

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK SENYAWA APIGENIN  
EKSTRAK BUNGA CHAMOMILE MELALUI AKTIVASI IRS1  
SECARA IN SILICO**

**SKRIPSI**



Oleh:  
**SITI KHUSNUL KHOTIMAH**  
**NIM. 210701110032**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2024**

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK SENYAWA APIGENIN  
EKSTRAK BUNGA CHAMOMILE MELALUI AKTIVASI IRS1  
SECARA IN SILICO**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

**Oleh:  
SITI KHUSNUL KHOTIMAH  
NIM. 210701110032**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2024**

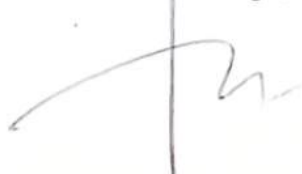
**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK SENYAWA APIGENIN  
EKSTRAK BUNGA CHAMOMILE MELALUI AKTIVASI IRS1  
SECARA IN SILICO**

**SKRIPSI**

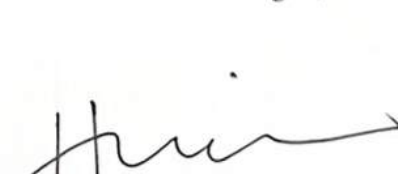
Oleh:  
**SITI KHUSNUL KHOTIMAH**  
**NIM. 210701110032**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji  
Tanggal: 27 September 2024

Pembimbing I,

  
**dr. Ana Rahmawati, M.Biomed**  
NIP. 197412032009122001

Pembimbing II,

  
**Dr. drg. Anik Listivana, M.Biomed**  
NIP. 198008052009122001

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



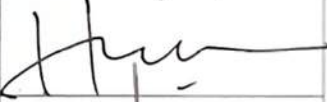

  
**dr. Fias Prameshi Griana, M.Biomed**  
NIP. 198005182011012011

**ANALISIS POTENSI ANTIDIABETIK SENYAWA APIGENIN  
EKSTRAK BUNGA CHAMOMILE MELALUI AKTIVASI IRS1  
SECARA IN SILICO**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**SITI KHUSNUL KHOTIMAH**  
NIM. 210701110032

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima  
Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
(S.Ked)  
Tanggal: 27 September 2024

Penguji Utama	<u>Dr. drg. Risma Aprinda K.,M.Si</u> NIP. 198210052009122001	
Penguji Integrasi Keislaman	<u>Nur Toifah, M.Pd.</u> NIP. 19730705 2000031002	
Ketua Penguji	<u>Dr. drg. Anik Listiyana, M.Biomed</u> NIP. 198008052009122001	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Ana Rahmawati, M.Biomed</u> NIP. 197412032009122001	

Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

  
dr. Fias Pramessti Griana, M.Biomed  
NIP. 19890518 201101 2 011

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

*Penulis mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan petunjuk-Nya juga memberikan karunia, kesehatan, dan ilmu pengetahuan dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.*

*Kupersembahkan karya kecil ini untuk Ibunda tercinta Rukmiyatun dan ayah Ahmad Yani doanya tidak pernah putus untuk selalu mengiringi putri pertamanya ini sehingga berhasil menyelesaikan langkah yang lebih lanjut untuk mencapai cita-citanya.*

*Keringat dan doa yang telah terpanjatkan kepada Allah SWT, semoga mendapatkan balasan-Nya. Hanya balasan doa saat ini yang bisa kuberikan, semoga Ibu dan Ayah selalu dalam lindungan Allah SWT. Amin ya Robbal Alamin.*

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siti Khusnul Khotimah

NIM : 210701110032

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

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

Malang, 27 September 2024  
Yang membuat pernyataan,



Siti Khusnul Khotimah  
NIM. 210701110032

## KATA PENGANTAR

*Assalamua'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya serta shalawat dan salam penulis haturkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi ini dengan baik.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih seiring do'a dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu dalam berbagai bentuk dalam proses penyusunan proposal skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan pada:

1. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp. Rad (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang;
2. dr. Tias Pramesti Griana, M. Biomed., selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang;
3. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed, selaku pembimbing I serta dosen pembimbing akademik penulis yang telah memberikan pengarahan dan pengalaman berharga dalam proses penyusunan proposal skripsi ini;
4. Dr. drg. Anik Listiyana, M.Biomed, selaku pembimbing II yang telah memberikan pengarahan dalam proses penyusunan proposal skripsi ini;
5. Dr. drg. Risma Aprinda K., M.Si., selaku penguji utama pada seminar proposal;

6. Segenap sivitas akademik Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih penulis sampaikan atas segenap ilmu dan bimbingannya;
7. Ibu, Ayah, Adik, Disastra dan seluruh keluarga yang senantiasa memberikan do'a, dukungan, restu, serta motivasi kepada penulis.
8. Sahabatku Aveline, kak Syifaus, kak Intan, kak Balqis, Wanda, Auumach dan teman-teman Diazoxide 2021 selalu memberikan dukungan.
9. RMT 2024 Akbar, Aqila, Nasya, Syifa, Adhim, Aldha, Fani dengan membantu kepengurusan RMT penulis dapat menyelesaikan skripsi.
10. Semua pihak yang berkontribusi dalam menyelesaikan proposal skripsi ini.
11. Siti Khusnul Khotimah, ya diri saya sendiri! You've been great for getting this far, don't let irresponsible people hurt u! someday you'll find that you are brighter than the star. Just be strong, just be brave, and be sure, yes u can do it. Terima kasih sudah bertahan sejauh ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal ini masih terdapat kekurangan dan semoga proposal skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi.

*Aamiin Ya Rabbal Alamin*

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Batu, 27 September 2024

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	v
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Ilmu Pengetahuan.....	7
1.4.2 Bagi Masyarakat.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Klasifikasi.....	9
2.1.3 Patofisiologi.....	10
2.2 Metformin.....	19
2.3 Matricaria Chamommile L. ....	15
2.3.1 Taksonomi.....	16
2.3.2 Morfologi.....	17
2.3.3 Distribusi.....	18
2.3.4 Senyawa Bioaktif.....	18
2.4 Apigenin.....	19
2.5 Analisis In Silico dengan metode Molecular Docking.....	20
2.5.1 Model Ikatan Interaksi Ligan-Reseptor.....	21
2.5.1.2 Ikatan Ionik.....	23
2.5.1.3 Ikatan Hidrogen.....	23
2.5.1.4 Ikatan Van der Waal's.....	23
2.5.2 Sumber Informasi Database.....	24
2.5.2.1 PubChem.....	24

2.5.2.2 Protein Data Bank.....	24
2.5.3 Perangkat Lunak.....	24
2.5.3.1 SwissADME .....	24
2.5.3.2 Discovery Studio Visualizer .....	25
2.5.3.3 PyRx .....	25
2.5 Kerangka Teori .....	26
<b>BAB III KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>27</b>
3.1 Kerangka Konsep.....	27
3.2 Hipotesis .....	28
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
4.1 Desain Penelitian .....	29
4.2 Variabel Penelitian.....	29
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.4 Alat dan Bahan .....	30
4.4.1 Alat.....	30
4.4.2 Bahan.....	30
4.4.2.1 Struktur ligan .....	30
4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor IRS 1 .....	31
4.5 Definisi Operasional .....	31
4.6 Prosedur Penelitian .....	31
4.6.1 Uji SwissADME.....	32
4.6.2 Preparasi ligan .....	32
4.6.3 Preparasi Protein Reseptor .....	32
4.6.4 Penambatan Molecular Docking .....	32
4.6.5 Visualisasi Hasil Docking .....	33
4.7 Alur Penelitian .....	34
4.8 Analisis Hasil.....	34
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
5.1 Hasil Penelitian.....	36
5.1.1 Skrining Hasil dengan SwissADME .....	36
5.2 Molecular Docking .....	38
5.2.1 Preparasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa Apigenin.....	38
5.2.2 Preparasi Struktur Tiga Dimensi Reseptor IRS1.....	39
5.2.3 Penambatan Ligan dengan Protein Reseptor.....	39
5.3 Visualisasi Hasil Molecular Docking .....	42

5.3.1 Visualisasi Interaksi Ligan Apigenin dengan Protein Reseptor IRS1 .....	42
5.3.2 Visualisasi Interaksi Ligan Metformin dengan Protein Reseptor IRS1 .....	43
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	45
6.1 Pembahasan .....	45
6.1.1 Analisis Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Apigenin Ekstrak Bunga Chamomile .....	45
6.1.2 Analisis Hasil Uji <i>Molecular Docking</i> Ligan-Reseptor .....	47
6.2 Kajian Integrasi Islam dan Sains .....	47
<b>BAB SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	52
7.1. Kesimpulan .....	52
7.2. Saran .....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	53

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1</b> Siklus terjadinya Diabetes Melitus tipe 2.....	11
<b>Gambar 2. 2</b> Struktur 3D IIRS- struktur ini dapat di unduh melalui website .....	12
<b>Gambar 2. 3</b> Jalur pensinyalan insulin secara umum dalam sel yang dimediasi melalui IR.....	13
<b>Gambar 2. 4</b> Mekanisme Metformin .....	15
<b>Gambar 2. 5</b> Bunga Chamomile ( <i>Matricaria chamommile L</i> ) .....	16
<b>Gambar 2. 6</b> Morfologi Bunga Chamomile ( <i>Matricaria chamommille L</i> ).....	17
<b>Gambar 2. 7</b> Struktur 2 dimensi Apigenin.....	19
<b>Gambar 2. 8</b> Analogi molecular docking – langkah awal sebelum docking .....	21
<b>Gambar 2. 9</b> Ilustrasi docking – pada saat ligan menempel pada sisi aktif reseptor maka dapat membentuk sebuah ikatan agonis ataupun antagonis .....	22
<b>Gambar 2. 10</b> Kerangka Teori .....	26
<b>Gambar 4. 1</b> Diagram Alur Penelitian .....	34

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 5. 1</b> Hasil prediksi Hukum Lima Lipinski dan HIA dari senyawa dan ligan kontrol .....	36
<b>Tabel 5. 2</b> Hasil Lipinski Rule of five (Rof) .....	38
<b>Tabel 5. 3</b> Nilai Binding affinity ligan uji terhadap IRS1 .....	40
<b>Tabel 5. 4</b> Ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik yang terbentuk dari residu asam amino .....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b> Uji SwissADME .....	59
<b>Lampiran 2</b> Hasil Uji SwissADME.....	61
<b>Lampiran 3</b> Preparasi Ligan .....	62
<b>Lampiran 4</b> Preparasi Reseptor .....	62
<b>Lampiran 5</b> Uji Molecular Docking Senyawa apigenin.....	64
<b>Lampiran 6</b> Uji Molecular Docking Metformin.....	69
<b>Lampiran 7</b> Visualisasi Hasil Molecular Docking .....	71

## DAFTAR SINGKATAN

2D	: 2 Dimensi
3D	: 3 Dimensi
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ADP	: <i>Adenosin Difosfat</i>
ATP	: <i>Adenosin Trifosfat</i>
ADME	: <i>Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
cGMP	: <i>Guanosin Monophosphate</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
GIP	: <i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GLUT4	: <i>Glucose transporter type 4</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptor</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin terglukosilasi</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donor</i>
HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IR	: <i>Insulin Resistance</i>
IRS 1	: <i>Insulin receptor substrate 1</i>
KEMENKES	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
MC	: <i>Matricaria Chamommille L.</i>
MW	: <i>Molecular Weight</i>
NCBI	: <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NIDDM	: <i>Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
OHO	: <i>Obat Hipoglikemik Oral</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PI3K	: <i>Fosfoinositida 3 Kinase</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RMSD	: <i>Root Mean Score Deviation</i>
RMSD L.B	: <i>Root Mean Score Deviation Lower Bound</i>
RMSD U.B	: <i>Root Mean Score Deviation Upper Bound</i>
Rof	: <i>Role of five</i>
ROS	: <i>Reacyive Oxygen Species</i>
RS	: <i>Rerank Score</i>

SBDD : *Structure-Based drug Design*  
SGLT-1 : *Sodium Glucose Cotransporter 1*  
T2DM : *Type 2 Diabetes Mellitus*  
TPSA : *Topological Polar Surface Area*  
WHO : *World Health Organization*



## ABSTRAK

**Khotimah, Siti Khusnul; 2024 : Analisis Potensi Antidiabetik Senyawa Apigenin Ekstrak Bunga Chamomile Melalui Aktivasi IRS1 Secara In Silico; Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (1) dr. Ana Rahmawati, M.Biomed (2) Dr. drg. Anik Listyana, M.Biomed.**

**Latar Belakang:** Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang terus meningkat, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Tanaman chamomile (*Matricaria chamomilla L.*) mengandung senyawa apigenin, yang dianggap memiliki potensi antidiabetes. **Tujuan:** Analisis potensi antidiabetik senyawa apigenin dari ekstrak bunga chamomile melalui aktivasi IRS1 secara in silico dan berdasarkan kriteria *Lipinski Rule of Five* untuk menilai kandungan senyawa apigenin yang dapat dianggap sebagai kandidat obat oral. **Metode:** Penelitian ini menggunakan *molecular docking* untuk memprediksi interaksi senyawa apigenin dengan reseptor IRS1. Perangkat lunak PyRx dan *Discovery Studio Visualizer* digunakan untuk melakukan uji *in silico*, dan analisis ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion*) senyawa apigenin dilakukan dengan menggunakan *software* SwissADME. **Hasil:** Analisis *molecular docking* menunjukkan *binding affinity* senyawa sebesar -6,4 kcal/mol sehingga didapatkan hasil afinitas yang kuat terhadap reseptor IRS1. Visualisasi hasil *docking* mengidentifikasi interaksi hidrogen dan hidrofobik yang kuat antara apigenin dan IRS1. Senyawa apigenin juga memenuhi kriteria *Lipinski Rule of Five* sehingga senyawa apigenin berpotensi digunakan sebagai obat oral dengan bioavailabilitas yang baik. **Kesimpulan:** Senyawa apigenin dari ekstrak bunga chamomile memiliki potensi sebagai agen antidiabetik melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*.

**Kata Kunci :** *Apigenin, Chamomile, Diabetes melitus tipe 2, IRS1, Molecular docking.*

## ABSTRACT

**Khotimah, Siti Khusnul; 2024: Analysis of the Antidiabetic Potential of Apigenin Compound of Chamomile Flower Extract Through IRS1 Activation In Silico; Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. (1) dr. Ana Rahmawati, M.Biomed (2) Dr. drg. Anik Listyana, M.Biomed.**

**Background:** Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that continues to increase, particularly in developing countries such as Indonesia. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) contains the compound apigenin, which is considered to have antidiabetic potential. **Objective:** To analyze the antidiabetic potential of apigenin from chamomile flower extract through IRS1 activation in silico and evaluate its suitability as an oral drug candidate based on the Lipinski Rule of Five. **Methods:** This study uses molecular docking to predict the interaction between apigenin and the IRS1 receptor. PyRx and Discovery Studio Visualizer software are utilized for in silico testing, while ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) analysis of apigenin is performed using SwissADME software. **Results:** The molecular docking analysis showed a binding affinity of -6.4 kcal/mol, indicating strong affinity for the IRS1 receptor. Docking visualization identified strong hydrogen and hydrophobic interactions between apigenin and IRS1. Apigenin also met the criteria of the Lipinski Rule of Five, indicating its potential as an oral drug with good bioavailability. **Conclusion:** Apigenin from chamomile flower extract demonstrates potential as an antidiabetic agent through IRS1 activation in silico.

**Keyword :** Apigenin, Chamomile, Type 2 Diabetes Mellitus, IRS1, Molecular Docking.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Masalah kesehatan yang berkembang cepat di abad ke-21 salah satunya adalah diabetes. *International Diabetes Federation, 2021* menyatakan bahwa jumlah kasus Diabetes Melitus (DM) yang diderita mencapai 108 juta pada tahun 1980, dan kemudian meningkat sebesar 422 juta pada tahun 2014 (IDF, 2021). Organisasi *International Diabetes Federation (IDF)* memperkirakan bahwa jumlah orang yang menderita diabetes akan mencapai 537 juta pada tahun 2021 dan diperkirakan akan mencapai 643 juta pada tahun 2030 (IDF, 2021). DM meningkat di seluruh dunia, terutama di negara-negara dengan pendapatan menengah kebawah, seperti Indonesia. Dengan 10,7 juta kasus diabetes, Indonesia menduduki peringkat ke-7 di Asia Tenggara (Kemenkes RI, 2020; Saeedi *et al.*, 2019).

