

STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA FITOKIMIA AKTIF DAUN ENCENG GONDOK (*EICHORNIA CRASSIPES*) SEBAGAI ANTIDIABETES DENGAN AKTIVASI PPAR-GAMMA DAN INHIBISI SGLT-2

Luthfi Nur Fauzy Pradana, Marindra Firmansyah, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Ekstrak eceng gondok diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit, namun belum diketahui mekanisme penurunan kadar glukosa tersebut. Studi lanjutan dapat menggunakan penambatan molekul untuk melihat afinitas ikatan senyawa fitokimia aktif dengan protein target. Protein protein SGLT2 dan PPAR Gamma merupakan protein target terapi DM tipe II untuk menurunkan kadar glukosa darah. Tujuan penelitian ini adalah memprediksi mekanisme kerja senyawa aktif eceng gondok dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui aktivasi PPAR-Gamma dan inhibisi SGLT-2 secara *in silico*.

Metode: Studi *in silico* 20 senyawa fitokimia aktif daun eceng gondok terhadap protein SGLT2 dan PPAR Gamma, dilakukan dengan metode *molecular docking* menggunakan *autodocktools*, visualisasi hasil dua dimensi menggunakan *Biovia Discovery Studio*. Parameter yang digunakan untuk menilai afinitas ikatan adalah energi ikatan bebas dan persamaan residu asam amino senyawa fitokimia aktif terhadap kontrol dianalisis secara diskriptif analisis. Sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa eceng gondok di evaluasi dengan *pkCSm Online*.

Hasil: Terdapat empat senyawa fitokimia aktif daun eceng gondok yang mempunyai afinitas dan menghambat SGLT2 antara lain chrysoeriol (-7,7 kcal/mol; 20%), tricin (-7,6 kcal/mol; 20%), kaempferol (-7,5 kcal/mol; 20%) dan stigmasterol (-7,1 kcal/mol; 20%). Terdapat empat senyawa fitokimia aktif yang mempunyai afinitas dan mengaktivasi PPAR Gamma antara lain stigmasterol (-8,5 kcal/mol; 20%), azaleatin (-7,1 kcal/mol; 50%), chrysoeriol (-7,0 kcal/mol; 50%), dan pipradrol (7,0 kcal/mol; 50%). chrysoeriol dan kaempferol, luteolin, dan apigenin berpotensi memiliki kelarutan yang tinggi dan ADMET yang baik.

Kesimpulan: Senyawa fitokimia aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) kaempferol dan chrysoeriol berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat SGLT2 dan aktivasi PPAR gamma serta diprediksi aman untuk dikonsumsi secara oral.

Kata Kunci: *Antidiabetes; Eichhornia Crassipes; in silico; SGLT2; PPAR Gamma*

*Koresponden

Dini Sri Damayanti

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

IN SILICO STUDY OF THE POTENTIAL OF ACTIVE COMPOUNDS OF WATER HYACINTH LEAVES (*EICHORNIA CRASSIPES*) AS ANTIDIABETES WITH PPAR-GAMMA ACTIVATION AND SGLT-2 INHIBITION

Luthfi Nur Fauzy Pradana, Marindra Firmansyah, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Water hyacinth extract is known to reduce blood glucose levels in mice, but the mechanism for reducing glucose levels is not yet known. Further studies could use molecular docking to see the binding affinity of active phytochemical compounds with target proteins. The SGLT2 and PPAR Gamma proteins are proteins that play a role in type II DM to reduce blood glucose levels. The aim of this research is to predict the mechanism of action of active water hyacinth compounds in reducing blood glucose levels by activating PPAR-Gamma and inhibiting SGLT-2 by *in silico* method.

Method: An *in silico* study of 20 active compounds in water hyacinth leaves on the SGLT2 and PPAR Gamma enzymes was 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: There are four active compounds in water hyacinth leaves that have the potential to inhibit the function of SGLT2, including chrysoeriol (-7.7 kcal/mol; 20%), tricin (-7.6 kcal/mol; 20%), kaempferol (-7.5 kcal/mol; 20%) and stigmasterol (-7.1 kcal/mol; 20%). There are 4 best active compounds including stigmasterol (-8.5 kcal/mol; 20%), azaleatin (-7.1 kcal/mol; 50%), chrysoeriol (-7.0 kcal/mol; 50%), and pipradrol (7.0 kcal/mol; 50%). 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 the potential to be anti-diabetic by inhibiting SGLT2 and PPAR gamma and is predicted to be safe for oral consumption.

Keywords: *Antidiabetes; Eichhornia Crassipes; in silico; SGLT2; PPAR Gamma*

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

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

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah atau hiperglikemia.¹ Indonesia adalah salah satu dari negara yang termasuk dalam International Diabetes Federation (IDF). Dilaporkan 537 juta orang menderita diabetes di dunia, diperkirakan pada tahun 2045 jumlah penderita diabetes sebanyak 784 juta orang di dunia. Angka kematian diabetes sangat tinggi, dilaporkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021 atau setara dengan 1 orang meninggal setiap 5 detik. Di Indonesia tahun 2021 tercatat 19.465.102 orang memiliki diabetes dan akan terus meningkat, diperkirakan pada tahun 2030 penderita diabetes di Indonesia sebanyak 23.328.000 orang.²

Proses terjadinya diabetes diakibatkan oleh dua penyebab utama antara lain kurangnya produksi insulin dari sel beta pancreas dan kurangnya sensitivitas insulin di jaringan. Hal tersebut bisa disebabkan oleh pengaruh internal berupa faktor genetik atau autoimun, dan disebabkan faktor eksternal berupa *lifestyle* diet tinggi kalori dan jarang aktivitas.³

