	X	0.477	X
<i>Loliolide</i>	-1.708	95.935	-0.189	0.614	X	X	1.042	X
<i>Quercetin</i>	-2.925	77.207	-1.098	0.206	X	X	0.407	X
<i>Quercetine 3-O-neohesperidoside</i>	-2.892	22.328	-1.733	0.205	X	X	-0.351	X
<i>Reticulin</i>	-3.856	91.276	-0.502	0.134	X	X	1.04	X
<i>Roseoside</i>	-2.613	47.786	-1.067	0.601	X	X	1.389	X
<i>Rutin</i>	-2.892	23.446	-1.899	0.187	X	X	-0.369	X
<i>Stepharine</i>	-1.994	95.751	0.228	0.518	✓	X	1.094	✓
<i>Vomifoliol</i>	-1.637	94.956	-0.084	0.553	X	X	1.355	X
<i>Xylopine</i>	-2.972	91.985	0.343	0.281	✓	X	1.073	✓

Keterangan: Tidak: X, Iya: ✓

Berdasarkan hasil prediksi ADMET (**Tabel 2**), ditemukan beberapa informasi mengenai sifat-sifat farmakokinetik dan toksikologi kandungan bahan aktif daun sirsak.

Sifat absorpsi intestinal beberapa senyawa seperti Annoionol A, Annonamine, Anomuricine, Anomurine, Anonaine, Atherosperminine, Catechine, Coclaurine, Coreximine, Epicatechine, Isolaureline, Kaempferol, Loliolide, Quercetin, Reticulin, Stepharine, Vomifoliol, dan Xylopine diprediksi memiliki absorpsi intestinal lebih dari 60%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk diserap dengan baik oleh saluran pencernaan.

Sifat penetrasi blood brain barrier senyawa-senyawa seperti Annonamine, Atherosperminine, Isolaureline, dan Xylopine diprediksi dapat menembus blood brain barrier dengan baik. Ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk mencapai otak dan mempengaruhi sistem saraf pusat.

Sifat distribusi senyawa-senyawa seperti Annoionoside, Annoionol A, Annoionol B, Chlorogenic acid, Gallic acid, Loliolide, dan Vomifoliol memiliki nilai distribusi yang tinggi dan terikat dalam bentuk bebas (unbound). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat tersebar dengan baik di dalam tubuh dan memiliki potensi untuk mencapai target terapeutik dengan efektif.

Sifat penghambatan enzim senyawa-senyawa seperti Annoionol A, Annoionol B, Annoionoside, Chlorogenic acid, Epicatechine, Gallic acid, Kaempferol 3-O-rutinoside, Kaempferol, Loliolide, Quercetin, Quercetine 3-O-neohesperidoside, Reticulin, Roseoside, Rutin, dan Vomifoliol tidak menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim CYP2D6 dan CYP3A4. senyawa tersebut menunjukkan potensi yang rendah ketika dimetabolisme oleh enzim tersebut.

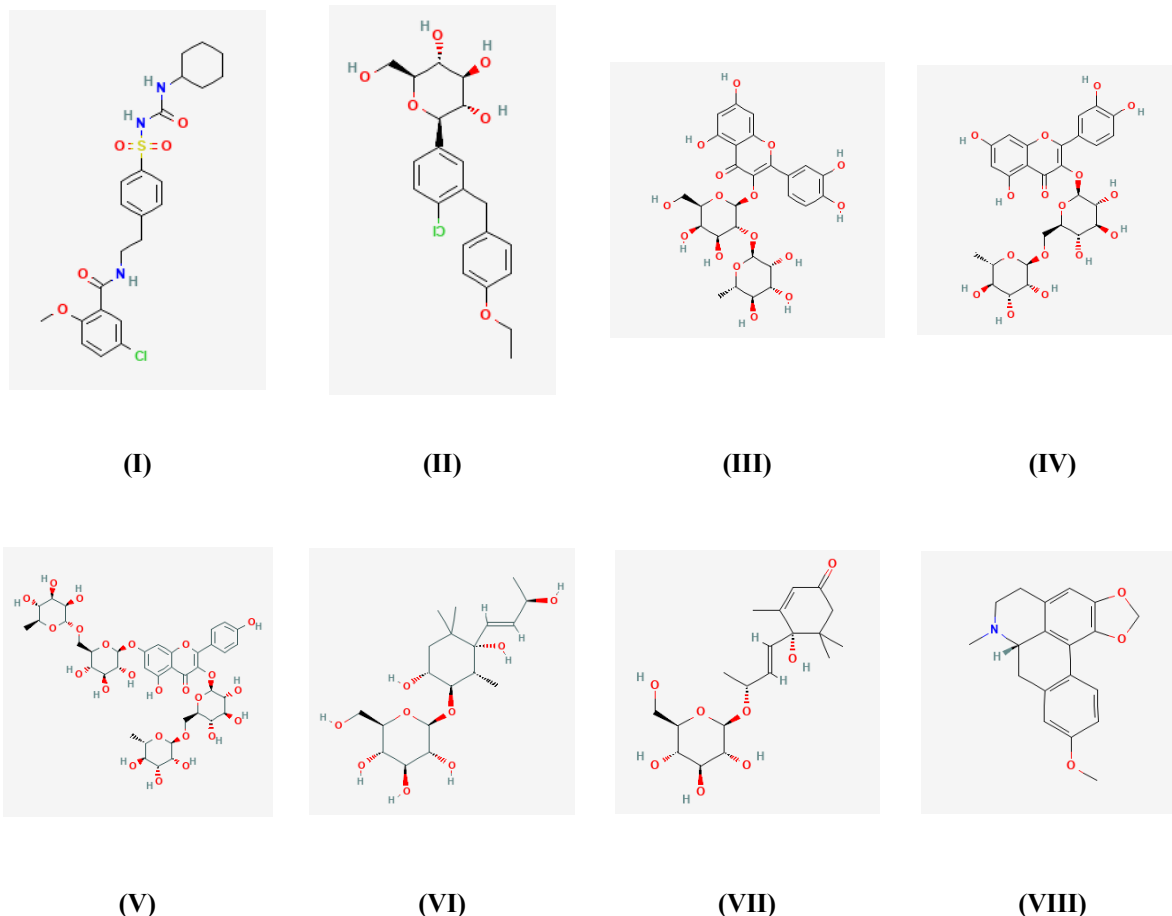
Sifat ekskresi senyawa Roseoside diprediksi memiliki kemampuan ekskresi yang baik, yang berarti senyawa tersebut dapat dengan efisien dikeluarkan dari tubuh melalui proses ekskresi.

