

**KARAKTERISASI SENYAWA KIMIA, UJI IN VITRO, DAN IN  
SILICO AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN KERSEN**

*(Muntingia calabura L.)*

**SKRIPSI**

**NURUL FAJAR SANTOSA**

**062121708**



**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PAKUAN**

**BOGOR**

**2024**

**KARAKTERISASI SENYAWA KIMIA, UJI IN VITRO, DAN IN  
SILICO AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN KERSEN  
(*Muntingia calabura* L.)**

**SKRIPSI**

Skripsi Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana pada Program Studi Kimia  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Pakuan

**NURUL FAJAR SANTOSA**

**062121708**



**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN  
UNIVERSITAS PAKUAN  
BOGOR  
2024**

## LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Karakterisasi Senyawa Kimia, Uji In Vitro, dan In  
Penelitian Silico Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen  
(*Muntingia calabura* L.)  
Nama : Nurul Fajar Santosa  
NPM : 062121708  
Program Studi : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui

Bogor, November 2024

Pembimbing II



(Siti Wanasih, M. Si.)

Pembimbing I



(Dr. Ade Heri Mulyati, M. Si.)

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kimia



(Dr. Ade Heri Mulyati, M.Si.)

Dekan FMIPA



(Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D.)

## RIWAYAT HIDUP



Nurul Fajar Santosa dilahirkan di Bogor, 25 Oktober 1999 anak pertama dari pasangan alm. bapak Santos Bakar dan almh. ibu Sudarningsih. Pendidikan formal pertama pada tahun 2005 di SD Negeri 1 Jasinga dan lulus pada tahun 2011. Dilanjutkan dengan menempuh Pendidikan di SMP Negeri 1 Jasinga dan lulus tahun 2014, kemudian melanjutkan Pendidikan di SMA Negeri 1 Jasinga dan lulus pada tahun 2017. Pada tahun 2017, melanjutkan pendidikan di Politeknik Akademi Kimia Analis (AKA) Bogor jurusan Analisis Kimia dan lulus pada tahun 2020. Pada tahun 2021, melanjutkan Pendidikan Sarjana di Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan dan lulus pada tahun 2024.

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nurul Fajar Santosa  
NPM : 062121708  
Judul Skripsi : Karakterisasi Senyawa Kimia, Uji In Vitro, dan In Silico Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi ini merupakan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan asli saya sendiri. Saya tidak mencantumkan tanpa pengakuan bahan – bahan yang telah dipublikasikan sebelumnya atau ditulis oleh orang lain, atau sebagai bahan yang pernah diajukan untuk gelar atau ijazah pada Universitas Pakuan atau perguruan tinggi lainnya.

Apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Pakuan.

Demikian pernyataan ini saya buat.

Bogor, November 2024

Yang membuat pernyataan,

  
Nurul Fajar Santosa

**PERNYATAAN MENGENAI TUGAS AKHIR DAN SUMBER  
INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA DAN PATEN**

Nama : Nurul Fajar Santosa  
NPM : 062121708  
Judul Skripsi : Karakterisasi Senyawa Kimia, Uji In Vitro, dan In  
Silico Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen  
(*Muntingia calabura* L.)

Dengan ini saya menyatakan bahwa tugas akhir diatas adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun.

Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tugas akhir ini. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta karya tulis saya kepada Universitas Pakuan.

Bogor, November 2024



Nurul Fajar Santosa

062121708

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan segala rahmat dan ridhoNya penulis dapat menyelesaikan makalah seminar rencana tugas akhir yang berjudul **“Karakterisasi Senyawa Kimia, Uji In Vitro, Dan In Silico Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*)”**. Makalah ini disusun sebagai salah satu syarat menjadi sarjana kimia, Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan di Bogor.

Penyusunan makalah ini juga terwujud berkat adanya bimbingan, dorongan, serta bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D., sebagai dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan.
2. Ibu Dr. Ade Heri Mulyati, M.Si., selaku Ketua Program Studi Kimia Fakultas MIPA Universitas Pakuan dan selaku dosen pembimbing yang telah membimbing penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Ibu Siti Warnasih, M.Si., selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak meluangkan waktunya, memberikan saran, kritik, serta arahan selama proses penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
4. Seluruh dosen FMIPA Universitas Pakuan Bogor, atas ilmu yang telah diberikan dan seluruh staf Tata Usaha FMIPA Universitas Pakuan Bogor atas segala kemudahan dan bantuan yang diberikan.
5. Kepada kedua orangtua saya yang sudah memberikan do'a, dukungan, serta semangat sehingga saya dapat merampungkan penyusunan makalah seminar rencana tugas akhir.
6. Teman-teman seangkatan Pindahan 2021 yang telah banyak berjasa sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan makalah seminar rencana tugas akhir.

Penulis menyadari dalam penulisan makalah ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat penulis

harapkan. Semoga penulisan makalah seminar tinjauan pustaka akhir ini bermanfaat bagi penulis dan para pembaca. Akhir kata, penulis berharap makalah ini dapat memberikan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan teknologi dan manfaat bagi kita semua

Bogor, November 2024

Penulis



**Nurul Fajar Santosa 062121708. “KARAKTERISASI SENYAWA KIMIA, UJI IN VITRO, DAN IN SILICO AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia Calabura L.*)” dibawah bimbingan Dr. Ade Heri Mulyati, M.Si dan Siti Warnasih, M.Si**

---

## **RINGKASAN**

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik yang diakibatkan oleh menurunnya fungsi pankreas dalam memproduksi insulin sehingga perubahan glukosa menjadi energi dan proses sintesis lemak ikut berkurang. Salah satu pengobatan untuk penderita DM adalah pemberian obat inhibitor alfa-glukosidase. Pengobatan oral dengan obat yang berada di pasaran mempunyai efek samping hipoglikemia, sakit kepala, mual, muntah, dan gangguan pencernaan. Maka dari itu dibutuhkan alternatif untuk pengobatan DM ini, salah satu alternatifnya adalah tanaman obat yang dapat menjaga glukosa darah tetap rendah dan mencegah tekanan darah tinggi. Salah satu tanaman yang bisa dijadikan sebagai obat adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*). Daun kersen mampu menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes (Putra *et al.*, 2024), senyawa bioaktif yang terdapat pada daun kersen diantaranya flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, dan senyawa fenolik (Rezeki *et al* 2023). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*), mengidentifikasi senyawa bioaktif ekstrak daun kersen, dan memprediksi interaksi senyawa bioaktif ekstrak daun kersen dengan reseptor enzim alpha-glucosidase.

Metode pada penelitian ini yaitu preparasi sampel daun kersen, pembuatan simplisia, pengujian kadar air simplisia, ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol dengan variasi komposisi etanol:air, uji aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase secara *in vitro*, identifikasi senyawa dengan LC-MS, prediksi aktivitas inhibisi senyawa ekstrak daun kersen secara *in silico* dengan metode *molecular docking*, uji aturan Lipinski, dan uji skrining farmakokinetika ADMET.

Pada penelitian ini diketahui komposisi pelarut dengan aktivitas inhibisi enzim terbaik adalah ekstrak dengan pelarut etanol 50% dengan nilai  $IC_{50}$  156,3365 ppm, lebih baik daripada komposisi pelarut 96% etanol dan air. Analisa dengan LC-MS pada ekstrak 50% etanol daun kersen berhasil teridentifikasi dua belas senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid dan alkaloid. Prediksi interaksi inhibisi enzim alfa-glukosidase, uji aturan Lipinski, dan skrining farmakokinetika ADMET diketahui senyawa gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, dan kaempferol 3,7,4'-trimethylether berpotensi sebagai senyawa obat baru.

**Kata kunci:** *Muntingia calabura L.*, antidiabetes, LC-MS, *in silico*, *molecular docking*.

**Nurul Fajar Santosa 062121708. "CHARACTERIZATION OF CHEMICAL COMPOUNDS, IN VITRO AND IN SILICO ASSAYS OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF KERSEN LEAF EXTRACT (MUNTINGIA CALABURA L.)" under the supervision of Dr. Ade Heri Mulyati, M.Si and Siti Warnasih, M.Si"**

---

**SUMMARY**

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder caused by a decline in pancreatic function in producing insulin, which affects the conversion of glucose into energy and reduces fat synthesis. One form of treatment for DM patients is the administration of alpha-glucosidase inhibitor drugs. However, oral medications available on the market can have side effects such as hypoglycemia, headaches, nausea, vomiting, and digestive disturbances. Therefore, alternative treatments are needed, one of which involves medicinal plants that can maintain low blood glucose levels and prevent high blood pressure. One such plant is the kersen plant (*Muntingia calabura* L.). Kersen leaves can lower fasting blood glucose level in diabetic mice (Putra *et al.* 2024) The bioactive compounds found in kersen leaves include flavonoids, saponins, tannins, terpenoids, and phenolic compounds (Rezeki *et al.* 2023). The objective of this research is to determine the antidiabetic activity of kersen leaf extract (*Muntingia calabura* L.), identify the bioactive compounds in kersen leaf extract, and predict the interaction between the bioactive compounds in kersen leaf extract and the alpha-glucosidase enzyme receptor.

The methods used in this research include sample preparation of kersen leaves, production of simplicia, water content testing of simplicia, extraction through maceration using ethanol solvent with varying ethanol:water ratios, in vitro testing of alpha-glucosidase enzyme inhibition activity, compound identification with LC-MS, prediction of inhibition activity of kersen leaf extract compounds using molecular docking, Lipinski's rule testing, and ADMET pharmacokinetics screening.

This study revealed that the solvent composition with the best enzyme inhibition activity was the extract with 50% ethanol solvent, with an IC<sub>50</sub> value of 156.3365 ppm, which was better than the 96% ethanol and water solvent compositions. Analysis with LC-MS on the 50% ethanol extract of kersen leaves successfully identified twelve secondary metabolite compounds, primarily flavonoids and alkaloids. The prediction of alpha-glucosidase enzyme inhibition interaction, Lipinski's rule testing, and ADMET pharmacokinetics screening showed that the compounds gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, and kaempferol 3,7,4'-trimethylether have the potential to inhibit the alpha-glucosidase enzyme.

**Key Words:** *Muntingia calabura* L, antidiabetic, LC-MS, *in silico*, molecular docking.

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
RIWAYAT HIDUP.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	iv
PERNYATAAN MENGENAI TUGAS AKHIR DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA DAN PATEN.....	viii
KATA PENGANTAR .....	ii
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1.Latar Belakang .....	1
1.2.Tujuan Penelitian .....	2
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4.Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Tanaman Kersen.....	4
2.1.1 Metabolit Sekunder Tanaman Kersen.....	5
2.1.2 Bioaktivitas Tanaman Kersen .....	8
2.2 Diabetes Melitus.....	12
2.3 Metode Ekstraksi.....	15
2.4 Uji <i>In Vitro</i> Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase .....	17
2.5 In Silico .....	19
2.6 High Pressure Liquid Chromatography – Mass Spectrometry .....	21
BAB III BAHAN DAN METODE.....	23
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian .....	23
3.2 Alat dan Bahan.....	23
3.3 Metode Penelitian.....	23

3.3.1 Pengambilan Sampel dan Determinasi Sampel.....	24
3.3.2 Ekstraksi Daun Kersen .....	24
3.3.3 Uji Antidiabetes secara <i>In Vitro</i> .....	24
3.3.4 Identifikasi Senyawa dengan LC-MS .....	26
3.3.5 Uji <i>Molecular Docking</i> Antidiabetes .....	27
3.3.5.1 Preparasi Ligan.....	27
3.3.5.2 Preparasi Reseptor.....	27
3.3.5.3 Membuat Area Grid Box.....	28
3.3.5.4 Proses <i>Molecular Docking</i> dan Visualisasi Hasil Docking .....	28
3.3.5.5 Uji Aturan Lipinski dan Skrining Farmakokinetika ADME-T.....	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	30
4.1 Hasil Ekstraksi Simplisia Daun Kersen .....	30
4.2 Hasil Aktivitas Antidiabetes <i>In Vitro</i> .....	31
4.3 Hasil Identifikasi Senyawa Aktif dengan LC-MS .....	33
4.4. Hasil Analisis <i>In Silico</i> Inhibisi Enzim Alfa Glukosidase .....	38
BAB V KESIMPULAN .....	55
5.1 Kesimpulan .....	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA .....	56
LAMPIRAN.....	65

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Kersen a) Pohon Kersen; b) Batang kerse; c) Bunga kersen; d) akar kersen; daun kersen; e) buah kersen .....	5
Gambar 2. Patofisiologi Penderita DM1 dan DM2.....	13
Gambar 3. Lokasi Enzim Alfa-Glukosidase .....	14
Gambar 4. Struktur a) Akarbosa; b) Miglitol; c) Viglibose.....	15
Gambar 5. Reaksi pNPG dengan Alfa-Glukosidase .....	18
Gambar 6. Skema Diagram Sistem HPLC (Czaplicki, S., 2013).....	22
Gambar 7. Skema Diagram Spektroskopi Massa.....	22
Gambar 8. Kromatogram LC-MS Ekstrak Etanol 50% Daun Kersen .....	34
Gambar 9. Hasil Validasi Reseptor 5NN8 .....	39

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kedudukan Taksonomi Tanaman Kersen .....	5
Tabel 2. Senyawa Metabolit Sekunder dan Bioaktivitas Tanaman Kersen .....	9
Tabel 3. Bioaktivitas Tanaman Kersen .....	9
Tabel 4. Interaksi Ligan dengan enzim alfa-glukosidase metode docking .....	20
Tabel 5. Prosedur Pengujian Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase.....	25
Tabel 6. Pengkondisian LC-MS .....	26
Tabel 7. Laju Alir LC-MS.....	27
Tabel 8. Hasil Rendemen Ekstrak Daun Kersen .....	31
Tabel 9. Data Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase Ekstrak Daun Kersen .....	32
Tabel 10. Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol 50% Daun Kersen.....	34
Tabel 11. Hasil Validasi Uji Molecular Docking Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase.....	39
Tabel 12. Interaksi 5NN8 dengan Ligan Senyawa Aktif Teridentifikasi .....	40
Tabel 13. Interaksi Ligan dengan Residu Asam Amino Target.....	46
Tabel 14. Hasil Uji Aturan Lipinski.....	48
Tabel 15. Hasil Skrining ADMET .....	50
Tabel 16. Ringkasan In Silico Senyawa Potensi Obat Ekstrak 50% Daun Kersen .....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Alir Umum Penelitian.....	655
Lampiran 2. Diagram Alir Preparasi Simplisia dan Pembuatan Ekstrak Daun Kersen .....	665
Lampiran 3. Diagram Alir Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase .....	677
Lampiran 4. Diagram Alir Uji Determinasi Senyawa Fitokimia dengan LC-MS .....	688
Lampiran 5. Diagram Alir Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase secar <i>In Silico</i> .....	699
Lampiran 6. Hasil Uji Determinasi Tanaman .....	70
Lampiran 7. Data Perhitungan Kadar Air .....	744
Lampiran 8 Data Perhitungan Rendemen Ekstrak .....	755
Lampiran 9. Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen.....	766
Lampiran 10. Spektrum Massa Senyawa Hasil LC-MS .....	822
Lampiran 11. Preparasi Reseptor Enzim Alfa-Glukosidase .....	866
Lampiran 12. Hasil Uji Aturan Lipinski dan Skrining ADMET .....	933

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Perubahan gaya hidup manusia yang menuntut untuk selalu bergerak cepat mengakibatkan kurangnya perhatian terhadap asupan makanan yang dikonsumsi. Tidak terkontrolnya asupan makanan baik dari jumlah maupun gizinya dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit, salah satunya adalah *Diabetes Mellitus*. Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik yang diakibatkan oleh menurunnya fungsi pankreas dalam memproduksi insulin sehingga perubahan glukosa menjadi energi dan proses sintesis lemak ikut berkurang. Selain menerapkan gaya hidup sehat penderita DM juga diberikan obat seperti inhibitor alfa-glukosidase, *biguanide*, *meglitinide*, sulfonilurea, *thiazolidinediones*. Pengobatan oral ini mempunyai efek samping diantaranya adalah hipoglikemia, sakit kepala, mual, muntah, dan gangguan pencernaan (Prameswari & Widjarnako, 2014). Maka dari itu dibutuhkan alternatif untuk pengobatan DM ini, salah satu alternatifnya adalah tanaman obat yang dapat menjaga glukosa darah tetap rendah dan mencegah tekanan darah tinggi.

Salah satu tanaman yang bisa dijadikan sebagai obat adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura L*). Kersen telah banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat di berbagai negara seperti Peru, Meksiko bahkan di Filipina, bunga kersen digunakan sebagai obat sakit kepala atau demam, obat penenang, antispasmodik, dan antidispeptik (Mahmood *et al.*, 2014). Masyarakat Indonesia biasanya mengonsumsi buah kersen dan belum dimanfaatkan secara luas sebagai tanaman obat. Daun kersen mampu menurunkan kadar gula bagi penderita diabetes dikarenakan mengandung senyawa yang bekerja untuk metabolisme gula (Siddiqia *et al.*, 2010). Hasil pengujian aktivitas antidiabetes secara *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen memiliki potensi menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 34,197  $\mu$ g/mL (Sukmawati, 2018). Secara *in vivo* diketahui ekstrak air daun kersen mempunyai bioaktivitas yang cukup baik sebagai antidiabetes (Aligita *et al.*, 2018). Daun kersen mengandung berbagai senyawa



bioaktif seperti flavonoid, saponin, alkaloid, tannin, triterpene, steroid (Kuntorini, 2013). Senyawa-senyawa ini merupakan metabolit sekunder yang mempunyai khasiat dan manfaat tertentu hingga bisa berpotensi menghambat enzim alfa-glukosidase. Salah satu metode yang biasanya dilakukan untuk penelitian senyawa obat adalah metode *molecular docking*. Pada metode ini dilakukan pemodelan interaksi kimia bahan aktif dalam tumbuhan yang berpotensi sebagai antidiabetes dengan membandingkan aktivitas antidiabetesnya dengan senyawa standar yang sudah diketahui mempunyai aktivitas antidiabetes. Pada penelitian sebelumnya telah dikaji *molecular docking* dari senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol daun kersen yang dapat menghambat enzim alfa-glukosidase fisetin, pinostribin, dan rhamnetin diidentifikasi dan diprediksi menggunakan *molecular docking* mempunyai bioavailabilitas yang baik sebagai inhibitor enzim alfa-glukosidase (Andalia, *et al.*2022). Tetapi belum ada yang melakukan penelitian dengan menggunakan ekstrak etanol daun kersen, padahal senyawa yang terekstrak dalam suatu tanaman tergantung juga oleh pelarut yang digunakan.

Berdasarkan uraian di atas belum ada penelitian mengenai senyawa pada daun kersen yang berpotensi untuk menghambat enzim alfa-glukosidase melalui pendekatan *molecular docking* dari ekstrak dengan pelarut etanol. Sehingga pada penelitian ini dilakukan ekstraksi dengan perbedaan rasio pelarut etanol:air kemudian diuji aktivitas antidiabetesnya secara *in vitro* melalui inhibisi enzim alfa-glukosidase, diidentifikasi senyawa kimia dengan LC-MS, dan dilakukan pengujian aktivitas antidiabetes secara *in silico*.

## 1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah

1. Menentukan komposisi pelarut etanol:air dalam mengekstrak daun kersen yang memiliki aktivitas antidiabetes tertinggi secara *in vitro*,
2. Mengidentifikasi senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak daun kersen dengan LC-MS.
3. Melakukan pemodelan aktivitas inhibisi senyawa kimia ekstrak daun kersen terhadap enzim alfa-glukosidase secara *in silico*.

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Pada komposisi pelarut etanol : air tertentu mampu mengekstrak daun kersen dengan aktivitas antidiabetes tertinggi.
2. Ekstrak daun kersen dengan aktivitas antidiabetes tertinggi mengandung senyawa bioaktif.
3. Senyawa bioaktif ekstrak daun kersen mempunyai aktivitas inhibisi terhadap enzim alfa-glukosidase dibuktikan dengan pemodelan secara *in silico*.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Memberikan informasi mengenai aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidasi ekstrak daun kersen. Memberikan informasi mengenai senyawa kimia pada ekstrak daun kersen yang mempunyai aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase dan potensinya untuk dikembangkan menjadi senyawa obat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tanaman Kersen

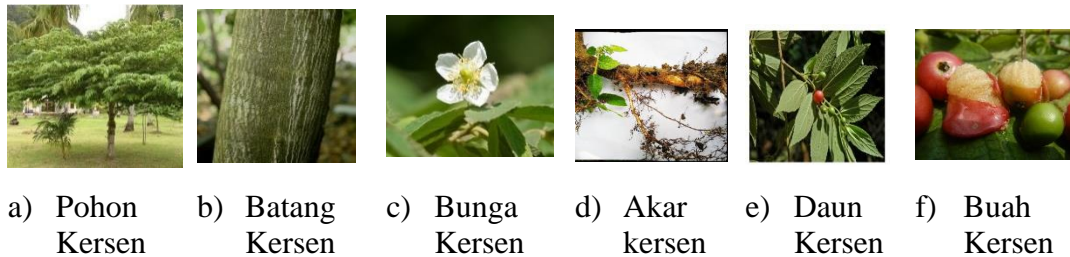
Tanaman kersen adalah tanaman yang cukup mudah ditemukan. Tanaman ini biasanya berukuran kecil, pohonnya selalu hijau terus menerus, berbunga dan berbuah sepanjang tahun (Binawati, 2013). Tumbuhan ini dapat mencapai ketinggian 3 – 12 m. Bagian daunnya berbentuk lonjong-bulat dan semakin tajam menuju puncak, tepinya begigi kecil dengan Panjang 4 – 15 cm dan lebar 1 – 6 cm. Bunganya berukuran kecil dan mempunyai 5 pasang kelopak. Gambar 1. Merupakan gambar dari tanaman kersen. Komposisi dari daun dan kulit batang tanaman kersen diantaranya adalah saponin, flavonoid dan polifenol (Herlina, 2019). Menurut (Upadhye *et al*, 2021), tanaman kersen mempunyai taksonomi seperti tercantum pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Kedudukan Taksonomi Tanaman Kersen

Domain	Eukariot
Kerajaan	Plantae
Filum	Spermatophyta
Subfilum	<i>Angiospermae</i>
Kelas	Dikotiledon
Ordo	Malvales
Keluarga	<i>Muntingiaceae</i>
Genus	<i>Muntingia</i>
Spesies	M calabura

Kersen adalah tanaman buah tropis yang mudah ditemui. Nama tanaman ini berbeda di beberapa daerah seperti kerukup siam (Malaysia), *Jamaican cherry* (Inggris), talok di Jawa dan ceri (Kalimantan). Tanaman kersen berasal dari bagian selatan Mexico, daerah tropis selatan Amerika, Antilles, Trinidad dan St. Vincent. Tanaman ini juga secara luas diperlihara di daerah tropis seperti Indonesia,

Malaysia, Filipina, dan Taiwan. Tanaman ini memiliki buah dengan rasa manis berwarna merah apabila sudah matang dan berasa getir berwarna hijau apabila belum matang. Tanaman kersen merupakan tanaman yang mudah ditemui di daerah tropis seperti di Indonesia, perawatannya pun tidak sulit. Bagian tanaman kersen dapat dilihat pada Gambar 1.



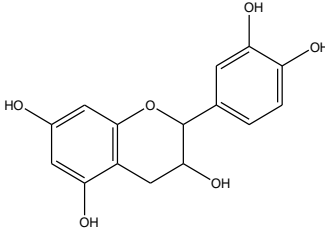
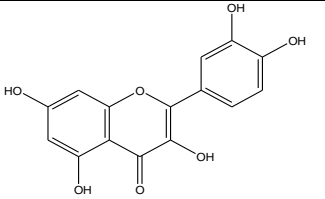
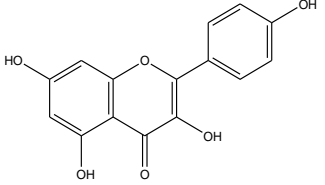
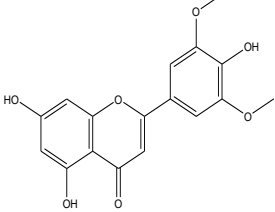
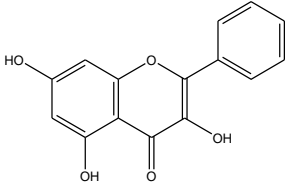
Gambar 1. Tanaman Kersen

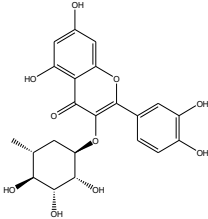
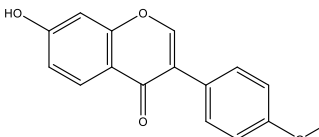
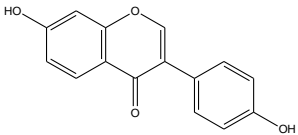
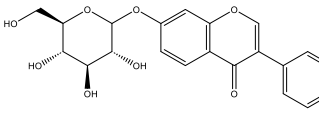
### 2.2.1 Metabolit Sekunder Tanaman Kersen

Berdasarkan penelitian (Fitrianda *et al.*, 2020) senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun kersen diantaranya adalah tannin, steroid, flavonoid, dan saponin. Pratiwi *et al.*, 2021 dalam penelitiannya menyatakan fraksi n-heksan daun kersen mempunyai kandungan flavonoid, saponin, dan fenolik sedangkan fraksi etil asetat daun kersen mempunyai kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, tannin, dan fenolik. Fraksi etanol-air kandungan senyawa kimia daun kersen terdapat alkaloid, flavonoid, steroid, tannin, dan fenolik. (Zoelkeflee *et al.*, 2022). Senyawa metabolit sekunder yang berhasil diidentifikasi dan diisolasi dari tanaman kersen dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Senyawa Metabolit Sekunder dan Bioaktivitas Tanaman Kersen

Bagian Tanaman/ Referensi	Struktur	Metode Ekstraksi/Isolasi	Bioaktivitas
Daun (Triswaningsih <i>et al.</i> , 2017)	<p>Gallic Acid (Asam Fenolat)</p>	Destilasi dengan air pada suhu 50°C	Menginhibisi enzim alfa-amilase secara signifikan menggunakan metode <i>in vitro</i> (Zulqafar, <i>et al.</i> , 2020)

Bagian Tanaman/ Referensi	Struktur	Metode Ekstraksi/ Isolasi	Bioaktivitas
Daun/ Malang (Triswaningsih <i>et al.</i> , 2017)	 <p>Catechin(Flavanol)</p>	Destilasi dengan air pada suhu 50°C	Menginhibisi enzim alfa-glukosidase dengan metode <i>molecular docking</i> dengan hasil <i>docking</i> lebih baik daripada metformin (Hasyim, <i>et al.</i> , 2022)
	 <p>Quercetin (Flavanol)</p>	Destilasi dengan air pada suhu 50°C	Inhibisi enzim alfa-glukosidase secara <i>in vitro</i> dengan nilai $IC_{50} = 0,21 \pm 0,01$ mg/mL (Gong, <i>et al.</i> , 2023).
	 <p>Kaempferol (Flavanol)</p>	Destilasi dengan air pada suhu 50°C	Inhibisi enzim alfa-glukosidase secara <i>in vitro</i> dengan nilai $IC_{50} = 0,55 \pm 0,01$ mg/mL (Gong, <i>et al.</i> , 2023)
Daun/Taiwan (Chen <i>et al.</i> , 2005)	 <p>Chrysin (Flavon)</p>	Isolasi dari maserasi etanol	Menurunkan kadar gula darah, mengurangi stress oksidatif. (Li, <i>et al.</i> , 2014)
	 <p>Galangin (Flavonol)</p>	Isolasi dari maserasi etanol	Menginhibisi enzim DPP-4 secara signifikan menggunakan metode <i>in vitro</i> dan <i>molecular docking</i> (Kalhotra, <i>et al.</i> , 2019)

Bagian Tanaman/ Referensi	Struktur	Metode Ekstraksi/ Isolasi	Bioaktivitas
Daun/Malaysia (Zoelkeflee <i>et al.</i> , 2022)	 <p>Quercitrin (Flavanoid Glikosida)</p>	Maserasi etanol 50%	Inhibisi enzim alfa- glukosidase secara <i>in vitro</i> dengan nilai IC <sub>50</sub> = 25,37 ± 0,13 mg/mL (Gong, <i>et al.</i> , 2023)
Daun/Malaysia (Zoelkeflee <i>et al.</i> , 2022)	 <p>Formononetin (Isoflavon)</p>	Maserasi etanol 50%	Mengurangi kadar gula darah secara signifikan, mengurangi resistensi insulin pada tikus yang diinduksikan dengan STZ (Oza dan Kulkarni ., 2018)
	 <p>Daidzein (Isoflavon)</p>	Maserasi etanol 50%	Inhibisi enzim alfa- glukosidase, IC <sub>50</sub> = 0,048 ± 0,002 mmol Inhibisi enzim alfa- amilase = 0,301 ± 0,0307 mmol (Park, <i>et al.</i> , 2013)
	 <p>Ononin Glukosida (Isoflavon)</p>	Maserasi etanol 50%	Mengurangi kadar glukosa dalam darah pada tikus yang diinduksikan streptozotocin, dan meringankan nefropati diabetik (Dong <i>et al.</i> , 2022)

Bagian Tanaman/ Referensi	Struktur	Metode Ekstraksi/ Isolasi	Bioaktivitas
	<p>Cirsiol (Flavon)</p>	Maserasi etanol 50%	Menurunkan kadar gula darah pada mencit diinduksikan streptozotocin (Shah <i>et al.</i> , 2019)
	<p>Geniposide (Terpene Glukosida)</p>	Maserasi etanol 50%	Inhibisi enzim alfa-glukosidase dari tanaman <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis (% inhibisi ekstrak metanol = 53,37 %; akarbosa = 59,20 %) Dilakukan <i>molecular docking</i> ( <i>docking score</i> geniposide = 8,1; akarbosa = 8,5) (Hua, <i>et al.</i> , 2018)
Daun/Peru (Su <i>et al.</i> , 2003)	<p>Pinostrobin (Flavanon)</p>	Isolasi	Mengurangi glukosa pada model tikus diabetes (Jinjian <i>et al.</i> , 2017) Mempunyai aktivitas moderat dalam menghambat enzim alfa-glukosidase (Sayre <i>et al.</i> , 2015)
	<p>Gnaphaliin (Flavon)</p>	Isolasi	Mampu menghambat enzim alfa-glukosidase dengan nilai IC <sub>50</sub> : 16,00 ± 2,4 μM

### 2.2.1 Bioaktivitas Tanaman Kersen

Tanaman kersen merupakan tanaman yang banyak digunakan sebagai obat tradisional di berbagai daerah secara turun temurun. Seperti di Peru, bagian bunga dan batang tanaman kersen digunakan sebagai antiseptik dan pereda bengkak kemudian di Kolombia rendaman bunga kersen digunakan sebagai obat penenang dan tonik di Meksiko tanaman kersen digunakan untuk mengobati campak, sariawan, dan sakit perut. Di Filipina tanaman ini digunakan untuk mengurangi sakit kepala, masuk angin, obat penenang, antispasmodik. Oleh karena manfaatnya yang sangat banyak saat ini telah dilakukan berbagai macam penelitian untuk mengetahui bioaktivitasnya dan bahkan senyawa yang berperan dalam bioaktivitas

dari berbagai macam bagian tanaman kersen. Pada penelitian ini difokuskan membahas mengenai bioaktivitas dan senyawa kimia dari daun kersen, penelitian terdahulu mengenai bioaktivitas dari daun kersen dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Bioaktivitas Tanaman Kersen

No	Judul dan Sumber	Metode	Hasil
1	Intracellular antioxidant activity of <i>Muntingia calabura</i> leaves methanolic Extract (Rahmawati <i>et al.</i> , 2018)	<b>Sampel:</b> Sampel daun kersen dikumpulkan pada Oktober – November 2017 dari Wonorejo, Polakarto, Jawa Tengah, Indonesia. <b>Bioaktivitas:</b> Antioksidan <b>Identifikasi Antioksidan:</b> DPPH dan ROS (Reactive Oxygen Species) assay <b>Analisis Antioksidan dan sitotoksik:</b> Microplate Reader	Aktivitas ekstrak metanol daun kersen, IC <sub>50</sub> 3,030 µg/mL. Ekstrak metanol mempunyai efek yang signifikan terhadap aktivitas intracelular ROS pada kondisi normal (p<0,05) tetapi tidak signifikan pada kondisi stres oksidatif dengan paparan UVB (P>0,05). Efek signifikan hanya terdapat pada konsentrasi 20 µg/mL terhadap paparan UVB
2	Pengaruh pemberian rebusan daun kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.) Terhadap kadar gula darah pasien diabetes mellitus tipe II di klinik pratama alifa (Reski <i>et al.</i> , 2020)	<b>Sampel:</b> Daun kersen <b>Bioaktivitas:</b> Antidiabetes <b>Identifikasi Antidiabetes:</b> <i>in vivo</i> dengan memberikan rebusan daun kersen kepada pasien diabetes melitus (DM) <b>Analisis Antidiabetes:</b> Uji kadar glukosa dalam darah pasien DM.	Rata-rata kadar gula darah responden sebelum diberi rebusan daun kersen adalah 212,57 mg/dL menjadi 105,82 mg/dL setelah diberi rebusan daun kersen.