Di seluruh dunia, diabetes merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang paling tinggi. Pada tahun 2018 terjadi 1,5 juta kematian, ditambah 2,2 juta kasus kematian yang terkait dengan risiko penyakit kardiovaskular yang meningkat. Salah satu penyebab angka kematian yang paling tinggi dari diabetes melitus adalah efek jangka panjangnya, yang dapat menyebabkan komplikasi organ lain yang mengancam jiwa, seperti kebutaan, serangan jantung, gagal ginjal, stroke, dan amputasi. Akibat peningkatan yang terus menerus, hal ini adalah masalah yang perlu ditangani segera (Risksedas, 2018).

Diabetes melitus memiliki banyak jenis, termasuk Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, dan Diabetes Melitus Tipe Gestasional (WHO, 2016). Jenis diabetes yang paling umum adalah Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Jenis ini

adalah gangguan metabolik dengan kenaikan hiperglikemi yang disebabkan oleh berkurangnya kerja insulin (resisten insulin) dan hilangnya fungsi sel beta pankreas secara bertahap (ADA, 2018; Roden & Shulman, 2019). Salah satu molekul enzim *Insulin Receptor Substrat* (IRS) pada DMT2 sangat berpengaruh pada kondisi resistensi insulin. Diketahui IRS merupakan enzim *tyrosine kinase* yang memicu fosforilasi dari subunit  $\beta$  pada substrat intraseluler sehingga mengakibatkan ikatan *Adenosin Trifosfat* (ATP). IRS1 merupakan IRS terbesar di otot rangka. Di otot IRS1 menyebabkan translokasi GLUT4, sehingga berperan penting dalam metabolisme glukosa dan patogenesis terjadinya DMT2 (Mastrototaro & Roden, 2021; Shehata, 2009; Sylow *et al.*, 2021; Wilcox, 2005). Hingga saat ini, pengobatan DMT2 masih membutuhkan perhatian.

Pengobatan diabetes saat ini masih menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) atau Oral Anti Diabetes (OAD) dan injeksi insulin (Johnson *et al.*, 2020). Pengobatan DMT2 umumnya diberikan secara oral. Diketahui obat diabetes diantaranya bekerja dengan mengurangi sekresi glukosa hepatic, meningkatkan penyerapan glukosa, meningkatkan sekresi insulin, membantu pankreas memproduksi insulin, meningkatkan penyerapan glukosa perifer, mengatur metabolisme glukosa dan lemak, memperlambat pencernaan pati di usus, menghambat kerja dipeptidil peptidase, memperlambat proses pencernaan makanan, pengosongan lambung dan menekan glukagon (Hardianto, 2020). Metformin merupakan salah satu obat hipoglikemik DMT2 yang paling umum digunakan. Diketahui metformin berkerja dalam meningkatkan sensitivitas Insulin. Hal ini terjadi salah satunya karena teraktivasi IRS1 (Li *et al.*, 2019). Banyak efek samping yang tidak diinginkan dari terapi DMT2, termasuk gangguan saluran

pencernaan, mual, muntah, pusing, tremor, dan hipoglikemi. Efek samping ini mungkin tidak dapat ditoleransi oleh beberapa pasien (Joddy Sutama Putra *et al.*, 2017; Rena *et al.*, 2017). Terdapat limitasi obat DM dapat meningkatkan risiko komplikasi yang timbul dan tingginya biaya pengobatan diabetes menyebabkan kesulitan dalam memenuhi permintaan pasien diabetes dan membatasi aplikasi klinis obat, maka banyak penelitian yang difokuskan pada pengembangan obat hipoglikemik yang lebih aman dan mudah dijangkau (Joshi *et al.*, 2019; Lankatillake *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019).

*National Geographic Indonesia* (2019) menyebutkan bahwa Indonesia menduduki peringkat kedua setelah Brazil mengenai keanekaragaman hayati darat. Indonesia memiliki 31.750 jenis tumbuhan dan 25.000 diantaranya merupakan tumbuhan berbunga. Sekitar 15.000 jenis tumbuhan berpotensi sebagai obat, namun sekitar 7.000 spesies yang digunakan sebagai bahan baku obat (Retnowati *et al.*, 2019; A. Setiawan, 2022). Tumbuhan memiliki banyak senyawa salah satunya senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, asam fenolik kumarin dan karotenoid (Chandrasekara & Shahidi, 2018). Diketahui banyak tanaman bunga yang telah di ekstrak mengandung senyawa antioksidan yang berpotensi sebagai antidiabetik (Ragab El Barky *et al.*, 2020).

*Matricaria Chamommille L.* (MC) atau biasa disebut bunga chamomile merupakan tanaman tahunan atau abadi dari keluarga Asteraceae, berasal dari daerah beriklim sedang di Asia dan Eropa, dan dibudayakan di seluruh dunia karena tinggi nilai obat, kosmetik dan makanannya. Ekstrak bunga chamomile diteliti memiliki banyak manfaat kesehatan, misalnya antidiabetes, antikanker, antiperadangan, antimikroba, antiseptik, modulator kekebalan tubuh dan membantu

penyembuhan luka (Fahad & Shameem, 2018). Chamomile termasuk salah satu tumbuhan yang dapat digunakan pengobatan tradisional, Berdasarkan penelitian terdahulu, telah ditemukan setidaknya 120 zat bioaktif dalam tanaman chamomile, termasuk 28 zat terpenoid dan 36 zat flavonoid (Adib-Hajbaghery & Mousavi, 2017). Kandungan flavonoid senyawa *apigenin* yang salah satu mekanisme kerjanya dengan menghambat enzim  $\alpha$ -Glukosidase pada saluran cerna dengan menghambat pembebasan d-glukosa dan merangsang sekresi insulin (Dai *et al.*, 2023; Ragab El Barky *et al.*, 2020). Apigenin menunjukkan sifat antihiperlipemik dan mimetik insulin dengan meningkatkan penyerapan glukosa di otot rangka dan meningkatkan kandungan glikogen di otot dan hati (Cazarolli *et al.*, 2009). Apigenin merupakan salah satu senyawa dari flavonoid yang paling terkenal, dan paling banyak di bunga chamomile (Dai *et al.*, 2023). Dianalisis apigenin memiliki besar molekular yang paling kecil yakni sebesar 269,05. Flavonoid memiliki kandungan senyawa apigenin 16,8%, quercetin 9,9%, patuletin 6,5%, dan luteolin 1,9% (Sah *et al.*, 2022; Srivastava & Gupta, 2022).

Potensi antidiabetik pada ekstrak bunga chamomile masih kurang diteliti dan tidak banyak yang diketahui tentang efeknya dalam pengobatan antidiabetik. Penelitian yang dilakukan oleh Basharat *et al.*, (2019) yang menguji kadar gula darah dan hemoglobin terglikosilasi tikus dengan diabetes dipelajari dalam sampel yang diambil sebelum dan sesudah makan menunjukkan hasil bahwa glukosa diturunkan dan tingkat obesitas juga berkurang pada tikus diabetes karena konsumsi teh chamomile. Pada studi eksperimental berbasis bukti menunjukkan hasil bahwa teh ekstrak bunga chamomile secara signifikan mengurangi konsentrasi HbA1c, kadar insulin dalam serum meningkat dan model penilaian homeostatis untuk

resisten insulin pada peserta kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Teh chamomile memiliki efek yang besar dalam mengurangi tingkat glikemik pasien DMT2 (Basharat *et al.*, 2019).

Dengan demikian pilihan pengobatan yang terus berkembang sampai saat ini dengan pemanfaatan tanaman herbal. Sebagaimana sesuai dengan firman Allah SWT yang menciptakan tanaman selain untuk dinikmati dari pandangan mata, namun setiap apa yang diciptakan memiliki manfaat. Dalam surat Ar-Rad ayat 4 yang berbunyi :

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَوِّرَةٌ وَجَنَّتٌ مِنْ أَعْنَابٍ وَزَرْعٌ وَنَخِيلٌ صِنَوَانٌ وَعَيْرٌ صِنَوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ  
وَاحِدٍ وَنُقْضَلٌ بَعْضُهَا عَلَى بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ  
(سورة الرعد: ٤)

Artinya : *“Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir.”* (QS. Ar-Rad: 4)

Metode *in silico* merupakan jenis pengujian yang sering digunakan dalam pengembangan obat baru serta mengetahui mekanismenya dengan penambatan molekul secara komputasi. Uji *in silico* menggunakan *docking* molekul yang diprediksi dapat membandingkan aktivitas dengan sel target. *Docking* merupakan cara menyerasikan antara ligan molekul kecil ke dalam sel target molekul protein besar. Dengan menggunakan *docking* molekul yang diprediksi, uji *in silico* dapat membandingkan kinerjanya dengan sel target yang dipilih. Mengikat ligan molekul kecil ke dalam sel target molekul protein yang lebih besar disebut *docking*. Nilai energi ikatan, juga dikenal sebagai *Rerank Score* (RS) dihasilkan melalui uji *in*

*silico*. Energi ikatan adalah ukuran energi yang dibutuhkan untuk membuat ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil energi ikatan, semakin stabil ikatan, dan semakin kuat ikatan ligan dengan reseptor, semakin akurat. Output dari uji *in silico* adalah senyawa diprediksi menghasilkan sifat fisikokimia, sifat farmakokinetika, aktivitas dan toksisitas yang baik (Kesuma *et al.*, 2018)

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk meneliti potensi antidiabetik senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile secara *in silico*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

### 1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile mempunyai potensi antidiabetik melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*?

### 1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

- a. Apakah senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile dapat menjadi obat oral berdasarkan kriteria Lipinski *Rule of five* (Rof) pada skrining menggunakan program *SwissADME*?
- b. Apakah senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile dapat berikatan pada sisi aktif IRS1 sebagai ligan reseptor?
- c. Apakah senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor IRS1 secara *in silico*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi antidiabetik senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*.

### 1.3.2 Tujuan Khusus



- a. Mengetahui bahwa senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile dapat menjadi obat oral berdasarkan kriteria Lipinski *Rule of five* (Rof)
- b. Membuktikan bahwa senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile dapat berikatan pada sisi aktif IRS1 sebagai ligan reseptor
- c. Membuktikan bahwa senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor IRS1 secara *in silico*

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### 1.4.1 Ilmu Pengetahuan

- a. Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan mengenai potensi antidiabetik baru dari ekstrak bunga chamomile.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah untuk pengembangan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan potensi antidiabetik ekstrak bunga chamomile.

### 1.4.2 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi Masyarakat mengenai manfaat bunga chamomile yang berpotensi sebagai antidiabetik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus Tipe 2**

##### **2.1.1 Definisi**

Menurut (IDF, 2019), diabetes melitus (DM) adalah kondisi jangka panjang yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Ini terjadi karena pankreas tubuh tidak mampu menghasilkan hormon insulin secara efektif. Pasien DM yang mengalami hiperglikemia merupakan masalah yang sangat berbahaya, hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan pada organ jika dibiarkan untuk waktu yang lama. Terjadinya komplikasi dapat mengganggu kesehatan hingga mengancam kehidupan (IDF, 2017).

Nama lain diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) yang muncul pada orang dewasa dan menyumbang 90-95% dari semua jenis diabetes. Bentuk ini termasuk orang yang memiliki resistensi insulin, atau insensitivitas sel terhadap insulin, dan defisiensi insulin relatif yang menyebabkan hiperglikemia. DMT2 menjadi masalah kesehatan baru dan sangat serius pada anak-anak dalam dua dekade terakhir (ADA, 2020). DMT2 telah berkembang menjadi masalah kesehatan baru yang signifikan bagi anak-anak. Timbulnya komplikasi DMT2, penderita lebih rentan terhadap berbagai penyakit. Angka morbiditas dan mortalitas DMT2 terus meningkat di seluruh dunia. Ini disebabkan fakta bahwa penyakit ini sangat umum, dan diagnosis dapat dilakukan hanya beberapa tahun setelah gejala muncul (Henning, 2018).

### 2.1.2 Klasifikasi

Karena kurangnya pengetahuan dan kekurangan sumber daya di sebagian besar negara di dunia, klasifikasi diabetes saat ini tidak ideal karena bergantung pada perawatan klinis, patologi, dan epidemiologi. Pengelompokan didasarkan pada perawatan klinis dan tidak perlunya insulin, terutama saat diagnosis (Nugroho, A. E., 2006). Secara umum, taksonomi DM terdiri dari empat tahapan yakni diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes jenis lainnya (Kaneto, 2015).

#### a. Diabetes Melitus tipe-1

Diabetes melitus tipe-1 merupakan kondisi jangka panjang di mana tubuh tidak dapat memproduksi insulin karena kerusakan sel- $\beta$  pada pankreas. Reaksi autoimun terjadi karena sistem kekebalan tubuh mengeluarkan antibodi untuk menghancurkan sel-sel pankreas, yang dapat merusak tubuh. Infeksi juga dapat menyebabkan reaksi autoimun. Anak-anak biasanya menderita diabetes melitus tipe-1, tetapi pada orang dewasa diabetes dapat berkembang (Kerner & Brückel, 2014).

#### b. Diabetes Melitus tipe-2

DMT2 merupakan yang paling umum. Fungsi sel- $\beta$  pankreas yang rusak secara bertahap menyebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan insulin dengan baik, yang merupakan tanda DMT2. Manifestasi DMT2 terjadi ketika tubuh tidak lagi mampu menghasilkan cukup insulin untuk mempertahankan kemampuan tubuh untuk menghasilkan insulin. Yang terbaik untuk DMT2 adalah ketika untuk mempertahankan kadar glukosa yang normal atau meminimalkan efek insulin (Kaneto, 2015).

Karena tingkat keparahan penyakit bervariasi tergantung pada pasien, beberapa pasien dengan diabetes jenis ini mungkin tidak menerima diagnosis selama beberapa tahun. DM2 lebih sering terjadi pada orang tua dan obesitas, tetapi juga lebih sering terjadi pada orang yang kurang berolahraga (Kerner & Brückel, 2014).

c. Diabetes Melitus Gestasional

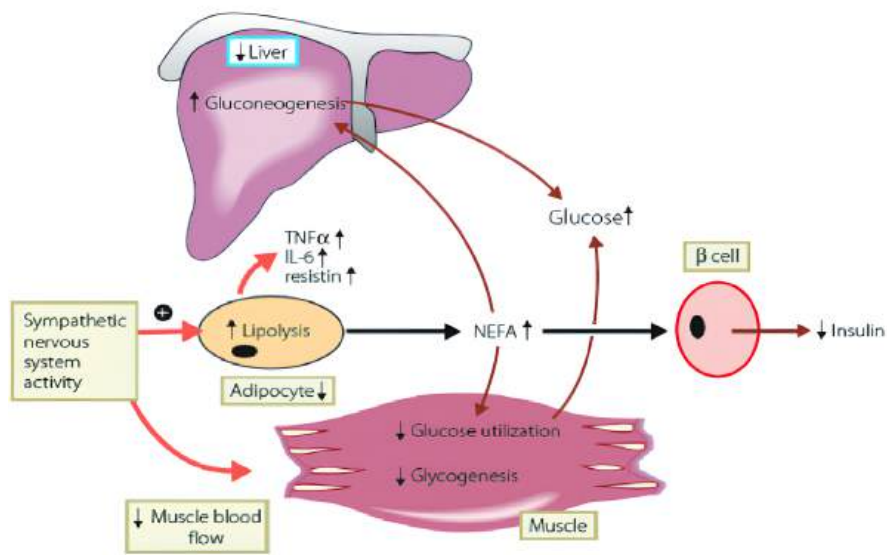
Intoleransi glukosa selama kehamilan dikenal sebagai diabetes melitus gestasional. Pada wanita normal, intoleransi glukosa berlanjut setelah masa puasa berakhir. Diabetes melitus gestasional terjadi pada kehamilan sekitar 5–7 persen kasus (Kerner & Brückel, 2014).

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Kelainan genetik dalam produksi insulin, kelainan sel, penyakit pankreas, endokrinopati, infeksi, zat kimia, dan sindrom penyakit lain dapat menyebabkan diabetes jenis lain (Kaneto, 2015).

### **2.1.3 Patofisiologi**

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas adalah penyebab utama DM2. Sekresi insulin yang tidak normal atau defisiensi insulin relatif dapat disertai dengan resistensi insulin. Ketika tubuh tidak dapat menghasilkan atau menggunakan insulin dalam jumlah yang cukup, diabetes menyebabkan kadar gula darah tinggi, yang menyebabkan hiperglikemia. Keadaan hiperglikemik ini menyebabkan glikosuria karena ginjal tidak dapat menyerap glukosa ke dalam aliran darah, yang menyebabkan gejala seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia (Kaneto, 2015).