Sifat toksisitas hepatic senyawa-senyawa seperti Annoionol A, Annoionol B, Annoionoside, Catechine, Chlorogenic acid, Coreximine, Epicatechine, Gallic acid, Kaempferol 3-O-rutinoside, Kaempferol, Loliolide, Quercetin, Quercetine 3-O-neohesperidoside, Reticulin, Roseoside, Rutin, dan Vomifoliol tidak menunjukkan sifat hepatotoksik yang signifikan. Ini menunjukkan senyawa-senyawa tersebut memiliki tolerabilitas yang baik terhadap hati.

Hasil Analisa Perbandingan Energi Ikatan Bebas (AG), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino pada Bahan Aktif dalam Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn.) Dan Glibenclamide Terhadap SUR1.

Parameter uji penambatan bahan aktif daun sirsak adalah interaksi Energi Ikatan Bebas (ΔG) dalam satuan kcal/mol, Nilai Interaksi Permukaan dalam satuan uM, dan total kemiripan Residu Asam Amino (**Tabel 3**). Penelitian menggunakan *Glibenclamide* sebagai kontrol untuk melihat kemampuan penghambatan terhadap

SUR-1. Hasil *docking* penelitian ini mendapatkan nilai energi bebas dari Glibenclamide terhadap SUR-1 adalah -7,99 kcal/mol, dan besar interaksi permukaan adalah 810,333 Å. Residu asam amino yang terbentuk dengan total 6 residu asam amino yaitu TYR356, ILE93, ILE89, VAL357, ALA90, ASN354.



Gambar 1. Gambar 2D *Glibenclamide*, *Dapagliflozin* dan bahan aktif daun *Annona muricata* Linn. yang terdapat pada Analisa Karakter Fisikokimia: (I). *Glibenclamide*, (II). *Dapagliflozin*, (III). *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, (IV). *Rutin*, (V). *Kaempferol 3-O-rutinoside*, (VI). *Annoinoside*, (VII). *Roseoside*, (VIII). *Isolaureline*.

Tabel 3. Hasil Analisa Energi Ikatan Bebas (ΔG), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Senyawa Zat Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan *Glibenclamide* pada protein target SUR- 1

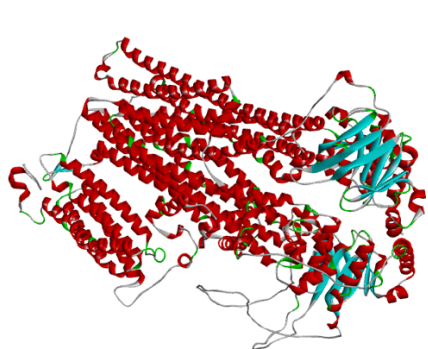
CID	Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah persamaan residu asam amino
3488	<i>Glibenclamide</i>	-7.99	1.38 uM	810.333	Cation-pi: TYR356 Hidrofobik: ILE93, ILE89, VAL357, ALA90	100%

					Lain-lainnya: ASN354	
5748 416	<i>Quercetin 3-O-neohesperid oside</i>	-11.77	0.0023 6 uM	774.574	Polar: TYR356 Hidrofobik: ILE93, ALA90 Lain-lainya: LEU94, VAL360	50%
5280 805	<i>Rutin</i>	-11.04	0.0080 2 uM	847.49	Hidrogen: ASN354 Hidrofobik: TYR356, ILE93, LEU94, VAL360, ALA90 Lain-lainya: VAL86	66%
1021 8024 2	<i>Kaemferol 3-O-rutinoside</i>	-9.45	0.1184 1 uM	748.74	Polar: HIS127 Hidrofobik: TYR356, ILE93, LEU94 Lain-lainya: ALA90, ASN354	66%
1015 6413 6	<i>Annoionoside</i>	-7.79	1.94u M	677.167	Hidrofobik: TYR356, VAL360, ILE93, VAL86, ILE89, ALA90, VAL126 Lain-lainnya: VAL357	83%
9930 064	<i>Roseoside</i>	-7.26	4.74u M	641.168	Polar: ASN354 Kation-pi : TYR356 Hidrofobik: VAL360, VAL357, ILE93, VAL126, ALA90 Lain-lainya: LEU126	83%
9845 5	<i>Stepharine</i>	-6.97	7.81u M	585.866	Hidrogen: ASN354 Hidrofobik: TYR356, ILE93, VAL357, VAL360, ALA90 Lain-lainya: LEU94	83%
1605 03	<i>Xylopine</i>	-6.79	10.61u M	588.578	Hidrogen: ALA90 Hidrofobik: TYR356, ILE93, VAL357, ILE89, VAL360, VAL86, LEU94 Lain-lainya: ASN354	100%
1605 97	<i>Anonaine</i>	-6.77	10.94u M	530.838	Hidrogen: ALA90 Hidrofobik: TYR356, ILE93, LEU94, VAL357 Lain-lainnya : ASN354	83%
5692 9881	<i>Annonamine</i>	-6.65	13.30u M	569.956	Polar: ASN354 Hidrofobik: TYR356, ILE93, VAL357, LEU94, VAL360, ALA90	83%
1572 09	<i>Anomuricine</i>	-6.51	16.97u M	645.278	Hidrogen: ALA90 Kation-pi: TYR356 Hidrofobik : ILE93, LEU94, VAL357, ILE89, VAL86, VAL360 Lain-lain: ASN354	100%
1604 87	<i>Coclaurine</i>	-6.48	17.83u M	615.462	Hidrogen: ASN354 Kation-pi: TYR356	83%

