

Molecular Docking Potensi Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Sebagai Antidiabetik terhadap Aktivasi Sulfonilurea Receptor 1 dan Glucagon Like Peptide 1 Receptor

Andika Fairuz Zaki, Fenti Kusumawardhani Hidayah, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) mengandung beberapa senyawa aktif yang berpotensi sebagai antidiabetes. Aktivasi SUR-1 dan GLP-1R berperan dalam mekanisme sekresi insulin pankreas, yang berkaitan dengan mempertahankan homeostasis glukosa darah pada DM Tipe 2. Namun, mekanisme dari senyawa aktif eceng gondok sebagai antidiabetes dengan mekanisme aktivasi SUR-1 dan GLP-1R masih belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi dan mekanisme senyawa aktif eceng gondok sebagai antidiabetes dengan mekanisme aktivasi SUR-1 dan GLP-1R secara *molecular docking*.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan metode *in silico* menggunakan aplikasi Autodock Vina antara senyawa aktif eceng gondok terhadap reseptor SUR-1 dan reseptor GLP-1 dengan kontrol utama *native ligand* dari masing-masing kedua protein target. Afinitas senyawa aktif ditentukan menggunakan parameter energi ikatan bebas dan residu asam amino. Sementara itu, profil fisikokimia dan ADMET senyawa aktif dianalisis menggunakan pKCSM.

Hasil: Hasil menunjukkan stigmasterol (ΔG -9,8 kkal/mol; residu asam amino 9,09%; ARG 1300) dan chlorogenic (ΔG -6,2 kkal/mol; residu asam amino 54,54%; THR1242, ILE381, SER1238, MET429, PHE433, TRP430) mempunyai potensi antidiabetes terbaik terhadap aktivasi SUR-1. Adapun luteolin (ΔG -7,9 kkal/mol; 12,5%; ASN239) mempunyai potensi antidiabetes terbaik terhadap aktivasi GLP-1R.

Kesimpulan: Senyawa aktif stigmasterol dan chlorogenic mempunyai potensi sebagai antidiabetes terhadap aktivasi SUR-1, serta luteolin melalui aktivasi GLP-1R.

Kata Kunci: Antidiabetes; eceng gondok; *molecular docking*; SUR-1; GLP-1R

*Koresponden

Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes.

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (0341)578920

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

Molecular Docking Potential of Active Compounds of Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*) as Antidiabetic Through Activation of Sulfonilurea Receptor 1 and Glucagon Like Peptide 1 Receptor

Andika Fairuz Zaki, Fenti Kusumawardhani Hidayah, 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 antidiabetic. Activation of SUR-1 and GLP-1R play a role in the mechanism of pancreatic insulin secretion, which is related to maintaining blood glucose homeostasis in T2DM. However, the mechanism of the active compounds of water hyacinth as antidiabetics with SUR-1 and GLP-1R activation mechanisms is still unknown. This study aims to predict the potency and mechanism of the active compounds in water hyacinth as anti-diabetics through SUR-1 and GLP-1R activation mechanisms by molecular docking study.

Method: This research was conducted using the *in silico* method using the Autodock Vina application between the active compounds of water hyacinth for SUR-1 and GLP-1R with native ligand as main control in each of both proteins. Affinity of active compounds determined by using parameters of free bond energy and amino acid residues. Meanwhile, the physicochemical and ADMET profiles of the active compounds analyzed by using pKCSM.

Results: Results showed stigmasterol (ΔG -9.8 kcal/mol; amino acid residue 9,09%; ARG 1300) and chlorogenic (ΔG -6.2 kcal/mol; amino acid residue 54,54%; THR1242, ILE381, SER1238, MET429, PHE433, TRP430) have the best antidiabetic potential against SUR-1 activation. Meanwhile, luteolin (ΔG -7.9 kcal/mol; 12,5%; ASN239) has the best antidiabetic potential against GLP-1R activation.

Conclusion: The active compounds stigmasterol and chlorogenic have antidiabetic potential by activating SUR-1, also luteolin through activating GLP-1R.

Keywords: Antidiabetes; water hyacinth; molecular docking; SUR-1; GLP-1R

*Correspondence:

Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes.

Faculty of Medicine, University of Islam Malang (0341)578920

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2) adalah salah satu gangguan metabolisme yang disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama, yaitu gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan gangguan respon insulin oleh jaringan tubuh. DM Tipe 2 memiliki karakteristik antara lain: hiperglikemi, resistensi insulin, dan sekresi insulin yang inadekuat.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes diatas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, pada tahun 2025 jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang.² Indonesia menempati peringkat tujuh global angka kejadian DM Tipe 2 dengan 10,7 juta pasien dewasa pada tahun 2019. Angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 16,6 juta pasien pada tahun 2045.³

DM Tipe 2 disebabkan oleh gabungan antara faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang saling berinteraksi.⁴ Ketiga faktor utama tersebut dapat menyebabkan terganggunya kerja insulin, sekresi insulin, dan berbagai kondisi yang menyebabkan peningkatan glukosa darah. Stres metabolik dan oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat menyebabkan gangguan fungsi normal sel β pankreas. Gangguan fungsi normal sel β pankreas menyebabkan defisiensi insulin relatif, yang merupakan penyebab utama DM Tipe 2.¹ Patomekanisme DM Tipe 2 juga berkaitan dengan mekanisme sekresi insulin sel β pankreas.⁴ Mekanisme pelepasan insulin dibagi menjadi 2 fase: fase pertama dan fase kedua.⁵ Fase pertama melibatkan aktivasi reseptor sulfonilurea (SUR-1), yang memicu sekresi insulin melalui depolarisasi membran sel β pankreas.⁶ Sedangkan fase kedua melibatkan aktivasi reseptor *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1) yang memicu sekresi insulin melalui aktivasi cAMP intraselular.⁵

Terapi DM Tipe 2 menggunakan tatalaksana non farmakologis dan farmakologis. Tatalaksana non farmakologis dilakukan dengan modifikasi gaya hidup, sedangkan tatalaksana farmakologis menggunakan beberapa golongan obat.⁷ Salah satu contoh adalah golongan insulinotropik oral, seperti repaglinide dan agonis reseptor GLP-1, seperti semaglutide.⁸ Insulinotropik oral berperan mengaktivasi reseptor sulfonilurea (SUR-1), sedangkan agonis reseptor GLP-1 mengaktivasi reseptor GLP-1. Aktivasi protein tersebut akan berperan dalam mekanisme sekresi insulin, baik fase pertama maupun fase kedua. Akan tetapi

obat insulinotropik oral dan agonis GLP-1 memiliki kelemahan, antara lain: harga obat yang mahal, serta efek samping hipoglikemia dan karsinoma pankreas.⁴ Maka dari itu, pengembangan tanaman obat herbal antidiabetes diperlukan untuk menemukan obat herbal dengan efek samping rendah.

Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) merupakan salah satu dari tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat, terutama pada bidang medis antara lain: antibakteria, antioksidan, hingga antikanker.¹⁰ Pada beberapa penelitian, diketahui tanaman eceng gondok terdapat kandungan senyawa flavonoid, fenolik, saponin, dan sterol.¹¹ Senyawa yang dihasilkan dari ekstrak daun eceng gondok berpotensi dalam menurunkan glukosa dalam darah.¹² Senyawa aktif eceng gondok memiliki efek antioksidan dengan menghambat radikal bebas. Sedangkan radikal bebas merupakan salah satu yang berperan dalam pathogenesis DM Tipe 2.¹¹ Namun, senyawa aktif spesifik terbaik yang berperan terhadap aktivasi dan inhibisi protein target terkait DM Tipe 2 masih belum diketahui. Selain itu, potensi senyawa aktif spesifik dari eceng gondok terhadap mekanisme antidiabetik melalui aktivasi SUR-1 dan GLP-1R juga belum diketahui. Hal tersebut menarik peneliti untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* memiliki tujuan untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa aktif eceng gondok terhadap protein target SUR-1 dan GLP-1R, serta mengetahui potensi senyawa aktif sebagai obat herbal antidiabetik. Penelitian ini memiliki keunggulan mudah dan cepat dalam mendeteksi secara molekuler interaksi senyawa aktif dan protein target.⁹

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan desain penelitian *molecular docking*. Penelitian ini dilakukan melalui penambatan senyawa aktif eceng gondok terhadap protein target antara lain *Sulfonilurea Receptor-1* (SUR-1) dan *Glucagon Like Peptide 1 Receptor* (GLP-1R) dengan menggunakan aplikasi *AutodockVina*.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli di Laboratorium Komputer Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Lantai 5.

Alat dan Bahan

Alat yang diperlukan seperti perangkat laptop dengan spesifikasi yang memadai, sambungan internet yang cukup untuk melakukan penelitian, dan perangkat lunak yang bisa diakses melalui web, yaitu *AutodockVina* (<https://vina.scripps.edu>). Adapun perangkat laptop memiliki spesifikasi antara lain: *processor* AMD Ryzen 5 4600h, RAM 16GB, dan sistem operasi Windows 11 Home 64-bit. Sedangkan bahan yang digunakan adalah struktur 3D protein *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) dan *Glucagon Like Peptide 1 Receptor* (GLP-1R), dengan masing masing *native ligand*, yang diunduh dari website *Protein Data Bank* (<http://rcsb.org>). Senyawa aktif eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) diunduh melalui website pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Persiapan Protein

Langkah persiapan protein dilakukan dengan mengunduh struktur 3D dari protein *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) dan *Glucagon Like Peptide 1 Receptor* (GLP-1R). Kode *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) pada *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>) adalah 6JB3 dari organisme *homo sapiens* dan kode *Glucagon Like Peptide 1 Receptor* (GLP-1R) pada *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>) adalah 7KI0 dari organisme *homo sapiens*.

Protein yang sudah diunduh disimpan dengan format .pdb. Kemudian file protein tersebut divisualisasikan dengan menggunakan biovia (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/>). Molekul air dan ligan yang menempel dihilangkan agar tidak mengganggu proses *docking* dan disimpan dalam format .pdb. Selanjutnya ditambahkan hidrogen polar ke dalam protein menggunakan *AutodockVina* dalam format .pdbqt. Sedangkan *native ligand* yang sudah dilepas dari protein juga disimpan dalam format .pdbqt untuk dilakukan validasi.

Penentuan Ligan dan Persiapan Ligan

Struktur senyawa aktif diunduh melalui halaman web 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 *AutodockVina*.

Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi adalah parameter yang digunakan untuk mengukur ketepatan suatu penelitian. Validasi pada *molecular docking* dilakukan dengan menambatkan ulang protein target dengan kontrol yang berupa *native ligand*, kemudian dilihat nilai dari *Root Mean Square Deviation* (RMSD), jika kurang dari 2 Å maka dikatakan valid sebagai kontrol.¹³ Hasil penambatan molekul antara protein target dengan *native ligand* repaglinide adalah ΔG -7,3 kkal/mol dan RMSD 0,0Å. Adapun proses *docking* protein target GLP-1R dengan *native ligand* semaglutide didapatkan ΔG -7,8 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å.

Molecular Docking Antara Senyawa Pembanding dan Senyawa Uji

Setelah tahap validasi, tahap selanjutnya dilakukan *molecular docking* senyawa aktif eceng gondok yang akan diuji dengan reseptor obat antihiperglikemia serta *molecular docking* senyawa pembanding dengan reseptor obat.

Prediksi Sifat Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Eceng Gondok

Langkah yang dilakukan untuk memprediksi farmakokinetik, fisikokimia dan toksisitas senyawa aktif eceng gondok dimulai dengan pencarian struktur senyawa aktif herbal eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) pada web pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Struktur senyawa aktif disalin dalam bentuk SMILES. Kemudian mengakses web *pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>). Halaman awal web berupa *pharmacokinetic properties* akan ditampilkan pada web tersebut. Selanjutnya, struktur senyawa aktif dan obat kontrol dalam bentuk SMILES ini dilampirkan pada kolom *provide a SMILE string*. Langkah berikutnya adalah memilih opsi *prediction of pharmacokinetic properties*. Langkah terakhir adalah memilih opsi ADMET untuk melihat prediksi farmakokinetik, toksisitas, dan fisikokimia dari senyawa aktif eceng gondok.

HASIL PENELITIAN

Hasil Penambatan Molekul Senyawa Aktif Eceng Gondok terhadap Reseptor SUR-1

Hasil *molecular docking* senyawa aktif eceng gondok terdapat enam senyawa aktif terbaik berdasarkan energi ikatan bebas (ΔG) dan persamaan residu asam amino dengan kontrol. Senyawa tersebut antara lain : stigmasterol (ΔG -9,8 kkal/mol; 9,09%), gossypetin (ΔG -8,8 kkal/mol; 9,09%), luteolin (ΔG -8,4 kkal/mol ; 18,18%), azaleatin (ΔG -8,1

kkal/mol; 18,18%), caffeic (ΔG -7,4 kkal/mol; 18,18%), dan chlorogenic (ΔG -6,2 kkal/mol; 54,54%). Stigmasterol merupakan senyawa terbaik berdasarkan nilai ΔG , sedangkan

chlorogenic merupakan senyawa terbaik berdasarkan residu asam amino. Hasil *molecular docking* senyawa aktif dan protein SUR-1 dapat dilihat pada **Tabel 1**.