Beberapa reseptor penting pada patogenesis diabetes yang masih belum banyak diteliti antara lain peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) dan Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2). Kedua reseptor tersebut bekerja dengan mekanisme berbeda dalam meregulasi gula darah. PPAR-gamma adalah reseptor nucleus yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang meningkatkan produksi insulin di sel beta pancreas sekaligus memperbanyak absorpsi glukosa di hepar dan otot dengan meningkatkan transkripsi produksi GLUT-4. Jika PPAR-gamma diaktivasi maka akan menurunkan kadar gula darah.⁴ Adapun SGLT-2 adalah protein target transport berfungsi sebagai reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal. Jika kinerjanya dihambat maka glukosa akan larut bersama urin dan kadar gula darah akan menurun.⁵

Terapi diabetes bertujuan menurunkan glukosa darah. Terapi diabetes bersifat seumur hidup untuk mengontrol gula darah. Terapi diabetes dapat berupa obat oral atau obat suntik insulin. Pada penelitian sebelumnya terdapat banyak efek samping obat antidiabetes oral seperti metformin, glibenclamid, glimepirid. Efek samping tersebut bisa berupa mual, muntah, hipoglikemia, tremor, pusing dan konstipasi.⁶ Terapi diabetes oral bisa saja digantikan dengan terapi antidiabetes herbal untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan, Namun perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hipotesis tersebut.⁷

Pada penelitian ini diharapkan ada penemuan obat antidiabetes herbal adjuvant selain terapi utama, yang bertujuan untuk meningkatkan hasil terapi diabetes dan meminimalkan efek samping. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah tanaman enceng gondok. Enceng gondok (*Eichhornia crassipes*) merupakan salah satu tanaman air yang menurut studi literatur fitokimia memiliki banyak kandungan senyawa flavonoid berupa luteolin, apigenin, tricetin,

chrysoeriol, kaempferol, azaeleatin, gossypetin, orientin⁸. Penelitian sebelumnya pernah dilakukan secara *in vivo*, dibuktikan khasiat enceng gondok sebagai antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi streptozotocin, pemberian ekstrak enceng gondok secara oral selama 21 hari didapatkan hasil peningkatan aktivitas antioksidan dan penurunan kadar gula darah tikus dibandingkan kontrol.⁹ Namun penelitian tersebut memiliki kekurangan, yakni belum dijelaskan secara molekuler mengenai interaksi molekul senyawa fitokimia aktif enceng gondok dengan protein yang terlibat dalam penurunan glukosa darah.⁹

Penelitian ini, berfokus untuk melihat interaksi molekuler senyawa fitokimia aktif enceng gondok sebagai antidiabetes, khususnya afinitasnya terhadap reseptor PPAR-gamma dan SGLT-2, serta memprediksi kelarutan senyawa dan ADMET diuji menggunakan metode *in silico*.

Metode *in silico* adalah metode yang digunakan untuk memprediksi ikatan antar molekul secara molekuler, banyak digunakan pada tahap awal penemuan obat baru, murah, cepat dan akurat dalam menilai afinitas suatu senyawa dalam berikatan dengan protein.¹⁰

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Disain penelitian secara *in silico* dengan metode *molecular docking*. Penelitian ini dilakukan melalui penambatan senyawa fitokimia aktif enceng gondok terhadap protein target antara lain PPAR-gamma dan SGLT-2 dengan menggunakan aplikasi *autodocvina* 1.5.6.

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang berbasis.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan alat berupa laptop dengan spesifikasi memenuhi untuk proses penambatan molekul dengan aplikasi *autodocvina* 1.5.6 dan prediksi fisikokimia farmakokinetik menggunakan website pkCSM. Bahan penelitian berupa Struktur 3D protein PPAR-gamma (Kode: 7WGL; Organisme: *Homosapiens*) dan SGLT-2 (Kode: 7WMV; Organisme: *Homosapiens*). Senyawa fitokimia aktif enceng gondok (*Eichhornia crassipes*) pemilihan senyawa aktif berdasarkan hasil prediksi sebagai antidiabetes dengan $Pa > 0,5$ menggunakan *pass online*, native ligan SGLT2 yakni (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloranyl-3-[[4-[(3S)-Oxolan-3-yl]Oxyphenyl]Methyl]Phenyl]-6-(Hydroxymethyl)Oxane-3,4,5-Triol (Pubchem, CIS: 11949646) dan native ligan PPAR gamma yakni 3-(4-Methoxyphenyl)-N-(Phenylsulfonyl)-1-[3-(Trifluoromethyl)Benzyl]-1h-Indole-2-Carboxamid (Pubchem, CID: 9549238).

Uji Penambatan Molekul

Bahan berupa struktur 3 dimensi (3D) senyawa fitokimia aktif herbal daun eceng gondok dapat diunduh di pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan Struktur 3D protein PPAR-gamma (Kode: 7WGL; Organisme: *Homosapiens*) dan SGLT-2 (Kode: 7WMV; Organisme: *Homosapiens*) diunduh dari website (<http://rcsb.org>).¹⁰

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 fitokimia aktif dan protein target, ukuran Grid box digunakan sebagai lingkup area yang ditambatkan dan patokan ukuran.^{10,11}