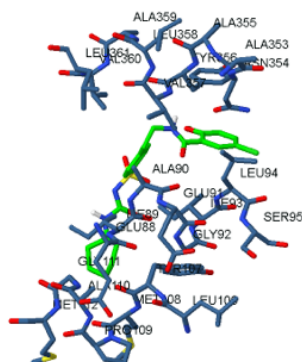
					Hidrofobik: ILE93, LEU94, VAL357, ILE89	
1231	<i>Isolaureline</i>	-6.41	19.92u	607.403	Hidrogen: ASN354	83%
1076			M		Kation-pi : TYR356	
					Hidrofobik: VAL360, VAL357, ALA90, ILE89, VAL86, LEU94	
9691	<i>Atherosperm</i>	-6.40	20.34u	691.262	Hidrogen: LEU94	66%
8	<i>inine</i>		M		Hidrofobik: TYR356, VAL357, VAL360, ALA90, VAL333	
					Lain-lainnya : ASN354	
1794	<i>Chlorogenic</i>	-6.37	21.45u	573.679	Polar: ASN354	100%
427			M		Hidrofobik: ILE93, TYR356, ILE89, ALA90, VAL360, VAL86	
					Lain-lainya: VAL357	
7037	<i>Coreximine</i>	-6.33	22.87u	669.865	Polar: ASN354	66%
179			M		Hidrofobik: TYR356, ALA90, VAL357, VAL360, LEU94	
					Lain-Lainya: ILE93, VAL126	
1023	<i>Reticulin</i>	-6.13	32.20u	634.398	Kation-pi : TYR356	83%
3			M		Hidrofobik: ILE93, VAL357, VAL360, ALA90, LEU94	
					Lain-lainya: ASN354, VAL126	
1822	<i>Epicatechine</i>	-6.12	32.40u	539.171	Polar: ASN354	100%
32			M		Kation-pi: TYR356	
					Hidrofobik: ILE93, ILE89, VAL357, VAL86, ALA90	
					Lain-lainya: LEU94	
1572	<i>Anomurine</i>	-6.02	38.66u	663.784	Hidrogen: ALA90	100%
18			M		Hidrofobik: ILE93, TYR356, LEU94, VAL357, ILE89, VAL86, VAL360	
					Lain-lainnya: ASN354	
9169	<i>Catechine</i>	-5.82	53.87u	535.324	Polar: ASN354	66%
6999			M		Kation-pi: TYR356	
					Hidrofobik: LEU94, VAL357, VAL360	
					Lain-Lainya: ALA90, VAL126, ALA359	
5280	<i>Kaempferol</i>	-5.76	59.77u	546.833	Polar: TYR356, ASN354	100%
863			M		Hidrofobik: ILE93, ILE89, VAL360, ALA90	
					Lain-lainya: VAL357, LEU94, VAL86	

5280 343	<i>Quercetin</i>	-5.71	66.69u M	576.596	Polar: ASN354 Hidrofobik: TYR356 , VAL360, ILE89 , VAL86 Lain-lainya: VAL357 , LEU94	66%
1015 6413 4	<i>Annoinol A</i>	-5.42	106.11 uM	501.234	Polar: ASN354 Cation-pi: TYR356 Hidrofobik: ILE93 , LEU94, VAL357 , VAL360	66%
1003 32	<i>Lolilide</i>	-4.96	231.64 uM	451.803	Hidrofobik: TYR456 , VAL357 , VAL360, ILE93 Lain-lainya: LEU94, ASN354	66%
5280 462	<i>Vomifoliol</i>	-4.91	251.21 uM	515.393	Kation-pi: TYR356 Hidrofobik: VAL360, VAL357 , VAL126 Lain-lainya: ILE93 , LEU94, ALA359	50%
370	<i>Gallic acid</i>	-4.44	553.79 uM	355.598	Polar: ASN354 Kation-pi : TYR356 Hidrofobik: ILE93 Lain-lainya: LEU94, VAL357 , ALA90	83%
1015 6413 5	<i>Annoinol B</i>	-4.33	669.59 uM	516.56	Polar: ASN354 Kation-pi: TYR356 Hidrofobik : VAL360, ILE93 , ALA90	66%

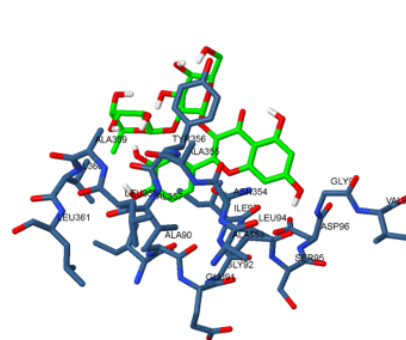
Dari keempat kriteria, bahan aktif quersetin3-0-neohesperidoside, rutin, kaemferol3-0-rutinoside, Annoinoside, dan Roseoside diprediksi mempunyai afinitas tinggi terhadap SUR-1.



