

Prediksi Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Sebagai Antihyperglikemia Melalui Aktivasi AMP-Activated Protein Kinase Dan Organic Cation Transporter 1 Melalui Studi *In Silico*

Ali Zainal Abidin Al Muhdar,
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan : Daun eceng gondok (*Eichhornia Crassipes*) mengandung beberapa senyawa aktif yang berpotensi sebagai antidiabetes. mekanisme dari senyawa aktif daun *Eichhornia crassipes* sebagai antidiabetes dengan mekanisme aktivasi AMPK dan OCT-1 masih belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi dan mekanisme senyawa aktif daun *Eichhornia crassipes* sebagai antidiabetes dengan mekanisme aktivasi AMPK dan OCT-1 secara *in silico*.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan metode *in silico* menggunakan aplikasi *Autodock Vina* antara senyawa aktif daun *Eichhornia crassipes* terhadap reseptor AMPK dengan kontrol benzimidazole dan reseptor OCT-1 dengan kontrol difenhidramin dalam menentukan afinitas senyawa aktif menggunakan parameter energi ikatan bebas dan residu asam amino.

Hasil : Senyawa aktif eceng gondok yang berupa Gossypetin, orientin, tricin, caffeic, dan luteolin memiliki afinitas cukup baik terhadap AMPK, berdasarkan energi ikatan bebas dan residu asam amino. Selanjutnya, Terdapat lima senyawa aktif, yakni orientin, gossypetin, azaleatin, luteolin, tricin yang berikatan baik terhadap OCT-1 berdasarkan residu asam amino.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) mempunyai potensi sebagai antidiabetes lebih besar terhadap OCT-1 daripada AMPK

Kata Kunci: *Antidiabetes; Eichhornia crassipes; in silico; Reseptor AMPK; Reseptor OCT-1*

*Koresponden

Dini Sri Damayanti

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Alamat: Jl MT Haryono 193 Kota Malang, Jawa Timur Indonesia, 65145

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

Prediction of the Active Compounds of Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*) as Antihyperglycemic Through Activation of AMP-Activated Protein Kinase and Organic Cation Transporter 1 Through *In Silico* Studies

Ali zainal , Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine University of Islam Malang

Abstract

Introduction: Water hyacinth (*Eichhornia crassipes*) leaves contain several active compounds that have the potential to be anti-diabetic. the mechanism of the active compounds in *Eichhornia crassipes* leaves as antidiabetics with AMPK and OCT-1 activation mechanisms is still unknown. This study aims to predict the potency and mechanism of the active compounds in *Eichhornia crassipes* leaves as anti-diabetics by *in silico* AMPK and OCT-1 activation mechanisms.

Metode: This research was conducted using *in silico* methods with the *Autodock Vina* application to analyze the interaction between the active compounds from *Eichhornia crassipes* leaves and the AMPK receptor with benzimidazole as the control, as well as the OCT-1 receptor with diphenhydramine as the control. The study aimed to determine the binding affinity of the active compounds using parameters such as free binding energy and amino acid residues

Result: The active compounds from water hyacinth, namely Gossypetin, orientin, tricin, caffeic acid, and luteolin, exhibited favorable affinities towards AMPK, as indicated by their free binding energies and amino acid residue interactions. Furthermore, five active compounds,

namely orientin, gossypetin, azaleatin, luteolin, and tricin, displayed strong binding to OCT-1 based on amino acid residue interactions.

Conclusion: The active compound of water hyacinth leaves (*Eichhornia crassipes*) has greater anti-diabetic potential against OCT-1 than AMPK

Keywords: Antidiabetes; *Eichhornia crassipes*; *in silico*; Reseptor AMPK; Reseptor OCT-1

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah (hiperglikemia) akibat menurunnya produksi insulin atau menurunnya kinerja dari hormon insulin (Rahmasari & Wahyuni, 2019). Berdasarkan data dari Federasi Diabetes International (FDI) terdapat 9,3% penduduk dunia dengan usia 20-79 tahun yang menderita diabetes. Indonesia termasuk 10 negara dengan penderita diabetes terbesar di dunia yaitu 11,3% penderita diabetes (Harreiter et al., 2019). Diperkirakan pada tahun 2024 dengan perkiraan prevalensi sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien diabetes pada penduduk yang berusia diatas 20 tahun.¹

Terjadinya diabetes ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan kerusakan reseptor insulin di jaringan. Dengan demikian sel tidak dapat menyerap glukosa, sehingga glukosa terakumulasi di sirkulasi darah. Selain itu, salah satu mekanisme terjadinya peningkatan kadar glukosa darah adalah menurunnya ekspresi *Organic Cation Transporter 1* (OCT-1) dan *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK). Dampak dari penurunan OCT-1 & AMPK akan terjadi penurunan ekspresi GLUT4 di jaringan, sehingga uptake glukosa di jaringan menurun mengakibatkan hiperglikemia.²

Salah satu terapi farmakologis pada pasien diabetes mellitus adalah dengan menggunakan Biguanide. Salah satu contoh obat golongan biguanide adalah metformin. Mekanisme kerja metformin adalah dengan

menaikkan ekspresi AMPK dan OCT-1 sehingga akan menimbulkan efek penurunan glukoneogenesis. Namun demikian metformin juga memiliki efek samping diare dan dispepsia. Salah satu solusi adalah mengembangkan tanaman obat herbal antidiabetes untuk mengurangi efek samping jika dikonsumsi dalam jangka panjang, salah satunya tanaman enceng gondok.²

Penelitian sebelumnya yang menguji efektivitas pengobatan herbal, di masyarakat didapatkan bahwa mayoritas responden memilih menggunakan pengobatan herbal karena efek samping yang relatif kecil (35,6%) dan mayoritas responden merasakan efek terapeutik (97,2). %). dan lainnya tidak memiliki efek samping (99,6%).³