Tabel 1. Ukuran Grid Box

	SGLT2	PPAR Gamma
Size X	126	126
Size Y	126	126
Size Z	126	126

HASIL PENELITIAN

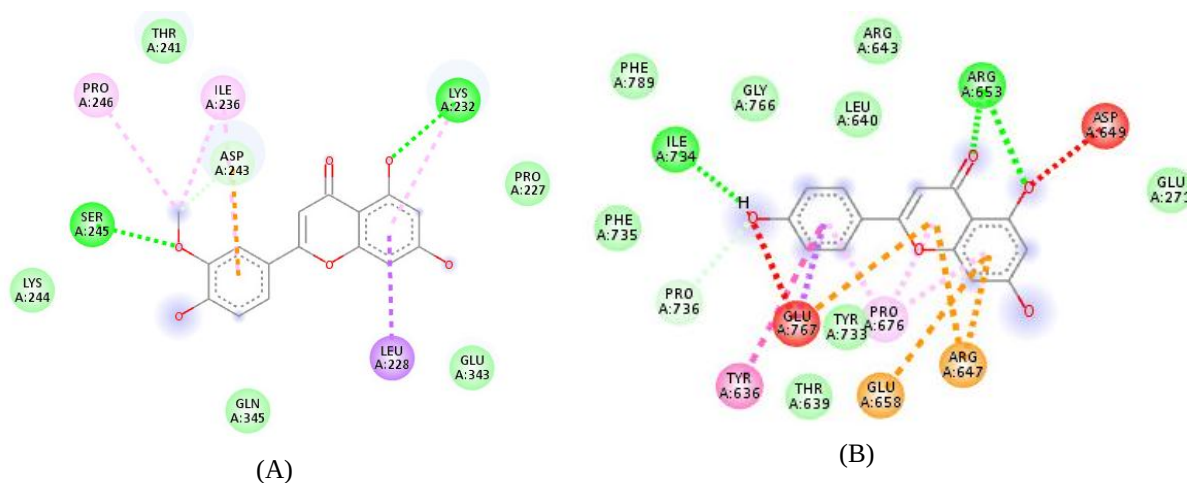
Hasil Validasi Penelitian

Hasil redocking antara native ligan dan protein target dapat dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 1. Nilai RMSD Native Ligan Dengan Protein Target

Pengulangan protein	I	II	III	IV	V	VI	VII	Rata ± SD
SGLT2	0,16	0,16	0,52	0,52	0,60	0,78	0,78	1,74 ± 0,26
PPAR-gamma	0,18	0,18	0,40	0,40	0,56	0,56	0,70	1,49 ± 0,20

Keterangan: Validasi dilakukan dengan cara redocking native ligan terhadap protein target SGLT2 dan PPAR Gamma. Validasi dikatakan valid jika rata-rata RMSD didapatkan kurang dari 2 Å



Gambar 1. Hasil Visualisasi Native Ligan Dengan Protein Target

Keterangan:

- Native ligan dengan SGLT2
- Native ligan dengan PPAR-Gamma

Center X	-29.167	-7.667
Center Y	13.833	-2.167
Center Z	-16.083	4.111

Uji Fisikokimia dan Farmakokinetik

Bahan berupa kode smile setiap ligan yang dapat diliat 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 beberpa 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 Penambatan Senyawa Dengan Protein SGLT2

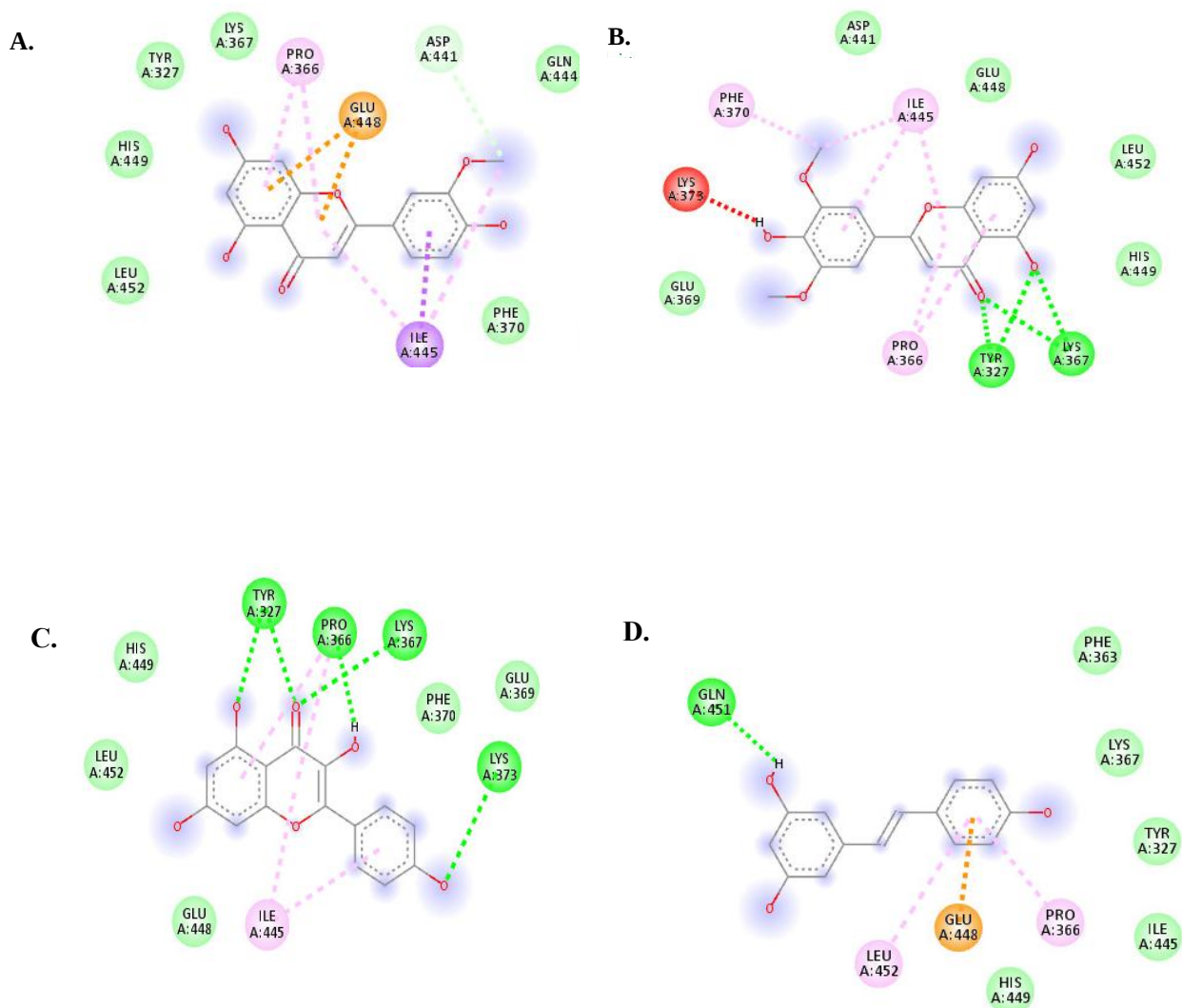
Hasil dari penambatan senyawa fitokimia aktif terhadap protein SGLT2 didapatkan 4 senyawa terbaik, seperti tertera pada **Tabel 1** berikut:

Tabel 1. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Protein SGLT2

	Ligan (Kode)	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Residu Asam Amino (%)	Kesimpulan
1	Native ligan (11949646)	-7,0	Hydrogen: TYR 473, LYS 474, LEU 476 Pi-Alkyl: VAL 455 Pi-Anion: TYR 447	100%	sebagai pembanding hasil dari senyawa fitokimia aktif
2	Chrysoeriol (5280666)	-7,7	Hydrogen: LYS 474 , ASP 390 Pi-Alkyl: ARG 234, ALA 231 Pi-Anion: ASP 380	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
3	Tricin (5281702)	-7,6	Hydrogen: TYR 473 , LYS 367 Pi-Alkyl: PHE 370, ILE 445, PRO 366 Pi-Anion: LYS 373	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
4	Kaempferol (5280863)	-7,5	Hydrogen: ASP 243, PRO 223, GLU 343 Pi-Alkyl: LYS 232, LEU 476 , PRO 246	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
5	Stigmasterol (5280794)	-7,1	Hydrogen: LYS 474 Pi-Alkyl: ILE 223, PRO 227	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
6	Luteolin (5280445)	-6,9	Hydrogen: LYS 301, GLY 614, SER 221 Pi-Alkyl: LYS 224, VAL 307	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
7	Gossypetin (5280647)	-6,9	Hydrogen: ASP 381, Pi-Alkyl: ALA 231, LYS272, ARG 234 Pi-Anion: ASP 380	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
8	Apigenin (5280443)	-6,8	Hydrogen: THR 447, GLUU 324 Pi-Alkyl: ARG 443, PRO 398 Pi-Anion: TYR447	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
9	Orientin (5281675)	-6,4	Hydrogen: GLU 393 Pi-Alkyl: ALA 235, LYS 232 Pi-Anion: ASP 243	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
10	Azaleatin (5281604)	-6,4	Hydrogen: ASP 381, LYS230 Pi-Alkyl: ARG 234, ALA 231 Pi-Anion: ASP 380, GLU378	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
11	Pipradol (10083)	-6,2	Hydrogen: GLUU 448 Pi-Alkyl: LEU 452, PRO 366	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
12	Resveratrol (445154)	-5,5	Hydrogen: GLY 451 Pi-Alkyl: LEU 452, PRO 366 Pi-Anion: GLU 448	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%

13	Tyrosine (1153)	-4,7	Hydrogen: THR 447, ARG 443 Pi-Alkyl: VAL 405 Pi-Anion: TYR 447 , GLU 324	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
14	Methyl Salicylate (4133)	-4,4	Hydrogen: SER 208 Pi-Alkyl: LEU 419, LEU 211	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
15	Tryptophan (6305)	-4,3	Hydrogen: ILE 236, ASP 112, LEU 212 Pi-Alkyl: VAL 248	0%	Afinitas ikatan lebih lemah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
16	Valine (6287)	-3,7	Hydrogen: LEU 237 Pi-Alkyl: PHE 347, PRO 246, VAL 248	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
17	Butane (77225)	-3,7	Hydrogen: ASP243 Pi-Alkyl: ILE236	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
18	Lysine (5962)	-3,6	Hydrogen: ARG 443, TYR 447 , GLU 324 Pi-Anion: ARG 397	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
19	Phytol (5280435)	-3,4	Hydrogen: GLY493 Vdn., SER642, TRP566, ARG495, VAL644	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
20	Methionine (6137)	-3,2	Hydrogen: HIS139, VAL140, LEU137 Vdn., ALA62, LEU135, THR61, PRO138	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
21	Lignin (17586)	-3,1	Hydrogen: ASP432, ARG434 Vdn., ARG491, GLU431, GLU426	0%	Afinitas ikatan lebih rendah dibanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa fitokimia aktif terhadap SGLT2. Penelitian menggunakan pendekatan kontrol pembandingan, sehingga residu asam amino senyawa fitokimia aktif (teks bold) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target yang terdapat pada native ligan.



Gambar 2. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Protein SGLT2

Keterangan:

- Interaksi Chrysoeriol dengan SGLT2
- Interaksi Tricin dengan SGLT2
- Interaksi Kaempferol dengan SGLT2
- Interaksi Stigmasterol dengan SGLT2

Keterangan:

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

Hasil docking senyawa fitokimia aktif daun eceng gondok terdapat 4 senyawa fitokimia aktif yang memiliki ΔG lebih kecil dibanding native ligan dan memiliki kesamaan ikatan residu asam amino 20% dibandingkan kontrol. Dari ke 4 senyawa fitokimia aktif diambil 4 senyawa fitokimia aktif terbaik yakni chrysoeriol, tricin, kaempferol dan stigmasterol. Hal ini menunjukkan senyawa fitokimia aktif tersebut diprediksi mempunyai efek antidiabetes dengan mekanisme inhibisi protein inhibisi SGLT2.