**Gambar 2. 1** Siklus terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 (ADA,2018).

Resistensi insulin di banyak organ tubuh, termasuk disfungsi otot, hati, dan sel pankreas. Peningkatan resistensi insulin menyebabkan glukoneogenesis dan peningkatan produksi glukosa di hati, atau *Hepatic Glucose Production* (HGP). Penderita DMT2 juga mengalami gangguan fosforilasi tirosin pada sel otot, yang menyebabkan penurunan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, penurunan gula, dan peningkatan *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Dua hormon, *Glucagon-Like Peptida-1* (GLP-1) dan *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) menyebabkan efek yang disebut sebagai efek inkretin. GLP-1 adalah polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa atau polipeptida penghambat lambung. Pasien DMT2 kekurangan GLP-1 dan tidak dapat menyerap GIP. Proses ini terjadi dalam saluran pencernaan melalui enzim alfa-glukosidase, yang memecah polisakarida menjadi monosakarida, yang diserap dari usus dan meningkatkan kadar gula darah setelah makan (Deacon & Ahrén, 2011).

Defisiensi insulin akibat resistensi insulin merupakan kondisi patofisiologis yang umum terjadi pada DMT2. Pada kondisi resistensi insulin, sel-sel tubuh

terutama (otot, jaringan adiposa, dan hati) tidak merespons insulin dengan efektif. Akibatnya, pankreas harus memproduksi lebih banyak insulin untuk mengimbangi penurunan sensitivitas. Seiring waktu pankreas mengalami disfungsi progresif, mengakibatkan defisiensi insulin relatif. Ini terjadi ketika sekresi insulin tidak lagi mencukupi untuk mengatasi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan pengambilan glukosa oleh otot dan peningkatan glukoneogenesis di hati. Peningkatan kadar asam lemak bebas (NEFA) dan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan resistin yang dilepaskan dari jaringan adiposa juga memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, yang selanjutnya menurunkan kapasitas sekresi insulin. Defisiensi insulin akibat resistensi insulin ini memicu hiperglikemia kronis dan meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2021; Kahn *et al.*, 2014)

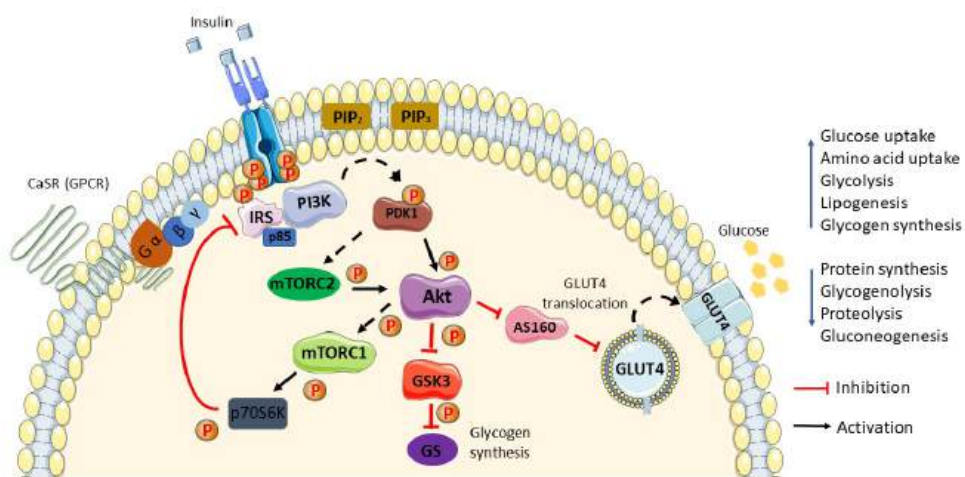
#### 2.1.4 Peran IRS1 dalam Diabetes Melitus Tipe 2



**Gambar 2. 2** Struktur 3D IIRS- struktur ini dapat di unduh melalui website (<https://www.rcsb.org/structure/IIRS>).

Insulin Resistance (IR) adalah bagian dari aktivitas biologis hormon yang berkurang saat terjadi proses metabolisme, pada konsentrasi tertentu IR dapat

dikatakan sebagai suatu kelainan yang pertama kali diamati pada perkembangan DMT2 dan diamati sebelum diabetes. IR berperan penting dalam pengembangan DMT2. IR dapat dipengaruhi oleh perubahafosforilasigen yang mengkode protein IRS1 dan IRS2 yang terlibat dalam jalur pensinyalan insulin. Ketika insulin berikatan dengan reseptor protein transmembran heterotetramerik berafinitas tinggi ditemukan di semua sel mamali. Insulin juga berfungsi pada otot rangka, hati, ginjal, lemak, dan otak. Selanjutnya, kompleks reseptor insulin menginduksi fosforilasi tirosin oleh second messenger, juga dikenal sebagai protein docking. IRS1, IRS2, IRS3, dan IRS4 termasuk dalam kategori ini. IRS1 mengaktifkan enzim fosfoinositida 3 kinase (PI3K), aktivasinya merangsang fosforilasi serin Akt, juga dikenal sebagai protein kinase B. Enzim terakhir PKB mengubah isoform transporter glukosa GLUT4 dari sitoplasma ke membran plasma untuk mendorong transpor glukosa di otot dan jaringan adiposa. PKB juga merangsang pembentukan glikogen di otot dan hati, serta merangsang pembentukan lipogenesis di jaringan adiposa (Mastrototaro & Roden, 2021; Shehata, 2009).



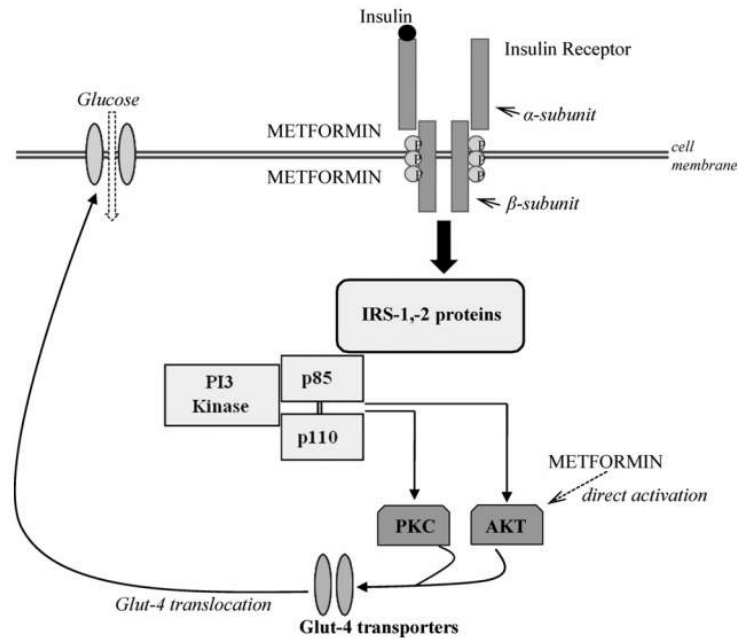
**Gambar 2. 3** Jalur pensinyalan insulin secara umum dalam sel yang dimediasi melalui IR (Zakaria *et al.*, 2021).

Pada DMT2 yang diinduksi adalah IR, yang dapat membuat terjadinya hiperglikemia melalui tiga cara yaitu, peningkatan produksi glukosa hepatic (glukoneogenesis), penurunan penyerapan glukosa di jaringan perifer (otot dan jaringan adiposa), dan peningkatan FFA akibat peningkatan lipolisis di adiposit. FFA bersaing dengan glukosa sebagai sumber energi, meningkatkan glukosa darah dan menghambat penyerapan glukosa melintasi membran sel (Zakaria *et al.*, 2021).

## **2.2 Metformin**

Metformin merupakan obat yang banyak digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2, metformin memiliki mekanisme kerja yang kompleks yang berfokus pada peningkatan sensitivitas insulin dan pengaturan metabolisme glukosa. Obat ini bekerja dengan meningkatkan ekspresi IRS 1 dan 2, yang berperan penting dalam jalur sinyal insulin. Peningkatan ini berkontribusi pada GLUT-4 ke permukaan sel, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel. Selain itu, metformin mengurangi produksi glukosa di hati dengan menghambat proses glukoneogenesis, yang membantu menurunkan kadar glukosa darah. Pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), metformin juga memperbaiki parameter reproduksi dengan mengatasi hiperinsulinemia dan meningkatkan fungsi ovarium. Secara keseluruhan, metformin berfungsi dengan cara meningkatkan efek insulin dan memodulasi jalur metabolisme glukosa, sehingga memberikan manfaat yang signifikan bagi pasien dengan resistensi insulin dan gangguan metabolik terkait (Rice *et al.*, 2011).





**Gambar 2. 4** Mekanisme Metformin (Rice *et al.*, 2011)

### 2.3 *Matricaria Chamommile L.*

*Matricaria chamommile L* (MC) adalah jenis bunga yang ditemukan di Eropa, Afrika Utara, dan Asia Utara. Namanya berasal dari kata Yunani chamos dan milos, yang berarti tanah dan apel, dan mengacu pada aroma bunga yang serupa dengan buah apel. Tanaman ini tumbuh di banyak negara lain, seperti Jerman, Hongaria, Prancis, Rusia, Yugoslavia, Brazil, Afrika Utara, Asia (termasuk Indonesia dan Malaysia), Amerika Utara dan Selatan, Australia, dan Selandia Baru. Ini juga merupakan ramuan obat penting di Eropa Selatan dan timur (Ivens, 2009; Srivastava & Gupta, 2009; Svab, 2009).



**Gambar 2. 5** Bunga Chamomile ( *Matricaria chamomille L*) (Chauhan & Jaya, 2018).

Tanaman chamomile tingginya sekitar 30 cm dari permukaan tanah dan memiliki daun hijau pucat dan batang kerkerut bercabang. Bunga ini memiliki inti kuning dan kuntum putih yang mirip dengan bunga Aster. Bagian kelopak dan inti bunga ini digunakan sebagai obat herbal. Mereka dijual dalam bentuk teh, ekstrak, atau kapsul. Bunga chamomile dianggap memiliki banyak manfaat kesehatan herbal (Sharafzadeh & Alizadeh, 2011).

### **2.3.1 Taksonomi**

**Bunga chamomile termasuk dalam kategori berikut (Gandolfo *et al.*, 2016) :**

- a. *Kingdom* : *Plantae*
- b. *Division* : *Magnoliophyta*
- c. *Class* : *Magnoliopsida*
- d. *Ordo* : *Asterales*
- e. *Family* : *Asteraceae*
- f. *Genus* : *Matricaria*
- g. *Species* : *M. Chamaille*

*h. Binomial Name : Matricaria Chamommille L.*

### 2.3.2 Morfologi



**Gambar 2. 6** Morfologi Bunga Chamomile (*Matricaria chamommille L*)(Chauhan & Jaya, 2018).

Bunga chamomile dapat mencapai tinggi 15 hingga 60 sentimeter. Bunganya bercabang dan tegak dengan batang berwarna hijau kecoklatan atau hijau kekuningan. Kelopaknya berwarna putih dengan tepi kuning. Daunnya terbelah dua, dengan daun bagian atas terbelah dua dan bagian bawah terpisah setengah. Bunga chamomile berbentuk lobus filiform dengan kapitulum berdiameter 1,5 cm. bunga terdiri dari 12-20 kelopak berwarna putih yang mengelilingi wadah berongga berbentuk kerucut (Sharafzadeh & Alizadeh, 2011). Serbuk flosa atau serbuk sari chamomile berduri, berdiameter 18-25  $\mu\text{m}$ , dan berwarna kuning kehijauan hingga coklat kekuningan. Fragmen corolla berwarna kuning atau putih, memiliki dinding lurus atau sedikit bergelombang, dan kadang terentuk papilla. Mereka juga memiliki kelenjar pada sel epidermis kecil yang berbentuk polygonal. Untuk khasiat antiinflamasinya, chamomile telah digunakan sejak zaman kuno di Mesir dan Yunani (Gandolfo *et al.*, 2016) Bunga chamomile merupakan tanaman aromatik tahunan

yang tumbuh dengan batang bercabang, daun berbulu ganda, kecil, lembut, dan berongga (McKay & Blumberg, 2006).

### **2.3.3 Distribusi**

Bunga chamomile dianggap sebagai tanaman herbal yang memiliki banyak kegunaan dan dapat diberikan obat bagi tubuh. Distribusi chamomile dalam tubuh cukup signifikan menghambat sintesis *Adenosin Difosfat (ADP)* atau kolagen tromboksan B<sub>2</sub>, namun tidak meningkatkan *Guanosin Monophosphate (cGMP)* trombosit secara signifikan (Nugroho, A. E., 2006).

### **2.3.4 Senyawa Bioaktif**

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah dilakukan untuk memahami efek terapi ekstrak bunga chamomile serta peran unsur bioaktifnya. Terdapat banyak bahan kimia, termasuk saponin, tannin, dan flavonoid. Senyawa flavonoid memiliki sifat anti jamur. Antimikroba fenol dan turunannya memiliki kemampuan untuk merusak sel membrane dan menyebabkan denaturasi protein (Jawetz *et al.*, 2015). Flavonoid utama yang terdapat pada bunga chamomile adalah apigenin, quercetin, patuletin, dan luteolin dengan konsentrasi masing-masing 16,8%, 9,9%, 6,5%, dan 1,9% tergantung pada spesies dan budidayanya (Srivastava & Gupta, 2022).

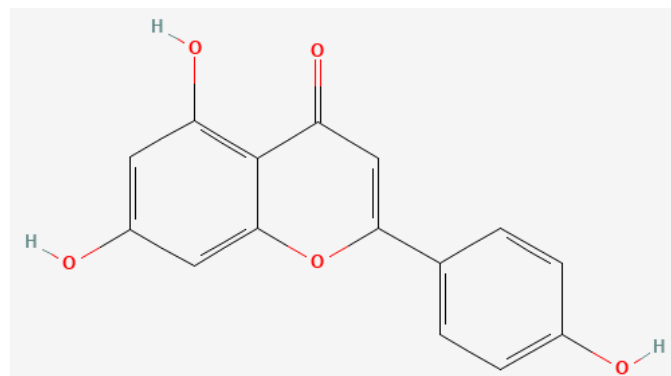
### **2.3.5 Efek Teurapeutik**

Bunga chamomile adalah salah satu tanaman herbal yang memiliki aktivitas antidiabetes. Keanekaragaman morfologi tumbuhan termasuk akar, rimpang, daun, bunga, buah, korteks atau kulit batang, serta bahan herbal. Senyawa bioaktif alami seperti flavonoid, alkanoid, terpenoid, saponin, kumarin, asam fenolik, dan karotenoid banyak ditemukan dalam tanaman ini Metode penghambatan enzim  $\alpha$ -

glukosidase dan  $\alpha$ -amylase yang digunakan untuk mengekstraksi bunga chamomile memiliki efek terapeutik yang dapat bermanfaat sebagai pengobatan diabetes melitus (Nugroho, A. E., 2006).

## 2.4 Apigenin

Apigenin telah lama ditemukan pada racikan teh herbal yang terbuat dari bunga chamomile, salah satu fungsinya adalah menenangkan tubuh serta menghambat sel kanker payudara dan penyebarannya sehingga dapat membantu mencegah DMT2. Molekul ini membawa informasi genetik dan mengikat sekitar 160 protein berbeda dalam tubuh manusia. Hal ini sangat berbeda dengan obat yang hanya menargetkan satu molekul (Ali *et al.*, 2017; Nugroho, 2006). Apigenin ketika berinteraksi dengan substrat reseptor insulin 1 (IRS-1) akan meningkatkan aktivasi jalur fosfoinositida 3-kinase (PI3K). Hal ini mengarah pada produksi fosfatidilinositol (3,4,5) -trifosfat (PIP3) yang merekrut dan mengaktifkan Akt (protein kinase B). Akt yang teraktivasi kemudian mendorong translokasi GLUT4 ke membran sel, yang memungkinkan peningkatan penyerapan glukosa dalam sel otot dan lemak. Proses ini membuktikan bahwa apigenin sebagai antihiperqlikemik dan mimetik insulin atau meniru peran insulin dalam mengatur homeostasis glukosa (Cazarolli *et al.*, 2009).



**Gambar 2. 7** Struktur 2 dimensi *Apigenin* (NCBI, 2024).

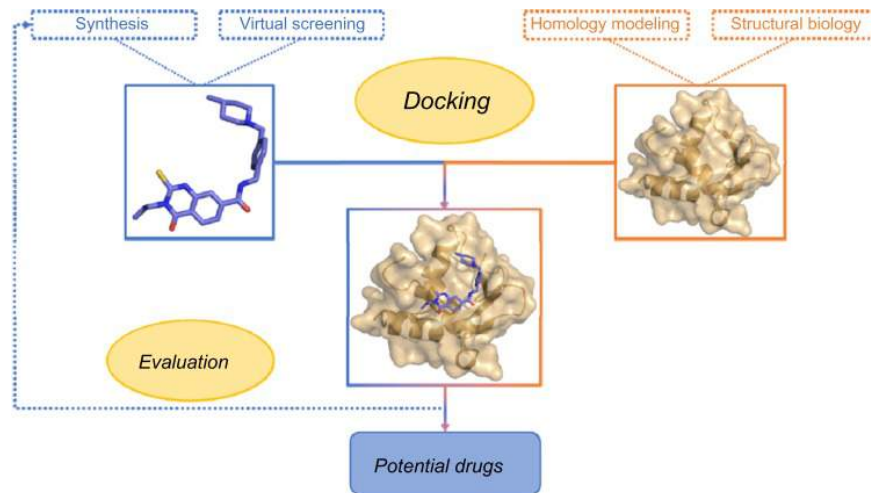
Apigenin, yang secara kimiawi dikenal sebagai 4', 5, 7, -trihydroxyflavone, merupakan produk alami yang termasuk dalam kelas flavon yang merupakan aglikon dari beberapa glikosida yang terbentuk secara alami dengan rumus molekul  $C_{15}H_{10}O_5$  dan berat molekul 269,05. Flavon serta beberapa turunan sintetisnya, telah terbukti menunjukkan beberapa aktivitas biologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antitumor, antigenik, antikanker, antialergi, pelindung saraf, pelindung jantung, dan antimikroba (Ali *et al.*, 2017).