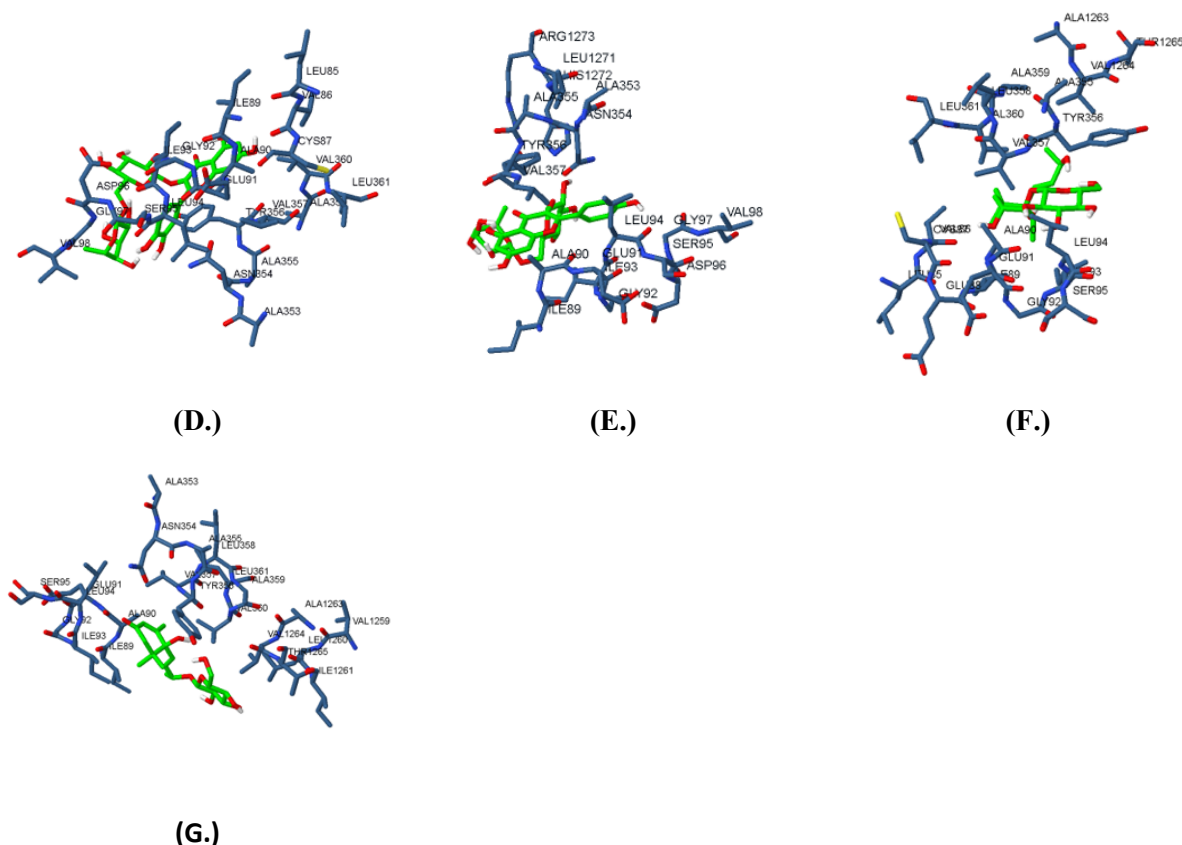
(A.)



(B.)



(C.)



Gambar 2. Protein target, interaksi kontrol dan 5 ligand terbaik dengan SUR1: (A). *Protein Target SUR1*, (B). *Interaksi Glibenclamide dan SUR1* (C). *Interaksi Quercetin 3-0-neophesperidoside dengan SUR-1*, (D). *Interaksi Rutin dengan SUR-1*, (E). *Interaksi Kaempferol 3-0-rutinoside dengan SUR-1*, (F). *Interaksi Annonoside dengan SUR-1*, (G). *Interaksi Roseoside dengan SUR-1*

Hasil Analisa Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (K_i), Besar Interaksi Permukaan, dan Total Kemiripan Residu Asam Amino Bahan Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan dapagliflozin pada *SGLT2*

Parameter uji penambatan bahan aktif daun sirsak adalah interaksi Energi Ikatan Bebas (ΔG); Besar Interaksi Permukaan, dan Total kemiripan Residu Asam Amino terdapat pada **Tabel 4**.

Dapagliflozin digunakan pada penelitian ini sebagai kontrol untuk melihat kemampuan penghambatan terhadap *SGLT2*. Hasil *docking* menunjukkan nilai energi bebas dari dapagliflozin terhadap *SGLT2* adalah -7,07 kcal/mol, dengan besar konstanta inhibisi 6,55 μM , besar interaksi permukaan 843,157 Å, total kemiripan residu asam amino dengan kontrol sebanyak 7 residu asam amino yaitu PHE520, GLY523, PRO518, VAL524, LEU521, ASP261, ARG259.

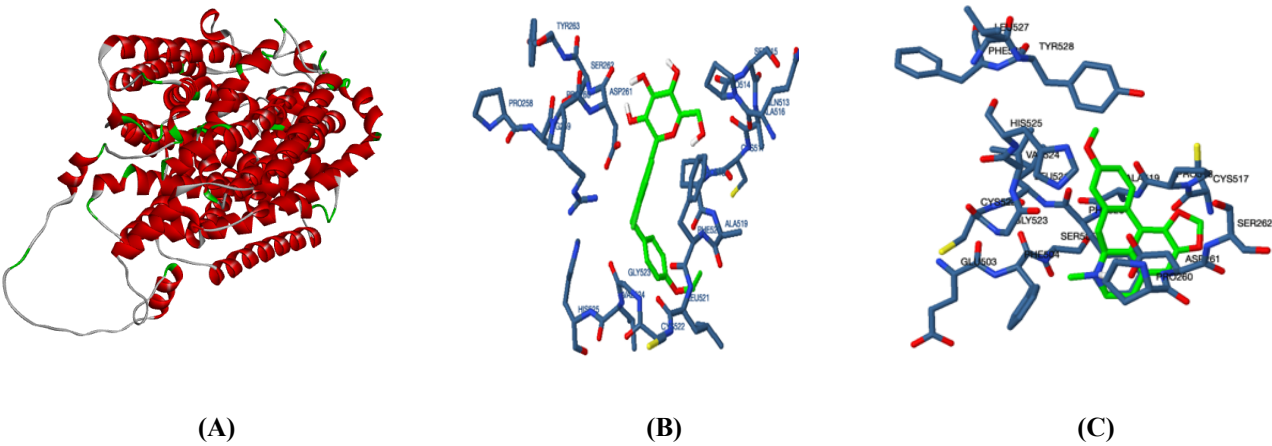
Tabel 4. Hasil Analisa Energi Ikatan Bebas (ΔG), Besar Interaksi Permukaan, dan Total Residu Asam Amino Bahan Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Dapagliflozin pada *SGLT2*

CID	Ligan	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino	Jumlah persamaan residu asam amino
9887712	Dapagliflozin	-7.07	6.55uM	843.157	Halogen : PHE520, GLY523 Hidrofobik : PRO518, VAL524, LEU521 Lain-lainnya: ASP261, ARG259	100%