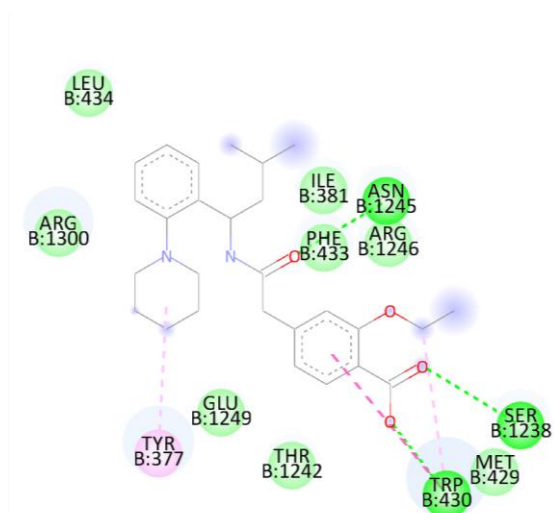
Tabel 1. Hasil Docking Senyawa Aktif Eceng Gondok Terhadap Protein SUR-1

Nama senyawa	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase
Repaglinide (<i>native ligand</i>)	-7,3	Conventional hydrogen: ASN1245, SER1238, TRP430 Van der waals: LEU434, ARG1300, GLU1249, THR1242, MET429, ARG1246, PHE433, ILE381	100%
Stigmasterol	-9.8	Van der waals: THR588, ASN547, TYR1294, LEU1149, ARG1300 , ASN1293, ARG1145, THR548, VAL587	9,09%
Gossypetin	-8.8	Conventional hydrogen: ARG370, ARG1300 , ASN1296 Pr-Donor hydrogen: GLN369 Van der waals: LEU1289, SER1292, TRP1297, GLN374, TYR377, THR588, ARG306, GLN444, ILE585, GLY313, LEU366	9,09%
Orientin	-8.7	Conventional hydrogen: ARG1145, HIS584, THR588 Carbon hydrogen: - Van der waals: ARG1300 , ILE585, VAL587, ASN1293, MET1290, TYR1294, LEU1027, THR548, ASN547, PHE591	9,09%
Gentisic	-8.6	Conventional hydrogen: THR588, TYR1294 Van der waals: ASN1293, MET1290, LEU1027, LEU1149, THR548, ARG1145, VAL587, ASN547	0%
Luteolin	-8.4	Conventional Hydrogen: ARG1300 , GLU1249 , ASN1296, ARG306 Pr-Donor Hydrogen: TYR377 Van der waals: THR588, PRO589, ASP310, GLN444, GLY313, GLN369, GLU1253	18,18%
Chrysoeriol	-8.4	Conventional hydrogenL ARG1300 , ARG1145, TYR1294 Carbon hydrogen: ASN1293, ASN1296 Van der waals: MET1290, LEU1149, THR548, ASN547	9,09%
Apigenin	-8.3	Conventional hydrogenL THR548, ASN547 Van der waals: PRO551, HIS584, THR588, ASN1293, ARG1300 , ASN1296, ARG1145	9,09%
Kaempferol	-8.3	Conventional hydrogen: GLN444, GLN369, ARG370, GLU1253 Pr-Donor hydrogen: ASN1296 Van der waals: ASP310, ARG306, TYR377, GLN374, SER1292, GLY313	0%
Azaleatin	-8.1	Conventional hydrogen: GLN444, ASP310 Carbon hydrogen: ASN1293, ASN1296 Van der waals: ARG1300 , GLU1249 , GLN374, GLU1253, TYR377, LEU373, GLN369, GLY313, PHE314, ALA309, ARG306, PRO589, THR588	18,18%
Lignin	-7.7	Conventional hydrogen: THR588, TYR1294, CYS1142, ASN547 Van der waals: THR548 MET1290, ASN1293, TRP1297, PHE591, SER543 Carbon hydrogen: ILE544	0%
Pipradrol	-7.6	Van der waals: ASP1232, LEU253, SER1233, GLY251, ILE250, ARG248	0%

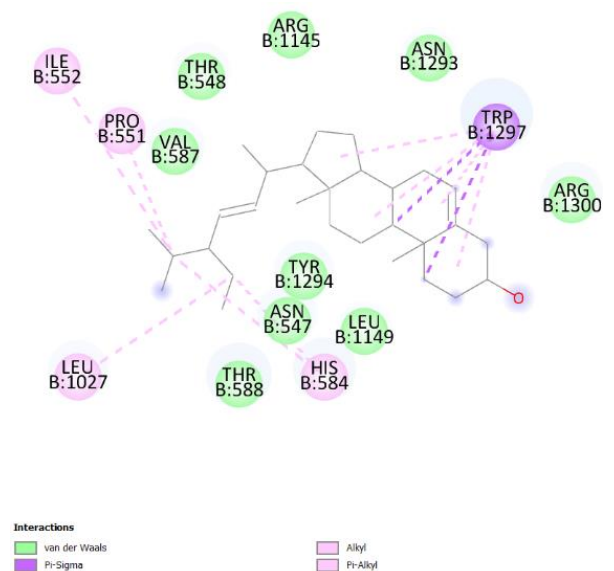
Caffeic	-7.4	Conventional hydrogen: ARG1300 , ASN1296, ASN1293, THR588 Van der waals: ARG306, LEU373, TYR377, GLU1253, GLN374, MET1290, GLU1249 , TYR1294, LEU1149, ARG1145	18,18%
Squalene	-7.0	Van der waals: CYS1142, SER543, ASN547, THR588, ASN1293, MET1290, TYR1294, LEU1149, LEU1027, THR548, ARG1300	9,09%
Chlorogenic	-6.2	Van der waals: THR1242 , ILE381 , ILE385, SER1238 , ASP1193, MET429 , PHE433 , TRP430 , GLN1190, ASP1304, ALA1303, SER1186, PHE1182	54,54%
Ferulic	-6.1	Conventional hydrogen: ARG1300 , ASN1293, ASN1296 Van der waals: VAL587, THR548, ASN547, ARG1145	9,09%
Phytol	-5.9	Conventional hydrogen: ASN1293 Van der waals: ILE552, LEU1027, THR548, ARG1145, ASN547, THR588, LEU1149	0%
p-Hydroxybenzoic	-5.3	Conventional hydrogen: PHE1113, THR:1116 Van der waals: GLY505, ARG504, LEU503, PRO1117, GLU1114, MET1110, MET506	0%
Methyl Salicylate	-5.2	Conventional hydrogen: GLU612, THR413 Van der waals: ILE417, GLN416, SER616, LYS609	0%
Pyrogallol	-4.8	Van der waals: ARG1246 , ILE381, ALA380, PHE433 , PRO436, LEU434, ASN437	36,36%
Resorcinol	-4.4	Van der waals: THR413, GLN416, ILE417, GLU612	0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap SUR-1. Penelitian menggunakan pendekatan obat pembanding, sehingga residu asam amino senyawa aktif (teks *bold*) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino obat kontrol.

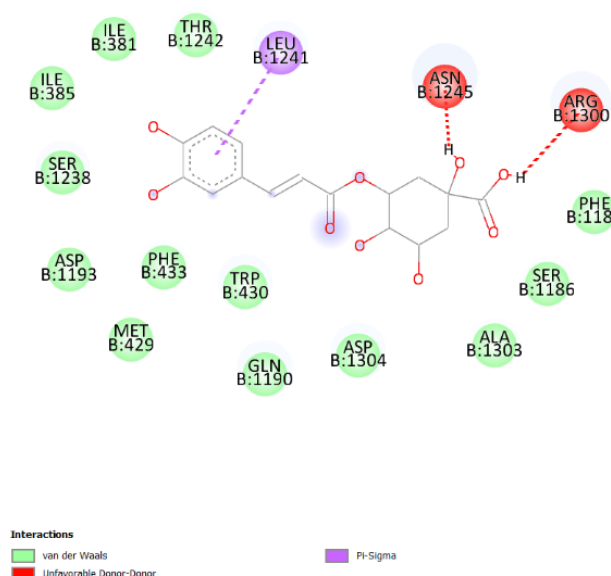
Visualisasi interaksi antar molekul *native ligand*, stigmasterol, chlorogenic, dan protein SUR-1 dapat dilihat pada **Gambar 1**, **Gambar 2**, dan **Gambar 3**.



