



**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF  
ECENG GONDOK (*Eichhornia crassipes*) SEBAGAI  
ANTIDIABETES MELALUI INHIBISI *DIPEPTIDYL-  
PEPTIDASE 4* (DPP-4) DAN AKTIVASI *SIRTUIN 6*  
(SIRT-6)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**CHRISNA AQIL SIRADJ DEWANTORO**

**21801101079**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**

**STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA AKTIF  
ECENG GONDOK (*Eichhornia crassipes*) SEBAGAI  
ANTIDIABETES MELALUI INHIBISI *DIPEPTIDYL-  
PEPTIDASE 4* (DPP-4) DAN AKTIVASI *SIRTUIN 6*  
(SIRT-6)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**CHRISNA AQIL SIRADJ DEWANTORO**

**21801101079**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**

**STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA AKTIF  
ECENG GONDOK (*Eichhornia crassipes*) SEBAGAI  
ANTIDIABETES MELALUI INHIBISI DIPEPTIDYL-  
PEPTIDASE 4 (DPP-4) DAN AKTIVASI SIRTUIN 6  
(SIRT-6)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**CHRISNA AQIL SIRADJ DEWANTORO**

**21801101079**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**



University of Islam Malang  
**REPOSITORY**



© Hak Cipta Milik UNISMA

[repository.unisma.ac.id](http://repository.unisma.ac.id)

## RINGKASAN

**Chrisna Aqil Siradj Dewantoro.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 21 Agustus 2023. Studi *In Silico* Potensi Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Sebagai Antidiabetes Melalui Inhibisi *Dipeptidyl-Peptidase 4* (DPP-4) dan Aktivasi *Sirtuin 6* (SIRT-6). **Pembimbing 1:** Dini Sri Damayanti. **Pembimbing 2:** Marindra Firmansyah.

**Pendahuluan:** Tanaman eceng gondok (*eichhornia crassipes*) pada penelitian sebelumnya berpotensi sebagai obat antidiabetes. Namun untuk penelitian eceng gondok (*eichhornia crassipes*) sebagai pengobatan antidiabetes masih jarang dilakukan. Oleh karena itu penelitian secara *in silico* dilakukan untuk melihat secara molekular ikatan zat aktif dengan protein target.

**Metode:** Studi *in silico* dengan penambatan molekul dilakukan untuk melihat afinitas energi ikatan bebas  $\Delta G$  dan persamaan residu asam amino DPP-4 (kode: 4A5S) dan SIRT6 (kode: 3K35) terhadap kontrol saxagliptin dan resveratrol serta zat aktif tanaman *eichhornia crassipes*.

**Hasil:** Zat aktif *eichhornia crassipes* pada reseptor DPP-4 didapatkan nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) dan persentase persamaan residu asam amino yaitu *stigmasterol* ( $\Delta G$  8,7 kkal/mol, persamaan residu asam amino 60%) dan *luteolin* (-8,7, 60%). Sedangkan untuk SIRT6 didapatkan nilai *orientin* ( $\Delta G$  -8,6 kkal/mol, persamaan residu asam amino 33%), *luteolin* (-7,9, 8%), *gossypetin* (-7,8, 16%), dan *squalene* (-7,8, 8%).

**Kesimpulan:** Nilai afinitas eceng gondok pada DPP-4 lebih berpotensi sebagai antidiabetes dikarenakan nilai energi ikatan bebas lebih kecil dan persentase persamaan residu asam amino lebih besar dibandingkan SIRT6.

**Kata Kunci:** *Antidiabetes; Eichhornia Crassipes; in silico; DPP-4; SIRT6*



## SUMMARY

**Dewantoro, Chrisna Aqil Siradj.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, August 2022. In Sillico Study of Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*) Active Compound Potential as Antidiabetic Through Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) Inhibition and Sirtuin 6 (SIRT-6) Activation. **Supervisor 1:** Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Marindra Firmansyah.

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus is a disease characterized by hyperglycemia that can result in the occurrence of sarcopenia and frailty syndrome. Sarcopenia and frailty syndrome are characterized by a decrease in physical performance which can be measured by the Short Physical Performance Battery Test, which consists of a balance test, a 4-m walking test, and a chair stand test. The effect of DMT2 on the physical performance of individuals of the same age and gender in Malang Raya needs to be studied further as an effort to prevent the occurrence of DMT2 complications.

**Methods:** The study was conducted descriptive-analitically using a cross-sectional approach with a non-probability sampling technique of purposive sampling type on 60 respondents who were divided into two groups, namely the healthy group (n=28) and DMT2 (n=32). The SPPB test was measured by a balance test, a 4-meter walking test, and a chair stand test according to the UCSF Division of Geriatrics method. The data obtained were scored and comparative tests, followed by correlation tests with a significance of  $p < 0.05$ .

