

POTENSI SENYAWA AKTIF DAUN ENCENG GONDOK (*EICHHORNIA CRASSIPES*) SEBAGAI ANTIDIABETES DENGAN MENGHAMBAT ENZIM MALTASE GLUCOAMYLASE DAN ALPHA GLUCOSIDASE

Yusril Emka Priawansyah, Fancy Brahma, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Maltase glucoamylase dan alpha glucosidase penting untuk memecah polisakarida menjadi monosakarida di usus. Ekstrak eceng gondok diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit dengan mekanisme yang belum diketahui. Ekstrak eceng gondok diduga dapat menghambat enzim *alfa glucosidase* dan *maltase glucoamylase* sehingga perlu di teliti melalui metode komputasi.

Metode: Studi *in silico* 21 senyawa aktif daun eceng gondok terhadap protein Maltase glucoamylase dan alpha glucosidase, dilakukan dengan metode *molecular docking* menggunakan autodocktools dilanjutkan dengan discovery studio. Sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa eceng gondok di evaluasi dengan pkCSm Online.

Hasil: Senyawa aktif terbaik yang memiliki afinitas terhadap *alpha glucosidase* adalah orientine (ΔG -9,2 kkal/mol; 40%), chrysoeriol (ΔG -8,7 kkal/mol; 31%), dan luteolin (ΔG -8,6 kkal/mol; 36%), kaempferol (ΔG -8,3 kkal/mol; 36%), apigenin (ΔG -8,2 kkal/mol; 36%), sedangkan untuk protein *maltase glucoamylase* adalah chrysoeriol (-9,9 kkal/mol; 66%), triclin (-9,0 kkal/mol; 66%), azaleatin (-9,8 kkal/mol 50%), orientin (-9,9 kkal/mol 33%), gossypetin (-9,9 kkal/mol 33%). Penghambatan *maltase glucoamylase* lebih besar dibandingkan *alfa glucosidase* berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dibandingkan kontrol. Hasil sifat farmakokinetik dan fisikokimia didapatkan hasil semua senyawa memiliki sifat fisikokimia baik namun rendah pada parameter Caco2 sehingga tidak dapat di absorpsi di usus. Chrysoeriol, kaempferol, luteolin, dan apigenin berpotensi terbaik sebagai antidiabetes yang aman di konsumsi oral dan kedepannya bisa dikembangkan sebagai obat.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat maltase glucoamylase yang lebih besar dibandingkan alfa glucosidase dan aman untuk dikonsumsi secara oral.

Kata Kunci: Antidiabetes; *Eichhornia Crassipes*; *in silico*; Alpha Glucosidase; Maltase Glucoamylase

*Koresponden

Dini Sri Damayanti

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

THE POTENTIAL OF ACTIVE COMPOUNDS OF WATER HYACINTH LEAVES (*EICHHORNIA CRASSIPES*) AS ANTIDIABETICS BY INHIBITING THE ENZYMES MALTASE GLUCOAMYLASE AND ALPHA GLUCOSIDASE

Yusril Emka Priawansyah, Fancy Brahma, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Maltase glucoamylase and alpha glucosidase are important for breaking down polysaccharides into monosaccharides in the intestine. Water hyacinth extract is known to reduce blood glucose levels in mice by an unknown mechanism. Water hyacinth extract is thought to inhibit the enzymes alpha glucosidase and maltase glucoamylase so it needs to be investigated using computational methods.

Method: In silico study of 21 active compounds in water hyacinth leaves on the proteins Maltase glucoamylase and alpha glucosidase, carried out using the molecular docking method using Autodocktools followed by Discovery Studio. The physicochemical and pharmacokinetic properties of water hyacinth compounds were evaluated using pkCSm Online.

Results: The best active compounds that have affinity for alpha glucosidase are orientine (ΔG -9.2 kcal/mol; 40%), chrysoeriol (ΔG -8.7 kcal/mol; 31%), and luteolin (ΔG - 8.6 kcal/mol; 36%), kaempferol (ΔG -8.3 kcal/mol; 36%), apigenin (ΔG -8.2 kcal/mol; 36%), while for the maltase glucoamylase protein it is chrysoeriol (-9.9 kcal/mol; 66%), triclin (-9.0 kcal/mol; 66%), azaleatin (-9.8 kcal/mol 50%), orientin (-9.9 kcal/mol 33 %), gossypetin (-9.9 kcal/mol 33%). Inhibition of maltase glucoamylase was greater than alpha glucosidase based on the binding affinity of the active compound compared to the control. The results of pharmacokinetic and physicochemical properties showed that all compounds had good physicochemical properties but were low in Caco2 parameters so they could not be absorbed in the intestine. Chrysoeriol, kaempferol, luteolin, and apigenin have the best potential as antidiabetics that are safe for oral consumption and in the future can be developed as drugs.

Conclusion: The active compound of water hyacinth leaves (*Eichhornia crassipes*) has antidiabetic potential by inhibiting maltase glucoamylase to a greater extent than alpha glucosidase and is safe for oral consumption.

Keywords: Antidiabetes; *Eichhornia Crassipes*; *in silico*; Alpha Glucosidase; Maltase Glucoamylase

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin berkurang atau diabetes tipe 1 dan kurangnya sensitivitas insulin ke reseptor insulin atau diabetes tipe 2¹. Secara epidemiologi, menurut kemenkes (2009) diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Sedangkan hasil Riset kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 dikutip oleh Kurniawaty (2014), diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan sebesar 14,7% dan daerah pedesaan sebesar 5,8%². Besarnya angka diabetes berdampak besar pada tingkat kesehatan nasional, dikarenakan DM memiliki banyak komplikasi seperti penyakit jantung koroner, stroke, gagal ginjal dan masih banyak lagi¹.

Proses terjadinya diabetes terutama tipe 2 melibatkan banyak faktor eksternal berupa pola makan dan olahraga. Sedangkan faktor internal melibatkan hormon insulin dan beberapa enzim seperti *Maltase Glucoamylase* (MGAM) dan α -*Glukosidase*. Kedua enzim tersebut secara sinergis berperan pada tahap awal absorpsi glukosa di lumen usus yakni memecah karbohidrat dalam bentuk oligosakarida menjadi monosakarida. Penghambatan kerja kedua enzim dapat mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal^{3,4}.

Terapi antidiabetes bertujuan menurunkan glukosa darah. Terapi diabetes bersifat seumur hidup untuk mengontrol gula darah, namun banyak pasien yang tidak patuh dalam pengobatan. Penelitian menyebutkan 15,8% pasien lupa minum obat secara teratur, dan 1,53% pasien menghentikan pengobatan karena efek samping. Hal tersebut dikarenakan obat diabetes memiliki beberapa efek samping. Misalnya mual, muntah dan kerusakan ginjal dan hepar jika konsumsi jangka panjang^{5,6}.

Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan sebagai antidiabetes adalah eceng gondok (*Eichhornia crassipes*). Secara empiris dikutip dari beberapa situs tanaman enceng gondok adalah tanaman hama dimasyarakat, rebusan air dari enceng gondok biasa dikonsumsi sebagai pereda nyeri perut atau diare, jika tanaman enceng gondok ditumbuk dan dioleskan ke kulit yang radang diyakini dapat sembuh, namun masih belum ada penelitian lebih lanjut mengenai enceng gondok yang berkhasiat sebagai kesehatan. Penelitian sebelumnya pernah dilakukan secara *in vitro*, meneliti khasiat enceng gondok sebagai antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi hiperglikemia dengan streptozotocin, kemudian diberikan ekstrak enceng gondok secara oral selama 21 hari didapatkan hasil peningkatan aktivitas antioksidan dan penurunan kadar gula darah tikus dibandingkan kontrol yang tidak diberikan perlakuan dan yang diberikan perlakuan pemberian glibenclamide⁸. Penelitian lain sebelumnya yang dilakukan pada metciti, bahwa

kombinasi ekstrak eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dengan dosis 17,5 mg/KgBB dan daun sintorong (*Crassocephalum crepidioides*) dengan dosis 10,5 mg/kg BB yang diberikan selama 7 hari terbukti dapat menurunkan gula dalam darah metciti⁷. Adanya beberapa bukti tersebut disimpulkan tanaman enceng gondok memiliki efek sebagai antidiabetes.

Namun untuk penelitian eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) secara interaksi molekuler sebagai antidiabetes masih belum dilakukan. Berdasarkan uraian sebelumnya, maka perlu dilakukan penelitian awal secara *in silico* untuk melihat apakah ada potensi antidiabetes dari senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) yang selanjutnya dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dalam mengobati penyakit diabetes⁹.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini secara *in silico molecular docking* dengan menggunakan Autodoc Vina. menambatkan senyawa aktif enceng gondok terhadap protein *Maltase Glucoamylase* (MGAM) dan α -*Glukosidase*.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang berbasis online. Penelitian pada bulan November 2022.

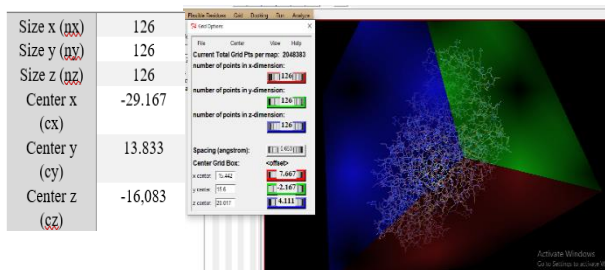
Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan alat berupa laptop dengan spesifikasi memadai untuk melakukan penelitian menggunakan Autodoc Vina dan pkCSM Online.

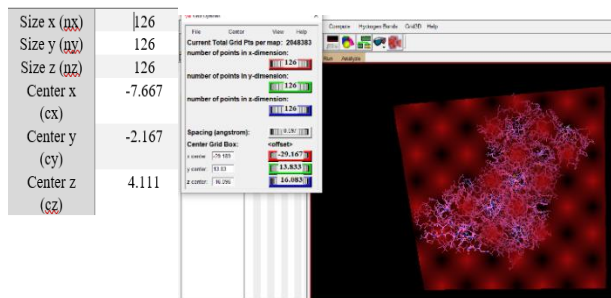
Uji Penambatan Molekul

Bahan berupa struktur 3D senyawa aktif herbal daun eceng gondok dapat diunduh di pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan struktur 3D protein *maltase glucoamylase* (pdb: 3TON organisme: *Homo sapiens*) dan α -*Glukosidase* (pdb: 3D43 organisme: *Homo sapiens*) diunduh dari website (<http://rcsb.org>).

Proses penambatan molekul dimulai dari preparasi protein dengan menghilangkan molekul air dan ligan yang menempel kemudian di simpan dalam format PDBQT. Langkah berikutnya adalah menentukan ukuran gridbox antara senyawa aktif dan protein target, ukuran Grid box digunakan sebagai lingkup area yang ditambatkan dan patokan ukuran untuk penelitian selanjutnya sesuai **gambar 1** dan **gambar 2**. Langkah terakhir adalah menggunakan aplikasi Autodoc Vina untuk menambatkan senyawa aktif dan protein target⁹.



Gambar 1. Grid Box Maltase Glucoamylase



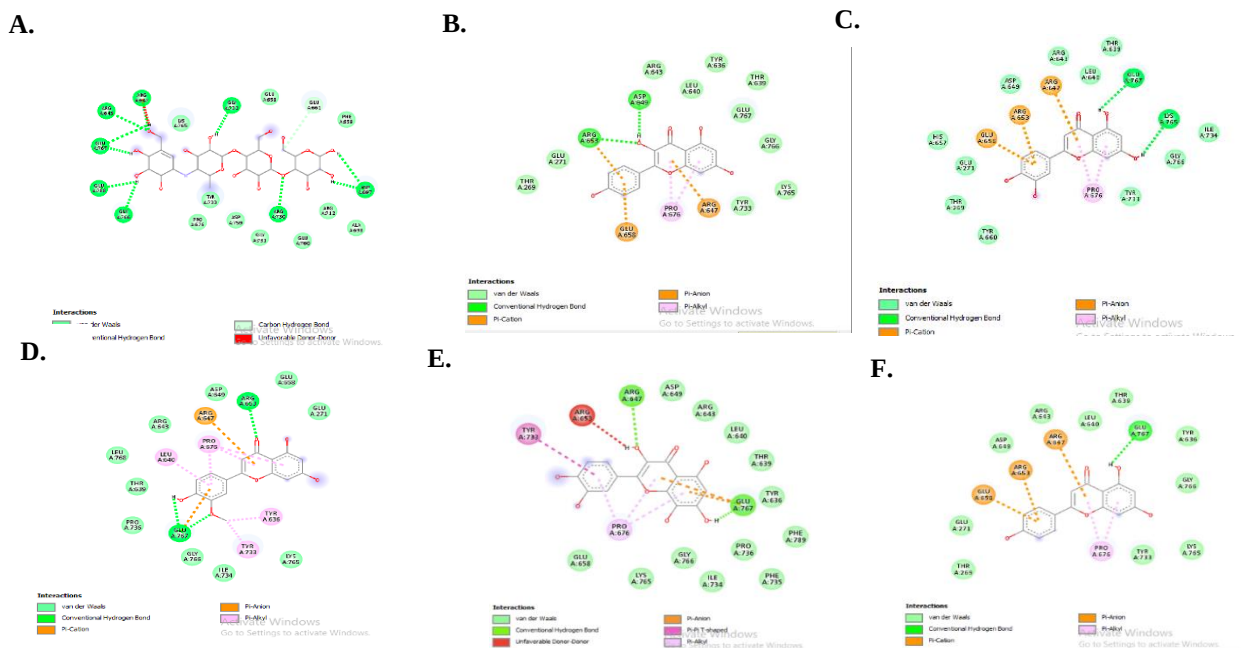
Gambar 2. Grid Box Alpha Glukosidase

Uji Fisikokimia dan Farmakokinetik

Bahan berupa kode smile setiap ligan yang dapat dilihat dari web pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Copi kode smile dan paste pada halaman web pkCSM Online di (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>), kemudian menekan ADMET. Hasil keluar beberapa menit dalam bentuk rincian sesuai parameter uji masing-masing.