No	Judul dan Sumber	Metode	Hasil
3	Chromatographic fingerprinting and free-radical scavenging activity of ethanol extracts of <i>Muntingia calabura</i> L. leaves and stems (Buhian <i>et al.</i> , 2016)	<b>Sampel:</b> Daun dan batang daun kersen didapatkan dari Jose Vera Santos Memorial Herbarium, Institut Biologi, Universitas Filipina <b>Bioaktivitas:</b> Antioksidan <b>Identifikasi Antioksidan:</b> DPPH <b>Analisis Antioksidan:</b> <i>Microplate reader.</i>	Ekstrak etanol daun kersen menunjukkan (99,1±2,5)% penghambatan, relatif terhadap kontrol positif asam galat 4 mg/mL. Ekstrak etanol batang secara signifikan lebih rendah pada (93,9 ± 2,2)% penghambatan.
4	Efektivitas ekstrak daun kersen ( <i>Muntingia calabura</i> L.) Terhadap penurunan kadar kolesterol total tikus putih jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> L.) Yang diinduksi pakan tinggi lemak (Putri <i>et al.</i> , 2018)	<b>Sampel:</b> Daun kersen <b>Bioaktivitas:</b> Antikolesterol <b>Identifikasi Antikolesterol:</b> Metode <i>in vivo</i> terhadap tikus jantan putih yang diberi pakan lemak tinggi kemudian diberikan ekstrak etanol daun kersen dengan konsentrasi (50; 100; 150 mg/Kg BB) <b>Analisis Antikolesterol:</b> uji kadar kolesterol dalam darah sebelum dan sesudah diberi perlakuan	Ekstrak etanol daun kersen efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah, dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah adalah 50 mg/Kg BB.
5	Phytochemical Screening, in vitro antidiabetic activity of <i>Muntingia calabura</i> leaves extract on alpha-amylase and alpha-glucosidase enzymes (Panneerselvam <i>et al.</i> , 2020)	<b>Sampel:</b> Daun kersen dari Chennai, Tamil Nadu, India <b>Bioaktivitas:</b> Aktivitas antidiabetes <b>Identifikasi Antidiabetes:</b> Inhibisi enzim alfa-amilase dan alfa-glukosidase secara <i>in vitro.</i> <b>Analisis Antioksidan:</b> <i>Microplate reader</i>	Ekstrak metanol daun kersen telah diteliti mempunyai aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase 80% pada 100 µg/mL dan 60% pada inhibisi enzim alfa-amilase dengan konsentrasi yang sama

No	Judul dan Sumber	Metode	Hasil
6	Isolation and identification of antibacterial and cytotoxic compounds from the leaves of <i>Muntingia calabura</i> L. (Sufian <i>et al.</i> , 2013)	<p><b>Sampel:</b> Daun kersen didapat dari Shah Alam, Selangor, Malaysia</p> <p><b>Bioaktivitas:</b> Antibakteri dan sitotoksisitas</p> <p><b>Identifikasi Antibakteri dan Sitotoksisitas:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uji antibakteri terhadap <i>P. aeruginosa</i>, <i>E.coli</i>, MSSA MRSA, <i>B.cereus</i>, dan <i>B.subtilis</i></li> <li>2. Aktivitas sitotoksisitas: CF7 (ATCC HTB-22), HL60 (ATCC CC-240), dan HCT 116 (ATCC CCL-247)</li> </ol> <p><b>Analisis Antibakteri:</b> MIC, MBC, MTT assay.</p>	<p>Ekstrak kasar metanol: aktivitas sitotoksik sedang terhadap HL60, MCF7, HCT116, dan WRL 68;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktivitas sitotoksik HL 60 dan: Ekstrak petroleum eter-etil asetat &gt; ekstrak metanol</li> <li>2. Aktivitas sitotoksik MCF7: ekstrak metanol &gt; ekstrak petroleum eter-etil asetat</li> <li>3. Ekstrak air: tidak mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap semua sel uji.</li> <li>4. Ekstrak kasar metanol daun kersen yang dipartisi etil asetat dan petroleum eter mempunyai aktivitas antibakteri yang baik terhadap (MSSA) dan (MRSA).</li> </ol>
7	Antidiabetic Activities of <i>Muntingia calabura</i> L. Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models (Aligita <i>et al.</i> , 2018)	<p><b>Sampel:</b> Sampel daun kersen didapatkan dari Bumi Herbal, Bandung, Indonesia.</p> <p><b>Bioaktivitas:</b> Antidiabetes</p> <p><b>Identifikasi Antidiabetes:</b> Metode <i>in vivo</i> terhadap tikus jantan putih dengan insulin defisiensi dan insulin resisten kemudian diberikan ekstrak air daun kersen dengan konsentrasi (100, 200, dan 400 mg/Kg BB). Metode <i>in vivo</i> dengan mengukur konstanta insulin toleran (<math>K_{ITT}</math>)</p> <p><b>Analisis Antidiabetes:</b> Uji kadar glukosa dalam darah metode gula darah puasa</p>	<p>Ekstrak air daun kersen dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/Kg BB menurunkan nilai gula darah puasa secara berturut-turut sebanyak 13%, 22%, dan 29%.</p> <p>Ekstrak air daun kersen dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/Kg BB meningkatkan nilai <math>K_{ITT}</math> secara berturut-turut sebanyak 2,31; 1,57; dan 1,13.</p> <p>Sehingga dapat disimpulkan daun kersen dengan dosis 400 mg/Kg mempunyai aktivitas antidiabetes dengan mekanisme menurunkan kadar gula darah, meregenerasi sel <math>\beta</math>-pankreas, dan meningkatkan sensitivitas insulin</p>

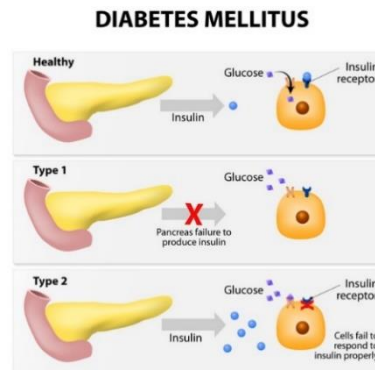
### 2.3 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit global dan penderitanya terus meningkat setiap tahunnya. IDF yang merupakan singkatan dari *International Diabetes Federation* melakukan penelitian dan survey dua tahunan mengenai populasi dari penderita diabetes ini (IDF, 2021) mengatakan pada 2021 diestimasikan diabetes tipe satu atau dua, yang terdiagnosis maupun tidak terdiagnosis terjadi pada orang dengan rentang usia 20 – 79 tahun, dimana dengan populasi sekitar 537 juta orang dewasa (10,5 % pada rentang usia 20 – 79 tahun) mempunyai diabetes pada 2021 dan pada 2030 diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta orang dan menjadi 748 juta orang pada 2045. Sedangkan menurut sumber yang sama (IDF, 2021) Indonesia saat ini berada di peringkat lima sebagai negara dengan populasi diabetes sebanyak 19,5 juta orang dan angka ini diperkirakan meningkat menjadi 28,6 juta jiwa pada 2045.

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan oleh kurang baiknya kerja hormon insulin. Hormon insulin ini dihasilkan oleh kelenjar di pankreas dan berperan penting dalam metabolisme glukosa dalam sel. Kekurangan hormon insulin menyebabkan kadar glukosa dalam tubuh tidak dapat dimetabolisme dan mengakibatkan penderita DM kekurangan energi, mudah lelah dan penderitanya terus mengalami dehidrasi. Kadar glukosa yang berlebihan dan tidak dimetabolisme itu dikeluarkan melalui ginjal bersama urin. Diabetes melitus merupakan penyakit yang dapat menyerang semua organ tubuh dan menyerang secara perlahan. Perubahan yang terjadi pada penderita DM diantaranya adalah minum menjadi lebih banyak, buang air kecil menjadi sering, berat badan yang terus menurun, dan luka yang sulit sembuh.

Pada keadaan normal setelah makan akibat tingginya kadar glukosa dalam darah, sel beta akan mensekresikan insulin, kemudian pada jaringan sel liver, adiposa, dan otot terdapat sebuah reseptor insulin, reseptor ini akan berikatan dengan insulin yang kemudian akan meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam organ-organ tersebut, glukosa yang diserap akan disimpan pada liver dan jaringan otot dan akan diubah menjadi energi (ATP) oleh sel adiposa. Pada penderita diabetes mellitus fungsi ini tidak dapat berjalan normal, hal ini mengakibatkan glukosa dalam darah tidak dapat diserap oleh tubuh sehingga perlu dilakukan

pengobatan atau perawatan lebih lanjut. Diabetes mellitus secara umum digolongkan menjadi dua yaitu diabetes mellitus tipe 1 (DM1) dan diabetes mellitus tipe 2 (DM 2) dengan patofisiologi yang berbeda, skemanya dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Patofisiologi Penderita DM1 dan DM2 (Abdulla *et al.*, 2020)

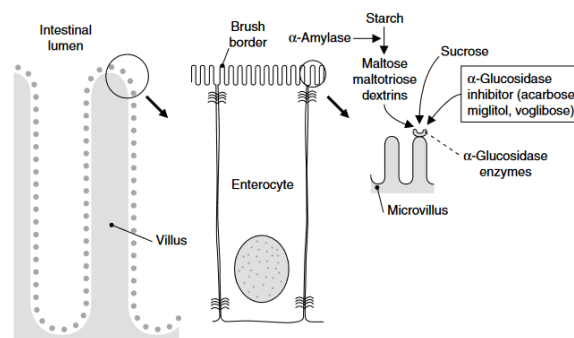
Pada penderita diabetes mellitus tipe 1 (DM 1) terjadi kerusakan pada sel beta yang berfungsi memproduksi insulin, kerusakan ini bisa diakibatkan oleh infeksi virus atau kelainan autoimun sehingga pada penderita DM 1 gejala muncul di masa remaja dan persentase penderita DM 1 berkisar antara 5 – 10 persen. Menurut (Tandra, 2017) kerusakan pancreas dapat terjadi akibat pengaruh genetic, infeksi virus, atau malnutrisi. Pada DM tipe 1 ini penderitanya menjadi ketergantungan terhadap insulin dan perlu dilakukan penyuntikan insulin setiap hari untuk mencukupi kebutuhan insulin di dalam tubuh.

Diabetes tipe dua dengan penderita sekitar 90 – 95 persen terjadi resistensi insulin dimana reseptor pada sel jaringan tidak dapat bekerja dengan baik sehingga menurunkan penyerapan glukosa dalam darah hal ini mengakibatkan glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga sel beta akan terus memproduksi insulin yang kemudian karena kelelahan menyebabkan kerusakan pada sel beta, glukosa yang terlalu banyak dalam darah akan langsung masuk ke dalam ginjal dan disekresikan oleh tubuh sebagai urin sehingga kadar glukosa dalam urin juga tinggi selain itu karena sifat glukosa yang merupakan molekul besar dapat menarik air maka tubuh penderita diabetes biasanya akan kekurangan air dan elektrolit dicirikan dengan kondisi yang sering merasa haus. Pada penderita DM2 biasanya terjadi obesitas pada pasien dan terjadi pada orang dewasa. Gaya hidup yang tidak aktif adalah

faktor paling banyak terjadi pada DM2 sehingga olahraga atau aktivitas fisik sangat berguna pada pasien (Nagesh, *et al.* 2020).

Pengobatan Diabetes Mellitus berfokus pada penurunan glukosa dalam darah. Pada pengobatan diabetes mellitus secara umum dibagi menjadi dua yaitu insulin dan tanpa menggunakan insulin. Untuk pengobatan dengan menggunakan insulin, biasanya diresepkan untuk pasien diabetes mellitus tipe 1 (DM1) dan pengobatan oral biasanya diresepkan untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 (DM2) walaupun nantinya apabila kondisi pasien semakin parah tidak dapat dipungkiri maka pasien DM2 pun bisa saja menjadi tergantung terhadap insulin. Sebelum dilakukan pemberian obat, pada kasus penderita DM2 terlebih dahulu pasien diminta untuk memperbaiki gaya hidupnya seperti konsumsi makanan sehat dan peningkatan aktivitas fisik. Hal ini dikarenakan pada penderita DM2 biasanya diiringi pula dengan obesitas pada penderitanya. Beberapa golongan obat yang biasa digunakan diantaranya adalah insulin/analog, DPP4 inhibitor, Sulfonilurea, Glinid, Biguanid, Thiazolidinedion, SGLT2 inhibitor, dan Alfa-Glukosidase.

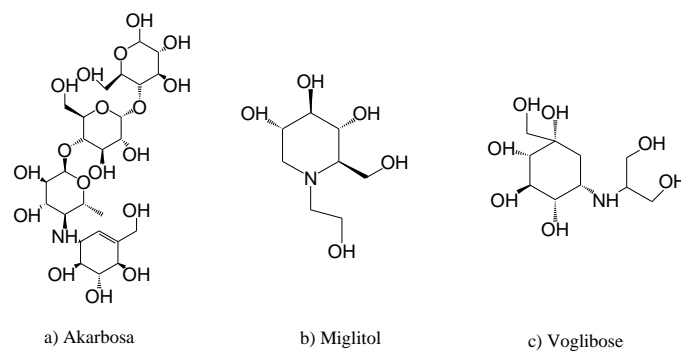
Salah satu cara pengobatan penderita diabetes melitus adalah dengan mengontrol kadar glukosa dalam darah melalui inhibisi enzim alfa-glukosidase. Enzim alfa-glukosidase adalah enzim yang berfungsi untuk memecah oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida. Enzim alfa-glukosidase berlokasi di *brush border* pada microvilli yang mana microvilli ini merupakan bagian dari villi dan berada di dinding usus. Letak enzim alfa-glukosidase dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Lokasi Enzim Alfa-Glukosidase (Bailey, 2005)

Obat antidiabetes dengan mekanisme inhibisi enzim alfa-glukosidase adalah suatu senyawa yang bekerja secara kompetitif dimana artinya senyawaan ini

akan menempel pada sisi aktif dari enzim sehingga glukosa tidak dapat berinteraksi dengan enzim dan mengurangi atau memperlambat proses hidrolisis glukosa menjadi gula yang lebih sederhana dan diproses lebih lanjut di jejunum dan akan masuk ke dalam darah yang pada akhirnya mengurangi atau memperlambat lonjakan glukosa dalam darah. Contoh obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah akarbosa yang diisolasi dari actinomycetes, miglitol yang merupakan turunan yang disintesis, dan voglibose struktur ketiga senyawa ini dapat dilihat pada Gambar 4. Efek samping dari obat ini diantaranya adalah perut kembung, sakit perut, dan diare.



Gambar 4. Struktur a) Akarbosa; b) Miglitol; c) Viglibose

### 2.3 Metode Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau heewani menurut cara yang sesuai. Sedangkan ekstraksi adalah proses penyarian senyawa kimia yang terdapat dalam bahan alam atau berasal di dalam sel dengan menggunakan pelarut yang tepat, kemudian pelarut akan diuapkan. Berdasarkan sifatnya ekstrak dibagi menjadi empat, yaitu ekstrak encer, ekstrak kental, ekstrak kering, dan ekstrak cair. Esktrak encer yaitu ekstrak yang mempunyai konsistensi seperti cairan madu yang mudah mengalir. Ekstrak kental merupakan sediaan kental yang apabila dalam keadaan dingin dan sulit untuk dituang dengan kandungan air berjumlah sampai 30%. Ekstrak kering merupakan sediaan yang mempunyai konsistensi kering,

melalui proses penguapan dan pengeringan dan sebaiknya memiliki kandungan lembab tidak lebih dari 5%. Ekstrak cair merupakan sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet.

Metode ekstraksi dapat berupa metode ekstraksi dingin maupun metode ekstraksi dingin. Metode ekstraksi dipilih berdasarkan kepentingan untuk memperoleh kandungan senyawa kimia yang diinginkan. Metode ekstraksi dibagi menjadi dua yaitu ekstraksi tanpa pemanasan dan ekstraksi dengan pemanasan, ekstraksi tanpa pemanasan diantaranya adalah maserasi dan perklorasi sedangkan metode ekstraksi dengan suhu bisa dilakukan dengan metode refluks dan sokletasi.

Maserasi dibagi menjadi dua tipe yaitu maserasi sederhana, dan maserasi dengan ultrasonic dan kinetic atau dengan pengadukan. Maserasi sederhana dilakukan dengan merendam bagian simplisia secara utuh atau yang sudah digiling dengan pelarut dalam bejana tertutup, maserasi dilakukan pada suhu kamar selama minimal tiga hari. selanjutnya hasil ekstraksi disaring atau didekantasi dan dipisahkan antara ekstrak dengan simplisianya. Maserasi ultrasonik dilakukan dengan merendam simplisia dalam bejana, kemudian bejana dimasukkan ke dalam wadah ultrasonik. Prinsipnya pada metode ini sel diberi tekanan mekanik sehingga dihasilkan rongga pada sampel yang dapat meningkatkan kelarutan senyawa dalam pelarut hasil ekstraksi. Keuntungan dari metode ini adalah senyawa yang diperoleh cukup banyak. Perbedaan komposisi pelarut pada proses maserasi, menghasilkan hasil senyawa terkestrak yang berbeda pula. Menurut penelitian Spigno *et al* (2007) campuran pelarut dapat lebih baik mengekstrak senyawa di dalam suatu tanaman dibandingkan dengan satu pelarut. Hal ini dikarenakan penggunaan dua pelarut dapat memperbesar kemungkinan senyawa yang dapat terlarut, lebih lanjut Spigno *et al* (2007) dalam penelitiannya mengatakan bahwa menambahkan air ke dalam etanol absolut ekuivalen dengan meningkatnya kadar fenolik, tanin, dan flavonoid.

Perklorasi digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dari bagian tanaman dalam penyediaan tinktur dan ekstrak cair. Perkolator merupakan silinder sempit dan panjang, yang kedua ujungnya berbentuk kerucut terbuka. Tanaman yang akan diekstrak dibasahi dengan pelarut yang sesuai dan didiamkan selama 4 jam dalam tangki tertutup. Kemudian bagian tanaman dimasukkan ke dalam perkolator, dan ditambahkan sejumlah pelarut sampai terbentuk lapisan tipis.

Kemudian campuran ini didiamkan selama 24 jam dalam perkolator tertutup. Selanjutnya pelarut ditambahkan lagi sesuai kebutuhan sampai diperoleh cairan sebanyak tiga per empat dari volume akhir. Residu ditekan dan ditambahkan ke cairan ekstrak. Sejumlah pelarut ditambahkan lagi ke dalam cairan ekstrak agar diperoleh ekstrak dengan volume yang diinginkan. Campuran ekstrak yang diperoleh dilakukan penjernihan dengan menyaring kemudian dilanjutkan dengan proses pemisahan ekstrak sederhana (dekantasi).

Refluks adalah penyarian ekstrak cair dengan proses penguapan menggunakan alat refluks. Prinsipnya yaitu dengan mengisikan penyari pada labu dan serbuk simplisia diisikan pada tabung dari kertas saring atau tabung yang berlubang-lubang dari gelas, baja tahan karat atau bahan lainnya. Uap penyari akan naik ke atas melalui serbuk simplisia. Uap penyari mengembun karena didinginkan oleh pendingin balik. Embun turun melalui serbuk simplisia sambil melarutkan zat aktifnya dan kembali ke labu. Cairan akan menguap kembali berulang seperti proses di atas.

Sokletasi adalah proses penyarian simplisia dengan menggunakan alat soklet. Prinsip kerjanya yaitu Uap cairan penyari naik ke atas melalui pipa samping, kemudian diembunkan kembali oleh pendingin tegak. Cairan turun ke labu melalui tabung yang berisi serbuk simplisia. Cairan penyari sambil turun melarutkan zat aktif serbuk simplisia.

#### **2.4 Uji *In Vitro* Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase**

Salah satu metode pengobatan diabetes melitus adalah dengan menggunakan obat yang dapat menginhibisi enzim alfa-glukosidase. Aktivitas senyawa dalam menginhibisi enzim ini dapat dievaluasi secara *in vitro* atau dengan menggunakan uji di laboratorium. Pengujian inhibisi enzim alfa glukosidase dapat dilakukan dengan metode kolorimetri seperti dengan reagen p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida (pNPG), kolorimetri berbasis nanopartikel emas (AuNPs); metode *high throughput screening* (HTS) seperti *capillary electrophoresis* (CE), HPLC dengan detektor yang berbeda dimana digunakan metode *lligand fishing* dengan menggunakan enzim alfa-glukosidase yang diimobilisasi, HPLC-HRMS-SPE-NMR; metode floresens (Zhang *et al.* 2019). Dari berbagai macam metode tersebut,





## 2.5 In Silico

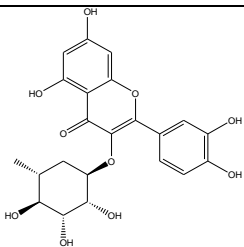
In Silico adalah suatu pendekatan riset menggunakan simulasi, pemodelan, dan algoritma untuk mempelajari dan memprediksi fenomena fisika, kimia maupun biologi (Rim, 2020). Pemodelan in silico bisa dilakukan untuk memprediksi toksisitas, sebagai metode skrining untuk memprediksi interaksi senyawa yang berpotensi sebagai senyawa obat, membantu peneliti untuk merencanakan penelitian lebih lanjut riset eksperimental dan riset klinis (Uddin, 2017). Salah satu area spesifik pengaplikasian in silico dalam penelitian desain dan penemuan obat adalah ADMET, ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, an toxicity*) merupakan suatu pendekatan pemodelan computer yang focus untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik dari suatu senyawa yang berpotensi sebagai obat. ADMET berperan penting sebagai skrining awal untuk melihat senyawa mana yang mempunyai profil ADMETnya paling cocok untuk penelitian lebih lanjut. Profil yang biasanya didapatkan dari pengujian dengan menggunakan ADMET yaitu solubilitas, logP, pKa, metabolisme, dan toksisitas. Ada beberapa *tools* ADMET yang tersedia *online* baik gratis maupun berbayar seperti ADMET Predictor, AdmetSAR, Admetlab, SWISSADMET. Sekalipun dapat mempermudah dan mempersingkat waktu penelitian ADMET mempunyai limitasi, untuk mengatasi limitasi tersebut disarankan untuk memakai beberapa *tools* untuk mengidentifikasi satu senyawa yang sama selain itu perlu juga dilakukan validasi terhadap senyawa yang diteliti, validasi ini dapat dilakukan dengan membandingkan data eksperimental yang telah dilakukan terhadap senyawa yang akan diuji, apabila merupakan senyawa baru bisa menggunakan senyawa dengan struktur yang mirip (Guan, *et al.*, 2021).

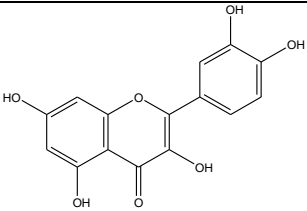
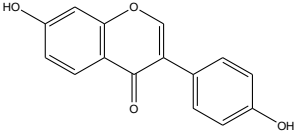
Metode *in silico* lain yang digunakan untuk penelitian desain dan penemuan obat adalah *molecular docking*, pada metode ini dilakukan prediksi dan analisa terhadap interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan protein target (Pinzi dan Rastelli, 2019). Terdapat dua proses utama dari *molecular docking* yaitu preparasi ligan dan protein target kemudian dilakukan simulasi *docking*. Pada preparasi ligan dan protein target dilakukan pengunduhan senyawa yang akan diuji melalui database seperti PubChem untuk ligan dan PDB untuk protein target, kemudian dilakukan optimasi dan dilakukan pemodelan 3D terhadap ligan. Setelah itu

dilakukan proses *docking* ligan terhadap protein target. Informasi yang bisa didapatkan dari analisa *molecular docking* yaitu energi afinitas (*binding affinity*) antara ligan-protein dengan metode skoring, memprediksi dan mengoptimasikan orientasi (*preferred orientation*) ligan terhadap target (Dar dan Mir, 2017), mengetahui karakteristik interaksi antara ligan-protein (*interaction characterization*) – pada *molecular docking* dapat diketahui interaksi antara ligan dengan protein target pada level atomic sehingga dapat diketahui sifat dari interaksi ligan-protein (Meng, *et al.*, 2011), *hit identification* adalah skrining yang dilakukan terhadap ligan untuk mengidentifikasi interaksinya terhadap protein tertentu dengan nilai afinitas yang tinggi (Agu, *et al.*, 2023).

Pada analisa *molecular docking* digunakan website untuk mendapatkan data. Data potein didapat dari PDB (<https://www.rcsb.org/>), sedangkan untuk database ligan didapat dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan hmdb (<https://hmdb.ca/>). Kemudian diperlukan beberapa *tools* lain agar dapat melakukan *molecular docking* preparasi ligan dengan menggunakan MarvinSketch atau OpenBabel, AutoDock Tools untuk mempreparasi protein, AutoDock Vina untuk melakukan *docking*, notepad atau notepad<sup>++</sup>, Biovia dan Ligplot untuk visualisasi hasil *docking*. Pada penelitian ini dilakukan analisa *in silico* dengan menggunakan pendekatan ADMET dan *molecular docking* untuk mengetahui interaksinya dalam menghambat enzim alfa-glukosidase. Berikut adalah penelitian terdahulu mengenai senyawa yang mempunyai aktivitas inhibisi alfa-glukosidase disajikan dalam Tabel 4.

**Tabel 4.** Interaksi Ligan dengan enzim alfa-glukosidase metode docking

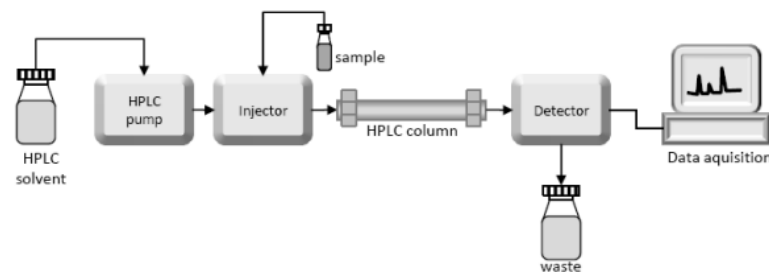
Senyawa	Struktur	Hasil Docking
Quercitrin		Afinitas: -7,5 LogP: 1,13 Interaksi: elektrostatik, ikatan hydrogen (Andalia, <i>et al.</i> , 2022)

Senyawa	Struktur	Hasil Docking
Quercetin		Energi (cal/mmol): -241,5 Interaksi: ikatan hydrogen (6), elektrostatik (2), hidrofobik (1) (Safitri, <i>et al.</i> , 2021)
Daidzein		<ul style="list-style-type: none"> <li>Energi (cal/mmol): -249,5</li> <li>Ikatan kimia: hidrofobik (3)</li> </ul> (Safitri, <i>et al.</i> , 2021)

## 2.6 High Pressure Liquid Chromatography – Mass Spectrometry

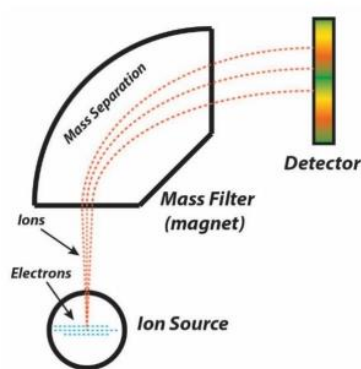
*High Pressure Liquid chromatography-Mass Spectrometry* (HPLC-MS) adalah suatu metode analisa yang menggabungkan antara teknik pemisahan kromatografi cair kecepatan tinggi dengan spektroskopi massa. Teknik ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang tidak diketahui secara kualitatif maupun untuk mengetahui konsentrasi suatu senyawa secara kuantitatif.