Menurut penelitian uji fitokimia yang sudah pernah dilakukan, didapatkan daun enceng gondok memiliki beberapa senyawa aktif antara lain senyawa flavonoid berupa luteolin, apigenin, tricin, chrysoeriol, kaempferol, azaleatin, gossypetin, orientin.⁴ Guo et al 2020 dan Nuryanti 2014 dalam penelitiannya juga menyebutkan khasiat enceng gondok sebagai antidiabetes dan antihipertensi.⁵ Pada penelitian sebelumnya didapatkan data bahwa ekstrak daun enceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi hiperglikemia.⁶

Penelitian ini menggunakan metode *in silico*, dengan tujuan untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa aktif enceng gondok terhadap protein target OCT-1 dan AMPK, sebagai obat herbal antihiperglikemia. Penelitian ini memiliki

keunggulan mudah dan cepat dalam mendeteksi secara molekuler interaksi senyawa aktif dan protein target. Namun, memiliki kekurangan yakni perlu adanya studi lebih lanjut mengenai efektivitas dari senyawa aktif secara klinis.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi komputer (*in silico*) untuk melakukan pemodelan. Dalam penelitian ini, kami menjalankan simulasi penambatan senyawa aktif dari enceng gondok ke dalam protein target seperti AMP-Activated Protein Kinase dan Organic Cation Transporter 1 menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, yaitu di Laboratorium Komputer yang terletak di lantai 5 gedung tersebut

Alat dan Bahan

Alat yang diperlukan seperti laptop dengan spesifikasi processor Intel Core i5-1035G1, RAM 16GB, sistem operasi Windows 11 Ultimate 64-bit, sambungan internet yang cukup untuk melakukan penelitian, dan software yang bisa diakses melalui web yaitu AutoDockVina (<https://vina.scripps.edu>).

Sedangkan bahan yang digunakan adalah struktur 3D protein Organic Cation Transporter 1 dan AMP-Activated Protein Kinase yang diunduh dari website *Protein Data Bank* (<http://rcsb.org>). Senyawa zat aktif eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) diunduh melalui website pubchem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Persiapan Protein

Mengunduh struktur 3D dari protein OCT-1 dan AMPK. Kode OCT-1 pada *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>) adalah 8ET7 dari organisme *homo sapien* dan kode AMP-Activated Protein Kinase pada PDB (<https://www.rcsb.org>) adalah 4CFE dari organisme *homo sapien*. Protein yang sudah diunduh dengan format pdb. kemudian file tersebut di visualisasikan

dengan menggunakan biovia (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/>). Air dan ligan yang terikat pada protein dikeluarkan untuk menghindari gangguan dalam proses docking. Setelah itu, hydrogen polar ditambahkan ke dalam struktur protein menggunakan Autodock Vina dan hasilnya disimpan dalam format pdbqt.

Penentuan Ligan dan Persiapan Ligan

Senyawa aktif dan variable kontrol diunduh melalui website Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dengan format sdf, lalu di ubah menjadi format pdb dengan biovia (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/>) dan diubah menjadi format pdbqt dengan bantuan Autodock Vina.

Validasi Metode Docking

Validasi adalah parameter yang digunakan untuk mengukur ketepatan suatu penelitian. Validasi docking dilakukan dengan menambatkan protein target dengan variable kontrol, kemudian dilihat nilai dari *Root Mean Square Deviation*, jika kurang dari 2 Å maka dikatakan valid sebagai kontrol (Ramírez, 2018). Hasil docking proses protein target AMPK dengan kontrol benzimidazol didapatkan ΔG -8,7 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å. Pada proses docking protein target OCT-1 dengan obat kontrol difenhidramin didapatkan ΔG -7,3 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å. Hasil RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å sehingga menjadikan benzimidazole dan difenhidramin dapat digunakan (valid) menjadi obat kontrol.

Docking Ligan Senyawa Pembanding dan Senyawa Uji

Setelah memastikan bahwa metode docking telah terbukti valid, langkah selanjutnya adalah menjalankan proses docking menggunakan senyawa metabolit sekunder dari tanaman pada reseptor obat yang memiliki efek antihiperqlikemia. serta melakukan docking senyawa pembanding dengan reseptor obat yang sama visualisasi 2D interaksi molekul senyawa aktif dari

eceng gondok terhadap protein target digunakan Biovia discovery studio.

ANALISIS HASIL PENELITIAN

Afinitas Senyawa Aktif Eceng Gondok terhadap Reseptor AMPK

Hasil docking antar senyawa aktif daun eceng gondok dengan protein AMPK dapat dilihat dari tabel di bawah ini.

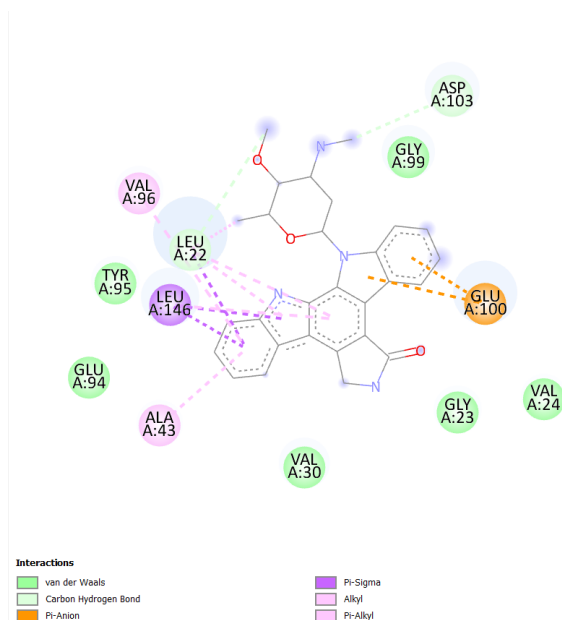
Tabel 1. Hasil Docking Daun Eceng Gondok dan Terhadap Reseptor AMPK

