

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum* L.) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO**

SKRIPSI

**Oleh:
LAILATUL AZIZAH
NIM. 15620114**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum* L.) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO**

SKRIPSI

Oleh:

LAILATUL AZIZAH

NIM. 15620114

Diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

PROGRAM STUDI BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG**

2022

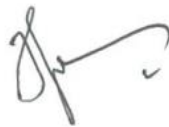
**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum* L.) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO**

SKRIPSI

**Oleh:
LAILATUL AZIZAH
NIM. 15620114**

Telah diperiksa dan disetujui oleh:

Pembimbing I



**Fitriyah, M.Si
NIP. 19860725 201903 2 013**

Pembimbing II



**Oky Bagas Prasetyo, M.Si
NIDT. 19890011320180201**

Tanggal, 20 Juni 2022

**Mengetahui
Ketua Program Studi Biologi**



**Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002**

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum* L.) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO**

SKRIPSI

**Oleh:
LAILATUL AZIZAH
NIM. 15620114/S-1**

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan
diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana
Sains (S.Si)**

Tanggal, 21 Juni 2022

Ketua Penguji:	Dr. Eko Budi Minarno, M.Pd NIP. 19630114 199903 1 001	
Anggota Penguji 1:	Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc NIP. 19920507 201903 2 026	
Anggota Penguji 2:	Fitriyah, M.Si NIP. 19860725 201903 2 013	
Anggota Penguji 3:	Oky Bagas Prasetyo, M.Si NIDT. 19890011320180201	



**Mengesahkan,
Ketua Program Studi Biologi**

**Dr. Dyka Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002**

HALAMAN PERSEMBAHAN

Syukur Alhamdulillah, tiada kata terindah selain syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga saya diberikan kesempatan untuk belajar sebagian ilmu-Nya ini. Sholawat serta salam tetap terlimpah curahkan kepada junjungan kita Nabi besar Muhammad SAW.

Skripsi ini ku persembahkan kepada : - Alm. Bapak Sodik dan Ibu Aida

- Saudara

- Mahasiswa-mahasiswi Biologi angkatan
2015

MOTTO

Tetaplah tersenyum walau banyak rintangan menghadang. Selalu ikhlas dalam menjalani kehidupan meski terasa pahit.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

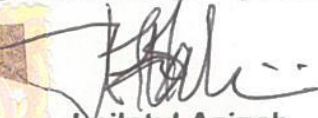
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Lailatul Azizah
NIM : 15620114
Jurusan/Fakultas : Biologi/Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Analisis Potensi Antidiabetik Komponen Bioaktif Daun Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) dengan Pendekatan In Silico

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia dikenakan sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 20 Juni 2022
Yang membuat pernyataan,




Lailatul Azizah
NIM. 15620114

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

Analisis Potensi Antidiabetik Komponen Bioaktif Daun Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) dengan Pendekatan In Silico

Lailatul Azizah, Fitriyah, Oky Bagas Prasetyo

ABSTRAK

Daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) bersifat antiperglikemik yang berpotensi sebagai antidiabetes. Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme tubuh kronis yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah di atas kadar normal. Penggunaan metformin dalam pengobatan diabetes menimbulkan efek samping pada pasien. Pengobatan dengan tanaman obat memiliki kelebihan dibandingkan metformin yakni minim efek samping yang ditimbulkan dan dapat digunakan untuk menjaga kesehatan. Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif eksploratif.

Senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum Tenuiflorum* L.) diperoleh dari database dan pustaka. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah IRS1, IRS2, PI3K, AMPK, MAPK, COX1, COX2, IGF, NADPH oxidase, IGFR, glycogen phosphorylase, lipoprotein lipase. Parameter yang diamati yaitu daya absorpsi dengan indikator persentase nilai HIA, neurotoksik dengan indikator nilai BBB, pendistribusian dengan indikator nilai Lipinski Rule of Five (Ro5), potensi antidiabetik dengan nilai Pa dan visualisasi interaksi senyawa dengan protein. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif kuantitatif dan kualitatif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif tulsi memiliki daya absorpsi baik pada usus dengan persentase nilai HIA >80% kecuali senyawa kaempferol dan luteolin, bersifat neurotoksik rendah dengan nilai BBB >1.0, aktif sebagai obat oral, memiliki potensi sebagai antidiabetik dengan nilai Pa >7.0 kecuali senyawa caffeic acid. Senyawa bioaktif tulsi meliputi kaempferol, luteolin dan apigenin berpotensi sebagai antidiabetik dengan berikatan secara langsung pada protein AKT/PI3K, berfungsi melindungi kerusakan sel dari lipotoksisitas dengan menghambat FoxO1, yang menginduksi apoptosis sel pankreas. Senyawa apigenin berikatan secara tidak langsung dengan protein IRS2 yang dimediasi oleh protein IGF-1 untuk memicu pertumbuhan sel dan IRS2 memicu aksi insulin perifer.

Kata kunci: Antidiabetik, Daun tulsi (*Ocimum Tenuiflorum* L.), *In Silico*

Analysis of Antidiabetic Potential of Bioactive Components of Tulsi Leaves (*Ocimum tenuiflorum* L.) With In Silico Approach

Lailatul Azizah, Fitriyah, Oky Bagas Prasetyo

ABSTRACT

Tulsi leaf (*Ocimum tenuiflorum* L.) is antiperglycemic which has potential as antidiabetic. Diabetes Mellitus (DM) is a chronic body metabolic disorder condition characterized by glucose levels in the blood above normal levels. The use of metformin in the treatment of diabetes causes side effects in patients. Treatment with medicinal plants has advantages over metformin, namely minimal side effects and can be used to maintain health. This research includes exploratory descriptive research.

Bioactive compounds in tulsi leaves (*Ocimum tenuiflorum* L.) were obtained from databases and libraries. The proteins used in this study were IRS1, IRS2, PI3K, AMPK, MAPK, COX1, COX2, IGF, NADPH oxidase, IGFR, glycogen phosphorylase, lipoprotein lipase. Parameters observed were absorption power with HIA percentage indicator, neurotoxicity with BBB value indicator, distribution with Lipinski Rule of Five (Ro5) indicator value, antidiabetic potential with Pa value and visualization of compound interaction with protein. The data obtained were analyzed descriptively quantitatively and qualitatively.

The results showed that the tulsi bioactive compound had good absorption in the intestine with a percentage HIA value > 80% except for kaempferol and luteolin compounds, low neurotoxicity with a BBB value > 1.0, active as an oral drug, has potential as an antidiabetic with a Pa value > 7.0 except caffeic acid compounds. Tulsi bioactive compounds including kaempferol, luteolin and apigenin have the potential as antidiabetic by binding directly to the AKT/PI3K protein, protecting cell damage from lipotoxicity by inhibiting FoxO1, which induces pancreatic cell apoptosis. Apigenin binds indirectly to IRS2 protein which is mediated by IGF-1 protein to trigger cell growth and IRS2 triggers the action of peripheral insulin.

Keywords: Antidiabetic, Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) leaves, *In Silico*

تحليل الإمكانيات المضادة لمرض السكر للمكونات النشطة بيولوجيا لأوراق تولسي (*Ocimum tenuiflorum L*)
باستخدام نهج سيليكو
ليلة العزيزة، فطرية، أوكي باجاس براسيتيو

ملخص

أوراق تولسي (*Ocimum tenuiflorum L*) هي مادة مضادة للسكر في الدم ولها القدرة على أن تكون مضادة لمرض السكر. داء السكري (DM) هو اضطراب استقلابي مزمن في الجسم يتميز بمستويات الجلوكوز في الدم فوق المستويات الطبيعية. يتسبب استخدام الميتفورمين في علاج مرض السكري في حدوث آثار جانبية عند المرضى. يتفوق العلاج بالنباتات الطبية على الميتفورمين، وهو الحد الأدنى من الآثار الجانبية ويمكن استخدامه للحفاظ على الصحة. يشمل هذا البحث البحث الوصفي الاستكشافي.

تم الحصول على المركبات النشطة بيولوجيا في أوراق التولسي (*Ocimum Tenuiflorum L*) من قواعد البيانات والمكتبات. كانت البروتينات المستخدمة في هذه الدراسة هي *IRS1*، *IRS2*، *AMPK*، *MAPK*، *COX1*، *COX2*، *IGF*، *NADPH* أوكسيديز، *IGFR*، فوسفوريلاز الجليكوجين، ليباز البروتين الدهني. كانت المعلمات التي لوحظت هي قوة الامتصاص مع مؤشر النسبة المئوية لـ *HIA*، السمية العصبية بمؤشر قيمة *BBB*، التوزيع باستخدام قيمة مؤشر *Lipinski Rule of Five (Ro5)*، القدرة المضادة لمرض السكر مع قيمة *Pa* وتصور التفاعل المركب مع البروتين. تم تحليل البيانات التي تم الحصول عليها وصفيًا كما ونوعاً.

أظهرت النتائج أن مركب التولسي النشط بيولوجيًا يمتص جيدًا في الأمعاء بنسبة مئوية من $>80HIA$ / باستثناء مركبات الكايمفيرول واللوتولين، سمية عصبية منخفضة بقيمة $>1.0BBB$ ، نشط كدواء عن طريق الفم، لديه القدرة كمضاد لمرض السكر مع قيمة $>7.0Pa$ باستثناء مركبات حمض الكافيين. تحتوي مركبات تولسي النشطة بيولوجيًا بما في ذلك الكايمفيرول واللوتولين والأبيجينين على القدرة كمضاد لمرض السكر من خلال الارتباط مباشرة ببروتين *PI3K / AKT*، مما يحمي تلف الخلايا من السمية الدهنية عن طريق تثبيط *FoxO1*، الذي يحفز موت الخلايا المبرمج في البنكرياس. يرتبط *Apigenin* بشكل غير مباشر ببروتين *IRS2* الذي يتوسطه بروتين *IGF-1* لتحفيز نمو الخلايا ويطلق *IRS2* عمل الأنسولين المحيطي.

الكلمات المفتاحية: مضاد لمرض السكر، أوراق تولسي (*Ocimum tenuiflorum L*)، سيليكو

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah. Puji syukur kehadirat Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat, hidayat, serta kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “**Analisis Potensi Antidiabetik Komponen Bioaktif Daun Tulsi (*Ocimum Tenuiflorum L.*) dengan Pendekatan In Silico**”. Sholawat serta salam, semoga tercurahkan kepada junjungan besar Nabi Muhammad SAW. yang telah mengantarkan manusia ke jalan kebenaran.

Selanjutnya penulis sampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu keberhasilan penulisan skripsi ini baik dalam bentuk bimbingan, pikiran, motivasi, tenaga maupun doa. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Muhammad Zainuddin, MA, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M. Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Jurusan Biologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Fitriyah, M. Si, selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah memberikan saran dan nasehat selama masa perkuliahan dan selalu sabar dalam membimbing dan mengarahkan sehingga tugas akhir dapat terselesaikan.
5. Oky Bagas Prasetyo, M.Si, selaku dosen pembimbing skripsi bidang agama, karena berkat bimbingan beliau penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Prof. Dr. Hj. Ulfah Utami, M.Si, selaku dosen wali yang banyak memberikan waktu luang, bimbingan dan masukan selama masa perkuliahan.

Semoga Allah SWT. membalas kebaikan mereka semua. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi.

Aamiin Ya Rabbal 'Alamiin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 20 Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
MOTTO.....	v
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	vi
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
ملخص.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.5 Batasan Masalah.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tumbuhan di dalam Al-Qur'an.....	9
2.2 Tanaman Tulsi (<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.).....	10
2.2.1 Klasifikasi.....	11
2.2.2 Karakteristik dan Morfologi.....	11
2.2.3 Kandungan Kimia Daun Tulsi (<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.).....	12
2.2.4 Potensi Daun Tulsi (<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.).....	13
2.3 Diabetes.....	13
2.3.1 Jenis Diabetes.....	14
2.3.1.1 Diabetes Tipe 1.....	14
2.3.1.2 Diabetes Tipe 2.....	15
2.3.1.3 Diabetes Gestasional.....	15
2.4 Metformin.....	16
2.4.1 Mekanisme Kerja.....	16
2.4.2 Efek Samping Penggunaan.....	17
2.5 Metode Pendekatan <i>in Silico</i>	18
2.5.1 PASS Online.....	18
2.5.2 preADMET.....	18
2.5.3 Lipinski Rule of Five (Ro5).....	19
2.5.4 STITCH.....	19

BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	20
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.3 Alat dan Bahan.....	20
3.3.1 Alat.....	20
3.3.2 Bahan.....	20
3.4 Prosedur Penelitian.....	21
3.4.1 Preparasi Ligan.....	21
3.4.2 Uji Karakteristik Farmakokinetik menggunakan preADMET.....	21
3.4.3 Potensi Aktivitas Antidiabetik Menggunakan PASS Online.....	21
3.4.4 Potensi Interaksi Menggunakan STITCH.....	21
3.4.5 Analisa Data.....	22
3.4.6 Skema Penelitian.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Karakteristik Farmakokinetik.....	23
4.1.1 Hasil Uji HIA dan Toksisitas.....	23
4.1.2 Hasil Uji Lipinski Rule of Five (Ro5).....	24
4.1.3 Hasil Uji PASS.....	25
4.2 Potensi Antidiabetik.....	26
4.3 Potensi Antidiabetik Menggunakan STITCH.....	27
BAB V PENUTUP	
5.1 Kesimpulan.....	32
5.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.1 Hasil prediksi HIA dan toksisitas.....	23
Tabel 4.1.2 Hasil uji Lipinski Rule of Five.....	24
Tabel 4.1.3 Hasil uji PASS.....	26
Tabel 4.2 Potensi Antidiabetik.....	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2.2 Tanaman Tulsi	11
Gambar 4.3 Visualisasi interaksi senyawa dan protein.....	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Struktur Ligan.....	36
Lampiran 2. Preparasi Ligan.....	38
Lampiran 3. Uji HIA.....	39
Lampiran 4. Uji Lipinski Rule of Five.....	42
Lampiran 5. Uji Aktivitas Antidiabetik menggunakan PASS.....	43
Lampiran 6. Analisis interaksi senyawa dan protein dengan STITCH.....	45

DAFTAR SINGKATAN

AKT	: Protein Kinase B
AMPK	: AMP-Activated Protein Kinase
BBB	: Blood Brain Barrier
COX1	: Cyclooxygenase 1
COX2	: Cyclooxygenase 2
FoxO1	: Forkhead Box Protein O1
HIA	: Human Intestinal Absorption
IGF	: Insulin-Like Growth Factor
IGF-1	: Insulin-Like Growth Factor 1
IGFR	: Insulin-Like Growth Factor Receptor
IRS1	: Insulin Reseptor Substrat 1
IRS2	: Insulin Reseptor Substrat 2
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
NADPH oxidase	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase
PI3K	: Phosphatidylinositol-3-Kinase

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumbuhan telah lama digunakan dalam mengobati penyakit manusia (Jayapal, 2018). World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa sekitar 25% obat modern dikembangkan dari sumber tumbuhan, digunakan secara tradisional sehingga mengarah pada penelitian dan penemuan 75% obat herbal saat ini. WHO (2012) mencatat sekitar lebih dari 21.000 spesies tanaman untuk keperluan pengobatan mereka di seluruh dunia. Di dalam Al-Qur'an, Allah telah menganjurkan kepada manusia untuk memperhatikan keberagaman tumbuhan dan merenungkan ciptaan-Nya. Sebagaimana dalam firman Allah SWT pada Surah Asy-Syu'ara (26) ayat 7 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik? “ (Q.S. Asy-Syu'ara 26:7)

Menurut Abdullah (2004) dalam tafsir Ibnu Katsir menjelaskan bahwa Dialah Yang Maha Perkasa, Maha Agung lagi Maha Kuasa yang telah menciptakan bumi dan menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang baik berupa tanam-tanaman, buah-buahan dan hewan. Makna tersebut diperjelas oleh Shihab (2002) dalam tafsir Al-Misbah bahwa kata (إلى) dalam ayat tersebut berfungsi memperluas arah pandangan hingga batas akhir, dengan demikian ayat tersebut mengajak manusia untuk mengarahkan pandangan hingga batas kemampuannya dalam memandang sampai keseluruhan bumi, dengan berbagai jenis tanah dan tumbuhannya serta berbagai keajaiban yang terdapat pada tumbuh-tumbuhan. Selain itu, kata (زوج) yang berarti pasangan. Ayat tersebut mengisyaratkan bahwa tumbuhan juga memiliki pasangan untuk melangsungkan siklus kehidupan dalam pertumbuhan dan perkembangannya. Kata (كريم) dalam ayat tersebut untuk menggambarkan segala

sesuatu yang baik bagi objek yang disifatinya. Tumbuhan baik merujuk pada tumbuhan yang subur dan bermanfaat.