Pada HPLC pemisahan komponen dalam campuran dilakukan dengan menggunakan suatu *packed* kolom dimana analit akan terdistribusi dalam fase gerak (*mobile phase*) dan fase diam (*stationary phase*). Kemudian suatu tekanan tinggi akan diberikan agar cairan dalam *packed column* dapat mengalir. Secara umum ada dua teknik pemisahan dengan HPLC yaitu 1) fase normal dimana fase diam berupa senyawa polar contohnya adalah Silica dan fase gerak berupa non polar, pada teknik ini senyawa hidrofobik akan teruliskan terlebih dahulu daripada senyawa hidrofilik. 2) fase terbalik dimana fase diam berupa senyawa non polar dan fase gerak berupa senyawa non polar seperti kolom C<sub>18</sub>, pada teknik ini senyawa hidrofilik akan teruliskan lebih dahulu daripada senyawa hidrofobik. Selain itu dalam teknik mengalirnya eluen, terdapat dua teknik yang dapat digunakan yaitu teknik isokratik dimana komposisi eluen yang digunakan dari awal analisa hingga akhir menggunakan komposisi yang sama sedangkan untuk teknik gradien komposisi eluen yang digunakan diubah selama pemisahan bisa dengan meningkatkan atau menurunkan komposisi eluen. Berikut skema diagram dari metode analisa HPLC.



Gambar 6. Skema Diagram Sistem HPLC (Czaplicki, S., 2013)

*Mass Spectrometry* atau spektroskopi massa adalah suatu teknik yang dilakukan untuk mengidentifikasi, mengkonfirmasi, dan mengkuantitasi suatu senyawa berdasarkan perubahan dan pengukuran rasio massa terhadap pola fragmentasinya ( $m/z$ ). Dalam spektroskopi massa, molekul dalam fase uap akan dibombardir dengan elektron berenergi tinggi dan diionkan, sampel yang berhasil diionkan kemudian akan masuk ke dalam tabung penganalisis massa dalam tabung ini terdapat medan magnet, medan magnet ini akan menyebabkan hanya ion-ion positif dan radikal positif saja yang akan terbaca oleh detektor, ion dengan nilai  $m/z$  paling besar akan mencapai detektor lebih dahulu. Berikut gambaran diagram alir dari cara kerja spektroskopi massa.



Gambar 7. Skema Diagram Spektroskopi Massa

## **BAB III**

### **BAHAN DAN METODE**

#### **3.1. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Universitas Pakuan, Bogor yang berlokasi di Jl. Pakuan, RT.02/RW.06, Tegallega, Kecamatan Bogor Tengah, Kota Bogor, Jawa Barat, 16129. Penelitian ini dilakukan pada Oktober – Desember 2023. Identifikasi tanaman kersen dilakukan di laboratorium IAIN Cirebon. Pengujian LC-MS dilakukan di Pusat Laboratorium Forensik Kepolisian Republik Indonesia (PUSLABFOR) Sentul.

#### **3.2 Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya neraca analitik, labu takar, gelas piala, erlenmeyer, pipet tetes, bulb, cawan, *waterbath*, oven, desikator, kertas saring Whatman, *rotary evaporator*, aluminium foil, corong, botol semprot, lemari asam, *hot plate*, ELISA Reader, LC-MS. Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi: processor intel®inside™CORE™i3, RAM 8 GB, perangkat lunak sistem operasi *Windows™*, *Marvin Sketch*, *Autodock Tools*, *Autodock Vina*, *Biovia. Discovery*

Bahan yang digunakan diantaranya adalah daun kersen yang diperoleh dari kecamatan Jasinga, aquadest, etanol p.a, buffer fosfat pH 7, PNPG, standar akarbosa, DMSO, enzim alfa-glukosidase, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

#### **3.3 Metode Penelitian**

Metode penelitian ini terdiri dari tahap pengambilan dan determinasi sampel tanaman, ekstraksi daun kersen dengan berbagai macam rasio etanol:air, pengujian aktivitas ekstrak etanol dalam menghambat enzim alfa-glukosidase *in vitro*, identifikasi senyawa kimia dengan LC-MS, dan uji *in silico* dengan metode *molecular docking*.

### 3.3.1 Pengambilan Sampel dan Determinasi Sampel

Sampel daun kersen (*Muntingia calabura* L.) didapatkan dari daerah kecamatan Jasinga, Bogor, Jawa Barat pada sekitar bulan Juli - Agustus 2023. Sampel daun kersen diambil adalah daun ketiga hingga kelima dari pucuknya.

Determinasi tanaman merupakan tahap awal dan dilakukan untuk mengetahui secara spesifik nama dan jenis dari suatu tanaman. Determinasi sampel daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dilakukan di Laboratorium IAIN Syekh Nurjati, Laboratorium Biologi, Cirebon, Jawa Barat.

### 3.3.2 Ekstraksi Daun Kersen

Sampel daun kersen yang telah diperoleh kemudian dicuci bersih dari kotoran dengan menggunakan air mengalir, setelah itu dipotong kecil-kecil, kemudian dikeringkan dengan diangin-anginkan, lalu diserbukan (Sukmawati, *et al.* 2020).

Sebanyak 50 gram bubuk daun kersen dimaserasi dengan menggunakan pelarut (96% etanol, 50% etanol, dan air), maserasi dilakukan pada erlenmeyer asah pada suhu ruang selama 24 jam, kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring Whatman. Keseluruhan proses dilakukan tiga kali dan filtratnya digabungkan kemudian dilakukan pengentalan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Hasil ekstrak yang sudah kental digunakan untuk eksperimen selanjutnya. (Nurcholis, *et al.* 2014 yang dimodifikasi).

Perhitungan rendemen dihitung dengan menimbang bobot ekstrak kental (gram) kemudian dibandingkan dengan bobot simplisia awal (gram), seperti pada rumus di bawah.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak kental (gram)}}{\text{bobot simplisia awal (gram)}} \times 100$$

### 3.3.3 Uji Antidiabetes secara *In Vitro*

Uji antidiabetes secara *in vitro* dilakukan dengan metode kolorimetrik dengan menggunakan instrument ELISA pada panjang gelombang 410 nm. Sebelum dilakukan pengujian terlebih dahulu dipreparasi larutan sampel ekstraksi

daun kersen (*Muntingia calabura L.*), larutan pembanding akarbosa, larutan enzim  $\alpha$ -glukosidase (0,25 U/mL).

Pembuatan larutan 1000 ppm ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan berbagai rasio (96 % etanol, 50% etanol, dan 50 % air) dilakukan dengan menimbang sebanyak 5 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL, ditambahkan 5  $\mu$ L larutan DMSO, kemudian ditambahkan buffer fosfat 0,1 M (pH 7) sampai tanda batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan standar akarbosa 1000 ppm dibuat dengan menimbang 5 mg akarbosa ke dalam labu takar Selanjutnya dilakukan pembuatan larutan Enzim  $\alpha$ -glukosidase ditimbang sebanyak 1 mg, dilarutkan dengan dapar fosfat 0,1 M (pH 7) sebanyak 1 mL sehingga didapat 28 U/mL. Kemudian larutan enzim  $\alpha$ -glukosidase dibuat konsentrasi 0,25 U/mL dengan dipipet sebanyak 89,28  $\mu$ L ke dalam labu takar 10 mL dan ditera dengan dapar fosfat (pH 7). Substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida (pNPG) dibuat dengan cara menimbang sebanyak 15,062 mg, dilarutkan dengan dapar fosfat 0,1 M (pH 7) sebanyak 10 mL sehingga didapatkan konsentrasi pNPG 5 mM.

Larutan uji sampel ekstrak daun kersen dan standar akarbosa dilakukan dengan menambahkan 10  $\mu$ L larutan uji ditambah 50  $\mu$ L dapar fosfat 0,1 M (pH 7) dan 25  $\mu$ L p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glulopiranosida (pNPG) 5 mM, kemudian ditambahkan 25  $\mu$ L larutan  $\alpha$ -glukosidase (0,25 U/mL) lalu diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Reaksi dihentikan dengan menambahkan 100  $\mu$ L larutan natrium karbonat 0,2 M. Sampel diukur absorbansinya dengan menggunakan ELISA *reader* pada Panjang gelombang 410 nm. Selain larutan uji, pembacaan absorbansi juga dilakukan terhadap blanko, kontrol blanko, dan kontrol sampel dengan prosedur uji terdapat pada Tabel 5.

**Tabel 5.** Prosedur Pengujian Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase

	Blanko	B1	S0	S1
Ekstrak ( $\mu$ L)	-	-	1	1
DMSO ( $\mu$ L)	1	1	-	-
Buffer ( $\mu$ L)	49	49	49	49
Substrat ( $\mu$ L)	25	25	25	25
Inkubasi 37 selama 5 menit				
Buffer ( $\mu$ L)	25	-	25	-
Enzim ( $\mu$ L)	-	25	-	25
Inkubasi 37 selama 5 menit				
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ( $\mu$ L)	100	100	100	100



Persentase inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dihitung berdasarkan rumus (Kusumawati, *et al.* 2021):

$$\%inhibisi = \frac{B - S}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

B = Selisih absorbansi blanko dengan absorbansi kontrol blanko

S = Selisih absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol sampel

### 3.3.4 Identifikasi Senyawa dengan LC-MS

Identifikasi senyawa menggunakan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS)* dilakukan pada ekstrak daun kersen dengan aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase terbaik sesuai dengan metode Hakim et al. (2018). Sebanyak 10 mg ekstrak dilarutkan dalam 10 mL methanol p.a. larutan disaring menggunakan filter syringe dimasukkan ke dalam vial sebanyak 5  $\mu$ L kemudian diinjeksikan ke dalam kolom HPLC. Pada penelitian ini digunakan fase gerak polar dan fase diam bersifat nonpolar. Pengkondisian alat dapat dilihat pada Tabel 6. Fase gerak yang digunakan adalah fase gerak (A): air : asam format (99,9:0,1) dan fase gerak (B) asetonitril : asam format (99,9 : 0,1) laju alir dapat dilihat pada Tabel 7. Data yang didapatkan kemudian diproses berdasarkan spektra massa, waktu retensi dan pola fragmentasi dengan menggunakan software MassLynx dan website MassBank databases (<https://massbank.eu/MassBank/>).

**Tabel 6.** Pengkondisian LC-MS

Sistem Ionisasi	Electronspray Ionization
Mode	Mode Positif
Rentang analisis massa	50 – 1200 m/z
<i>Source temperature</i>	100 °C
<i>Desolvation temperature</i>	350 °C
<i>Cone gas flow</i>	0 L/jam
<i>Desolvation gas flow</i>	793 L/jam
<i>Collision energy</i>	4 Volt (energi rendah)
<i>Ramp Colision energy</i>	25 – 60 volt (energi tinggi)
LC Column	ACQUITY HPLC HSS C18 (1.8 $\mu$ m 2.1x100 mm) (waters,USA)
Suhu Kolom	50 °C
Mass Spectrometer	Xevo G2-S QToF (waters, USA)

**Tabel 7.** Laju Alir LC-MS

Waktu (menit)	Campuran A (%)	Campuran B (%)
0,00	95,0	5,0
2,00 – 14,00	75,0	25,0
14,00 – 19,00	0,0	100,0
19,00 – 23,00	95,0	5,0

### 3.3.5 Uji *Molecular Docking* Antidiabetes

Analisis senyawa antidiabetes dengan *in silico* dilakukan dengan menggunakan alat berupa *hardware* dan *software* komputer. Analisa *molecular docking* yang digunakan pada percobaan ini adalah metode *in semiflexible docking* dimana menurut Markynista *et al.* (2018) pada metode ini reseptor berada pada keadaan kaku sedangkan ligan dapat mempunyai kebebasan atau fleksibilitas dalam konfirmasinya sehingga ikatan dalam ligan dapat berotasi. Langkah kerja uji *in silico* dibagi menjadi beberapa tahap yaitu preparasi ligan, preparasi protein, *molecular docking*, uji aturan Lipinski, dan skrining farmakokinetika ADMET Adianingsih *et al.*, (2022).

#### 3.3.5.1 Preparasi Ligan

Molekul ligan yang digunakan adalah senyawa aktif hasil analisa LC-MS pada ekstrak daun kersen dengan rasio pelarut paling baik dalam menghambat enzim alfa-glukosidase. Ligan diunduh strukturnya pada halaman web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format struktur data format (.sdf) dua dimensi. Preparasi ligan dilakukan dengan mengkonversi ke bentuk tiga dimensi dalam format (.pdb) dengan aplikasi MarvinSketch. Selanjutnya dengan menggunakan AutoDockTools-1.5.7 (ADT) pada aplikasi ini setiap ligan akan secara otomatis ditambahkan *gasteiger charges*, non-polar hydrogen, dan *detectable rotatable bonds*, Bultum *et al.*, (2022), selain itu ditetapkan juga nilai torsi untuk mengatur fleksibilitas ligan, pada aplikasi ini juga diubah ligan yang sebelumnya dalam format (.pdb) menjadi format (.pdbqt) agar dapat dilakukan proses *molecular docking*.

#### 3.3.5.2 Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan pada percobaan ini merujuk pada penelitian Safitri et al. (2021) yaitu *crystal structure of human GAA (Acid Alpha Glucosidase)* dengan PDB ID: 5NN8, reseptor diunduh dari website PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk (.pdb). Kemudian dilakukan preparasi reseptor dengan menggunakan AutoDockTools-1.5.7 (ADT) untuk menghilangkan molekul air dan molekul selain asam amino, menambahkan atom hidrogen, dan merubah format file menjadi (.pdbqt) agar dapat dilakukan proses *molecular docking* lebih lanjut.

### 3.3.5.3 Membuat Area Grid Box

Dengan menggunakan AutoDockTools-1.5.7 dilakukan pembuatan Grid box, grid box diatur spacing pada 1 Å, pusat dari grid box diatur terhadap reseptor dan didapat area grid box adalah (-14,276; -33,510; 94,707) terhadap x,y,z berturut-turut dan ukuran grid box diatur (14; 14; 14) terhadap x, y, z Grid box ini kemudian disimpan dalam format (.txt).

### 3.3.5.4 Proses Molecular Docking dan Visualisai Hasil Docking

Proses *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan AutoDockVina dengan bantuan NotePad<sup>++</sup> untuk membuka grid box, kemudian pada notepad dilengkapi dengan mengatur nilai *exhaustiveness* ke angka 16. Dengan menggunakan AutoDockVina dipilih nilai energi ( $\Delta G$ ) paling kecil.

Visualisasi hasil *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery*, analisa interaksi ikatan dan residu dari protein yang terlibat dilakukan visualisai secara 2D dan 3D.

### 3.3.5.5 Uji Aturan Lipinski dan Skrning Farmakokinetika ADME-T

Ligan diuji aturan Lipinski dengan menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), SMILES dari senyawa yang dipilih didapatkan dengan menyalin dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

ADMET yang merupakan singkatan dari absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi dan toksisitas. ADMET dari senyawa *Muntingia calabura* L. dianalisa menggunakan server pKSCM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) skrining senyawa dilakukan dengan mengisikan SMILES yang didapat dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Properti dari ADME-T yang dievaluasi diantaranya adalah absorpsi usus (HIA), permeabilitas Caco-2, parameter distribusi dievaluasi dengan *Volume Distribution steady state* (VD<sub>ss</sub>) metabolisme dievaluasi parameter substrat CYP450 (2D6, 3A4) dan inhibitor CYP450 (2D6 3A4), ekskresi dievaluasi dengan parameter pembersihan total, dan toksisitas dievaluasi terhadap toksisitas AMES dan hepatoksitas.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini, tanaman kersen yang digunakan didapat dari desa Cikopo, kecamatan Jasinga, kabupaten Bogor, Jawa Barat. Sebelum dilakukan proses lebih lanjut, tanaman terlebih dahulu dideterminasi. Determinasi tanaman kersen dilakukan di Unit Laboratorium MIPA IAIN Syekh Gunung Jati Cirebon. Determinasi perlu dilakukan untuk memastikan kebenaran identitas dan taksonomi dari tanaman yang akan diteliti. Menurut uji determinasi (Lampiran 7) tanaman Kersen merupakan tanaman dikotil dari ordo Malvales, genus *Muntingia*.

Proses selanjutnya adalah disortasi, sortasi dilakukan untuk memisahkan bagian daun dengan bagian tanaman lainnya seperti buah dan batang, setelah itu tanaman dicuci dengan air bersih dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan pada suhu ruang selama tiga hari, setelah kering tanaman diserbukan dengan menggunakan mesin *grinder*. Tujuan pengeringan adalah sebagai salah satu metode untuk mengurangi kadar air sehingga tanaman terhindar dari pertumbuhan mikroba. Menurut aturan No.12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional kadar air yang dipersyaratkan adalah  $\leq 10\%$ . Untuk mengetahui kadar air dari simplisia daun kersen, dilakukan pengujian kadar air dengan cara gravimetri. Dari hasil uji didapat simplisia kersen mempunyai kadar air  $3,76 \pm 0,08 \%$ . Kadar air yang didapat telah memenuhi persyaratan BPOM.

#### **4.1 Hasil Ekstraksi Simplisia Daun Kersen**

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, simplisia daun kersen direndam dalam pelarut selama tiga hari dan dilakukan remaserasi atau penggantian pelarut setiap satu kali 24 jam. Metode maserasi dipilih karena metode ini merupakan metode yang paling sederhana dan prosesnya tanpa menggunakan panas, dapat mencegah rusaknya senyawa dalam simplisia akibat pemanasan. Pelarut yang digunakan diberi perlakuan tiga variasi yaitu 96% etanol, 50% etanol dan air. Simplisia dimaserasi pada pelarut dengan perbandingan (1:20 b/v). Proses maserasi dilakukan dengan merendam 50 gram simplisia ke dalam 1 liter pelarut, setiap variasi konsentrasi dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Untuk

menghilangkan pelarut, ekstrak kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40 °C, kecepatan 80 rpm. Ekstrak kental kemudian dihitung persen rendemennya dengan menghitung perbandingan massa hasil ekstrak kental dibagi massa sampel dikalikan seratus persen. Ekstrak kental daun kersen yang didapat pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 8.

**Tabel 8** Hasil Rendemen Ekstrak Daun Kersen

Sampel	Rendemen Rerata (%)
Ekstrak Etanol 96%	19,91 ± 0,26
Ekstrak Etanol 50%	19,63 ± 0,15
Ekstrak Air	19,65 ± 0,17

Rendemen ekstrak daun kersen dengan menggunakan berbagai komposisi pelarut didapatkan hasil yang kurang lebih sama. Ekstrak etanol 96% daun kersen didapat rendemen paling banyak dengan 19,91 %, diikuti oleh ekstrak air yaitu 19,65% lebih banyak dari hasil rendemen penelitian yang dilakukan Sukmawati *et al* (2020) ekstrak 96% mempunyai rendemen 15,86%. Berdasarkan penelitian Marjoni *et al* (2017) dengan rendemen ekstrak air daun kersen sebanyak 4,28%, hal ini dikarenakan ekstrak daun kersen pada penelitian tersebut adalah ekstrak kering sedangkan pada penelitian ini evaporasi dilakukan hingga sampel menjadi ekstrak kental.

#### 4.2 Hasil Aktivitas Antidiabetes *In Vitro*

Pada penelitian ini pengujian aktivitas antidiabetes dilakukan secara *in vitro* dengan inhibisi enzim alfa-glukosidase. Enzim alfa-glukosidase adalah enzim yang terdapat dalam usus halus dan berfungsi untuk mengkatalisis proses degradasi polisakarida dan oligosakarida menjadi gula yang lebih sederhana sehingga dapat diabsorpsi oleh darah (Mony, 2023). Pada penderita diabetes proses perubahan gula menjadi energi terganggu karena melemahnya fungsi insulin sehingga terjadi lonjakan glukosa dalam darah yang dapat menjadi penyakit. Penghambatan enzim alfa-glukosidase berarti juga mengurangi kadar glukosa dalam darah. Penggunaan inhibitor enzim alfa-glukosidase ini telah umum digunakan salah satu obat yang biasa digunakan adalah akar bosa.

Analisa inhibisi enzim alfa-glukosidase dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri, reaksi yang terjadi adalah reaksi enzimatik dimana *p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranoside* akan dihidrolisis oleh enzim  $\alpha$ -glukosidase menghasilkan *p-notrofenol* yang berwarna kuning dan glukosa, diukur pada panjang gelombang 410 nm. Apabila suatu senyawa mampu menginhibisi enzim alfa-glukosidase maka absorbansi yang dihasilkan akan semakin kecil. Pada penelitian ini dilakukan analisa ekstrak etanol 96%, etanol 50%, air, dan akarbosa sebagai standar. Pengukuran dilakukan terhadap absorbansi blanko, kontrol blanko, larutan uji sampel dan standar, dan larutan uji kontrol. Persen inhibisi dihitung dengan membandingkan selisih antara blanko dengan kontrol blanko dibagi dengan selisih antara larutan uji dengan larutan uji kontrol. Dari inhibisi enzim kemudian dihitung nilai  $IC_{50}$  yaitu konsentrasi minimum yang dapat menghambat enzim alfa-glukosidase sebanyak 50%. Pengkategorian nilai  $IC_{50}$ . Berdasarkan penelitian yang dilakukan Putri dan Hidajati (2015), suatu senyawa mempunyai inhibisi yang sangat kuat dengan nilai  $IC_{50} < 50$  ppm, kuat apabila nilai  $IC_{50}$  50 – 100 ppm dikategorikan kuat, 101 – 250 ppm dikategorikan sedang, 250 – 500 ppm dikategorikan lemah, dan dikategorikan lemah jika nilai  $IC_{50} > 500$  ppm. Berikut disajikan data inhibisi enzim dan  $IC_{50}$  dari sampel uji dan standar akarbosa pada Tabel 9

**Tabel 9.** Data Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase Ekstrak Daun Kersen

Sampel	Nilai $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kategori
Akarbosa	0,1381	Sangat kuat
Esktrak 96% etanol daun kersen	228,1655	Sedang
Ekstrak 50% etanol daun kersen	156,2115	Sedang
Ekstrak air daun kersen	-	Tidak terdeteksi

Berdasarkan penelitian ini ekstrak etanol 96% dan 50% mempunyai nilai inhibisi enzim alfa-glukosidase dengan kategori sedang, dan ekstrak dengan pelarut air dengan nilai  $IC_{50}$  tidak terdeteksi, untuk nilai  $IC_{50}$  tidak terdeteksi berarti pada konsentrasi sampel ekstrak 250  $\mu\text{g/mL}$ , ekstrak ini belum dapat menginhibisi aktivitas enzim alfa-glukosidase sebanyak 50%. Ekstrak yang dapat menginhibisi enzim alfa-glukosidase paling baik adalah ekstrak dengan pelarut 50% etanol

dengan nilai  $IC_{50}$  156,2115  $\mu\text{g/mL}$ , jauh lebih baik daripada ekstrak dengan pelarut 96% etanol dengan nilai  $IC_{50}$  228,1655  $\mu\text{g/mL}$ . Pengujian ini sesuai dengan penelitian Zoelkeflee, *et al.* 2022 dimana ekstrak daun kersen yang paling baik menghambat enzim alfa- glukosidase adalah ekstrak dengan pelarut 50% etanol. Hal ini berarti senyawa-senyawa yang dapat menghambat enzim alfa-glukosidase pada daun kersen optimal terekstrak pada pelarut etanol 50% dan penggunaan campuran pelarut lebih optimal digunakan.

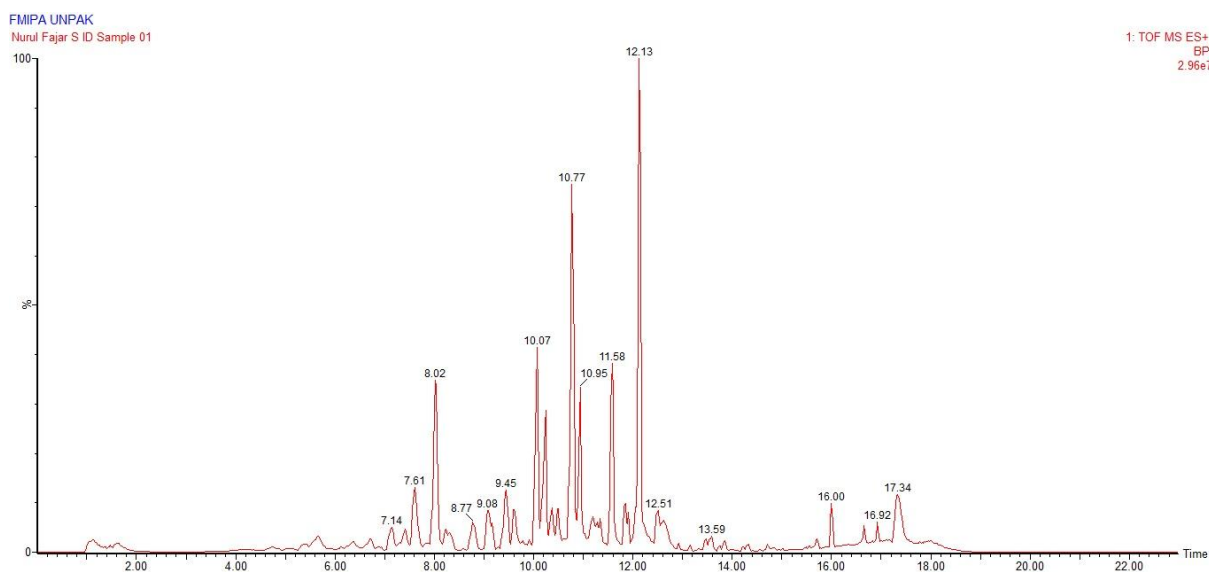
#### 4.3 Hasil Identifikasi Senyawa Aktif dengan LC-MS

Dari pengujian antidiabetes secara *in vitro* didapat senyawa yang paling baik menghambat enzim alfa-glukosidase adalah ekstrak 50% etanol daun kersen. Ekstrak ini kemudian diidentifikasi senyawa aktif yang terkandung di dalamnya dengan menggunakan instrumentasi LC-MS. LC-MS menggunakan teknik kromatografi tingkat tinggi dimana senyawa akan dipisahkan berdasarkan interaksinya dengan fase diam dan fase gerak, senyawa yang sifatnya lebih mirip dengan fase diam akan tertahan lebih lama di dalam kolom sedangkan senyawa yang sifatnya mirip dengan fase gerak akan mudah terelusikan. Senyawa yang keluar dari kolom kemudian akan dideteksi oleh detektor berdasarkan rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ). Pada penelitian ini teknik kromatografi yang digunakan adalah kromatografi fase terbalik dengan menggunakan C-18 sebagai fase diam dan dua fase gerak polar yaitu campuran air dan amonium format (A), campuran asetonitril dan asam format (B). Detektor yang digunakan adalah MS dengan sumber ion *Electrospray Ionization* (ESI), sumber ion ESI digunakan karena cocok untuk metode kromatografi cair fase terbalik (Ying, 2022). Sedangkan analisator yang digunakan adalah *Quadrupole Time-of-Flight* (QTOF), ion yang dihasilkan dari sumber ion yaitu ESI kemudian dipisahkan oleh quadrupole dan diukur waktu penerbangan mereka dalam tube waktu, ion yang lebih ringan akan bergerak lebih cepat dan mencapai detektor lebih dahulu sehingga akan dibaca oleh detektor MS dan diukur rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ) senyawa tersebut.

Hasil analisa LC-MS menghasilkan dua set data yaitu data kromatogram, berupa puncak untuk setiap senyawa dan data spektrum dengan fungsi rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ) untuk setiap puncak kromatogram. Analisa lebih lanjut

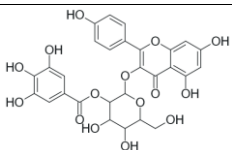


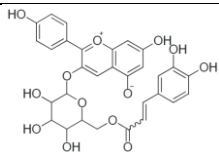
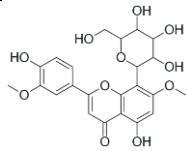
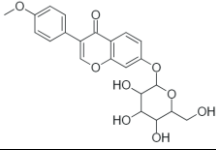
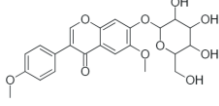
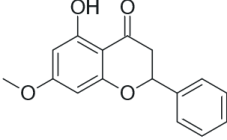
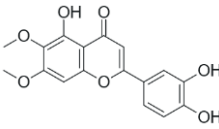
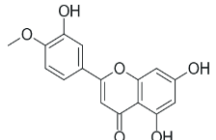
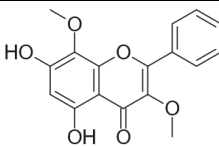
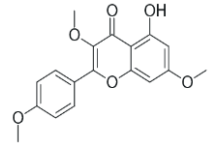
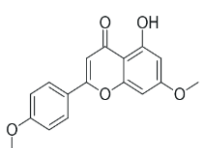
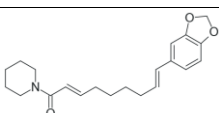
dilakukan dengan menggunakan aplikasi Masslynx 4.1 untuk kemudian diinterpretasikan senyawa yang terdapat di dalam sampel. Senyawa yang terdapat di dalam sampel diinterpretasi dengan membandingkan nilai rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ) menggunakan beberapa *data bank* yang dapat diakses melalui internet, diantaranya adalah: *Human Metabolome Database* (hmdb.ca), *ChemSpider* (ChemSpider.com), *PubChem* (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), *LOTUS* (lotus.naturalproducts.net), dan dengan melakukan studi literatur. Untuk menginterpretasi senyawa yang terdapat dalam sampel dilakukan pengurangan 1 atom H terhadap molekul yang diprediksi oleh aplikasi MassLynx pada nilai *measured mass* dan *calculated mass*. Pengurangan dilakukan karena pada saat proses pemisahan terjadi terdapat penambahan 1 atom H dari penembakan ion ESI positif. Hasil kromatogram identifikasi dengan LC-MS senyawa ekstrak 50% etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) ditunjukkan oleh **Gambar 8** dan **Tabel 10**.