Pada Uji fisikomia yang dilihat pada hasil adalah ukuran molekul, *hydrogen bind donor*, *hydrogen bind acceptor*. Sedangkan pada Uji farmakokinetik yang dilihat adalah masing-masing parameter uji seperti absorpsi intestinal, permeabilitas Caco2 (Per. Caco2), Volume distribution steady state (Vdss), Blood Brain Barrier (BBB), sitokrom P450 (CYP2D6, CYP3A4) inhibitor, Clearance Total (CLTOT), Hepatotoksik.

HASIL PENELITIAN



Gambar 3. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Enzim Maltase Glucoamilase

- Interaksi Acarbose dengan MGAM
- Interaksi Apigenin dengan MGAM
- Interaksi Kaempferol dengan MGAM
- Interaksi Orientin dengan MGAM
- Interaksi Luteolin dengan MGAM
- Interaksi Chrysoeriol dengan MGAM

Keterangan gambar:

- : Ikatan Hidrogen
- : Ikatan Van der Waals
- : Ikatan Pi- Alkyl
- : Ikatan Pi- Sigma
- : Ikatan Anion
- : Tidak terdefinisi

Acarbose sebagai Inhibitor Maltase Glucoamylase

Pada proses docking acarbose dengan enzim target maltase glucoamylase didapatkan ΔG -7, kkal/mol dan RMSD 0,98 Å. Adapun hasil proses docking acarbose dengan enzim target didapatkan ΔG -7,7 dan RMSD 0,0 Å. Hasil RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å sehingga menjadikan obat acarbose dapat digunakan (valid) menjadi obat kontrol.

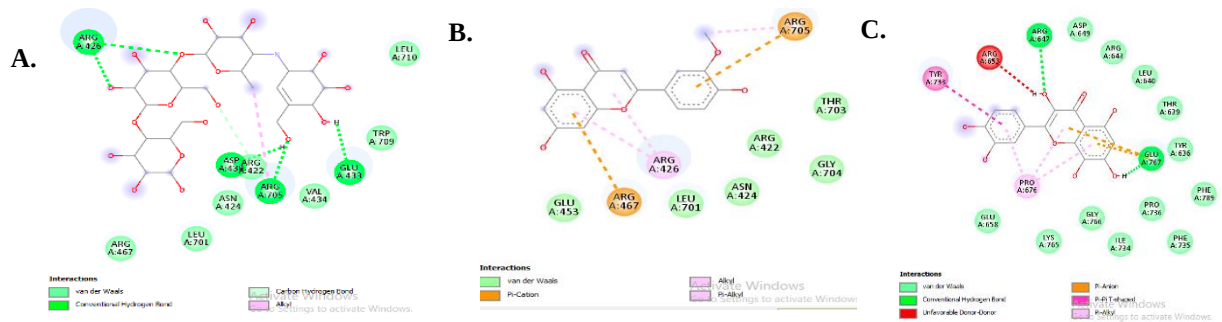
Hasil docking senyawa aktif daun eceng gondok terdapat 9 senyawa aktif yang memiliki ΔG lebih kecil dan memiliki kesamaan ikatan residu asam amino berkisar 0-66% dibandingkan kontrol. Dari ke 20 senyawa aktif diambil 5 senyawa aktif terbaik yakni acarbose, apiginin, kampferol, orientin, luteolin, chrysoeriol. Hasil ini menunjukkan senyawa aktif tersebut diprediksi mempunyai efek antidiabetes dengan mekanisme inhibisi enzim alfa glukosidase.

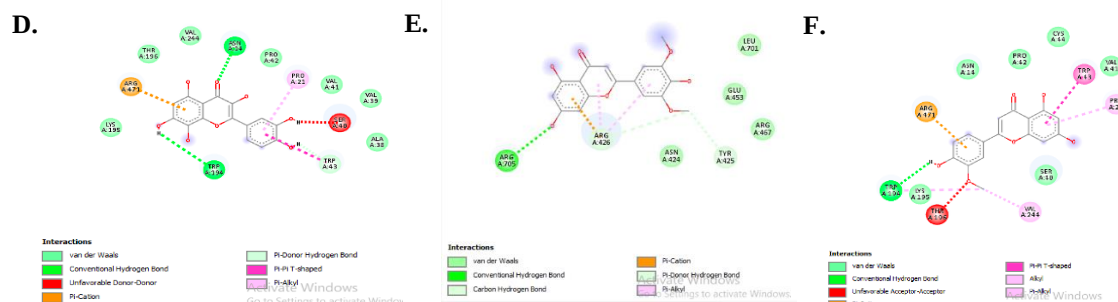
Tabel 1. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Enzim Maltase Glucoamilase