**Results and Discussion:** There was no significant difference in the balance test score ( $p=0.203$ ). The value of the 4-meter walking test value of the healthy group was  $5,425 \pm 1.107$  seconds and the DMT2 was  $6,738 \pm 1,862$  seconds ( $p=0.005$ ). The chair stand test value of the healthy group was  $14,769 \pm 3.18$  seconds and DMT2 was  $12,958 \pm 4.87$  seconds ( $p=0.140$ ). There was a significant difference in the total score of the SPPB test ( $p=0.027$ ). The result of the HbA1c correlation test with the balance test is  $r=-0.158$  ( $p=0.227$ ), with the 4-meter walking test is  $r=0.451$  ( $p=0.000$ ), with the chair stand test is  $r=-0.044$  ( $p=0.736$ ), and with the total score of the SPPB test is  $r=-0.353$  ( $p=0.006$ ). This shows a decrease in physical performance through the SPPB test in individuals with DMT2 compared to healthy individuals of the same age and gender in Malang Raya.

**Conclusion:** Physical performance decreased in Type 2 Diabetes Mellitus marked by an increase in the 4-m walking test and a decrease in the total score of the SPPB test. However, it does not change the results of the balance test and chair stand test for individuals of the same age and gender in Malang Raya.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus; Sarcopenia; Frailty Syndrome; Short Physical Performance Battery Test

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan Proposal Skripsi ini. Penulisan Proposal Skripsi dilakukan untuk memenuhi persyaratan menjadi Sarjana Kedokteran dengan judul **“Studi In Silico Potensi Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Sebagai Antidiabetes Melalui Inhibisi Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) dan Aktivasi Sirtuin 6 (SIRT-6)”**. Saya menyampaikan ucapan terimakasih kepada dosen pembimbing dan semua pihak yang telah memberikan bimbingan sehingga penyusunan Proposal Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Saya menyadari bahwa dalam penulisan Proposal Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna baik secara materi dan cara penulisannya. Namun, saya telah berusaha dengan kemampuan dan pengetahuan yang dimiliki sehingga dapat dengan lapang dada untuk menerima segala masukan, saran maupun kritik dalam penyempurnaan menyelesaikan penyusunan Proposal Skripsi. Saya berharap dengan penulisan Skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembacanya.

Malang, 16 Januari 2023

Chrisna Aqil Siradj Dewantoro

## DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI .....	Error! Bookmark not defined.
RIWAYAT HIDUP.....	Error! Bookmark not defined.
UCAPAN TERIMA KASIH.....	Error! Bookmark not defined.
RINGKASAN .....	<b>i</b>
SUMMARY .....	<b>ii</b>
KATA PENGANTAR .....	<b>iii</b>
DAFTAR ISI.....	<b>iv</b>
DAFTAR GAMBAR .....	<b>ix</b>
DAFTAR TABEL.....	<b>x</b>
DAFTAR SINGKATAN .....	<b>xi</b>
BAB I.....	Error! Bookmark not defined.
PENDAHULUAN .....	Error! Bookmark not defined.
1.1    Latar Belakang .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2    Rumusan Masalah Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3    Tujuan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.1    Tujuan Umum Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.2    Tujuan Khusus Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



1.4	Manfaat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4.1	Manfaat Teoritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4.2	Manfaat Praktis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB II.....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
TINJAUAN PUSTAKA .....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1	Diabetes mellitus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1	Definsi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2	Etiologi Diabetes Mellitus Berdasarkan Tipe	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
2.1.2.1	Diabetes Mellitus Tipe 1 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2.2	Diabetes Mellitus Tipe 2 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3	Epidemiologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2	Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1	Definisi dan Epidemiologi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2	Etiologi dan Patofisiologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.3	Manifestasi Klinis dan Diagnosis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.4	Komplikasi T2DM.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3	Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.1	Terapi Non-Medikamentosa.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2	Terapi Medikamentosa.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4	Protein Target Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.4.1	DPP-4 (Code : 4A5S).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.2	SIRT6 (Code : 3K35).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5	Eceng Gondok.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.1	Taksnomi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.2	Morfologi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.3	Senyawa Aktif.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6	In Silico.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6.1	Penambatan Molekul.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7	Kerangka Teori .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Bab III	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
KERANGKA KONSEP	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2	Hipotesis Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3	Variabel Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.1	Variabel Bebas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.2	Variabel Terikat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4	Definisi Operasional .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
METODE PENELITIAN	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1	Desain Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3	Alat dan Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

4.3.1	Alat.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3.2	Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4	Tahapan Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4.1	Prediksi Bioaktivitas Senyawa Aktif, Penentuan Protein, dan Penambatan Molekul Senyawa Aktif Eceng Gondok ( <i>Eichhornia crassipes</i> )	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.4.2	Teknik Analisis Data .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.5	Analisa Hasil Molecular Docking.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.6	Validitas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.7	Diagram Alur Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB V.....		Error! Bookmark not defined.
HASIL PENELITIAN .....		Error! Bookmark not defined.
5.1	Hasil Validitas Metode <i>Molecular Docking</i> .....	Error! Bookmark not defined.
5.2	Hasil Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif eceng gondok ( <i>Eichhornia crassipes.</i> ) dan saxagliptin terhadap DPP-4	Error! Bookmark not defined.
5.3	Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif eceng gondok ( <i>Eichhornia crassipes.</i> ) dan resveratrol terhadap SIRT6	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB</b>		
<b>VI.....</b>		<b>Error!</b>
Bookmark not defined.		