**Gambar 8.** Kromatogram LC-MS ekstrak etanol 50% daun kersen

**Tabel 10.** Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol 50% Daun Kersen

No	RT (menit)	$m/z$ $[M+H]^+$	Product ion	Nama Senyawa	Struktur	Golongan
1.	1,623	601,1168	315,10 287,0550 166,0863 147,0442	2-Galloyl-astragalin		Flavonoid

No	RT (menit)	m/z [M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup>	Product ion	Nama Senyawa	Struktur	Golongan
2.	6,379	595,1448	463,1252 403,1382 331,1544	Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside		Flavonoid
3.	7,14	477,1381	315,0862 301,0703 257,0806	Orientin 7,3'-dimethyl ether		Flavonoid
4.	7,6	431,135	419,1361 269,0837 167,0716	Ononin		Flavonoid
5.	8,024	461,147	299,0939 285,0776 241,0518	Wistin		Flavonoid
6.	8,769	271,09	241,0873 227,0572	Pinostrobin		Flavonoid
7.	9,089	331,0818	317,1031 285,0774 271,0976	Cirsiliol		Flavonoid
8.	9,44	301,07	283,0987 255,0674	Diosmetin		Flavonoid
9.	10,059	315,085	285,0403 253,0865	Gnaphaliin		Flavonoid
10.	11,57	329,1025	299,0569 269,0823	Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether		Flavonoid
11.	12,119	299,0919	284,0695 241,0506	Apigenin 7,4'-dimethyl ether		Flavonoid
12.	12,51	341,444	299,0973 261,2238 243,2122	Piperonaline		Alkaloid

Pada penelitian ini teridentifikasi dua belas senyawa metabolit sekunder. Sebelas senyawa metabolit sekunder tersebut termasuk ke dalam golongan flavonoid dan satu senyawa termasuk golongan alkaloid. Senyawa flavonoid merupakan polifenolik yang terdiri atas tiga cincin aromatik. Selain sebagai penangkal radikal bebas dan antiinflamasi, flavonoid juga telah banyak diteliti mempunyai bioaktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme inhibisi DPPH4 atau enzim alfa-glukosidase (Sarian, *et al.* 2017). Pada penderita DM1 dan DM2 terjadi peningkatan inflamasi sehingga pengobatan dengan menggunakan flavonoid bisa mengurangi inflamasi dan meningkatkan pengobatan (Shamsudin, *et al.* 2022) Golongan senyawa flavonoid yang berhasil diidentifikasi terdiri atas sub-kelas sebagai berikut flavon, isoflavon, flavanon, flavanoid C-glikosida, flavanoid O-glikosida, kaempferol, dan antosianin. Senyawa yang termasuk subkelas flavon merupakan senyawa paling banyak teridentifikasi dengan lima senyawa, cirsioliol, diosmetin, gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, dan kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether. Cirsioliol telah berhasil diidentifikasi pada tanaman kersen seperti penelitian yang dilakukan oleh Zoelkeflee, *et al.* 2022. Senyawa ini juga diketahui mempunyai bioaktivitas seperti antidiabetes dengan mampu menurunkan kadar gula darah pada mencit yang diinduksikan streptozotocin (Shah *et al.*, 2019), dan sebagai antiinflamasi (Hu., *et al.* 2017), (Metoui, *et al.* 2017). Sementara itu diosmetin berhasil diidentifikasi pada tanaman berordo sama dengan tanaman kersen yaitu tanaman *Anoda cristata* dan mempunyai bioaktivitas antihiperqlikemia diuji pada model hewan tikus (Juárez-Reyes *et al.*, 2015). Diosmetin mempunyai bioaktivitas mampu menginhibisi enzim *aldose reductase* sebagai target antidiabetes lebih baik daripada obat standar, Angamuthu dan Ramachandrane (2020), sementara itu Mo *et al.* (2020) melaporkan diosmetin mempunyai bioaktivitas sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Gnaphaliin atau 5,7-dihidroxy-3,8-dimethoxyflavone berhasil diidentifikasi pada tanaman *Muntingia calabura* yang berasal dari Taiwan oleh Chen *et al.* (2005) dan mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel murin leukimia P-388 dan sel kanker kolon HT-29, serta mempunyai bioaktivitas sebagai antidiabetes, Sun *et al.* (2017). Apigenin 7,4'-dimethyl ether, menurut penelitian Krishna *et al.* (2014) mempunyai aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase 6,4 kali lebih besar daripada standar akarbosa.

Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether berhasil diidentifikasi pada penelitian ini, berdasarkan hasil penelitian Alkhalidy *et al.* (2015) kaempferol dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki transportasi glukosa-4 (GLUT-4) dan protein kinase dependan AMP (AMPK) yang merangsang penyerapan glukosa dan menghasilkan energi.

Ononin merupakan flavanoid dengan subkelas isoflavan, senyawa ini sebelumnya berhasil diidentifikasi pada daun *Muntingia calabura* oleh Zolkeflee *et al.* (2022) dan mempunyai bioaktivitas diantaranya adalah antiinflamasi (Dong *et al.*, 2017), meringankan stress oksidatif dan meringankan nefropati diabetik (Dong *et al.*, 2022). Senyawa flavonoid dari subkelas flavanon yaitu pinostrobin telah berhasil diisolasi dari ekstrak etil asetat daun kersen yang diperoleh dari Peru oleh Su *et al.* (2003). Pinostrobin mempunyai aktivitas moderat dalam menghambat enzim alfa-glukosidase, Sayre *et al.* (2015). Flavanoid C-glikosida adalah subkelas flavonoid dimana molekul glukosa terikat dengan flavanoid melalui ikatan karbon senyawa yang teridentifikasi pada penelitian ini adalah Orientin 7,3'-dimethyl ether. Menurut Rampadarath *et al.* (2022) bioaktivitas sebagai antinflamasi, antioksidan, hipoglikemia pada flavanoid C-glikosida menjadikan senyawa ini menjanjikan untuk pengobatan diabetes, dalam penelitian lebih lanjut Rampadarath *et al.* (2022) membuktikan bahwa orientin dan vitexin efektif sebagai inhibitor protein tirosin posfat (PTP1B), enzim yang berperan dalam resistensi insulin. Wistin dan 2-galloylastragalin merupakan flavanoid O-glikosida. flavanoid O-glikosida menurut Xiao *et al.* (2016) mempunyai aktivitas antioksidan dan antidiabetes lebih rendah dibandingkan flavanoid C-glikosida. Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside merupakan senyawa flavanoid yang termasuk kedalam subkelas antosianin, Su *et al.* (2020) pada penelitiannya menemukan bahwa Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside dapat memperbaiki resistensi insulin dan toleransi glukosa pada tikus diabetes dengan meregulasi beberapa gen terkait dengan metabolisme glukosa dan lipid. Selain flavanoid senyawa yang berhasil diidentifikasi dari ekstrak 50% daun kersen adalah piperonaline yang termasuk golongan alkaloid. Piperonaline dapat mengaktifasi PPAR-gamma dan juga dapat menghambat enzim alfa-glukosidase, Yadav dan Sharma. (2020), aktivasi PPAR-gamma dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita diabetes sedangkan inhibisi enzim

alfa-glukosidase menunda penyerapan glukosa, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa pasca makan.

#### 4.4. Hasil Analisis *In Silico* Inhibisi Enzim Alfa Glukosidase

Senyawa hasil identifikasi menggunakan LC-MS dari ekstrak 50% etanol daun kersen dengan potensi aktivitas antidiabetes kemudian dilakukan analisa secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* dilakukan dengan menganalisa interaksi antara senyawa uji atau ligan uji dengan protein menggunakan program komputer. Pada penelitian ini, *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan AutoDock Vina. Protein yang digunakan pada penelitian ini adalah *human lysosomal acid-alpha-glucosidase*, GAA dengan ligan kokristal akarbosa (PDB ID: 5NN8). Ligan yang digunakan pada penelitian ini adalah ligan dengan potensi aktivitas antidiabetes berdasarkan studi literatur, diantaranya adalah cirsiliol (Shah *et al.*, 2019), diosmetin (Angamuthu dan Ramachandrane., 2020), gnaphaliin (Sun *et al.*, 2017), apigenin 7,4'-dimethyl ether (Krishna *et al.*, 2014), ononin (Dong *et al.*, 2022), pinostrobin (Sayre, *et al.*, 2015), orientin 7,3'-dimethyl ether (Ramdapadarath *et al.*, 2022), wistin, 2-galloylastragalin (Xiao *et al.*, 2016), kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether (Alkhalidy *et al.*, 2015), pelargonidin-3-O- $\beta$ -D-glucoopyranoside (Su *et al.*, 2020), pipernonaline (Yadav dan Sharma, 2020).

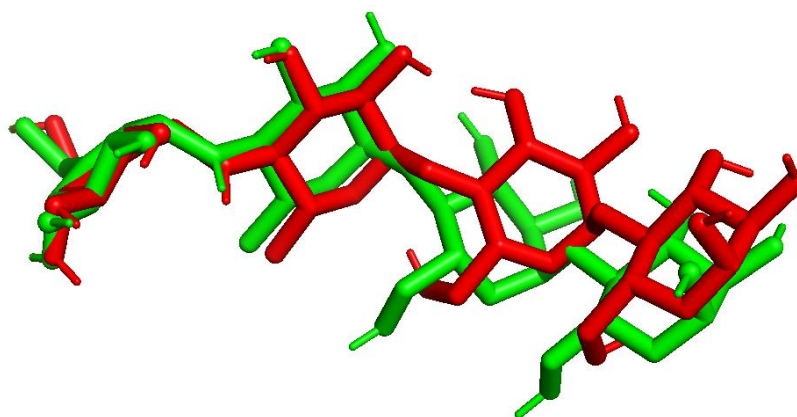
Sebelum dilakukan analisa *molecular docking* diperlukan validasi metode *docking* terlebih dahulu dengan cara *redocking* yaitu *docking* kembali antara protein dan ligan kokristal (*native ligand*), pose terbaik dianalisa lebih lanjut dan dihitung nilai RMSDnya. Nilai RMSD dihitung dengan menggunakan Pymol dan didefinisikan sebagai perbedaan posisi antara ligan kristalografi dengan ligan kokristal hasil *redocking*. Klasifikasi nilai RMSD menurut Ramirez dan Caballero, 2018 yaitu (a)  $\text{RMSD} \leq 2,0 \text{ \AA}$  baik, (b)  $2,0 \text{ \AA} \leq \text{RMSD} \leq 3,0 \text{ \AA}$  dapat diterima, (c)  $\text{RMSD} \geq 3,0$  tidak dapat diterima. Apabila RMSD diklasifikasikan sebagai nilai yang baik, maka metode *docking* yang digunakan dapat mengembalikan posisi ligan kokristal pada orientasi dan ikatan yang mirip dengan hasil ligan kristalografi.

Pada penelitian ini kompleks (PDB ID: 5NN8), *Human Lysosomal Acid Alpha-Glucosidase*, GAA dengan ligan kokristal akarbosa dipisahkan terlebih

dahulu kemudian dilakukan *redocking*. Setelah dilakukan *redocking* pada daerah *grid box* dilakukan analisa RMSD untuk melihat kemampuan metode *docking*. Pada penelitian ini diketahui *grid box* yang digunakan pada penelitian ini dan nilai RMSD yang didapat seperti pada **Tabel 11** dan **Gambar 9**.

**Tabel 11.** Hasil Validasi Uji *Molecular Docking* Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase

Reseptor	Ligan	Grid Box		Nilai RMSD (Å)	$\Delta G$ (kcal/mol)	Residu Asam Amino	Ikatan Hidrogen
		Posisi	Ukuran				
<i>Human lysosoma l ascid Alpha-Glucosidase</i> GAA 5NN8	Akarbosa	X: -13,373 Y: -38,238 Z: 95,028	X: 10 Y: 10 Z: 10	1,724	-7,2	Leu A: 650 Leu A: 405 Arg A: 672 Trp A: 516 Trp A: 613 Ser A: 523 Phe A: 525 Met A: 519 Asp A: 518 His A: 674 Trp A: 481 Leu A: 283 Asp A: 282 "O-H" Arg A: 600 "H-O" Arg A: 600 "H-O" Asp A: 616 "O-H" Asp A: 404 "O-H" Asp A: 404 "O-H" Phe A: 649	6



**Gambar 9.** Hasil validasi reseptor 5nn8  
RMSD = 1,724 Å (Merah: hasil *redocking* akarbosa; hijau: akarbosa kokristal)

Hasil validasi dengan nilai RMSD 1,724 Å, disimpulkan metode *docking* yang digunakan dapat diterima dan metode ini selanjutnya digunakan untuk *docking* senyawa ekstrak 50% etanol daun kersen. Analisa ini dievaluasi berdasarkan nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), dan interaksi maupun ikatan yang terjadi antara protein dengan ligan. Hasil interaksi protein dengan ligan ditunjukkan oleh Tabel 9.

**Tabel 12.** Interaksi 5NN8 dengan Ligan Senyawa Aktif Teridentifikasi

No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
1	Akarbosa	-7,2	Van der Waals	Leu A: 650 Leu A: 405 Arg A: 672 Trp A: 516 Trp A: 613 Ser A: 523 Phe A: 525 Met A: 519 Asp A: 518 His A: 674 Trp A: 481 Leu A: 283	12
			Ikatan Hidrogen	Asp A: 282 "O-H" Arg A: 600 "H-O" Arg A: 600 "H-O" Asp A: 616 "O-H" Asp A: 404 "O-H" Asp A: 404 "O-H"	6
			Pi-Alkil	Phe A: 649	1
Total Interaksi					19
2	2-galloylastragalin	-7,5	Van der Waals	Met A: 519 Arg A: 600 Trp A: 516 Trp A: 613 Asp A: 616 Leu A: 677 Phe A: 649 Ser A: 676 His A: 674 Ile A: 441 Trp A: 376 Trp A: 481 Ser A: 523 Asp A: 282 Phe A: 525 Leu A: 283	16

No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
2	2-galloylastragalin	-7,5	Ikatan Hidrogen	Asp A: 404 "O-H" Asp A: 518 "O-H" Asp A: 518 "O-H" Asp A: 282 "NH-O"	4
			Unfavorable Donor-Donor	Ala A: 284	1
			Pi-Sigma	Leu A: 650	1
			Pi-Pi T-Shaped	Trp A: 618	1
			Pi-Alkil	Trp A: 618 Leu A: 650 Ala A: 284 Ala A: 284	4
Total Interaksi					27
3	Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside	-7,6	Van der Waals	Thr A: 286 Leu A: 283 Arg A: 281 Asp A: 282 Phe A: 525 Ser A: 523 Met A: 519 Asp A: 404 Trp A: 516 Ile A: 441 Asp A: 518 Trp A: 613 Arg A: 600 Trp A: 376 Trp A: 481 Trp A: 618	16
			Ikatan Hidrogen	His A: 674: "NH-O"	1
			Pi-Anion	Asp A: 616	1
			Pi-Pi T-Shaped	Phe A: 649	1
			Pi-Alkil	Ala A: 284 Ala A: 284 Ala A: 284 Leu A: 650	4
Total Interaksi					23
4	Orientin 7,3'-dimethyl ether	-6,8	Van der Waals	Ile A: 441 His A: 674 Trp A: 516 Arg A: 600 Leu A: 283	5
			Ikatan Hidrogen	Asp A: 518 "O-H" Ala A: 284 "NH-O"	2
			Ikatan C-H	Asp A: 518 Asp A: 616 Asp A: 282 Leu A: 283	4
			Pi-Pi T Shaped	Trp A: 481 Phe A: 649	1
			Pi-Alkil	Trp A: 613 Leu A: 650	2



No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
4	Orientin 7,3'-dimethyl ether	-6,8	Alkil	Leu A: 650	1
Total Interaksi					15
5	Ononin	-6,5	Van der Waals	Trp A: 376 Leu A: 405 Trp A: 481 Asp A: 282 Ile A: 441 Trp A: 516 Trp A: 613 Phe A: 649	9
			Ikatan Hidrogen	Asp A: 616 "O-H" Arg A: 600 "NH-O" Asp A: 518 "O-H" His A: 674 "NH-O"	4
			Ikatan C-H	Asp A: 404 Asp A: 518 Asp A: 518	3
			<i>Unfavorable Donor-Donor</i>	Asp A:404	1
			Pi-Anion	Asp A: 616	1
			Pi-Sulfur	Met A: 519	1
			Pi-Alkil	Trp A: 618 Leu A: 650 Leu A: 650	3
Total Interaksi					22
6	Wistin	-6,1	Van der Waals	Thr A: 286 Arg A: 281 Ser A: 523 Met A: 519 Leu A: 650 Phe A: 649 Trp A: 376 Ser A: 676 His A: 674 Leu A: 677 Trp A: 481	7
			Ikatan Hidrogen	Arg A: 600 "NH-O" Asp A: 282 "O-H" Asp A: 518 "O-H"	3
			Ikatan Karbon-Hidrogen	Asp A: 616 Asp A: 616	2
			Pi-Anion	Asp A: 282 Asp A: 518 Asp A: 616	3
			Pi-Alkil	Leu A: 283 Ala A: 284 Ala A: 284 Phe A: 525	4
Total Interaksi					19

No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
7	Pinostrobin	-6,1	Van der Waals	Arg A: 600 Asp A: 518 Trp A: 376 Phe A: 649 Leu A: 650 Leu A: 283 Ser A: 523 Leu A: 284	9
			Pi-Anion	Asp A: 616 Asp A: 282	2
			Pi-Pi T-Shaped	Trp A: 481	1
			Pi-Alkil	Phe A: 525	1
Total Interaksi					13
8	Cirsiliol	-6,9	Van der Waals	His A: 674 Asp A: 404 Asp A: 518 Trp A: 376 Phe A: 649 Arg A: 600 Ser A: 523 Phe A: 525 Arg A: 281	9
			Ikatan Hidrogen	Ala A: 284 "NH-O"	1
			Unfavorable Donor-Donor	Thr A: 481	1
			Pi- Sulfur	Met A: 519	1
			Pi-Pi T-Shaped	Thr A: 481	1
			Pi-Anion	Asp A: 616 Asp A: 282	2
Alkil	Leu A: 283 Leu A: 283	2			
Total Interaksi					17
9	Diosmetin	-6,8	Van der Waals	Asp A: 282 His A: 674 Trp A: 613 Met A: 519	4
			Ikatan Hidrogen	Arg A: 600 "NH1-O" Arg A: 600 "NH2-O" Asp A: 518 "O-H"	3
			Ikatan C-H	Asp A: 404	1
			Pi - Anion	Asp A: 616	1
			Pi-Pi <i>Stacked</i>	Phe A: 525	1
			Pi-Pi <i>T-Shaped</i>	Trp A: 481	1
			Pi-Alkil	Trp A: 376 Phe A: 649	2
Total Interaksi					13

No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
10	Gnaphaliin	-6,3	Van der Waals	Phe A: 525 Met A: 519 Arg A: 600 His A: 674 Trp A: 516 Asp A: 518 Leu A: 283	7
			Ikatan C-H	Asp A: 404	1
			Pi-Anion	Asp A: 616 Asp A: 282 Asp A: 282	3
			Pi-Pi T-Shaped	Trp A: 481 Phe A: 649	2
			Pi-Alkil	Trp A: 376	1
			Alkil	Leu A: 405	1
Total Interaksi					15
11	Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether	-6,2	Van der Waals	Met A: 519 Asp A: 518 Asp A: 404 Trp A: 376 Arg A: 600 Leu A: 650	6
			Pi-Anion	Asp A: 616 Asp A: 282 Asp A: 282	3
			Pi-Pi T Shaped	Trp A: 481 Phe A: 649	2
			Pi Alkil	Trp A: 516 His A: 674 Phe A: 649 Phe A: 525	4
Total Interaksi					15
12	Apigenin 7,4'- dimethyl ether	-7,1	Van der Waals	Arg A: 600 Asp A: 518 Trp A: 376 Ser A: 523 Phe A: 525	5
			Ikatan Hidrogen	Asp A: 284 "NH-O"	1
			Ikatan C-H	Asp A: 404	1
			Pi-Anion	Asp A: 616	1
			Pi-Sulfur	Met A: 519	1
			Pi-Pi T-Shaped	Trp A: 481	1
			Alkil	Leu A: 283 Phe A: 649 His A: 674 Trp A: 516 Ala A: 284 Ala A: 284	6
Total Interaksi					16

No	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino	Jumlah
13	Pipernonaline	-7,1	Van der Waals	Asp A: 404 Trp A: 516 Arg A: 600 His A: 674 Trp A: 613 Asp A: 518 Leu A: 283 Leu A: 678 Ser A: 676 Leu A: 677 Trp A: 481	12
			Ikatan Hidrogen	Ala A: 284 "NH-O"	1
			Pi-Anion	Asp A: 616 Asp A: 282	2
			Alkil	Leu A: 650	1
			Pi-Alkil	Phe A: 649 Trp A: 376	2
Total Interaksi					18

Interaksi ligan dengan reseptor dievaluasi dengan nilai energi bebas Gibbs (kkal/mol), semakin negatif nilai energi bebas Gibbs maka reaksi yang terjadi semakin spontan dan semakin besar nilai afinitas karena energi yang dibutuhkan ligan-reseptor membentuk ikatan semakin rendah. Dari hasil *molecular docking* dua belas senyawa hasil ekstraksi 50% etanol daun kersen dan standar akarbosa berturut-turut dengan afinitas paling baik adalah pelargonidin 3-O- $\beta$ -caffeoylglucoside > 2-galloylstragalolone > **akarbosa** (standar) > pipernonaline = apigenin 7,4'-dimethyl ether > cirsiliol > orientin 7,3'-dimethyl ether = diosmetin > ononin > gnaphaliin > kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether > wistin = pinostrobin. Afinitas ikatan dipengaruhi oleh jumlah ikatan yang terjadi dan jenis ikatan yang terjadi. Semakin banyak interaksi yang terjadi antara ligan-reseptor, semakin kuat Interaksi reseptor-ligan. Terlihat senyawa pelargonidin 3-O- $\beta$ -caffeoylglucoside dan 2-galloylstragalolone dengan jumlah interaksi berturut-turut 27 dan 23 mempunyai nilai afinitas relatif lebih baik daripada senyawa lainnya, bahkan lebih baik daripada standar akarbosa. Pada penelitian ini jenis interaksi yang terjadi adalah interaksi non-kovalen seperti interaksi pi-anion, interaksi pi-pi stacked, interaksi pi—pi-T-Shaped, ikatan hidrogen, gaya van der waals. Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terjadi antara atom hidrogen dengan atom elektronegatif seperti N, F, atau O. Ikatan hidrogen mempunyai peran yang penting dalam afinitas ikatan

reseptor-ligan, dan merupakan ikatan reseptor-ligan spesifik, ikatan hidrogen dapat menstabilkan interaksi ligan-reseptor (Madushanka *et al.*, 2022). Interaksi anionik seperti pi-anion merupakan interaksi yang paling kuat diantara interaksi non-kovalen lainnya. Pada penelitian ini dibandingkan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan uji dengan ligan kontrol akarbosa. Berikut disajikan pada Tabel 13, residu asam amino yang juga berinteraksi pada kontrol atau disebut juga dengan residu asam amino target.

**Tabel 13.** Interaksi Ligan dengan Residu Asam Amino Target

Senyawa	Leu 650	Leu 405	Asp 672	Trp 516	Trp 613	Ser 523	Phe 525	Met 519	Asp 518	His 674	Trp 481	Leu 283	Asp 282	Asp 600	Asp 616	Asp 404	Phe 649
2-galloylastragalinalin	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓
Pelargonidin 3-O-caffeoylglucoside	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Orientin 7,3'-dimethyl ether	✓	-	-	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Ononin	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wistin	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Pinostrobin	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Cirsiliol	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Diosmetin	-	-	-	-	-	-	✓	-	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓
Gnaphaliin	-	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	✓
Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether	✓	-	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
Apigenin 7,4'-dimethyl ether	-	-	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Piperonaline	✓	-	-	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside berinteraksi dengan reseptor secara pi-anion dengan Asp 616, interaksi pi-pi-T-Shaped dengan Phe 649 dan terjadi ikatan hidrogen O pada ligan dengan NH pada residu asam amino Phe 649 pada bagian *caffeic acid*, terjadi pula interaksi pi-alkil dengan residu asam amino Leu 650 pada cincin B flavonoid. Ligan 2-galloylastragalinalin berinteraksi pada bagian galloyl dengan tiga ikatan hidrogen, yaitu satu interaksi O pada Asp 404 dengan H pada ligan dan dua ikatan hidrogen dengan O pada Asp 518 dengan H

pada ligan, ikatan hidrogen juga terjadi antara NH pada Asp 282 dengan cincin C flavonoid. Pada daerah glukosida dari ononin terdapat empat ikatan hidrogen yaitu O dari Asp 616 dengan H dari ligan, NH dari Arg 600 dan O dari ligan, O dari Asp 518 dan H dari ligan, serta NH dari His 674 dengan O dari ligan. Pada ononin terjadi juga interaksi pi-sulfur antara Met 519 dengan cincin A flavonoid, interaksi pi-anion antara Asp 616 dengan cincin A dan C flavonoid. Ligan orientin 7,3'-dimethyl ether, posisi ligan masuk pada *pocket* reseptor pada bagian cincin B flavonoid, interaksi yang terjadi diantaranya adalah ikatan hidrogen antara O dari Asp 518 dengan H dari ligan dan terjadi dua interaksi pi-pi T-shaped antara cincin B flavonoid dengan dua residu asam amino Phe 649 dan Trp 481, pada glukosida terjadi dua ikatan hidrogen antara NH dari Ala 284 dengan O pada ligan, dan O pada Asp 282 dengan H pada ligan. Wistin masuk pada *pocket* reseptor pada cincin B flavonoid, diketahui nilai  $\Delta$  Gibbs wistin lebih kecil yaitu -6,1 hal ini diprediksi karena wistin masuk ke *pocket* reseptor pada posisi yang berbeda dimana bagian cincin B flavonoid tidak bertumpuk dengan unit valienamine yang merupakan bagian dari ligan standar akarbosa yang masuk ke *pocket* ligan. Interaksi pada cincin B flavonoid yang terjadi antara cincin B flavonoid dengan reseptor hanya ada interaksi pi-alkil dengan residu asam amino Ala 284, dan interaksi pi-sigma dengan residu asam amino Leu 283, tidak adanya interaksi pi-anion, pi-sulfur, maupun ikatan hidrogen diprediksi menyebabkan *binding affinity* rendah.

Senyawa diosmetin; cirsiolol; dan apigenin 7,4'-dimethyl ether; kaempferol 3,7,4'-trimethylether, dan pinostrobin sama-sama berinteraksi secara pi-anion pada cincin B flavonoid dengan Asp 616, berinteraksi secara Pi-Pi-T-Shaped pada cincin B flavonoid dengan Trp A: 481, pada cincin A dan C flavonoid berinteraksi secara pi-anion dengan residu asam amino Asp: 282. Apigenin 7,4'-dimethyl ether; cirsiolol; dan pinostrobin dengan nilai  $\Delta$  Gibbs berturut-turut -7,1; -6,9; dan -6,1 berinteraksi pada cincin B flavonoid dengan jenis interaksi pi-sulfur pada residu asam amino Met 519. Flavonoid apigenin 7,4'-dimethyl ether dan cirsiolol mempunyai nilai afinitas yang terbaik jika dibandingkan dengan flavonoid sejenis tanpa substitusi galloyl, glikosida, maupun *caffeic acid*. Hal ini diperkirakan karena kedua senyawa ini berinteraksi dengan Met 519 dengan jenis interaksi pi-sulfur. Sementara pinostrobin mempunyai nilai  $\Delta$  Gibbs -6,1 diperkirakan hal ini

dikarenakan pinostrobin tidak memiliki rantai samping pada cincin B, sehingga mengurangi interaksi yang terjadi. Cincin B pada diosmetin dan kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether berinteraksi dengan residu asam amino Phe 649 secara pi-pi-T-Shaped. Posisi senyawa apigenin 7,4'-dimethyl ether, cirsiolol, dan diosmetin dengan nilai  $\Delta$  Gibbs relatif sama diperkirakan karena ketiga senyawa ini menempati posisi *pocket* yang sama pada saat berinteraksi dengan reseptor, selain itu ketiga senyawa ini juga berinteraksi dengan Phe 525 melalui interaksi van der Waals. Gnaphaliin dengan nilai  $\Delta$  Gibbs -6,3 berinteraksi dengan reseptor pada posisi yang sedikit berbeda dengan senyawa flavonoid lainnya, senyawa ini masuk pada *pocket* reseptor pada cincin B. Interaksi pi-anion terjadi antara Asp 616 dengan cincin C gnaphaliin dan Asp 518 dengan cincin B, selain itu terdapat juga interaksi yang terjadi pada asam amino yang sama dengan kontrol akarbosa seperti interaksi pi-pi-T-Shaped antara Phe 649 dengan cincin B dan Phe 481 dengan cincin C. Piperonaline berinteraksi dengan beberapa residu asam amino yang juga berinteraksi dengan ligan kontrol akarbosa seperti ikatan pi-alkil dengan residu asam amino Phe 649, interaksi alkil dengan Leu 650, interaksi pi-anion antara residu asam amino Asp 282 dan Asp 616 dengan ligan.

Suatu senyawa potensial menjadi obat baru apabila mempunyai ketersediaan hayati (*bioavailability*) yang baik, yaitu kemampuan suatu bahan aktif atau sebagian dari bahan aktif diserap dan bekerja pada suatu sisi aktif (Stielow *et al.*, 2023). Aturan Lipinski adalah panduan untuk mengetahui ketersediaan hayati suatu obat oral, dua belas senyawa metabolit sekunder dan satu senyawa standar akarbosa pada penelitian ini dilakukan uji aturan Lipinski. Parameter serta hasil ujinya dapat dilihat pada Tabel 14. Terdapat empat parameter aturan lipinski yaitu bobot molekul (BM) kurang dari 500 dalton, donor ikatan hidrogen kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, lipofilisitas (clogP) kurang dari 5. Suatu senyawa dikatakan memenuhi aturan ini apabila tidak melanggar satu atau lebih parameter yang telah ditentukan.