Ligan	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Residu Asam Amino (%)	Kesimpulan
1 Acarbose	-7,7	Hydrogen: ARG 647, ARG 643, GLY 732, GLU 767, GLU 788, GLY 766, ARG 730, ASP 697, Van der Waals : LYS 765, GLU 658, PHE 659, TYR 733, PRO 676, ASP 759, GLY 731, GLU 760, ALA 698, ARG 712, Carbon Hydrogen: GLU 661	100	Obat kontrol, sebagai pembanding hasil dari senyawa aktif
2 Orientin	-9,2	Hydrogen: ARG 647, GLU 767 , Van der Waals : GLU 658, LYS 765 , GLY 766, ILE 734, PHE 735, PHE 789, TYR 636, THR 639, LEU 640, ARG 643 , ASP 649, Unfavorable Donor: ARG 653, Pi-Pi T-shaped : PRO 676	(6/19) 31%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 31%
3 Azaleatin	-8,8	Hydrogen: TRP 194, Van der Waals : ASN 14, PRO 42, CYS 44, VAL 41, SER 40, LYS 195, Unfavorable Acceptor-Acceptor: THR 196, Pi-Cation : ARG 471, Pi-Pi T-shaped: TRP 43, Alkyl: PRO 21, VAL 244, Pi-Alkyl : PRO 21, VAL 244	0	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
4 Chrysoeriol	-8,7	Hydrogen : ARG 653, GLU 767 , Van der Waals : GLU 271, GLU 658 , ASP 649, ARG 643 , LEU 768, THR 639, PRO 736, GLY 766, ILE 734, LYS 765 , Pi-Anion : ARG 647 , Pi-Alkyl : PRO 676 , LEU 640, TYR 636, TYR 733	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
5 Luteolin	-8,6	Hydrogen : GLU 767, LYS 765 , Van der Waals : TYR 660, THR 269, GLU 271, HIS 657, ASP 649, ARG 643 , LEU 640, THR 639, ILE 734, GLY 766, TYR 733 , Pi-Cation : ARG 647 , ARG 653, GLU 658 , Pi-Anion : ARG 647 , ARG 653, Pi-Alkyl : PRO 676	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
6 Kaempferol	-8,3	Van der Waals : THR 269, GLU 271, ARG 643 , LEU 640, TYR 636, THR 639, GLU 767 , GLY 766, LYS 765, TYR 733 , Hydrogen : ARG 653, ASP 649, Pi-Anion : GLU 658, ARG 647 , Pi-Alkyl : PRO 676	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
7 Apigenin	-8,2	Hydrogen : GLU 767 , Van der Waals: THR 269, GLU 271, ASP 649, ARG 643 , LEU 640, THR 639, TYR 636, GLY 766, LYS 765 , TYR 733, Pi-Cation : ARG 647 , ARG 653, GLU 658 , Pi-Anion : ARG 647 , ARG 653, Pi-Alkyl : PRO 676	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
8 Tryptophan	-8,2	Hydrogen : ARG 647 , ILE 734, GLU 658 , Van der Waals : LYS 765, GLY 766 , TYR 733, GLU 271, ARG 653, PHE 735, PRO 736, GLU 767 , THR 639, Alkyl : PRO 676 , LEU 640, TYR 636, Pi-Alkyl : PRO 676 , LEU 640, TYR 636	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
9 Tricin	-8,0	Hydrogen : THR 269, Van der Waals : GLU 271, GLN 272, GLN 275, ASP 649, ARG 643 , LEU 640, GLU 767 , THR 639, GLY 766, LYS 765 , TYR 733, GLU 658 , Pi-Cation : ARG 647 , ARG 653, Pi-Alkyl : PRO 676	(7/19) 36%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 36%
10 Stigmasterol	-7,4	Van der Waals : PHE 450, ASP 452, LYS 480, GLY 457, THR 460, Hydrogen : ASN 465, Alkyl : PHE 478, CYS 458, VAL 451, Pi-Alkyl : PHE 478, CYS 458, VAL 451	0	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
11 Pipradol	-6,4	Van der Waals : TRP 194, ASN 14, VAL 41, ARG 254, THR 196, Hydrogen : SER 40, Pi-Cation : ARG 471, Pi-	0	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding

			Sigma : PRO 42, Pi-Pi T-shaped : TRP 43, Alkyl : VAL 244, PRO 21, Pi-Alkyl : VAL 244, PRO 21		kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
12	Resveratrol	-6,2	Hydrogen : VAL 515, GLU 774, TRP 290, LYS 360, Van der Waals : HIS 432, PHE 516, SER 521, Pi-Anion : ASP 438, Pi-Alkyl : PRO 517, LYS 519	0	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
13	Gossypectin	-5,2	Van der Waals : TYR 733, GLY 766 , PHE 789, ILE 734, PHE 735, THR 639, LEU 640, Carbon Hydrogen : PRO 736, Pi-Pi T-shaped : TYR 636, Pi-Alkyl : PRO 676	(2/19) 10%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 10%
14	Methyl Salicylate	-4,8	Van der Waals : GLU 774, TRP 290, SER 521, ASP 438, PHE 516, Pi-Cation LYS 360, Pi-Alkyl : LYS 519	0	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
15	Tyrosine	-4,8	Hydrogen : ARG 730 , GLY 731, ASP 697 , GLU 661 , Van der Waals : GLY 732 , TYR 733, ARG 712, ALA 698, PHE 659 , GLU 658	(6/19) 31%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 31%
16	Valine	-4,3	Hydrogen : ARG 254, ASN 14, THR 196, Van der Waals : PRO 42, SER 40, PRO 17, ARG 471, Alkyl : VAL 244, TRP 194, Pi-Alkyl : VAL 244, TRP 194	0	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
17	Butane	-3,9	Hydrogen: ASN 357, THR 742, THR 743, ASN 741, Van der Waals : GLY 358, LEU 745, ALA 746, ARG 315	0	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
18	Lysine	-3,9	Hydrogen : GLY 731, GLY 732 , ARG 730 , ASP 697 , Van der Waals : ASP 759, GLU 760, VAL 699, ARG 712, ALA 698, PHE 659 , ALA 764, LYS 765 , Pi-Donor Hydrogen : TYR 733	(5/19) 26%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 26%
19	Betaine	-3,2	Hydrogen: HIS139, VAL140, LEU137 Vdn., ALA62, LEU135, THR61, PRO138	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
20	Choline	-3,4	Hydrogen: GLY493 Vdn., SER642, TRP566, ARG495, VAL644	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
21	Trigonelline	-3,1	Hydrogen: ASP432, ARG434 Vdn., ARG491, GLU431, GLU426	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap alpha glucosidase. Penelitian menggunakan pendekatan obat pembanding, sehingga residu asam amino senyawa aktif (teks bold) diaggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino obat.





Gambar 4. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Enzim Alfa Glucosidase

- Interaksi acarbose dengan alfa glucosidase
- Interaksi Chrysoeriol dengan alfa glucosidase
- Interaksi Orientin dengan alfa glucosidase
- Interaksi Gossypetin dengan alfa glucosidase
- Interaksi Tricin dengan alfa glucosidase
- Interaksi Azaleatin dengan alfa glucosidase

Keterangan gambar:

- : Ikatan Hidrogen
- : Ikatan Van der waals
- : Ikatan Pi- Alkyl
- : Ikatan Pi- Sigma
- : Ikatan Anion
- : Tidak terdefinisi

Hasil Penambatan Molekul Senyawa Aktif Eceng Gondok terhadap Enzim Alfa Glucosidase

Hasil docking proses enzim target alfa glucosidase dengan obat kontrol acarbose didapatkan ΔG -7,4 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å. Hasil RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å menjadikan bahwa obat acarbose dapat digunakan (valid) menjadi obat kontrol bagi senyawa aktif yang akan didocking pada protein target¹⁰.