## **2.5 Analisis In Silico dengan metode Molecular Docking**

Metode *in silico* melibatkan bantuan komputer yang digunakan untuk mengembangkan bahan obat (Atmajani *et al.*, 2019). Metode *struktur-based drug design* (SBDD) digunakan untuk menemukan obat baru. Proses ini dimulai dengan melihat struktur molekuler target, seperti reseptor, dan kemudian menggunakan teknik *in silico* untuk mengidentifikasi ligan yang mungkin berikatan dengan struktur target protein (Ferreira & Andricopulo, 2019).

*Molecular docking* merupakan suatu prosedur perhitungan yang berusaha untuk meramalkan interaksi non kovalen antara makromolekul atau yang lebih umum antara makromolekul (reseptor) dan molekul kecil (ligan). Proses ini menggunakan struktur tidak terikat, yang diperoleh melalui simulasi pemodelan homologi. Tujuan dari proses ini adalah untuk melihat *docking pose* dan *binding affinity*. Pada tahap *molecular docking*, terdapat persyaratan yang wajib dipenuhi, yaitu keberadaan struktur ligan dan struktur protein (Atmajani *et al.*, 2019). Dua elemen utama yang membentuk keberhasilan proses *docking molecular* adalah pencairan algoritma dan fungsi *scoring*. Algoritma digunakan untuk menunjukkan *docking pose* senyawa yang paling stabil dan pembentukan kompleks, sementara

*scoring* berfungsi memprediksi afinitas ikatan antar molekul dan ligan (H. Setiawan & Irawan, 2017).

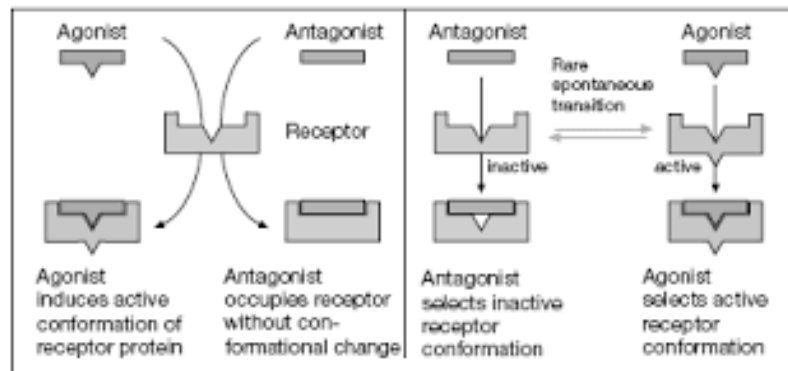


**Gambar 2. 8** Analogi molecular docking – langkah awal sebelum *docking* (de Ruyck *et al.*, 2016).

Memulai proses *docking*, yaitu menentukan ligand dan target protein (reseptor). Setelah persiapan selesai maka proses *docking ligan* dimulai di sisi aktif target reseptor (de Ruyck *et al.*, 2016).

### 2.5.1 Model Ikatan Interaksi Ligan-Reseptor

*Molecular docking* memiliki kemampuan untuk menyampaikan representasi visual dari ikatan optimal antara ligan dan reseptor, sambil mengupayakan letak terbaik bagi molekul ligan sedemikian rupa sehingga membentuk geometris dan energi sesuai dengan sisi aktif yang disebabkan oleh ikatan dengan reseptor (Mukesh & Rakesh, 2011)



**Gambar 2. 9** Ilustrasi docking – pada saat ligan menempel pada sisi aktif reseptor maka dapat membentuk sebuah ikatan agonis ataupun antagonis (Mukesh & Rakesh, 2011).

Gambar di atas menunjukkan apabila suatu ligan mengikat dengan protein reseptor dan menghasilkan ikatan seperti agonis atau antagonis. Efek obat dihasilkan ketika suatu ligan mengikat dengan reseptor. Disebut agonis ketika mengubah aktivitas molekul target dan/atau memicu inisiasi jalur transduksi sinyal pada pembentukan kompleks *drug receptor* (Lappas & Lappas, 2022).

Apigenin lebih cenderung bertindak sebagai agonis pada diabetes melitus tipe 2, karena memperkuat transduksi sinyal insulin dan mengurangi resistensi insulin, bukan menghambatnya (Salehi *et al.*, 2019). Ini berarti apigenin meningkatkan fungsi jalur insulin melalui mekanisme protektif terhadap IRS1 (Xu *et al.*, 2022).

Kriteria ikatan yang baik dapat dilihat dari *binding energy* ketika semakin rendah energi bebas pengikatan semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor, kualitas ikatan hidrogen dimana semakin kuat cenderung memiliki afinitas yang tinggi, dan ligan yang dapat berinteraksi dengan residu hidrofobik pengikatan reseptor umumnya menunjukkan afinitas lebih tinggi (Daina & Zoete, 2019).

### 2.5.1.1 Ikatan Kovalen

Dari segi ikatan kimia, ikatan kovalen dianggap sebagai jenis ikatan yang paling kuat dibandingkan dengan jenis ikatan lain (Siswodiharjo, 2016). Ikatan



kovalen sendiri adalah ikatan kimia yang terjadi karena adanya pertukaran dua atom elektron secara simultan. Pembentukan ikatan kovalen terjadi oleh ketidakmampuan suatu atom membentuk ikatan dengan atom lain tanpa melepaskan elektron untuk melewatinya, seperti yang terjadi pada atom-atom non logam (Suhardi, 2016).

#### **2.5.1.2 Ikatan Ionik**

Ikatan ionik terjadi karena tarikan antara ikatan ion yang mempunyai muatan berlawanan. Kekuatan ionik dapat meningkat karena pengaruh besar perbedaan nilai elektronegatif antara atom-atom dalam senyawa. Jika signifikan perbedaan nilai elektronegatif, maka artinya ikatan ion yang terbentuk semakin kuat (Siswodiharjo, 2016; Varadwaj *et al.*, 2019; Youssef *et al.*, 2019).

#### **2.5.1.3 Ikatan Hidrogen**

Terbentuknya ikatan hidrogen dengan adanya tarikan antar molekular antara dua muatan listrik parsial yang memiliki polaritas berlawanan. Sebagai ikatan paling lemah dibandingkan dengan ikatan lainnya, ikatan hidrogen terbentuk khususnya ketika atom hidrogen berikatan dengan atom-atom yang memiliki tingkat elektronegativitas tinggi seperti flour (F), oksigen (O), nitrogen (N), dan hydrogen (H) (Siswodiharjo, 2016).

#### **2.5.1.4 Ikatan Van der Waal's**

Ikatan van der waal's merupakan tipe ikatan yang muncul karena terdapat tarikan antara molekul yang berdekatan, namun tidak mempunyai muatan. Gaya yang relatif lemah dapat dihasilkan dari jenis ikatan ini dengan membandingkan kekuatan ikatan valensi (Suhardi, 2016).

## **2.5.2 Sumber Informasi Database**

### **2.5.2.1 PubChem**

Akses ke Pusat Informasi Bioteknologi Nasional (NCBI) Institut Kesehatan Nasional tersedia melalui PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). PubChem berfungsi sebagai repositori publik yang menyimpan informasi tentang struktur kimia dan bioaktivitas. Software yang terdiri dari tiga basis data utama, yaitu substansi, bioassay (mencakup deposisi sampel kimia dan hasil biologis untuk molekul kecil serta reagen RNAi dan senyawa. Sejak pengembangannya, PubChem mengalami pertumbuhan yang pesat dan telah diakui sebagai salah satu database kimia biologi terbesar yang tersedia untuk umum, dengan diakses secara gratis (Cheng *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2021).

### **2.5.2.2 Protein Data Bank**

Data tentang struktur tiga dimensi makromolekul biologis dan kompleksnya termasuk protein dan asam nukleat disimpan dalam satu *database*, *Protein Data Bank* (PDB). PDB adalah sumber daya digital pertama dalam ilmu biologi yang dapat diakses secara terbuka sejak tahun 1971 (Velankar *et al.*, 2021).

## **2.5.3 Perangkat Lunak**

### **2.5.3.1 SwissADME**

SwissADME merupakan situs web yang menyediakan profil *in silico* dari sifat ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) senyawa organik. Situs web menghitung berbagai sifat ADME seperti kelarutan, penyerapan GI, permeabilitas BBB, kepatuhan terhadap aturan lima Lipinski, skor ketersediaan hayati, dan aksesibilitas sintesis. SwissADME telah banyak digunakan peneliti untuk menentukan profil ADME senyawa obat atau kandidat potensial obat dengan

memasukkan kode SMILES dari senyawa ke dalam situs, dan sudah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 2021 (Arief, 2022).

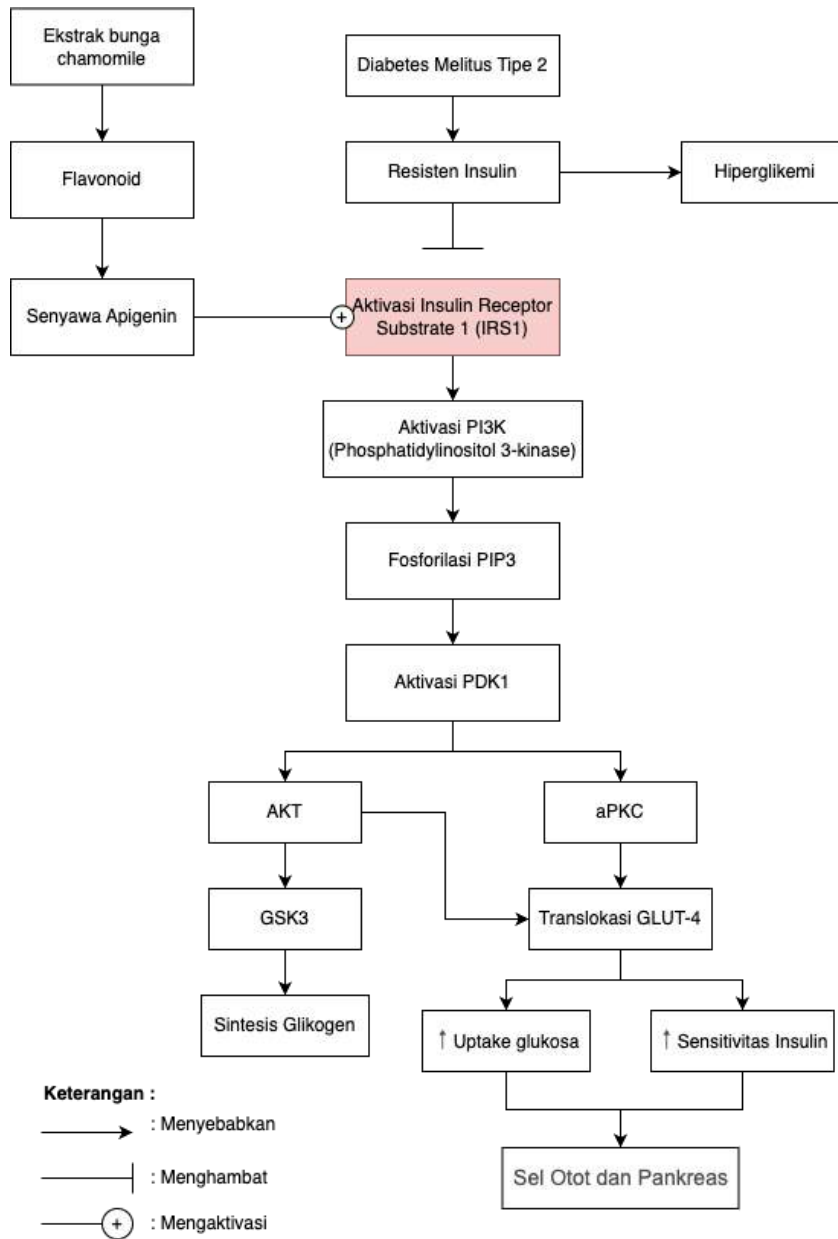
### **2.5.3.2 Discovery Studio Visualizer**

*Discovery studio visualizer* adalah perangkat lunak visualisasi molekul yang dapat digunakan untuk menampilkan struktur secara interaktif dan menghasilkan representasi tiga dimensi berkualitas tinggi untuk menunjukkan struktur senyawa. Perangkat lunak ini gratis dan berjalan pada sistem operasi *Windows* dan *Linux* (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

### **2.5.3.3 PyRx**

PyRx merupakan protein yang terlibat dalam pengaturan metabolisme piruvat pada bakteri khususnya sebagai komponen kompleks piruvat dehidrogenase. PyRx berinteraksi dengan protein lain dalam kompleks piruvat dehidrogenase, seperti PyrP dan PyrR, untuk mengatur aktivasinya (Tang *et al.*, 2022). PyRx merupakan program komputer skrining virtual yang digunakan untuk penemuan obat dan studi *docking molekuler*. PyRx menggunakan *AutoDock Vina* sebagai mesin dockingnya. Sudah banyak digunakan dibidang akademisi dan industri untuk mengidentifikasi kandidat obat potensial dan mengoptimalkan senyawa timbal. Perangkat lunak sumber terbuka, dapat diunduh secara gratis dan diperluas oleh pengguna (Eberhardt *et al.*, 2021).

## 2.6 Kerangka Teori

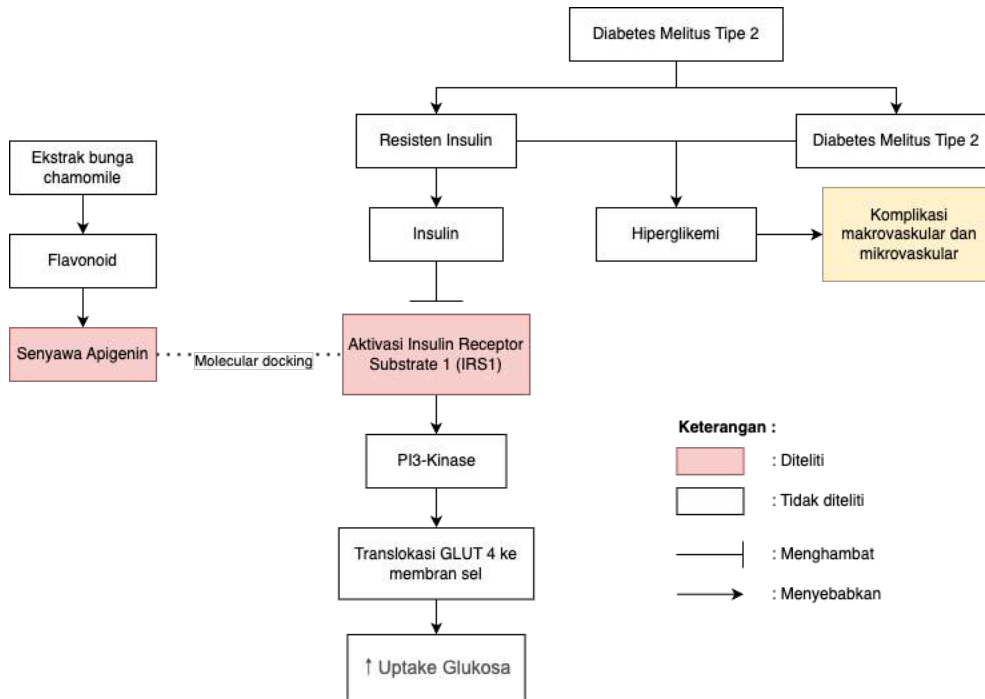


Gambar 2. 10 Kerangka Teori

## BAB III

### KERANGKA KONSEP

#### 3.1 Kerangka Konsep



#### Penjelasan Kerangka Konsep

DMT2 terbentuk karena resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, terjadinya resistensi insulin mengakibatkan insulin tidak dapat mengaktivasi IRS1 sehingga terjadi penurunan uptake glukosa. Seiring waktu, pasien DMT2 dapat merasakan komplikasi pada makrovaskular dan mikrovaskular. Salah satu sasaran terapi yang digunakan dalam penanganan DMT2 adalah IRS1. IRS1 memiliki peran signifikan sebagai komponen utama dari insulin reseptor tirosin kinase dan terbukti dapat merangsang aktivitas PI3-K serta mendukung translokasi GLUT4 ke membran sel.