**Tabel 14.** Hasil Uji Aturan Lipinski

No	Senyawa	BM < 500	H-Donor (<5)	H-akseptor (<10)	ClogP (<5)	Pelanggaran
1	Akarbosa	645,60	14	19	-8,5645	4

No	Senyawa	BM < 500	H-Donor (<5)	H-akseptor (<10)	ClogP (<5)	Pelanggaran
2	2-Galloylstragalol	600,485	9	15	0,737	3
3	Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside	595,525	7	12	1,720	3
4	Orientin 7,3'-dimethyl ether	476,434	6	11	0,4033	2
5	Ononin	430,309	4	9	0,6473	0
6	Wistin	460,435	4	10	0,656	0
7	Pinostrobin	270,28	1	4	3,107	0
8	Cirsiliol	330,292	3	7	2,594	0
9	Diosmetin	300,06	3	6	2,707	0
10	Gnaphaliin	314,293	2	6	2,888	0
11	Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether	328,32	1	6	3,191	0
12	Apigenin 7,4'-dimethyl ether	298,294	1	5	3,1828	0
13	Piperonaline	341,451	0	3	4,556	0

Berat molekul merupakan salah satu parameter penting dalam penyerapan senyawa aktif, Fagerholm (2022) menjelaskan BM yang lebih besar dapat mempengaruhi farmakokinetika senyawa aktif termasuk mereduksi kemampuan absorpsi intestinal lebih lanjut Sheng *et al* (2024) menjelaskan semakin kecil BM dan semakin lipofilik suatu senyawa maka senyawa tersebut dapat lebih efisien diabsorpsi karena dapat melewati *lipid bilayer* dengan mudah. Lipofilisitas senyawa aktif dianalisa dengan melihat koefisien partisi senyawa antara n-octanol dengan buffer, walaupun peningkatan lipofilisitas berbanding lurus dengan penyerapan senyawa aktif, senyawa yang terlalu lipofilik dapat menyebabkan peningkatan potensi keracunan (Hughes *et al.* 2008) karena tertahan terlalu lama pada *lipid bilayer*, selain itu nilai logP negatif mengindikasikan senyawa aktif tidak dapat melalui *lipid bilayer*. Jumlah donor dan akseptor juga berkaitan dengan lipofilisitas, semakin banyak jumlahnya maka lipofilisitas senyawa aktif juga semakin berkurang. Dari hasil analisa uji Lipinski, tiga senyawa yaitu 2-Galloylstragalol, pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside, dan orientin 7,3'-dimethylether tidak memenuhi aturan Lipinski. Diketahui juga akarbose yang merupakan standar pada analisa ini melanggar keseluruhan aturan Lipinski padahal akarbose adalah senyawa aktif yang sudah secara komersial digunakan untuk obat antidiabetes, hal ini juga menunjukkan limitasi dari pengujian uji aturan Lipinski.



Skринing potensi obat dengan menggunakan aturan Lipinski hanya menggambarkan kemampuan absorpsi suatu senyawa aktif maka dari itu pada penelitian dilakukan skринing farmakokinetika ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, and Toxicity*). Analisa absorpsi dilakukan dengan mengevaluasi nilai HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan permeabilitas Caco-2. Distribusi senyawa aktif dievaluasi dengan nilai VD<sub>ss</sub>, metabolisme dievaluasi dengan kemampuan senyawa sebagai substrat atau inhibitor CYP2D6 dan CYP3A4, toksisitas dievaluasi dengan toksisitas AMES yaitu untuk mengetahui sifat mutagenik suatu senyawa, dan hepatoksisitas. Analisa ADMET dilakukan dengan menggunakan website pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>). Parameter dan hasil analisa dapat dilihat pada Tabel 15.

**Tabel 15.** Hasil Skринing ADMET

No	Senyawa	HIA	Permeabilitas Caco-2 (> 0,9)	VD <sub>ss</sub> (0,7 – 2,81) L/Kg	CYP 2D6	CYP 3A4	Total Clearance (log ml/min/kg)	Toksitas AMES	Hepatoksisitas
1	Akarbosa	4,17	- 0,481	- 0,836	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,428	No	No
2	2-Galloylas tragalin	31,90	-1,6	1,305	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,403	No	No
3	Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoyl glucoside	55,67	0,241	- 0,539	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh: Y	0,306	No	No
4	Orientin 7,3'-dimethyl ether	49,81	- 0,697	0,281	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,642	Yes	No
5	Ononin	61,698	0,291	- 0,539	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,198	No	No.
6	Wistin	56,971	0,127	- 0,651	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,162	No	No
7	Pinostrobin	93,762	1,296	- 0,248	Sub:N Inh:N	Sub:Y Inh:N	0,236	Yes	No
8	Cirsiliol	84,052	- 0,286	0,308	Sub:N Inh:N	Sub:Y Inh:N	0,518	No	No
9	Diosmetin	79,898	0,326	0,709	Sub:N Inh:N	Sub:N Inh:N	0,598	No	No

No	Senyawa	HIA	Permeabilitas Caco-2 (> 0,9)	VD <sub>ss</sub> (0,7 – 2,81) L/Kg	CYP 2D6	CYP 3A4	Total Clearance (log ml/min/kg)	Toksitas AMES	Hepatoksisitas
10	Gnaphaliin	92,785	1,026	- 0,034	Sub: N Inh:N	Sub: Y Inh:N	0,213	No	No
11	Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether	95,355	1,161	- 0,162	Sub: N Inh:N	Sub: Y Inh:Y	0,725	No	No
12	Apigenin 7,4'-dimethyl ether	95,95	1,107	0,066	Sub: N Inh:N	Sub: N Inh:N	0,826	No	No.
13	Pipernonaline	90,38	1,147	0,69	Sub: N Inh:N	Sub: Y Inh:N	1,115	No	Yes

HIA merupakan parameter yang digunakan untuk mengetahui kemampuan absorpsi senyawa aktif pada usus, dengan mengevaluasi kadar senyawa yang diekskresi pada urin, feses, dan empedu (Adianingsih *et al.* 2022). Semakin tinggi persentase HIA maka semakin banyak senyawa yang dapat diabsorpsi. Nilai HIA  $\leq$  30% menunjukkan absorpsi yang buruk (Khaldan *et al.* 2021, Perez *et al.* 2004),  $30\% \leq$  HIA  $\leq$  79% moderat,  $\geq$  80% diabsorpsi dengan baik (Perez *et al.* 2004). Cirsiliol, gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, pinostrobin, Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether, dan pipernonaline, dikategorikan mempunyai nilai HIA baik. Diosmetin, ononin, orientin 7,3'-dimethyl ether; wistin, 2-Galloylastragalol, dan pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside dikategorikan moderat, dan akarbosa dikategorikan mempunyai kemampuan absorpsi yang buruk. Parameter permeabilitas Caco-2 memprediksi kemampuan senyawa aktif untuk dapat melewati sel epitel usus dievaluasi secara *in vitro* menggunakan sel Caco-2 (Truffin *et al.* 2023), nilai permeabilitas yang baik adalah  $>0,9$ . Dari tiga belas senyawa hanya gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, pinostrobin, kaempferol, 3,7,4'-trimethyl ether, dan pipernonaline yang memenuhi parameter ini. Senyawa aktif dengan permeabilitas Caco-2 dari yang paling baik hingga paling buruk secara berturut-turut adalah pinostrobin > kaempferol 3,7,4'-trimethylether > pipernonaline > apigenin 7,4'-dimethylether > gnaphaliin > diosmetin > ononin >

pelargonidin 3-o-beta-D-Caffeoylgulcoside > wistin> cirsiliol > akarbosa > orientin 7,3'-dimethylether > 2-galloylastragalol.

Nilai VD<sub>ss</sub> (*Volume Distribution at Steady State*) mengindikasikan volume yang dibutuhkan senyawa aktif untuk dapat mempunyai konsentrasi yang sama pada plasma darah dan jaringan, nilai ini berkaitan dengan dosis, efikasi, dan toksisitas obat. Obat dengan nilai VD<sub>ss</sub> yang besar mengindikasikan kemungkinan bersifat toksik karena akumulasi pada jaringan (Hayes, 2023), sedangkan obat dengan nilai VD<sub>ss</sub> rendah berarti senyawa aktif lebih sedikit terdistribusi di jaringan dan lebih banyak terdistribusi di plasma darah. Dari tiga belas senyawa aktif, hanya dua senyawa aktif yaitu diosmetin dan 2-galloylastragalol memenuhi syarat keberterimaan VD<sub>ss</sub>, sepuluh senyawa aktif dan standar akarbosa mempunyai nilai VD<sub>ss</sub> lebih kecil dari syarat keberterimaan, mengindikasikan dibutuhkan dosis yang lebih banyak agar senyawa ini dapat efektif digunakan sebagai obat.

CYP3A4 dan CYP2D6 adalah salah satu bagian dari enzim sitokrom P450, enzim ini berperan dalam metabolisme, bioaktivasi, dan pemecahan xenobiotik senyawa aktif di dalam tubuh. CYP3A4 memiliki peran yang penting melakukan metabolisme pada kebanyakan obat, sedangkan CYP2D6 berperan penting pada metabolisme obat kardiovaskular (Adianingsih *et al.* 2022). Evaluasi ini dilakukan untuk memprediksi interaksi antara obat-obat agar tidak saling mereduksi atau mengkatalis aktivitasnya dalam tubuh, senyawa yang dapat menghambat CYP2D6 perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut apabila diresepkan dengan obat kardiovaskular. Senyawa aktif pada penelitian tidak ada yang berperan sebagai substrat maupun inhibitor CYP2D6. Sedangkan beberapa senyawa aktif berperan sebagai inhibitor maupun substrat CYP3A4, diantaranya adalah cirsiliol, gnaphaliin, pinostrobin, kaempferol 3,7,4'-trimethylether, dan piperonaline berperan sebagai substrat CYP3A4 dan kaempferol 3,7,4'-trimethylether serta pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside berperan sebagai inhibitor CYP 3A4. Apabila senyawa aktif tersebut menjadi obat antidiabetes maka, perlu dilakukan analisa lebih lanjut mengenai kompatibilitasnya dengan obat lain yang diresepkan.

*Pembersihan total* atau pembersihan total menggambarkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi senyawa obat dari dalam tubuh, dievaluasi sebagai kombinasi antara pembersihan renal dan pembersihan hepatic. Pembersihan total

diprediksi untuk menentukan efikasi dan dosis dari senyawa aktif. Toksisitas perlu dievaluasi untuk mengurangi kemungkinan efek buruk apabila senyawa aktif potensial dijadikan obat komersial. Semakin besar nilai pembersihan total, maka semakin baik senyawa aktif dapat dieliminasi dari dalam tubuh. Berturut-turut senyawa dengan pembersihan total paling baik adalah piperonaline > apigenin 7,4'-dimethylether, kaempferol 3,7,4'-trimethylether, orientin 7,3'-dimethylether, diosmetin, cirsiliol, akarbosa, 2-galloylastragalin, pelargonidin 3-o-beta-D-Caffeoylglucoside, pinostrobin, gnaphaliin, ononin, wistin. Pada penelitian ini dilakukan skrining toksisitas AMES yaitu potensi suatu senyawa untuk menjadi mutagenik, dan hepatoksisitas. Pada penelitian ini teridentifikasi dua senyawa bersifat mutagenik yaitu senyawa pinostrobin dan orientin 7,3'-dimethyl ether dan satu senyawa bersifat hepatoksik yaitu piperonaline. Berdasarkan prediksi interaksi dengan *molecular docking*, uji aturan Lipinski, dan skrining farmakokinetika ADMET didapat tiga senyawa paling potensial yaitu apigenin 7,4'-dimethyl ether, gnaphaliin, dan kaempferol 3,7,4'-trimethylether. Ringkasan hasil analisa ketiga senyawa dapat dilihat pada Tabel.16.

**Tabel 16.** Ringkasan In Silico Senyawa Potensi Obat Ekstrak Etanol 50% Daun Kersen

Senyawa	Apigenin 7,4'-dimethyl ether	Gnaphaliin	Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether	
$\Delta G$ (kkal/mol)	-7,1	-6,3	-6,2	
Pelanggaran Aturan Lipinski (<2)	0	0	0	
Farmakokinetika ADMET	HIA (>90%)	95,95	92,785	95,335
	Permeabilitas Caco-2 (>0,9)	1,107	1,026	1,161
	VDss (0,7 – 2,81) Kg/L	0,066	-0,034	-0,162
	CYP 2D6	Substrat: No Inhibitor: No.	Substrat: No Inhibitor: No.	Substrat: No Inhibitor: No.
	CYP 3A4	Substrat: No Inhibitor: No	Substrat: Yes Inhibitor: No	Substrat: Yes Inhibitor: Yes
	Pembersihan Total	0,826	0,213	0,725
	Toksisitas AMES	No	No.	No.
	Hepatoksisitas	No	No	No

Dari dua belas senyawa metabolit sekunder teridentifikasi pada ekstrak etanol 50% daun kersen, senyawa aktif yang dinilai berpotensi sebagai obat baru

adalah apigenin 7,4'-dimethyl ether, gnaphaliin, dan kaempferol 3,7,4'-trimethylether. Ketiga senyawa ini mempunyai nilai afinitas yang baik, memenuhi uji aturan Lipinski, dan pada uji skrining farmakokinetika ADMET mempunyai nilai permeabilitas dan nilai pembersihan total yang memenuhi syarat, serta tidak bersifat toksik. Nilai VDss tidak memenuhi syarat untuk ketiga senyawa sehingga perlu dilakukan evaluasi dosis yang tepat agar senyawa aktif mempunyai efikasi yang baik, selain itu gnaphaliin yang bersifat sebagai substrat CYP3A4 dan kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether yang berperan sebagai substrat dan inhibitor CYP3A4 perlu dievaluasi penggunaannya pada saat diresepkan dengan obat lain agar tidak mengurangi efikasinya.

.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapat kesimpulan sebagai berikut:

1. Komposisi pelarut dengan aktivitas inhibisi enzim alfa-glukosidase terbaik adalah pelarut etanol 50%, dengan nilai  $IC_{50}$  156,3365 ppm.
2. Hasil analisis LC-MS terhadap ekstrak daun kersen teridentifikasi dua belas senyawa metabolit sekunder 2-galloylstragalol, pelargonidin-3-O- $\beta$ -caffeoyl-glucoside, orientin 7,3'-dimethyl ether, ononin, wistin, pinostrobin, cirsiolol, diosmetin, gnaphaliin, kaempferol 3,7,4'-trimethylether, apigenin 7,4'-dimethyl ether, dan pipernonaline.
3. Senyawa metabolit sekunder ekstrak etanol 50% daun kersen, berpotensi sebagai obat baru antidiabetes adalah gnaphaliin, apigenin 7,4'-dimethyl ether, dan kaempferol 3,7,4'-trimethylether.

#### 5.2 Saran

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan mengisolasi senyawa potensial ekstrak daun kersen (*muntingia calabura*) dan melakukan pengujian baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Analisa lebih komprehensif mengenai jenis inhibisi senyawa aktif terhadap enzim alfa-glukosidase dapat dilakukan dengan menggunakan Lineweaver-Buker, sementara itu *molecular dynamic* dapat menjelaskan lebih komprehensif mengenai interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla, D., Beadini, S., Reci, M., Qoku, L., 2020. Diabetes and Lactose Intolerance and Correlation Between Men and Women of Different Age Groups. *Journal of Natural Sciences and Mathematics*. 5: 9 -10.
- Adianigsih, O.R., Khasanah, U., Anandhy, K.D., Yurina, V. 2022. In Silico ADME-T and Molecular Docking Study of Phytoconstituents from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray on Various Targets of Diabetic Nephropathy. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 10 (4): 571-594
- Agu, P.C., Afiukwa, C.A., Orji, O.U., Ezech, E.M., Ofoke, I.H., Ogbu, C.O., Ugwuja, E.I., Aja, P.M. 2023. Molecular Docking as a Tool for the Discovery of Molecular Targets of Nutraceuticals in Diseases Management. *Nature*. 13:13398
- Aligita, W., Susilawati, E., Sukmawati, I.K., Holidayanti, L., Riswanti, J. 2018. Antidiabetic activity of kersen (*Muntingia calabura* L.) Leaves water extract. *Indones Biomed J*. 10(2): 165-70 DOI: 10.18585/inabj.v10i2.410
- Alkhalidy, H., Moore, W., Zhang, Y., McMillan, R., Wang, A., Ali, M., Suh, K. S., Zhen, W., Cheng, Z., Jia, Z., Hulver, M., & Liu, D. (2015). Small Molecule Kaempferol Promotes Insulin Sensitivity and Preserved Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass in Middle-Aged Obese Diabetic Mice. In *Journal of Diabetes Research* (Vol. 2015). <https://doi.org/10.1155/2015/532984>
- Andalia, N., Saidi, N., Ridhwan, N., Iqharammullah, M. 2022. Molecular Docking Reveals Phytoconstituents of Methanol Extract from *Muntingia calabura* as Promising Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Karbala International Journal of Modern Science*. 8(3).
- Angamuthu, H., & Ramachandrane, M. (2020). Investigations on the structural, vibrational, computational, and molecular docking studies on potential antidiabetic chemical agent Diosmetin. *Journal of Molecular Recognition*, 33(2). <https://doi.org/10.1002/jmr.2819>.
- Bailey, C. 2005. Oral Antidiabetic Agents: Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 65(3): 385 – 411.
- Binawati, D.L., dan Amilah, S. 2013. Effect of Cherry Leaf (*Muntingia Calabura* L.) Bioinsecticides Extract Towards Mortality of Worm Soil (*Agrotis ipsilon*) and Armyworm (*Soidiptera exiqua*) on Plant Leek (*Allium fistolum*). *Wahana*, 61(2): 51-57.
- Buhian, W. P. C., Rubio, R. O., and Puzon, J. J. M. 2017. Chromatographic fingerprinting and free-radical scavenging activity of ethanol extracts of

- Muntingia calabura L. leaves and stems. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(2), 139-143.
- Buhian, W. P. C., Rubio, R. O., Valle, D. L. J., and Puzon, J. J. M. 2016. Bioactive metabolite profiles and antimicrobial activity of ethanolic extracts from Muntingia calabura L. leaves and stems. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 6(8), 682-685.
- Bultum, L.S., G.B. Tolossa, D. Lee. 2022. Combining Emperical Knowledge, In Silico Molecular Docking and ADMET Profiling to Identify Therapeutic Phytochemicals from Brucea Antidysentrica for Acute Myeloid Leukimia. *Plos One*. 17(7).
- Chen, J. J., Lee, H. H., Duh, C. Y., & Chen, I. S. (2005). Cytotoxic chalcones and flavonoids from the leaves of Muntingia calabura. *Planta Medica*, 71(10). <https://doi.org/10.1055/s-2005-871223>.
- Czaplicki, S. (2013). Chromatography in Bioactivity Analysis of Compounds. In *Column Chromatography*. <https://doi.org/10.5772/55620>.
- D'Oca, C. D. R. M., Coelho, T., Marinho, T. G., Hack, C. R. L., da Costa Duarte, R., da Silva, P. A., & D'Oca, M. G. M. (2010). Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(17). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.149>.
- Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 08(02). <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>.
- Dej-adisai, S., Rais, I. R., Wattanapiromsakul, C., & Pitakbut, T. (2021). Alpha-Glucosidase Inhibitory Assay-Screened Isolation and Molecular Docking Model from Bauhinia pulla Active Compounds. *Molecules*, 26(19), 5970. <https://doi.org/10.3390/molecules26195970>.
- Dirir, A.M., Daou, M., Yousef, A.F., Yousef, L.F. 2021. A Review of Alpha-glucosidase Inhibitor from Plants as Potential Candidates for the Treatment of Type-2 Diabetes.
- dan Vasant, O.K. 2021. A Review on Molecular Docking. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry* 22(3): 60-68
- Dong, L., Yin, L., Zhang, Y., Fu, X., & Lu, J. (2017). Anti-inflammatory effects of ononin on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Molecular Immunology*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.01.007>.
- Dong, L., Yu, L., Liu, A., Alahmadi, T. A., Almoallim, H. S., & Durairaj, K. (2022). Ononin mitigates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via



alleviating oxidative stress and inflammatory markers. *Journal of King Saud University - Science*, 34(6). <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102029>.

- Fagerholm, U. (2022). Investigation of Molecular Weights and Pharmacokinetic Characteristics of Older and Modern Small Drugs. *BioRxiv*.
- Fitrianda, E., Yuwanda, E., & Tinggi, S. (2020). *Penapisan Fitokimia Dan Uji Efek Nefroprotektif Ekstrak Daun Ceri Terhadap Toksisitas Gentamisin Pada Tikus*. 2, 206–214. <https://doi.org/10.22216/jk.v5i2.5756>.
- Gong, Y., Li, J., Li, J., Wang, L., & Fan, L. (2023). In Vitro Inhibitory Effects of Polyphenols from Flos sophorae immaturus on  $\alpha$ -Glucosidase: Action Mechanism, Isothermal Titration Calorimetry and Molecular Docking Analysis. *Foods*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/foods12040715>.
- Guan, L., Yang, H., Cai, Y., Sun, L., Di, P., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2019). ADMET-score-a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *MedChemComm*, 10(1). <https://doi.org/10.1039/C8MD00472B>.
- Guo, Z., Niu, X., Xiao, T., Lu, J., Li, W., & Zhao, Y. (2015). Chemical profile and inhibition of  $\alpha$ -glycosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by flavonoids from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch). *Journal of Functional Foods*, 14, 324–336. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.003>.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.; 2016.
- Hu, J., Ma, W., Li, N., & Wang, K. J. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory flavonoids from the flowers of chuju, a medical cultivar of chrysanthemum morifolium ramat. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 61(4). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v61i4.458>.
- Hua, D., Luo, W., Duan, J., Jin, D., Zhou, X., Sun, C., Wang, Q., Shi, C., Jiang, Z., Wang, R., Rao, C., Yu, S., Li, S., & Tang, S. (2018). Screening and identification of potent  $\alpha$ -glycosidase inhibitors from *Gardenia jasminoides* Ellis. *South African Journal of Botany*, 119. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.10.004>.
- International Diabetes Federation 2019. IDF Diabetes Atlas 9th, IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Available at: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2019/07/IDF\\_diabetes\\_atlas\\_nintention\\_en.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2019/07/IDF_diabetes_atlas_nintention_en.pdf).
- International Diabetes Federation 2021. Diabetes around the world 2021, IDF Diabetes Atlas 10th Edition.

- Juárez-Reyes, K., Brindis, F., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., Bye, R., Linares, E., & Mata, R. (2015). Hypoglycemic, antihyperglycemic, and antioxidant effects of the edible plant *Anoda cristata*. *Journal of Ethnopharmacology*, *161*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.052>.
- Kalhotra, P., Chittepu, V. C. S. R., Osorio-Revilla, G., & Gallardo-Velázquez, T. (2019). Discovery of galangin as a potential DPP-4 inhibitor that improves insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake: A combinational therapy for diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051228>.
- Khaldan, A., Bouamrane, S., El-Mernissi, R., Maghat, H., Ajana, M. A., Sbai, A., Bouachrine, M., & Lakhlifi, T. (2021). 3D-QSAR modeling, molecular docking and ADMET properties of benzothiazole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Materials Today: Proceedings*, *45*. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.03.114>.
- Krishna, M. S., Joy, B., & Sundaresan, A. (2015). Effect on oxidative stress, glucose uptake level and lipid droplet content by Apigenin 7, 4'-dimethyl ether isolated from *Piper longum* L. *Journal of Food Science and Technology*, *52*(6). <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1387-6>.
- Kuntorini, E. M., S. Fitriana dan M. D. Astuti. 2013. Struktur Anatomi dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Semirata FMIPA Unila*.
- Kusumawati, N., Haryoto, Indrayudha, P. 2021. Penghambatan Enzim Alpha-Glukosida oleh Daun Mimba (*Azadirachta indica*) dan Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. *11*(1): 56 – 64.
- Mahmood, N.D., Nasir, N. L.M., Tohid, S.F.M., Ching, S.M., The, L.K., Salleh, M.Z., dan Zakaria, Z.A. 2014. *Muntingia Calabura*: A review of its traditional uses, chemical properties, and pharmacological obseravtions. *Pharmaceutical Biology*. *52*(12), 1598-1623.
- Riza Marjoni, M., Afrinaldi, A., & Devi Novita, A. (2017). Kandungan Total Fenol Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Jurnal Kedokteran YARSI*, *23*(3). <https://doi.org/10.33476/jky.v23i3.232>.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2012). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, *7*(2). <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Metoui, R., Bouajila, J., Znati, M., Cazaux, S., Neffati, M., & Akrouit, A. (2017). Bioactive flavones isolated from Tunisian *Artemisia campestris* L. Leaves. *Cellular and Molecular Biology*, *63*(11). <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.11.15>.

- Mo, G. L., He, Y., Zhang, X. Q., Lei, X., & Luo, Q. (2020). Diosmetin exerts cardioprotective effect on myocardial ischaemia injury in neonatal rats by decreasing oxidative stress and myocardial apoptosis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(10). <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13309>.
- Mony, R. S. (2023). Alpha-glucosidase and Alpha-amylase inhibitory activity by poly herbal extract with reference to positive control acarbose. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(2). <https://doi.org/10.22271/phyto.2023.v12.i2a.14620>.
- Nagesh, M.R., Vijayakumar, N., Bhavani, K. 2020. A Review on Diabetes Melitus- An Annhilatory Metabolic Disorder. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 12(2): 232 – 235.
- Nasir, W.N.H.W., Ibrahim, N.N.A., Hao, W.K., Sajak, A.A.B., Seng, N.S.S., Mustapha, W.A.W., Rahman, H.A. 2021. Effects of Different Drying Methods and Solvents on Biological Activities of *Curcuma aeruginosa* Leaves Extract. *Sains Malaysiana*. 50(8): 2207 – 2218.
- Oza, M. J., & Kulkarni, Y. A. (2018). Formononetin treatment in type 2 diabetic rats reduces insulin resistance and hyperglycemia. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00739>.
- Panneerselvam, G., Jothi Narendiran, N., Vasanth, S., Bupesh, G., Prabhu, K., & Krishnamurthy, R. (2020). Phytochemical screening, invitro antidiabetic activity of muntingia calabura leaves extract on alpha-amylase and alpha-glucosidase enzymes. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(1). <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i1.1960>.
- Park, M.-H., Ju, J.-W., Park, M., & Han, J. 2013. Daidzein inhibits carbohydrate digestive enzymes in vitro and alleviates postprandial hyperglycemia in diabetic mice. *European Journal of Pharmacology*. 712(1–3), 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.04.047>.
- Prameswari OM, Widjarnako SB. Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan hispatologi tikus diabetes melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2014;2:16-27.
- Putra, W.E., Shofiyah, I.N., Rahim, A.R., Hidayatullah, A., Rifat, M. 2024. Ameliorative Effect of Jamaican Cherry (*Muntingia calabura* L.) Leaf Extract Toward Glucose Control and Immune Cells Modulation in High Fat Diet Administrated Mice. *Yucunzi Yil University Journal of Agricultural Sciences*. 2024. 34 (1): 1 – 13.
- Putri, A.A.S., dan Hidajati, N., 2015. Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Fenolik Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Nyiri Batu (*Xylocarpus moluccensis*). *UNESA Journal of Chemistry*. (4):1.

- Rahmawati, Aulia Nur., Astirin, Okid Parama., Dan Pangastuti, Artini. 2018. Aktivitas Antioksidan Intraseluler Dari Muntingia calabura Daun-Daun Ekstrak Metanol. Surakarta: Fakultas MIPA, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- 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*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Rampadarath, A., Balogun, F. O., Pillay, C., & Sabiu, S. (2022). Identification of Flavonoid C-Glycosides as Promising Antidiabetics Targeting Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Journal of Diabetes Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6233217>.
- Rezeki, N. F., Bellatasie, R., & Ifora, I. (2023). Phytochemistry and Anti-Inflammatory Properties of Muntingia calabura L. as a Medicinal Plant: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 8(11). <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2023.v08i11.002>
- Reski, P., A, W. E., & T, F. S. (2020). Pengaruh Pemberian Rebusan Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) terhadap Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Klinik Pratama Alifa. *Jurnal Kesehatan Global*, 3(3). <https://doi.org/10.33085/jkg.v3i3.4713>.
- Rim, K. T. (2020). In silico prediction of toxicity and its applications for chemicals at work. In *Toxicology and Environmental Health Sciences* (Vol. 12, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s13530-020-00056-4>.
- Roig-Zamboni, V., Cobucci-Ponzano, B., Iacono, R., Ferrara, M. C., Germany, S., Bourne, Y., Parenti, G., Moracci, M., & Sulzenbacher, G. (2017). Structure of human lysosomal acid  $\alpha$ -glucosidase-A guide for the treatment of Pompe disease. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01263-3>.
- Safitri, A., D.R.T. Sari, F. Fatchiyah, A. Roosdaiana. 2021. Modeling of Aqueous Root Extract Compounds of Ruellia tuberosa L. for Alpha-Glucosidase Inhibition Through in Silico Study. *Makara Journal of Science* 25: 51 – 60.
- Sarian, M. N., Ahmed, Q. U., Mat So'Ad, S. Z., Alhassan, A. M., Murugesu, S., Perumal, V., Syed Mohamad, S. N. A., Khatib, A., & Latip, J. (2017). Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: A structure-activity relationship based study. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8386065>.
- Sayre, C. L., Alrushaid, S., Martinez, S. E., Anderson, H. D., & Davies, N. M. (2015). Pre-clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of selected chiral flavonoids: Pinocembrin and pinostrobin. *Journal of*

*Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 18(4).  
<https://doi.org/10.18433/j3bk5t>.