Hasil docking senyawa aktif daun eceng gondok terdapat 9 senyawa aktif yang memiliki ΔG lebih kecil dan memiliki kesamaan ikatan residu asam amino berkisar 0-66% dibandingkan kontrol. Dari ke 20 senyawa aktif diambil 5 senyawa aktif terbaik yakni, *chrysoeriol* (-9,9 kkal/mol; 66%), *tricin* (-9,0 kkal/mol; 66%), *azaleatin* (-9,8 kkal/mol 50%), *orientin* (-9,9 kkal/mol 33%), *gossypetin* (-9,9 skkal/mol 33%). Hasil ini menunjukkan senyawa aktif tersebut diprediksi mempunyai efek antidiabetes dengan mekanisme inhibisi enzim alfa glucosidas

Tabel 2. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Enzim Alfa Glucosidase

	Ligan	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)	Kesimpulan
1	Acarbose	-7,4	Hidrogen : ARG 705, ASP 430, GLU 433, ARG 426, Van der Waals : ARG 467 LEU 701	100	Obat kontrol, sebagai pembanding hasil dari senyawa aktif
2	Orientin	-9,9	Hidrogen : ASN 424, ARG 422, Van der Waals : TRP 423, LEU 701 , GLU 453, ARG 467, PHE 468, TYR 425, Pi-Cation : ARG 705	(2/6) 33%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 33%
3	Gossypetin	-9,9	Hidrogen : GLU 453, TYR 425, ARG 426 , ASN 424, ARG 422, Van der Waals : ARG 467, ASP 427, PHE 468, TRP 423, THR 703, Pi-Cation : ARG 705	(2/6) 33%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 33%
4	Azaleatin	-9,8	Van der Waals : ASN 424 , ARG 467, ARG 705 , GLU 453, Hidrogen: 425, Pi-Cation : ARG 426	(3/6) 50%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 50%
5	Chrysoeriol	-9,8	Van der Waals : LEU 701 , ASN 424, , THR 703, ARG 422, GLY 704, GLU 453, Alkyl : ARG 426 , Pi-Alkyl : ARG 426 , Pi-Cation: ARG 705 , ARG 467	(4/6) 66%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 66%
6	Stigmasterol	-9,2	Van der Waals : LYS 484, ASN 558, GLU 476, LYS	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding

			843, ARG 482, LEU 475, Pi-Sigma : HIS 872, Alkyl : PRO 557, ALA 479, LEU 472, ALA 556, Pi-Alkyl : PRO 557, ALA 479, LEU 472, ALA 556		kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
7	Tricin	-9,0	Hydrogen : ARG 705 , Van der Waals : ASN 424, LEU 701 , GLU 453, ARG 467, Carbon Hydrogen : ARG 426 , TYR 425, Pi-Donor Hydrogen : ARG 426 , TYR 425	(4/6) 66%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 66%
8	Luteolin	-8,6	Van Der Waals : PRO 469, Unfavorable Acceptor-Acceptor : THR 466	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
9	Apigenin	-8,2	Van der Waals : ASP 427, ARG 467 ASP 427, Hidrogen : THR466	(1/6) 16%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 16%
10	Kaempferol	-8,1	Van der Waals : PHE 461, ASN 551, MET 546, ARG 500, ARG 459, TYR 499, Hidrogen : TRP 463, Pi-Anion : GLU 553, ASP 456, Pi-Sigma : THR 462, Amide-Pi Stacked : GLY 498	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
11	Pipradol	-7,1	Van der Waals : MET 176, TYR 60, PHE 178, THR 83, VAL 85, ARG 182, GLN 50 Alkyl : PRO 59, ALA 177, HIS 180 Other : ILE 53, HIS 80 GLU 179	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
12	Resveratrol	-6,6	Hidrogen : LEU 472, Van der Waals : GLU 476, LYS 484, ASN 558, Amide-Pi Stacked : LEU 475, Pi-Alkyl : ALA 556, ALA 479, PRO 557	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
13	Methyl Salicylate	-5.6	Hidrogen : ASN 424, Van der Waals : ARG 422, LEU 701 , TYR 425, GLU 453, ARG 467, Pi-Alkyl : ARG 426	(2/6) 33%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 33%
14	Tyrosine	-5.3	Hydrogen : ARG 913, Van der Waals : ARG 951, ILE 949, GLN 940	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
15	Tryptophan	-5,0	Hidrogen : THR 535 Van der Waals : TYR 600, TRP 588, Pi-Alkyl : PRO 537, Pi-Pi T shaped : TYR 585, Unfavorable Donor-Donor : ARG 540	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
16	Butane	-4,4	Hidrogen: ASP 427, GLU 428, ALA 429 Van der Waals : ARG 467, PRO 469, THR 466	0	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
17	Valine	-4.0	Hydrogen : ARG 426 , Van der Waals : ASN 424, GLU 453, ARG 467	(1/6) 16%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 16%
18	Lysine	-3,9	Hidrogen : GLY 509, ARG	0	Afinitas ikatan lebih

			538, ASN 536, TYR 511, Van der Waals : ARG 467, PRO 469		kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
19	Betaine	-3,2	Hydrogen: HIS139, Vdn.: ASN 424, GLU 453, ARG 467	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
20	Choline	-3,4	Hydrogen: GLY493 Vdn: ARG495, VAL644	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
21	Trigonelline	-3,1	Hydrogen: GLY 509, ARG 538, ASN 536, TYR 511	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa aktif terhadap enzim maltase glucoamilase. 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.

Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Enceng Gondok

No	Nama Senyawa	Parameter Lipinski Rule Of Five				Ya	Interpretasi
		BM	LogP	HBA	HBD		
11	Pipradol	416,38	0,34	9	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
12	Resveratrol	316,26	2,29	7	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
1	Chrysoeriol	300,26	2,58	6	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
13	Gossypectin	302,23	1,98	7	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
2	Tricin	330,29	2,59	7	3	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
14	Methyl Salicylate	446,40	0,35	10	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
3	Azaleatin	316,26	2,26	7	4	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
15	Tyrosine	286,23	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
4	Orientin	448,38	-0,20	11	8	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
16	Valine	284,26	2,87	5	2	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
5	Gossypetin	318,23	1,69	8	6	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
17	Butane	254,24	2,87	4	2	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
6	Luteolin	286,24	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
18	Lysine	208,213	1,80	3	1	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
7	Kaempferol	286,23	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
19	Betaine	117,14	-1,55	2	0	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
8	Apigenin	270,24	2,57	5	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
20	Tryptophan	220,24	2,57	5	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
21	Choline	104,17	-0,31	1	1	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
10	Stigmasterol	432,38	0,04	10	6	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut
21	Trigonelline	147,13	-0,73	3	3	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, Interpretasi Hasil Mendrut

Keterangan: Data yang diperlihatkan merupakan hasil uji prediksi sifat fisikokimia enceng dengan parameter menurut aturan lipinski meliputi Berat Molekul (BM), Lipofilisitas (LogP), Hydrogen bond acceptor (HBA), Hydrogen bond donor (HBD).

Berdasarkan hasil prediksi sifat fisikokimia dari senyawa aktif *chrysoeriol*, *luteolin*, *kaempferol* dan *apigenin* mempunyai sifat kelarutan yang tinggi sehingga mudah di absorpsi di intestinal. Hal ini menyimpulkan bahwa ke 4 senyawa tersebut baik menjadi obat antidiabetes yang dapat dikonsumsi secara oral.

Hasil Uji Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Enceng Gondok

Hasil prediksi farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas dari senyawa aktif enceng gondok meliputi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas didapatkan senyawa aktif sesuai profil parameter dilihat pada **tabel 4**.

Berdasarkan hasil prediksi sifat farmakokinetik terdapat 4 senyawa aktif diantaranya *chrysoeriol*, *tricin*, *apigenin* dan *luteolin* yang mempunyai bioavailabilitas tinggi, mudah diserap di intestinal, tidak bersifat toksik pada BBB, dimetabolisme baik di hepar, diekskresi baik di ginjal dan tidak bersifat hepatotoksik.

