

**MOLECULAR DOCKING POTENSI SENYAWA
FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK (*EICHORNIA
CRASSIPES*) DALAM AKTIVASI PPAR-GAMMA DAN
INHIBISI SGLT-2 SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**Luthfi Nur Fauzy Pradana
21801101048**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2024**

**MOLECULAR DOCKING POTENSI SENYAWA
FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK (*EICHORNIA
CRASSIPES*) DALAM AKTIVASI PPAR-GAMMA DAN
INHIBISI SGLT-2 SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

Luthfi Nur Fauzy Pradana

21801101048

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2024**

SKRIPSI

MOLECULAR DOCKING POTENSI SENYAWA FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK (*EICHORNIA CRASSIPES*) DALAM AKTIVASI PPAR-GAMMA DAN INHIBISI SGLT-2 SEBAGAI OBAT ANTIDIABETES

Oleh

Luthfi Nur Fauzy Pradana

21801101048

Telah Dipertahankan Di Depan Penguji
Pada Tanggal 9 September 2024
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui
Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)

Anggota (Pembimbing II)

Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes
NPP. 205.02.00006

Dr.dr. H. Marindra Firmansyah. M.med.Ed
NPP. 210.02.00024

Malang, 9 September 2024
Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Dekan

dr. Rahma Triliana, M.Kes, PhD
NPP. 205.02.00001

RANGKUMAN

Luthfi Nur Fauzy Pradana. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 20 Januari 2022. Molecular Docking Potensi Senyawa Fitokimia Daun Enceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) Dalam Aktivasi Ppar-Gamma Dan Inhibisi SglT-2 Sebagai Obat Antidiabetes. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Marindra Firmansyah.

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 SGLT-2 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 yang mempunyai afinitas 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%). Sedangkan senyawa fitokimia aktif yang mempunyai afinitas 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%). Potensi aktivasi dan inhibisi didasarkan persamaan residu asam amino senyawa dengan native ligan yang sudah memiliki aktivitas tersebut. Senyawa aktif 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

SUMMARY

Luthfi Nur Fauzy Pradana. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 20 January 2022. Molecular Docking Potential of Phytochemical Compounds of Water Hyacinth Leaves (*Eichornia Crassipes*) in Activating PPAR-Gamma and Inhibiting SglT-2 as Antidiabetic Drugs. Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. Supervisor 2: Marindra Firmansyah.

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%), triclin (-7.6 kcal/mol; 20%), kaempferol (-7.5 kcal/mol; 20%) and stigmasterol (-7.1 kcal/mol; 20%). While best active compounds activation PPAR-Gamma 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 potential for activation and inhibition is based on the similarity of the amino acid residues of the compound with the original ligand that already has the activity. The active compound has high solubility and good ADMET.

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*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah atau hiperglikemia (Perkeni, 2021). 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 (International Diabetes Federation, 2021). Menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan tahun 2018 sebesar 10,9% dari jumlah penduduk Indonesia mengalami diabetes dan memperkirakan jumlah pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta orang dengan diabetes melitus (Kemenkes, 2020).

Proses terjadinya diabetes sangat multi faktoral melibatkan pola hidup dan gangguan fisiologis tubuh dalam memetabolisme karbohidrat. Patogenesis diabetes dan metabolisme karbohidrat melibatkan banyak enzim dan reseptor, salah satu dari reseptor penting pada patogenesis diabetes antara lain *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-gamma) dan *Sodium glucose cotransporter 2* (SGLT-2). PPAR-gamma adalah reseptor nucleus yang berperan meningkatkan

induksi translokasi GLUT-4 di permukaan sel. Jika PPAR-gamma aktivasinya meningkat maka akan banyak glukosa yang disimpan di intrasel, sehingga menurunkan kadar glukosa darah (Berger., 2002). Adapun SGLT-2 berfungsi reseptor transporter yang berperan dalam reabsorpsi glukosa yang larut urin di tubulus proksimal ginjal. Jika kinerjanya dihambat maka glukosa darah akan larut bersama urin dan kadar gula darah akan menurun. Beberapa contoh obat PPAR gamma seperti Rosiglitazone, Pioglitazone dan contoh obat SGLT2 inhibitor seperti empagliflozin dan dapagliflozin (Andrew *et al*, 2005). Menurut Perkeni (2021) Kedua golongan obat tersebut sangat direkomendasikan terhadap pasien DM dengan obesitas, *cardiovascular disease* dan *chronic kidney disease* Namun peredaran obat masih sangat mahal dan terbatas di Indonesia, sedangkan di Indonesia masih menggunakan golongan obat sulfonilurea, biguanide dan alfa glukosidase inhibitor yang memiliki resiko efek samping lebih tinggi namun dengan harga yang lebih murah. Efek samping yang sering terjadi berupa koma hipoglikemia, mual muntah, edema perifer. Adapun efek samping yang ditimbulkan oleh obat PPAR-Gamma dan SGLT-2 inhibitor yang lebih ringan seperti resiko ISK dan dispepsia ringan (Andrew *et al*, 2005).