Tumbuhan *Matricaria Chamommile L.* mengandung banyak senyawa bioaktif termasuk flavonoid. *Apigenin* salah satu flavonoid terbanyak dalam

tumbuhan ini. Apigenin merupakan insulin mimetic, saat berikatan dengan protein IRS1 akan memicu aktivasi pensinyalan IRS1 yang menyebabkan insulin mendistribusikan PI3K yang telah teraktivasi ke GLUT 4, akibatnya resistensi menurun dan dapat mengontrol level glukosa dalam tubuh.

### **3.2 Hipotesis**

Berdasarkan kerangka konsep di atas, dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut :

H0 : Senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile tidak memiliki potensi antidiabetik melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*.

H1 : Senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile mempunyai potensi antidiabetik melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*.

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang untuk menggunakan metode deskriptif kualitatif. Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana senyawa apigenin ekstrak bunga chamomile berinteraksi satu sama lain dalam mengaktivasi IRS1 secara *in silico*.

#### 4.2 Variabel Penelitian

Variabel bebas, terikat, dan terkendali adalah tiga kategori variabel yang digunakan dalam penelitian ini.

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah senyawa *apigenin* yang diperoleh melalui unduhan dari PubChem.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat mencakup energi ikatan (*binding affinity*) yang dihasilkan dari proses *docking* interaksi antara senyawa *apigenin* sebagai ligan dan IRS1 sebagai reseptor, serta ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor.

3. Variabel Terkendali

Perangkat sistem *molecular docking* yang digunakan untuk mensimulasikan interaksi antara senyawa *apigenin* dan IRS1 adalah salah satu variabel yang terkendali dalam penelitian ini.

### **4.3 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Malang mulai dari bulan Mei 2024 sampai dengan Juni 2024.

### **4.4 Alat dan Bahan**

#### **4.4.1 Alat**

Penulis akan menggunakan berbagai perangkat keras dan perangkat lunak dalam penelitian ini, termasuk database yang mendukung proses *molecular docking*, seperti:

##### **A. Perangkat Keras**

- Laptop ASUS VivoBook S13 dengan spesifikasi processor Intel Core i5-1135G7, memori RAM 8 GB.

##### **B. Program Perangkat Lunak**

- Windows
- PyRx
- Discovery Studio Visualizer
- SwissADME

##### **C. Database**

- Protein Data Bank (PDB)
- PubChem

#### **4.4.2 Bahan**

##### **4.4.2.1 Struktur ligan**

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Doorandishan *et al.*, (2022) *apigenin* diidentifikasi sebagai ligan dengan kode 5280443, metformin



diidentifikasi sebagai pembanding dengan kode 4091, dan IRS1 diidentifikasi sebagai protein target dengan kode 1IRS. Struktur molekuler penelitian dapat diakses dan diunduh dari situs web ini: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

#### 4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor IRS 1

Struktur tiga dimensi reseptor IRS1 sebagai protein reseptor antidiabetik dapat diunduh dengan ID PDB (1IRS) dari situs Protein Data Bank (PDB): <https://www.rcsb.org>



Gambar 4. 1 Reseptor 1IRS

#### 4.5 Definisi Operasional

Definisi operasional dalam kerangka penelitian ini adalah:

- Senyawa aktif *Apigenin*, yang ditemukan dalam ekstrak bunga *Matricaria chamomille L.*
- Metformin, senyawa dengan mekanisme kerja yang dapat mengaktifkan IRS1
- Protein IRS1 berkontribusi pada patogenesis DMT2 dan berfungsi sebagai reseptor
- Binding affinity* diperoleh dengan menghitung nilai kimia yang dihasilkan dari ikatan *molecular* antara *apigenin* dan IRS1. *Binding affinity* menunjukkan kestabilan antara ikatan ligan dan reseptor pada lokasi ikatan.

## 4.6 Prosedur Penelitian

### 4.6.1 Uji SwissADME

Layanan web SwissADME dapat mengakses sifat fisikokimia, lipofilisitas, farmakokinetik, kemiripan obat, dan obat kimia dengan kesesuaian sekali klik (Daina *et al.*, 2017).

1. Kode SMILES senyawa *apigenin* ekstrak bunga chamomile disalin pada program SwissADME <http://www.swissadme.ch/>
2. Hasil peridiksi sifat fisikokimia akan muncul pada *Webtool* SwissADME. Hasil dianalisis berdasarkan parameter bioavailabilitas, HIA (*Human Intestinal Absorption*), dan hukum lima Lipinski.

### 4.6.2 Preparasi ligan

Langkah-langkah untuk melakukan preparasi ligan adalah sebagai berikut:

1. *Apigenin* dan metformin diunduh dalam format 3D \*.sdf melalui website PubChem dapat diakses di situs <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
2. File ligan dibuka melalui aplikasi PyRx dan di *convert* dalam format \*.pdbqt.

### 4.6.3 Preparasi Protein Reseptor

Langkah-langkah untuk menyiapkan preparasi protein reseptor diantaranya:

1. Kode iIRS digunakan untuk mengunduh IRS-1 dari website protein data bank (PDB) <http://www.rcsb.org> yang memiliki struktur 3D
2. IRS-1 diunduh dalam bentuk format PDB file (\*.pdb).
3. Gunakan *Discovery Studio Visualizer* untuk membuka file yang diunduh.
4. Selanjutnya, eliminasi rantai yang tidak diperlukan dan lepaskan molekul air dari reseptor IRS1 untuk digunakan dalam proses docking molekuler (Syahputra *et al.*, 2022).

5. Hasil akhir dalam pembersihan disimpan dalam bentuk format (\*.pdb).

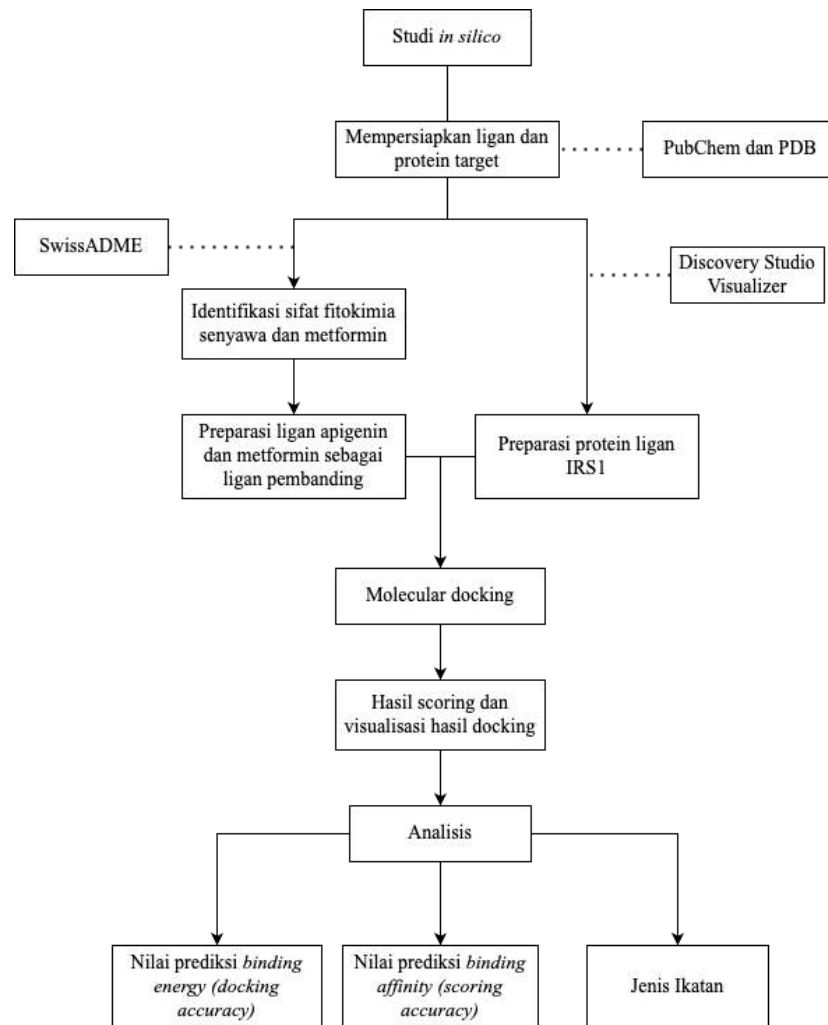
#### 4.6.4 Penambatan Molecular Docking

Langkah pertama masukkan hasil preparasi 3D protein sampel sebagai target docking pada *software* PyRx, klik kanan pada protein target dan pilih opsi *make macromolecule*. Setelah proses selesai, protein akan masuk ke folder *macromolecule* di bagian *autodock*. Untuk memulai proses docking dengan *autodock vina*, pilih *Vina Wizard* dan klik *Start*. Untuk mempermudah penandaan *native ligand* sebagai kontrol penentuan kotak *grid*, pilih kode ligan dan *opsi toggle selection spheres*. Ketika *toggle* aktif, ligan akan menjadi warna merah muda. Kemudian klik "*Add Macromolecule*" untuk ditambahkan protein target dan klik "*Add Ligand*" untuk ditambahkan ligan kontrol dan sampel, klik *forward*. Selanjutnya, penentuan sisi pengikatan Grid box disesuaikan dengan posisi sisi pengikatan jika sudah ada molekul *referensi*. Untuk mengatur klik kiri pada *mouse* dan *zoom in* dan *out*, klik *maximize (blind docking)* dilakukan jika belum diketahui. Setelah proses *docking* selesai, hasilnya diperiksa dalam format PDB dan data nilai ikatan disimpan di *Microsoft Excel* (Parhan Naja *et al.*, 2022; Putra, 2022)

#### 4.6.5 Visualisasi Hasil Docking

Perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* dapat digunakan untuk melihat hasil penambatan *molecular docking* dalam dua dimensi atau tiga dimensi. Hasil visualisasi menunjukkan hubungan ikatan antara ligan dan reseptor secara jelas, dan program ini memungkinkan untuk melihat secara rinci bagaimana molekul ligan berinteraksi dengan situs reseptor, memberikan gambaran yang mendalam tentang struktur dan karakteristik ikatan yang terbentuk selama proses *docking* (Fikry, 2014).

## 4.7 Alur Penelitian



Gambar 4. 2 Diagram Alur Penelitian

## 4.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh dari uji *in silico* dengan metode *molecular docking* disajikan dalam bentuk deskriptif kualitatif. Analisis dilakukan dengan mengetahui *binding affinity*, RMSD, dan Jenis ikatan. Untuk mengevaluasi akurasi, tujuan utama adalah untuk membandingkan nilai *docking* antara ligan yang diujikan dan ligan pembanding. Uji *SwissADME* digunakan untuk mempelajari sifat fisikokimia senyawa *apigenin* yang ditemukan dalam ekstrak bunga chamomile memenuhi syarat Hukum Lima Lipinski, yaitu MW (*Molecular Weight*) kurang dari 500 g/mol,

koefisien logP kurang dari 5, HBD (*hydrogen bond donor*) kurang dari 5, dan HBA (*hydrogen bond acceptor*) kurang dari 10, setidaknya 3 kriteria harus terpenuhi untuk mempertimbangkan kelulusan. Analisis hasil uji HIA dilakukan dengan pengelompokan persentase nilai yang diperoleh dengan model BOILED-Egg.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian tentang efek senyawa *apigenin*, beberapa tes dilakukan termasuk *Human Intestinal Absorption* (HIA), uji Lippinski *Rule of* (Rof), dan uji nilai *binding affinity*.

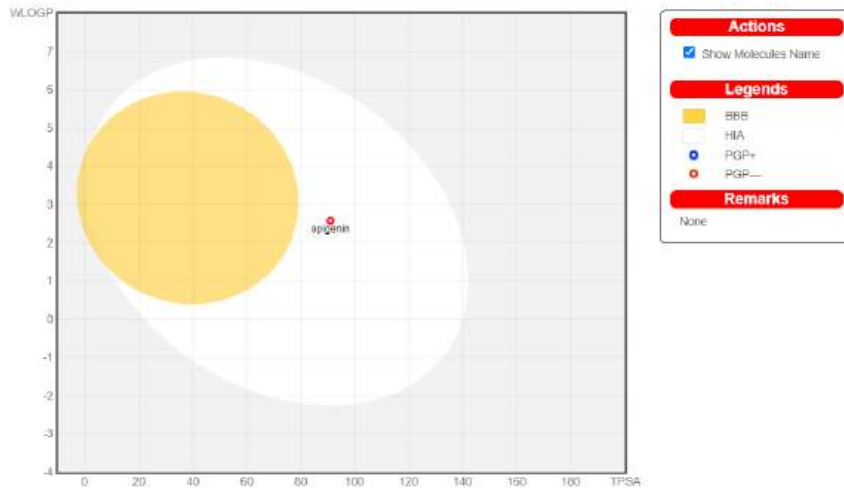
##### 5.1.1 Skrining Hasil dengan SwissADME

Dengan menggunakan webtool SwissADME, sifat fisikokimia dan kelayakan obat senyawa *apigenin* akan diprediksi (Daina *et al.*, 2017). Salah satu poin penting yang perlu dievaluasi adalah pemenuhan Hukum Lima Lipinski dan analisis HIA (*Human Intestinal Absorption*) dengan menggunakan model BOILED-Egg (Daina *et al.*, 2017). Kriteria yang lebih spesifik adalah pemenuhan Hukum Lima Lipinski, setidaknya 3 kriteria harus terpenuhi untuk mempertimbangkan kelulusan (Daina *et al.*, 2017).

**Tabel 5. 1** Hasil prediksi Hukum Lima Lipinski dan HIA dari senyawa dan ligan kontrol

Ligan	Hukum Lima Lipinski	HIA	
		<i>BBB Permeant</i>	<i>P-gp Substrat</i>
<i>Apigenin</i>	<i>No violation</i>	Tidak	Tidak
Metformin	<i>No violation</i>	Tidak	Tidak

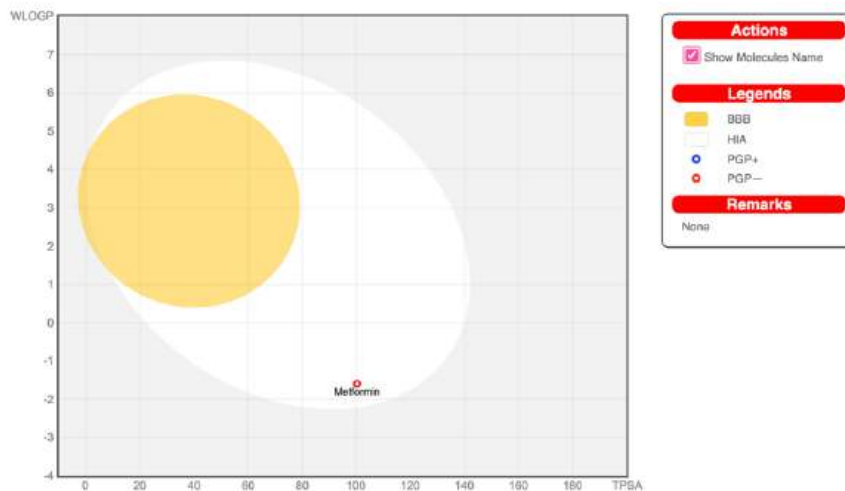
Percobaan hukum lima lipinski menghasilkan *no violation* dimana ini artinya ligan uji tidak melanggar kelima hukum lipinski. Berdasarkan hasil *human intestinal absorption* dikatakan tidak yang artinya terpenuhinya syarat tidak melewati sawar sarak otak dan bersifat p-gp non substrat.



**Gambar 5. 1** Hasil uji HIA model BOILED-Egg senyawa apigenin ekstrak bunga chamomile

Keterangan : Gambaran model telur menunjukkan apakah obat dapat diserap oleh sawar darah otak (bagian kuning telur) atau diserap oleh sistem usus (bagian putih telur).

Studi ini juga menggunakan ligan kontrol untuk membandingkan dengan senyawa apigenin ekstrak bunga chamomile dengan ligan kontrol yang digunakan adalah metformin. Analisis HIA dengan model BOILED-Egg menunjukkan bahwa metformin tidak dapat menembus sawar darah otak.



**Gambar 5. 2** Hasil uji HIA model BOILED-Egg ligan kontrol

Keterangan: Obat metformin tidak dapat menembus sawar darah otak (bagian kuning telur).