Gambar 1. Interaksi Native Ligand dengan SUR-1



Gambar 2. Interaksi Stigmasterol dengan SUR-1



Gambar 3. Interaksi Chlorogenic dengan SUR-1

Hasil Penambatan Molekul Senyawa Aktif Eceng Gondok terhadap Protein GLP-1R

Hasil *molecular docking* senyawa aktif eceng gondok terhadap protein GLP-1R didapatkan lima senyawa aktif terbaik berdasarkan nilai ΔG . Senyawa tersebut antara lain: luteolin (ΔG -7,9 kkal/mol; 12,5%), chrysoeriol (ΔG -7,8 kkal/mol; 12,5%), orientin (ΔG -7,4; 12,5% kkal/mol), apigenin (ΔG -6,6 kkal/mol; 12,5%) dan caffeic (ΔG -6,1 kkal/mol; 12,5%). Luteolin merupakan senyawa aktif terbaik berdasarkan nilai ΔG dan persamaan residu asam amino. Hasil *molecular docking* senyawa aktif dan protein GLP-1R dapat dilihat pada Tabel 2.

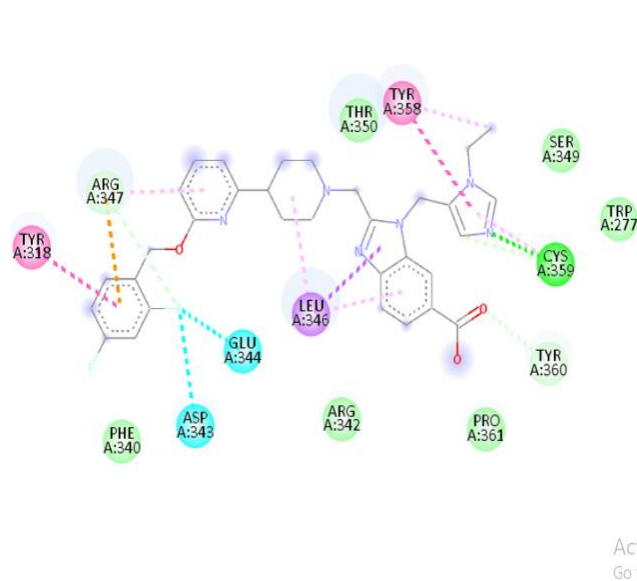
Tabel 2. Hasil Docking Senyawa Aktif Eceng Gondok Terhadap Protein GLP-1R

Nama senyawa	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persentase
Semaglutide (native ligand)	-7.8	Conventional hydrogen: CYS359 Van der waals: ARG347, THR350, SER349, TRP277, PRO361, ARG342, ASN239	100%
Luteolin	-7.9	Conventional hydrogen: HIS41, TYR37, VAL241, ASP284 Van der waals: THR285, ILE382, HIS387, THR40, ARG42, ASN239	12,5%
Chrysoeriol	-7.8	Conventional hydrogen: ARG42, TYE37 Van der waals: ILE382, MET386, ASP284, VAL241, ASN239 , ASP240, HIS387, ARG38, THR40	12,5%
Gossypetin	-7.7	Conventional hydrogen: ARG42, ASP284 Van der waals: TYR37, THR40, ARG38, HIS41, HIS387, ILE383, ILE382, THR285, SER286, VAL241, ASP240	0%
Stigmasterol	-7.7	Van der waals: CYS237, ASP240, LEU44, THR40, ASP33, GLU209	0%
Gentisic	-7.5	Conventional hydrogen: GLU330 Van der waals: TYR339, PRO321, ALA324, GLU322, THR335, GLY329, GLU327, PRO328	0%
Oreintin	-7.4	Conventional hydrogen: ARG42, ARG38, THR40 Van der waals: ALA39, HIS41, HIS387, ILE383, ASP284, MET386, VAL241, ASN239 , ASP240	12,5%
Kaempferol	-7.2	Conventional hydrogen: ARG42 Van der waals: TYR37, THR40, ARG38, HIS41, ILE382, SER286, ASP284, VAL241, ASP240	0%
Apigenin	-6.6	Conventional hydrogen: ARG38 Van der waals: ALA39, HIS387, ILE382, SER286, THR285, ASP284, VAL241, ASN239 , ASP240	12,5%
Pipradrol	-6.5	Van der waals: ALA324, PRO321, TYR339, THR335, GLU322, THR320, ARG336	0%
Azaleatin	-6.2	Conventional hydrogen: GLU330 Carbon hydrogen: PRO326 Van der waals: PRO328, GLU327, GLY329, THR335, THR320, ARG336, GLU322	0%

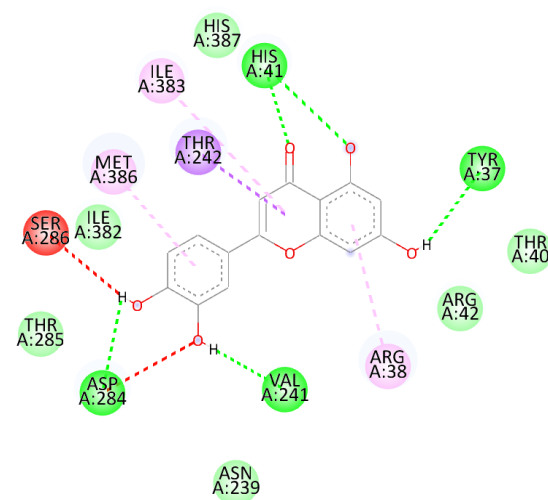
Caffeic	-6.1	Conventional hydrogen: GLU330, GLY339, GLU327 Van der waals: ASP331, GLU322, ARG342 , TYR339, ARG336, THR320, THR335, PRO328	12,5%
Lignin	-5.9	Conventional hydrogen: ASP284 Van der waals: GLN390, ASN239 , THR285, SER286, THR242, ARG42, ILE383, ARG38	12,5%
Squalene	-5.8	Van der waals: THR210, LEU43, PHE290, ASP223, LEU46, GLY47, ARG231	12,5%
Chlorogenic	-5.6	Conventional hydrogen: LYS233, GLN236, ASN279, ASP229 Carbon hydrogen: ARG232 Van der waals: LYS280, GLU230, LEU272, SER275	0%
Phytol	-5.4	Van der waals: VAL36, THR40, CYS237, ASP240	0%
Ferulic	-5.2	Conventional hydrogen: VAL241, ASP284, HIS41 Van der waals: HIS387, ILE383, ASP240, THR285, SER286, ILE382	0%
Methyl Salicylate	-5.1	Conventional hydrogen: CYS237, ARG42 Carbon hydrogen: PHE238 Van der waals: VAL241, ASP240, TYR37	0%
p-Hydroxy-benzoic	-4.9	Conventional hydrogen: PRO332 Van der waals: ALA324, ASP323, TYR339, THR335, ARG336, THR320, GLU322, PRO321	0%
Pyrogallol	-4.4	Conventional hydrogen: PRO332 Van der waals: GLU322, PRO321, ALA324, TYR339, THR320, ARG336	0%
Resorcinol	-4.3	Conventional hydrogen: SER349 Carbon hydrogen: THR350 Van der waals: LEU346, CYS359 , TRP277 , GLY353	50%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap GLP-1R. Penelitian menggunakan pendekatan obat pembeding, sehingga residu asam amino senyawa aktif (teks bold) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino obat.