Hasil Penambatan Senyawa Dengan Protein PPAR-Gamma

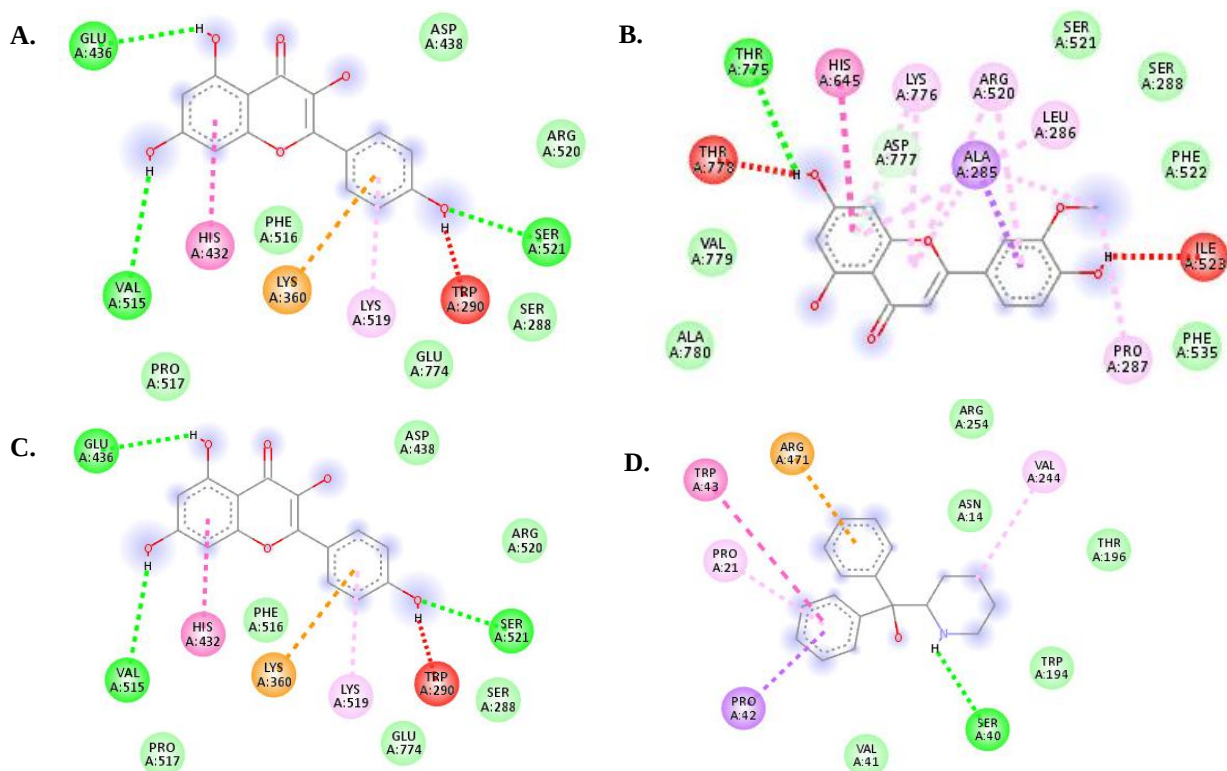
Hasil dari penambatan senyawa fitokimia aktif terhadap protein PPAR-Gamma didapatkan 4 senyawa terbaik, seperti tertera pada gambar berikut

Tabel 2. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Protein PPAR Gamma

	Ligan (Kode)	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)	Kesimpulan
1	Native ligan (9549238)	-6,4	Hidrogen: ALA 672, THR 284 Pi-Alkyl: PHE 104, TRP 668, LEU 280	100	sebagai pembanding hasil dari senyawa fitokimia aktif
2	Stigmasterol (5280794)	-8,5	Hidrogen: ILE 315 Pi-Alkyl: ALA 312, TYR 329, TRP 668	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
3	Orientin (5281675)	-7,7	Hidrogen: SER 362, GLY 360, ARG 257 Pi-Alkyl: ALA 90, ARG 259	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
4	Gossypetin (5280647)	-7,7	Hidrogen: ALA 90, GLY 360, GLY 450 Pi-Alkyl: VAL 359 Pi-Anion: ARG 336	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
5	Tricin (5281702)	-7,7	Hidrogen: GLY 490, GLY 330, LYS 345, ARG 335, ALA 90, VAL 343 Pi-Alkyl: VAL 229, ARG 250 Pi-Anion: ASP 354	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
6	Luteolin (5280445)	-7,6	Hidrogen: SER 352, THR 87 Pi-Alkyl: ALA 50, GLY 50 Pi-Anion: CYS 345	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
7	Resveratrol (445154)	-7,4	Hidrogen: VAL 443, GLU 503 Pi-Alkyl: ASP 454, TYR 455, PHE 504 Pi-Anion: ALA 447	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
8	Azaleatin (5281604)	-7,1	Pi-Alkyl: THR 284, PHE 104 , ALA 46, ALA 47 Pi-Anion: VAL 43	(2/5) 40%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
9	Chrysoeriol (5280666)	-7,0	Hidrogen: ALA 672 Pi-Alkyl: TRP 668 Pi-Anion: LEU 280	(2/5) 40%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
10	Pipradol (10083)	-7,0	Hidrogen: ALA 672 Pi-Alkyl: TRP 668 , LEU 280, VAL 665	(2/5) 40%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 50%
11	Kaempferol (5280863)	-7,0	Hidrogen: GLN 445, GLY 449, GLN 40 Pi-Alkyl: VAL 114, CYS 355	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
12	Apigenin (5280443)	-6,1	Hidrogen: THR 191, GLY 42	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi

			Pi-Alkyl: ILE 32, LEU 42, ILE 182 Pi-Anion: MET 64	efektivitas sama dengan kontrol 0%	
13	Tyrosine (1153)	-5,5	Hydrogen : TRP 668, ALA 672	100%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 100%
14	Tryptophan (6305)	-5,3	Hydrogen: GLN 445, THR 357	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
15	Methyl Salicylate (4133)	-5.2	Hydrogen : ASN 424, Van der Waals : ARG 422, LEU 701, TYR 425, GLU 453, ARG 467, Pi-Alkyl : ARG 426	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
16	Butane (77225)	-4,3	Hydrogen: ALA 672 , PHE 670, TYR 263	(1/5) 20%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 20%
17	Valine (6287)	-4,2	Hydrogen : SER 508, GLU 503	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
18	Lysine (5962)	-3,9	Hydrogen: GLY 507, GLU 503	0%	Afinitas ikatan lebih kuat disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
19	Methionine (6137)	-3,2	Hydrogen: HIS139, Vdn., ASN 424, GLU 453, ARG 467	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
20	Pytol (5280435)	-4,0	Hydrogen: GLY493 Vdn: ARG495, VAL644	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%
21	Lignin (175586)	-3,1	Hydrogen: GLY 509, ARG 538, ASN 536, TYR 511	0%	Afinitas ikatan lebih rendah disbanding kontrol, potensi efektivitas sama dengan kontrol 0%

Keterangan: Data hasil penambatan molekul senyawa fitokimia aktif terhadap protein PPAR Gamma. Penelitian menggunakan pendekatan kontrol pembandingan, sehingga residu asam amino senyawa fitokimia aktif (teks bold) dianggap sebagai sisi aktif dari protein target sama seperti residu asam amino native ligan.



Gambar 3. Hasil Docking Daun Eceng Gondok Terhadap Protein PPAR Gamma

Keterangan:

- Interaksi Stigmasterol dengan PPAR Gamma
- Interaksi Azaleatin dengan PPAR Gamma
- Interaksi Chrysoeriol dengan PPAR Gamma
- Interaksi Pipradol dengan PPAR Gamma

Keterangan:

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

Dari senyawa yang diprediksi efek antidiabetes didapatkan hasil prediksi farmakokinetik bahwa chrysoeriol, kaempferol, stigmasterol dan pipradol mempunyai indikator absorpsi intestinal >80%, menembus Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, dapat tidak menghambat metabolisme hepar dan diekskresikan baik di ginjal sekaligus tidak bersifat hepatotoksik. Senyawa – senyawa tersebut diprediksi memiliki tingkat absorpsi yang baik, metabolisme yang baik di tubuh dan tidak bersifat toksik sehingga dapat dijadikan obat melalui rute oral

Hasil Fisikokimia Senyawa fitokimia aktif

Hasil prediksi sifat fisikokimia dari 20 senyawa dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa fitokimia aktif Enceng Gondok

	Nama Senyawa	Parameter <i>Lipinski Rule Of Five</i>				Interprestasi	Interprestasi Hasil Menurut <i>Lipinski Rule Of Five</i>
		BM	LogP	HBA	HBD		
1	<i>Chrysoeriol</i>	300,26	2,58	6	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar, larut di sirkulasi darah
2	<i>Tricin</i>	330,29	2,59	7	3	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat nonpolar, kurang larut disirkulasi darah
3	<i>Azaleatin</i>	316,26	2,26	7	4	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat nonpolar, kurang larut disirkulasi darah
4	<i>Orientin</i>	448,38	-0,20	11	8	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
5	<i>Gossypetin</i>	318,23	1,69	8	6	Tidak	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
6	<i>Luteolin</i>	286,24	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
7	<i>Kaempferol</i>	286,23	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
8	<i>Apigenin</i>	270,24	2,57	5	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
9	<i>Tryptophan</i>	270,24	2,57	5	3	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
10	<i>Stigmasterol</i>	432,38	0,04	10	6	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
11	<i>Pipradol</i>	416,38	0,34	9	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
12	<i>Resveratrol</i>	316,26	2,29	7	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
13	<i>Gossypectin</i>	302,23	1,98	7	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
14	<i>Methyl Salicylate</i>	446,40	0,35	10	5	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
15	<i>Tyrosine</i>	286,23	2,28	6	4	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
16	<i>Valine</i>	284,26	2,87	5	2	Ya	Senyawa mudah diabsorbsi, memiliki sifat polar larut di sirkulasi darah
17	<i>Butane</i>	254,24	2,87	4	2	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
18	<i>Lysine</i>	208,213	1,80	3	1	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
19	<i>Betaine</i>	117,14	-1,55	2	0	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat

							nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
20	Choline	104,17	-0,31	1	1	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah
21	Trigonelline	147,13	-0,73	3	3	Tidak	Senyawa sulit diabsorbsi, memiliki sifat sangat nonpolar, sulit larut disirkulasi darah

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)*.

Dari senyawa yang di prediksi memiliki efek sebagai antidiabetes didapatkan hasil prediksi fisikokimia yang kemungkinan senyawa-senyawa tersebut mempunyai kelarutan yang tinggi. Senyawa-senyawa tersebut adalah chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan pipradol. Diduga senyawa-senyawa tersebut dapat dengan baik diabsorbsi di intestinal. Adapun Tricin dan azaleatin yang memiliki kelarutan rendah sehingga sulit di absorbsi di intestinal.

Hasil Uji Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa fitokimia aktif Enceng Gondok

Hasil prediksi farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas dari senyawa fitokimia aktif enceng gondok

meliputi profil absorbsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas didapatkan senyawa fitokimia aktif sesuai profil parameter dilihat pada **tabel 4**.