Tabel 4. Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Enceng Gondok

Nama senyawa		Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	Toksitas	Kesimpulan
		AI (%)	Per. Caco ₂ 10 ⁻⁶ cm/s	Vdss (Log L/Kg)	BBB (log BB)	CYP2 D6 inhibitor	CYP3 A4 inhibitor	CLTO T (log ml/min /kg)	Hepatotoksik	
1	<i>Chrysoeriol</i>	84,84	0,32	0,74	-0,91	Tidak	Tidak	0,59	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
2	<i>Tricin</i>	89,71	0,12	0,79	-1,10	Tidak	Tidak	0,69	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
3	<i>Azaleatin</i>	75,85	-0,24	0,69	-1,33	Tidak	Tidak	0,48	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
4	<i>Orientin</i>	43,73	-1,23	1,48	-1,63	Tidak	Tidak	0,37	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
5	<i>Gossypetin</i>	68,00	0,17	1,55	-1,47	Tidak	Tidak	0,30	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
6	<i>Luteolin</i>	81,13	0,09	1,15	-0,90	Tidak	Tidak	0,49	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
7	<i>Kaempferol</i>	74,29	0,03	1,27	-0,93	Tidak	Tidak	0,47	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
8	<i>Apigenin</i>	93,25	1,00	0,82	-0,73	Tidak	Tidak	0,56	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil,

										tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
9	<i>Tryptophan</i>	96,11	1,25	-0,18	-0,15	Tidak	Tidak	0,25	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
10	<i>Stigmasterol</i>	94,83	0,93	0,17	-0,06	Tidak	Tidak	0,16	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
11	<i>Pipradol</i>	94,76	1,22	0,50	-1,20	Tidak	Tidak	0,71	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
12	<i>Resveratrol</i>	100	1,44	-0,30	-0,21	Tidak	Tidak	0,32	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
13	<i>Gossypetin</i>	100	1,47	0,22	0,08	Tidak	Tidak	0,93	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
14	<i>Methyl Salicylate</i>	28,97	-0,47	-0,29	-0,69	Tidak	Tidak	0,20	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
15	<i>Tyrosine</i>	96,44	1,14	-0,05	-0,23	Tidak	Tidak	0,37	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
16	<i>Valine</i>	96,37	1,09	0,68	-0,15	Tidak	Tidak	0,25	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
17	<i>Butane</i>	95,09	1,93	0,17	-0,06	Tidak	Tidak	0,16	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
18	<i>Lysine</i>	94,73	0,22	0,20	-1,20	Tidak	Tidak	0,31	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
19	<i>Betaine</i>	60,88	0,44	-0,40	-0,21	Tidak	Tidak	0,22	Tidak	Senyawa baik diabsorpsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik

20	Choline	61,08	0,47	0,23	0,08	Tidak	Tidak	0,23	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
21	Trigonelline	78,83	0,37	-0,27	-0,69	Tidak	Tidak	0,28	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik

Keterangan: Data yang diperlihatkan merupakan hasil uji prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif enceng gondok menggunakan parameter absorpsi intestinal (AI), permeabilitas Caco2 (Per. Caco2), *Volume distribution steady state* (Vdss), *Blood Brain Barrier* (BBB), sitokrom P450 (CYP2D6, CYP3A4) inhibitor, *Clearance Total* (CLTOT), Hepatotoksik

PEMBAHASAN

Afinitas Senyawa Aktif Daun Eceng Gondok terhadap Maltase Glucoamilase

Hasil penambatan Enzim *Maltase Glucoamylase* dengan acarbose didapatkan Energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -7,7 kkal/mol dan RMSD 0,98 Å dengan total 19 residu asam amino. Terdapat empat senyawa aktif pada daun eceng gondok yang mampu menghambat fungsi dari Maltase glucoamylase antara lain, pada golongan flavonoid terdapat *Chrysoeriol* (-9,9 kkal/mol; 66%), *Tricin* (-9,0 kkal/mol; 66%), *Azaleatin* (-9,8 kkal/mol 50%), *Orientin* (-9,9 kkal/mol 33%), *Gossypetin* (-9,9 kkal/mol 33%).

MGAM adalah *hydrolase small-intestinal brush-border epithelial cells* yang berfungsi sebagai jalur alternatif untuk pencernaan pati yang melengkapi aktivitas *sukrase-isomaltase*. MGAM mengandung dua subunit katalitik keluarga 31 glikosil hidrolase homolog: subunit terminal-N (NtMGAM) yang ditemukan di dekat ujung terikat-membran dan subunit luminal terminal-C (CtMGAM). Fungsi maltase-glucoamylase (MGAM) sama seperti alfa glukosidase yaitu sebagai memecah oligosakarida menjadi monosakarida, dimana hal tersebut akan mempermudah penyerapan glukosa di lumen usus¹⁷.

Analisis struktur kompleks NtMGAM-acarbose mengungkapkan bahwa acarbose terikat pada sisi aktif NtMGAM terutama melalui interaksi rantai samping dengan unit acarvosine-nya, dan hampir tidak ada interaksi yang dibuat dengan cincin glikonnya. Pengamatan ini, bersama dengan hasil dari studi kinetik, menunjukkan bahwa sisi aktif NtMGAM mengandung dua subsitus gula primer dan bahwa NtMGAM dan CtMGAM berbeda dalam spesifisitas substratnya meskipun memiliki hubungan struktural. Analisis urutan tambahan dari subunit CtMGAM menunjukkan beberapa fitur yang dapat menjelaskan afinitas yang lebih tinggi dari subunit NtMGAM untuk oligosakarida maltosa yang lebih panjang. Hasilnya memberikan dasar struktural untuk peran komplementer subunit family glikosil. Sehingga dalam bioproses struktur pati kompleks menjadi glukosa¹⁷. Dalam hal ini Acarbose mempunyai mekanisme menghambat kerja enzim alfa glukosidase dan menghambat alfa-amilase pankreas sehingga struktur pati kompleks tersebut

tidak menjadi glukosa sehingga memperlambat penyerapan glukosa pada usus⁶.

Penentuan afinitas senyawa aktif berdasarkan dari energi ikatan bebas dan persamaan residu asam amino yang dibandingkan dengan obat kontrol acarbose. Sama seperti *alfa glucosidase*, kinerja *maltase gluc oamylase* diharapkan dapat dihambat oleh ikatan dengan senyawa aktif, dimana proses pemecahan oligosakarida menjadi monosakarida akan berkurang dan absorpsi glukosa di lumen juga berkurang. Sehingga kadar gula darah dapat dikontrol dengan baik.