**PEMBAHASAN** .....Error! Bookmark not defined.

6.1 Pembahasan Hasil Penambatan Molekul DPP-4 dengan Obat Kontrol dan Senyawa Aktif .....**Error! Bookmark not defined.**

6.2 Pembahasan Hasil Penambatan Molekul SIRT6 dengan Obat Kontrol dan Senyawa Aktif .....**Error! Bookmark not defined.**

**BAB VII**.....Error! Bookmark not defined.

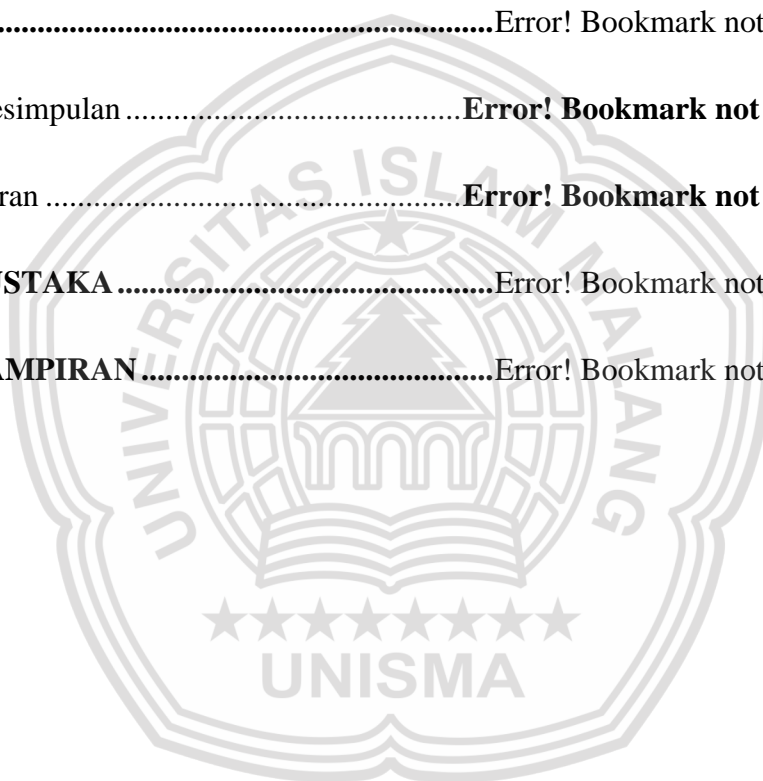
**PENUTUP**.....Error! Bookmark not defined.

7.1 Kesimpulan .....**Error! Bookmark not defined.**

7.2 Saran .....**Error! Bookmark not defined.**

**DAFTAR PUSTAKA** .....Error! Bookmark not defined.

**DAFTAR LAMPIRAN** .....Error! Bookmark not defined.



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur 3 Dimensi DPP-4.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. 2 Active site dan binding site DPP-4 ...**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. 3 Struktur 3 Dimensi SIRT6.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. 4 Mekanisme SIRT6 dalam diabetes....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. 5 Active site dan binding site SIRT6 (Pan, *et al.*, 2011)..... **Error!  
Bookmark not defined.**

Gambar 2. 6 Tanaman eceng gondok.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 2. 7 Kerangka Teori Pencegahan Hiperglikemia Daun Enceng Gondok  
(*Eichhornia Crassipes*) pada Diabetes Mellitus Tipe 2 (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).  
.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 3. 1 Teori DPP-4 dan SIRT6 .....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 4. 1 Diagram alur penelitian .....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 1 Interaksi Native Ligand dengan DPP-4**Error! Bookmark not  
defined.**

Gambar 5. 2 Interaksi Pipradrol dengan DPP-4.....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 3 Interaksi Gentisic dengan DPP-4 .....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 4 Interaksi Saxagliptin dengan DPP-4 .**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 5 Interkasi Kaempferol dengan DPP-4 **Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 6 Interaksi Luteolin dengan DPP-4 .....**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 7 Interaksi Stigmasterol dengan DPP-4**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 8 Interaksi Native ligand dengan SIRT6**Error! Bookmark not  
defined.**