Surah Asy-Syu'ara ayat 7 menjelaskan bahwa Allah mengajak manusia untuk memperhatikan dan merenungkan tanda-tanda kekuasaan-Nya di dalam segala ciptaan-Nya, salah satunya yaitu pada berbagai macam tumbuhan yang ditumbuhkan oleh-Nya di dalam berbagai jenis tanah serta terdapat keajaiban pada tumbuh-tumbuhan tersebut. Salah satu keajaiban yang terdapat pada tumbuhan adalah sebagai sumber nutrisi bagi kehidupan manusia maupun hewan. Kata (زوج) yang berarti pasangan, juga bisa memiliki makna obat dan penyakit, sehingga suatu penyakit pasti ada obatnya. Banyak manfaat yang dapat diambil dari tumbuh-tumbuhan termasuk sebagai sumber obat dalam pengobatan tradisional. Hal tersebut juga ditunjang oleh banyak penelitian ilmiah modern yang telah melaporkan manfaat dari tumbuh-tumbuhan secara farmakologis termasuk tumbuhan dari genus *Ocimum*.

Genus *Ocimum* termasuk salah satu dari anggota keluarga Lamiaceae (Jayapal, 2018). Penyebaran genus *Ocimum* di daerah zona tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, Amerika Tengah dan Amerika Selatan yang berupa tanaman herbal annual dan perennial maupun semak belukar (Ba-Hamdan *et al.*, 2014). Tanaman *Ocimum tenuiflorum* L. biasa dikenal dengan nama *Ocimum sanctum* L. (Subramanian *et al.*, 2014). Spesies *Ocimum sanctum* L. dan *Ocimum basilicum* L. merupakan salah satu anggota yang paling penting dari genus *Ocimum* (Ba-Hamdan *et al.*, 2014).

Tidak hanya sebagai sumber tanaman obat, tetapi juga menghasilkan minyak atsiri yang digunakan dalam berbagai produk makanan (Mittal *et al.*, 2018). Selain itu, juga dimanfaatkan dalam produk kosmetik dan produk gigi (Sacchetti *et al.*, 2004; Jirovetz *et al.*, 2003; Marwat *et al.*, 2011; Gabriel *et al.*, 2018). Efek manfaat obat dari tumbuhan biasanya hasil dari kombinasi senyawa metabolit sekunder seperti minyak atsiri (Gabriel *et al.*, 2018), alkaloid, tannin, steroid, fenol, flavonoid, resin, asam lemak dan getah yang mana mampu menghasilkan aktivitas fisiologi pasti pada tubuh (Joshi *et al.*, 2009; Mishra & Sanjay, 2011) dan mikroorganisme (Juliana & Simson, 2002; Kalemba & Kunika, 2003; Gabriel *et al.*, 2018).

Efisiensi senyawa fitokimia yang diekstrak dari beberapa tanaman dalam menurunkan kadar glukosa darah telah banyak diteliti secara ilmiah yang berperan dalam menyembuhkan diabetes. Beberapa senyawa fitokimia seperti polifenol, alkaloid, glikosida, asam amino, terpenoid, peptidoglikan, glikolipid, saponin dan senyawa lain yang diperoleh dari berbagai sumber tanaman diteliti dan dibahas sebagai agen potensial antidiabetes. Senyawa fitokimia tersebut dapat memperbaiki gangguan metabolisme dengan mengaturnya serta menunda komplikasi terkait diabetes (Choudhury *et al.*, 2018, Prabhakar dan Mamoni, 2020).

O. tenuiflorum L. digunakan dalam pengobatan tradisional India terhadap penyakit bronkitis, asma, sakit mata, demam, gigitan serangga, disentri, diare, penyakit kulit dan malaria. Selain itu, *O. tenuiflorum* L. juga memiliki sifat antikanker, antijamur, antiperglikemik, antibakteri, analgesik, adaptogenik dan diaphoretik (Prakash & Gupta, 2005; Xia *et al.*, 2018).

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme tubuh kronis yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah di atas kadar normal (Derso, 2022). Penyebab diabetes antara lain yaitu menurunnya kadar produksi insulin yang disekresikan oleh organ pankreas, adanya penurunan fungsi dari sel-sel tubuh terhadap respon insulin yang disekresikan (Agoro *et al.*, 2022). Kombinasi dari penurunan kadar produksi insulin dan penurunan sensitivitas sel dalam merespon insulin, atau oleh disregulasi hormonal selama masa kehamilan juga dapat menyebabkan penyakit diabetes (Derso, 2022).

Pentingnya produksi insulin sebagai hormon anabolik yaitu untuk metabolisme pada karbohidrat, lemak dan protein. Resistensi insulin terhadap otot rangka, jaringan adiposa, dan pada kadar yang lebih rendah, hati, pada tingkat reseptor insulin, sistem transduksi sinyal, enzim atau gen efektor bertanggung jawab atas kelainan metabolik ini (Kharroubi dan Hisham, 2015). Diabetes mellitus ditandai dengan adanya kadar gula darah tinggi yang berulang atau persisten, dengan diagnosa puasa menunjukkan konsentrasi kadar gula plasma 7,0 mmol/L (126 mg/dL) dan hemoglobin terglikasi (HbA1C) 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ DCCT %) (WHO, 2006; IDF, 2013; Agoro *et al.*, 2022).

Ada tiga jenis diabetes mellitus yang utama yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional. Adapun gejala yang sering muncul meliputi peningkatan

nafsu makan, rasa haus meningkat, serta sering buang air kecil (WHO, 2014; Agoro *et al.*, 2022). Tingkat keparahan dari gejala diabetes disebabkan oleh jenis dan durasi waktu diabetes (Kharroubi dan Hisham, 2015). Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014; Indrahadi *et al.*, 2021). Beberapa penderita diabetes tidak menunjukkan adanya gejala awal penyakit selama bertahun-tahun terutama pada penderita diabetes tipe 2, yang lainnya dengan hiperglikemia dan terutama pada anak-anak yang mengidap defisiensi insulin absolut dapat menderita poliuria, polifagia, polidipsia, penurunan berat badan, dan penglihatan kabur (Kharroubi dan Hisham, 2015).

Penyakit diabetes yang tidak terkontrol akan menyebabkan pingsan, koma serta kematian jika tidak mendapatkan pengobatan, karena mengalami ketoasidosis atau jarang sindrom hiperosmolar nonketonik (ADA, 2014; M.E *et al.*, 2009; Galtier, 2010; Kharroubi dan Hisham, 2015). Penyakit diabetes mellitus terjadi di negara maju dan berkembang. Saat ini, lebih dari 250 juta jiwa menderita penyakit diabetes di dunia dan diperkirakan akan meningkat berlipat ganda dalam kurun waktu kurang dari 30 tahun (Zimmet *et al.*, 2001; Wild *et al.*, 2004; Stefansson dan Anna, 2015).

Prevalensi penderita diabetes di Indonesia meningkat secara substansial selama tiga dekade terakhir. Indonesia menempati urutan ketujuh negara teratas dengan kejadian dan prevalensi diabetes mellitus. Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menyebutkan bahwa proporsi penduduk yang menderita diabetes melitus pada usia 15 tahun ke atas tercatat sebesar 6,9% dan mengalami peningkatan sebesar 2% pada tahun 2018 (Indrahadi *et al.*, 2021).

Dalam upaya untuk mengoptimalkan pengontrolan glikemik serta untuk mengurangi beban komplikasi diabetes, beberapa kelas obat hipoglikemik oral telah dikembangkan (Nathan *et al.*, 2009; Papanas dan Maltezos, 2009). Umumnya, metformin merupakan obat pilihan awal karena telah terbukti mengurangi resistensi insulin, penyakit kardiovaskular dan kematian serta menunjukkan profil keamanan yang baik dengan biaya yang murah (Chepulis *et al.*, 2020). Banyak penelitian yang telah melaporkan bahwa penggunaan metformin dapat mengontrol glikemik dengan

baik, baik sendiri maupun kombinasi dalam penggunaannya (Liu *et al.*, 2012; Scheen *et al.*, 2013; Maruthur *et al.*, 2016; Chepulis *et al.*, 2020).

Efektivitas penggunaan metformin bergantung pada kepatuhan penderita diabetes dalam pengobatan yang diresepkan (Aikens dan Piette, 2013; Raum *et al.*, 2012; Chepulis *et al.*, 2020). Banyak faktor yang mempengaruhi kepatuhan penderita diabetes dalam menjalani pengobatan antara lain biaya, literasi kesehatan serta kesadaran penyakit (Dastjani *et al.*, 2016; Petrenchik dan Loh, 2018; Chepulis *et al.*, 2020). Banyak penderita diabetes yang tidak patuh dalam pengobatan menggunakan resep metformin karena efek samping yang ditimbulkan seperti efek gastrointestinal (Florez *et al.*, 2010; Bonnet and Scheen, 2017; Chepulis *et al.*, 2020). Metformin juga memiliki sedikit efek samping yang merugikan, yang paling umum yaitu gejala gastrointestinal (tingkat kejadian 20% -30%), termasuk mual dan muntah, serta efek samping yang serius yakni asidosis laktat (tingkat kejadian 1/30.000), terutama pada pasien diabetes penderita disfungsi hati dan ginjal (Wang *et al.*, 2017).

Diabetes mellitus yang kronis serta komplikasinya, memotivasi pasien untuk menggunakan pengobatan alternatif sebagai langkah untuk memperbaiki kondisinya (Chang *et al.*, 2007; El Bayoumy dan Walid, 2022). Keputusan pasien untuk menggunakan pengobatan komplementer didasari oleh berbagai alasan meliputi ketidakpuasan terhadap pengobatan konvensional, efek samping yang ditimbulkan oleh obat yang digunakan serta biaya obat yang mahal. Sebagian besar obat yang digunakan memiliki efek samping dan biaya obat yang mahal (Bishop *et al.*, 2010; Ceylan *et al.*, 2009; El Bayoumy dan Walid, 2022). WHO mendefinisikan pengobatan komplementer sebagai praktik kesehatan yang beragam, meliputi penggunaan obat-obatan herbal, obat-obatan berbasis mineral dan bagian hewan, baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi untuk kepentingan diagnosis atau mencegah atau mengobati penyakit dan untuk menjaga kesehatan (Khatib, 2006; El Bayoumy dan Walid, 2022).

Farmakologi *in silico* merupakan bidang yang berkembang pesat secara global mencakup pengembangan teknik dalam penggunaan perangkat lunak untuk menangkap, menganalisis serta mengintegrasikan data biologis dan medis dari berbagai sumber (Ekins *et al.*, 2007). Dengan adanya pengembangan berbagai

pendekatan, metode dan alat in silico yang dapat memanfaatkan berbagai volume data beragam dalam proses penemuan dan pengembangan obat untuk berbagai kondisi terapeutik. Ketersediaan alat dan informasi memberikan dampak yang positif terhadap industri farmasi dengan mengurangi jumlah kegagalan pengembangan obat. Manfaat yang utama yakni bagi pasien karena kemungkinan efek samping obat baru dapat diminimalkan dengan merancang interaksi di luar target yang tidak diinginkan (Zloh dan Stewart, 2018).

Penelitian in silico yang dilakukan oleh Buabeid *et al.* (2020) menunjukkan bahwa senyawa seperti eugenol, rutin, stigmasterol, asam vanilat dan limonene memiliki aktivitas yang berhubungan dengan aktivitas insulin, sehingga *Viola odorata* memiliki potensi sebagai antidiabetes. Dalam studi in silico membantu memprediksi mekanisme molekuler dan memberikan sedikit konfirmasi informasi klinisnya untuk melawan diabetes. Pemakaian PASS online untuk melihat potensi antidiabetik berdasarkan nilai probability aktivitasnya. Penggunaan preADMET untuk menentukan karakteristik senyawa berdasarkan uji ADME dan toksisitasnya. Penggunaan STITCH untuk melihat interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein yang terlibat di dalam diabetes. Berdasarkan pemaparan dari latar belakang, maka perlu dilakukan penelitian tentang “Analisis Potensi Antidiabetik Komponen Bioaktif Daun Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) dengan Pendekatan in Silico”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimanakah karakteristik senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) secara in silico?
2. Apakah senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) berpotensi sebagai antidiabetik secara in silico?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui karakteristik senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) secara in silico.
2. Mengetahui senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) sebagai antidiabetic secara in silico.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk menambah wawasan mengenai senyawa bioaktif pada daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) sebagai antidiabetik.

2. Manfaat Praktis

a. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang sumber tanaman yang bisa digunakan sebagai antidiabetik.

b. Untuk Akademik

Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dibidang bioinformatika khususnya tentang pengobatan terhadap penyakit diabetes yang aman khususnya dari daun tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.).

1.5 Batasan Masalah

Untuk mendapatkan penelitian yang lebih terarah, maka penelitian ini menetapkan batasan sebagai berikut:

1. Penelitian ini dilakukan secara in Silico.
2. Senyawa yang digunakan dalam uji in silico diperoleh dari studi pustaka dan database, yang terdiri dari kaempferide CID:5281666, chrysoeriol CID:5280666, caffeic acid CID:689043, diosmetin CID:5281612, apigenin CID:5280443, kaempferol CID:5280863, luteolin CID:5280445, yang diunduh dari pubchem dalam bentuk format sdf.
3. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah IRS1, IRS2, PI3K, AMPK, MAPK, COX1, COX2, IGF, NADPH oxidase, IGFR, glycogen phosphorylase, lipoprotein lipase.
4. Obat kontrol yang digunakan yaitu metformin.
5. Parameter yang diamati adalah daya absorpsi dengan indikator persentase nilai HIA, neurotoksik dengan indikator nilai BBB, pendistribusian dengan indikator nilai Lipinski Rule of Five (Ro5), potensi antidiabetik dengan nilai Pa dan visualisasi interaksi senyawa dengan protein.