Hasil dari uraian diatas mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan pada mencit menyebutkan bahwa kombinasi ekstrak eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dengan dosis 17,5 mg/KgBb dan daun sintorong (*Crassocephalum crepidioides*) dengan dosis 10,5 mg/kg BB yang diberikan selama 7 hari terbukti dapat menurunkan gula dalam darah mencit⁷. Sekaligus mendukung penelitian khasiat enceng gondok sebagai antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi hiperglikemia dengan streptozotocin, kemudian diberikan ekstrak enceng gondok secara oral selama 21 hari didapatkan hasil peningkatan aktivitas antioksidan dan penurunan kadar gula darah tikus dibandingkan kontrol yang tidak diberikan perlakuan dan yang diberikan perlakuan pemberian glibenclamide⁸. Namun perlu adanya evaluasi lanjutan untuk mengetahui kecocokan hasil dan efektivitasnya jika digunakan sebagai obat herbal antidiabetes.

Afinitas Senyawa Aktif Daun Eceng Gondok pada Alfa Glucosidase

Hasil penambatan Enzim Alfa Glucosidase dengan Acarbose didapatkan Energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -7,4 kkal/mol dan RMSD 0,1 Å dengan total 6 residu asam amino. Afinitas yang dipakai pada penelitian ini adalah energi ikatan bebas (ΔG) dan persentase persamaan residu asam amino. Jika semakin kecil ΔG (kurang dari -7 kkal/mol), maka semakin mudah ligan akan menempel pada receptornya. Sedangkan jika persentase residu asam aminonya semakin tinggi, maka semakin bagus ligan tersebut. Terdapat 5 senyawa aktif terbaik antara lain *Chrysoeriol* (-9,9 kkal/mol; 66%), *Tricin* (-9,0 kkal/mol; 66%), *Azaleatin* (-9,8 kkal/mol 50%),

Orientin (-9,9 kcal/mol 33%), *Gossypetin* (-9,9 kcal/mol 33%).

α -Glukosidase adalah enzim yang berperan dalam saluran pencernaan untuk memecah karbohidrat menjadi glukosa. α -Glukosidase banyak diproduksi di lumen usus halus oleh epitel usus. Karbohidrat yang dikonsumsi akan menstimulasi α -glukosidase di lumen usus. Di dalam lumen usus Karbohidrat dicerna menjadi oligosakarida dan dirombak lagi menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase. Penghambatan kerja enzim α -glukosidase dapat mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal¹¹. Pemilihan acarbose dalam penelitian ini dikarenakan secara farmakodinamik acarbose memiliki mekanisme penghambatan α -Glukosidase¹².

Penentuan afinitas senyawa aktif berdasarkan dari energi ikatan bebas dan persamaan residu asam amino yang dibandingkan dengan obat kontrol acarbose. Semakin negatif nilai energi ikatan bebas maka semakin kuat ikatan antara senyawa aktif dan protein target, ikatan yang kuat dapat mempertahankan durasi interaksi senyawa aktif dan protein dalam menjalankan fungsinya. Sehingga proses pemecahan oligosakarida menjadi monosakarida akan dihambat lebih lama di lumen usus dan proses absorpsi monosakarida semakin sedikit dan menurunkan kadar gula darah⁴.

Penentuan afinitas senyawa aktif terbaik berikutnya menggunakan persamaan residu asam amino. Menilai persamaan residu asam amino dengan acarbose. Jika terdapat banyak kesamaan residu asam amino maka efektivitas senyawa aktif diharapkan sama dengan kontrol obat. Dimana obat yang secara klinis terbukti bekerja menghambat protein target.

Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Enceng Gondok

Sifat fisikokimia campuran adalah sifat berdasarkan massa subatom, kelarutan, dan kesehatan suatu senyawa. Sifat fisikokimia dapat dievaluasi menggunakan prinsip Lipinski²¹.

Massa sub-atom yang kecil membuat senyawa tersebut lebih mudah dikonsumsi. Nilai Log P menentukan ekstremitas suatu senyawa, dimana Log P lebih besar dari 5 memiliki sifat non-polar atau hidrofobik. Dalam aliran darah, senyawa ini akan terikat pada protein dan akan ditahan lebih lama sehingga dapat bersifat racun. Nilai P di bawah 5 mempunyai sifat polar dan mudah larut dalam air, sehingga dalam aliran darah senyawa tersebut akan terurai. Jumlah kontributor dan akseptor ikatan hidrogen menggambarkan semakin tinggi batas ikatan hidrogen, semakin tinggi pula energi yang diharapkan untuk terjadinya interaksi penyerapan. Secara umum, standar Lipinski adalah menentukan tingkat kelarutan dan retensi senyawa dinamis²¹.

Chrysoeriol, Kaempferol, Luteolin dan Apigenin merupakan campuran dinamis dari eceng gondok yang mempunyai beban sub atom dibawah 300D dan memenuhi 5 standar Lipinski lainnya. Diasumsikan bahwa campuran dinamis ini dengan mudah

ditangkap di saluran pencernaan dan dipecah dalam aliran darah dalam bentuk bebas. Peningkatan kadar campuran dinamis dalam darah dapat meningkatkan hubungan antara campuran dinamis dan protein target sehingga lebih efektif dalam mencegah diabetes²¹.

Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Aktif Enceng Gondok

Sifat farmakokinetik suatu senyawa adalah kualitas perjalanan suatu senyawa dari retensi hingga pelepasan. Sifat farmakokinetik dievaluasi berdasarkan standar retensi, diseminasi, pencernaan dan pembuangan. Dilihat dari standar retensi, dikatakan bahwa suatu senyawa sangat banyak dikonsumsi oleh sistem pencernaan, nilai batas retensi gastrointestinal harus di atas 30% dan nilai porositas Caco2 harus di atas 0,9. Untuk ukuran pengangkutan, batas keadaan konsisten penyebaran volume (VDss) adalah pengelompokan campuran dinamis dalam aliran darah yang dipertahankan selama jangka waktu tertentu. VDss seharusnya tinggi jika Log. Harga Vdss > 0,45. Batas Blood Brain Barrier (BBB) merupakan fokus yang dinilai menyusup ke dalam otak besar. Diduga mempunyai opsi masuk obstruksi serebrum jika logBB > 0,3. Ukuran pencernaan dilihat dari batas penghambat CYP2D6 dan CYP3A4. seharusnya bagus jika tidak ada inhibitor CYP2D6 dan CYP3A4. Standar pelepasan menggunakan batas Kebebasan Penuh (CLTOT). Semakin tinggi nilai CLTOT, semakin cepat siklus kelonggaran semua campuran yang habis²³.