Gambar 5. 9 Interaksi Resveratrol dengan SIRT6 .**Error! Bookmark not defined.**

Gambar 5. 10 Interkasi Caffeic dengan SIRT6.....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tabel Senyawa Aktif.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4. 3 Tabel Kontrol Obat .....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 5. 1 Hasil Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) dan Saxagliptin terhadap DPP-4 .....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 5. 2 Hasil Energi Ikatan Bebas ( $\Delta G$ ) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) dan Resveratrol terhadap SIRT6 .....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR SINGKATAN

1. DPP-4 : *dipeptidyl peptidase-4*
2. SIRT6 : *Sirtuin 6*
3. WHO : *World Health Organization*
4. DM : *Diabetes Mellitus*
5. T1DM : *Type 1 Diabetes Mellitus*
6. T2DM : *Type 2 Diabetes Mellitus*
7. GLP1 : *Glucagon like peptide-1*
8. MODY : *Maturity-Onset Diabetes of The Young*
9. FDA : *Food and Drug Administration*
10. IDF : *Internasional Diabetes Federation*
11. PCOS : *polycystic ovary syndrome*
12. GCN5 : *general control non-repressed protein 5*
13. FoxO1 : *forkhead box protein 01*
14. PAD : *Periferal artery disease*
15. GDS : *glukosa darah sewaktu*
16. GDP : *glukosa darah puasa*
17. GD2P : *glukosa darah post prandial*
18. RMSD : *Root Mean Square Deviation*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes terjadi karena kadar gula darah (glukosa) darah di tubuh meningkat meningkat (GDS >200 atau GDP>126) diakibatkan oleh menurunnya sekresi insulin, reseptor insulin yang menurun, atau rusaknya sel  $\beta$ -pankreas. Prevalensi diabetes mellitus di Jawa Timur sendiri memiliki angka persentase yang tinggi (9,95%) dibandingkan dengan DKI Jakarta (9%)(Galicia-Garcia *et al.*, 2020). *Internasional Diabetes Federation (IDF)* sendiri menghitung terdapat 463 juta orang di usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebanyak 9,3% dari total penduduk di usia yang sama. Menurut jenis kelamin, prevalensi atau persebaran dari IDF memperkirakan diabetes mellitus tipe 2 di tahun 2019 memiliki angka 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Prevalensi atau persebaran diabetes diperkirakan akan meningkat seiring dengan penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada kelompok usia 66-79 tahun. Angka tersebut dapat diprediksi terus meningkat mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045 (Tanoey & Becher, 2021).

Diabetes mellitus tipe dua yang tidak terkontrol akan mengakibatkan beberapa komplikasi, baik akut maupun kronis. Komplikasi akut dari diabetes mellitus tipe 2 yaitu hipoglikemia, *diabetic ketoacidosis*, *hyperglycemic hyperosmolar state*, dan *hyperglycemic diabetic coma*. Komplikasi kronis *microvascular* dialami oleh penderita diabetes mellitus yaitu *retinopathy diabetic* yang dapat mengakibatkan hilangnya penglihatan, *diabetic nephropathy* yang berpotensi dapat terjadinya gagal ginjal kronis, dan *diabetic neuropathy* yang dapat mengakibatkan amputasi (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Prevalensi T2DM paling banyak terdapat pada usia lanjut, hal ini dikarenakan faktor usia bersifat genetik dan diakibatkan diet yang tinggi gula dipengaruhi. Usia bisa berpengaruh pada toleransi tubuh terhadap glukosa. Secara patofisiologi T2DM bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel target insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal(Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Resistensi insulin dapat terjadi karena obesitas dan kurangnya kegiatan fisik serta penuaan. Oleh karena itu, penderita diabetes mellitus tipe dua terjadi peningkatan produksi glukosa di hepar yang berlebihan, tetapi tidak terjadi pengrusakan sel-sel  $\beta$  langerhans secara

autoimun seperti DM tipe satu. Awal perkembangan diabetes mellitus tipe dua, sel  $\beta$ -pankreas akan memberikan sinyal untuk mensekresi insulin atau gagalnya sel  $\beta$ -pankreas untuk mengkompensasi resistensi insulin. Jika tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya terjadi kerusakan di sel-sel  $\beta$ -pankreas dan secara progresif menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan terapi injeksi insulin (Pivari, *et al.*, 2019).