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

Nama senyawa	Absorbsi		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	Toksi sitas	Kesimpulan
	AI (%)	Per. Caco2 10 ⁻⁶ cm/s	Vdss (Log L/Kg)	BBB (log BB)	CYP2 D6 inhibit or	CYP3 A4 inhibi tor	CLTOT (log ml/min/kg)	Hepat otoksi k	
1 Chrysoeriol	94,84	0,32	0,74	-0,91	Tidak	Tidak	0,59	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
2 Tricin	89,71	0,12	0,79	-1,10	Tidak	Tidak	0,69	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
3 Azaleatin	75,85	-0,24	0,69	-1,33	Tidak	Tidak	0,48	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
4 Orientin	43,73	-1,23	1,48	-1,63	Tidak	Tidak	0,37	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
5 Gossypetin	68,00	0,17	1,55	-1,47	Tidak	Tidak	0,30	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus

										BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
6	Luteolin	81,13	0,09	1,15	-0,90	Tidak	Tidak	0,49	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
7	Kaempferol	94,29	0,03	1,27	-0,93	Tidak	Tidak	0,47	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, sulit menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
8	Apigenin	93,25	1,00	0,82	-0,73	Tidak	Tidak	0,56	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
9	Tryptophan	86,11	1,25	-0,18	-0,15	Tidak	Tidak	0,25	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
10	Stigmasterol	94,83	0,93	0,17	-0,06	Tidak	Tidak	0,16	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
11	Pipradol	94,76	1,22	0,50	-1,20	Tidak	Tidak	0,71	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
12	Resveratrol	100	1,44	-0,30	-0,21	Tidak	Tidak	0,32	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
13	Gossypetin	100	1,47	0,22	0,08	Tidak	Tidak	0,93	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
14	Methyl Salicylate	28,97	-0,47	-0,29	-0,69	Tidak	Tidak	0,20	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, metabolism hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
15	Tyrosine	96,44	1,14	-0,05	-0,23	Tidak	Tidak	0,37	Tidak	Senyawa baik diabsorbsi di lumen usus, baik menembus barrier Caco2, kelarutan

										stabil, tidak menembus BBB, metabolisme hepar baik, ekskresi baik, tidak hepatotoksik
16	Valine	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	Butane	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	Lysine	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	Betaine	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 diabsorpsi 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 diabsorpsi 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 fitokimia 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

Dari senyawa yang di prediksi memiliki efek sebagai antidiabetes didapatkan hasil prediksi farmakokinetik bahwa chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan Pipradol. Absorpsi intestinal >80%, menembus Caco2, kelarutan stabil, tidak menembus BBB, dapat tidak dihambat metabolisme dihepar dan di ekskresikan baik di ginjal dan tidak bersifat hepatotoksik, diduga senyawa-senyawa tersebut diprediksi memiliki kelarutan yang tinggi dan dapat di absorpsi di intestinal dengan baik.

PEMBAHASAN

Validasi Native Ligan Terhadap SGLT2 Dan PPAR -Gamma

Validitas merupakan ketepatan dan kecermatan suatu alat ukur dalam melakukan fungsi ukurannya. Pada penelitian ini validasi diujikan berdasarkan Root Mean Square Deviation (RMSD) yaitu jarak antara ligan dan reseptor yang ditampilkan pada penambatan molekul antara protein dan native ligan. Interpretasi penambatan molekul dikatakan valid jika hasil RMSD dibawah 2 Å¹¹. Terkait hasil RMSD terhadap SGLT-2 dan PPAR-gamma dapat disimpulkan bahwa native ligan dapat digunakan sebagai kontrol penelitian.

Afinitas Senyawa fitokimia aktif Daun Eceng Gondok Terhadap SGLT2

Sodium/Glukosa Cotransporter 2 (SGLT-2) sendiri adalah reseptor di tubulus proksimal sel nefron yang berfungsi sebagai reabsorpsi dari glukosa yang tidak terfiltrasi di glomerulus. jika aktivasi dari SGLT-2 dihambat maka ekskresi glukosa melalui urin akan meningkat, sekaligus mengurangi kadar glukosa dalam darah¹⁰.

Penentuan afinitas senyawa fitokimia aktif berdasarkan dari energi ikatan bebas dan persamaan residu asam amino yang dibandingkan dengan native ligan. Semakin kecil energi bebas yang dihasilkan senyawa fitokimia aktif maka semakin kuat ikatannya dikarenakan energi yang kecil mempermudah senyawa untuk berikatan dengan protein target, dan hanya dibutuhkan sedikit energi untuk berikatan dengan protein target. Adapun persamaan residu asam amino, jika persamaan residu asam amino semakin banyak dan mirip maka akan memperbanyak potensi senyawa fitokimia aktif untuk berikatan dan melakukan efektifitas yang sama seperti kontrol^{11,12}.

Hasil penambatan molekul terdapat empat senyawa fitokimia aktif pada daun eceng gondok yang mampu menghambat fungsi dari SGLT2 antara lain chrysoeriol (-7,7 kcal/mol; 20%), tricin (-7,6 kcal/mol; 20%), kaempferol (-7,5 kcal/mol; 20%) dan stigmasterol (-7,1 kcal/mol; 20%). Hasil menunjukkan afinitas antara senyawa fitokimia aktif terhadap protein target lebih baik dibandingkan afinitas native ligan terhadap protein target. Hasil yang terkesan mirip dibandingkan persamaan residu asam amino terhadap kontrol, sehingga menunjukkan adanya potensi senyawa aktif memiliki efektifitas lebih baik dibandingkan kontrol.

Chrysoeriol, kampferol, tricin dan stigmasterol merupakan senyawa fitokimia aktif golongan flavonoid. Haroon (2020) menjelaskan bahwa senyawa golongan flavonoid sebagai antidiabetes melalui mekanisme meningkatkan sensitivitas IRS, mengurangi kadar radikal bebas, menurunkan gluconeogenesis dan meningkatkan glycogenesis. Senyawa flavonoid khususnya pada eceng gondok berpotensi besar untuk diteleti sebagai obat antidiabetes¹⁶.