6. Aplikasi yang digunakan meliputi PASS Online sebagai potensi senyawa antidiabetik, pre-ADMET sebagai uji farmakokinetik, dan STITCH sebagai penggambaran interaksi senyawa dan protein.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan di dalam Al-Qur'an

Setiap makhluk hidup ciptaan Allah seperti manusia, hewan dan tumbuhan diciptakan tidak dalam keadaan yang sia-sia. Berbagai jenis tumbuhan yang diciptakan oleh Allah selain untuk berdzikir mengingat-Nya, juga membawa berkah dan manfaat bagi makhluk hidup lainnya terutama bagi kehidupan manusia. Hal tersebut menunjukkan bahwa tanda-tanda kebesaran dan kekuasaan Allah terdapat diantara tumbuh-tumbuhan. Hal ini mengajak manusia untuk berfikir dan merenungi akan keagungan Allah swt yang terdapat di dalam ciptaan-Nya dan mensyukuri segala nikmat yang diberikan oleh-Nya. Sebagaimana yang tertera dalam firman Allah swt. pada Surah An-Nahl (16) ayat 13 sebagai berikut:

وَمَا ذَرَأَ لَكُمْ فِي الْأَرْضِ مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَذَّكَّرُونَ



Artinya: “dan (Dia juga mengendalikan) apa yang Dia ciptakan untukmu di bumi ini dengan berbagai jenis dan macam warnanya. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran.” (Q.S. An-Nahl 16:13)

Menurut Abdullah (2003) dalam tafsir Ibnu Katsir mengatakan bahwa firman Allah swt., (وَمَا ذَرَأَ لَكُمْ فِي الْأَرْضِ مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ) bermakna ketika Allah Ta'ala mengingatkan atas tanda-tanda yang ada di langit, Dia mengingatkan atas apa yang Dia ciptakan di bumi, berupa benda-benda yang menakjubkan dan berbagai macam sesuatu, diantaranya binatang-binatang, benda-benda tambang, tumbuh-tumbuhan dan benda-benda mati, dengan berbagai macam warna dan bentuknya termasuk kegunaan dan keistimewaannya. Kalimat (إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَذَّكَّرُونَ) bermakna anugerah dan nikmat Allah, maka mereka mensyukurinya.

Menurut Shihab (2005), Dan selain aneka anugerah yang disebut sebelum ini, Allah swt. juga menundukkan *apa yang Dia kembang biakkan untuk kamu di bumi* seperti aneka binatang, *dengan berlain-lainan* warna jenis, bentuk dan cirinya. *Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda yang jelas lagi agung yang menunjukkan kekuasaan Allah bagi kaum yang merenung dan ingin mengambil pelajaran* walau perenungan yang dilakukannya tidak terlalu mendalam sebagaimana dipahami dari kata (يَتَذَكَّرُونَ) *yadzdzakkarūn* yang asalnya adalah (يَتَذَكَّرُونَ) *yatazzakkarūn* tetapi huruf (ت) *tā'* diidghamkan/digabung dengan huruf (ذ) *dzāl*. Kata (ذُرًّا) *dzara 'a* dipahami dalam arti penciptaan dalam bentuk pengembangbiakan dengan cara apapun. Dengan demikian tidak termasuk dalam pengertian kata ini penumbuhan tumbuhan. Tetapi ada juga ulama yang memperluas makna kata ini sehingga mencakup banyak hal seperti tumbuh-tumbuhan, gunung, batu-batuan dan barang tambang yang beraneka ragam warna, bentuk dan cirinya.

Surah An-Nahl (16) ayat 13 menjelaskan bahwasanya Allah mengingatkan akan tanda-tanda kekuasaan-Nya di dalam segala bentuk ciptaan-Nya kepada manusia. Hal tersebut merupakan karunia terbesar dari Allah bagi manusia yang ingin berfikir dan merenungkan tanda-tanda kekuasaan Allah swt. Terdapat berbagai manfaat dan keistimewaan yang tersimpan pada masing-masing tumbuhan, di mana menuntut manusia untuk belajar dan memahami fenomena tersebut. Proses tersebut membawa manusia lebih dekat dengan Allah dan mengenal makhluk ciptaan-Nya serta mensyukuri nikmat yang telah diberikan oleh Allah swt.

2.2 Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.)

Genus *Ocimum* termasuk salah satu dari anggota keluarga Lamiaceae (Jayapal, 2018). Penyebaran genus *Ocimum* di daerah zona tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, Amerika Tengah dan Amerika Selatan yang berupa tanaman herbal annual dan perennial maupun semak belukar (Ba-Hamdan *et al.*, 2014).

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) adalah sebagai berikut (Siva *et al.*, 2016):

Kingdom : Plantae
Division : Magnoliophyta
Class : Magnoliopsida
Order : Lamiales
Family : Lamiaceae
Genus : *Ocimum*
Species : *Ocimum tenuiflorum*
Binomial name : *Ocimum tenuiflorum* or *Ocimum sanctum* L

2.2.2 Karakteristik dan Morfologi

Ocimum tenuiflorum L. biasa dikenal dengan nama *Ocimum sanctum* L. (Subramanian *et al.*, 2014). Tanaman *O. tenuiflorum* L. memiliki dua varietas yakni *O. tenuiflorum* L. berwarna ungu dan *O. tenuiflorum* L. berwarna hijau. Meski memiliki varietas yang berbeda, namun kandungan senyawa kimia yang dimiliki tulsi serupa. Adapun karakteristik morfologi tanaman tulsi yaitu memiliki daun berwarna ungu atau hijau, termasuk tumbuhan semak tegak, bercabang banyak dan tinggi tanaman dewasa sekitar 30-60 cm, batang berbulu. Tanaman Ruku-Ruku atau Tulsi ditunjukkan pada Gambar 2.2.2 (Rashid *et al.*, 2018).



Gambar 2.2.2 Tanaman Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.)
(Rashid *et al.*, 2018)

Daun *O. tenuiflorum* L. memiliki karakteristik meliputi panjang daun mencapai 5 cm, mempunyai tangkai daun (Rashid *et al.*, 2018), berbentuk elips, duduk daun saling berhadapan, pangkal daun tumpul, tepi daun bergerigi (Kulkarni & Belvotagi, 2018). Bunga *O. tenuiflorum* L. memiliki karakteristik meliputi berwarna ungu (Rashid *et al.*, 2018), berbentuk tandan memanjang dalam lingkaran tertutup. Biji *O. tenuiflorum* L. berwarna kuning lobak dan memiliki buah yang berbentuk kecil (Kulkarni & Belvotagi, 2018).

2.2.3 Kandungan Kimia Daun Tulsi (*O. tenuiflorum* L.)

Ekstrak segar daun dan batang *O. tenuiflorum* L. mengandung beberapa senyawa fenolik seperti isothymusin, apigenin, cirsilineol, circimaritin, asam rosameric serta mengandung cukup banyak eugenol. Dua senyawa turunan flavonoid yaitu orientin dan andvicenin telah diisolasi dari ekstrak aqueous daun *O. tenuiflorum* L.. Selain itu, daun *O. tenuiflorum* L. mengandung minyak atsiri sebesar 0.7% yang terdiri dari 71% eugenol dan 20% metil eugenol, carvacrol dan sesquiterpine hydrocarbon caryophyllene (Rashid *et al.*, 2018).

Kandungan minyak atsiri pada daun *O. tenuiflorum* L. terdiri dari α - Thujene, Nonane, Octane, Benzene, (Z) -3- hexanol, Ethyl 2-methyl butyrate, α - pinene, β - pinene, Toulene, Citronellal, Camphene, Sabinene, Dimethyl benzene, Myrecene, Ethyl benzene, Limocene, 1,8- cineole, Cis- β - ocimene, Trans- β - ocimene, p- cymene, Terpinolene, Allo- ocimene, Butyl-benzene, α - cubebene, γ - terpene, trans-linalool oksida, Geraniol, α - copaene, β - bourbonene, β - cubebene, linalool, eugenol, metil eugenol, β - farnesene, β - elemene, (E) - cinnamyl acetate, Isocaryophyllene, β - caryophyllene, iso- eugenol, α - guaiene, α - amorphene, α - humulene, γ - humulene, 4, 11 - selinadiene, α - terpenol, isoborneol, borneol, germacrene- D, α - salilene, β - salilene, myrtenylformat, α - muurolene, δ - cadinene, cuparene, calamenene, geraneol, neralidol, caryophyllene oxide, iedol, humulene oxide, α - guaiol, τ - cadinol, α - bisbolol, (EZ) - farnesol, cis- sesquisabinene hidrat, tetradecanal, selin- 11 - en- 4- α - ol, 14-hidroksi- α -humulene (Phillip & Damodaran, 1985; Kothari *et al.*, 2004; Lawrence *et al.*, 1972; Brophy *et al.*, 1993; Machado *et al.*, 1999; Vina & Murillo, 2003; Dey & Choudhury, 1984; Dey & Choudhury, 1980; Joseph & Vrundha, 2013).

2.2.4 Potensi Daun Tulsi (*O. tenuiflorum* L.)

Daun tulsi (*O. tenuiflorum* L.) telah lama digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat India. Hal ini juga didukung oleh beberapa penelitian dan studi literatur, dimana daun tulsi (*O. tenuiflorum* L.) memiliki sifat antikanker (Raghunandan & Mitra, 1982; Kayastha, 2014), antifertilitas (Jansen, 1981; Kayastha, 2014), depresan jantung (Paton, 1992; Kayastha, 2014), antiulkus (Nandkarni, 1975; Kayastha, 2014), antiinflamasi (Choudhary, 2010; Kayastha, 2014), hipoglikemik anabolik (MacDonell, 1958; Kayastha, 2014), antioksidan (Devraj, 1990; Kayastha, 2014), antidiabetes (Devraj, 1997; Kayastha, 2014), antistress (Singh *et al.*, 1991; Kayastha, 2014), sifat adaptogenik dan imunomodulator (Pushpangadan & Sobti, 1977; Kayastha, 2014), imunostimulan (Mediratta *et al.*, 1987; Kayastha, 2014), dan relaksan otot polos (Saksena *et al.*, 1987; Kayastha, 2014).

Efek utama yang diberikan oleh daun tulsi (*O. tenuiflorum* L.) yaitu efek anti-penuaan (Rastogi & Mehrotra, 1995; Kayastha, 2014), efek antidiabetes (Heath, 19981; Kayastha, 2014), efek imunomodulator (Mediratta & Sharma, 2000; Kayastha, 2014), anti alergi (Paton, 1992; Kayastha, 2014), efek anti fertilitas (Mehta *et al.*, 1979; Kayastha, 2014), ketahanan stres (Bhargava & Sing, 1981; Kayastha, 2014), peningkatan imunitas (Simon & Reiss-Bubenheim, 1987; Kayastha, 2014), paru-paru dan bronkial support (Aruna & Sivaramakrishnan, 1992; Kayastha, 2014), sifat antimikroba (Singh *et al.*, 2002; Kayastha, 2014), komplemen obat allopathic (Rai, 1997; Kayastha, 2014), perlindungan antibiotik (Singh & Majumdar, 1999; Kayastha, 2014), aktivitas antioksidan (Mishra & Sanjay, 2011; Kayastha, 2014) dan nutrisi (Karthikeyan, 1999; Kayastha, 2014)

2.3 Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kondisi gangguan metabolisme tubuh kronis yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah di atas kadar normal (Derso, 2022). Menurunnya kadar produksi insulin yang disekresikan oleh organ pankreas, menjadi salah satu penyebab diabetes. Adapun faktor lain yaitu adanya penurunan fungsi dari sel-sel tubuh terhadap respon insulin yang disekresikan (Agoro *et al.*, 2022). Kombinasi dari penurunan kadar produksi insulin dan

penurunan sensitivitas sel dalam merespon insulin, atau oleh disregulasi hormonal selama masa kehamilan juga dapat menyebabkan penyakit diabetes (Derso, 2022).

Diabetes mellitus bukanlah penyakit tunggal dan definisinya tergantung pada sudut pandang seseorang. Definisi diabetes dari sudut pandang sosial mencakup beban yang ditimbulkan penyakit ini terhadap ekonomi, baik dalam hal pengobatan yang mahal dan terkait dengan morbiditas dan mortalitas dini. Peneliti kesehatan mengungkapkan bahwa secara umum faktor penyebab diabetes melitus antara lain kelebihan berat badan, obesitas, dan pola makan yang tinggi kalori (Egan dan Dinneen, 2014; Indrahadi *et al.*, 2021).

2.3.1 Jenis Diabetes

Pengklasifikasian diabetes meskipun penting dan memiliki implikasi dalam strategi pengobatan, merupakan tugas yang tidak mudah. Banyak pasien dewasa yang tidak mudah masuk dalam satu kelas (ADA, 2014; Kharroubi dan Hisham, 2015) dan 10% dari mereka masih memerlukan revisi (Cakan *et al.*, 2014; Kharroubi dan Hisham, 2015). Klasifikasi klasik diabetes menurut American Diabetes Association (ADA) meliputi diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional (GDM) (ADA, 2014; Kharroubi dan Hisham, 2015).

2.3.1.1 Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 (kerusakan sel, sering menyebabkan kekurangan insulin total, diabetes yang dimediasi kekebalan) hanya mempengaruhi 5-10% dari populasi. Etiologi digambarkan sebagai lisis sel pankreas oleh sistem kekebalan menggunakan jalur seluler yang sebelumnya disebut sebagai diabetes tergantung insulin atau diabetes onset remaja. Autoantibodi insulin, GAD (GAD65), autoantibodi fosfatase IA-2 α dan IA2 β bersama dengan autoantibodi sel pulau semuanya merupakan penanda penghancuran imunologis sel. Ketika hiperglikemia puasa pertama kali ditemukan, satu atau lebih autoantibodi ini terdapat pada 85-90% orang (Bhat *et al.*, 2021).

Penyakit ini memiliki hubungan HLA yang signifikan dengan gen DRB yang mempengaruhi hubungan gen DQA dan DQB. Semua alel HLA/DR/DQ tersebut berpotensi menjadi predisposisi atau pelindung (Bhat *et al.*, 2021).

2.3.1.2 Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 (yang dapat bervariasi dari defisiensi sekresi insulin yang menyebabkan resistensi insulin hingga insufisiensi insulin relatif) adalah jenis diabetes yang mempengaruhi 90-95% penderita diabetes. Itu sebelumnya dikenal sebagai diabetes onset dewasa atau diabetes non-insulin-dependent. Resistensi insulin sering disertai dengan defisiensi insulin relatif (bukan absolut). Orang-orang ini tidak memerlukan terapi insulin untuk bertahan hidup, setidaknya tidak untuk memulai atau secara teratur. Diabetes jenis ini kemungkinan besar disebabkan oleh berbagai faktor (Bhat *et al.*, 2021).