- Shah, S. W. A., Ghias, M., Shoaib, M., Ali, N., Shah, I., Umar, M. N., Mukarram Shah, S. M., Hassan Shah, S. M., Khan, W., Khan, S., Jan, T., Ahmad, S., Ullah, S., & Ullah, S. (2019). Antidiabetic potential of flavonoids from *Artemisia macrocephalla* Jaquem in streptozotocin-induced diabetic rats: Pharmacological and biochemical approach. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(6).
- Shamsudin, N. F., Ahmed, Q. U., Mahmood, S., Shah, S. A. A., Sarian, M. N., Khattak, M. M. A. K., Khatib, A., Sabere, A. S. M., Yusoff, Y. M., & Latip, J. (2022). Flavonoids as Antidiabetic and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structural Activity Relationship-Based Studies and Meta-Analysis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 20). <https://doi.org/10.3390/ijms232012605>.
- Sheng, M., Ma, L., Li, Z., Peng, X., Cen, S., Feng, M., Tian, Y., Dai, X., Shi, X. 2024. A Hybrid Evaluation of the Intestinal Absorption Performance of Compounds from Molecular Structure. *Chemical Biology & Drug Design*. 104: 1.
- Siddiqua, A., Premakumari, K. B., Sultana, R., Vithya and Savitha. 2010. Antioxidant activity and estimation of total phenolic content of *Muntingia calabura* by colorimetry. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1): 205-208.
- Spigno, G., Tramelli, L., & de Faveri, D. M. (2007). Effects of extraction time, temperature and solvent on concentration and antioxidant activity of grape marc phenolics. *Journal of Food Engineering*, 81(1). <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2006.10.021>.
- Su, B. N., Parka, E. J., Vigo, J. S., Graham, J. G., Cabieses, F., Fong, H. H. S., Pezzuto, J. M., & Kinghorn, A. D. (2003). Activity-guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay. *Phytochemistry*, 63(3). [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00112-2).
- Su, H., Bao, T., Xie, L., Xu, Y., & Chen, W. (2020). Transcriptome profiling reveals the antihyperglycemic mechanism of pelargonidin-3-O-glucoside extracted from wild raspberry. *Journal of Functional Foods*, 64. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103657>.
- Sufian, A.S., Kalavathy, R., Ahmat, N., Zakaria, Z.A., Izwan, M., Yusof, M. 2012. Isolation and Identification of Antibacterial and Cytotoxic Compounds from the Leaves of *Muntingia calabura* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 14(2013) : 198 – 204.

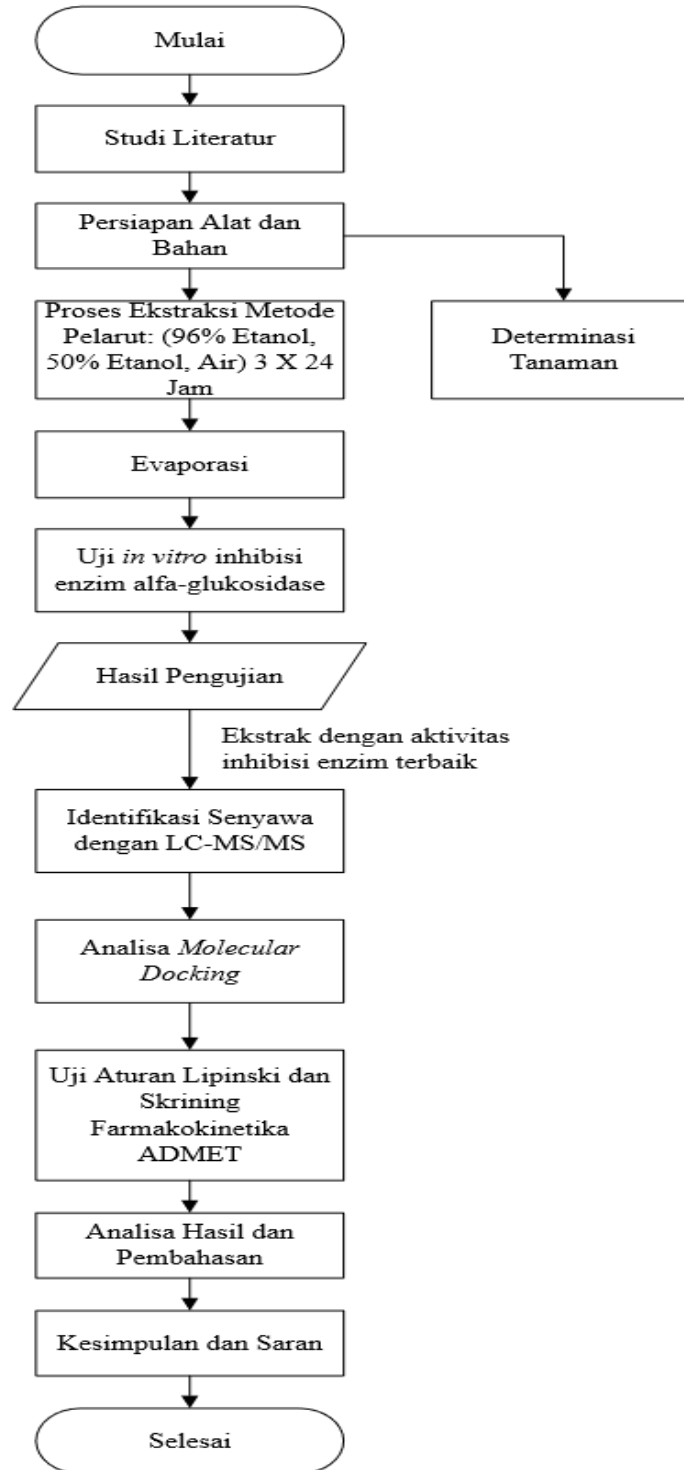
- Sukmawati, Masdiana Tahir, N. S. 2018. The activity test of ethanol extract in Hibiscus leaves (*Hibiscus tiliaceus* L.) as the  $\alpha$ -Glucosidase enzyme inhibitor by Using. *J. Glob. Pharma Technol.* 11: 279–286.
- Sun, Q., Xu, N. Y., Li, Q. R., Yao, S., Li, M., Li, H. R., Zhang, J., & Chen, D. F. (2017). Antiglycemic and anticomplementary potential of an edible plant *Gnaphalium hypoleucum* DC. *Journal of Functional Foods*, 38. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.09.006>.
- Tandra, H., 2017. Panduan lengkap mengenal dan mengatasi diabetes dengan cepat dan mudah. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. Hal. 9-14.
- Triswaningsih, D., Kumalaningsih, S., Wignyanto, & Pratikto. (2017). Estimation of chemical compounds and antioxidant activity of *Muntingia Calabura* extract. *International Journal of ChemTech Research*, 10(3).
- Truffin, D., Häusler, O., Martin, M., Cotier, S., Laparre, J., & Ramnath, M. (2023). Polyols Permeability on Caco-2 Cells and Their Effects on Transport of Low-Permeability Drugs. *Future Pharmacology*, 3(1). <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010016>.
- Upadhye, M., Kuchekar, M., Pujari, R., Kadam, S., Gunjal, P. 2021. *Muntingia calabura*: A Comprehensive Review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. 9(2): 81 – 87.
- Xiao, J., Capanoglu, E., Jassbi, A. R., & Miron, A. (2016). Advance on the Flavonoid C-glycosides and Health Benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1067595>.
- Yadav, A., Sharma, S. (2020). Curcumin and Piperonaline to Curb Diabetes the Natural Way: A Molecular Modelling, Docking and Dynamic Simulation Study. *Journal of Computational Chemistry & Molecular Modelling*, 4(4). DOI: 10.25177/JCCMM.4.4.RA.10659.
- Zakaria, Z. A., Mohamed, A. M., Jamil, N. S. M., Rofiee, M. S., Hussain, M. K., Sulaiman, M. R., Teh, L. K., and Salleh, M. Z. 2011. In vitro Antiproliferative and Antioxidant Activities of the Extracts of *Muntingia calabura* Leaves. *The American Journal of Chinese Medicine* 39(1), 183-200.
- Zhafirah, S., Sjaaf, A.C. 2022. The Analysis of Diabetes Self-Management Implementation on Type 2 Diabetes Melitus Patients: A Protocol For Systematic Review and Meta-Analysis. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. 7(2): 133 – 148.
- Zhang, X., Li, G., Wu, D., Yu, Y., Hu, N., Wang, H., Li, X., Wu, Y. 2019. Emerging Strategies for the Activity Assay and Inhibitor Screening of Alpha-Glucosidase. *Food and Function*.

Zoekeflee, N.K.Z., Ramli, N.S., Azlan, A., Abas, F. 2022. In Vitro Anti-Diabetic Activities and UHPLC-ESI-MS/MS Profile of *Muntingia calabura* Leaves Extract. *Molecules*. 27(287).

Zulfqar, F., Akhtar, M. F., Saleem, A., Akhtar, B., Sharif, A., & Saleem, U. (2020). Chemical characterization, antioxidant evaluation, and antidiabetic potential of *Pinus gerardiana* (Pine nuts) extracts. *Journal of Food Biochemistry*, 44(6). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13199>.

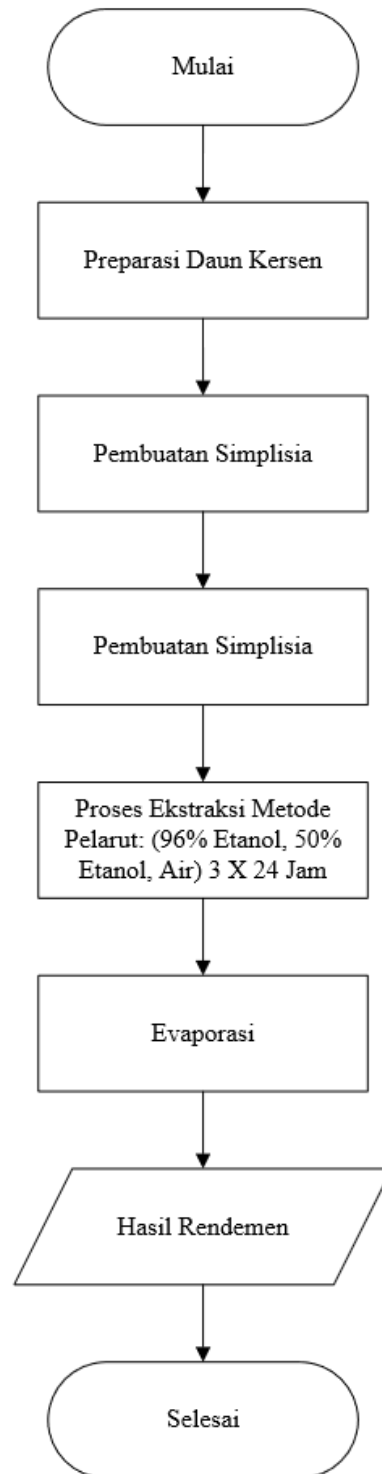
## LAMPIRAN

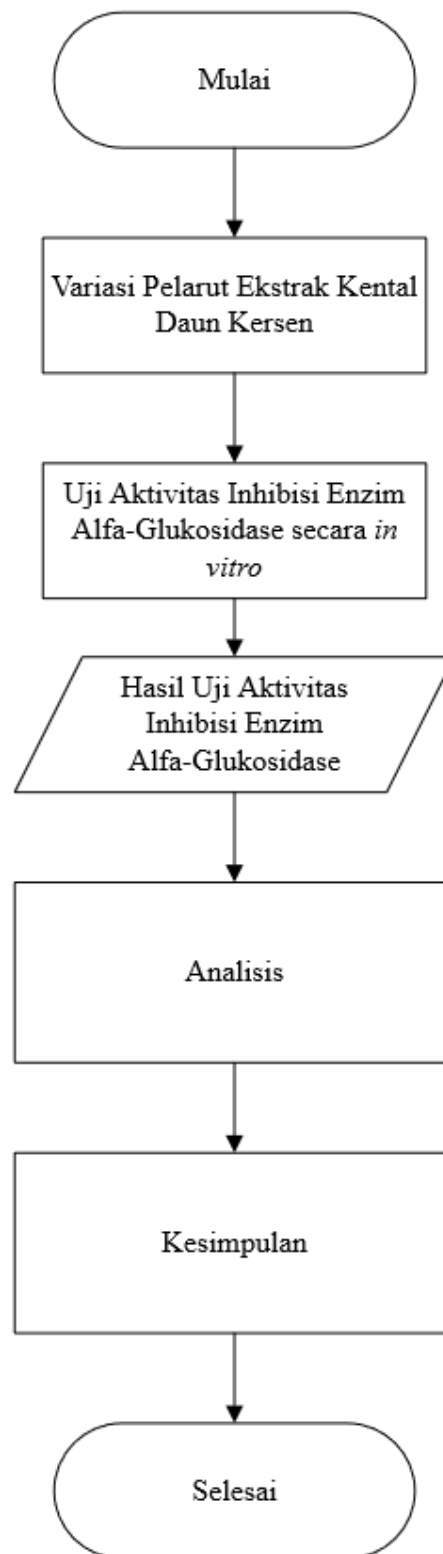
### Lampiran 1. Diagram Alir Umum Penelitian



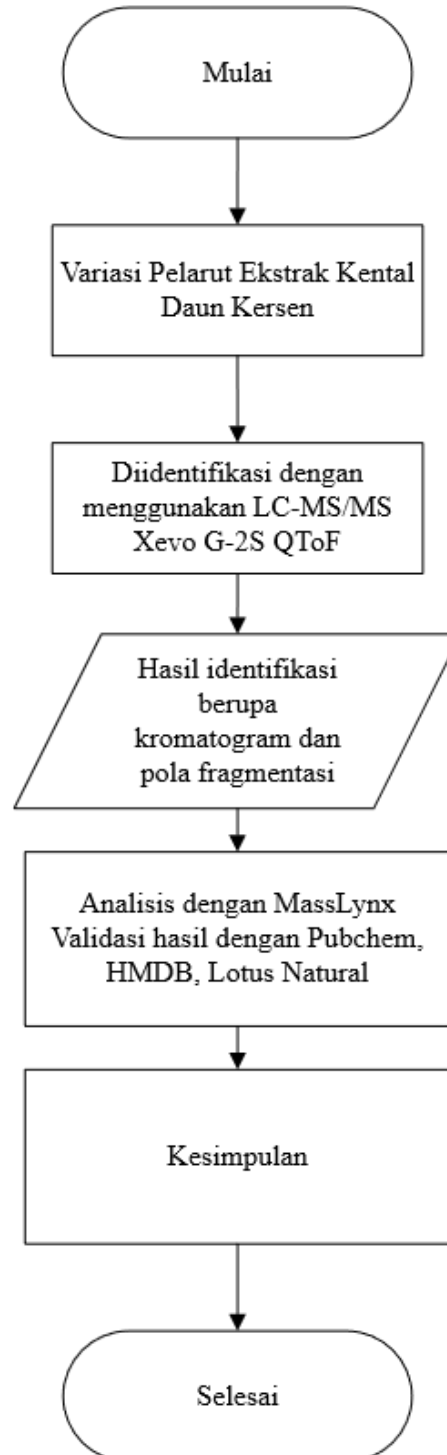


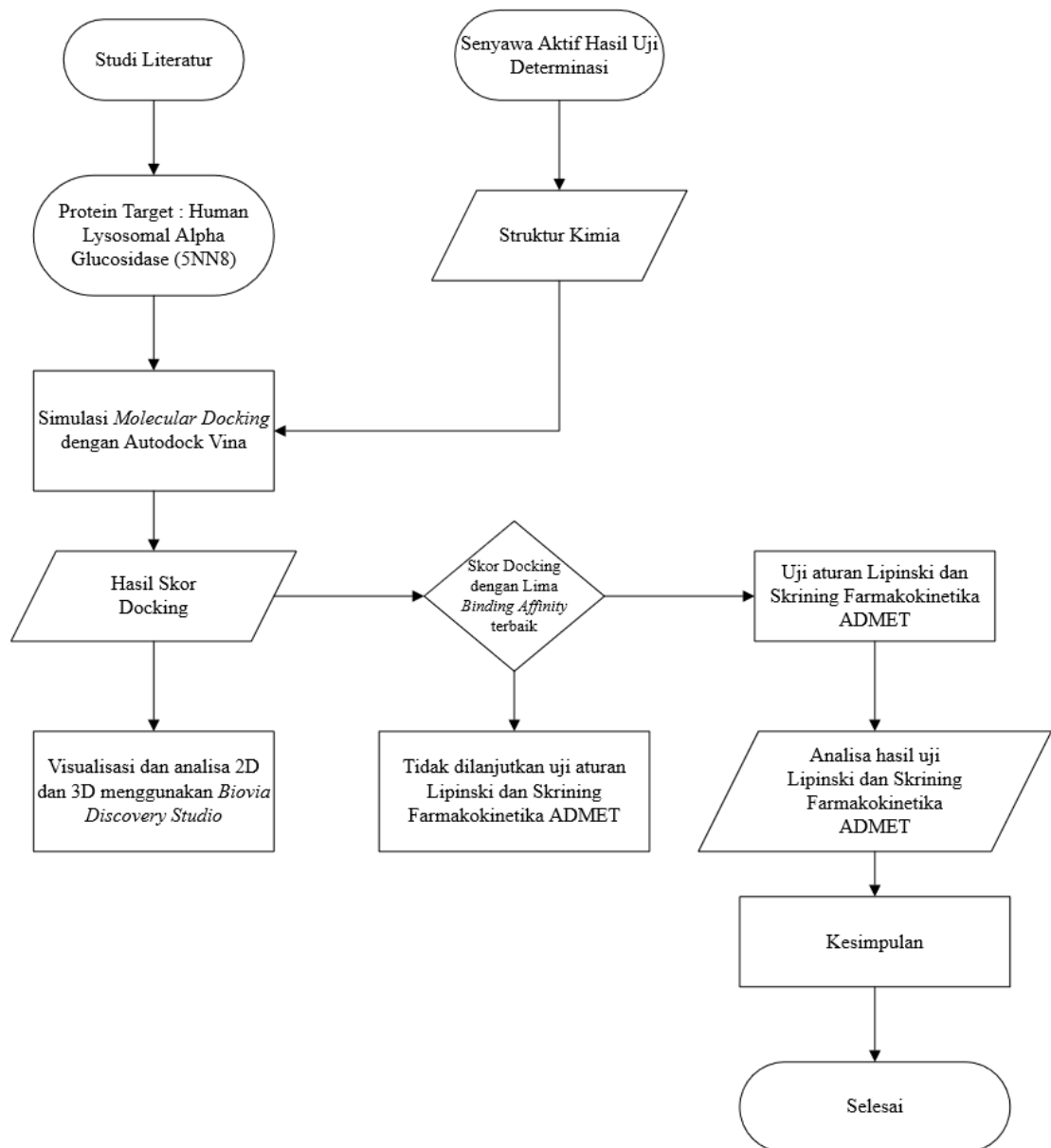
**Lampiran 2. Diagram Alir Preparasi Simplisia dan Pembuatan Ekstrak Daun Kersen**



**Lampiran 3. Diagram Alir Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase**

**Lampiran 4. Diagram Alir Uji Determinasi Senyawa Fitokimia dengan LC-MS**



**Lampiran 5. Diagram Alir Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase secar *In Silico***

## Lampiran 6. Hasil Uji Determinasi Tanaman



**KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA  
INSTITUT AGAMA ISLAM NEGERI (IAIN)  
SYEKH NURJATI CIREBON  
UNIT LABORATORIUM MIPA**

Alamat : Jl. Perjuangan By Pass Sunyaragi Telepon (0231) 481264 Cirebon 45132  
Website: [www.syekhnurjati.ac.id](http://www.syekhnurjati.ac.id) Email : [info@iaincirebon.ac.id](mailto:info@iaincirebon.ac.id)

### SURAT KETERANGAN

Nomor: 004/In.08/LB.1.1/PP.009/8/2023

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan bahwa telah dilakukan determinasi / identifikasi sampel Kersen (*Muntingia calabura L.*) di Unit Laboratorium MIPA, IAIN Syekh Nurjati Cirebon untuk keperluan penelitian mahasiswa sbb :

Nama : Nurul Fajar Santosa  
NIM : 062121708  
Jurusan / Prodi : Kimia  
Perguruan Tinggi : Universitas Pakuan Bogor  
Judul Skripsi : Karakterisasi Senyawa Kimia, Uji in Vitro, dan In Silivo Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Hasil determinasi / identifikasi terlampir.

Demikian Surat Keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Cirebon, 10 Agustus 2023  
Kepala Unit Laboratorium MIPA

Dr. Hj. Ria Yulia Gloria, M.Pd.  
NIP. 19690828 200901 2 001



**KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA**  
**INSTITUT AGAMA ISLAM NEGERI (IAIN)**  
**SYEKH NURJATI CIREBON**  
**UNIT LABORATORIUM MIPA**

Alamat : Jl. Perjuangan By Pass Sunyaragi Telepon (0231) 481264 Cirebon 45132  
 Website: [www.syekhnurjati.ac.id](http://www.syekhnurjati.ac.id) Email : [info@iaincirebon.ac.id](mailto:info@iaincirebon.ac.id)

**HASIL DETERMINASI / IDENTIFIKASI KERSEN**

**KLASIFIKASI**

Kingdom : Plantae  
 Divisi : Spermatophyta  
 Class : Dicotyledoneal  
 Ordo : Malvales  
 Famili : *Elaeocarpaceae*  
 Genus : *Muntingia*  
 Spesies : *Muntingia calabura L.*  
 Nama Daerah : Kersen, Kersem

**DETERMINASI**

1. b. Tumbuh-tumbuhan dengan bunga sejati sedikitnya dengan benang sari dan (atau) putik. Tumbuh-tumbuhan berbunga.....	2
2. b. Tiada alat pembelit. Tumbuh-tumbuhan dapat juga memanjat atau membelit (dengan batang, poros daun atau tangkai daun).....	3
3. a. Daun tidak berbentuk jarum ataupun tidak terdapat dalam berkas tersebut di atas .....	4
4. b. Tumbuh-tumbuhan tidak menyerupai bangsa rumput. Daun dan (atau) bunga berlainan dengan yang diterangkan diatas.....	6
6. b. Dengan daun yang jelas.....	7
7. b. Bukan tumbuh-tumbuhan bangsa palem atau yang menyerupainya.....	9
9. b. Tumbuh-tumbuhan tidak memanjat dan tidak membelit. ....	10
10. b. Daun tidak tersusun demikian rapat menjadi rozet.....	11
11. b. Tidak demikian. Ibu tulang daun dapat dibedakan jelas dari jaring urat daun dan dari anak cabang tulang daun yang kesamping dan yang serong keatas.....	12
12. b. Tidak semua daun duduk dalam karangan atau tidak ada daun sama sekali.....	13
13. b. Tumbuh-tumbuhan berbentuk lain.....	14
14. a. Daun tersebar, kadang-kadang sebagian berhadapan <sup>1)</sup> .....	15
15. a. Daun tunggal, tetapi tidak berbagi menyirip rangkap sampai bercangap menyirip rangkap (golongan 8).....	109
109. b. Tanaman daratan (atau tumbuh) di antara tanaman bakau.....	119
119. b. Tanaman lain.....	120
120. b. Tanaman tanpa getah .....	128
128. b. Daun lain. Bukan rumput-rumputan yang merayap, dan mudah berakar .....	129
129. b. Tidak ada upih daun yang jelas; paling-paling pangkal daun sedikit atau banyak mengelilingi batang.....	135
135. b. Daun tidak berbentuk kupu-kupu berlekuk dua.....	136
136. b. Susunan tulang daun menjari atau menyirip .....	139



**KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA**  
**INSTITUT AGAMA ISLAM NEGERI (IAIN)**  
**SYEKH NURJATI CIREBON**  
**UNIT LABORATORIUM MIPA**

Alamat : Jl. Perjuangan By Pass Sunyaragi Telepon (0231) 481264 Cirebon 45132  
 Website: [www.syekhnurjati.ac.id](http://www.syekhnurjati.ac.id) Email : [info@iaincirebon.ac.id](mailto:info@iaincirebon.ac.id)

139. b. Tidak ada bekas berbentuk cincin yang melingkar pada cabang.....	140
140. b. Kelopak tanpa kelenjar demikian .....	143
143. b. Sisik demikian tidak ada .....	146
146. b. Tanaman tidak berduri atau tidak berduri tempel (buah di abaikan) .....	154
154. b. Bunga tidak dalam bongkol dengan daun pembalut sedemikian .....	155
155. b. Bunga tidak tertanam pada tangkai daun	156
156. b. Bakal buah memumpang .....	162
162. b. Ujung tangkai daun tanpa kelenjar .....	163
163. b. Rumpun-rumputa, atau setidak-tidaknya bukan bunga yang berbilangan 3 .....	167
167. b. Bunga tidak demikian .....	169
169. b. Bunga tak bertaji .....	171
171. b. Tangkai sari lepas, kepala sari kadang-kadang berlekatan .....	177
177. b. Bunga berkelamin dua .....	179
179. a. Benang sari banyak sekali .....	180
180. b. Tanaman berkayu .....	182
182. b. Daun mahkota lain .....	183
183. b. Bakal buah satu .....	184
184. b. Terdapat daun pemumpu atau bekasnya (kadang-kadang segera rontok) .....	185
185. b. Tidak demikian .....	186
186. b. Daun mahkota bertepi rata. Buah buni .....	74. <i>Tiliaceae</i>

**Fam. 74. Tiliaceae**

Tanaman berkayu, jarang herba, dengan kebanyakan daun tunggal, tersebar dengan daun pemumpu. Bunga beraturan, kerap kali berkelamin 2. Daun kelopak 4-5, secara katup, lepas atau melekat. Daun mahkota 4-5, tidak bersatu, kadang-kadang tidak ada. Benang sari banyak, kadang-kadang 10, kerap kali dalam berkas. Bakal buah memumpang, beruang 2 sampai banyak, dengan bakal biji 1 sampai banyak per ruang. Tangkai putik 1, kadang-kadang pendukung benang sari lagi pula pendukung putik (androgynophorum). Buah beruang banyak. Sel lender di dalam teras maupun kulit.

1. b. Pohon. Buah buni bentuk bola oval, berbiji banyak, gundul, beruang 5-6 ..... 1. *Muntingia*

**1. *Muntingia***

Pohon kecil, tinggi 2-10 m. ranting diselubungi rapat oleh rambut biasa yang halus dan oleh rambut kelenjar. Daun berseling; helaian daun sangat tidak sama sisi, bulat telur bentuk lanset, dengan ujung runcing, bergerigi, terutama di bawah berambut rapat, 4,5-14 kali 1,5-4 cm; tangkai pendek, berambut seperti wol rapat. Dari tiap pasang daun pelindung 1 rudimenter dan 1 bentuk benang – bentuk paku, Panjang 0,5 cm. bunga 1-3 menjadi satu di ketiak daun, berbilangan 5, berkelamin 2. Kelopak berbagi



**KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA  
INSTITUT AGAMA ISLAM NEGERI (IAIN)  
SYEKH NURJATI CIREBON  
UNIT LABORATORIUM MIPA**

Alamat : Jl. Perjuangan By Pass Sunyaragi Telepon (0231) 481264Cirebon 45132  
Website: [www.syekhnurjati.ac.id](http://www.syekhnurjati.ac.id) Email : [info@iaincirebon.ac.id](mailto:info@iaincirebon.ac.id)

dalam, tajuk meruncing menjadi bentuk benang, berambut halus. Daun mahkota tepi rata, bulat telur terbalik, gundul, putih, Panjang 8-11 mm. Tonjolan dasar bunga bentuk cawan. Benang sari banyak, terutama pada tonjolan dasar bunga. Bakal buah bertangkai pendek, gundul, beruang 5-6. Kepala putik hamper duduk, berlekuk 5-6. Buah buni dimahkotai oleh tangkai putik yang tetap, akhirnya merah, Panjang 1 cm. dari Amerika tropis. Banyak ditanam di kebun sebagai pohon peneduh. Japanese kers, N. Tanaman Kersen, Ceri kampong, Talok (ind).

**Daftar Pustaka:**

Van Steenis. 2003. *Flora Untuk Sekolah di Indonesia*. Terjemahan Moeso Surjowinoto. Cetakan ke 9. PT Pradnya Paramita : Jakarta.