Senyawa aktif	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan
Native Ligand	-8.7	Van der waals :tyr95,glu94,val30,gly23,val24,gly99 Carbon hydrogen :leu22,asp103	100%
Metformin	-4.2	Conventional hydrogen : arg331,pro278,asp284 Van der waals :asn335,ile328,asp289,tyr283,glu279	0%
orientin	-9.0	Conventional hydrogen : glu100, glu143, asn144, val96 Carbon hydrogen : gly99 Van der waals : gly23, val24, gly25, thr26, lys45, met93, ile77, tyr95, ser97	50%
Gossypetin	-8.8	Conventional hydrogen : leu22 Van der waals : phe158, ile77, glu94, tyr95, val96, gly99, gly23, gly25, phe27	62,5%

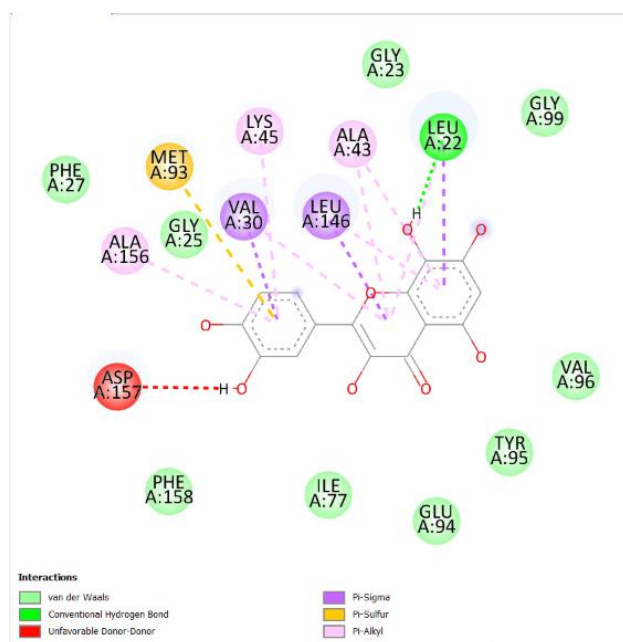
Luteolin	- 8.8	Conventional hydrogen : lys45 Van der waals : phe27, asp157, gly25, gly99, tyr95, val96, glu94, ile77, phe158	37,5%
Apigenin	- 8.7	Van der waals : gly25, asp157, ala156, phe158, tyr95, val96, ile77, glu94	25%
chrysoeriol	- 8.7	Conventional hydrogen : lys45 Van der waals : gly99, val96, tyr95, glu94, ile77, gly25, thr26, phe27, asp157, phe158, leu68	37,5%
Kaempferol	- 8.6	Van der waals : val96, tyr95, glu94, ile77, ala156, phe158, asp157, gly25	25%
chlorogenic	- 8.4	Conventional hydrogen : arg369 Van der waals : pro365, glu368, his366, pro371 Carbon hydrogen : pro367	0%
tricin	- 8.2	Conventional hydrogen : asp157 Carbon hydrogen : glu94 Van der waals : gly23, val24, thr26, gly25, phe158, met93, gly99, glu100	50%
Stigmasterol	- 7.9	Van der waals : Leu466, arg171, tyr465	0%
gentisic	- 7.3	Conventional hydrogen : arg53 Carbon hydrogen: arg49, thr87, pro86	0%
lignin	- 7.1	Conventional hydrogen : ile288, tyr283 Van der waals : leu70, asp290, arg132, arg331, val287, arg72	0%
Azaleatin	- 6.7	Conventional hydrogen : his133, arg132, tyr283 Carbon hydrogen : leu70 Van der waals : arg72, val287, ile288, arg331, asn335, asp 289, asp290	0%
pipradrol	- 6.4	Van der waals : phe469, gly405	0%
Caffeic	- 6.0	Coventional hydrogen : GLU94, VAL96 Van der waals : GLY23, VAL24, GLY25, ASN144, ASP157, ALA156, TYR95, ILE77, MET93	50%
Ferulic	- 5.9	Conventional hydrogen : arg152, his151, val130 Van der waals : arg118, gly84, leu129, pro128, pro154, thr87, thr89 Carbon hydrogen : met85	0%
Squalene	- 5.8	Van der waals : leu363, met370	0%
phytol	- 5.5	Conventional hydrogen : asp157 Van der waals : glu100, gly23, thr26, gly25, asn144, glu94, val96	25%
Pyrogallol	- 5.4	Van der waals : glu368, pro367	0%
Methyl salicylate	- 5.3	Conventional hydrogen : asn335 Van der waals : glu279, tyr283, asp289, arg332	0%
resorcinol	- 4.5	Conventional hydrogen : asp284 Van der waals : pro278, glu279, arg332, asn335, asp289, ile328	0%

Keterangan: Data yang diperoleh dari penambatan molekul terhadap senyawa aktif terhadap AMPK α menunjukkan bahwa penelitian ini melibatkan penggunaan obat pembanding. Oleh karena itu, residu asam amino yang ada pada senyawa aktif (yang ditekankan dengan teks bold) dianggap memiliki sifat yang serupa dengan residu asam amino pada Native Ligand pada protein target