Afinitas Senyawa Daun Eceng Gondok Terhadap PPAR Gamma

PPAR-gamma adalah reseptor nucleus yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang meningkatkan produksi insulin di sel beta pancreas sekaligus memperbanyak absorpsi glukosa di hepar dan otot dengan meningkatkan transkripsi produksi GLUT-4¹¹.

Terdapat 4 senyawa fitokimia aktif terbaik yang diprediksi mempunyai afinitas baik terhadap PPAR Gamma yakni stigmasterol (-8,5 kcal/mol; 20%), azaleatin (-7,1 kcal/mol; 50%), chrysoeriol (-7,0 kcal/mol; 50%), dan pipradrol (7,0 kcal/mol; 50%) Hasil menunjukkan afinitas antara senyawa fitokimia aktif terhadap protein target lebih rendah dibandingkan native ligan¹¹.

Hasil dari penambatan molekul SGLT2 dan PPAR-gamma 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 sebelumnya efek eceng gondok sebagai antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi hiperglikemia dengan streptozotocin. Eceng gondok dapat menurunkan glukosa darah yang berpotensi sebagai antidiabetes lebih baik dibandingkan kontrol⁸.

Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa fitokimia aktif Eceng Gondok

Sifat fisikokimia campuran adalah sifat berdasarkan massa molekul, kelarutan, dan kepolaran suatu senyawa. Sifat fisikokimia dapat dievaluasi menggunakan prinsip Lipinski¹⁵.

Massa sub-atom yang kecil membuat senyawa tersebut lebih mudah dikonsumsi. Nilai Log P menentukan kepolaran 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 dinamis^{16,17}.

Chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan pipradrol 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 diabetes¹⁸.

Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa fitokimia 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 $\log V_{dss} > 0,45$. Batas *Blood Brain Barrier* (BBB) merupakan fokus yang dinilai menyusup ke dalam otak besar. Diduga mempunyai opsi masuk obstruksi serebrum jika $\log BBB > 0,3$. 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 habis^{19,20}.

Konsekuensi prakiraan sifat fisikokimia standar konsumsi menunjukkan bahwa senyawa terbaik adalah chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan pipradol 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 dari 4 senyawa terbaik dalam menembus Caco2, menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat menembus film spesifik Caco2. chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan pipradol memenuhi aturan VDss dan tidak dapat menembus BBB. 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. Sesuai aturan pelepasan, senyawa fitokimia aktif chrysoeriol, tricin, apigenin dan luteolin memiliki CLTOT tipikal 0,30. Oleh karena itu, cenderung beralasan bahwa keempat campuran chrysoeriol, kampferol, stigmasterol dan Pipradol memiliki bioavailabilitas yang tinggi sebagai antidiabetik yang dapat dikonsumsi secara oral.^{19,20}

Kekurangan Penelitian

Penelitian secara *in silico* memiliki kekurangan seperti hasil hanya sebuah potensi atau perkiraan senyawa fitokimia aktif, dimana perlu adanya pembuktian hasil lebih lanjut menggunakan metode penelitian *in vitro* dan *in vivo*

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan analisa data dapat disimpulkan bahwa terdapat empat senyawa fitokimia aktif pada daun eceng gondok yang berpotensi menghambat fungsi dari SGLT2 antara lain chrysoeriol, tricin, kaempferol dan stigmasterol dan terdapat empat senyawa fitokimia aktif terbaik yang berpotensi mengaktivasi PPAR-gamma antara lain stigmasterol, azaleatin, chrysoeriol, dan pipradol. Keempat senyawa aktif tersebut diprediksi memiliki kelarutan yang tinggi, aman, dan tidak bersifat toksik sehingga bisa digunakan sebagai obat oral untuk menurunkan kadar glukosa darah.

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 eceng 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 eceng 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 Yudi Purnomo M.Kes, Apt Sebagai *Peer Reviewer*.

REFERENSI

1. Perkeni. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. **Perkeni**. 2021
2. International Diabetes Federation. Diabetes Around The World 2021. **International Diabetes Federation**. 2021
3. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). **Wien Klin Wochenschr**. 2019;131(Update):6–15.
4. Berger, J. The mechanisms of action of PPARs. **Annual Review of Medicine**. 2022 Vol. 53:409-435
5. Andrew, J., Clifford, J. Oral Antidiabetic Agents: Current Role In Type 2 Diabetes Mellitus. **Drugs**. 2005 (3): 385-411
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. Putra R. J. S., Achmad A. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. **Pharmaceutical Journal Of Indonesia**. 2017 2(2): 45–50
8. Widad, Ben B. *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. **Front Pharmacol**. 2022 Vol 13
9. 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
10. Damayanti D. S. The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating Glp-1r, Inhibiting Dpp4 And Foxo1 Protein Based On In Silico Analysis. **Semantic Scholar**. 2019
11. 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).
12. 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.
13. 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.
14. Nusantara Y. R., Fadlan A. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. **Akta Kimindo**. 2020 Vol. 5(2): 114-126
15. 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.
16. Haroon, Tundis H., Ullah., Belwal T. Dietary Flavonoids in the Management of Huntington's Disease: Mechanism and Clinical Perspective. **eFood**. 2020 Vol. 1(1), pp. 38–52
17. 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).
18. Damayanti D. S. In silico study of mechanism of neem leaf (*Azadirachta indica*) active compound inhibits SARS CoV2 infection through inhibition of ACE2 and CD209 receptors. **AIP Publishing**. 2023
19. Damayanti D. S. Studi Insilico Potensi Minyak Astiri dan Ekstrak Etanol Daun *Annona muricata* Sebagai Calon Herbal Terstandart Untuk Analgesik dan Antiinflamasi. **Jurnal Kesehatan Islam**. 2018. Vol 7 (1)
20. Ekowati J, Diyah NW, Nofianti KA, Hamid IS, Siswandono. Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y12 receptor and their ADMET prediction. **Math Fundam Sci**. 2018;50(2):203–19.