1231 1076	<i>Isolaureline</i>	-7.15	5.72uM	726.042	Hidrogen: ASP261 Hidrofobik: PHE520, PRO518, VAL524 , PHE504 Lain-lainya: TYR528	57%
5748 416	<i>Quercetin 3-O-neohesperid oside</i>	-10.15	0.03624uM	534.065	Polar: TRP440, TYR455 Kation-pi: PHE152 Hidrofobik: PHE148 Lain-lainya: TYR462, VAL459	0%
5280 805	<i>Rutin</i>	-9.05	0.2339uM	696.208	Hidrofobik: ALA180, ILE184, LEU170, LEU387 Lain-lainya: PHE33, ILE26, ILE29, TRP172, ILE187, ILE179	0%
1021 8024 2	<i>Kaemferol 3-O-rutinoside</i>	-8.33	0.77787uM	462.772	Kation-pi: TRP111 Hidrofobik: LEU108, LEU107, LEU112	0%
1605 97	<i>Anonaine</i>	-7.70	2.26uM	679.951	Hidrogen: VAL36 Polar: TYR188 Hidrofobik: ILE37, LEU41, ALA195 Lain-lainnya : THR200	0%
1605 03	<i>Xylopine</i>	-7.60	2.67uM	771.593	Hidrogen: SER392, ASP201 Polar: THR200 Hidrofobik: TYR188, ALA196, ALA395, ALA195	0%
5280 343	<i>Quercetin</i>	-7.00	7.40uM	754.37	Polar: TYR188, SER396, SER392 Hidrofobik: ALA195, ALA196	0%
1015 6413 6	<i>Annoionoside</i>	-6.96	7.95uM	620.79	Polar: ARG132, ARG553, TYR128 Hidrofobik: PRO478 Lain-lainnya: LYS131, ALA120	0%
9930 064	<i>Roseoside</i>	-6.78	10.78uM	848.726	Polar: THR47, ASN399 Hidrofobik: PHE56, LEU57, ALA58 Lain-lainya: ARG300, ASN48	0%
1604 87	<i>Coclaurine</i>	-6.69	12.54uM	676.479	Hidrogen: ALA196 Polar: ARG300 Hidrofobik: PHE56, LEU197, MET198, ILE297, CYS45 Lain-lainya: THR47	0%
5280 863	<i>Kaempferol</i>	-6.63	13.70uM	739.929	Polar: THR200 Hidrofobik: TYR188, ALA196, ALA195 Lain-lainya: ILE37, LEU41, ASN399	0%
1794 427	<i>Chlorogenic</i>	-6.58	14.96uM	576.837	Hidrofobik: PHE220, MET216, LEU327, PHE326, LEU229, CYS213	0%

					Lain-lainya: TYR233, MET330, THR323, LEU209	
7037 179	<i>Coreximine</i>	-6.29	24.40	706.616	Hidrogen : PHE520	57%
					Polar: TYR528, ARG259	
					Hidrofobik: PHE504, VAL524	
					Lain-Lainya: ASP261	
5692 9881	<i>Annonamine</i>	-6.29	24.62uM	654.609	Polar: ARG336	0%
					Hidrofobik: ALA90, TYR339, PRO340, VAL270, VAL359	
					Lain lain : THR241, THR357, SER362	
1572 09	<i>Anomuricine</i>	-6.26	26.00uM	659.889	Polar: ASP245	0%
					Hidrofobik : LEU266, TYR256, TYR263, ILE251, VAL242, PRO258	
9845 5	<i>Stepharine</i>	-6.21	28.26uM	615.386	Hidrogen: ASP273	0%
					Kation-pi: TYR526	
					Hidrofobik: LEU500, VAL459	
					Lain-lainya: ASP454, TYR462	
9691 8	<i>Atherosperm inine</i>	-6.14	31.75uM	617.647	Hidrogen: CYS213	0%
					Hidrofobik: MET216, PHE220, TYR233, LEU229, PHE230, PHE326, MET330	
1023 3	<i>Reticulin</i>	-5.92	46.01uM	687.993	Hidrogen: GLN448, TYR462	0%
					Hidrofobik: TYR455, TYR526, ALA458, ALA447	
					Lain-lainya: ASP273, ASP454, VAL459	
9169 6999	<i>Catechine</i>	-5.76	59.99uM	621.913	Polar: TYR263, ARG257, ASP245, TRP276, HIS268	0%
					Kation-pi: TYR256	
					Hidrofobik: ILE251, ALA247, VAL242	
					Lain-Lainya: PRO258, SER252, LEU266	
1003 32	<i>Loliolide</i>	-5.49	94.93uM	470.954	Polar: ASP245, HIS268	0%
					Hidrofobik: PRO258, ILE251, TYR256, VAL242	
1572 18	<i>Anomurine</i>	-5.45	100.35uM	592.127	Hidrogen: LEU229, CYS213	0%
					Kation-pi: TYR233, PHE220	
					Hidrofobik: MET216, MET330, LEU327	
1015 6413 4	<i>Annoinol A</i>	-5.39	112.50uM	512.044	Hidrogen : CYS213	0%
					Cation-pi: PHE220, TYR233	
					Hidrofobik: LEU223, MET216, MET330	
					Lain-lainnya : LEU327	

5280 462	<i>Vomifoliol</i>	-5.29	133.16uM	518.427	Polar: ASP245, HIS268 Hidrofobik: PRO258, VAL242, LEU266, TYR256, ILE251 Lain-lainya: ALA247	0%
370	<i>Gallic acid</i>	-5.16	163.78uM	369.629	Polar: ARG412, ARG139, ARG130	0%
1822 32	<i>Epicatechine</i>	-5.14	169.61uM	525.416	Hidrogen : CYS213 Kation-pi: PHE220, PHE230 Hidrofobik: TYR233, LEU229 Lain-lainya: MET216, MET330	0%
1015 6413 5	<i>Annoinol B</i>	-4.28	733.15uM	474.945	Kation-pi: PHE326 Hidrofobik : PHE220, TYR233, MET216, LEU223, MET330 Lain-lainya: CYS213	0%
<i>Isolaureline</i> diprediksi mempunyai afinitas tinggi terhadap SGLT-2 yang dilihat dari berdasarkan empat kriteria afinitas.						