Meskipun etiologi yang tepat tidak diketahui, kerusakan sel autoimun tidak terjadi, dan sebagian besar pasien kelebihan berat badan, yang menyebabkan tingkat resistensi insulin yang signifikan. Ketoasidosis jarang terjadi secara spontan pada bentuk diabetes ini; ketika itu benar-benar terjadi, biasanya dikaitkan dengan stres dari kondisi lain seperti infeksi. Karena hiperglikemia berkembang perlahan dan tidak sering cukup parah bagi pasien untuk memperhatikan salah satu gejala tradisional diabetes pada fase awal, diabetes tipe-2 terkadang tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun (ADA, 2014; Bhat *et al.*, 2021). Hiperglikemia diabetes telah diturunkan menjadi faktor risiko substansial untuk serangkaian komplikasi. Retinopati, neuropati, nefropati, konsekuensi makrovaskular (penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer), dan penyembuhan luka yang tertunda adalah lima komplikasi khas DM. Penyakit periodontal akhir-akhir ini telah diidentifikasi sebagai konsekuensi 'Keenam' DM (Bhat *et al.*, 2021).

2.3.1.3 Gestasional

Hiperglikemia pada kehamilan baik dalam bentuk diabetes tipe 2 yang didiagnosis sebelum atau selama kehamilan atau dalam bentuk diabetes gestasional memiliki hasil peningkatan risiko pada ibu, janin, dan neonatus yang merugikan. Ibu dengan diabetes gestasional dan bayi yang lahir dari ibu tersebut memiliki peningkatan risiko terkena diabetes di kemudian hari. Hiperglikemia pada kehamilan bertanggung jawab atas peningkatan risiko makrosomia (berat lahir 4,5 kg), kelahiran besar untuk usia kehamilan, preeklamsia, kelahiran prematur dan kelahiran sesar karena bayi besar (Metzger *et al.*, 2008; Kharroubi dan Hisham, 2015). Faktor risiko diabetes gestasional termasuk obesitas, riwayat pribadi

diabetes gestasional, riwayat keluarga diabetes, usia ibu, sindrom ovarium polikistik, gaya hidup menetap, dan paparan faktor toksik (Galtier, 2010; Kharroubi dan Hisham, 2015).

2.4 Metformin

Metformin saat ini merupakan terapi oral lini pertama untuk pengelolaan diabetes tipe 2. Seiring dengan efeknya dalam menurunkan glukosa, ada minat pada aksi obat potensial yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular dan kanker (Foretz et al., 2014). Efek menguntungkan lainnya dari metformin terungkap seperti penghambatan tumor, menunda penuaan dan imunomodulasi (Podhorecka *et al.*, 2017).

Metformin hidroklorida, sebuah biguanida, adalah obat penurun glukosa oral paling populer di sebagian besar negara, secara luas dipandang sebagai 'terapi dasar untuk individu dengan diabetes mellitus tipe 2 yang baru didiagnosis. Reputasi ini dihasilkan dari kemampuannya menurunkan glukosa yang efektif, biaya rendah, netralitas berat badan, profil keamanan yang baik secara keseluruhan (terutama kurangnya hipoglikemia sebagai efek samping), dan bukti sederhana untuk perlindungan jantung (Inzucchi et al., 2015; Sanchez-Rangel dan Silvio, 2017).

2.4.1 Mekanisme Kerja

Pusat mekanisme kerja metformin adalah metabolisme perubahan energi sel. Metformin memberikan efek dominannya dalam mengurangi glukosa dengan mengambil kembali glukosa yang distimulasi insulin di otot rangka (Stumvoll *et al.*, 1995; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020), penurunan produksi glukosa hepatic, penurunan penyerapan glukosa usus (Stumvoll *et al.*, 1995; Pernicova dan Korbonits, 2014; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020), sementara di jaringan adiposa, metformin meningkatkan oksidasi asam lemak bebas dan mencegah lipolisis, yang secara tidak langsung mengarah pada peningkatan pensinyalan insulin melalui penekanan lipotoksisitas (Giannarelli *et al.*, 2003; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020). Khususnya, metformin menonaktifkan jalur glukagon melalui down-regulation kompleks mitokondria I, gerbang utama ke NADH (bentuk tereduksi dari NAD) yang berkontribusi untuk mempertahankan sintesis ATP, yang menyebabkan penurunan ATP seluler, adenosin monofosfat siklik (cAMP) dan protein yang

rusak. pensinyalan kinase A (PKA) (Pernicova dan Korbonits, 2014; Zhou *et al.*, 2001; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020).

Akibatnya, peningkatan regulasi AMPK - meskipun perannya tidak penting untuk efek penurunan glukosa dari peningkatan sensitivitas insulin metformin, terutama oleh oksidasi lipid (Pernicova dan Korbonits, 2014; Musi *et al.*, 2002; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020). Studi sebelumnya melaporkan bahwa resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi plasma plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) (Juhan-Vague *et al.*, 1991; Anfosso *et al.*, 1993; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020).

Setiap upaya untuk mengurangi resistensi insulin dengan diet atau obat-obatan seperti metformin, selanjutnya akan menyebabkan ekivalen penurunan insulin plasma, PAI-1 (Juhan-Vague *et al.*, 1991; Vague *et al.*, 1987; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020) dan trigliserida, sementara peningkatan aktivitas euglobulin fibrinolitik (EFA) (Vague *et al.*, 1987; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020). Secara konsisten, telah ditunjukkan bahwa metformin anti-diabetes pada pasien obesitas dengan toleransi glukosa abnormal (Nagi dan Yudkin, 1993; Ersoy *et al.*, 2008; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020), atau subyek non-diabetes obesitas (Vague *et al.*, 1987; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020), memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas fibrinolisis dalam darah melalui modifikasi kadar PAI-1. Selain itu, dilaporkan bahwa akumulasi lemak hati dari pemberian etanol usus jangka panjang sangat dihambat oleh metformin melalui menahan ekspresi PAI-1 (Bergheim *et al.*, 2006; Shurrab dan El-Shaimaa, 2020).

2.4.2 Efek Samping Penggunaan

Metformin juga memiliki sedikit efek samping yang merugikan, yang paling umum yaitu gejala gastrointestinal (tingkat kejadian 20% -30%), termasuk mual dan muntah, serta efek samping yang serius yakni asidosis laktat (tingkat kejadian 1/30.000), terutama pada pasien diabetes penderita disfungsi hati dan ginjal (Wang *et al.*, 2017). Efek samping yang biasa termasuk mual, perut kembung, perut kembung, muntah, diare / sembelit, mulas, sakit kepala, agitasi, menggigil, pusing, kelelahan, kram atau nyeri perut, kehilangan nafsu makan, asthenia, mialgia, infeksi saluran pernapasan atas dan perubahan atau rasa logam (Lorenzati *et al.*, 2010; Bristol dan Bristol-Myers, 2009; McCraight *et al.*, 2016; Ghosal dan Shomik,

2019). Namun, bukti menunjukkan bahwa gejala gastrointestinal (GI) (Holman, 2007; Nasri dan Rafieian-Kopaei, 2014; Ghosal dan Shomik, 2019) dan gejala saluran pencernaan (Crandall et al., 2006; Ghosal dan Shomik, 2019) sebagian besar diamati dengan pengobatan metformin.

2.5 Metode Pendekatan In Silico

Farmakologi in silico (juga dikenal sebagai terapi komputasi, farmakologi komputasi) adalah area yang berkembang pesat yang secara global mencakup pengembangan teknik untuk menggunakan perangkat lunak untuk menangkap, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis dan medis dari berbagai sumber (Ekins *et al.*, 2007).

2.5.1 PASS Online

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) mampu memprediksi berbagai jenis aktivitas biologis dari rangkaian senyawa kimia berbeda dengan cara cepat. PASS memprediksi suatu senyawa dari efek farmakologis, mekanisme aksi dan toksisitas spesifik yang ditunjukkan interaksinya dengan entitas biologi ini (Poroikov *et al.*, 2003).

Interpretasi hasil prediksi pada PASS Online yaitu jika nilai $P_a > 0,7$, maka zat tersebut sangat mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi kemungkinan zat tersebut menjadi analog dari zat farmasi yang diketahui juga tinggi. Jika nilai $0,5 < P_a < 0,7$, maka zat tersebut cenderung menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi kemungkinannya lebih kecil, dan zat tersebut tidak seperti agen farmasi yang dikenal. Apabila nilai $P_a < 0,5$, maka zat tersebut tidak mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan. Namun, jika keberadaan aktivitas ini dikonfirmasi dalam percobaan, zat tersebut mungkin merupakan entitas kimia baru (Lagunin *et al.*, 2000).

2.5.2 preADMET

preADMET juga merupakan alat web yang memiliki empat bagian: (i) perhitungan deskriptor molekuler; (ii) prediksi kemiripan obat dengan mempertimbangkan aturan yang terkenal; (iii) prediksi ADME; dan (iv) mutagenisitas prediksi toksisitas dengan uji Ames dan karsinogenisitas hewan pengerat (Lee et al., 2003, 2004).

2.5.3 Lipinski Rule of Five (Ro5)

Lipinski Rule of Five (Ro5) merupakan aturan praktis untuk menentukan kemiripan obat atau senyawa kimia dengan sifat farmakologis atau aktivitas biologis yang memiliki sifat kimia dan sifat fisik, dimana akan menjadi obat aktif secara oral (Sen *et al.*, 2021). Dalam Lipinski, tahap awal penyerapan senyawa berdasarkan berat molekul, lipofilisitas, jumlah atom hidrogen donor dan akseptor ikatan dalam molekul (Castillo-Garit *et al.*, 2008). Adapun syarat yang berlaku meliputi tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (jumlah total ikatan nitrogen-hidrogen dan oksigen-hidrogen), tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen (semua atom nitrogen atau oksigen), massa molekul kurang dari 500 Dalton, koefisien partisi oktanol-air ($\log P$) yang tidak melebihi 5.

$\log P$ tidak hanya membantu memprediksi kemungkinan pengangkutan senyawa ke seluruh tubuh. Ini juga mempengaruhi formulasi, dosis, pembersihan obat, dan toksisitas. Sementara cara terbaik aplikasi bahan kimia mungkin penyemprotan sebagai larutan berair, senyawa aktif harus cukup lipofilik untuk menahan pencucian ke dalam saluran air. Nilai $\log P$ suatu senyawa, yang merupakan logaritma dari koefisien partisi antara oktanol dan air ($\log(\text{oktanol}/\text{water})$) adalah ukuran yang pasti dari hidrofilitas senyawa. Hidrofilitas rendah dan oleh karena itu nilai $\log P$ tinggi menyebabkan penyerapan atau permeasi yang buruk.

2.5.4 STITCH

Interaksi antara protein dengan senyawa kimia sangat penting dalam sistem biologis, seperti mendorong metabolisme, mengaktifkan banyak sinyal cascade dan sebagai intervensi farmasi. Sejak awal konsep yaitu menggabungkan sumber interaksi protein-kimia dari berbagai database antara lain database eksperimental, database target obat, database jalur, penambahan teks serta prediksi target obat ke dalam jaringan terpadu (Kuhn *et al.*, 2014). Interaksi dapat dilaporkan dalam database yang berbeda dengan afinitas pengikatan berbeda. Untuk menghitung skor keyakinan akhir, hanya memperhitungkan afinitas paling kuat yang dilaporkan (Szkarczyk *et al.*, 2016).

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan termasuk ke dalam penelitian deskriptif eksploratif. Penelitian dengan metode ini bertujuan untuk menemukan data yang dapat memberikan definisi atau penjelasan tentang konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2022. Proses penelitian bertempat di Laboratorium Program Studi Biologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.3 Alat dan Bahan

3.3.1 Alat

Beberapa alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa laptop dengan deskripsi processor Intel Core i7. Perangkat lunak yang digunakan antara lain preADMET untuk melihat nilai farmakokinetik saat senyawa aktif masuk ke dalam tubuh sehingga dapat diketahui tingkat kemiripan obat, PASS Online untuk memprediksi adanya aktivitas biologi dari suatu senyawa dan STITCH untuk melihat prediksi interaksi senyawa target dengan protein-protein spesifik dalam mekanisme diabetes.

3.3.2 Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan-bahan antara lain struktur ligan yang diperoleh dari senyawa kaempferide CID:5281666, chrysoeriol CID:5280666, caffeic acid CID:689043, diosmetin CID:5281612, apigenin CID:5280443, kaempferol CID:5280863, luteolin CID:5280445, metformin CID:4091. Keseluruhan senyawa bioaktif daun tulsi dan metformin tersebut dapat di *download* melalui sumber Pubchem dan metformin dalam bentuk sdf. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah IRS1, IRS2, PI3K, AMPK, MAPK, COX1, COX2, IGF, NADPH oxidase, IGFR, glycogen phosphorylase, lipoprotein lipase.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Preparasi Ligan

Beberapa senyawa yang dibutuhkan dalam preparasi ligan antara lain kaempferide, chrysoeriol, caffeic acid, diosmetin, apigenin, kaempferol, luteolin. Melalui PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), keseluruhan senyawa tersebut dapat digunakan sebagai pembuatan ligan tiga dimensi yang disimpan dalam bentuk SDF (*.sdf).

3.4.2 Uji Karakteristik Farmakokinetik Menggunakan preADMET

Langkah yang dilakukan dalam uji kemampuan obat yakni memasukkan mol file dari gambar senyawa daun tulsi 3D di web PubChem menggunakan software preADMET online (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Langkah berikutnya adalah memasukkan mole file senyawa dan senyawa obat, lalu klik perintah run untuk mendapatkan hasil.

3.4.3 Potensi Aktivitas Antidiabetik Menggunakan PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*)

Langkah yang dilakukan dalam prosedural ini adalah memasukkan SMILES dari senyawa daun tulsi menggunakan software PASS Online. Pencarian ini dilakukan di web PubChem, dilanjutkan dengan memasukkan SMILES senyawa ligan melalui software PASS Online (<http://www.way2drug.com/passonline/>). Selanjutnya, memprediksikan aktivitas dengan mengklik Get Prediction.