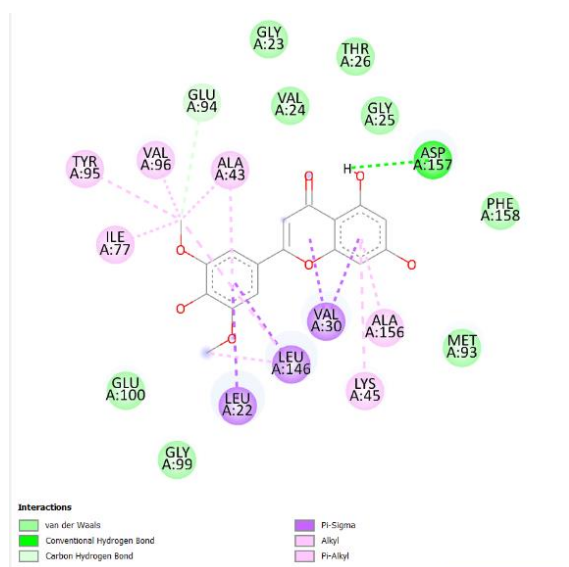
Hasil docking benzimidazol terhadap protein target didapatkan hasil ΔG -8,7 kkal/mol dengan total residu asam amino berjumlah 8. ΔG metformin terhadap protein AMPK sebesar -4,2 dan tidak berikatan dengan residu yang sama dibandingkan control. Residu asam amino dan energi ikatan bebas orientin, gossypetin, luteolin, triclin, dan caffeic lebih kecil dibandingkan metformin. Ligan terhadap benzimidazol, Lima senyawa aktif tersebut mengalami pengikatan dengan residu asam amino yang identik dengan kontrol. sebesar orientin 50%, gossypetin 62,5%, luteolin 37,5%, caffeic 50%, dan triclin 50%. Visualisasi interaksi molekul senyawa aktif dengan protein AMPK dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



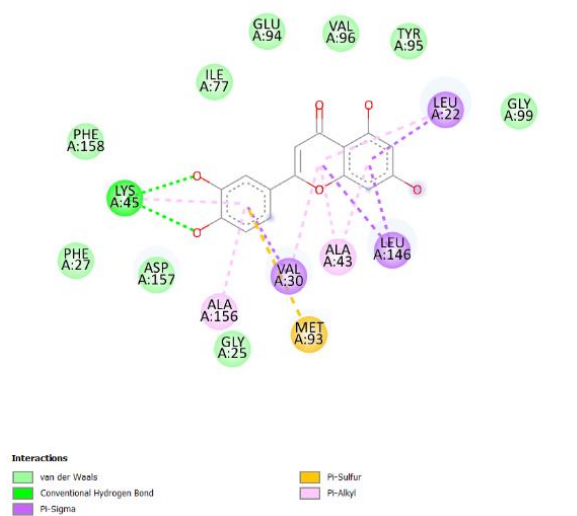
Gambar 1. Interaksi Native Ligand dengan



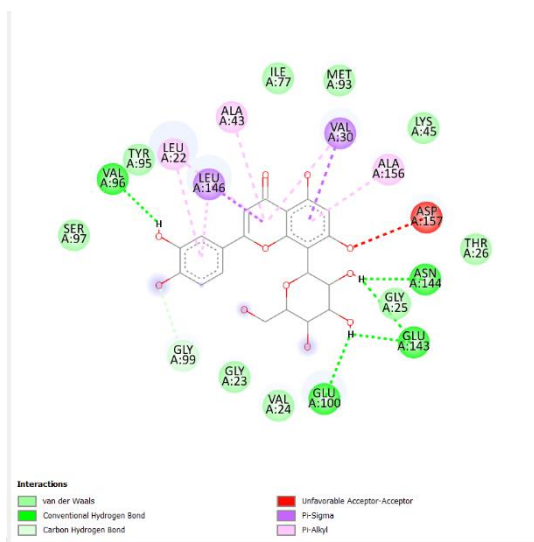
Gambar 2. Interaksi Gossypetin dengan AMPK



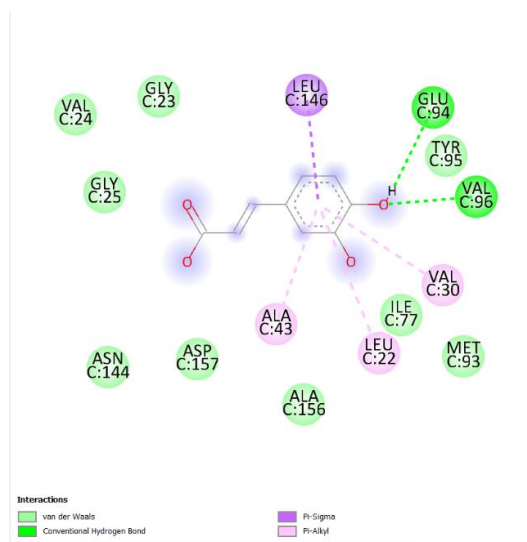
Gambar 3. Interaksi Tricin dengan AMPK



Gambar 4. Interaksi Luteolin dengan AMPK



Gambar 5. Interaksi Orientin dengan AMPK



Gambar 6. Interaksi Caffeic dengan AMPK

Hasil afinitas senyawa aktif daun eceng gondok terhadap protein OCT-1

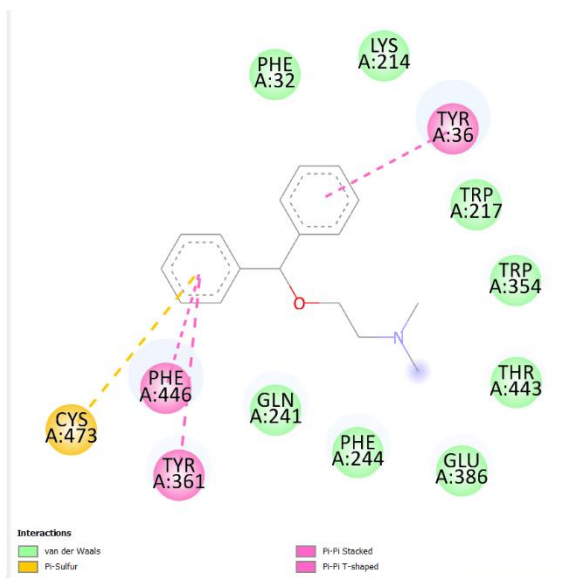
Tabel 2. Hasil Docking Senyawa Aktif Daun Eceng Gondok Terhadap Reseptor OCT-1