Gambar 3. Protein target, interaksi kontrol dan ligand terbaik dengan SGLT-2: (A). *Protein target SGLT-2*, (B). *Interaksi Dapagliflozin dan SGLT-2*, (C). *Interaksi Isolaureline dengan SGLT-2*,

PEMBAHASAN

Prediksi Karakteristik Fisikokimia dan Farmakokinetik (ADMET) Bahan aktif *Annona muricata* Linn.

Hasil prediksi fisikokimia dengan kriteria Lipinski, dapat dilihat bahwa dari 26 bahan aktif sebagian besar memenuhi aturan Lipinski, kecuali Quercetin 3-O neohesperidoside, Rutin, Kaempferol 3-O-rutinoside. Prediksi keberhasilan atau kegagalan kemiripan suatu obat dilihat dari lima kriteria Lipinski, dengan syarat minimal memenuhi 2 kriteria atau lebih. (Bahan aktif jika memiliki nilai) aktivitas permukaan polar (PSA) $<140 \text{ \AA}$, jumlah penerima ikatan hidrogen (HBA) <10 , jumlah penerima ikatan hidrogen (HBD) <5 , koefisien partisi oktanol-air (Log P) <5 , dan nilai berat molekul (BM) <500 dapat diartikan memiliki kemampuan absorpsi yang tinggi^{8,9}.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa kandungan bahan aktif daun sirsak memiliki potensi untuk diabsorpsi dengan baik di dalam usus. Senyawa-senyawa seperti Annonol A, Annonamine, Anomuricine, Anomurine, Anonaine, Atherosperminine, Catechine, Coclaurine, Coreximine, Epicatechine, Isolaureline, Kaempferol, Loliolide, Quercetin, Reticulin, Stepharine, Vomifoliol, dan Xylopine memiliki kemampuan yang baik dalam diabsorpsi di usus. Proses absorpsi di dalam usus sangat penting dalam farmakokinetik obat, dengan usus besar menjadi tempat akhir dari proses absorpsi. Semakin tinggi persentase absorpsi suatu obat di usus, semakin efektif obat tersebut dapat masuk ke dalam tubuh¹⁰. Menurut Pires *et al.* (2015), suatu obat tidak dapat diabsorpsi oleh usus dengan baik apabila nilai absorpsinya dibawah 30%.

Dalam penelitian ini, terdapat empat bahan aktif dari ekstrak daun sirsak yang telah terbukti dapat menembus Blood-Brain Barrier (BBB), yaitu Annonamine, Atherosperminine, Isolaureline, dan Xylopine. Kemampuan senyawa-senyawa tersebut untuk mencapai otak dan mempengaruhi sistem saraf pusat menunjukkan potensi efek farmakologisnya pada sistem saraf⁸. Permeabilitas BBB merupakan faktor penting dalam memahami efek samping obat, dan dapat dihitung dengan membandingkan konsentrasi senyawa yang dapat menembus BBB dengan konsentrasi di plasma⁸. Bahan aktif dapat melewati BBB jika memiliki nilai $\text{Log BB} > 0,3$, sementara senyawa dengan nilai $\text{Log BB} < -1$ kemungkinan besar tidak dapat terdistribusi melalui BBB⁸. Semakin tinggi nilai Log BB , semakin tinggi konsentrasi yang diperlukan untuk menembus BBB. Sebaliknya, semakin rendah nilai Log BB , semakin rendah pula konsentrasi yang diperlukan¹¹.

Besar ikatan senyawa terhadap protein plasma dievaluasi menggunakan nilai unbound. Nilai *unbound* semakin besar menunjukkan senyawa tersebut dalam kondisi protein plasma tidak terikat dengan baik dan

senyawa dapat bekerja pada reseptor target dengan baik. Bahan aktif yang memiliki nilai unbound tinggi adalah Annonoside, Annonol A, Annonol B, Chlorogenic acid, Gallic acid, Loliolide, dan Roseoside.

Bahan aktif daun sirsak yang tidak menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4 adalah Annonol A, Annonol B, Annonoside, Chlorogenic acid, Epicatechine, Gallic acid, Kaempferol 3-O-rutinoside, Kaempferol, Loliolide, Quercetin, Quercetin 3-O-neohesperidoside, Reticulin, Roseoside, Rutin, Vomifoliol. Pada proses farmakokinetik, setelah obat mengalami proses distribusi, selanjutnya akan dimetabolisme di hati. Hati adalah organ yang berfungsi untuk mengoksidasi senyawa organik asing, termasuk obat. Metabolisme obat di hati dipengaruhi oleh enzim, salah satunya yaitu sitokrom P450. Apabila terdapat inhibisi pada enzim tersebut, maka akan terjadi gangguan metabolisme obat¹². Kemampuan suatu senyawa dalam menghambat sitokrom P450 merupakan hal yang penting untuk dinilai, hal ini dilihat dari isoform sitokrom CYP2D6 dan CYP3A4⁸. Apabila suatu obat menghambat kedua sitokrom tersebut, maka aktivasi interaksi obat dengan sitokrom ini akan menurun, sehingga inaktivasi obat akan terhambat¹³.

Roseoside diketahui merupakan bahan aktif yang diprediksi mempunyai *total clearance* yang tinggi. Setelah dimetabolisme, obat akan diekskresikan oleh tubuh¹⁴. Pada penelitian ini, *total clearance* merupakan parameter yang digunakan untuk mengukur kemampuan ekskresi. *Total clearance* adalah kecepatan ekskresi obat dari tubuh. Semakin tinggi *total clearance* maka obat tidak akan bertahan lama dan semakin cepat dikeluarkan dari tubuh¹⁵.

Pada penelitian ini, bahan aktif ekstrak *Annona muricata* Linn. yang memiliki efek hepatotoksik adalah Annonamine, Anomuricine, Anomurine, Anonaine, Atherosperminine, Coclaurine, Isolaureline, Stepharine dan Xylopine. Toksisitas obat merupakan parameter yang penting untuk diketahui selain farmakokinetik. Pada penelitian ini, ada tidaknya efek hepatotoksik merupakan tolak ukur dari toksisitas obat. Suatu senyawa dikatakan bersifat hepatotoksik apabila menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan merusak mitokondria pada sel hepar^{16,19}.