Aktivasi dari *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) sendiri akan mengakibatkan glukosa yang terdapat dalam darah akan meningkat. Peningkatan DPP-4 yang dialami oleh pasien T2DM berfungsi menghambat *Glucagon like peptide-1* (GLP-1). Akibat dari dihambatnya GLP-1 mengakibatkan tubuh gagal memecah glukosa dan glukosa dalam tubuh dan darah akan menumpuk yang mengakibatkan diabetes mellitus (Röhrborn *et al.*, 2015). *Sirtuin 6* (SIRT6) memiliki fungsi terhadap pasien T2DM yaitu menghambat *general control non-repressed protein 5* (GCN5) dan *forkhead box protein 01* (Fox01) sehingga proses dari glukoneogenesis terhambat. Selain itu, SIRT6 memiliki efek proteksi untuk tidak terjadinya kerusakan dari sel  $\beta$ -pankreas (Kuang *et al.*, 2018). Hubungan antara DPP-4 dan SIRT6 terhadap pasien T2DM terjadi dengan cara dihambatnya DPP-4 sehingga aktivasi dari Fox01 tidak terjadi yang akan mengakibatkan aktivasi dari SIRT6 dapat berlanjut sehingga tidak terjadinya apoptosis dari sel  $\beta$ -pankreas (Damayanti *et al.*, 2019).

Pengobatan Diabetes Mellitus tipe dua, menggunakan beberapa golongan obat. Antara lain *DPP-4 inhibitor* yaitu *Saxagliptin* serta *resveratrol* menjadi penghambat destruksi dari sel  $\beta$ -pankreas. Cara kerja dari Saxagliptin sendiri adalah menghambat DPP-4 sehingga meningkatkan konsentrasi plasma hormon inkretin yang mengakibatkan pelepasan insulin dan menurunkan kadar glukagon yang bersirkulasi dalam darah (Guardado-Mendoza, *et al.*, 2022). Resveratrol memiliki efek anti-sitotoksik dan anti-oxidan mencegah destruksi dari sel  $\beta$ -pankreas sehingga menjaga kadar insulin dalam tubuh tetap normal (Jeyaraman, *et al.*, 2020). Tetapi, beberapa obat di atas dapat mengakibatkan beberapa efek samping, seperti gangguan gastrointestinal pada Saxagliptin dan pada resveratrol memiliki efek samping berupa mual, muntah, dan hipoglikemi serta beberapa kontraindikasi seperti alergi pada kedua obat dan gangguan di hepar untuk pasien yang mengalami hepatitis dan penyakit hepar lainnya (Pathak & Bridgeman, 2010; Salehi *et al.*, 2018). Bahan alam yang berfungsi menjadi herbal dianggap masyarakat lebih aman dan murah. Salah satu herbal yang diketahui mempunyai efek samping sebagai antidiabetes adalah eceng gondok (*Eichhornia crassipes*). Senyawa aktif yang mampu sebagai antidiabetes adalah flavonoid serta fenolik. Diketahui flavonoid bisa digunakan sebagai



DPP-4 inhibitor sehingga absorpsi glukosa menurun dalam darah (Gilbert, *et al.*, 2020). Selain itu fenolik dapat mengaktifkan SIRT6 sehingga menghambat destruksi dari sel- $\beta$  pankreas (Kuang, *et al.*, 2018).

*Eichhornia crassipes* atau yang biasa dikenal dengan eceng gondok merupakan tanaman air monokotil yang mengambang di atas air merupakan salah satu keluarga dari *Pontederiaceae*. Tanaman ini bersumber dari Brazil di hutan amazon, namun sudah dinaturalisasi di daerah tropis dan subtropis. Eceng gondok (*Eichhornia Crassipes*) dapat ditemukan di daerah lain seperti Indonesia, Mesir, Malaysia, dan Afrika Selatan. Tanaman ini mempunyai ciri khas yaitu pertumbuhannya yang meninggi, penyebaran yang luas dan cepat, dan tahan terhadap variasi pH dan suhu yang ekstrem (Bakrim *et al.*, 2022). Secara tradisional tumbuhan ini digunakan untuk mengobati gangguan pencernaan, seperti diare, infeksi cacing pada saluran pencernaan, gangguan pencernaan, serta perut kembung. Selain itu, benih pada eceng gondok dimanfaatkan untuk menyehatkan fungsi limpa (Sharma, *et al.*, 2020). Penelitian lain menunjukkan bahwa fitokimia pada ekstrak methanol tumbuhan *Eichhornia crassipes* merupakan sumber antioksidan alami yang baik serta aktivitas antidiabetes yang signifikan. Ekstrak methanol tumbuhan *Eichhornia crassipes* memiliki efek antioksidan dengan menghambat radikal bebas. Tumbuhan *Eichhornia crassipes* dipilih untuk menemukan khasiat antidiabetesnya terhadap tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin*, sehingga tumbuhan ini memiliki aktivitas antidiabetes yang signifikan (Raju *et al.*, 2021). Namun, penelitian tentang eceng gondok masih jarang sekali. Hal tersebut menarik peneliti untuk melakukan penelitian sekaligus penemuan obat herbal antidiabetes, dengan potensi senyawa aktif eceng gondok dalam menghambat patomekanisme dari diabetes. Penelitian sebelumnya didapatkan data bahwa ekstrak daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi hyperglikemia (Priyoherianto *et al.*, 2020).