Konsekuensi prakiraan sifat fisikokimia standar konsumsi menunjukkan bahwa campuran terbaik adalah Chrysoeriol, Tricin, Apigenin dan Luteolin dengan nilai di atas 80%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dinamis mempunyai batas asimilasi pencernaan yang tinggi. Berdasarkan batas penetrasi Caco2, senyawa Apigenin memiliki nilai paling tinggi, menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat menembus film spesifik Caco2. Mengingat langkah-langkah sosialisasi, ditemukan bahwa campuran dinamis Chrysoeriol, Tricin, Apigenin dan Luteolin memenuhi aturan VDss dan dapat mempengaruhi otak besar secara bermakna. Mengingat standar pencernaan, semua senyawa eceng gondok dinamis tidak menghambat katalis CYP2D6 dan CYP3A4. Oleh karena itu, senyawa dinamis dapat digunakan dan diinaktivasi di hati dan tidak mungkin bersifat hepatotoksik. Mengingat aturan pelepasan, campuran dinamis Chrysoeriol, Tricin, Apigenin dan Luteolin memiliki CLTOT tipikal 0,30. Oleh karena itu, cenderung beralasan bahwa keempat campuran Chrysoeriol, Tricin, Apigenin dan Luteolin memiliki bioavailabilitas yang tinggi sebagai obat penenang antidiabetik yang dapat dikonsumsi secara oral.²³

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan analisa data yang didapatkan dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Senyawa aktif yang memiliki afinitas tinggi dan potensi terbesar sebagai obat herbal antidiabetes terhadap protein alfa glukosidase antara lain orientine (ΔG -9,2 kkal/mol; 40%), Chrysoeriol (ΔG -8,7 kkal/mol; 31%), dan luteolin (ΔG -8,6 kkal/mol; 36%), kaempferol (ΔG -8,3 kkal/mol; 36%), apigenin (ΔG -8,2 kkal/mol; 36%)
2. Senyawa aktif yang memiliki afinitas tinggi dan potensi terbesar sebagai obat herbal antidiabetes terhadap protein maltase glucoamylase antara lain *chrysoeriol* (-9,9 kkal/mol; 66%), *tricin* (-9,0 kkal/mol; 66%), *azaleatin* (-9,8 kkal/mol 50%), *orientin* (-9,9 kkal/mol 33%), *gossypetin* (-9,9 kkal/mol 33%).
3. Hasil sifat fisikokimia senyawa aktif yang memiliki sifat kelarutan yang tinggi dan mudah diabsorpsi di intestinal antara lain *chrysoeriol*, *kaempferol*, *luteolin* dan *apigenin*
4. Hasil prediksi sifat farmakokinetik terdapat 4 senyawa aktif diantaranya *chrysoeriol*, *tricin*, *apigenin* dan *luteolin* yang mempunyai bioavailabilitas tinggi, mudah diserap di intestinal, tidak bersifat toksik pada BBB, dimetabolisme baik di hepar, diekskresi baik di ginjal dan tidak bersifat hepatotoksik

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian berikut maka peneliti menyarankan:

1. Melakukan penelitian laboratorium in vivo dengan hewan coba tikus yang diinduksi hiperglikemia kemudian di berikan perlakuan pemberian ekstrak enceng gondok. dalam 1 minggu, dilihat kadar glukosa darah dibandingkan dengan tikus kontrol tanpa perlakuan atau dengan perlakuan pemberian obat antidiabetes.
2. Menguji toksisitas eceng gondok pada hewan coba tikus yang diinduksi hiperglikemia kemudian di berikan perlakuan pemberian ekstrak enceng gondok. dalam 1 minggu, dilihat kadar *lab liver functionnya*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan pada Ikatan Orang tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang telah mendanai penelitian dan Kepada dr. Rahma Triliana, M.Kes, PhD. Sebagai *Peer Reviewer*.

REFERENSI

1. Perkeni. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. **Glob Initiat Asthma**. 2021;46.
2. Kurniawaty E. Diabetes Mellitus. **JUKE**. 2014;4(7):114–9.
3. Ida Ayu Preharsini Kusuma S. Penghambatan Aktivitas α -Glukosidase Oleh Ekstrak Etanol, Air, dan Serbuk Pare. **Maj Farm dan Farmakol**. 2020;24(3):87–9.
4. Sim, L. et al. 'Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity'. **Journal of Molecular Biology**. 2008; 375(3), pp. 782–792.
5. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). **Wien Klin Wochenschr**. 2019;131(Update):6–15.
6. 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.
7. 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.
8. Ganga., Tiwari, K. V., Amala, C. Evaluation of antidiabetic activity using methanolic extract of *Eichhornia crassipes* against streptozotocin induced diabetes in rats. **Diabetic Management**. 2021
9. Damayanti DS, Hidayatullah JA. 2021. Potensi senyawa aktif kacang merah sebagai anti alzheimer dengan aktivasi alfa sekretase dan inhibisi beta sekretase secara *in silico*.
10. Ramírez D, Caballero J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data?. **Molecules**. 2018;23(5).
11. Londono MM, Leonhardt BK. Parameter identification of an executive transport aircraft - Simulation update and flight test results. **AIAA Atmos Flight Mech**. 2012;(August 2012).
12. Altay M. Acarbose is again on the stage. Vol. 13, **World journal of diabetes**. 2022. p. 1–4.
13. Guo W, Liu D, Li J, Sun W, Sun T, Wang X, et al. Manipulation of an α -glucosidase in the industrial glucoamylase-producing *Aspergillus niger* strain O1 to decrease non-fermentable sugars production and increase glucoamylase activity. **Front Microbiol**. 2022;13(October):1–10.
14. Malik A, Jamil U, Butt TT, Waquar S, Gan SH, Shafique H, et al. In silico and in vitro studies of lupeol and iso-orientin as potential antidiabetic agents in a rat model. **Drug Des Devel Ther**. 2019;13:1501–13.
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 Sep;9(9).
16. Venkatesan T, Sorimuthu Pillai S. Antidiabetic activity of gossypin, a pentahydroxyflavone glucoside, in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. **J Diabetes.** 2012 Mar;4(1):41–6.
17. Sim L, Quezada-Calvillo R, Sterchi EE, Nichols BL, Rose DR. Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity. **J Mol Biol.** 2008;375(3):782–92.
18. Faraone I, Rai DK, Russo D, Chiummiento L, Fernandez E, Choudhary A, et al. Antioxidant, antidiabetic, and anticholinesterase activities and phytochemical profile of *Azorella glabra* Wedd. **Plants.** 2019;8(8):1–14.
19. Ramachandran V, Saravanan R, Senthilraja P. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of asiatic acid in diabetic rats, role of HMG CoA: In vivo and in silico approaches. **Phytomedicine.** 2014;21(3):225–32.
20. Alkhalidy H, Moore W, Wang Y, Luo J, McMillan RP, Zhen W, et al. The Flavonoid Kaempferol Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetes by Suppressing Hepatic Glucose Production. **Molecules.** 2018 Sep;23(9).
21. B. Fernandes T, C. F. Segretti M, C. Polli M, Parise-Filho R. Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs. **Lett Drug Des Discov.** 2016;13(10):999–1006.
22. B. Fernandes T, C. F. Segretti M, C. Polli M, Parise-Filho R. Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs. **Lett Drug Des Discov.** 2016 Nov 14;13(10):999–1006.
23. Sun S, Wang Y, Wu A, Ding Z, Liu X. Influence Factors of the Pharmacokinetics of Herbal Resourced Compounds in Clinical Practice. **Evidence-based Complement Altern Med.** 2019.