**Tabel 5. 2** Hasil Lipinski *Rule of five (Rof)*

<b>Ligan</b>	<b><i>Molecular Weight (Da)</i></b>	<b><i>Hydrogen bond donor (HBD)</i></b>	<b><i>Hydrogen bond acceptor (HBA)</i></b>	<b>LogP</b>	<b>PSA</b>
<i>Apigenin</i>	270,24	3	5	2,11	90,90 Å <sup>2</sup>
Metformin	129,16	3	2	-0,89	91,49 Å <sup>2</sup>

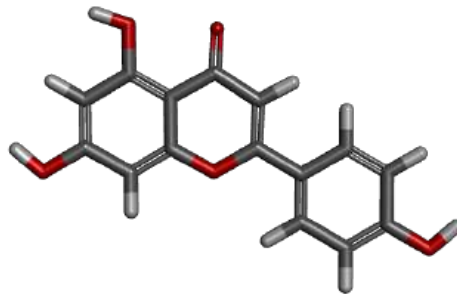
Senyawa apigenin memiliki berat molekul 270,24 g/mol tidak lebih dari 500 g/mol, *Hydrogen Bond Donor* (HBD) 3 tidak lebih dari 5, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) 5 tidak melebihi nilai normal 10, nilai logP 2,11 yang artinya kurang dari 5 dan TPSA 90,90 Å<sup>2</sup> kurang dari 140 Å<sup>2</sup> yang artinya mudah tembus membran sel, sedangkan ligan kontrol metformin yang diperoleh yaitu nilai berat molekul 129,16 g/mol, HBD 3 kurang dari 5, HBA 2 kurang dari 10, dan nilai logP -0,89 kurang dari 5 dan TPSA 91,49 Å<sup>2</sup> dibawah 140 Å<sup>2</sup> dapat menembus membrane sel, dari senyawa apigenin dan metformin di simpulkan bahwa tidak ada yang melanggar hukum lima lipinski.

## **5.2 Molecular Docking**

### **5.2.1 Preparasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa Apigenin**

Struktur senyawa uji apigenin tiga dimensi diperoleh dari situs web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Setelah diunduh, file penyimpanan \*.sdf di *convert* menjadi \*.pdbqt menggunakan PyRx. Software Autodock digunakan untuk mengoptimalkan proses untuk mendapatkan energi terendah dari senyawa uji karena suatu struktur kimia tampak stabil dengan struktur energi yang lebih rendah.

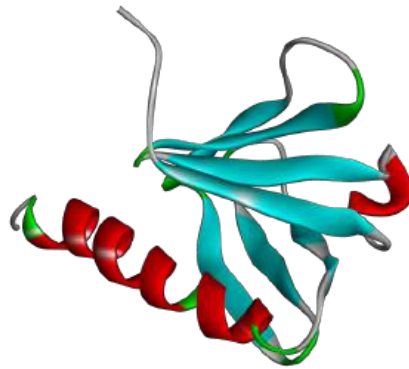




**Gambar 5.3** Hasil preparasi *apigenin* – Senyawa uji *apigenin* dengan penggunaan energi terendah dengan *Autodock*

### 5.2.2 Preparasi Struktur Tiga Dimensi Reseptor IRS1

Dalam proses *docking*, struktur makromolekul yang digunakan dapat ditemukan pada situs Protein Data Bank (PDB) di <https://www.rcsb.org/>. Struktur makromolekul ini terikat pada molekul air dan ligan aslinya, yang juga dikenal sebagai *native ligand*. Agar molekul air dapat digunakan dalam proses *docking*, molekul air dipisahkan dari reseptor IRS1. (Gambar 5.4 ).

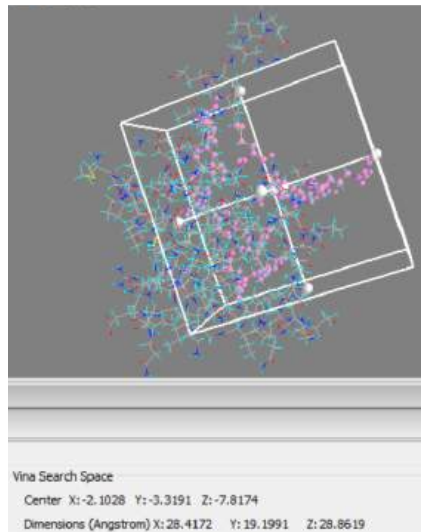


**Gambar 5.4** Hasil preparasi struktur IRS1

Keterangan: Eliminasi dan pemisahan ligan *native target docking* IRS1 yang di unduh melalui PDB.

### 5.2.3 Penambatan Ligan dengan Protein Reseptor

Uji *Molecular Docking* dengan PyRx atau AutoDock Vina software dan *Discovery Studio Visualizer*. Makromolekul yang telah diatur gridboxnya akan melakukan proses penambatan dengan ligan aslinya, juga dikenal sebagai *native ligand* dan kemudian menunggu beberapa saat untuk proses *docking* selesai.



**Gambar 5. 5** Grid parameter sisi aktif IRS1

Senyawa apigenin yang telah diskriminasi dengan SwissADME akan berinteraksi dengan protein reseptor target IRS1. Dengan menggunakan software PyRx atau AutoDock Vina, penambatan ligan dengan protein reseptor dinilai dari *binding affinity*. Ikatan antara ligan dan reseptor lebih kuat jika nilai energi ikatan bebas lebih rendah, yang berarti aktivitas yang lebih baik. Nilai *binding affinity* divalidasi menggunakan nilai RMSD paling minimal merupakan RMSD dengan nilai 0 (nol) baik untuk RMSD batas atas maupun bawah.

**Tabel 5. 3** Nilai Binding affinity ligan uji terhadap IRS1

<b>Ligan</b>	<b>Konformasi</b>	<b><i>Binding affinity</i>/ΔG (kcal/mol)</b>	<b>RMSD l.b.</b>	<b>RMSD u.b.</b>
<i>Apigenin</i>	1	-6,4	0	0
	2	-6,1	1.408	3.11
	3	-5,8	1.677	3.34
	4	-5,8	3.84	8.467
	5	-5,7	4.886	7.81
	6	-5,7	3.493	8.618
	7	-5,6	4.315	6.86
	8	-5,6	4.88	6.983
	9	-5,6	2.136	6.841

Kontrol (Kompetitor IRS1)				
Metformin	1	-4,2	0	0
	2	-3,9	5.239	4.066
	3	-3,9	7.2	5.772
	4	-3,8	7.56	5.834
	5	-3,8	8.123	6.891
	6	-3,7	7.707	7.003
	7	-3,7	6.436	5.287
	8	-3,7	2.683	1.792
	9	-3,5	8.155	6.33

Tabel di atas menunjukkan peningkatan konformasi ligan hasil *docking* berdasarkan nilai  $\Delta G_{bind}$  dari nilai terkecil hingga nilai terbesar. Sebaliknya,  $\Delta G_{bind}$  senyawa metformin adalah -3,5 kcal/mol hingga -4,2 kcal/mol, dan  $\Delta G_{bind}$  senyawa apigenin adalah -5,6 kcal/mol hingga -6,4 kcal/mol. Untuk menghasilkan nilai *room mean score deviation* (RMSD) terendah, proses *docking* antara IRS1 dan senyawa apigenin yang memiliki komposisi ligan-protein yang paling cocok digunakan. RMSD (*root mean score deviation upper bound*) dan RMSD (*root mean score deviation lower bound*) adalah dua jenis RMSD (Ferencz & Muntean, 2015).

RMSD terendah dari senyawa *apigenin* sebesar 0 Å dengan *binding affinity* -6,4 kcal/mol yang memiliki kualitas ikatan terhadap reseptor yang paling baik. Hal ini dapat dilihat juga dari nilai RMSD metformin 0 Å dengan *binding affinity* -4,2 kcal/mol. Nilai RMSD yang lebih rendah menunjukkan bahwa posisi ligan semakin dekat dengan konformasi aslinya (Pratama, 2015).

**Tabel 5. 4** Percobaan kedua Nilai Binding affinity Apigenin terhadap IRS1

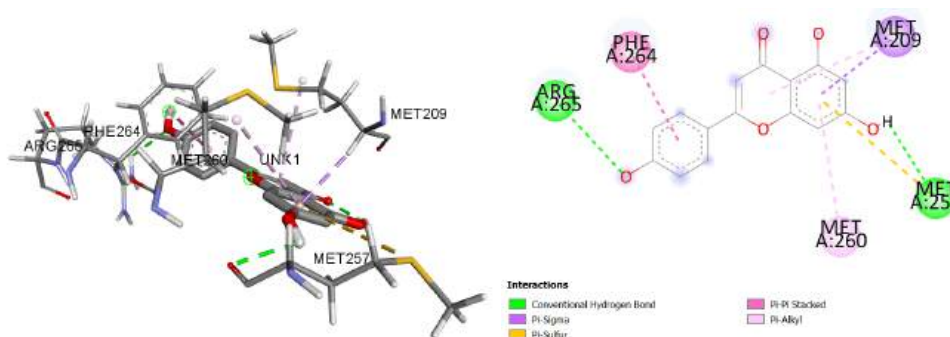
Ligan	Konformasi	<i>Binding affinity</i> / $\Delta G$	RMSD l.b.	RMSD u.b.
-------	------------	--------------------------------------	-----------	-----------

		(kcal/mol)		
<i>Apigenin</i>	1	-6.4	0	0
	2	-6.1	1.408	3.11
	3	-5.8	1.677	3.34
	4	-5.8	3.84	8.467
	5	-5.7	4.886	7.81
	6	-5.7	3.493	8.618
	7	-5.6	4.315	6.86
	8	-5.6	4.88	6.983
	9	-5.6	2.136	6.841

Setelah dilakukan percobaan *docking* kembali hasil *binding affinity* dan nilai RMSD apigenin yang terbentuk sama dengan hasil percobaan pertama, hal tersebut kemungkinan dikarenakan posisi penempatan ligan, stokastik, grid dan parameter yang tidak jauh beda akan menghasilkan nilai RMSD yang sama.

### 5.3 Visualisasi Hasil Molecular Docking

#### 5.3.1 Visualisasi Interaksi Ligan Apigenin dengan Protein Reseptor IRS1



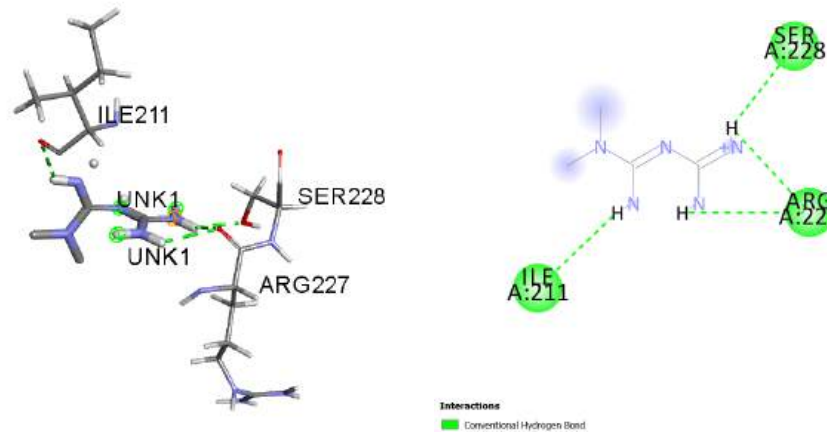
**Gambar 5.3. 1** Visualisasi ligan apigenin 3D (Kiri) dan Visualisasi ligan apigenin 2D (Kanan) dengan reseptor IRS1

Keterangan: Visualisasi interaksi ikatan ligan apigenin dengan IRS1 dalam bentuk 3D dan 2D. Ikatan hidrogen ditandai warna hijau tua (Arg 265 dan Met 257), interaksi pi-sigma berwarna ungu (Met 209), interaksi pi-sulfur berwarna kuning tua (Met 257), interaksi *pi-pi stacked* berwarna magenta (Phe 264), interaksi pi alkil berwarna merah muda (Met 260 dan Met 209).

Hasil visualisasi interaksi ikatan yang terjadi antara *apigenin* dengan reseptor target IRS1 terdapat 2 ikatan hidrogen, 1 interaksi pi-sigma, 1 interaksi pi-

sulfur, 1 interaksi *pi-pi stacked*, dan 1 interaksi pi alkil. *Binding affinity* juga dikenal sebagai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang dipengaruhi oleh jumlah ikatan hidrogen yang dibentuk (Ferdian *et al*, 2016).

### 5.3.2 Visualisasi Interaksi Ligan Metformin dengan Protein Reseptor IRS1



**Gambar 5.3. 2** Visualisasi ligan metformin 3D (Kiri) dan Visualisasi ligan metformin 2D (Kanan) dengan reseptor IRS1

Keterangan: Visualisasi interaksi ikatan ligan apigenin dengan IRS1 dalam bentuk 3D dan 2D. Ikatan hidrogen ditandai warna hijau tua (Ile 211, Ser 228, Arg 227).

Jenis ikatan yang terbentuk dari interaksi ligan metformin dengan IRS1 memiliki interaksi ikatan yang relative kuat karena ditemukan 4 ikatan hidrogen yaitu Ile 211, Ser 228, Arg 227. Besar ikatan ikatan hidrogen atau energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dipengaruhi oleh jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk (Ferdian *et al*, 2016). Tabel dibawah ini merupakan rangkuman ikatan hidrogen dan hidrofobik yang terbentuk pada beberapa ligan di atas.

**Tabel 5. 5** Ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik yang terbentuk dari residu asam amino

Model Ligan	Residu yang berinteraksi	
	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Apigenin	Arg 265 dan Met 257	Met 209, Met 257, Phe 264, Met 260
Metformin	Ile 211, Ser 228, Arg 227	Tidak Terbentuk

Berdasarkan tabel diatas, model ligan apigenin membentuk lebih banyak interaksi, baik melalui ikatan hidrogen maupun hidrofobik, dibandingkan Metformin. Hal ini menunjukkan bahwa apigenin memiliki potensi ikatan yang lebih kuat dan stabil pada target reseptor IRS1, yang mungkin berimplikasi pada potensi farmakologis yang lebih baik.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Pembahasan

##### 6.1.1 Analisis Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Apigenin Ekstrak Bunga Chamomile

Analisis sifat fisikokimia senyawa dapat digunakan untuk menentukan apakah senyawa tersebut layak untuk digunakan sebagai kandidat obat baru. Evaluasi menilai kandidat obat dilakukan analisis sifat kemiripan dengan obat "*drug-likeness*" dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (Katalisa *et al.*, 2019). Studi ini menggunakan metode kriteria Hukum Lima Lipinski dan uji HIA model BOILED-egg untuk skrining senyawa *apigenin* sebagai kandidat obat baru untuk diabetes melitus tipe 2. Kriteria lanjutan Hukum Lima Lipinski yang dinilai adalah MW (*Molecular Weight*) kurang dari 500 g/mol, koefisien logP kurang dari 5, HBD (*hydrogen bond donor*) kurang dari 5, dan HBA (*hydrogen bond acceptor*) kurang dari 10, dikatakan *Rule of Five* karena parameter batasan angka 5 atau kelipatannya (Nusantoro & Fadlan, 2020). Sementara itu, uji HIA dengan model BOILED-egg memiliki kecenderungan suatu senyawa diserap oleh tubuh melalui sistem usus atau bahkan melalui sawar darah otak (Daina *et al.*, 2017).

Senyawa apigenin bersifat p-gp non substrat dan tidak melewati sawar darah otak, senyawa tersebut memenuhi kriteria Hukum Lima Lipinski. Senyawa apigenin dapat digunakan sebagai kandidat obat oral dengan bioavailabilitas yang baik, menurut pemenuhan hukum Lima Lipinski. Karena apigenin bersifat p-gp non substrat dan tidak dapat masuk ke sawar darah otak, senyawa ini dianggap aman karena tidak berdampak pada sistem saraf pusat. Hal ini mengurangi toksisitas dan

melindungi dari resistensi obat. Dalam penelitian ini menggunakan ligan kontrol metformin yang dianalisis untuk sifat fisikokimianya. Hasilnya menunjukkan bahwa metformin memenuhi kriteria Hukum Lima Lipinski, tidak melewati sawar darah otak, dan bersifat p-gp non substrat. Perbandingan sifat fisikokimia senyawa apigenin dari ekstrak bunga chamomile dengan ligan kontrol metformin menunjukkan bahwa senyawa apigenin dan metformin memiliki sifat fisikokimia yang lebih baik. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa senyawa apigenin memiliki sifat *drug-likeness*.

Berat molekul suatu senyawa meningkatkan efeknya terhadap membran sel. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa jika bobot molekul <500 dalton, penyerapannya berhasil di usus besar dan pembuluh darah otak. Sementara berat molekul obat metformin sebesar 129,16 gr/mol dan berat molekul senyawa apigenin adalah 270,24 gr/mol yang memenuhi kriteria berat molekul Lipinski.