Berdasarkan hasil uji prediksi ADME dan toksisitas dapat disimpulkan bahwa Annonol A, Annonol B, Gallic Acid, Kaempferol, Loliolide merupakan yang terbaik dari seluruh bahan aktif daun sirsak.

Penambatan Molekul Bahan aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap protein target SUR 1

Penelitian ini menggunakan Glibenclamid sebagai kontrol untuk mengaktifasi SUR-1. Glibenclamid memiliki efek antidiabetes melalui mekanisme berikatan dengan reseptor sulfonilurea (SUR1). Ikatan tersebut menyebabkan penutupan saluran K-ATP yang mendepolarisasi membran dan memungkinkan masuknya Ca^{++} ke dalam sel, sehingga

mengakibatkan eksositosis vesikel yang berisi butiran insulin¹⁷.

Penelitian memperoleh hasil 5 dari 26 bahan aktif yang terkandung dalam daun sirsak memiliki afinitas yang tertinggi terhadap protein target SUR1. Bahan aktif *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Rutin*, *Kaempferol 3-O-rutinoside*, *Annoionoside*, *Roseoside* merupakan senyawa golongan flavonoid dengan afinitas terbaik mendekati kontrol glibenclamide.

Menurut data, 6 senyawa yaitu *Xylopinine*, *Anomuricine*, *Chlorogenic*, *Epicatchine*, *Anomurine*, dan *Kaempferol* terbukti memiliki kemiripan residu asam amino 100% dengan kontrol. Enam senyawa tersebut juga memiliki energi ikatan bebas lebih baik dibanding glibenclamide. Hal ini bermakna 6 senyawa tersebut memiliki target asam amino yang sama dengan kontrol namun energi ikatan bebas yang diperlukan semakin besar. Enam senyawa tersebut memiliki afinitas yang lebih buruk dari kontrol.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Kappel *et al* (2013) yang menyatakan bahwa senyawa *Rutin* memodulasi penyerapan Ca^{2+} di pulau pankreas dengan membuka *L-Type Voltage-Dependent Calcium Channel Antagonists* (L-VDCC), mengubah jalur pensinyalan Ca^{2+} , Phospholipase C (PLC) dan Protein Kinase C (PKC) intraseluler, yang menjadi ciri jalur K-ATP channel-independen¹⁸. Disamping itu, hasil penelitian ini juga diperkuat dengan penelitian Van *et al* (2022) pada mencit diabetes yang menyatakan bahwa senyawa flavonoid menunjukkan efek hipoglikemik yang kuat pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dibandingkan dengan obat glibenklamid, dan metformin. Pada penelitian tersebut juga disebutkan bahwa flavonoid memiliki efek hipoglikemik di banyak target antidiabetes seperti α -amilase, α -glucosidase, Insulin Like Growth Factor 1 Receptor (IGF1R), SUR-1, Glycoprotein (GP), dan Glucagon like peptide (GLP)²².

Penambatan Molekul Bahan aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap protein target SGLT 2

Dapagliflozin digunakan sebagai kontrol obat untuk menghambat SGLT-2 karena obat tersebut memiliki mekanisme sebagai penghambat SGLT2. Dengan menghambat SGLT2, dapagliflozin mengurangi reabsorpsi glukosa yang disaring sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin.

Penelitian memperoleh hasil 1 dari 26 bahan aktif yang terkandung dalam daun sirsak memiliki afinitas yang tertinggi terhadap protein target SGLT2 adalah *Isolaureline*. *Isolaureline* merupakan bahan aktif golongan alkaloid. Alkaloid dilaporkan memiliki beberapa efek sebagai antidiabetes dengan mengatur metabolisme baik dengan menghambat atau menginduksi beberapa molekul termasuk protein kinase pengaktifan AMP (AMPK), transpoter glukosa 4 (GLUT4), *glikogen sintase kinase-3* (GSK3), protein pengikat elemen pengatur sterol 1 (SREBP1),

glucokinase (GK), *glucose6-phosphatase* (G6Pase), *acetyl-CoA carboxylase* (ACC), *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) dan protein ekspresi tirosin fosfatase 1B (PTP1B) dalam stimulasi insulin²⁰. Pada penelitian ini didapatkan efek inhibisi SGLT2 pada bahan aktif daun sirsak. Sejalan dengan penelitian Arai *et al* (2010) menyebutkan bahwa senyawa alkaloid mampu menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap SGLT1 dan/atau SGLT2. Hasil dari pendekatan hubungan struktur-aktivitas (SAR) menunjukkan bahwa keberadaan rantai samping ester pada posisi C-17 mungkin memainkan peran penting dalam aktivitas penghambatan SGLT²¹. Ketika studi SAR lebih lanjut menggunakan delapan turunan dinilai, turunan hidroksil dalam alstiphyllanine D (17) meningkatkan selektivitas untuk SGLT2 lebih dari yang lain, meskipun nilai IC50 absolut sedikit meningkat.

Bila dilihat dari hasil prediksi fisikokimia, farmakokinetik dan farmakodinamik maka bahan aktif yang tidak memenuhi kriteria lipinski adalah *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Rutin*, dan *Kaempferol 3-O-rutinoside*. Sedangkan 23 senyawa lainnya memenuhi kriteria Lipinski dan diprediksi dapat dikembangkan sebagai obat oral antihiperlipidemia. Untuk membuktikan prediksi tersebut, maka penelitian sebaiknya dilanjutkan secara *in vivo*.

(Penelitian ini berkesinambungan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo* dalam mengendalikan kadar glukosa darah. Penelitian *in vitro* sebelumnya menunjukkan bahwa bahan aktif daun sirsak berpotensi sebagai antidiabetes melalui inhibisi enzim alfa glukosidase dan alfa amilase²³ serta berikatan dengan PPAR γ dan *glycogen synthase*²⁴. Secara *in vivo*, herbal ini dapat menghambat menghambat aktivitas DPP4, meningkatkan leptin, menurunkan berat badan, menurunkan aktifitas sekresi insulin, menurunkan aktifitas TNF- α .⁷

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian sifat fisikokimia didapatkan 23 dari 26 bahan aktif daun sirsak berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat oral karena memenuhi aturan 5 lipinski.