Penelitian ini menggunakan metode penelitian *in silico*. Metode *in silico* merupakan salah satu metode penelitian yang menggunakan simulasi komputer. *In silico* sendiri dipakai sebagai awal dari penemuan senyawa obat baru. Selain itu, *in silico* dapat mempertinggi efisiensi pada optimasi aktivitas senyawa induk. Penambatan molekul merupakan salah satu proses dari metode ini dengan cara menambat calon kandidat senyawa obat dengan reseptor yang dipilih. Dari uraian diatas penelitian ini bertujuan untuk menunjukkan potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) menjadi penurun kadar glukosa darah melalui penghambatan aktivasi DPP-4 dan aktivasi dari SIRT6 secara *in silico* (Damayanti, 2020).

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

### 1.2.1 Rumusan Masalah Utama

Bagaimana potensi senyawa aktif eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) sebagai terapi herbal *antidiabetes* ?

### 1.2.2 Rumusan Masalah Tambahan

1. Bagaimana potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) terhadap protein DPP-4 sebagai terapi antidiabetes ?
2. Bagaimana potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) terhadap protein SIRT-6 sebagai terapi antidiabetes ?



### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Membuktikan potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) sebagai terapi herbal antidiabetes.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Membuktikan potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) terhadap protein DPP-4 sebagai terapi antidiabetes.
2. Membuktikan potensi senyawa aktif daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) terhadap protein SIRT-6 sebagai terapi antidiabetes.

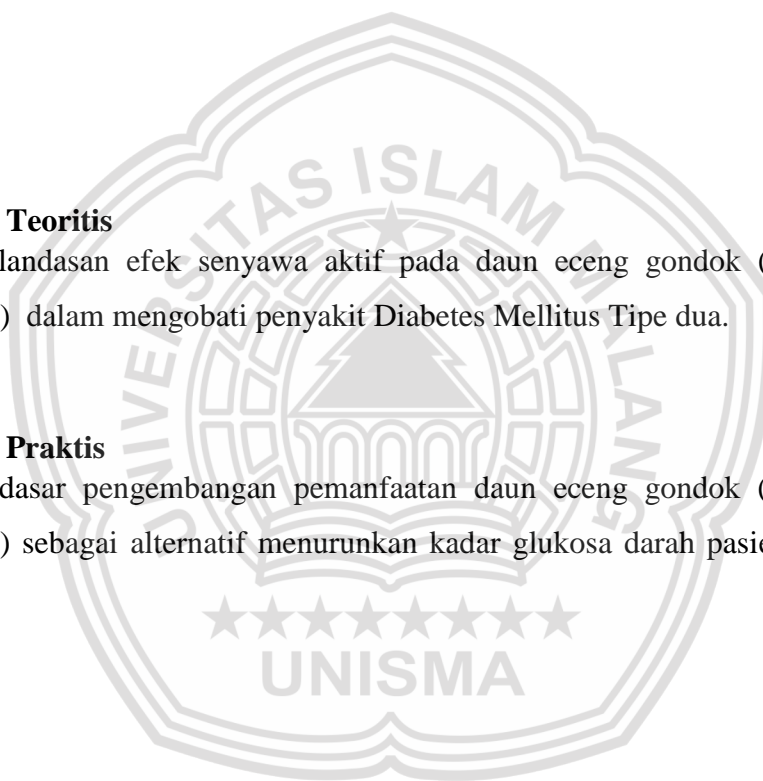
### 1.4 Manfaat

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai landasan efek senyawa aktif pada daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dalam mengobati penyakit Diabetes Mellitus Tipe dua.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar pengembangan pemanfaatan daun eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) sebagai alternatif menurunkan kadar glukosa darah pasien DM tipe dua.