Cirebon, 10 Agustus 2023  
Kepala Unit Laboratorium MIPA

**Dr. Hj. Ria Yulia Gloria, M.Pd.**  
NIP. 19690828 200901 2 001



### Lampiran 7. Data Perhitungan Kadar Air

KADAR AIR				% kadar Air
Bobot Cawan Kosong	Bobot Sampel	Bobot Cawan + Spl	Bobot Setelah Oven	
28,1935	1,0281	29,2216	29,1820	3,851765392
28,1935	1,0281	29,2216	29,1833	3,725318549
28,1935	1,0281	29,2216	29,1836	3,696138508
STDEV				0,082724448
AVERAGE				3,757740816
				3.76 ± 0.08

Contoh Perhitungan:

$$\%Kadar\ air = \frac{W1 - W2}{W1 - W0} \times 100\%$$

Keterangan:

W0: Bobot cawan kosong

W1: Bobot cawan dengan sampel sebelum pengeringan

W2: Bobot cawan dengan sampel setelah pengeringan

$$\%Kadar\ air\ (F1) = \frac{29,2216 - 29,1820}{29,2216 - 28,1935} \times 100\%$$

$$= 3,85 \%$$

### Lampiran 8 Data Perhitungan Rendemen Ekstrak

Ekstrak					
Sampel	Daun (g)	Ekstrak Kental (g)	Rendemen (%)	Rerata	Stdev
Ekstrak Air	50,0952	10,0265	20,015	19,91	0,26
Ekstrak Air	51,0098	10,2563	20,107		
Ekstrak Air	49,7682	9,7624	19,616		
Ekstrak 50% etanol a	50,7864	9,9621	19,616	19,63	0,15
Ekstrak 50% etanol b	50,5402	10,0058	19,798		
Ekstrak 50% etanol c	49,6571	9,678	19,490		
Ekstrak 96% etanol a	50,5409	10,0213	19,828	19,65	0,17
Ekstrak 96% etanol b	50,6729	9,8761	19,490		
Ekstrak 96% etanol c	49,7901	9,7821	19,647		

#### Contoh Perhitungan:

- Ekstrak air

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Ekstrak Kental (g)}}{\text{Daun kersen (g)}}$$

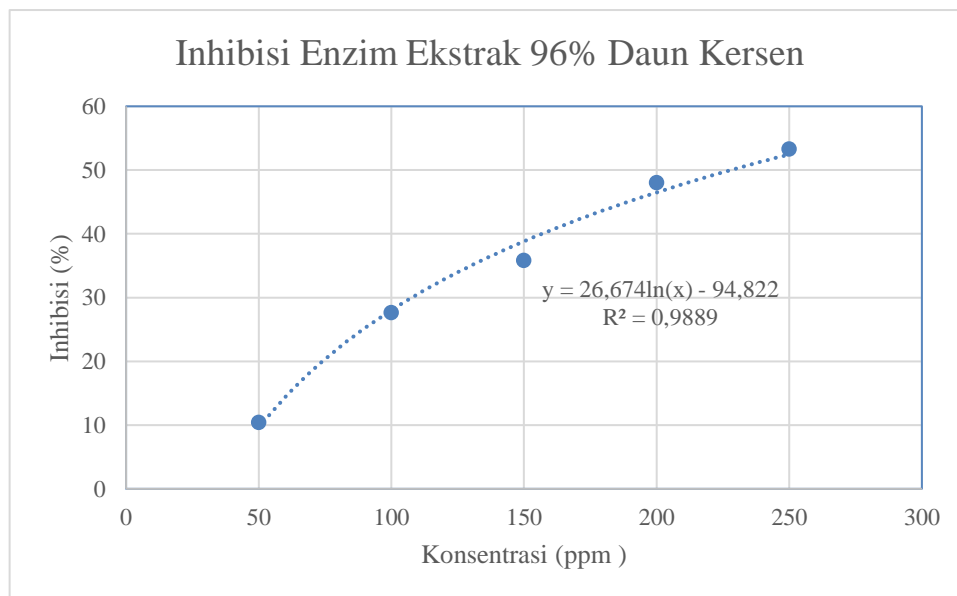
$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{10,0265 \text{ g}}{50,0925 \text{ g}} \times 100 \%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 20,015 \%$$

## Lampiran 9. Hasil Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Kersen

- Ekstrak 96% Etanol Daun Kersen

Ekstrak 96% Etanol	Ulangan	Konsentrasi					
		Blanko	50	100	150	200	250
	Kontrol (-)	0,056	0,064	0,091	0,114	0,153	0,192
Absorbansi	1	0,994	0,906	0,770	0,714	0,638	0,634
	2	0,994	0,903	0,766	0,713	0,643	0,624
	3	0,994	0,903	0,772	0,72	0,64	0,632
Absorbansi Terkoreksi	1	0,938	0,842	0,679	0,6	0,485	0,442
	2	0,938	0,839	0,675	0,599	0,49	0,432
	3	0,938	0,839	0,681	0,606	0,487	0,44
% Inhibisi	1		10,23	27,61	36,03	48,29	52,88
	2		10,55	28,04	36,14	47,76	53,95
	3		10,55	27,40	35,39	48,08	53,09
Persamaan regresi	$Y = 26,674 \ln(x) - 94,822$			$R^2 = 0,9889$		$IC_{50} =$	



### Contoh Perhitungan Absorbansi Terkoreksi:

- Absorbansi Terkoreksi = Absorbansi – Kontrol
- Konsentrasi 50 ppm Ulangan 1

$$\text{Absorbansi Terkoreksi} = 0,906 - 0,064 = 0,842$$

### Contoh Perhitungan Persen Inhibisi

$$\%inhibisi = \frac{B - S}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

B = Selisih absorbansi blanko dengan absorbansi kontrol blanko

S = Selisih absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol sampel

- Konsentrasi 50 ppm ulangan 1

$$\bullet \quad \%inhibisi = \frac{0,938-0,842}{0,938} \times 100\%$$

$$\bullet \quad = 10,23$$

### Perhitungan IC<sub>50</sub>

$$y = a + bx$$

$$y = 26,674 \ln(x) - 94,822$$

$$a = -94,822$$

$$b = 26,674$$

y = 50 (konsentrasi yang dibutuhkan untuk menginhibisi enzim sebanyak 50%)

$$\ln(x) = \frac{y-a}{b}$$

$$\ln(x) = \frac{50 - (-94,822)}{26,674}$$

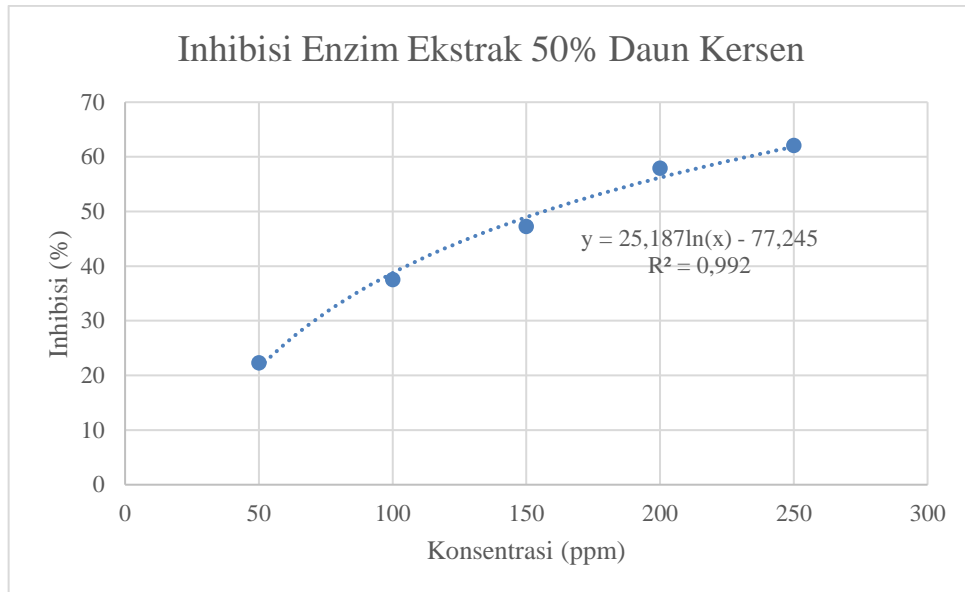
$$\ln(x) = 5,431$$

$$x = e^{5,431}$$

$$x = 228,5103$$

- **Ekstrak 50% Etanol Daun Kersen**

Ekstrak 96% Etanol	Ulangan	Konsentrasi					
		Blanko	50	100	150	200	250
	Kontrol (-)	0,056	0,083	0,105	0,122	0,164	0,198
Absorbansi	1	0,994	0,814	0,692	0,616	0,558	0,554
	2	0,994	0,810	0,688	0,612	0,559	0,553
	3	0,994	0,812	0,693	0,622	0,56	0,555
Absorbansi Terkoreksi	1	0,938	0,731	0,587	0,494	0,394	0,356
	2	0,938	0,727	0,583	0,49	0,395	0,355
	3	0,938	0,729	0,588	0,5	0,396	0,357
% Inhibisi	1		22,068	37,42	47,33	57,99	62,05
	2		22,49	37,85	47,76	57,89	62,15
	3		22,28	37,31	46,69	57,78	61,94
Persamaan regresi	Y = 25,187ln(x) - 77,245			R <sup>2</sup> = 0,992		IC <sub>50</sub> = 156,3365	



#### Contoh Perhitungan Absorbansi Terkoreksi:

- Absorbansi Terkoreksi = Absorbansi – Kontrol
- Konsentrasi 50 ppm Ulangan 1

$$\text{Absorbansi Terkoreksi} = 0,814 - 0,083 = 0,731$$

#### Contoh Perhitungan Persen Inhibisi

$$\%inhibisi = \frac{B - S}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

B = Selisih absorbansi blanko dengan absorbansi kontrol blanko

S = Selisih absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol sampel

- Konsentrasi 50 ppm ulangan 1
  - $\%inhibisi = \frac{0,938 - 0,731}{0,938} \times 100\%$
  - = 22,07%

#### Perhitungan IC<sub>50</sub>

$$y = a + bx$$

$$= 25,187\ln(x) - 77,245$$

$$a = -77,245$$

$$b = 25,187$$

y = 50 (konsentrasi yang dibutuhkan untuk menginhibisi enzim sebanyak 50%)

$$\ln(x) = \frac{y-a}{b}$$

$$\ln(x) = \frac{50 - (-77,245)}{25,187}$$

$$\ln(x) = 5,05201$$

$$x = e^{5,05201}$$

$$x = 156,3365$$

- Ekstrak Air Daun Kersen

Esktrak Air Daun Kersen	Ulangan	Konsentrasi					
		Blanko	50	100	150	200	250
	Kontrol (-)	0,056	0,07	0,074	0,077	0,13	0,153
Absorbansi	1	0,994	0,988	0,952	0,952	0,952	0,871
	2	0,994	0,993	0,953	0,953	0,953	0,873
	3	0,994	0,995	0,946	0,946	0,946	0,868
Absorbansi Terkoreksi	1	0,938	0,918	0,875	0,903	0,875	0,718
	2	0,938	0,923	0,876	0,9	0,876	0,72
	3	0,938	0,925	0,869	0,901	0,869	0,715
% Inhibisi	1		2,13	6,72	3,73	6,72	23,45
	2		1,60	6,69	4,05	6,61	23,24
	3		1,39	7,36	3,94	7,36	23,77
Persamaan regresi							

#### Contoh Perhitungan Absorbansi Terkoreksi:

- Absorbansi Terkoreksi = Absorbansi – Kontrol
- Konsentrasi 50 ppm Ulangan 1

$$\text{Absorbansi Terkoreksi} = 0,988 - 0,07 = 0,918$$

#### Contoh Perhitungan Persen Inhibisi

$$\%inhibisi = \frac{B - S}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

B = Selisih absorbansi blanko dengan absorbansi kontrol blanko

S = Selisih absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol sampel

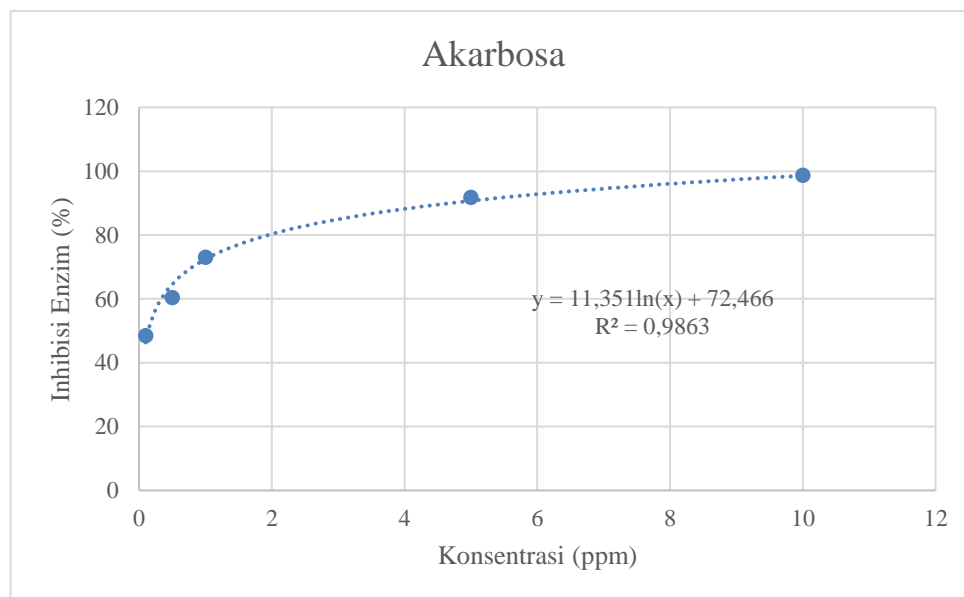
- Konsentrasi 50 ppm ulangan 1

$$\bullet \quad \%inhibisi = \frac{0,938 - 0,918}{0,938} \times 100\%$$

$$\bullet \quad = 2,13\%$$

- Akarbosa

Akarbosa	Ulangan	Konsentrasi					
		Blanko	0,1	0,5	1	5	10
	Kontrol (-)	0,065	0,068	0,068	0,068	0,067	0,067
Absorbansi	1	0,785	0,438	0,352	0,265	0,122	0,076
	2	0,785	0,44	0,355	0,265	0,13	0,078
	3	0,785	0,437	0,352	0,255	0,125	0,073
Absorbansi Terkoreksi	1	0,72	0,37	0,284	0,197	0,055	0,009
	2	0,72	0,372	0,287	0,197	0,063	0,011
	3	0,72	0,369	0,284	0,187	0,058	0,006
% Inhibisi	1		48,61	60,56	72,64	92,36	98,75
	2		48,33	60,14	72,64	91,25	98,47
	3		48,75	60,56	74,03	91,94	99,17
Persamaan regresi	$y = 11,351\ln(x) + 72,466$			$R^2 = 0,9863$		$IC_{50} = 0,1381$	



**Contoh Perhitungan Absorbansi Terkoreksi:**

- Absorbansi Terkoreksi = Absorbansi – Kontrol
- Konsentrasi 0,1 ppm Ulangan 1

$$\text{Absorbansi Terkoreksi} = 0,438 - 0,068 = 0,37$$

**Contoh Perhitungan Persen Inhibisi**

$$\%inhibisi = \frac{B - S}{B} \times 100\%$$

Keterangan:

B = Selisih absorbansi blanko dengan absorbansi kontrol blanko

S = Selisih absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol sampel

- Konsentrasi 0,1 ppm ulangan 1

- $\%inhibisi = \frac{0,72-0,37}{0,72} \times 100\%$

- = 48,61%

### Perhitungan IC<sub>50</sub>

$$y = a + bx$$

$$y = 11,351 \ln(x) + 72,466$$

$$a = 72,466$$

$$b = 11,351$$

y = 50 (konsentrasi yang dibutuhkan untuk menginhibisi enzim sebanyak 50%)

$$\ln(x) = \frac{y-a}{b}$$

$$\ln(x) = \frac{50-72,466}{11,352}$$

$$\ln(x) = -1,979$$

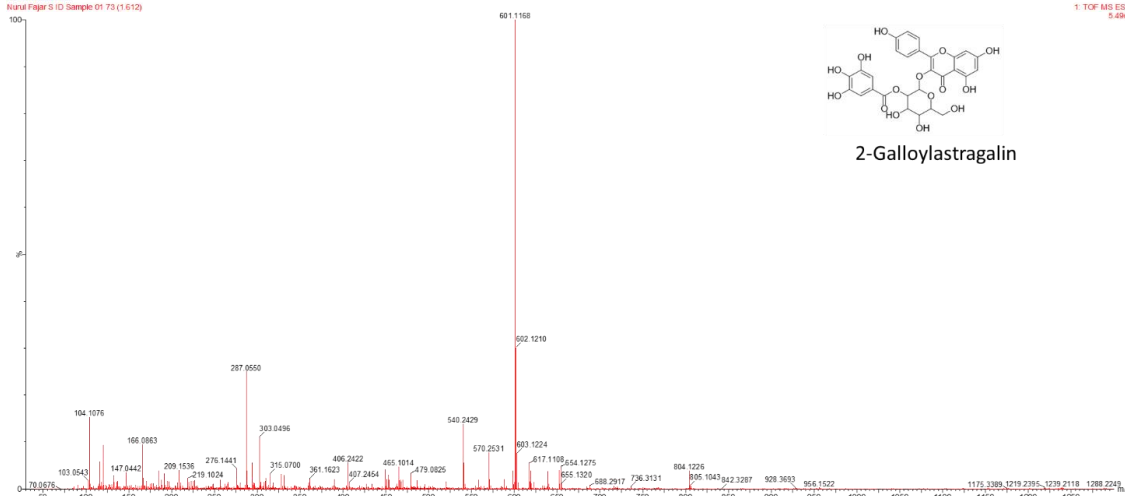
$$x = e^{-1,979}$$

$$x = 0,1382$$

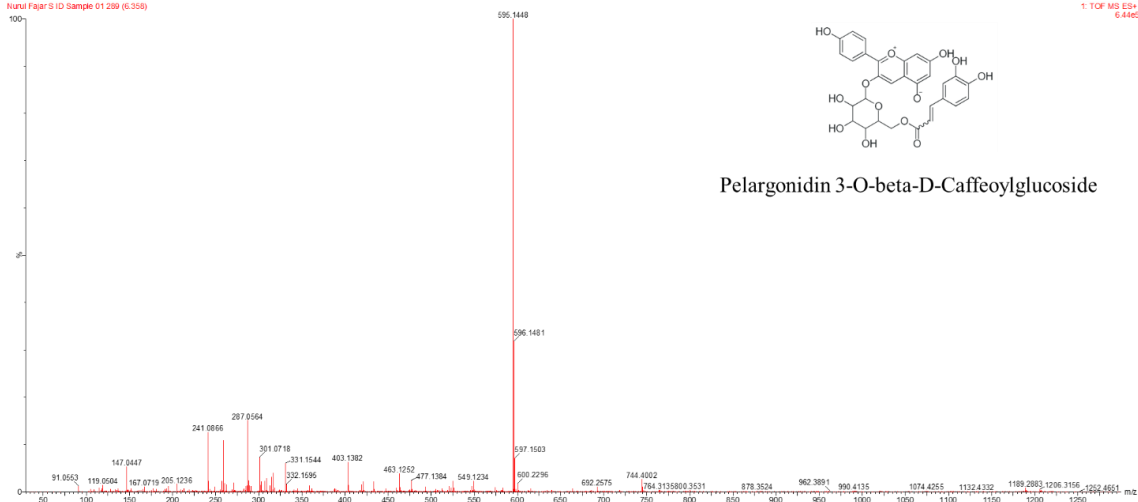


## Lampiran 10. Spektrum Massa Senyawa Hasil LC-MS

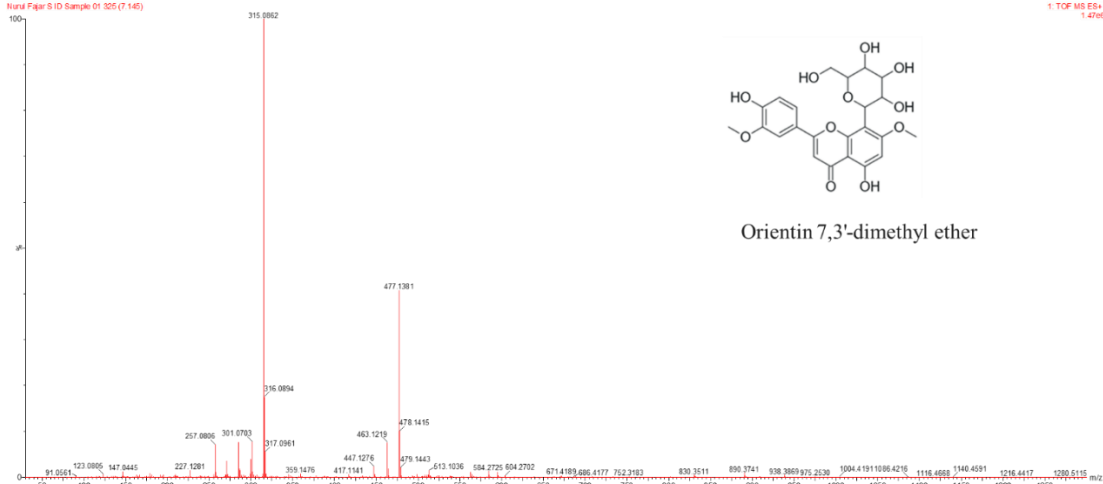
FMIPA UNPAK  
Nurdia Fajar S ID Sample 01 731 (1.612)

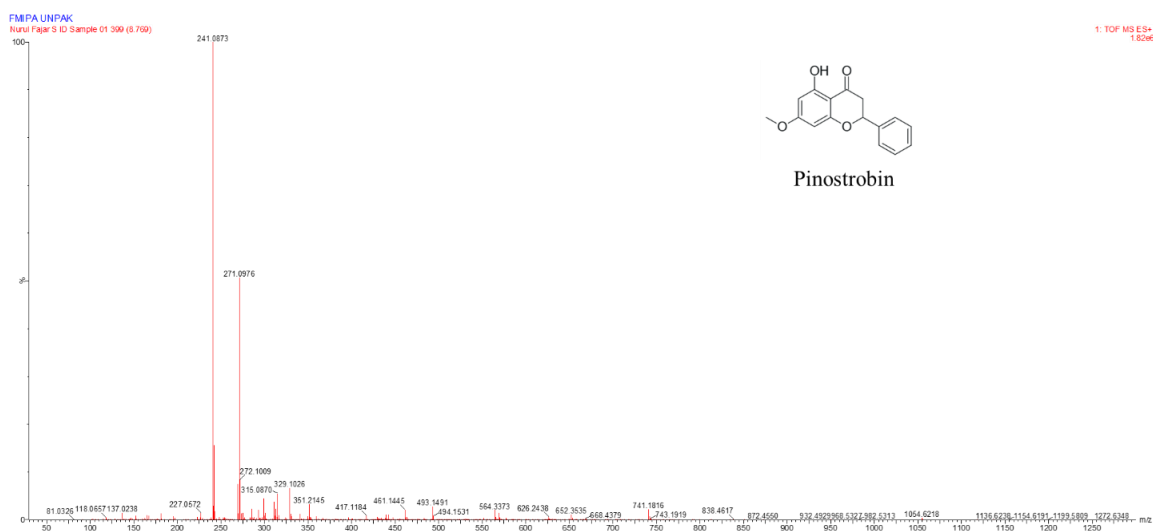
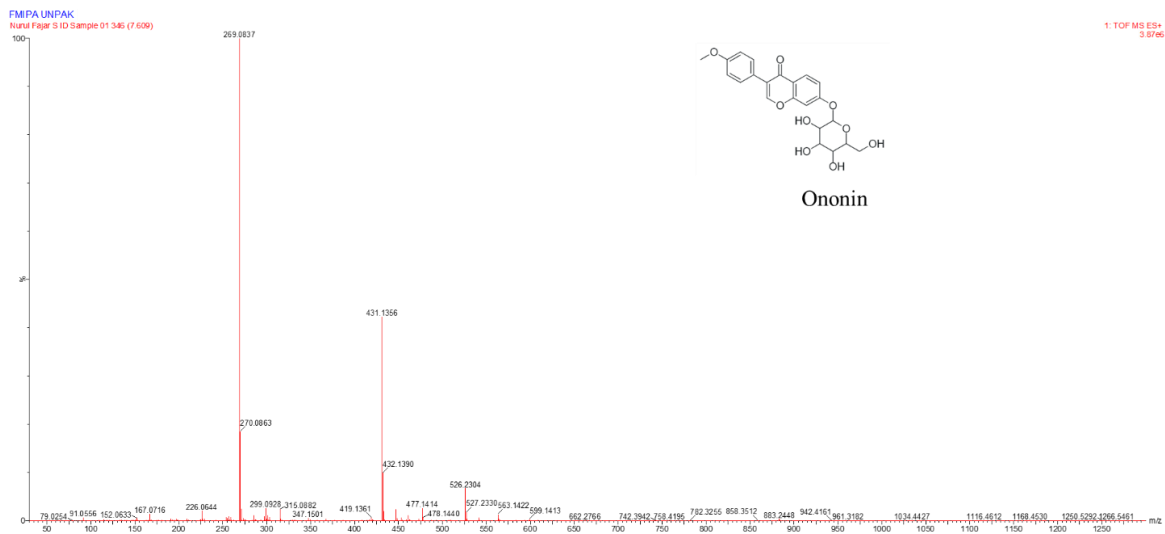


FMIPA UNPAK  
Nurdia Fajar S ID Sample 01 299 (6.358)

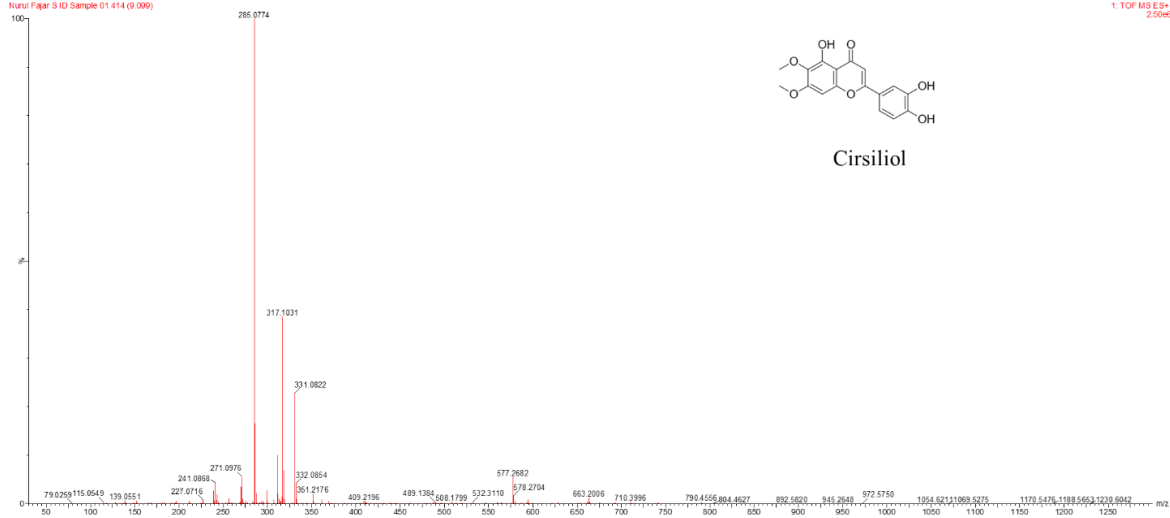


FMIPA UNPAK  
Nurdia Fajar S ID Sampki 01 325 (7.145)

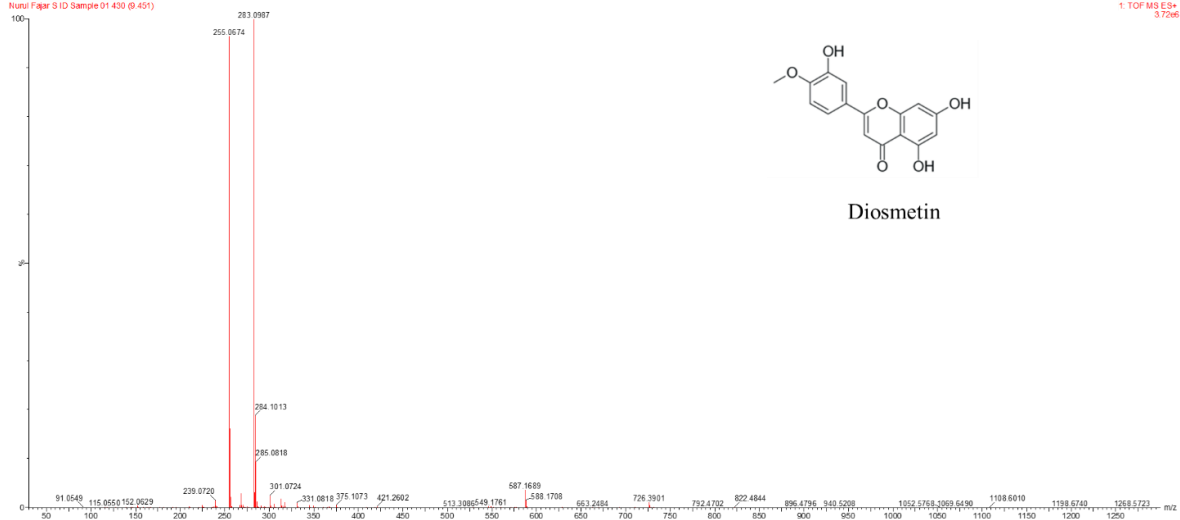




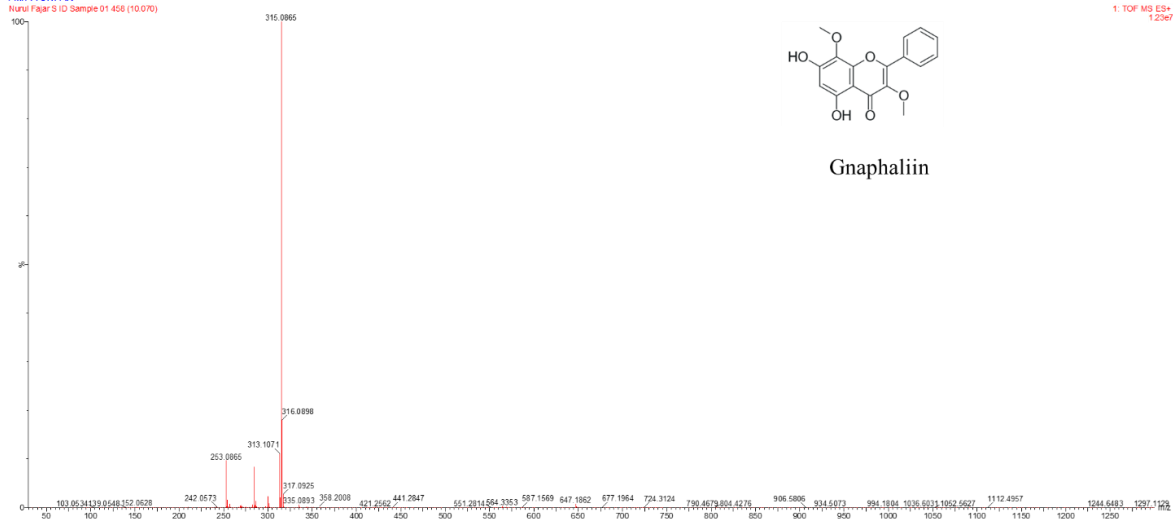
FMIPA UNPAK  
Nurul Fajar S ID Sample 01 414 (9.009)