Nama senyawa	Energi bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan
Native ligand	-7.3	Van der waals: gln241,phe244,glu386,thr443,trp354,trp217,lys214,ph e32	100%
Metformin	-4.6	Conventional hydrogen :tyr36,asp474 Van der waals:ile35,gly38,val37,phe159,val155,asn156,gln362 ,gly477	0%
Lignin	-9.6	Conventional hydrogen : tyr361 Carbon hydrogen : ala383 Van der waals : trp354 , ile442, thr443 , ser382, phe379, gln362, val37, tyr36, gln241	37,5%
Orientin	-9.1	Conventional hydrogen : gln362 Van der waals : gly447, trp,354, trp217 , gln447, gln241 , ile442, thr443 , glu386 , ala383, arg439, ser382, tyr361, phe244 , leu248	62,5%
Azaleatin	-8.9	Conventional hydrogen : cys473, tyr36, ser382, arg439, glu386 , gln241 Van der waals : trp217 , gln447, thr245, tyr361, thr443 , phe244 , ala383, leu248	62,5%
Chrysoeri ol	-8.9	Conventional hydrogen : gln241 , cys473, arg439, ser382 Van der waals : ala383, tyr36, trp354 , cys450, gln447, thr443 , glu386	50%

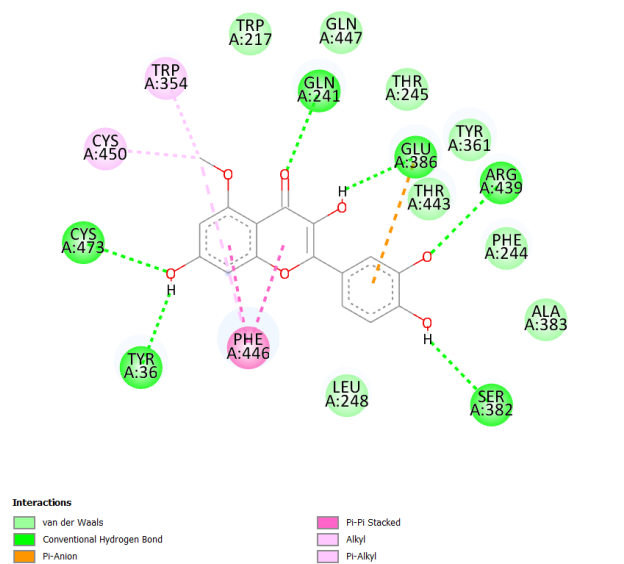
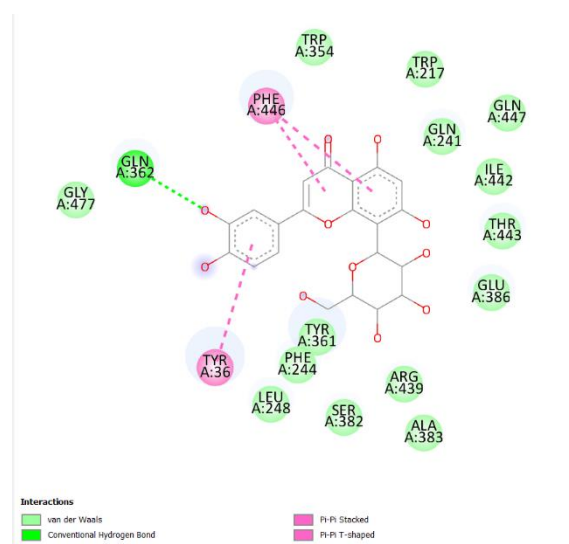
Luteolin	-8.9	Conventional hydrogen : gln241 Van der waals : ala383, ser382, glu386 , thr443 , gln447 , trp217 , trp354 , cys450, tyr36, tyr361	62,5%
Gossypetin	-8.7	Conventional hydrogen : ser482, arg439, thr443 , glu386 , gln241 Van der waals : ala383, leu248, tyr36, trp354 , trp217 , cys450, gln447 , thr245, phe244 , tyr361	75%
Apigenin	-8.5	Conventional hydrogen : cys473, gln241 , tyr36, ser282 Van der waals : thr443 , glu386 , ala383, arg439, tyr361, gln447 , cys450, trp354	50%
Tricin	-8.5	Conventional hydrogen : gln241 Carbon hydrogen : thr443 Van der waals : arg439, ser382, ala383, glu386 , tyr36, cys473, trp473, trp354 , cys450, gln447 , phe244 , phe379	62,5%
Kaempferol	-8.4	Conventional hydrogen : ser382, glu386 , gln241 Van der waals : trp354 , cys450, gln447 , thr443 , tyr361, ala383, leu248, phe244 , tyr36	62,5%
Stigmastrol	-7.7	Van der waals : val216, tyr376, gly253	0%
Pipradrol	-7.4	Carbon hydrogen : gln362 Van der waals : asp474, asn156, val37, gly38, gln152	0%
Chlorogenic	-6.8	Conventional hydrogen : gln152 , asp149, asn156 Van der waals : tyr36, asp474, phe159 , gln362 , gly477, pro481 Carbon hydrogen : ile478 , ser153	0%
Gentisic	-6.8	Conventional hydrogen : asn156 , gln362 , tyr36 Carbon hydrogen: asp474 Van der waals: gly38, val155, phe159 , ile478 , gly477, ser358, phe446 , cys473	0%
Phytol	-6.4	Van der waals : ile365 , phe379 , ser382, trp354 , pys214, phe32 , gln241	37,5%
Squalene	-6.3	Van der waals: ser252, gly253, asn374	0%
Methyl Salicylate	-5.9	Conventional hydrogen : cys50, arg49 Carbon hydrogen : ser52 Van der waals : val126, arg51, thr73, trp95, tyr91, pro75, arg89	0%
Caffeic	-5.4	Conventional hydrogen : arg439, glu386 Van der waals : thr443 , tyr36, cys473 Donor hydrogen : tyr361	25%
Ferulic	-5.3	Conventional hydrogen : ser252 Carbon hydrogen: gly253 Van der waals: tyr381, leu377, tyr376, tyr256	0%
Pyrogallol	-5.0	Van der waals : leu430, asn431 , his428, ser424, gln425 , met420	0%
resorcinol	-4.9	Conventional hydrogen : tyr91, cys50 Van der waals : arg49, pro75, arg89, glu92 , trp95, thr73, ser52, val55	0%