Kedua golongan obat tersebut berperan penting dalam menurunkan hiperglikemia. Sehingga peneliti tertarik untuk mengembangkan terapi adjuvant khususnya herbal sebagai antidiabetes dengan mekanisme kerja aktivasi PPAR-Gamma dan inhibisi SGLT-2. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah tanaman enceng gondok (*Eichornia crassipes*), menurut penelitian fitokimia ekstrak daun enceng gondok sebelumnya, didapatkan hasil kandungan senyawa *flavonoid* berupa *luteolin*, *apigenin*, *tricin*, *chrysoeriol*, *kaempferol*, *azaeleatin*, *gossypetin*, *orientin*

(Widad, 2022). Senyawa - senyawa tersebut memiliki potensi sebagai antidiabetes setelah dilakukan pengecekan dengan pass online (Damayanti, 2023). Hasil tersebut didukung dengan penelitian lain yang pernah dilakukan secara in vivo yakni 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 (Ganga *et al.*, 2021). Pada penelitian - penelitian tersebut memiliki kekurangan, yakni belum dijelaskan secara molekuler mengenai potensi interaksi molekul senyawa aktif enceng gondok dengan protein reseptor yang terlibat dalam patogenesis diabetes. Adapun penelitian ini berfokus melihat potensi afinitas ikatan senyawa aktif serta Tingkat kelarutan senyawa dilihat dari sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif dengan metode. Penemuan obat herbal dengan mekanisme aktivasi PPAR-Gamma dan SGLT-2 Inhibitor dapat digunakan sebagai obat adjuvant dari obat konvensional dengan rendah efek samping (Damayanti, 2023).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) terhadap PPAR-gamma dibandingkan dengan *native ligan*?
2. Bagaimanakah afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) terhadap SGLT-2 dibandingkan dengan *native ligan*?

3. Bagaimanakah sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) sebagai obat oral?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) terhadap PPAR-gamma dibandingkan dengan *native ligan*.
2. Mengetahui afinitas ikatan penambatan molekul antara senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) terhadap SGLT-2 dibandingkan dengan *native ligan*.
3. Mengetahui sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) sebagai obat oral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) dalam mencegah diabetes berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein.

1.4.2 Manfaat Praktis

Menambah pemanfaatan senyawa aktif enceng gondok (*Eichornia crassipes*) sebagai pilihan terapi herbal untuk mencegah diabetes.

BAB VI PENUTUP

7.1 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, triclin, kaempferol dan stigmasterol dan terdapat empat senyawa fitokimia aktif terbaik yang berpotensi mengaktivasi PPAR-gamma antara lain stigmasterol, azaleatin, chrysoeriol, dan pipradrol. Potensi aktivitas senyawa aktif didasarkan energi ikatan bebas lebih negatif dan banyaknya persamaan residu asam amino yang dibandingkan dengan kontrol. Senyawa-senyawa tersebut diprediksi memiliki kelarutan yang tinggi, aman, dan tidak bersifat toksik sehingga bisa digunakan sebagai obat oral untuk menurunkan kadar glukosa darah.

7.2 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*.