Visualisasi interaksi antar molekul *native ligand*, luteolin dan protein GLP-1R dapat dilihat pada **Gambar 4** dan **Gambar 5**..



Gambar 4. Interaksi Native Ligand dengan GLP-1R



Gambar 5. Interaksi Luteolin dengan GLP-1R

Hasil Prediksi Profil Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Eceng Gondok

Profil fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dari suatu senyawa aktif didapatkan dari profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Sementara itu, profil fisikokimia senyawa aktif eceng gondok dilakukan dengan melihat aturan *Lipinski rule of five*. Hasil analisis fisikokimia

menunjukkan delapan dari sembilan senyawa aktif yang memiliki hasil *molecular docking* terbaik terhadap SUR-1 dan GLP-1R memenuhi syarat aturan Lipinski. Senyawa luteolin, chrysoeriol, gossypetin, apigenin, azaleatin, stigmasterol, chlorogenic, dan caffeic memenuhi semua syarat aturan Lipinski. Profil fisikokimia senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 3**

Tabel 3. Hasil Analisis Profil Fisikokimia Senyawa Aktif Eceng Gondok

	Berat Molekul	LogP	HBA	HBD	Luas Permukaan	Aturan Lipinski
Luteolin	286.239	2.2824	6	4	117.313	Memenuhi
Apigenin	270.24	2.5768	5	3	112.519	Memenuhi
Chrysoeriol	300.266	2.5854	6	3	123.998	Memenuhi
Azaleatin	316.265	2.291	7	4	128.792	Memenuhi
Gossypetin	318.237	1.6936	8	6	126.902	Memenuhi
Orientin	448.38	-0.2027	11	8	178.788	Tidak Memenuhi
Chlorogenic	354.311	-0.6459	8	6	141.587	Memenuhi
Caffeic	342.3	-1.3313	8	6	136.174	Memenuhi
Stigmasterol	412.702	7.8008	1	1	186.349	Memenuhi

Keterangan: Data hasil analisis profil fisikokimia sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Data dianalisis dengan mengikuti aturan Lipinski *rule of five*. Aturan Lipinski memiliki syarat antara lain: calon obat yang baik adalah memiliki massa molekul ≤ 500 g/mol, nilai log P lebih kecil dari ≤ 5 , donor hydrogen (HBD) ≤ 5 , ikatan hidrogen sebagai akseptor (HBA) ≤ 10 , dan memiliki maksimal 1 parameter yang tidak memenuhi.

Hasil analisis nilai log S senyawa luteolin, apigenin, chrysoeriol, azaleatin, gossypetin, orientin dan caffeic memiliki nilai log S < -6 . Profil permeabilitas CaCO_2 menunjukkan stigmasterol adalah senyawa yang paling permeabel terhadap CaCO_2 dengan nilai $> 0,90$. Profil penyerapan intestinal menunjukkan luteolin, apigenin, chrysoeriol, azaleatin, dan stigmasterol memiliki persentase penyerapan

baik (70%-100%). Hasil analisis profil absorpsi juga menunjukkan tujuh dari sembilan senyawa aktif terbaik merupakan substrat dari p-glikoprotein, dan bukan sebagai inhibitor p-glikoprotein (p-gp). Caffeic adalah senyawa yang bukan merupakan substrat dan inhibitor p-gp. Profil absorpsi senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Hasil Analisis Profil Farmakokinetik Absorpsi Senyawa Aktif Eceng Gondok

	Log S	Permeabilitas CaCO_2	Penyerapan Usus	Substrat p-gp	Inhibitor p-gp
Luteolin	-3.094	0.096	81.13	Ya	Tidak
Apigenin	-3.329	1.007	93.25	Ya	Tidak
Chrysoeriol	-3.237	0.321	82.844	Ya	Tidak
Azaleatin	-3.122	-0.247	75.857	Ya	Tidak
Gossypetin	-2.9	0.172	68.009	Ya	Tidak
Orientin	-2.905	-1.25	43.733	Ya	Tidak
Chlorogenic	-2.449	-0.84	36.377	Ya	Tidak
Caffeic	-2.435	-0.676	7.521	Tidak	Tidak
Stigmasterol	-6.682	1.213	94.97	Tidak	Ya

Keterangan: Data hasil analisis profil farmakokinetik absorpsi sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Profil absorpsi diperoleh melalui parameter kelarutan air (log S), permeabilitas CaCO_2 , persentase penyerapan usus, substrat p-gp, dan inhibitor p-gp.

Hasil VDss menunjukkan luteolin, apigenin, chrysoeriol, azaleatin, gossypetin, orientin, dan chlorogenic memiliki nilai log VDss $> 0,45$, yang menunjukkan nilai VDss yang baik. Hasil analisis fraksi tidak terikat menunjukkan sembilan senyawa aktif dengan

hasil docking terbaik memiliki nilai fraksi tidak terikat yang rendah. Hasil analisis log BB menunjukkan stigmasterol memiliki log BB > 0.3 . Sementara itu, luteolin dan stigmasterol memiliki nilai log PS > -2 . Profil distribusi senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Hasil Analisis Profil Farmakokinetik Distribusi Senyawa Aktif Eceng Gondok

	VDss (log L/kg)	Fraksi tidak terikat	Log BB	Log PS
Luteolin	1.153	0.168	-0.907	2.251
Apigenin	0.822	0.147	-0.734	-2.061
Chrysoeriol	0.741	0.07	-0.943	-2.32
Azaleatin	0.698	0.043	-1.344	-3.254
Gossypetin	1.552	0.234	-1.472	-3.304
Orientin	1.486	0.258	-1.639	-4.018
Chlorogenic	0.581	0.658	-1.407	-3.856
Caffeic	-0.405	0.64	-1.289	-4.002
Stigmasterol	0.178	0.000	0.771	-1.652

Keterangan: Data hasil analisis profil farmakokinetik distribusi sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Profil distribusi diperoleh melalui parameter nilai VDss (log L/kg), fraksi tak terikat, dan permeabilitas otak, yang menggunakan indikator log BB dan log PS.

Berdasarkan hasil analisis pada **Tabel 6**, sembilan senyawa aktif dengan hasil docking terbaik bukan merupakan substrat dan inhibitor CYP2D6, serta bukan inhibitor CYP3A4. Senyawa luteolin, apigenin, chrysoeriol, azaleatin, dan gossypetin dapat menjadi inhibitor CYP1A2. Senyawa stigmasterol dapat

menjadi substrat CYP3A4. Senyawa apigenin dan chrysoeriol merupakan inhibitor CYP2C19. Sementara itu, luteolin dan chrysoeriol merupakan inhibitor CYP2C9. Profil metabolisme senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 6**.