Berdasarkan hasil penelitian farmakokinetik didapatkan 18 dari 26 bahan aktif daun sirsak memiliki nilai ADME dan Toksisitas yang baik dan dapat berpotensi dikembangkan menjadi obat oral.

Bahan aktif daun sirsak, terutama *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Rutin*, *Kaempferol 3-O-rutinoside*, *Annoionoside*, dan *Roseoside* berpotensi mengaktifasi SUR-1.

Senyawa aktif daun sirsak *Isolaureline* berpotensi untuk menghambat SGLT-2.

SARAN

Berdasarkan temuan dari penelitian ini, disarankan untuk mengimplementasikan langkah-langkah berikut ini: (a) Melakukan verifikasi kembali melalui metode QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)

guna memperkuat keabsahan temuan. (b) Melakukan penelitian lebih lanjut menggunakan metode molecular docking dengan perangkat lunak MOE (Molecular Operating Environment) untuk menganalisis interaksi antara senyawa aktif dan target biologis dengan lebih mendalam. (c) Menyelenggarakan uji in vivo guna mengkonfirmasi efek senyawa aktif dalam daun sirsak, yakni Quercetin 3-O-neohesperidoside, Rutin, Kaempferol 3-O-rutinoside, Annonoside, Roseoside, dan Isolaureline, dalam menurunkan tingkat glukosa darah secara lebih akurat dan ilmiah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada civitas Universitas Islam Malang yang ikut berpartisipasi membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. *International Diabetes Federation*. 2019. Diunduh dari <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>. Diakses pada 1 september 2021.
2. Soelistijo S A, Lindarto D, Decroli E, Permana H., Sucipto. K. W., *et al.* Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia . 2019. **PB PERKENI**. P. 1–117.
3. Plosker G L. Dapagliflozin: A Review Of Its Use In Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*.2012. 72(17): 2289–2312.
4. Gore M O, and McGuire D K. Resolving Drug Effects From Class Effects Among Drugs For Type 2 Diabetes Mellitus: More Support For Cardiovascular Outcome Assessments. *European Heart Journal*. 2011. 32(15): 1832–1834
5. Amani Z, A and Mustarichie R. Aktivitas Antihiperglikemia Beberapa Tanaman di Indonesia. *Farmaka*. 2018. 116(1): 127–132.
6. Iyos R N, and Austi P D. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*). Terhadap penurunan kadar glukosa darah. *Majority*. 2013. 6(2),144-148.
7. Damayanti D S, Nurdiana Kusuma M C, and Soeadmadji D W. The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating Glp-1r, Inhibiting Dpp4 And Foxo1 Protein Based On In Silico Analysis, *International Journal Of Applied Pharmaceutics*. 2019. 72–79.
8. Pires D E V, Bludell T L, and Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signature. *Journal of Medical Chemistry*.2015. (58).
9. Pollastri M. P. Overview on the Rule of Five. *Current protocols in pharmacology, Chapter 9*. 2010.
10. Dahlgren D, Lennernäs H. Intestinal Permeability and Drug Absorption: Predictive Experimental, Computational and In Vivo Approaches. *Pharmaceutics*. 2019. 11(8), 411.
11. Carpenter T S, Kirshner D A, Lau E. Y, Wong S E, Nilmeier J P, Lightstone F C. A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like compounds using molecular dynamics simulations. *Biophysical journal*. 2014. 107(3)
12. Harjono S. Prediksi farmakokinetik, toksisitas dan aktivitas sitotoksik turunan N-Benzoil-N'(4-fluorofenil)tiourea sebagai calon obat anti kanker melalui pemodelan molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016 14(2), 246-255.
13. Brignac-Huber L M, Reed J R, Eyer M K., Backes W L. Relationship between CYP1A2 localization and lipid microdomain formation as a function of lipid composition. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*,2013. 41(11) : 1896–190.
14. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu, Y, Chen X, Liu K., Yu A M, Zuo Z, Bi H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta pharmaceutica Sinica*. 2019. 9(6), 1113–1144.
15. Li Y, Sun D, Palmisano M, Zhou S. Slow drug delivery decreased total body clearance and altered bioavailability of immediate- and controlled-release oxycodone formulations. *Pharmacology research & perspectives*.2016. 4(1), e00210.
16. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clinics in liver disease*, 2013. 17(4), 507.
17. Doucet D, and Retnakaran A. Targeting Cuticular Components for Pest Management. *Extracellular Composite Matrices in Arthropods*, 2016. 369–407.
18. Kappel V D *et al.* Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013. 65 (8), 1179-1186.
19. Van Lenh, Canh Pham, Em, guyen, Cuong Duong, Ngoc Thi, Tuong Truong, Tuyen. In vitro and in vivo antidiabetic activity, isolation of flavonoids, and in silico molecular docking of stem extract of *Merremia tridentata* (L.). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. 146.
20. Gupta P, Bala M, Gupta S, Dua A, Dabur R, Injeti E, *et al.* Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs—A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res.*;2016113(Pt A):636-74.
21. Arai H, Hirasawa Y, Rahman A, Kusumawati I, Zaini N C, Sato S, Aoyama C, Takeo J, Morita H. Alstiphyllanines E-H, picraline and ajmaline-type alkaloids from *Alstonia macrophylla* inhibiting sodium glucose cotransporter. *Bioorg. Med. Chem*. 2010;18:2152–2158.
22. Kim KA N H K, SM K 2008 . Potent α -glucosidase Inhibitors Purified from the Red Alga *Grateloupia elliptica*. *Phytochemistry*. 2008.

23. Sugiharto MI, Bintara YR, Dayanti DS. Mekanisme Bahan aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Diabetes: Studi *In Silico*. ***Jurnal Bio Komplementer Medicine***. 2021; 8(2) 1-12.
24. Masdianto AF, Hakim R, Damayanti DS. Studi In Silico Potensi Bahan aktif Ekstrak Daun *Annona Muricata* Linn Agen Hipoglikemia Melalui Aktivasi Peroxisome Proliferator Activator Receptor γ (PPAR γ) dan Glikogen Sintase. ***Jurnal Bio Komplementer Medicine***. 2021; 8(1):1-15 .