DAFTAR PUSTAKA

- Amandari I. G., Saraswati M. A., Dewi N. P., Krisnayanti M. W. (2018). SGLT-2 Inhibitor: Pilihan Terapi Baru Untuk Penderita DM Tipe 2. *Hang Tuah Medical Journal* vol 6 (1)
- Andrew, J., Clifford, J. (2005). Oral Antidiabetic Agents: Current Role In Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 65 (3): 385-411
- Ayanda O., Ajayi T., Asuwaju F. (2020). *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: Uses, Challenges, Threats, and Prospects. *The Scientific World Journal*.
- Chen K., Chen C. (2022). In Silico Identification Of Potent PPAR- γ Agonists From Traditional Chinese Medicine: A Bioactivity Prediction, Virtual Screening, And Molecular Dynamics Study. Hindawi Publishing Corporation
- Charbonnel B., Cariou B. (2011). Pharmacological Management Of Type 2 Diabetes: The Potential Of Incretin-Based Therapies Diabetes. *Obesity and Metabolism* 13:99-117.
- Fernandes B., Segretti C. F., Polli C., Parise F. R. (2016). Analysis Of The Applicability And Use Of Lipinski'S Rule For Central Nervous System Drugs. *Letters in Drug Design & Discovery*, 13(10), 999–1006.
- Berger, J. (2002). The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine*, Vol. 53:409-435
- Damayanti, D.S. (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*. vol 11 hal 1-7
- Darwati, D., Krismayanti, E., Supriyatna, S., & Supratman, U. (2016). Anti-Bacterial Activity Of Prenylated Xanthone From The Bark Of *Garcinia Lowa*. *Jurnal Kimia VALENSI*, 0(0), 65–69. <https://doi.org/10.15408/jkv.v0i0.4057>
- Damayanti D. S. (2023). 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.
- Damayanti D. S. (2018) Studi Insilico Potensi Minyak Astiri dan Ekstrak Etanol Daun *Annona muricata* Sebagai Calon Herbal Terstandart Untuk Analgesik dan Antiinflamasi. *Jurnal Kesehatan Islam*. Vol 7 (1)

- Ekowati, J. et al. (2018). Molecular Docking Of Ferulic Acid Derivatives On P2Y₁₂ Receptor And Their ADMET Prediction. *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences*, 50(2), pp. 203–219. doi: 10.5614/j.math.fund.sci.2018.50.2.8.
- Ganga., Tiwari, K. V., Amala, C., (2021). Evaluation Of Antidiabetic Activity Using Methanolic Extract Of Eichhornia Crassipes Against Streptozotocin Induced Diabetes In Rats. *Diabetic Management* (S3), 65-72.
- Hauner, H. (2002). The Mode Of Action Of Thiazolidinediones. *Metabolism Research And Reviews* 2:S10-5. doi: 10.1002/dmrr.249
- Harreiter, J. (2019) Diabetes Mellitus-Definition, Classification, Diagnosis, Screening And Prevention. *Wien Klin Wochenschr* (Suppl 1):6-15. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4.
- James J., Kevin H. (2021) Two steps, one ligand: How PPAR-Gamma Binds Small-Molecule Agonists. *Structure* 2;29(9):935-936. doi: 10.1016/j.str.2021.08.005.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020) Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan kesehatan
- Max, C., Petersenand., Gerald, I., Shulman. (2018). Mechanisms Of Insulin Action And Insulin Resistance. *Physiological Riview* Vol 98 (4).
- Mark A., Arthur A. (2022). In-Silico Screening And Identification Of Phytochemicals From Centella Asiatica As Potential Inhibitors Of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 For Treating Diabetes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.
- Mona, M. (2006). Treatment Algorithms And The Pharmacological Management Of Type 2 Diabetes. *Diabetes spectrum* Vol 19, Issue 4
- Nugroho, S. (2015). Pencegahan Dan Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Olahraga. *Medikora*, vol 9 (1).
- Perkeni. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *PB. Perkeni*.
- Putra R. J. S., Achmad A. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia* 2(2): 45–50

- Qaisar M., Ping Z., Rehan S. (). Anatomical Studies On Water Hyacinth (Eichhornia Crassipes (Mart.) Solms) Under The Influence Of Textile Wastewater
- Rahman M., Hossain K., Kundu S., Adegoke E., Hannan A., Uddin J., Pang M. (21018). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Molecular Sciences.
- Ryuichi O., Wei, L., Yamada, K., Hara, T., Kuriyama, C., Okuda, S., Ueta K. (2016). Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2: Inhibition Kinetics, Sidedness of Action, and Transporter-Associated Incorporation Accounting for its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Features. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 358 (1) 94-102
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data. *Molecules* Vol 23(5), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Yan Y. (2013). Pathogenesis Of Diabetes Melitus Type II. Calgary guide.
- Widad B., Amine E., Fadoua K., Mansour S. (2022). Eichhornia crassipes (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. *Front Pharmacol* Vol 13. doi: 10.3389/fphar.2022.842511.