Tabel 6. Hasil Analisis Profil Farmakokinetik Metabolisme Senyawa Aktif Eceng Gondok

	CYP2D6 substrate	CYP3A4 substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
Luteolin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
Apigenin	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
Chrysoeriol	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
Azaleatin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Gossypetin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Orientin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Chlorogenic	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Caffeic	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Stigmasterol	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Keterangan: Data hasil analisis profil farmakokinetik metabolisme sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Profil metabolisme dianalisis dengan melihat kemampuan senyawa aktif untuk termetabolisme pada substrat sitokrom P450, yang memiliki beberapa model isoform berupa CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4.

Profil ekskresi dianalisis dengan melihat parameter substrat OCT2 ginjal dan total *clearance*. Hasil analisis menunjukkan bahwa kedelapan senyawa aktif dengan hasil docking terbaik bukan merupakan substrat OCT2. Total *clearance* obat diukur dengan parameter total konstan secara proporsional dan merupakan

hasil kombinasi *clearance* hepatic (metabolisme di hati dan empedu) dan *clearance* ginjal (ekskresi melalui ginjal). Stigmasterol memiliki nilai total *clearance* paling tinggi di antara sembilan senyawa aktif terbaik. Profil ekskresi senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 7**.

Tabel 7. Hasil Analisis Profil Farmakokinetik Ekskresi Senyawa Aktif Eceng Gondok

	Total Clearance	Substrat OCT ginjal
Luteolin	0.495	Tidak
Apigenin	0.566	Tidak
Chrysoeriol	0.597	Tidak
Azaleatin	0.487	Tidak
Gossypetin	0.304	Tidak
Orientin	0.374	Tidak
Chlorogenic	0.307	Tidak
Caffeic	0.143	Tidak
Stigmasterol	0.618	Tidak

Keterangan: Data hasil analisis profil farmakokinetik ekskresi sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Profil ekskresi dianalisis dengan melihat parameter substrat OCT2 ginjal dan total *clearance*.

Hasil analisis profil toksisitas menunjukkan sembilan senyawa aktif terbaik tidak memiliki

toksisitas AMES. Hasil analisis juga menunjukkan senyawa orientin memiliki dosis

maksimum dan nilai LD50 paling tinggi di antara sembilan senyawa aktif terbaik. Pada profil hepatotoksistas, delapan senyawa aktif terbaik tidak memiliki hepatotoksistas. Profil

toksistas senyawa aktif dapat dilihat pada **Tabel 8**.

Tabel 8. Hasil Analisis Profil Toksisitas Senyawa Aktif Eceng Gondok

	Toksistas AMES	Dosis Maks.	LD50	Hepatotoksik
Luteolin	Tidak	0.499	2.455	Tidak
Apigenin	Tidak	0.328	2.45	Tidak
Chrysoeriol	Tidak	0.436	2.337	Tidak
Azaleatin	Tidak	0.604	2.393	Tidak
Gossypetin	Tidak	0.473	2.527	Tidak
Orientin	Tidak	0.567	2.572	Tidak
Chlorogenic	Tidak	-0.134	1.973	Tidak
Caffeic	Tidak	0.502	2.476	Tidak
Stigmasterol	Tidak	-0.664	2.54	Tidak

Keterangan: Data hasil analisis profil toksistas sembilan senyawa aktif terbaik dari *molecular docking*. Profil toksistas dapat dilihat dengan parameter toksistas AMES, dosis maksimum, LD50, dan hepatotoksistas.

PEMBAHASAN

Validasi Repaglinide terhadap Aktivasi SUR-1

Repaglinide merupakan obat golongan glinide, yang menjadi *native ligand* dari protein SUR-1 (Kode PDB: 6JB3).¹⁴ Obat ini memiliki mekanisme yang sama dengan golongan sulfonilurea dalam aktivasi SUR-1.¹⁵ Aktivasi reseptor SUR-1 beriringan dengan penutupan saluran kalium yang bergantung pada ATP (KATP) pada membran sel β pankreas. Hal ini menyebabkan depolarisasi membran, yang berujung peningkatan kalsium intraseluler, dan selanjutnya terjadi eksositosis insulin ke dalam aliran darah.¹⁶ Hasil penambatan molekul antara protein target dengan *native ligand* repaglinide didapatkan ΔG -7,3 kkal/mol dan RMSD 0,0Å. Hasil RMSD < 2 Å menunjukkan *native ligand* valid sebagai kontrol utama.

Validasi Semaglutide terhadap Aktivasi SUR-1

Semaglutide merupakan *native ligand* dari protein GLP-1R (Kode PDB: 7KIO).¹⁷ Obat ini merupakan agonis reseptor GLP-1, yang memiliki mekanisme yang sama dalam aktivasi GLP-1R. Efek aktivasi GLP-1R adalah mengaktifasi cAMP intraseluler, yang menyebabkan peningkatan pelepasan insulin, serta peningkatan regulasi biosintesis insulin, glukokinase, dan transporter glukosa.¹⁸ Hasil *docking* antara protein target dengan *native ligand* semaglutide didapatkan ΔG -7,8 kkal/mol dan RMSD 0,0Å. Hasil RMSD < 2 Å menunjukkan *native ligand* valid menjadi kontrol utama.

Afinitas Senyawa Aktif Eceng Gondok pada Protein Target SUR-1 dan GLP-1R

Penilaian afinitas senyawa aktif terhadap protein target diukur berdasarkan parameter energi ikatan bebas (ΔG) dan residu asam amino. Energi ikatan bebas (ΔG) adalah nilai yang menunjukkan jumlah energi yang dilepaskan suatu senyawa untuk berikatan dengan protein target. Jika nilai ΔG semakin negatif, maka senyawa tersebut mempunyai interaksi gaya tarik antar atom yang semakin besar. Sementara itu, gaya tolak antar atom menjadi semakin kecil. Hal tersebut menunjukkan ikatan ligan dan protein yang terbentuk stabil.¹⁹ Adapun residu asam amino adalah asam amino yang dimiliki protein, dan digunakan untuk mengikat ligan atau senyawa. Kecocokan residu asam amino antara senyawa uji dengan kontrol menunjukkan potensi kesamaan sisi aktif. Kesamaan sisi aktif menunjukkan adanya interaksi asam amino yang terlibat, serta kemungkinan terdapat kontak antara ligan dan protein.⁹

Hasil *molecular docking* didapatkan senyawa aktif yang mempunyai potensi sebagai antidiabetes melalui aktivasi SUR-1 adalah stigmasterol dan chlorogenic. Akan tetapi, kedua senyawa aktif tersebut mempunyai potensi antidiabetes lebih rendah dibandingkan kontrol. Sementara itu, Senyawa aktif berupa luteolin yang mempunyai potensi terbaik sebagai antidiabetes melalui aktivasi GLP-1R. Akan tetapi, luteolin juga memiliki potensi antidiabetes lebih rendah dibandingkan kontrol. Selain itu, senyawa aktif eceng gondok berpotensi lebih baik dalam aktivasi SUR-1 dibandingkan aktivasi GLP-1R.