Ketentuan nilai Pa:

1. Nilai Pa 0,5-0,7, memiliki skala in silico bagus dengan rasio laboratorium terbilang menengah.
2. Nilai Pa > 0,7, maka rasio laboratorium terbukti tinggi

3.4.4 Potensi Antidiabetik Menggunakan STITCH

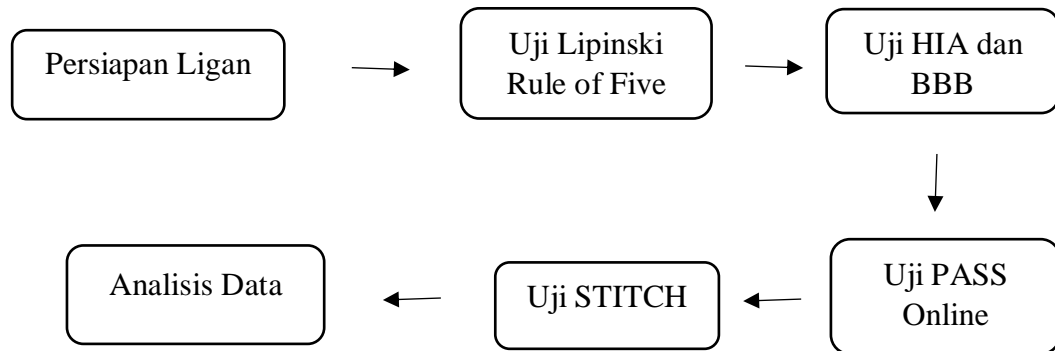
Pengujian potensi interaksi dilakukan dengan memasukkan nama senyawa bioaktif, obat yang diuji dan reseptor pada situs STITCH (<http://stitch.embl.de/>). Hasil yang didapatkan di analisis secara deskriptif berdasarkan penelitian terdahulu.

3.4.5 Analisis Data

Analisis data menggunakan deskriptif kuantitatif dan kualitatif. Data yang disajikan berupa tabel dan gambar.

3.4.6 Skema Penelitian

Skema dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



BAB VI

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik Farmakokinetik

4.1.1 Hasil Uji HIA (Human Intestinal Absorbtion) dan Toksisitas

Tahap awal dalam penelitian ini adalah melakukan prediksi absorpsi senyawa bioaktif daun tulsi (*Ocimum tenuifloun* L.) terhadap dinding usus yang biasa dikenal dengan uji HIA (*Human Intestinal Absorption*). Pemanfaatan obat dalam tubuh manusia merupakan proses yang rumit sehingga sulit untuk dianalisa secara tepat dengan model statistik. HIA meupakan salah satu langkah dalam pengangkutan obat ke target yang dituju (Yan *et al.*, 2008).

Tabel 4.1.1. Hasil Uji HIA dan toksisitas

No.	Senyawa	HIA (%)	BBB
1.	Metformin	45.666887	0.227225
2	Apigenin	88.122839	0.565113
3	Caffeic acid	82.301311	0.4976
4	Chrysoeriol	88.188310	0.0880712
5	Diosmetin	88.188263	0.201086
6	Kaempferide	88.192470	0.157335
7	Kaempferol	79.439289	0.286076
8	Luteolin	79.427233	0.367582

Bedasarkan hasil prediksi HIA (Human Intestinal Absorption) pada Tabel 4.1.1 menunjukkan bahwa sebagian besar nilai yang diperoleh dari senyawa bioaktif yaitu diatas 80% kecuali senyawa kaempferol dan luteolin sebesar 79%, sedangkan metformin sebesar 45.666887%. Senyawa bioaktif yang memiliki nilai HIA diatas 80% memiliki daya absorpsi yang baik di dinding usus. Hal ini sesuai dengan penelitian Yan *et al.* (2008) bahwa nilai HIA pada rentang 80%-100%, suatu senyawa dapat dikatakan terabsorpsi dengan baik pada dinding usus. Pelez dan rekannya menggolongkan nilai HIA ke dalam tiga kategori yaitu rentang nilai <30% (senyawa terabsorpsi dengan rendah), rentang nilai 30%-79% (senyawa terabsorpsi dengan sedang) dan rentang nilai >80% (senyawa terabsorpsi dengan baik) (Yan *et al.*, 2008).

Nilai BBB pada senyawa bioaktif dan metformin yang ditunjukkan oleh Tabel 4.1.1 bahwa nilai yang diperoleh bervariasi dari rentang 0,0880712-0,565113, sedangkan nilai BBB dari metformin yaitu 0.227225. Rentang nilai BBB dari senyawa bioaktif dan metformin menunjukkan migrasi yang buruk melintasi sawar darah otak serta neurotoksisitas yang rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Morak-Młodawska dan Małgorzata (2022), bahwa senyawa bioaktif yang diteliti memiliki nilai BBB rentang 0.352–2.156, menunjukkan migrasi yang buruk terhadap perlintasan sawar darah otak dan memiliki neurotoksisitas rendah. Sawar darah otak atau blood brain barrier memiliki fungsi untuk mencegah molekul beracun masuk ke dalam sistem saraf pusat (Riju *et al.*, 2014). Adapun klasifikasi penyerapan ke dalam BBB dibagi menjadi tiga yaitu rentang nilai >2,0 (absorpsi ke sawar darah otak tinggi), rentang nilai <2.0 nilai >1.0 (absorpsi ke sawar darah otak sedang) dan nilai <1.0 (absorpsi ke sawar darah otak rendah) (Riju *et al.*, 2010).

4.1.2 Hasil Uji Lipinski Rule of Five (Ro5)

Lipinski Rule of Five (Ro5) merupakan aturan praktis untuk menentukan kemiripan obat atau senyawa kimia dengan sifat farmakologis atau aktivitas biologis yang memiliki sifat kimia dan sifat fisik, dimana akan menjadi obat aktif secara oral (Sen *et al.*, 2021). Dalam Lipinski, tahap awal penyerapan senyawa berdasarkan berat molekul, lipofilisitas, jumlah atom hidrogen donor dan akseptor ikatan dalam molekul (Castillo-Garit *et al.*, 2008).

Tabel 4.1.2. Hasil Uji Lipinski Rule of Five (Ro5)

No.	Senyawa	Mass (DA)	H-donor	H-Akseptor	LOGP
1.	Metformin	129	5	5	-1.243830
2	Apigenin	270	3	5	2.419599
3	Caffeic acid	180	3	4	1.195600
4	Chrysoeriol	300	3	6	2.428199
5	Diosmetin	300	3	6	2.428199
6	Kaempferide	300	3	6	2.608299
7	Kaempferol	286	4	6	2.305299
8	Luteolin	286	4	6	2.125199

Nilai uji Lipinski ditunjukkan pada Tabel 4.1.2 menjelaskan bahwa semua senyawa bioaktif dan metformin memiliki berat molekul kurang dari 500 Da, yang mana senyawa apigenin, caffeic acid, chrysoeriol, diosmetin, kaempferide, kaempferol, luteolin dikatakan aktif secara oral. Menurut Pollastri (2010), menjelaskan bahwa suatu senyawa dikatakan tidak aktif secara oral apabila memiliki berat molekul yang tinggi. Peningkatan berat molekul suatu senyawa dapat dikorelasikan dengan adanya penurunan tingkat permeabilitas di usus dan ke dalam sistem saraf pusat (Pardridge,1995; Navia dan Chaturvedi, 1996; Pollastri, 2010).

Nilai lipofilisitas semua senyawa bioaktif daun tulsi kurang dari 5. Nilai lipofilisitas berkaitan dengan tingkat penyerapan suatu senyawa dan sering dikatakan sebagai logaritma rasio obat yang berpartisi ke dalam fase organik yang ada di fase air (Pollastri, 2010). Nilai lipofilisitas metformin bernilai negatif yang artinya metformin sulit untuk menembus lapisan lipid bilayer.

Nilai hidrogen donor dari senyawa bioaktif daun tulsi bekisar antara 3-4 ikatan hidrogen donor, sedangkan metformin memiliki 5 hidrogen donor. Gugus donor ikatan hidrogen dapat mengurangi kemampuan suatu senyawa dalam menembus lapisan membrane bilayer (Paterson et al., 1994; Pollastri, 2010). Nilai hidrogen akseptor dari senyawa bioaktif dan metformin berkisar antara 4-6 akseptor hidrogen. Dengan adanya hidrogen akseptor, senyawa dapat berikatan baik dengan pelarut seperti air. Hidrogen akseptor mempengaruhi permeabilitas suatu senyawa (Pollastri, 2010).

4.1.3 Hasil Uji PASS

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) mampu memprediksi berbagai jenis aktivitas biologis dari rangkaian senyawa kimia berbeda dengan cara cepat. PASS memprediksi suatu senyawa dari efek farmakologis, mekanisme aksi dan toksisitas spesifik yang ditunjukkan interaksinya dengan entitas biologi ini (Poroikov *et al.*, 2003).

Tabel 4.1.3 Hasil Uji PASS

No.	Nama Senyawa	Nilai Pa	Keterangan
1.	Metformin	0.512	MAP kinase stimulant

2.	Apigenin	0.862	MAP kinase stimulant
3.	Caffeic acid	0.681	MAP kinase stimulant
4.	Chrysoeriol	0,900	MAP kinase stimulant
5.	Diosmetin	0,900	MAP kinase stimulant
6.	Kaempferide	0,924	MAP kinase stimulant
7.	Kaempferol	0,917	MAP kinase stimulant
8.	Luteolin	0,889	MAP kinase stimulant

Nilai hasil uji PASS pada Tabel 4.1.3 menunjukkan bahwa senyawa bioaktif daun tulusi dan metformin memiliki kemampuan antidiabetik melalui jalur stimulus MAP kinase dengan variasi skor yang berbeda. Senyawa chrysoeriol, diosmetin, kaempferide dan kaempferol memiliki nilai Pa sebesar 0,9, senyawa luteolin dan apigenin memiliki nilai Pa sebesar 0,8 sedangkan senyawa caffeic acid memiliki nilai Pa sebesar 0,6 dibandingkan nilai Pa yang dimiliki oleh metformin yaitu 0,5. Aktivitas suatu senyawa tertentu harus dipilih serta penentuan jenis prediksi (probabilitas aktivitas (Pa) atau ketidakaktifan (Pi), masing-masing). Nilai kriteria dalam pencarian PASS harus ditentukan dalam rentang probabilitas (dalam subinterval 0,0-1,0) (Poroikov *et al.*, 2003).

Senyawa daun tulusi yang berpotensi sebagai antidiabetik meliputi chrysoeriol, diosmetin, kaempferide, kaempferol, luteolin dan apigenin karena memiliki nilai Pa > 0,7. Interpretasi hasil prediksi yaitu jika nilai Pa > 0,7, zat tersebut sangat mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi kemungkinan zat tersebut menjadi analog dari zat farmasi yang diketahui juga tinggi. Jika nilai 0,5 < Pa < 0,7, zat tersebut cenderung menunjukkan aktivitas dalam percobaan, tetapi kemungkinannya lebih kecil, dan zat tersebut tidak seperti agen farmasi yang dikenal. Jika nilai Pa < 0,5, zat tersebut tidak mungkin menunjukkan aktivitas dalam percobaan. Namun, jika keberadaan aktivitas ini dikonfirmasi dalam percobaan, zat tersebut mungkin merupakan entitas kimia baru (Lagunin *et al.*, 2000).

4.2 Potensi Antidiabetik

Pemilihan senyawa aktif daun tulusi yang berpotensi sebagai antidiabetik berdasarkan dari daya absorpsi terhadap dinding usus dan Lipinski Rule of Five (Ro5). Suatu obat yang dapat diserap dengan baik, akan tetapi beracun akan berpeluang besar dibuang lebih awal. Sedangkan obat yang memiliki daya absorpsi

rendah pada dinding usus, akan tetapi lebih efektif dan tidak beracun dalam kadar darah rendah, berpeluang besar untuk dilakukan studi lanjut.

Tabel 4.2 Potensi antidiabetik

No.	Senyawa	HIA (%)	Mass (DA)	H-donor	H-Akseptor	LOGP
1.	Metformin	45.666887	129	5	5	-1.243830
2	Apigenin	88.122839	270	3	5	2.419599
3	Caffeic acid	82.301311	180	3	4	1.195600
4	Chrysoeriol	88.188310	300	3	6	2.428199
5	Diosmetin	88.188263	300	3	6	2.428199
6	Kaempferide	88.192470	300	3	6	2.608299
7	Kaempferol	79.439289	286	4	6	2.305299
8	Luteolin	79.427233	286	4	6	2.125199

Potensi senyawa bioaktif daun tulsi sebagai antidiabetik ditunjukkan pada Tabel 4.2 bahwa senyawa bioaktif daun tulsi yang berpotensi mirip dengan metformin yaitu apigenin. Daya serap senyawa apigenin di dinding usus sangat baik dengan presentase nilai HIA sebesar 88.122839% dibandingkan dengan metformin yang memiliki daya absorpsi sedang di dinding usus dengan presentase nilai HIA sebesar 45.666887%. Berat molekul senyawa apigenin lebih besar dibandingkan senyawa caffeic acid dan metformin. Pemilihan berat molekul < 300 Da untuk menghindari adanya penyerapan senyawa pada sawar darah otak.

Ikatan hidrogen donor dan hidrogen akseptor, senyawa apigenin paling mendekati kemiripan dengan metformin yaitu memiliki 3 hidrogen donor dan 5 hidrogen akseptor. Hal ini dipilih karena senyawa apigenin tidak terlalu bersifat hidrofilik maupun hidrofobik sehingga senyawa apigenin dapat menembus membrane sel bilayer dan tidak terakumulasi lama pada pelarut yang berakibat bersifat toksik. Nilai logP senyawa apigenin sebesar 2.419599 dibandingkan metformin sebesar -1.243830, sehingga senyawa apigenin lebih mudah dalam menembus lapisan lipid bilayer dibandingkan dengan metformin.

4.3 Potensi Antidiabetik menggunakan STITCH

Interaksi antara protein dengan senyawa kimia sangat penting dalam sistem biologis, seperti mendorong metabolisme, mengaktivasi banyak sinyal cascade dan sebagai intervensi farmasi. Oleh karena itu, sangat penting dalam mempelajari

berbagai fungsi seluler serta dampak terapi obat pada sel. Sejak awal konsep yaitu menggabungkan sumber interaksi protein-kimia dari berbagai database antara lain database eksperimental, database target obat, database jalur, penambahan teks serta prediksi target obat ke dalam jaringan terpadu (Kuhn *et al.*, 2014).

Hasil STITCH pada Gambar 4.3 menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada daun tulsı seperti kaempferol, apigenin dan luteolin memiliki jalur antidiabetik yang sama dengan metformin. Kaempferol dan luteolin memiliki kesamaan jalur dengan metformin melalui jalur PI3K/AKT, sedangkan apigenin memiliki kesamaan jalur dengan metformin melalui jalur PI3K/AKT dan insulin reseptor 2 (pada diabetes type 2). Adapun protein-protein yang digunakan dalam penelitian yaitu IRS1, IRS2, PI3K, AMPK, MAPK, COX1, COX2, IGF, NADPH oxidase, IGFR, glycogen phosphorylase, lipoprotein lipase.