## BAB VII

### PENUTUP

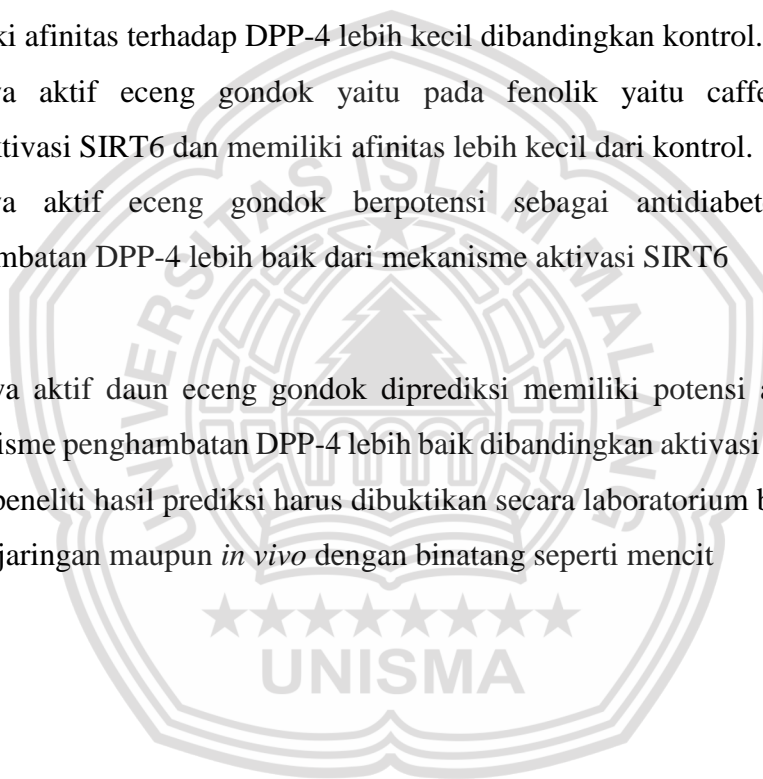
#### 7.1 Kesimpulan

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

1. Senyawa aktif eceng eceng gondok yaitu golongan sterol stigmasterol dan pipradrol, golongan flavonoid luteolin, dan golongan fenolik genticic dan kaempferol berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat DPP-4 dan memiliki afinitas terhadap DPP-4 lebih kecil dibandingkan kontrol.
2. Senyawa aktif eceng gondok yaitu pada fenolik yaitu caffeic mampu mengaktivasi SIRT6 dan memiliki afinitas lebih kecil dari kontrol.
3. Senyawa aktif eceng gondok berpotensi sebagai antidiabetes melalui penghambatan DPP-4 lebih baik dari mekanisme aktivasi SIRT6

#### 7.2 Saran

Senyawa aktif daun eceng gondok diprediksi memiliki potensi antidiabetes melalui mekanisme penghambatan DPP-4 lebih baik dibandingkan aktivasi dari protein SIRT6. Saran peneliti hasil prediksi harus dibuktikan secara laboratorium baik *in vitro* melalui kultur jaringan maupun *in vivo* dengan binatang seperti mencit



## DAFTAR PUSTAKA

- nandes, T., C. F. Segretti, M., C. Polli, M. and Parise-Filho, R. (2016) Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs, *Letters in Drug Design & Discovery*, 13 (10), pp. 999–1006. DOI:10.2174/1570180813666160622092839.
- an, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L. H., El Omari, N., *et al.* (2022, October 1) Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol, *Antioxidants*. MDPI. DOI:10.3390/antiox11101912.
- akrim, W., Ezzariai, A., Karouach, F., Sobeh, M., Kibret, M., Hafidi, M., Kouisni, L. and Yasri, A. (2022, March 18) Eichhornia crassipes (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A. DOI:10.3389/fphar.2022.842511.
- l, J. B. and Florez, J. C. (2020, July 1) Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research. DOI:10.1038/s41581-020-0278-5.
- ayanti, D. S. (2020) Potency of Vigna angularis against ER $\alpha$  through in silico studies., *Jurnal Kesehatan Islam: Islamic Health Journal*, 9 (2), pp. 49.
- ayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S. and Soeatmadji, D. W. (2019) The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11 (Special Issue 6), pp. 72–79. DOI:10.22159/ijap.2019.v11s6.33549.
- D. J. (2011) Saxagliptin: A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2 (4), pp. 230–235. DOI:10.4103/0976-500X.85934.
- rinologi Indonesia Pedoman Pengelolaan DAN Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2, P. (2021) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI*.
- h, R. N. (2020) *Restyana Noor F/Diabetes Melitus Tipe 2 Diabetes Melitus Tipe 2, J MAJORITY |*. Vol. 4.
- ntara, S., Ruslin and Yamin (2014) Studi In Silico Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)guanidino)pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phosphodiesterase-5, *Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 2 (1), pp. 22–26.
- , M., Guigas, B., Viollet, B. and Benoit, V. (2019) Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus, *Nature Reviews Endocrinology*, pp. 10. DOI:10.1038/s41574-019-0242-2i.
- a-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H. and Martín, C. (2020, September 1) Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. DOI:10.3390/ijms21176275.
- M., Rauf, A., Abu-Izneid, T., Nadeem, M., Shariati, M. A., Khan, I. A., *et al.* (2019a, April 1) Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS. DOI:10.1016/j.biopha.2019.108612.