Senyawa aktif yang memiliki potensi terbaik terhadap aktivasi SUR-1 dan GLP-1R berjumlah sembilan. Luteolin dan caffeic

merupakan senyawa aktif yang memiliki potensi aktivasi terhadap kedua protein target. Senyawa aktif tersebut terbagi dalam beberapa golongan, yakni flavonoid, fenolik, dan sterol. Senyawa dari golongan flavonoid antara lain: luteolin, gossypetin, orientin, chrysoeriol, apigenin, dan azaleatin. Adapun caffeic dan chlorogenic merupakan senyawa fenolik. Sementara itu, stigmaterol merupakan senyawa dari golongan sterol.²⁰ Dari pengelompokan tersebut, senyawa golongan flavonoid merupakan senyawa yang dominan dalam potensi antidiabetik melalui aktivasi SUR-1 dan GLP-1R.

Aktivitas antidiabetes flavonoid mendukung pengaturan pencernaan karbohidrat, pensinyalan insulin, sekresi insulin, pengambilan glukosa, dan pengendapan adiposa.²¹ Flavonoid terlibat dalam regulasi beberapa mekanisme lain terkait antidiabetik, antara lain: meningkatkan proliferasi sel β pankreas, meningkatkan sekresi insulin, mencegah apoptosis, dan mengatur metabolisme glukosa di hati.²² Flavonoid juga memiliki efek selain antidiabetes juga memiliki efek kardioprotektif dan antiinflamasi.²⁰

Adapun senyawa aktif dari golongan fenolik berperan sebagai antidiabetes dan antioksidan, yang berkaitan erat dengan DM Tipe 2. Senyawa fenolik menghasilkan efek antidiabetes melalui berbagai mekanisme, antara lain: aktivasi jalur AMPK, penghambatan α glukosidase dan α amilase, penyerapan glukosa, peningkatan sensitivitas insulin, serta aktivasi PPAR.²³ Adapun peran senyawa fenolik sebagai antioksidan pada DM Tipe 2 antara lain: memodulasi stres oksidatif dalam tubuh dengan menetralkan efek spesies nitrogen dan oksigen, sehingga mencegah penyakit. Selain itu, aktivitas antioksidan senyawa aktif dapat membantu mempertahankan status antioksidan yang dapat ditoleransi, sehingga mencegah stres oksidatif yang berperan dalam patogenesis DM Tipe 2.²⁴

Adapun stigmaterol merupakan salah satu senyawa aktif dari golongan sterol yang memiliki potensi baik sebagai antidiabetes. Stigmaterol memiliki potensi menurunkan glukosa puasa, dan toleransi glukosa oral.²⁵ Aktivitas antidiabetes stigmaterol mendukung mobilisasi GLUT4 pada jaringan perifer. Mobilisasi GLUT4 pada jaringan perifer meningkatkan ambilan glukosa, yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, stigmaterol mampu mencegah penyusutan sel β pankreas, serta mempertahankan kelangsungan sel β pankreas.²⁶

Profil Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Eceng Gondok

Profil fisikokimia dilakukan dengan melihat aturan *Lipinski rule of five*.²⁷ Aturan Lipinski memiliki syarat antara lain: calon obat yang baik adalah memiliki massa molekul lebih kecil dari 500 g/mol, nilai log P lebih kecil dari 5, memiliki donor hidrogen tidak lebih dari 5, dan memiliki ikatan hidrogen sebagai akseptor tidak lebih dari 10. Selain itu, calon obat juga harus memiliki maksimal 1 parameter yang tidak memenuhi.²⁸ Dari hasil analisis (**Tabel 3**), senyawa luteolin, chrysoeriol, apigenin, azaleatin, gossypetin, dan caffeic memenuhi semua syarat aturan Lipinski. Sementara itu, senyawa chlorogenic, orientin dan stigmaterol memiliki maksimal satu aturan yang tidak memenuhi. Berdasarkan hasil analisis, dapat disimpulkan bahwa sembilan senyawa aktif terbaik memiliki sifat kemiripan dengan obat oral.

Profil absorpsi memperhatikan indikator kelarutan air (log S), permeabilitas CaCO_2 , persentase penyerapan intestinal, p-gp substrat, dan p-gp inhibitor. Kelarutan air (log S) adalah nilai kelarutan molekul dalam air pada suhu 25°C, yang dikatakan baik jika nilai log S > -6.²⁹ Permeabilitas CaCO_2 merupakan model *in vitro* jaringan mukosa usus manusia. Pada model pKCSM, nilai permeabilitas CaCO_2 dikatakan tinggi jika memiliki nilai prediksi > 0,90. Adapun persentase penyerapan usus adalah persentase senyawa yang dapat diserap usus manusia. Persentase penyerapan usus dikatakan baik jika memiliki nilai persentase 70-100%, sedang pada nilai 20-70% dan rendah pada nilai 0-20%. P-glikoprotein adalah transpoter yang berfungsi sebagai penghalang biologis dengan mengeluarkan racun dan xenobiotik dari sel.³⁰ Pada hasil analisis (**Tabel 4**), sebagian besar dari sembilan senyawa aktif terbaik memenuhi kriteria profil absorpsi untuk dikatakan baik. Dengan demikian, kedelapan senyawa aktif terbaik mudah larut dalam air dan dapat diserap oleh usus.

Profil distribusi memperhatikan indikator VDss, fraksi tidak terikat, dan permeabilitas otak. VDss dianggap rendah jika memiliki nilai di bawah 0,71 L/kg (log VDss < -0,15) dan tinggi jika di atas 2,81 L/kg (log VDss > 0,45). Semakin tinggi nilai VDss, semakin banyak obat yang didistribusikan dalam jaringan plasma. Sementara itu, fraksi tidak terikat berarti sebagian besar obat dalam plasma akan berada dalam keseimbangan antara keadaan tidak terikat atau terikat pada protein serum.²⁹

Pada nilai permeabilitas otak, senyawa memiliki nilai logBB baik apabila logBB > 0,3 dan kurang baik apabila logBB < -1. Selain itu, senyawa memiliki nilai logPS. apabila logPS > -2 dan kurang baik apabila log PS < -3.³⁰ Pada hasil analisis (**Tabel 5**), sembilan senyawa aktif terbaik dapat didistribusikan dengan baik, berdasarkan nilai VDss dan fraksi tidak terikat. Akan tetapi, sebagian besar senyawa aktif kurang baik dalam permeabilitas otak.