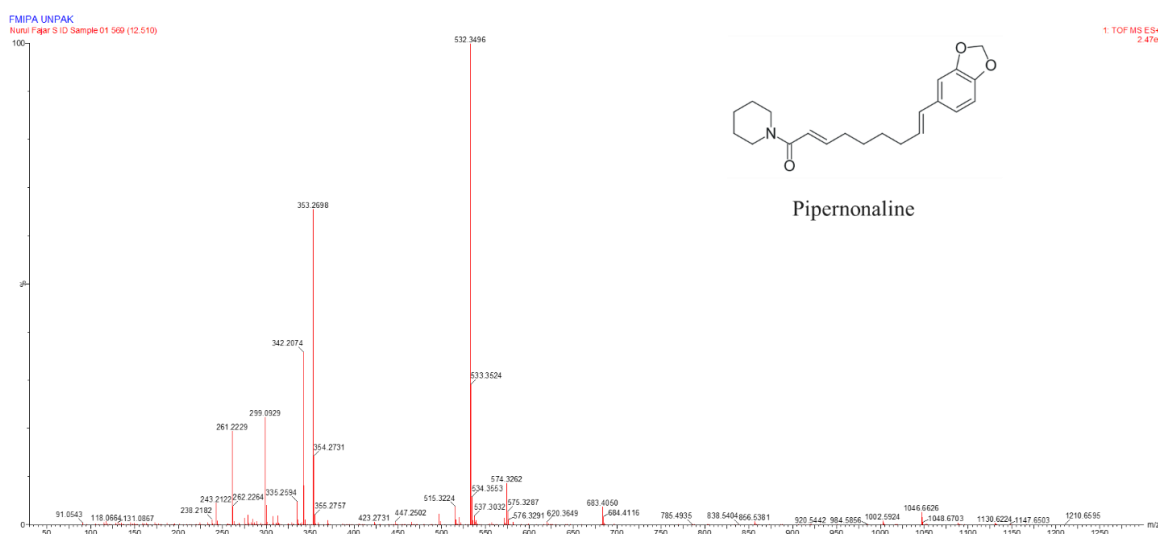
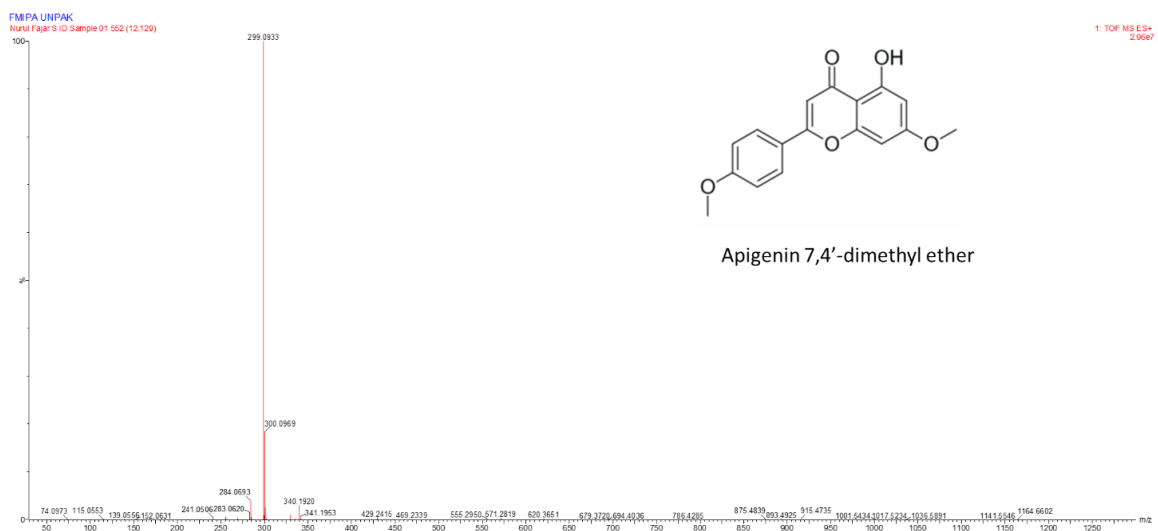
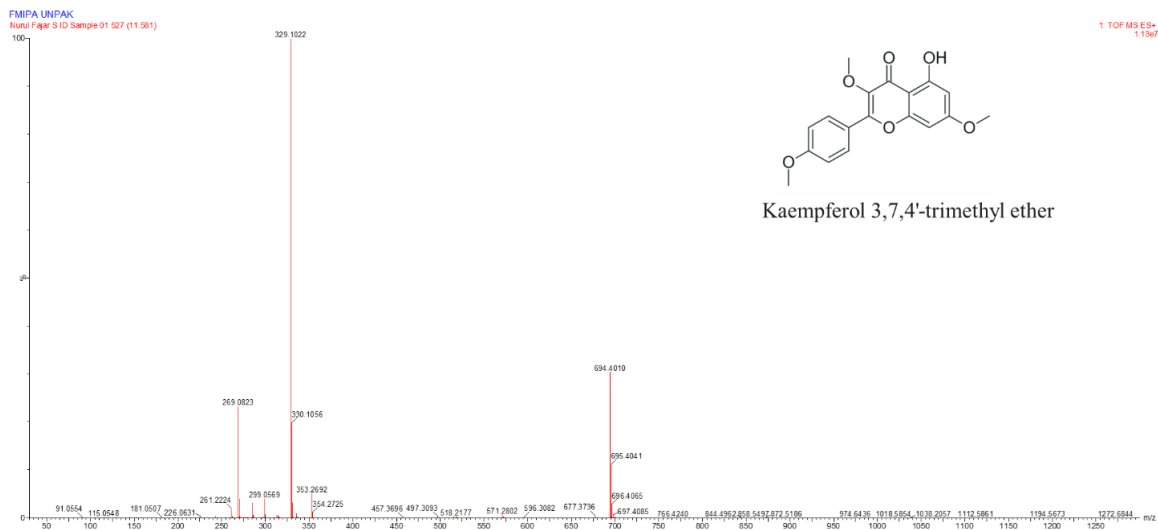


FMIPA UNPAK  
Nurul Fajar S ID Sample 01 430 (9.451)



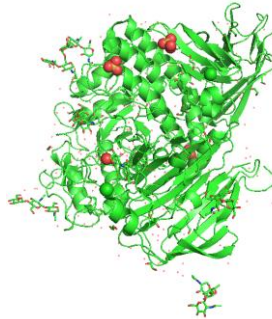
FMIPA UNPAK  
Nurul Fajar S ID Sample 01 458 (10.070)



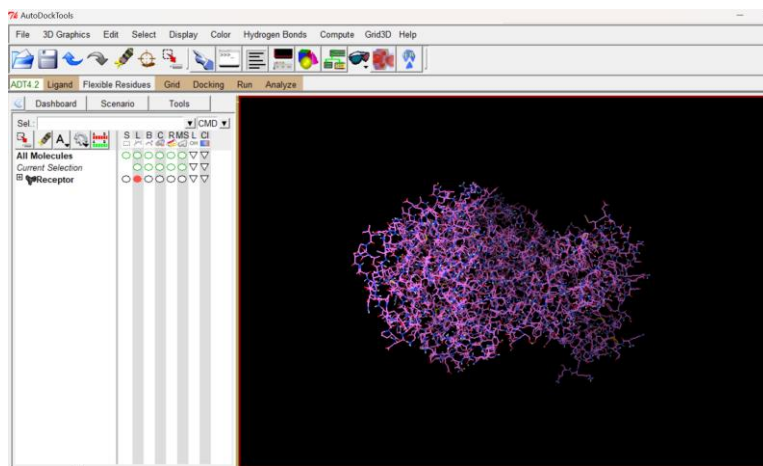


## Lampiran 11. Preparasi Reseptor Enzim Alfa-Glukosidase

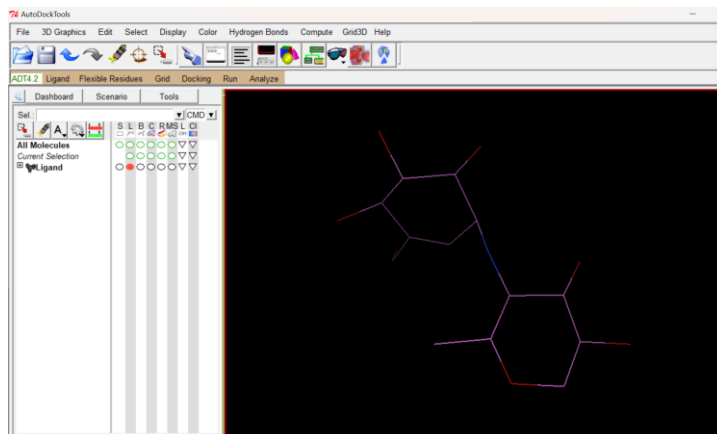
- Struktur 3D Reseptor 5NN8



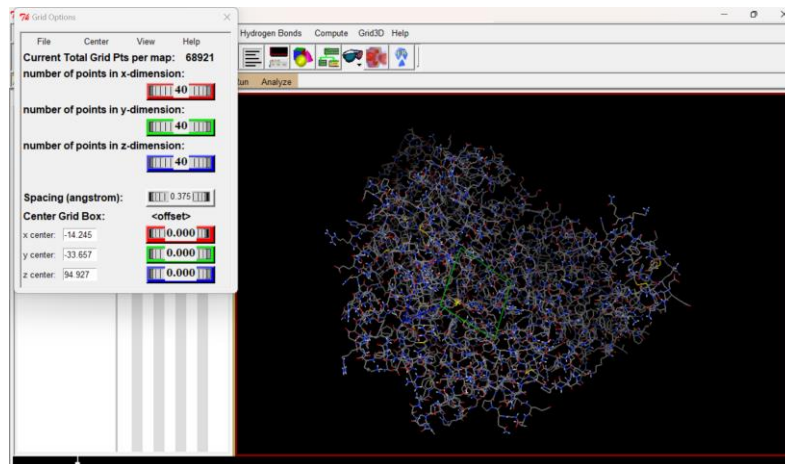
- Preparasi Reseptor dengan Autodock Tools, Pemisahan Reseptor dengan Ligand Native, Menghilangkan Air, dan Rantai dan Senyawa Lain yang Tidak Dibutuhkan



- Preparasi Ligand Native



- **Pengaturan Grid Box**



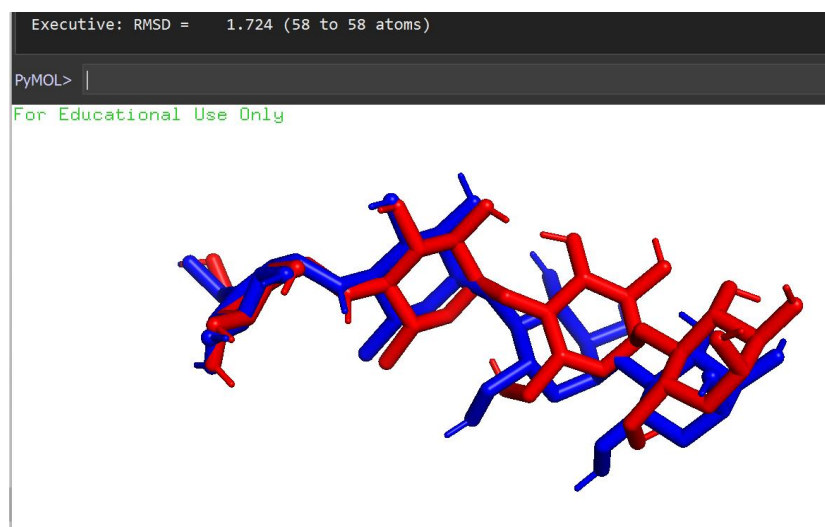
- **Hasil Redocking**

```
Output will be ligand 5nn8_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -877861064
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

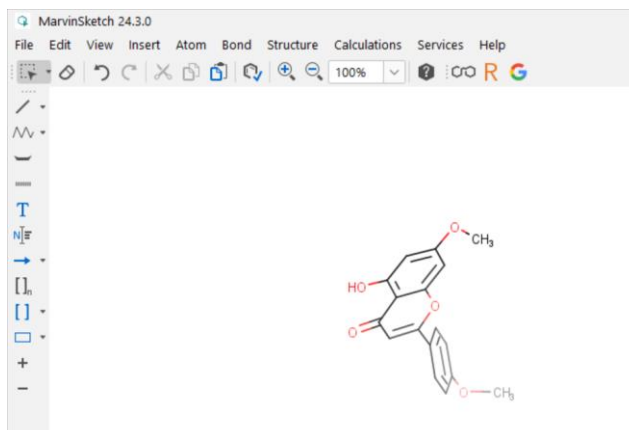
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l..b.	rmsd u..b.
1	-7.2	0.000	0.000
2	-6.6	1.231	2.254
3	-5.9	2.576	4.082
4	-5.9	2.107	3.629
5	-5.8	2.116	4.318
6	-5.6	2.123	3.390
7	-5.5	1.531	2.501
8	-5.2	1.632	2.094
9	-5.2	1.939	3.394
10	-5.2	1.779	2.376

```
Writing output ... done.
```

- **Proses Analisa RMSD dan Hasil RMSD**



- **Preparasi Ligand Uji dengan Marvin Sketch**

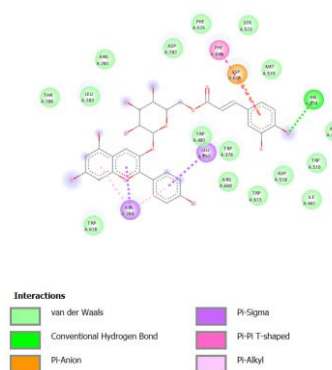


- **Hasil Docking Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside dan Visualisasi dengan Biovia Discovery**

```
Output will be Pelargonidin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1418791040
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.   rmsd u.b.
1	-7.6	0.000   0.000
2	-7.5	1.995   5.546
3	-6.8	2.249   8.881
4	-6.6	2.323   8.460
5	-6.6	2.769   9.669
6	-6.6	2.297   4.000
7	-6.5	2.253   9.699
8	-6.5	3.228   8.167
9	-6.5	2.800   3.946
10	-6.4	2.368   9.533

Writing output ... done.

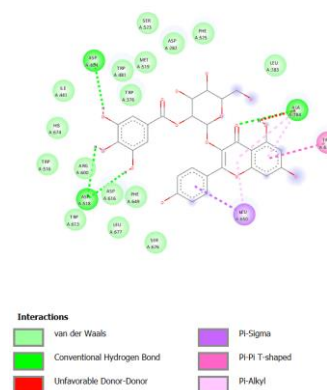


- **Hasil Docking 2-Galloylstragalin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery**

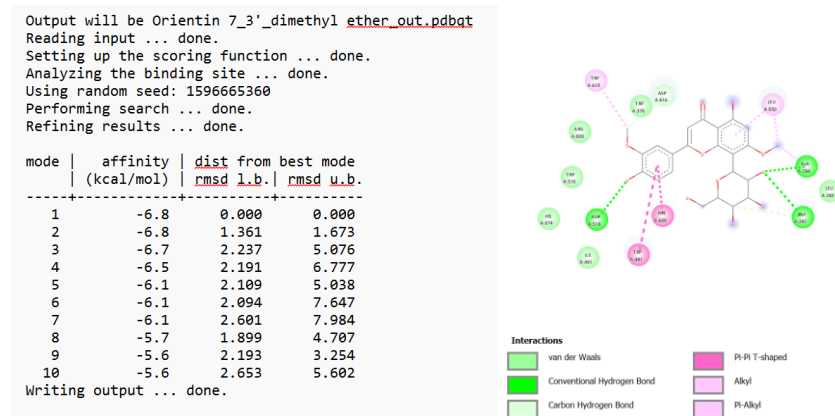
```
Output will be 2_Galloylstragalin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -731769116
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.   rmsd u.b.
1	-7.5	0.000   0.000
2	-7.1	1.642   2.467
3	-6.6	2.410   8.107
4	-6.5	1.834   7.940
5	-6.3	2.657   4.774
6	-6.0	2.162   6.942
7	-6.0	2.208   8.887
8	-6.0	2.513   3.070
9	-6.0	3.105   7.102
10	-5.9	1.873   4.002

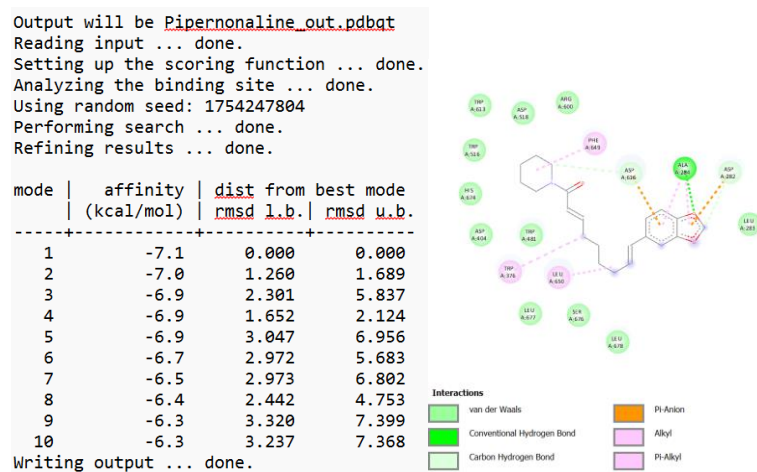
Writing output ... done.



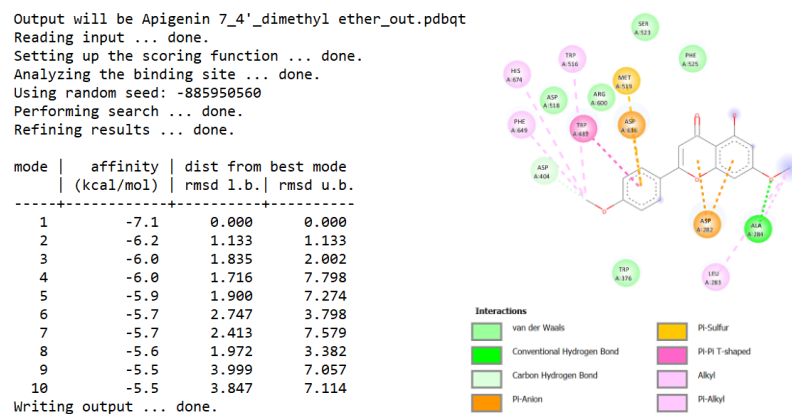
- **Hasil Docking Orientin 7,3'-dimethyl ether dan Visualisasi dengan Biovia Discovery**



- **Hasil Docking Pipernonaline dan Visualisasi dengan Biovia Discovery**



- **Hasil Docking Apigenin 7,4'-dimethyl ether dan Visualisasi dengan Biovia Discovery**



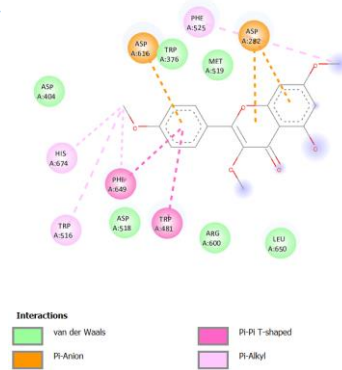


- Hasil Docking Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```
Output will be Kaempferol3_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1600558880
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.2	0.000	0.000
2	-6.0	1.945	7.097
3	-6.0	1.976	4.108
4	-6.0	2.233	3.920
5	-5.7	2.063	2.244
6	-5.6	2.017	4.177
7	-5.6	2.903	7.324
8	-5.5	2.617	7.276
9	-5.5	1.745	7.290
10	-5.3	2.368	7.226

Writing output ... done.

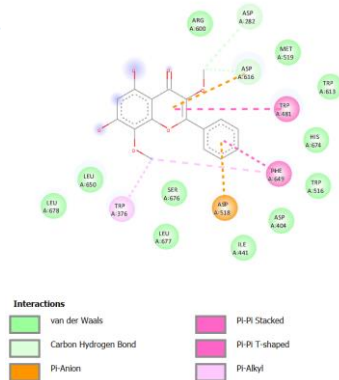


- Hasil Docking Gnaphaliin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```
Output will be gnaphalin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 516844992
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.3	0.000	0.000
2	-5.5	2.008	5.640
3	-5.5	2.767	4.726
4	-5.4	3.338	6.004
5	-5.4	3.514	5.403
6	-5.4	2.452	4.221
7	-5.3	2.034	7.075
8	-5.1	1.399	3.928
9	-5.1	3.615	6.105
10	-5.1	3.543	6.282

Writing output ... done.

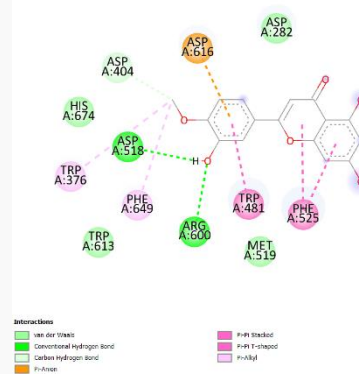


- Hasil Docking Diosmetin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```
Output will be diosmetin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2110097408
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.8	0.000	0.000
2	-6.6	3.293	7.517
3	-6.6	1.529	2.610
4	-6.6	2.407	7.384
5	-6.5	3.921	6.974
6	-6.4	1.786	3.405
7	-6.3	1.388	1.452
8	-6.2	4.132	6.939
9	-6.2	2.999	4.187
10	-6.0	2.727	3.752

Writing output ... done.

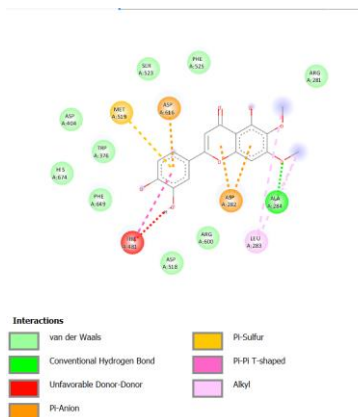


- Hasil Docking Cirsiliol dan Visualisasi dengan Biovia Discover

```
Output will be cirsiliol_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1051038000
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.9	0.000	0.000
2	-6.8	2.350	2.935
3	-6.8	2.386	3.809
4	-6.0	3.989	4.971
5	-6.0	3.099	4.826
6	-5.8	3.130	4.688
7	-5.3	3.122	3.491
8	-5.2	2.259	7.846
9	-5.1	3.777	8.893
10	-5.1	2.466	7.652

Writing output ... done.

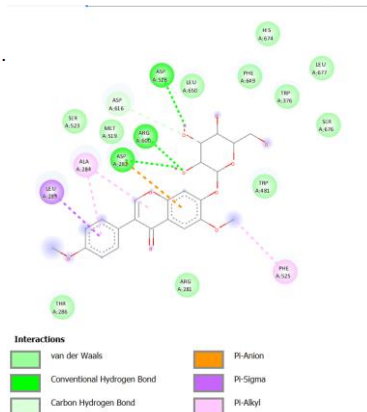


- Hasil Docking Wistin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```
Output will be Wistin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 782447280
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.1	0.000	0.000
2	-5.9	4.443	5.404
3	-5.8	2.764	4.000
4	-5.8	1.694	2.605
5	-5.7	2.348	4.287
6	-5.6	2.537	3.402
7	-5.6	2.414	9.806
8	-5.5	2.126	3.881
9	-5.4	2.811	4.279
10	-5.4	2.246	10.159

Writing output ... done.

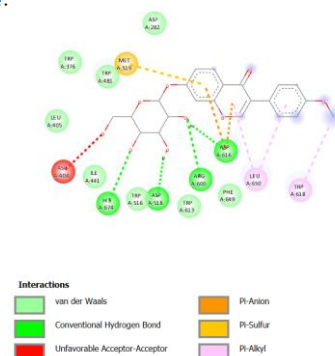


- Hasil Docking Ononin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```
Output will be Ononin_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -2112777496
Performing search ... done.
Refining results ... done.
```

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.5	0.000	0.000
2	-6.3	3.952	4.797
3	-6.2	3.119	3.535
4	-6.1	2.740	3.093
5	-6.1	1.744	2.441
6	-6.0	4.178	10.638
7	-6.0	1.730	1.969
8	-5.7	1.653	2.638
9	-5.7	2.886	10.684
10	-5.7	2.406	3.628

Writing output ... done.



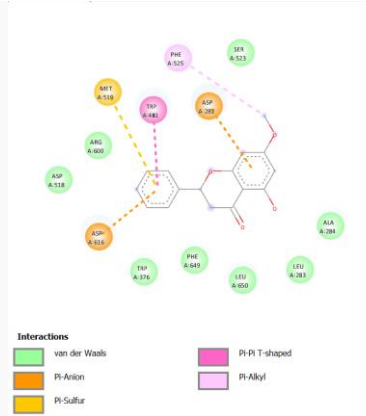
- Hasil Docking Pinostrobin dan Visualisasi dengan Biovia Discovery

```

Output will be Pinostrobin_out.pdbat
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1019250872
Performing search ... done.
Refining results ... done.

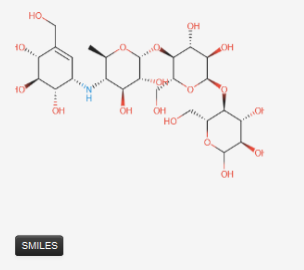
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----
1     | -6.1      | 0.000     | 0.000
2     | -6.0      | 2.981     | 5.873
3     | -6.0      | 2.092     | 5.355
4     | -6.0      | 2.371     | 5.579
5     | -6.0      | 3.004     | 5.788
6     | -5.9      | 2.251     | 5.867
7     | -5.9      | 2.093     | 5.252
8     | -5.9      | 2.125     | 3.732
9     | -5.9      | 2.310     | 5.585
10    | -5.9      | 0.892     | 1.038
Writing output ... done.

```



## Lampiran 12. Hasil Uji Aturan Lipinski dan Skrining ADMET

- **Akarbosa**



SMILES

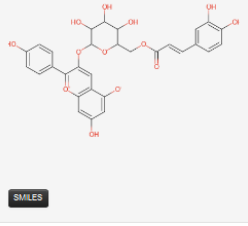
**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	645.608
LogP	-8.5645
#Rotatable Bonds	9
#Acceptors	19
#Donors	14
Surface Area	250.228

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-1.482	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	-0.481	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	4.172	Numeric (% Absorbed)
Distribution	VDss (human)	-0.836	Numeric (log L/kg)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.428	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Pelargonidin 3-O-beta-D-Caffeoylglucoside**

**Molecule Depiction**



SMILES

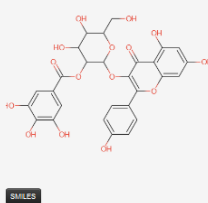
**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	594.525
LogP	1.7199
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	12
#Donors	7
Surface Area	242.477

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-3.293	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	0.241	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	55.667	Numeric (% Absorbed)
Distribution	VDss (human)	-0.539	Numeric (log L/kg)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.306	Numeric (log ml/min/kg)
Excretion	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **2-Galloylastragalin**

**Molecule Depiction**



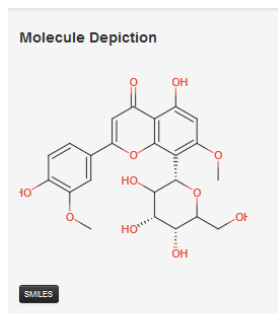
SMILES

**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	600.485
LogP	0.737
#Rotatable Bonds	6
#Acceptors	15
#Donors	9
Surface Area	239.393

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Absorption	Water solubility	-2.894	Numeric (log mol/L)
Absorption	Caco2 permeability	-1.6	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
Absorption	Intestinal absorption (human)	31.904	Numeric (% Absorbed)
Distribution	VDss (human)	1.305	Numeric (log L/kg)
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Excretion	Total Clearance	0.403	Numeric (log ml/min/kg)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Orientin 7,3'-dimethyl ether**

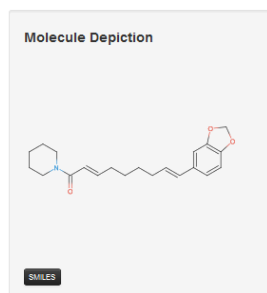


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	476.434
LogP	0.4033
#Rotatable Bonds	5
#Acceptors	11
#Donors	6
Surface Area	192.156

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-2.851	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	0.378	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	49.597	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	0.499	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.552	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Excretion</b>	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Piperonaline**

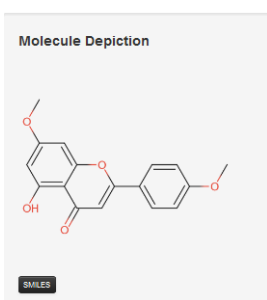


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	341.451
LogP	4.5576
#Rotatable Bonds	7
#Acceptors	3
#Donors	0
Surface Area	149.663

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-5.063	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	1.316	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	93.289	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	0.69	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	1.115	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Excretion</b>	Renal OCT2 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)

- **Apigenin 7,4'-dimethyl ether**



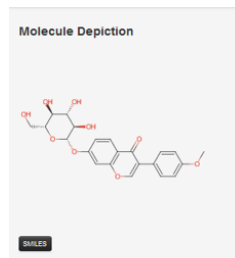
**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	298.294
LogP	3.1828
#Rotatable Bonds	3
#Acceptors	5
#Donors	1
Surface Area	125.888

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.606	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	1.107	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	95.953	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	0.066	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.826	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Wistin**

## Ononin

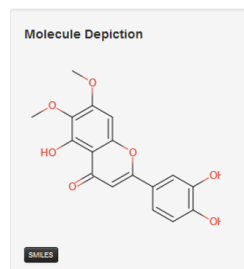


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	430.409
LogP	0.6473
#Rotatable Bonds	5
#Acceptors	9
#Donors	4
Surface Area	176.203

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.319	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	0.291	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	61.698	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	-0.539	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.198	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)

## Cirsiliol

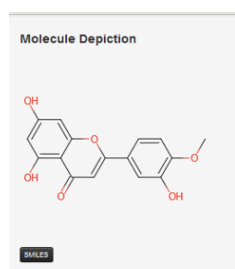


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	330.292
LogP	2.594
#Rotatable Bonds	3
#Acceptors	7
#Donors	3
Surface Area	135.476

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.402	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	-0.286	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	84.052	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	0.308	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.518	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

## Diosmetin

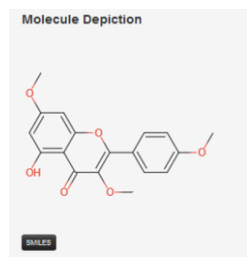


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	300.266
LogP	2.5854
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	6
#Donors	3
Surface Area	123.998

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.238	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	0.326	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	79.898	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	0.709	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.598	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Kaempferol 3,7,4'-trimethyl ether**

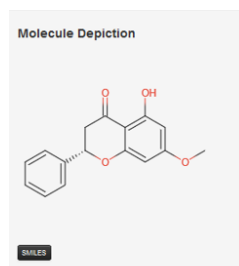


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	328.32
LogP	3.1914
#Rotatable Bonds	4
#Acceptors	6
#Donors	1
Surface Area	137.366

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.935	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	1.161	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	95.355	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	-0.162	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.725	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Pinostrobin**

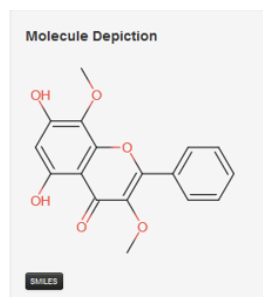


**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	270.284
LogP	3.1073
#Rotatable Bonds	2
#Acceptors	4
#Donors	1
Surface Area	116.125

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.445	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	1.296	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	93.762	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	-0.248	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.236	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)

- **Gnaphaliin**



**Molecule properties:**

Descriptor	Value
Molecular Weight	314.293
LogP	2.8884
#Rotatable Bonds	3
#Acceptors	6
#Donors	2
Surface Area	130.682

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
<b>Absorption</b>	Water solubility	-3.38	Numeric (log mol/L)
<b>Absorption</b>	Caco2 permeability	1.026	Numeric (log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s)
<b>Absorption</b>	Intestinal absorption (human)	92.785	Numeric (% Absorbed)
<b>Distribution</b>	VDss (human)	-0.034	Numeric (log L/kg)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP1A2 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C19 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2C9 inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Metabolism</b>	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
<b>Excretion</b>	Total Clearance	0.213	Numeric (log ml/min/kg)
<b>Toxicity</b>	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
<b>Toxicity</b>	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)