Efek yang dihambat oleh senyawa kaempferol, luteolin, apigenin maupun metformin dalam jalur PI3K/AKT yakni untuk melindungi kerusakan sel dari lipotoksisitas dengan menghambat FoxO1, sehingga menginduksi sel pankreas untuk apoptosis. Aktivasi jalur PI3K/AKT mendorong sekresi insulin dari sel pankreas (Yuval *et al.*, 2004; Georgia, 2004). Ekspresi berlebih dan aktivasi konstitutif AKT dalam sel pankreas menghasilkan peningkatan massa sel, proliferasi dan ukuran sel yang dimediasi oleh perantara pensinyalan hilir AKT, seperti FoxO1, GSK3 dan mTOR1, memberikan bukti lebih lanjut untuk peran AKT dalam sel pankreas (Bernal-Mizrachi *et al.*, 2001). Sebaliknya, overekspresi mutan mati kinase dalam sel, yang mengurangi aktivitas AKT sebesar 80%, mengakibatkan kurangnya sekresi insulin (Bernal-Mizrachi *et al.*, 2004). Selain itu, jalur PI3K/AKT mencegah lipotoksisitas dalam sel pankreas dengan menghambat FoxO1, yang banyak diekspresikan dalam sel pankreas dan mendorong apoptosis sel yang diinduksi FFA (Wang *et al.*, 2010, Wang *et al.*, 2011).

Pengikatan senyawa apigenin pada insulin reseptor 2 terjadi secara tidak langsung, akan tetapi diperantarai oleh protein IGF-1. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) berperan sebagai pengatur berbagai fungsi biologi melalui tirosin kinase homolog yang memfosforilasi protein substrat reseptor insulin (IRS) (Rui *et al.*, 2001). IGF-1 merangsang pertumbuhan sel primer dengan cara bergantung pada glukosa (Lingohr *et al.*, 2002). Protein IRS memediasi berbagai keragaman dan

spesifisitas pensinyalan dari berbagai sel. Setelah terjadi pengikatan ligan, IGF1 yang diaktifkan melibatkan protein IRS mempromosikan fosforilasi beberapa residu tirosin, sehingga mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan hilir seperti phosphatidylinositol (PI) 3-kinase dan MAP kinase cascade. IRS-2 berperan penting dalam homeostasis nutrisi normal karena memediasi aksi insulin perifer dan efek IGF-1 pada pertumbuhan sel (Rui *et al.*, 2001). Sebagaimana firman Allah SWT dalam surah Al-Imran (03) ayat 190 sebagai berikut:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ
 لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾

Artinya: “Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal. (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): “Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka.” (Q.S Al-Imran 03:190-191)

Menurut Abdullah (2003) dalam tafsir Ibnu Katsir menjelaskan bahwa semuanya itu merupakan ketetapan Allah Yang Maha Perkasa lagi Maha Mengetahui. Oleh karena itu Allah SWT berfirman, (لآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ) “*Terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal (Uulul Albaab).*” Yaitu mereka yang mempunyai akal yang sempurna lagi bersih, yang mengetahui hakikat banyak hal secara jelas dan nyata. Mereka bukan orang-orang tuli dan bisu yang tidak berakal. Hal ini diperjelas oleh Shihab (2002) dalam tafsir Al-Misbah, bahwa Ulul Albab adalah orang-orang yang memiliki akal yang murni, yang tidak diselubungi oleh “kulit”, yakni kabut ide, yang dapat melahirkan kerancuan dalam berpikir. Yang merenungkan tentang fenomena alam raya akan dapat sampai kepada bukti yang sangat nyata' tentang keesaan dan kekuasaan Allah swt.

Surah Al-Imran (03) ayat 190 menjelaskan bahwa Allah menciptakan segala sesuatu yang ada di bumi sebagai tanda-tanda kebesaran-Nya. Hal ini menuntut manusia untuk berfikir serta merenungkan fenomena-fenomena alam raya yang terjadi sebagai manusia yang ulul albab.

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Senyawa bioaktif tulsi memiliki daya absorpsi baik pada usus dengan nilai di atas 80% kecuali kaempferol dan luteolin, bersifat neurotoksik rendah dengan nilai BBB < 1.0, aktif sebagai obat oral dan memiliki potensi sebagai antidiabetik dengan nilai $P_a > 7.0$ kecuali senyawa caffeic acid.
2. Senyawa bioaktif tulsi meliputi kaempferol, luteolin dan apigenin berpotensi sebagai antidiabetik.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat memberikan beberapa saran sebagai berikut:

1. Menggunakan perangkat laptop dalam keadaan kondisi yang prima.
2. Menentukan protein target terlebih dahulu sebelum menentukan ligan yang akan digunakan.

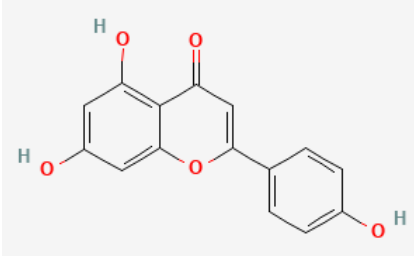
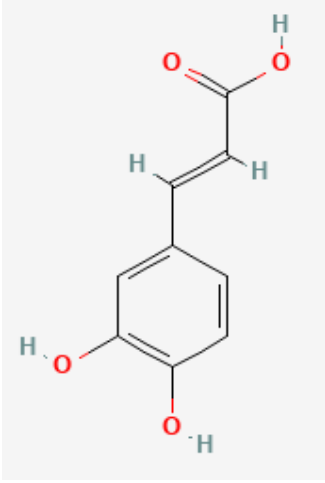
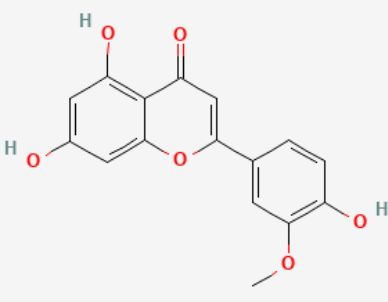
DAFTAR PUSTAKA

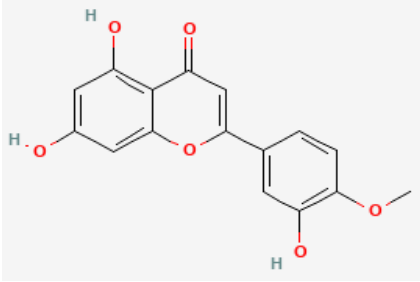
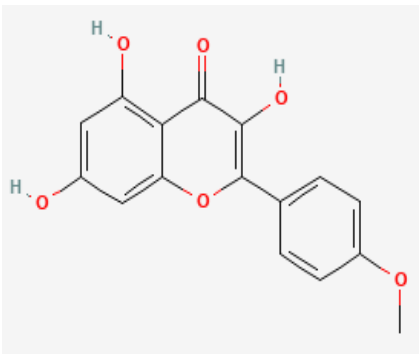
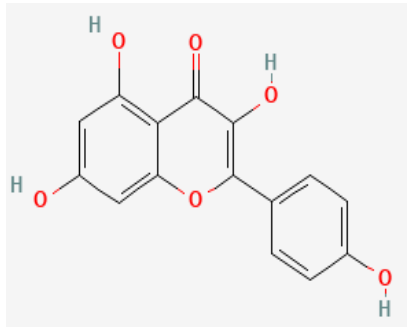
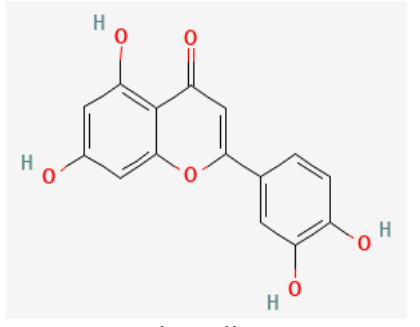
- Abdullah. Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsiir. Diterjemahkan: Ghoffar E.M, M. Abdul dan Abu Ihsan al-Atsari. 2003. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 2*. Bogor: Pustaka Imam asy- Syafi'i
- Abdullah. Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsiir. Diterjemahkan: Ghoffar E.M, M. Abdul dan Abdurrahim Mu'thi. 2003. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5*. Bogor: Pustaka Imam asy- Syafi'i
- Abdullah. Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsiir. Diterjemahkan: Ghoffar E.M, M. Abdul dan Abu Ihsan al-Atsari. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 6*. Bogor: Pustaka Imam asy- Syafi'i
- Agoro, Eni-yimini Solomon, Anthony E. Soroh dan Caroline Chinenyenwa Thomas. 2022. Correlationship between Diabetes Mellitus and Chronic Carbon Monoxide Intoxication. *Journal of Diabetes Mellitus*. Vol. 12
- Ba-Hamdan, Abeer Hamdan Abdullah, Magda Mohammad Aly dan Sameera Omer Bafeel. 2014. Antimicrobial Activities and Phytochemical Analysis of the Essential Oil of *Ocimum basilicum*, Collected from Jeddah Region, Saudi Arabia. *Journal of Microbiology Research*. Vol. 4 No. 6A
- Bhat, Amitha Ramesh, Ivaturi Sri Sai Meghana, Biju Thomas, Nina Shenoy, Rahul Bhandary dan Sai Sreeja S. 2021. Diabetes Mellitus and Potential Oral Complications – A Review. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. Vol. 28 Issue 4
- Chepulis, Lynne, Christopher Mayo, Brittany Morison, Rawiri Keenan, Chunhuan Lao, Ryan Paul Dan Ross Lawrenson. 2020. Metformin Adherence in Patients with Type 2 Diabetes and Its Association with Glycated Haemoglobin Levels. *Journal of Primary Health Care*. Vol. 12 No. 4
- Derso, Bethlehem. 2022. Alternative Medicines for Diabetes Treatment. *Journal of Diabetic Complications and Medicine*. Vol. 7 No. 1
- El Bayoumy, Ibrahim dan Walid Dawod. 2022. Herbal Use and Perceptions among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Kuwait. *Journal of Diabetes Mellitus*. Vol. 12
- Ekins, S, J. Mestres and B. Testa. 2007. In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Applications to Targets and Beyond. *British Journal of Pharmacology*. Vol. 152
- Gabriel, Dirisu Chimezie, Egbule, Onyenachi, Tubookoseimie Aribibia, Ishaku Adamu, Orike, Ikpaha dan Olowu Miriam. 2018. Exploiting Antibacterial Activity of *Ocimum basilicum* L. (Basil Leave) for Controlling Water-borne Infection due to *Vibrio cholerae* among Rural Communities. *International Journal of Biology Research*. Vol. 3 Issue 2
- Ghosal, Shraboni and Shomik Ghosal. 2019. The Side Effects of Metformin - A Review. *HSOA Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. Vol. 6 Issue 1
- Indrahadi, Deri, Amika Wardana dan Adi Cilik Pierewan. 2021. The Prevalence of Diabetes Mellitus and Relationship with Socioeconomic Status in The Indonesian Population. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. Vol. 17 No. 3
- Jayapal, Venugopal. 2018. Antibacterial effect of Essential Oil of *Ocimum sanctum* L. by Minimal Bactericidal Concentration, Disc Diffusion, and Gaseous Contact Exposure Methods Over 18 Bacteria. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. Vol. 7 No. 5

- Joseph, Baby dan Vrundha M. Nair. 2013. Ethanopharmacological and Phytochemical Aspects of *Ocimum sanctum* Linn-The Elixir of Life. *British Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 3 No. 2
- Kayastha, Babita Labh. 2014. Queen of Herbs Tulsi (*Ocimum sanctum*) Removes Impurities from Water and Plays Disinfectant Role. *Journal of Medicinal Plants Studies*. Vol. 2 Issue. 2.
- Kharroubi, Akram T. dan Hisham M. Darwish. 2015. Diabetes Mellitus: The Epidemic of The Century. *World Journal of Diabetes*. Vol. 6 No. 6
- Kulkarni, Kaushik Vilas dan Belvotagi Venkatrao Adavirao. 2018. A Review on: Indian Traditional Shrub Tulsi (*Ocimum sanctum*): The Unique Medicinal Plant. *Journal of Medicinal Plants Studies*. Vol. 6 No. 2
- Lagunin, A., A. Stepanchikova, D. Filimonov dan V. Poroikov. 2000. PASS: Prediction of Activity Spectra for Biologically Active Substances. *Bioinformatics*. Vol. 16 No. 8
- Mishra, Poonam dan Sanjay Mishra. 2011. Study of Antibacterial Activity of *Ocimum sanctum* Extract Againsts Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *American Journal of Food Technology*. Vol. 6 No. 4
- Mittal, Rohit, R. Kumar dan H. S. Chahal. 2018. Antimicrobial Activity of *Ocimum sanctum* Leaves Extracts and Oil. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. Vol. 8 No. 6
- Morak-Młodawska, Beata dan Małgorzata Jelen. 2022. Lipophilicity and Pharmacokinetic Properties of New Anticancer Dipyrithiazine with 1,2,3-Triazole Substituents. *Molecules*. Vol. 27
- Pollastri, Michael P.. 2010. Overview on the Rule of Five. *Current Protocols in Pharmacology*. Hal.: 9.12.1-9.12.8
- Poroikov, Vladimir V., Dmitrii A. Filimonov, Wolf-Dietrich Ihlenfeldt, Tatyana A. Glorizova, Alexey A. Lagunin, Yulia V. Borodina, Alla V. Stepanchikova dan Marc C. Nicklaus. 2003. PASS Biological Activity Spectrum Predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser. *Journal for Chemical Information and Computer Scientists*. Vol. 43
- Prabhakar, P dan Mamoni Banerjee. 2020. Antidiabetic Phytochemicals: A Comprehensive Review on Opportunities and Challenges in Targeted Therapy for Herbal Drug Development. *International Journal of Pharmaceutical Research*. Issue 1
- Rashid, A. K. M. Mamun Ur, Md. Abu Bin Nyeem, Razat Kishor Sinha dan B. M. Rabiul Islam. 2018. Phytoconstituents and Antibacterial Activity of Tulsi (*Ocimum sanctum* Linn.): A Review. *International Journal of Academic Research and Development*. Vol. 3 Issue 2
- Sanchez-Rangel, Elizabeth dan Silvio E. Inzucchi. 2017. Metformin: Clinical Use in Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. Vol. 60
- Sen, Dhruvo Jyoti, Kushal Nandi dan Dhananjay Saha. 2021. Rule of Five: The Five Men Army to Cross The Blood Brain Barrier for Therapeutically Potent. *World Journal of Advance Healthcare Research*. Vol. 5 Issue 2
- Shihab, M. Quirash. 2005. *Tafsir Al-Mishbah Volume 2*. Jakarta: Lentera Hati
- Shihab, M. Quirash. 2005. *Tafsir Al-Mishbah Volume 7*. Jakarta: Lentera Hati
- Shihab, M. Quirash. 2005. *Tafsir Al-Mishbah Volume 10*. Jakarta: Lentera Hati
- Shurrab, Noura T. dan El-Shaimaa A. Arafa. 2020. Metformin: A Review Of Its Therapeutic Efficacy And Adverse Effects. *Obesity Medicine*. Vol. 17