Keterangan: Data yang diperoleh dari penambatan molekul terhadap senyawa aktif terhadap OCT-1 menunjukkan bahwa penelitian ini melibatkan penggunaan obat pembanding. Oleh karena itu, residu asam amino yang ada pada senyawa aktif (yang ditekankan dengan teks bold) dianggap memiliki sifat yang serupa dengan residu asam amino pada Native Ligand pada protein target

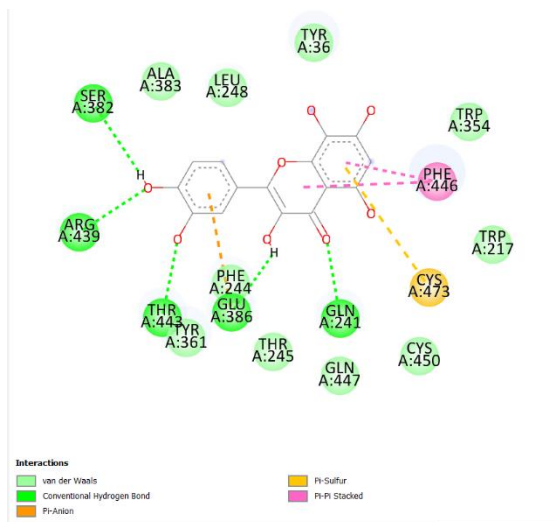
Hasil docking difenhidramin terhadap protein target didapatkan hasil ΔG -7,3 kkal/mol dengan total residu asam amino berjumlah 8. ΔG metformin terhadap protein OCT-1 sebesar -4,6 dan tidak berikatan dengan residu yang sama dibandingkan control. Energi ikatan bebas dan residu asam amino orientin, gossypetin, luteolin, tricin, dan azaleatin lebih kecil dibandingkan metformin. Sedangkan terhadap difenhidramin, 5 senyawa aktif tersebut berikatan dengan residu asam amino yang sama dengan kontrol sebesar orientin 62,5%, gossypetin 75%, luteolin 62,5%, azaleatin 62,5%, dan tricin 62,5%. Visualisasi interaksi molekul senyawa aktif dengan protein OCT-1 dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



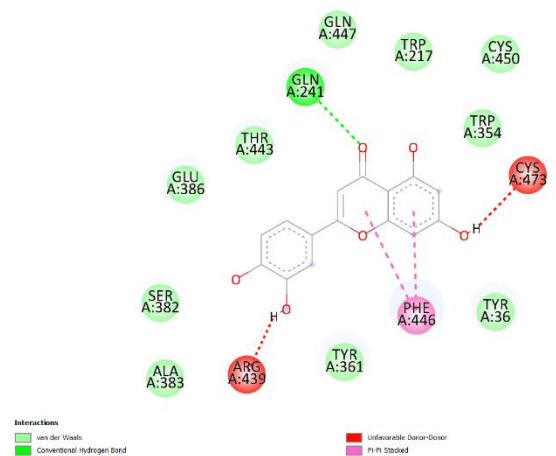
Gambar 7. Interaksi Native Ligand dengan OCT-1



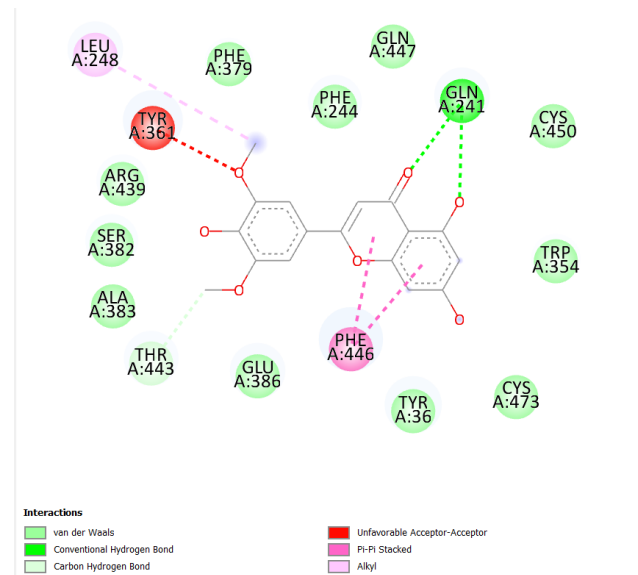
Gambar 9. Interaksi Azaleatin dengan OCT-1



Gambar 10. Interaksi Gossypetin dengan OCT-1



Gambar 11. Interaksi Luteolin dengan OCT-1



Gambar 12. Interaksi Tricin dengan OCT-1

PEMBAHASAN

Variabel Kontrol terhadap Aktivasi AMPK dengan OCT-1

Benzimidazol adalah perpaduan sistem cincin benzena dan imidazol pada 4 dan 5 posisi cincin imidazol. Benzimidazol memiliki sifat baik asam maupun basa. Gugus NH bersifat sangat asam.⁷ Sementara itu, Difenhidramin digunakan sebagai antihistamin yang bertujuan untuk mengurangi serta menghambat dampak histamin dalam sistem tubuh.⁸ Jadi mekanisme, ada beberapa residu hidrofobik yang menstabilisasi molekul DPH yaitu ada TRP217, PHE244, TRP354, dan PHE446. Keempat residu ini membuat dinding berlawanan dari kantong pengikatnya dengan 2 residu asam yang ada di dalam kantong yaitu GLU386 dan ASP474 kemudian nantinya dimetyletanamine yang bermuatan positif akan berinteraksi secara eksklusif dengan GLU386, sedangkan ASP474 akan berinteraksi dengan LYS214, kemudian residu TYR36 dan TYR361 akan berinteraksi dengan kantong dan akan duduk sejajar di permukaan 4 residu hidrofobik. Selain itu, OCT-1 menarik PHE244 dan GLU236 (heliks B) untuk mengikat difenhidramin. Selanjutnya, Mekanisme ampk terjadi kompetisi antara Benzimidazol dan A-769662 untuk menduduki binding site yang berada

diantara CBM dan kinase dengan residu hidrofobik berjumlah 8 ; Ile-46 di Kinase, Phe-90 di Kinase, Leu18 di Kinase, VAL11 di Kinase, Val-81 di CBM, Val-113 di CBM, Ile-115 di CBM, dan Thr-106 di CBM.