Pada profil metabolisme, sitokrom P450 adalah enzim yang penting dalam tubuh dan umumnya terdapat di hati. Sitokrom memiliki beberapa model isoform, antara lain: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4.²⁹ Dari hasil analisis (**Tabel 6**), hampir sebagian besar dari sembilan senyawa aktif tidak dipengaruhi metabolisme dan tidak dapat bekerja sebagai inhibitor untuk semua model isoform yang menjadi indikator. Senyawa yang menjadi substrat menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat dimetabolisme oleh CYP450, sedangkan senyawa yang dapat menjadi inhibitor dapat menekan aktivitas metabolisme sitokrom.²⁸

Pada profil ekskresi, *Organic cation transporter 2* (OCT2) adalah transporter *uptake* ginjal yang berperan penting dalam perpindahan dan *clearance* obat dan senyawa endogen di ginjal. Substrat OCT2 juga memiliki potensi interaksi yang merugikan jika diberikan bersama inhibitor OCT2.²⁹ Hasil analisis (**Tabel 7**) menunjukkan bahwa sembilan senyawa aktif terbaik bukan merupakan substrat OCT2. Total *clearance* merupakan hasil kombinasi *clearance* hepatic dan ginjal.³⁰ Stigmasterol memiliki nilai total *clearance* paling tinggi di antara sembilan senyawa aktif terbaik. Dengan demikian, kedua senyawa tersebut paling cepat diekskresikan dari tubuh.

REFERENSI :

1. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebbari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
2. Goyal, R., & Jialal, I. (2022). *Diabetes Mellitus Type 2*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
3. Hidayat, B., Ramadani, R. V., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., & Siu Ng, J. Y. (2022). *Direct Medical Cost of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in Indonesia*. *Value in health regional issues*, 28, 82–89.

Profil toksisitas memperhatikan indikator mutagenisitas, hepatotoksitas, dan LD50.²⁹ Toksisitas AMES merupakan indikator mutagenisitas suatu senyawa. Hasil menunjukkan sembilan senyawa aktif terbaik tidak bersifat mutagen, karena tidak memiliki toksisitas AMES. Dengan demikian, kedelapan senyawa aktif tidak bersifat karsinogenik. Pada profil hepatotoksitas, sembilan senyawa aktif terbaik tidak memiliki hepatotoksitas. Dengan demikian, sembilan senyawa aktif tidak bersifat toksik terhadap hepar. Hasil analisis LD50 menunjukkan senyawa orientin memiliki nilai LD50 paling tinggi di antara sembilan senyawa aktif terbaik. Hasil analisis (**Tabel 8**) menunjukkan bahwa delapan senyawa aktif memiliki profil toksisitas baik, sehingga tidak bersifat toksik.

KESIMPULAN

1. Senyawa aktif stigmasterol dan chlorogenic mempunyai potensi sebagai antidiabetes melalui aktivasi SUR-1
2. Senyawa aktif luteolin mempunyai potensi sebagai antidiabetes melalui aktivasi GLP-1R

SARAN

Berdasarkan penelitian secara *molecular docking*, senyawa aktif eceng gondok memiliki potensi antidiabetes melalui aktivasi SUR-1 dan GLP-1R yang cukup baik. Saran peneliti guna perbaikan penelitian lanjutan adalah:

1. Melakukan penelitian *in vitro* dengan menggunakan kultur jaringan pankreas
2. Melakukan penelitian *in vivo* dengan menggunakan hewan mencit

4. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J(Eds.), (2022). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e*. McGraw Hill. P. 2399-2430
5. Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). *Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes*. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25–53.
6. Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (13th ed.). Elsevier. P. 963-974
7. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2019
8. Costello RA, Nicolas S, Shivkumar A.

- (2023). *Sulfonylureas*. In: *StatPearls Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing.
9. Damayanti D. S, Martino Y. A, Ishmahdina A, ., 2021. 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.**, 1(1):1–12.
 10. Ayanda, O. I., Ajayi, T., & Asuwaju, F. P. (2020). *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: Uses, Challenges, Threats, and Prospects. **TheScientificWorldJournal**, 20, 3452172.
 11. Ben Bakrim, W., Ezzariai, A., Karouach, F., Sobeh, M., Kibret, M., Hafidi, M., Kouisni, L., & Yasri, A. (2022). *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. **Frontiers in pharmacology**, 13, 842511.
 12. Priyoherianto, A., Suci, P.R.C.F. and Wijayanti, A.N. (2019) ‘Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) Dan Daun Sintrong (*Crassocephalum Crepidioides* (Benth.) S. Moore) Pada Mencit’. **Jurnal Insan Farmasi Indonesia**. 44–53.
 13. Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). *Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data?*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, 23(5),
 14. Ding, D., Wang, M., Wu, J. X., Kang, Y., & Chen, L. (2019). The Structural Basis for the Binding of Repaglinide to the Pancreatic K_{ATP} Channel. **Cell reports**, 27(6), 1848–1857.e4.
 15. Lv, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2020). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. **Current topics in medicinal chemistry**, 20(1), 37–56.
 16. Kalwat, M. A., & Cobb, M. H. (2017). Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the β cell. **Pharmacology & therapeutics**, 179, 17–30.
 17. Zhang, X., Belousoff, M. J., Liang, Y. L., Danev, R., Sexton, P. M., & Wootten, D. (2021). Structure and dynamics of semaglutide- and taspoglutide-bound GLP-1R-Gs complexes. **Cell reports**, 36(2), 109374.
 18. Latif W, Lambrinos KJ, Rodriguez R. (2023) *Compare And Contrast the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1RAs)*. In: *StatPearls Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing
 19. 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).
 20. Ben Bakrim, W., Ezzariai, A., Karouach, F., Sobeh, M., Kibret, M., Hafidi, M., Kouisni, L., & Yasri, A. (2022). *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. **Frontiers in pharmacology**, 13, 842511.
 21. Sarian, M. N., Ahmed, Q. U., Mat So'ad, S. Z., Alhassan, A. M., Murugesu, S., Perumal, V., Syed Mohamad, S. N. A., Khatib, A., & Latip, J. (2017). Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. **BioMed research international**, 2017, 8386065.
 22. Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. **Biomolecules**, 9(9), 430.
 23. Deka, H., Choudhury, A., & Dey, B. K. (2022). An Overview on Plant Derived Phenolic Compounds and Their Role in Treatment and Management of Diabetes. **Journal of pharmacopuncture**, 25(3), 199–208.
 24. Ahangarpour, A., Sayahi, M., & Sayahi, M. (2019). The antidiabetic and antioxidant properties of some phenolic phytochemicals: A review study. **Diabetes & metabolic syndrome**, 13(1), 854–857.
 25. Bakrim, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L.-H., El Omari, N., Sheikh, R. A., et al. (2022). Health Benefits (Ahangarpour, et al., 2019) and Pharmacological Properties of Stigmasterol. **Antioxidants**, 11(10), 1912. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11101912>
 26. Wang, J., Huang, M., Yang, J., Ma, X., Zheng, S., Deng, S., Huang, Y., Yang, X., & Zhao, P. (2017). Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter. **Food & nutrition research**, 61(1), 1364117. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.136>

4117

27. Chagas, C., Moss, S. & Alisaraie, L. 2018. *Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. International Journal of Pharmaceutics.* 549(2018), 133-149
28. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews,* 64(SUPPL.), 4–17.
29. Pires, D., Blundell, T. & Asche, T. 2018. *pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. Journal of Medicinal Chemistry.* 58(9), 4066-4072.
30. Petrescu, A., Paunescu, V. & Ilia, G. 2019. *The antiviral activity and cytotoxicity of 15 natural phenolic compounds with previously demonstrated antifungal activity. Journal of Environmental Science and Health Part B.* 54(6), 498- 504