- Siva M., Shanmugam K. R., Shanmugam B., Venkata Subbaiah G., Ravi S., Sathyavelu Reddy K. dan Mallikarjuna K. 2016. *Ocimum sanctum*: A Review on the Pharmacological Properties. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. Vol. 5 No. 3
- Stefansson, Einar Dan Anna Bryndi'S Einarsdottir. 2015. Public Health and Prevention of Blindness in Diabetes. *International Journal of Diabetes Mellitus*. Vol. 3
- Subramanian, Gomathinayagam, Brij B. Tewari dan Rekha Gomathinayagam. 2014. Studies of Antimicrobial Properties of Different Leaf Extract of Tulsi (*Ocimum tenuiflorum*) against Human Pathogens. *American International Journal of Contemporary Research*. Vol. 4 No. 8
- Szklarczyk, Damian, Alberto Santos, Christian von Mering, Lars Juhl Jensen, Peer Bork dan Michael Kuhn. 2016. STITCH 5: augmenting protein–chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Research*. Vol. 44
- Wang, Yi-wei, Si-Jia He, Xiao Feng, Jin Cheng, Yun-Tao Luo, Ling Tian dan Qian Huang. 2017. Metformin: A Review of Its Potential Indications. *Drug Design, Development and Therapy*. Vol. 11
- Xia, Kang Zhi, Nabila Perveen dan Naeem Hasan Khan. 2018. Phytochemical Analysis, Antibacterial and Antioxidant Activity Determination of *Ocimum sanctum*. *Pharmacy & Pharmacology International Journals*. Vol. 6 Issue 6
- Yan, Aixia, Zhi Wang dan Zongyuan Cai. 2008. Prediction of Human Intestinal Absorption by GA Feature Selection and Support Vector Machine Regression. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 9
- Zloh, Mire Dan Stewart B Kirton. 2018. The Benefits of *In Silico* Modeling to Identify Possible Small-Molecule Drugs and Their Off-Target Interactions. *Future Medicinal Chemistry*. Vol. 10 No. 4

Lampiran 1. Struktur Ligan

CID Senyawa	Struktur	Smiles
5280443	 <p style="text-align: center;">Apigenin</p>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C=C(C2)OC3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
689043	 <p style="text-align: center;">Caffeic acid</p>	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C=CC(=O)O)O</chem>
5280666	 <p style="text-align: center;">Chrysoeriol</p>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C=C(C2)OC3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
5281612		<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=CC(=O)C=C(C2)OC3=CC=C(C=C3)O)O</chem>

	 <p>Diosmetin</p>	
5281666	 <p>Kaempferide</p>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
5280863	 <p>kaempferol</p>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
5280445	 <p>luteolin</p>	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>

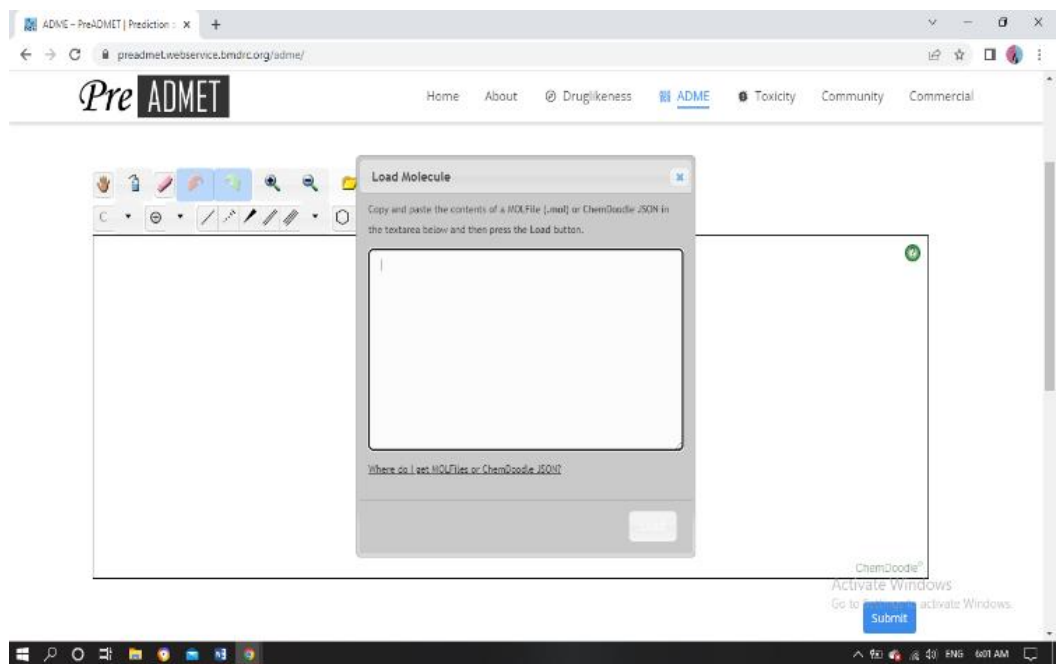
Lampiran 2. Preparasi Ligan

1. Ligan diunduh melalui database Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

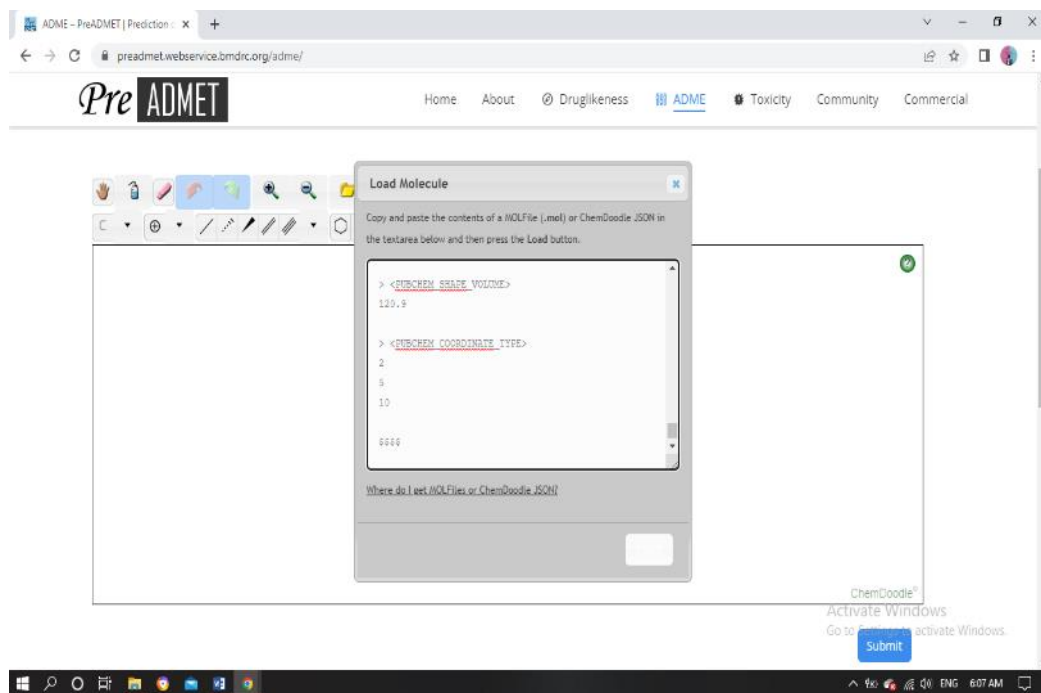
2. Ligan yang akan digunakan diunduh gambar 3D dalam bentuk sdf.

3. Dickey paste canonical SMILES senyawa

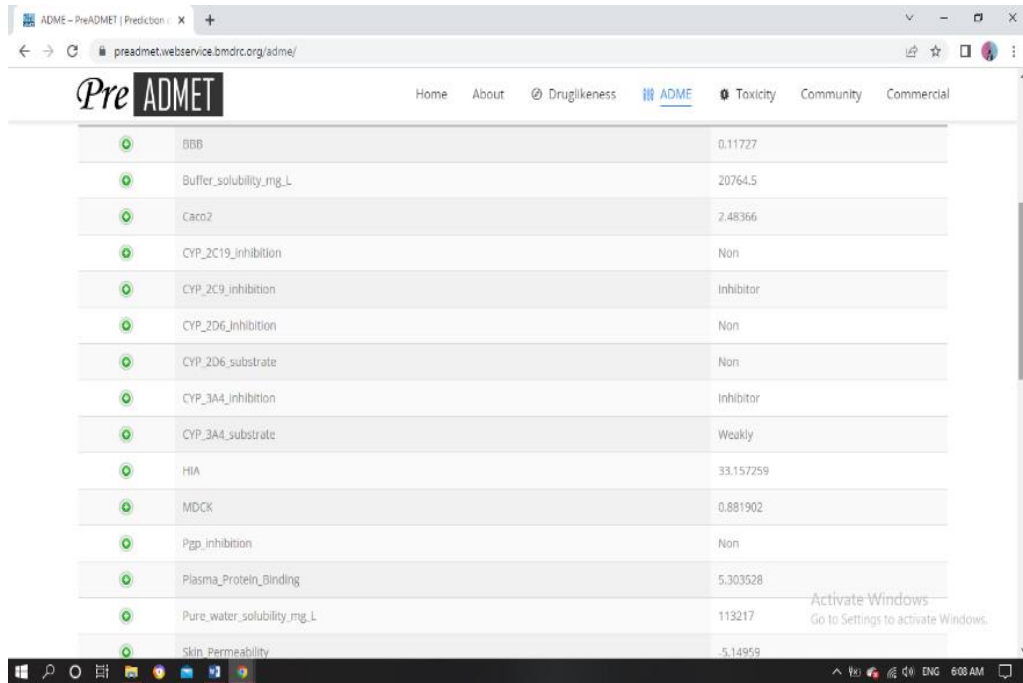
3. Klik pada tools Load Molecule



4. Paste MOLfile yang digunakan dan klik load



5. Pilih submit untuk mendapatkan hasil prediksi HIA



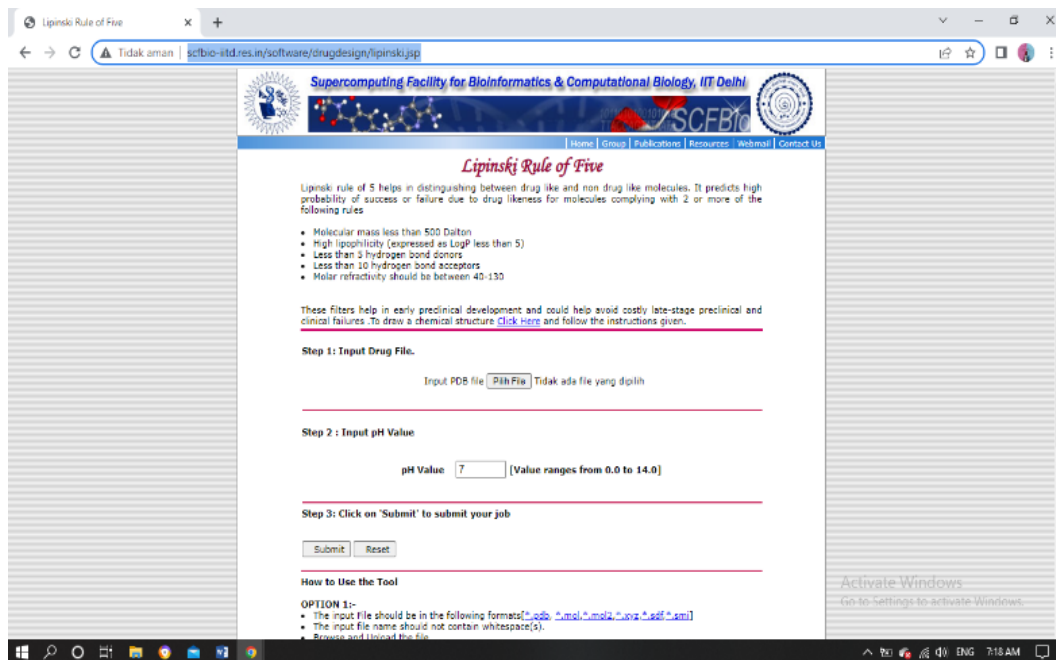
The screenshot shows the PreADMET web application interface. The browser address bar displays "preadmet.webservice.bmdrc.org/adme/". The application header includes the "PreADMET" logo and navigation links for Home, About, Druglikeness, ADME, Toxicity, Community, and Commercial. The main content area is a table listing various ADMET parameters and their predicted values. Each row starts with a green circular icon containing a white checkmark. The table data is as follows:

Parameter	Predicted Value
BBB	0.11727
Buffer_solubility_mg_L	20764.5
Caco2	2.48366
CYP_2C19_inhibition	Non
CYP_2C9_inhibition	Inhibitor
CYP_2D6_inhibition	Non
CYP_2D6_substrate	Non
CYP_3A4_inhibition	Inhibitor
CYP_3A4_substrate	Weakly
HIA	33.157259
MDCK	0.881902
Pgp_inhibition	Non
Plasma_Protein_Binding	5.303528
Pure_water_solubility_mg_L	113217
Skin_Permability	5.14959

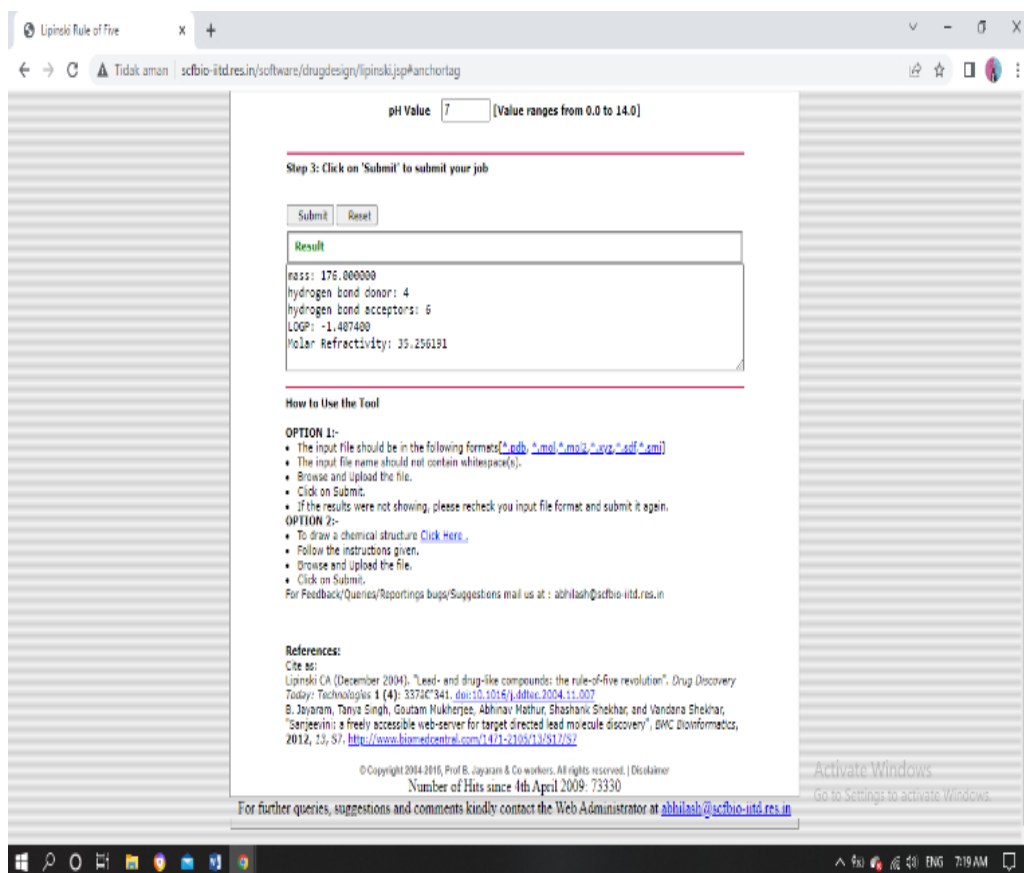
An "Activate Windows" watermark is visible in the bottom right corner of the screenshot, with the text "Go to Settings to activate Windows."