Dari hasil penambatan molekul antara Metformin dengan AMPK, didapatkan energi ikatan bebas yang lebih besar dengan nilai ΔG -4,2, sedangkan Dari hasil penambatan molekul antara Metformin dengan OCT-1, didapatkan energi ikatan bebas yang lebih besar dengan nilai ΔG -4,6. Metformin adalah jenis obat antihiperglikemik yang termasuk dalam kelompok biguanid dan biasa digunakan dalam pengobatan Diabetes Melitus tipe 2. Cara kerja obat ini adalah dengan mengurangi kadar glukosa dalam darah tanpa menyebabkan penurunan gula darah yang berlebihan (hipoglikemia). Mekanisme utama tindakan metformin adalah mengurangi produksi glukosa oleh hati, yang mengakibatkan penurunan gluconeogenesis.⁹

Pada tingkat molekuler, metformin menghambat proses pernapasan mitokondria di hati, yang mengakibatkan aktivasi AMPK dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan memengaruhi metabolisme lemak. Selain itu, metformin juga mengurangi konsentrasi AMP, sehingga mengurangi ekspresi enzim glukoneogenik di hati. Meskipun OCT1 memiliki peran dalam penyerapan metformin oleh hati, hubungannya dengan efek terapeutik obat ini, khususnya melalui aktivasi protein kinase teraktivasi AMP (AMPK), masih belum sepenuhnya dipahami. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa OCT1 pada manusia memiliki banyak variasi genetik yang berbeda.¹⁰

Kation organik transporter 1 (OCT1) berperan sebagai kanal transporter yang diaktifasi oleh metformin di hati. Studi terbaru telah menunjukkan bahwa OCT1 manusia sangat polimorfik. Pada penelitian sebelumnya pada tikus, penghapusan OCT1 mengakibatkan penurunan efek metformin pada fosforilasi AMPK dan glukoneogenesis¹¹. Pada tikus yang kekurangan OCT1, efek metformin yang

menurunkan glukosa benar-benar hilang. Dalam studi klinis, efek dari metformin dalam tes toleransi glukosa, didapatkan hasil efektifitas metformin berkurang signifikan pada individu yang membawa polimorfisme dibandingkan dari OCT1. Data tersebut menunjukkan bahwa OCT1 penting untuk tindakan terapi metformin dan bahwa variasi genetik pada OCT1 dapat berkontribusi pada variasi respons terhadap obat¹⁰. Azaleatin merupakan senyawa aktif dari golongan flavonoid. Aktivitas antidiabetes flavonoid mendukung pengaturan metabolisme karbohidrat, persinyalan insulin, sekresi insulin, intake glukosa.

Afinitas Senyawa Aktif Daun Eceng Gondok pada Reseptor AMPK dan OCT-1

Hasil Penambatan orientin, gossypetin, luteolin, tricin, dan caffeic dengan AMPK lebih bagus daripada metformin karena energi ikatan bebas kelima asam amino tersebut berada di rentang nilai ΔG -6,0 kkal sampai ΔG -9,0 kkal sedangkan energi ikatan bebas metformin hanya ΔG 4,2 kkal, disamping itu residu asam amino kelima tersebut berada di rentang 37,5% sampai 62,5%.

Hasil Penambatan orientin, gossypetin, luteolin, tricin, dan azaleatin dengan OCT-1 lebih bagus daripada metformin karena energi ikatan bebas kelima asam amino tersebut berada di rentang nilai ΔG -8,5kkal sampai ΔG -9,1kkal sedangkan energi ikatan bebas metformin hanya ΔG 4,2 kkal, selain itu residu asam amino kelima tersebut berada di rentang 62,5% sampai 75% afinitas ikatan.

Penilaian afinitas Ikatan antara senyawa aktif dan protein target bergantung pada energi ikatan yang terlepas dan residu asam amino yang terlibat. Energi ikatan yang dilepaskan adalah energi yang terjadi saat senyawa berikatan dengan protein target. Semakin nilai energi ikatan ini negatif, semakin kuat interaksi antar atom dalam senyawa tersebut dengan protein, yang menghasilkan stabilitas dalam kompleks ligan-protein. Nilai energi ikatan

yang rendah menunjukkan bahwa kompleks tersebut stabil.¹² Sedangkan residu asam amino adalah komponen protein yang digunakan untuk berikatan dengan senyawa uji. Kesamaan dalam residu asam amino antara senyawa uji dan kontrol menunjukkan potensi untuk berikatan dengan sisi aktif protein, dan ini mengindikasikan adanya interaksi antara senyawa dan protein yang dapat menghasilkan aktivitas penghambatan.¹³