- M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Gondal, T. A., Saeed, F., Imran, A., *et al.* (2019b) Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential, *Molecules*. MDPI AG. DOI:10.3390/molecules24122277.
- ti, S. V. S. K. and Baradhi, K. M. (2020) *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*. Vol. 1.
- M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H. and Kaabi, J. al (2020) Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends, *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10 (1), pp. 107–111. DOI:10.2991/JEGH.K.191028.001.
- , J., Chen, L., Tang, Q., Zhang, J., Li, Y. and He, J. (2018, February 27) The role of Sirt6 in obesity and diabetes, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A. DOI:10.3389/fphys.2018.00135.
- Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C. and Cañizo-Gómez, F. J. del (2016) Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus, *World Journal of Diabetes*, 7 (17), pp. 354. DOI:10.4239/wjd.v7.i17.354.
- ika, S. A. Z., Damayanti, D. S. and Dewi, A. R. (2020) Studi In Silico : Potensi Anthelmintik Senyawa Aktif Bawang putih ( *Allium sativum* L . ) dalam Menghambat Protein Target Acetylcholinesterase , Beta tubulin dan Aktivasi Voltage dependent L type Calcium Channel In Silico Study : Anthelmintic Potential of, pp. 83–93.
- n, D. M., Lachin, J. M., Bebu, I., Burch, H. B. and Buse, J. B. (2022) Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes, *New England Journal of Medicine*, 387 (12), pp. 1075–1088. DOI:10.1056/NEJMoa2200436.
- . W., Feldman, J. L., Devries, M. K., Dong, A., Edwards, A. M. and Denu, J. M. (2011) Structure and biochemical functions of SIRT6, *Journal of Biological Chemistry*, 286 (16), pp. 14575–14587. DOI:10.1074/jbc.M111.218990.
- ou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P. and Kanaka-Gantenbein, C. (2018, January 1) On type 1 diabetes mellitus pathogenesis, *Endocrine Connections*. BioScientifica Ltd. DOI:10.1530/EC-17-0347.
- , R. and Bridgeman, M. B. (2010) *Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes*. Vol. 35.
- erianto, A., Suci, P. R., Rizki, P., Fatimah, C., Nur, A., Farmasi, W. A., Sehat, M. and Sidoarjo, M. (2020) Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.)Solms) dan Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) pada Mencit, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4 (1), pp. 44–53. DOI:10.36387/jifi.v4i1.902.
- ikse, S. S., Khanna, S., Andrew, M. E., Ustin, S. L. and Lay, M. (2006) Identifying and classifying water hyacinth ( *Eichhornia crassipes* ) using the HyMap sensor, in: *Remote Sensing and Modeling of Ecosystems for Sustainability III*. SPIE,6298, pp. 629804.
- G., Tiwari, V. K. and Amala, C. (2021) Evaluation of antidiabetic activity using methanolic extract of *Eichhornia crassipes* against streptozotocin induced diabetes in rats, *Diabetes Manag*, (S3), pp. 65–72.
- ez, D. and Caballero, J. (2018) Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data?, *Molecules*, 23 (5), pp. 1–17. DOI:10.3390/molecules23051038.
- orn, D., Wronkowitz, N. and Eckel, J. (2015) DPP4 in diabetes, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation. DOI:10.3389/fimmu.2015.00386.

- o, L., Abdullah Zawawi, M. R., Ahmad, M. A. and Jaganath, I. B. (2017) Computational Analysis of Gynura bicolor Bioactive Compounds as Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor, *Advances in Bioinformatics*, 2017. DOI:10.1155/2017/5124165.
- A. Z., Fajariyah, R. N. and Astutik, E. (2021) Risk Factors of Diabetes Mellitus in Urban Communities in Indonesia (IFLS 5), *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 9 (2), pp. 184. DOI:10.20473/jbe.v9i22021.184-191.
- B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P. V. T., Martins, N. and Sharifi-Rad, J. (2018) Resveratrol: A double-edged sword in health benefits, *Biomedicines*. MDPI AG. DOI:10.3390/biomedicines6030091.
- S., Xu, Q. Q., Yu, X., Pan, R. and Chen, Y. (2020, May 1) Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107503.
- D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., *et al.* (2015, August 1) Sulfonylureas and their use in clinical practice, *Archives of Medical Science*. Termedia Publishing House Ltd. DOI:10.5114/aoms.2015.53304.
- ., Kee, H. J., Ryu, Y., Choi, S. Y., Kim, G. R., Kim, H. S., Kee, S. J. and Jeong, M. H. (2019) Gentisic acid prevents the transition from pressure overload-induced cardiac hypertrophy to heart failure, *Scientific Reports*, 9 (1). DOI:10.1038/s41598-019-39423-8.
- y, J. and Becher, H. (2021) Diabetes prevalence and risk factors of early-onset adult diabetes: results from the Indonesian family life survey, *Global Health Action*, 14 (1). DOI:10.1080/16549716.2021.2001144.
- F., Zhong, R., Wang, M., Zhou, Y., Chen, Y., Yi, B., *et al.* (2021) Caffeic Acid Supplement Alleviates Colonic Inflammation and Oxidative Stress Potentially Through Improved Gut Microbiota Community in Mice, *Frontiers in Microbiology*, 12. DOI:10.3389/fmicb.2021.784211.
- an, E. C. (2021) Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective, *Frontiers in Nutrition*, 8. DOI:10.3389/fnut.2021.707371.