Lampiran 4. Uji Lipinski Rule of Five

1. Buka halaman (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) dan dimasukkan file senyawa dalam bentuk sdf.

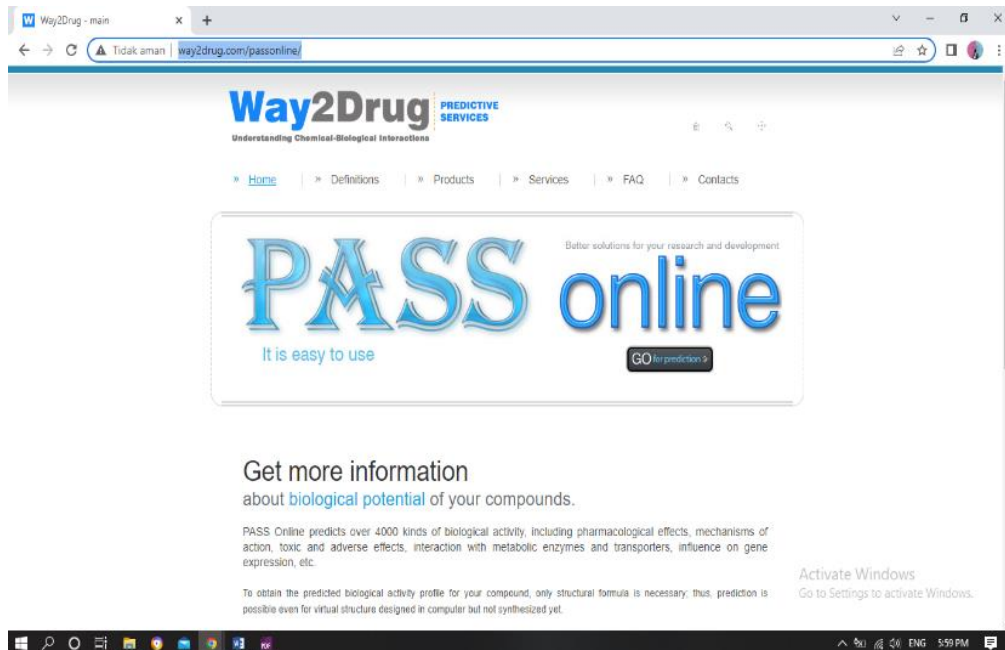


2. Pilih submit untuk mendapatkan hasil

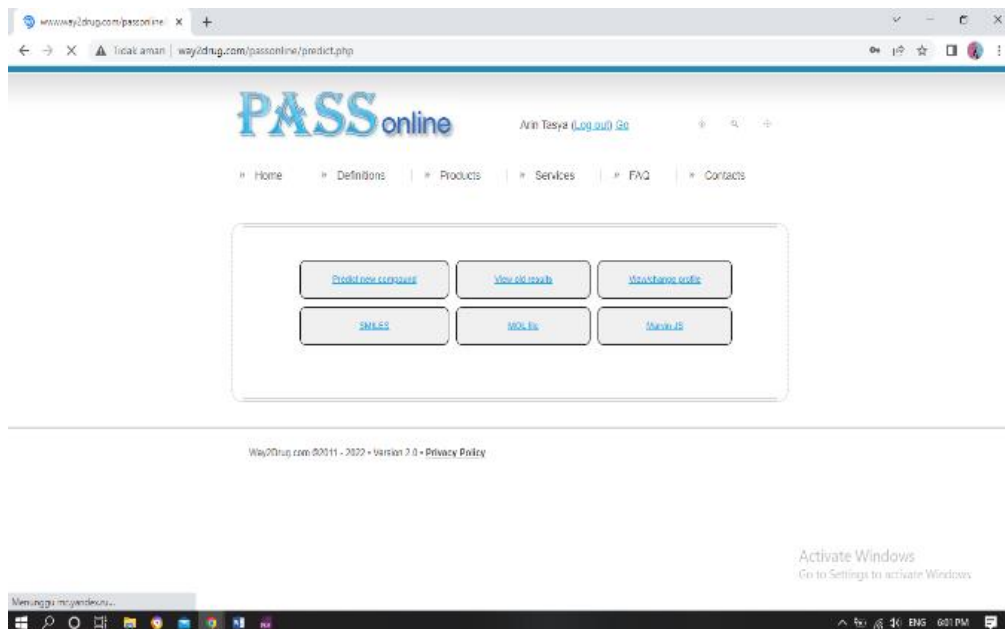


Lampiran 5. Uji Aktivitas Antidiabetic menggunakan PASS

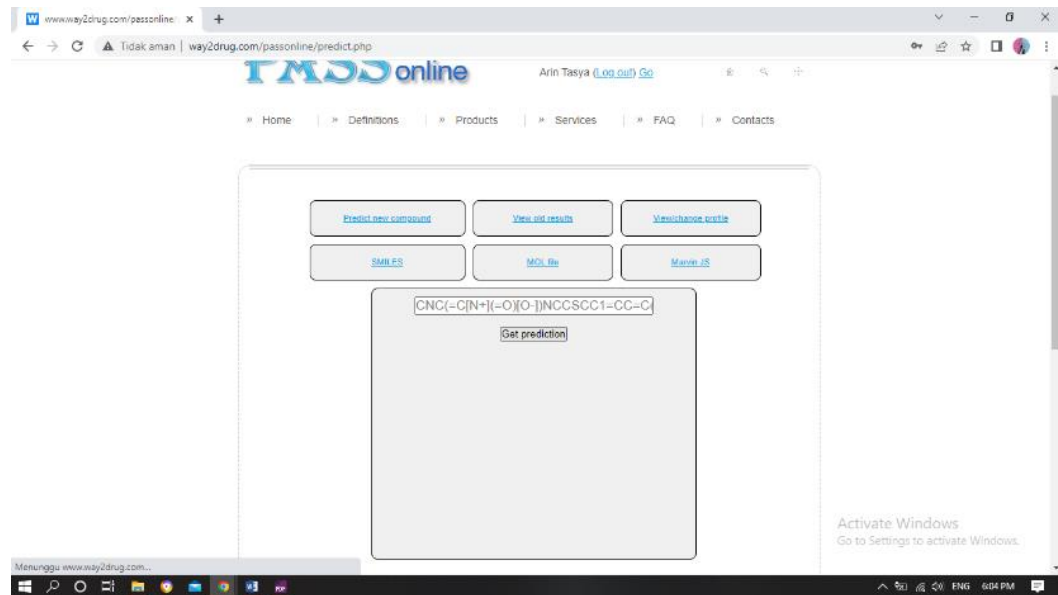
1. Pergi ke halaman website way2drug (<http://www.way2drug.com/passonline/>) dan kemudian klik “Go for prediction”



2. Klik “predict new compound” dan pilih “SMILES”



3. Dimasukkan SMILES yang telah dicopy sebelumnya dari Pubchem dan klik get prediction



4. Hasil prediksi tampak seperti gambar dan dicari aktivitas antidiabetik

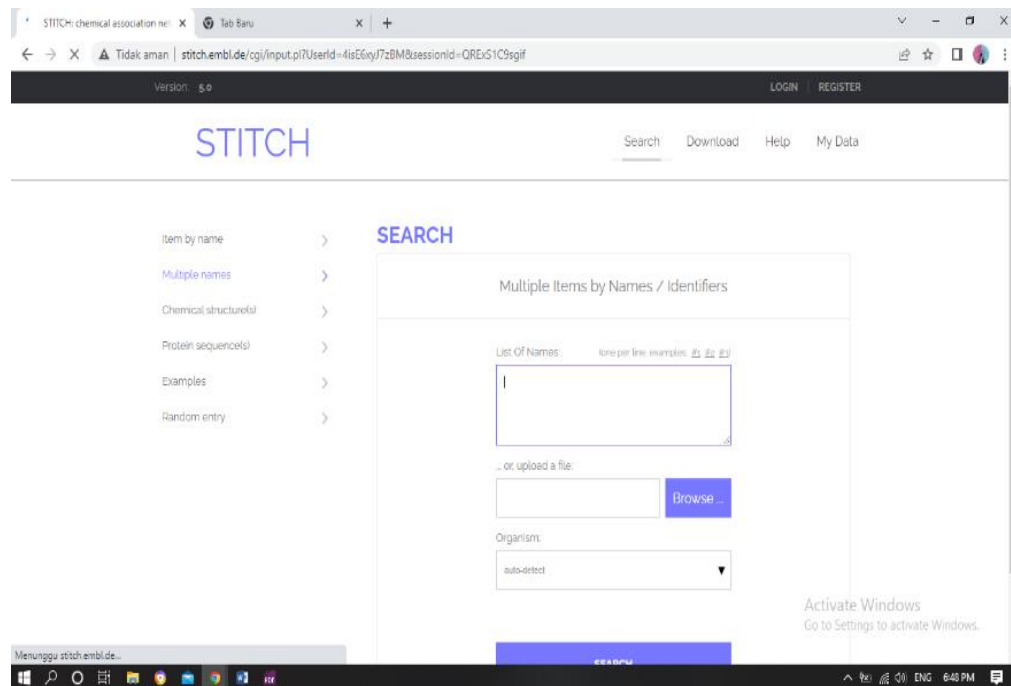
The screenshot shows the results of the prediction. The table lists various activities with their corresponding Pa and Pi values. The activities are sorted by Pa value in descending order.

Pa	Pi	Activity
0,987	0,001	Antidiabetic
0,979	0,002	Antihistaminic
0,975	0,002	Histamine antagonist
0,922	0,001	Gastric antisecretory
0,917	0,002	Cholinergic
0,866	0,001	Histamine H2 receptor antagonist
0,744	0,003	Peristaltic stimulant
0,691	0,008	Spasmolytic
0,611	0,017	Antisecretoric
0,551	0,004	Pancreatic disorders treatment

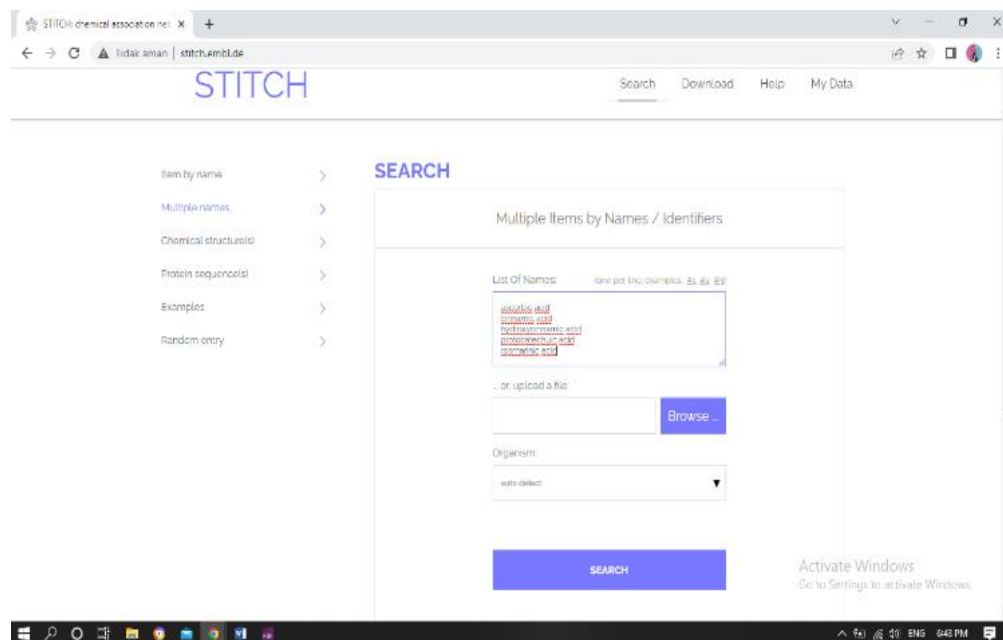
Click this place to view possible adverse & toxic effects
 (prediction is based on clinical manifestations, which are sometimes observed in a few or even in a single patient)

Lampiran 6. Analisis interaksi senyawa dan protein dengan STITCH

1. Pergi ke laman STITCH (<http://stitch.embl.de/>)



2. Ketik nama senyawa di kotak "list of names" dan pilih organisme. Selanjutnya klik "search"





KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341)
558933 Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: biologi@uin-malang.ac.id

Form Checklist Plagiasi

Nama : Lailatul Azizah
NIM : 15620114
Judul Skripsi : ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI

(*Ocimum tenuiflorum L.*) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO

No.	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TT D
1.	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2.	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3.	Bayu Agung Prahardika, M.Si		
4.	Duhita Retna Duhita, M.Sc.,phD.Med.Sc		
5.	Tyas Nyoniita Punjungsari, Msc.	25 %	



Mengetahui,
Ketua Program Studi Biologi

Dr. Eyika Sandi Savitri,
M.P. NIP. 19741018
200312 2 002



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS
SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Lailatul Azizah
NIM : 15620114
Program Studi : Biologi
Semester : Genap T.A 2022
Pembimbing : Fitriyah, M.Si
Judul Skripsi : ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum L.*) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO

NO.	TANGGAL	URAIAN KONSULTASI	TTD PEMBIMBING
1.	10/06/2022	Konsultasi BAB I	
2.	13/06/2022	Konsultasi BAB I	
3.	13/06/2022	Konsultasi BAB II	
4.	13/06/2022	Konsultasi BAB III	
5.	20/06/2022	Konsultasi BAB IV	
6.	20/06/2022	Konsultasi BAB IV dan V	
7.	20/06/2022	ACC Skripsi	

Pembimbing Skripsi,

Fitriyah, M.Si
NIP. 19860725 201903 2 013

Malang, 20 Juni 2022

Ketua Program Studi,



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS
SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI AGAMA SKRIPSI

Nama : Lailatul Azizah
NIM : 15620114
Program Studi : Biologi
Semester : Genap T.A 2022
Pembimbing : Oky Bagas Prasetyo, M.Si
Judul Skripsi : ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK KOMPONEN BIOAKTIF DAUN
TULSI (*Ocimum tenuiflorum L.*) DENGAN PENDEKATAN IN SILICO

NO.	TANGGAL	URAIAN KONSULTASI	TTD PEMBIMBING
1.	13/06/2022	Konsultasi integrasi ayat BAB I	
2.	13/06/2022	Konsultasi integrasi ayat BAB II	
3.	20/06/2022	Konsultasi integrasi ayat BAB IV	
4.	20/06/2022	ACC integrasi BAB I, II dan IV	

Pembimbing Skripsi

Oky Bagas Prasetyo, M.Si
NIDT. 19890011320180201



Malang, 20 Juni 2022

Ketua Program Studi,

Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002