Orientin dari golongan Flavonoid menunjukkan penurunan glukosa pada pasien diabetes, mekanisme kerjanya dianggap berasal dari alfa glucosidase inhibitor dan GLUT-2. Gossypetin dari golongan Flavonoid menunjukkan potensi dalam antioksidan dan antidiabetes. Senyawa ini sangat larut dalam kloroform dan benzena, dan juga cukup larut dalam etanol dan eter, tetapi tidak larut dalam air.¹⁴ Selanjutnya Luteolin dari golongan Flavonoid, akan meningkatkan sekresi insulin dalam asam urat dengan mengurangi transplantasi lemak mikro-autolog.¹⁵ Tricin dari golongan flavonoid menunjukkan potensi untuk dikembangkan sebagai antidiabetes untuk mengaktifkan AMPK dengan memodulasi metabolisme lipid dan glukosa.¹⁶ *Caffeic acid* adalah ester dari asam *caffeic*, yang merupakan turunan asam fenolik. Struktur *caffeic acid* memiliki kemiripan dengan flavonoid dan merupakan salah satu unsur komponen dari senyawa aktif yang terdapat dalam tanaman dalam hal ini kemungkinan memiliki aktifitas sebagai anti diabetes ditunjang dengan penelitian dari yang menunjukkan bahwa asam *caffeic* menunjukkan potensi yang signifikan sebagai agen antidiabetes dengan menekan perkembangan keadaan diabetes tipe 2 melalui peningkatan sekresi insulin dan peningkatan uptake glukosa.¹⁷

Berdasarkan hasil penambatan tersebut dapat diprediksi senyawa aktif Gossypetin, orientin, tricin, *caffeic*, dan luteolin mempunyai efek antidiabetes melalui aktivasi AMPK dan potensi lebih rendah dibandingkan kontrol. Adapun senyawa aktif orientin, azaleatin, luteolin, gossypetin, dan tricin untuk aktivitas OCT-

1 dan potensi lebih kecil dibandingkan kontrol.

Penelitian In Silico memiliki tujuan untuk memprediksi bagaimana suatu senyawa aktif dapat memengaruhi protein target tertentu dan menghasilkan efek farmakologis. Keuntungan utama dari penelitian ini adalah kecepatan, efisiensi biaya, dan tingkat akurasi dalam tingkat molekuler. Jika hasil penelitian In Silico menunjukkan potensi yang lebih baik daripada obat kontrol, langkah berikutnya adalah melakukan penelitian In Vivo untuk menguji validitas prediksi yang telah dihasilkan dalam lingkungan biologis sebenarnya.^{18,13}

KESIMPULAN

1. Senyawa aktif eceng gondok, memiliki potensi lebih rendah dibandingkan kontrol mengaktivasi AMPK dan OCT-1.
2. Senyawa aktif eceng gondok lebih baik dalam aktivasi OCT-1 dibandingkan AMPK.
3. Senyawa aktif eceng gondok tidak bekerja seperti metformin dalam mencegah hiperglikemia.

SARAN :

Senyawa aktif daun eceng gondok diprediksi memiliki potensi antidiabetes melalui mekanisme aktivasi OCT-1 lebih baik daripada AMPK. Saran penelitian ini perlu dilanjutkan pada studi in vitro ataupun invivo

REFERENSI

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes Mellitus—Definition, Classification, Diagnosis, Screening And Prevention (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Update):6–15.
2. Soelistijo Soebagijo Adi et al. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. 6th ed. Perkeni. Jakarta: PERKENI; 2019. Page 43.

3. Pane MH, Rahman AO, Ayudia EI. Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat Konvensional Tahun 2020. *J Med Stud.* 2021;1(1):40–62.
4. Ben Bakrim W, Ezzariai A, Karouach F, Sobeh M, Kibret M, Hafidi M, et al. *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. *Front Pharmacol.* 2022;13(March):1–21.
5. Hartley M, Fyfe CL, Wareham NJ, Khaw KT, Johnstone AM, Myint PK. Association between Legume Consumption and Risk of Hypertension in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Cohort. *Nutrients.* 2022;14(16).
6. Priyoherianto A, Ratih Suci P, Cahya Fatimah PR, Wijayanti AN. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) dan Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) pada Mencit. *J Insa Farm Indones.* 2021;4(1):44–53.
7. Tahlan S, Kumar S, Narasimhan B. Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review. *BMC Chem [Internet].* 2019;13(1):Page 1. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0625-4>
8. Hotma A, Tumanggor U. *JURNAL FARMASI & SAINS INDONESIA* Optimasi Formulasi Fast Disintegrating Tablet (FDT) Difenhidramin HCl dengan Ac-Di-Sol sebagai Superdisintegrant dan Manitol sebagai Bahan Pengisi. 2022;5(1):Page 9.
9. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority.* 2017;6(1):55–9.
10. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect Of Genetic Variation In The Organic Cation Transporter 1 (OCT1) In Metformin Action. *J Clin Invest.* 2007 May;117(5):1422–31.
11. Tandiawan F. Pengaruh Varian Organic Cation Transporter 1 (OCT-1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin. *Cermin Dunia Kedokt.* 2017;44(7).
12. Ishmahdina A, Martino YA, Damayanti DS. Studi In Silico Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L .) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase Glucoamylase. *J Ilm.* 2021;1(1):1–12.
13. Rahmawaty A, Cahyani FR, Safitri N, Ayu A, Carolina N, Hapitria EN, et al. Uji In Silico Kandungan Senyawa Tanaman Anggur (*Vitis vinifera* L .) Untuk Kandidat Obat Anti Hiperlipidemia. 2022;26(2).
14. Purnomo Y, Soeatmadji DW, Sumitro SB, Widodo MA. Anti-diabetic potential of *Urena lobata* leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. *Asian Pac J Trop Biomed [Internet].* 2015;5(8):Page 647. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.014>
15. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules.* 2019;9(9):Page 11.
16. Lee D, Imm JY. AMP Kinase Activation and Inhibition of Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB)

- Translocation Contribute to the Anti-Inflammatory Effect of Tricin. *J Food Biochem.* 2017;41(2):Page 8.
17. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Jeon SM, Choi MS. Antihyperglycemic and antioxidant properties of caffeic acid in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Aug;318(2):476–83.
 18. Damayanti DS, Nurdiana, Chandra Kusuma HMS, Soeatmadji DW. The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis. *Int J Appl Pharm.* 2019;11(Special Issue 6):72–9.