Didapatkan bahwa nilai HBD (*hydrogen bond donor*) dan HBA (*hydrogen bond acceptor*) memiliki korelasi dengan ikatan antarmolekul. Nilai HBD dan HBA dapat memengaruhi seberapa cepat senyawa mencapai sel targetnya. Dengan kata lain, nilai HBD dan HBA yang lebih tinggi menyebabkan pembentukan ikatan hidrogen yang lebih banyak, yang menghambat senyawa untuk mencapai sel targetnya (Chen *et al.*, 2016). Senyawa apigenin memiliki nilai HBD 3 dan HBA 5, sedangkan metformin memiliki nilai HBD 3 dan HBA 2 yang menunjukkan bahwa keduanya memenuhi kriteria HBD < 5 dan HBA < 10, dengan memiliki nilai HBD yang sama namun terdapat perbedaan pada nilai HBA pada metformin yang lebih kecil dibanding apigenin.



Nilai LogP positif menunjukkan sifat non polar senyawa, sedangkan nilai LogP negatif menunjukkan sifat polar senyawa. Kedua nilai ini menunjukkan lipofilisitas senyawa. Lipofilisitas suatu senyawa diukur dengan angka LogP nilai yang lebih besar biasanya menunjukkan senyawa yang lebih larut dalam lemak (Rai *et al.*, 2023). Nilai LogP senyawa *apigenin* 2,11, sedangkan nilai LogP pada metformin -0,89 hal ini menunjukkan bahwa senyawa apigenin dan ligan pembanding metformin memenuhi kriteria LogP <5. Suatu obat dapat menembus membran sel jika memenuhi setidaknya dua dari lima aturan lima aturan Lipinski (Benet *et al.*, 2016). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hariftyani dkk pada tahun 2021 analisis docking senyawa apigenin yang sama dengan menggunakan *software* SwissADME, mereka menemukan bahwa empat kriteria yang dihasilkan memiliki nilai yang sama dengan yang dihasilkan dalam penelitian ini. Studi ini mencakup berat molekul 270,4 Da, HBD 3, HBA 5 dan LogP 2,11 (Hariftyani *et al.*, 2021). Berdasarkan data di atas, senyawa apigenin memenuhi dari empat kriteria lima peraturan lippinski. Ligan pembanding metformin juga memenuhi dari empat kriteria. Hasilnya menunjukkan bahwa apigenin dan metformin memenuhi empat dari lima aturan lima aturan Lippinski, yang berarti bahwa mereka memiliki kemampuan untuk menembus membran sel dan memungkinkan ligan untuk berikatan dengan reseptor. Obat metformin dan senyawa apigenin sama-sama tidak berbahaya dan aman untuk dijadikan obat.

### **6.1.2 Analisis Hasil Uji *Molecular Docking* Ligan-Reseptor**

Studi ini menghitung nilai RMSD antara protein IRS1 dan senyawa apigenin sebesar 0 Å dan 0 Å melalui uji *molecular docking* (table 5.3). Jika nilai RMSD kurang dari 2 Å, *metode docking* dianggap valid (Frimayanti *et al.*, 2021).

Molecular docking yang telah dilakukan senyawa apigenin dan metformin dengan IRS1 dengan penambatan (gridbox) menunjukkan bahwa konformasi ligan hasil docking nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  negatif yang artinya bahwa penambatan terjadi secara alami dan membentuk interaksi pengikatan non kovalen.  $\Delta G_{\text{bind}}$  senyawa apigenin dengan IRS1 -6,4 kcal/mol, sedangkan  $\Delta G_{\text{bind}}$  senyawa metformin adalah -4,2 kcal/mol (table 5.3). Karena nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  negatif, senyawa apigenin dan metformin diduga dapat menyebabkan teraktivasi IRS1.

Selain menganalisis ikatan yang terbentuk pada IRS1 dan ligan yang digunakan visualisasi secara 2D dan 3D dilakukan dengan *discovery studio visualizer*. Visualisasi ikatan ligan-reseptor adalah hidrogen dan hidrofobik (table 5.4). Interaksi yang paling kuat adalah ikatan hidrogen, Selanjutnya, interaksi hidrofobik terjadi karena ikatan hidrogen dapat terbentuk meskipun jarak cukup jauh antara ligan dan reseptor. Interaksi hidrofobik juga memainkan peran dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Residu nonpolar tidak dapat berinteraksi dengan air karena ikatan hidrofobik (Frimayanti *et al.*, 2021). Maka dapat dikatakan bahwa senyawa *apigenin* dapat mengaktivasi IRS1 secara *in silico*.

Meskipun apigenin menghasilkan energi ikatan terhadap protein IRS1, apigenin adalah salah satu kandungan flavonoid yang ditemukan pada bunga chamomile (Gunawan Alim & Aryani Hayuningtyas, 2023). Studi sebelumnya yang dilakukan oleh Sah dkk, 2022 menunjukkan bahwa senyawa apigenin adalah salah satu flavonoid utama yang ditemukan pada bunga chamomile, dengan konsentrasi 16,8% dengan bergantung pada spesies dan budidaya (Sah *et al.*, 2022).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Basharat *et al.*, (2019) yang menguji kadar gula darah dan hemoglobin terglukosilasi tikus dengan diabetes

menggunakan teh chamomile bunga chamomile yang mengandung banyak flavonoid memiliki efek yang besar dalam mengurangi tingkat glikemik pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Basharat *et al.*, 2019).

## 6.2 Kajian Integrasi Islam dan Sains

Segala sesuatu telah diciptakan dengan sempurna oleh Allah SWT. Mulai dari hal-hal yang paling sederhana hingga hal-hal yang paling kompleks. Di antaranya adalah hujan yang diciptakan oleh Allah SWT, yang membasahi tanah agar tanaman dapat tumbuh dan bertahan hidup. Tumbuhan yang tumbuh tersebut akan bermanfaat bagi semua makhluk hidup, termasuk manusia. Dalam surah Al-An'am ayat 99, Allah SWT telah berfirman

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ  
(سورة الأنعام : ٩٩)

*Artinya : " Dialah yang menurunkan air dari langit lalu dengannya Kami menumbuhkan segala macam tumbuhan. Maka, darinya Kami mengeluarkan tanaman yang menghijau. Darinya Kami mengeluarkan butir yang bertumpuk (banyak). Dari mayang kurma (mengurai) tangkai-tangkai yang menjuntai. (Kami menumbuhkan) kebun-kebun anggur. (Kami menumbuhkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya pada waktu berbuah dan menjadi masak. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang beriman." (QS. Al An'am ; 99).*

Tafsir Ibnu Katsir menyatakan bahwa air hujan yang turun dari langit menumbuhkan tumbuhan dalam arti bahwa Allah SWT menurunkannya untuk menyuburkan bumi dan sebagai bukti kasih sayang dan bantuan-Nya. Tumbuhan

yang Dia ciptakan disiapkan untuk digunakan oleh hamba-Nya, termasuk untuk digunakan sebagai bahan dasar obat yang dapat membantu orang yang sakit.

Tafsiran Alisbah Quraisiha tentang tumbuhan menekankan betapa pentingnya tumbuhan dalam kehidupan manusia dan hubungannya dengan alam dan spiritual. Dalam hal ini, tumbuhan dianggap sebagai tanda kebesaran Allah dan bukti kebijaksanaan-Nya dalam penciptaan. Baik bentuk, fungsi, maupun manfaat tumbuhan sering dijelaskan dalam Al-Qur'an. Pada surah al an'am menunjukkan bahwa setiap penciptaan memiliki tujuan dan keuntungan tertentu, dan mengajak manusia untuk bersyukur dan mempertimbangkan keuntungan tersebut. Tumbuhan juga berperan dalam menjaga keseimbangan ekosistem dan berfungsi sebagai sumber makanan dan obat (Suhaimi H., 2017).

Bunga chamomile merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung flavonoid senyawa apigenin sebesar 16,8 % yang diketahui dapat menjadi kandidat obat hiperglikemia dengan memiliki kandungan berat molekul paling kecil 269,05. Dengan demikian menjadi bukti bahwa Allah menciptakan tumbuhan dengan banyak manfaat untuk mendorong manusia agar bersyukur dan meneliti lebih lanjut.

Semua upaya penelitian, termasuk mencari potensi obat tanaman baru, harus dilakukan secara berkelanjutan. Karena semua penyakit diciptakan oleh Allah SWT pasti ada obatnya. Itu adalah tanggung jawab manusia, terutama peneliti di bidang kedokteran dan kesehatan, untuk berusaha menyelamatkan jiwa manusia. Ini adalah apa yang dikatakan Rasulullah dalam sabdanya, yang berbunyi:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ (رضي الله عنه)

*Artinya : "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla." (HR Muslim).*

Hadist tersebut mengatakan bahwa setiap penyakit memiliki obat yang dapat disembuhkan, asalkan upaya yang tepat dilakukan untuk menemukannya. Ini menumbuhkan harapan dan mendorong dokter, peneliti, dan ilmuwan untuk terus menemukan dan mengembangkan pengobatan yang efektif. Hadis ini menekankan betapa pentingnya upaya dan usaha manusia dalam mencari pengobatan. Hadis ini juga mengajarkan keseimbangan antara usaha dan tawakal kepada Allah, mengingatkan bahwa usaha tidak lengkap tanpa doa dan keyakinan kepada Allah.

Pada penelitian ini membuktikan bahwa potensi senyawa apigenin ekstrak bunga chamomile berpotensi menurunkan kadar glukosa dengan nilai *binding affinity* (6,4 kcal/mol) yang dapat diartikan kuat dan memiliki jenis ikatan hidrogen dan hidrofobik. Hal ini menunjukkan bahwa Allah telah menurunkan tumbuhan yang bermanfaat bagi manusia dalam bentuk obat dan dengan adanya penemuan tersebut dapat membantu perekonomian masyarakat.

Penelitian ini juga berkontribusi pada kemajuan Islam dengan menggali potensi pengobatan alami sesuai dengan ajaran Al-Qur'an dan hadits, yang menggarisbawahi pentingnya memanfaatkan ciptaan Allah SWT untuk kesejahteraan umat. Melalui studi ilmiah pada tumbuhan seperti chamomile, penelitian ini mendukung pandangan islam tentang ikhtiar dan tawakal dalam mencari pengobatan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah dalam pemanfaatan obat alami yang sejalan dengan ajaran Islam untuk meningkatkan kesehatan masyarakat.

## BAB VII

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa :

1. Senyawa *apigenin* dari ekstrak bunga chamomile memiliki potensi antidiabetik melalui aktivasi IRS1 secara *in silico*.
2. Senyawa *apigenin* dari ekstrak bunga chamomile dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh sehingga dapat menjadi obat oral berdasarkan kriteria lipinski *rule of five*.
3. Senyawa *apigenin* dari ekstrak bunga chamomile dapat berikatan pada sisi aktif IRS1 secara *in silico*.
4. Senyawa *apigenin* dari ekstrak bunga chamomile memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor IRS1 secara *in silico*.

#### 7.2. Saran

Menurut penelitian yang telah dilakukan, hal-hal berikut dapat disarankan:

1. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro* mengenai kemungkinan apigenin sebagai kandidat senyawa antidiabetes dalam skala laboratorium.
2. Penelitian harus dilakukan mengenai potensi antidiabetes dari senyawa lain yang terkandung dalam tanaman bunga chamomile.

## DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 36(1), 14–37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>
- ADA. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43, S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Adib-Hajbaghery, M., & Mousavi, S. N. (2017). The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 35, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.09.010>
- Ali F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017). Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6), 1197–1238. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1207188>
- Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017). Health functionality of apigenin: A review. In *International Journal of Food Properties* (Vol. 20, Issue 6, pp. 1197–1238). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1207188>
- Arief, I. (2022). Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian In Silico. *Jamb.J.Chem*, 4(2), 1–11. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Atmajani, W., Buyung Kurniawan, A., Hapsari, R., Santoso, B., Studi Farmasi, P., & Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta Jl Achmad Yani -Tromol Pos, F. I. (2019). *Kajian In Silico Agonis Ppar Gamma-Receptor Protein (5y2o) Sebagai Antihiperqlikemia Menggunakan Dock6 In Silico Study Of Agonists Of Ppar Gamma-Receptor Protein (5y2o) As Antihiperqlicemia Using Dock6 I).*
- Basharat, S., Gilani, S. A., Qamar, M. M., et al (2019). *Matricaria Chamomile Protective Effect Against Type-2 Diabetes Mellitus and Cancer Cell Linings*. <http://www.lifesciencejournal.pk>
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 101, pp. 89–98). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>
- Chandrasekara, A., & Shahidi, F. (2018). Herbal beverages: Bioactive compounds and their role in disease risk reduction - A review. In *Journal of Traditional and Complementary Medicine* (Vol. 8, Issue 4, pp. 451–458). National Taiwan University. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.08.006>
- Chauhan, E. S., & Jaya, A. (2018). Chamomile an Ancient Aromatic Plant - A Review. *Journal of Ayurveda Medical Sciences*, 2(4), 251–255. <https://doi.org/10.5530/jams.2017.2.26>
- Chen, D., Oezguen, N., Urvil, P., Ferguson, C., Dann, S. M., & Savidge, T. C. (2016). Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. *Science Advances*, 2(3). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501240>

- Cheng, T., Pan, Y., Hao, *et al* (2014). PubChem applications in drug discovery: A bibliometric analysis. In *Drug Discovery Today* (Vol. 19, Issue 11, pp. 1751–1756). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.08.008>
- Dai, Y. L., Li, Y., Wang, Q., *et al* (2023). Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28010133>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- de Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry: AABC*, 9(1). <https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>
- Deacon, C. F., & Ahrén, B. (2011). Physiology of Incretins in Health and Disease. *The Review of Diabetic Studies*, 8(3), 293–306. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.293>
- Doorandishan, M., Gholami, M., Mirkhani, H., Ebrahimi, P., & Jassbi, A. (2022).  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory and Antioxidant Activities of *Moluccella aucheri* (Boiss.) Scheen Extracts. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.18502/jabs.v1i12.8776>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
- Fahad, T., & Scholar, P. G. (2018). Correspondence Tooba Fahad An evidence based approach to the management of cervical cancer in unani system of medicine: A review Tooba Fahad and Ismath Shameem. ~ 2536 ~ *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(2).
- Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 24(5), 1157–1165. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015>
- Fikry, M. A. (2014). *Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Flavonoid Dari Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L) Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR $\gamma$ )*.
- Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *CHEMPUBLISH JOURNAL*, 6(1), 54–62. <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>
- Gandolfo, Sergio, Crispian Scully CBE, & Marco Carrozzo. (2016). Oral Medicine. *British: Churchill Livingstone Elsevier*.



- Gunawan Alim, F., & Aryani Hayuningtyas, R. (2023). Potensi chamomile sebagai agen antiinflamasi oral. *Jurnal Kedokteran Gigi Terpadu*, 5(1). <https://doi.org/10.25105/jkgt.v5i1.16858>
- Hardianto, D. (2020). *Bioteknologi & Biosains Indonesia A Comprehensive Review of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, and Treatment*. <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- Harifityani, A. S., Kurniawati, L. A., Khaerunnisa, S., Veterini, A. S., Setiawati, Y., & Awaluddin, R. (2021). In silico analysis of potential antidiabetic phytochemicals from *Matricaria chamomilla* l. Against ptp1b and aldose reductase for type 2 diabetes mellitus and its complications. *Natural Product Sciences*, 27(2), 99–114. <https://doi.org/10.20307/nps.2021.27.2.99>
- Henning, R. J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In *Future Cardiology* (Vol. 14, Issue 6, pp. 491–509). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- IDF. (2017). *IDF 2017*.
- IDF. (2019). *463 People Living With Diabetes million*.
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition* (10th ed.). [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- Ivens, G. M. (2009). Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of *Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Stinking mayweed. *Stinking Mayweed. N Z J Agric*, 21(3), 138.
- Jawetz, Melnick, & Adelberg's. (2015). *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: Salemba Medika.
- Joddy Sutarna Putra, R., Achmad, A., & Rachma Pramestutie, H. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 45–50. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02.3>
- Johnson, E. L., Feldman, H., Butts, A., Chamberlain, J., Collins, B., Doyle-Delgado, K., Dugan, J., Leal, S., Rhinehart, A. S., Shubrook, J. H., & Trujillo, J. (2020). Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers. In *Clinical Diabetes* (Vol. 38, Issue 1, pp. 10–38). American Diabetes Association Inc. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
- Joshi, T., Singh, A. K., Haratipour, P., Sah, A. N., Pandey, A. K., Naseri, R., Juyal, V., & Farzaei, M. H. (2019). Targeting AMPK signaling pathway by natural products for treatment of diabetes mellitus and its complications. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 17212–17231. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcp.28528>
- Katalisa, J., Chetia, D., & Rudrapal, M. (2019). Molecular Docking, Drug-Likeness Studies and ADMET Prediction of Quinoline Imines for Antimalarial Activity. *Chemical Science Transactions*, 8(2). <https://doi.org/10.7598/cst2019.1569>
- Kemenkes RI. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020*.

- Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 122(7), 384–386. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1366278>
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., *et al*(2021). PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Lankatillake, C., Huynh, T., & Dias, D. A. (2019). Understanding glycaemic control and current approaches for screening antidiabetic natural products from evidence-based medicinal plants. In *Plant Methods* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13007-019-0487-8>
- Lappas, N. T., & Lappas, C. M. (2022). Principles of Pharmacodynamics. *Forensic Toxicology*, 25–44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819286-3.00002-6>
- Li, J., Bai, L., Li, X., He, L., *et al* (2019). Antidiabetic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine: A review. In *American Journal of Chinese Medicine* (Vol. 47, Issue 5, pp. 933–957). World Scientific Publishing Co. Pte Ltd. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500496>
- Mastrototaro, L., & Roden, M. (2021). Insulin resistance and insulin sensitizing agents. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 125). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892>
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea ( *Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*, 20(7), 519–530. <https://doi.org/10.1002/ptr.1900>
- Mukesh, B. , & Rakesh, K. (2011). ISSN 2229-3566 Review Article MOLECULAR DOCKING : A REVIEW Bachwani Mukesh \*, Kumar Rakesh. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), 1746–1751.
- NUGROHO, A. E. (2006). Review : Animal Models Of Diabetes Mellitus : Pathology And Mechanism Of Some Diabetogenics. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 7(4). <https://doi.org/10.13057/biodiv/d070415>
- Nusantoro, Y. R., & Fadlan, A. (2020). Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2), 114. <https://doi.org/10.12962/j25493736.v5i2.7881>
- Poulose, T., Richardson, R., Ewings, P., & Fox, R. (2006). Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at

- ultrasound scan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 26(8), 782–784. <https://doi.org/10.1080/01443610600984412>
- Putra, P. P. (2022). Teori dan Tutorial Molecular Docking Menggunakan AutoDock Vina. *Wawasan Ilmu*.
- Ragab El Barky, A., Abdel hamid Ezz, A., & Mostafa Mohammed, T. (2020). *The Potential Role of apigenin in Diabetes Mellitus*. <https://doi.org/10.31579/2690-4861/032>
- Rai, M., Singh, A. V., Paudel, N., *et al* (2023). Herbal concoction Unveiled: A computational analysis of phytochemicals' pharmacokinetic and toxicological profiles using novel approach methodologies (NAMs). *Current Research in Toxicology*, 5, 100118. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2023.100118>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. In *Diabetologia* (Vol. 60, Issue 9, pp. 1577–1585). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Retnowati, A., Rugayah, 1956-, Rahajoe, J. S., & LIPI Press. (2019). *Status keanekaragaman hayati Indonesia : kekayaan jenis tumbuhan dan jamur Indonesia*.
- Riskesdas. (2018). *Laporan Riskesdas 2018 Nasional*.
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. In *Nature* (Vol. 576, Issue 7785, pp. 51–60). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al* (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Sah, A., Naseef, P. P., Kuruniyan, *et al* (2022). A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. In *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15101284>
- Sah, A., Naseef, P. P., Kuruniyan, M. S., Jain, G. K., Zakir, F., & Aggarwal, G. (2022b). A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. In *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15101284>
- Setiawan, A. (2022). Keanekaragaman Hayati Indonesia: Masalah dan Upaya Konservasinya. *Indonesian Journal of Conservation*, 11(2), 13–21. <https://doi.org/DOI 10.15294/ijc.v11i1.34532>
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). *Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika* (Vol. 6).
- Sharafzadeh, S., & Alizadeh, O. (2011). German and Roman Chamomile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(1), 01–05.

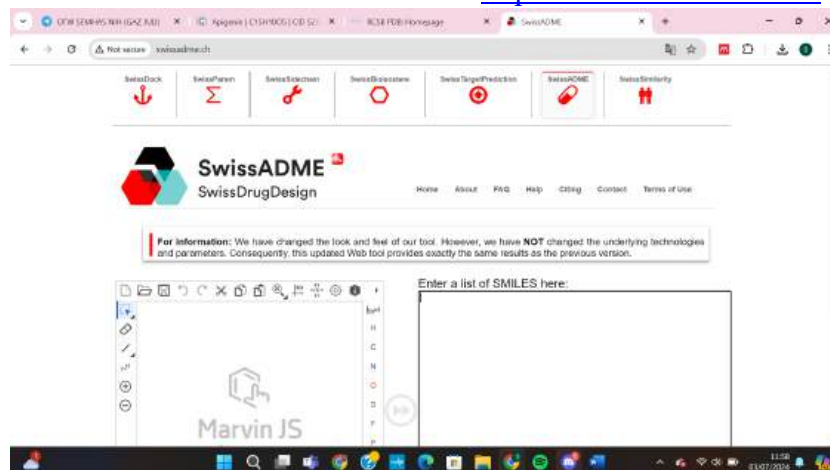
- Shehata, M. F. (2009). Role of the IRS-1 and/or-2 in the pathogenesis of insulin resistance in Dahl salt-sensitive (S) rats. *Italy Heart International*, 4, 6. <https://doi.org/10.4081/hi.2009.e6>
- Siswodiharjo, S. (2016). *Kimia Medisinal Edisi Kedua* (Siswandono, Ed.; 2nd ed.). Airlangga University Press.
- Srivastava, J. K., & Gupta, S. (2009). *Extraction, Characterization, Stability and Biological Activity of Flavonoids Isolated from Chamomile Flowers*.
- Suhardi, M. P. (2016). *Guru pembelajar*.
- Svab, J. (2009). New aspects of cultivating chamomile. *Herba Polonica*, 9, 25–35.
- Syahputra, R., Utami, D., *et al* (2022). Studi Docking Molekuler Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas L. Lam*) Molecular Docking Study Of Tyrosinase Enzyme Inhibition Activity Of Sweet Potatoes (*Ipomoea batatas L. Lam*). In *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia* (Vol. 19, Issue 1). <http://pubchem.ncbi.n>
- Sylow, L., Tokarz, V. L., Richter, E. A., & Klip, A. (2021). The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. In *Cell Metabolism* (Vol. 33, Issue 4, pp. 758–780). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.020>
- Tang, S., Chen, R., Lin, M., Lin, *et al* (2022). Accelerating AutoDock Vina with GPUs. *Molecules*, 27(9). <https://doi.org/10.3390/molecules27093041>
- Varadwaj, A., Marques, H. M., & Varadwaj, P. R. (2019). Is the fluorine in molecules dispersive? Is molecular electrostatic potential a valid property to explore fluorine-centered non-covalent interactions? *Molecules*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/molecules24030379>
- Velankar, S., Burley, S. K., *et al* (2021). *The Protein Data Bank Archive* (pp. 3–21). [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1406-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1406-8_1)
- WHO. (2016). *Global report on diabetes*.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. In *Clin Biochem Rev* (Vol. 26).
- Youssef, H. F., El-Naggar, *et al* (2019). Antimicrobial packaging film based on biodegradable CMC/PVA-zeolite doped with noble metal cations. *Food Packaging and Shelf Life*, 22, 100378. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2019.100378>
- Zakaria, N. F., Hamid, M., & Khayat, M. E. (2021). Amino acid-induced impairment of insulin signaling and involvement of g-protein coupling receptor. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072229>

## LAMPIRAN

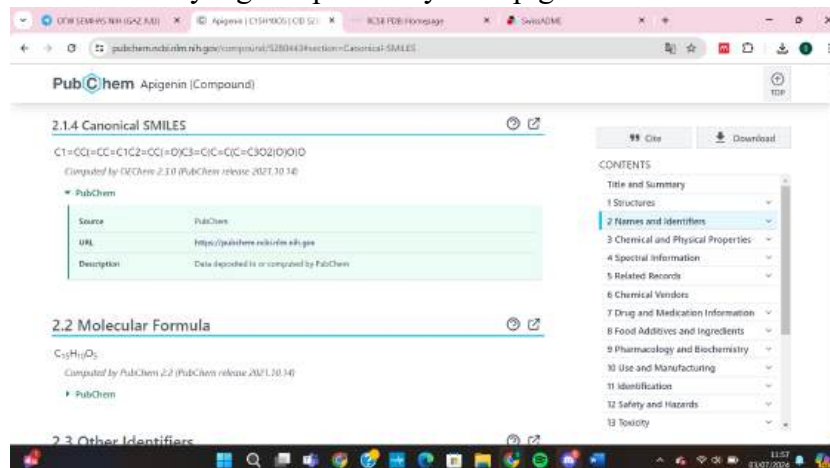
### Lampiran 1 Uji SwissADME

#### a. Apigenin

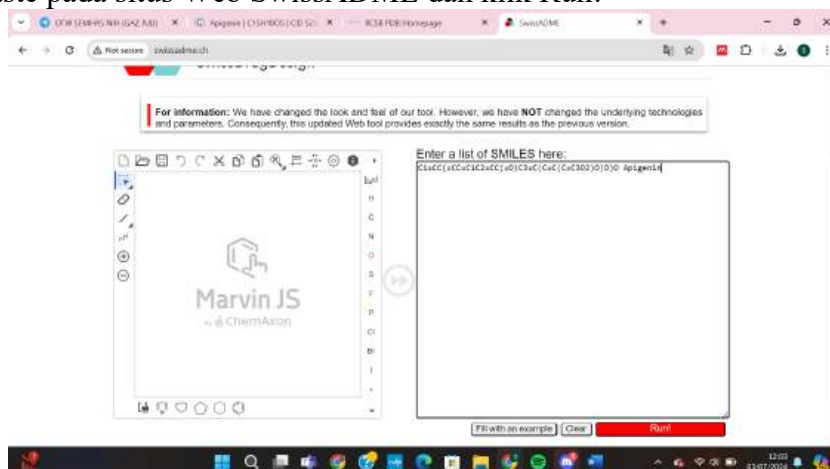
1. Buka situs SwissADME online di website <http://www.swissadme.ch/>



2. Copy kode Smiless yang ada pada senyawa apigenin

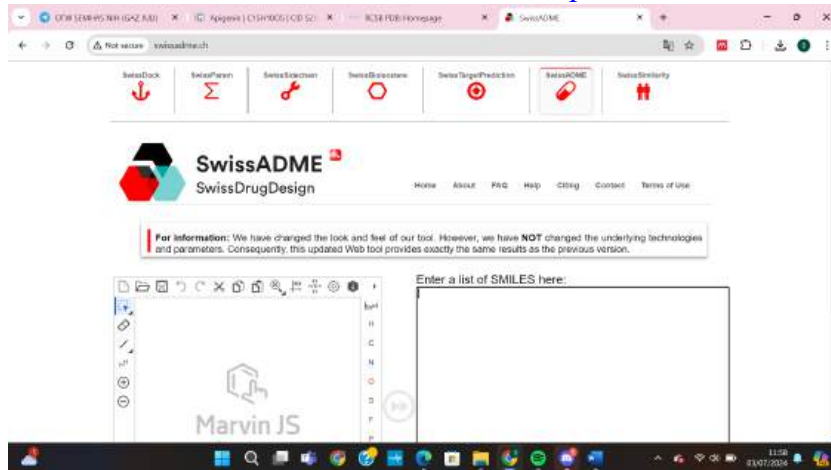


3. Paste pada situs Web SwissADME dan klik Run!

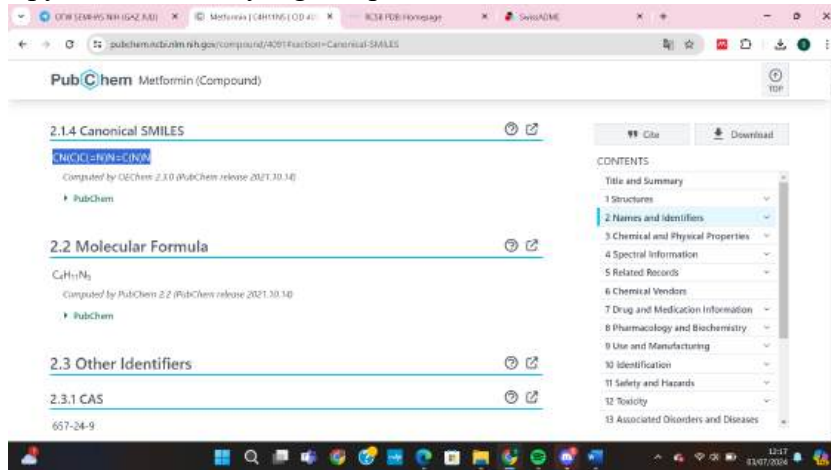


#### b. Metformin

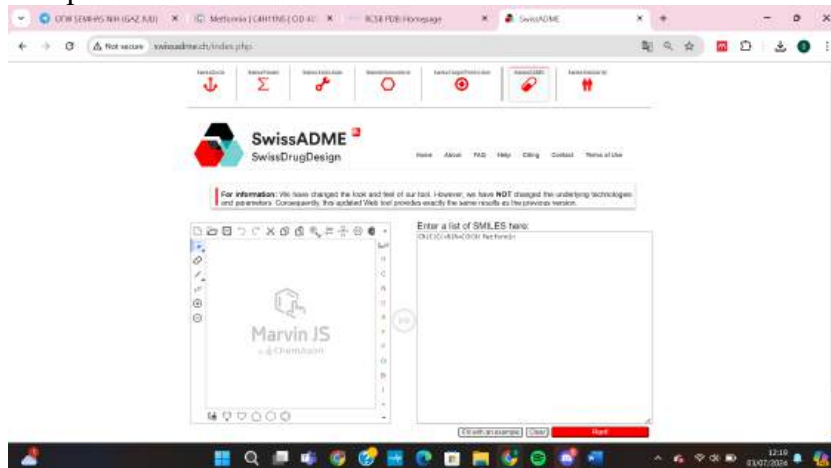
1. Buka situs SwissADME online di website <http://www.swissadme.ch/>



2. Copy kode Smiless yang ada pada metformin



3. Paste pada situs Web SwissADME dan klik Run!

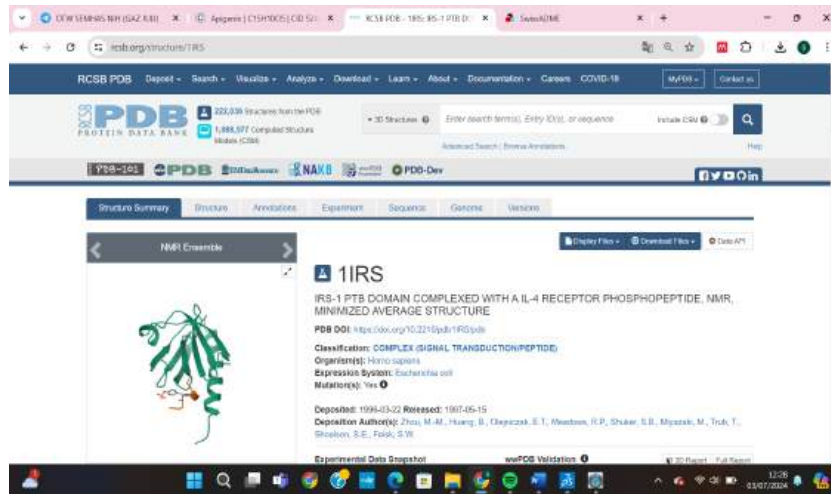








1. kode iIRS digunakan untuk mengunduh IRS-1 dari website protein data bank (PDB), yang memiliki struktur 3D dapat diakses di <http://www.rcsb.org>



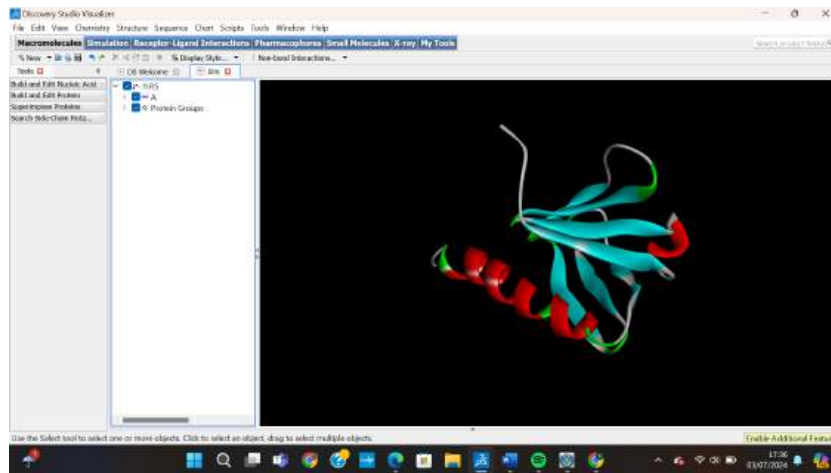
2. IRS-1 diunduh dalam bentuk format PDB file (\*.pdb).



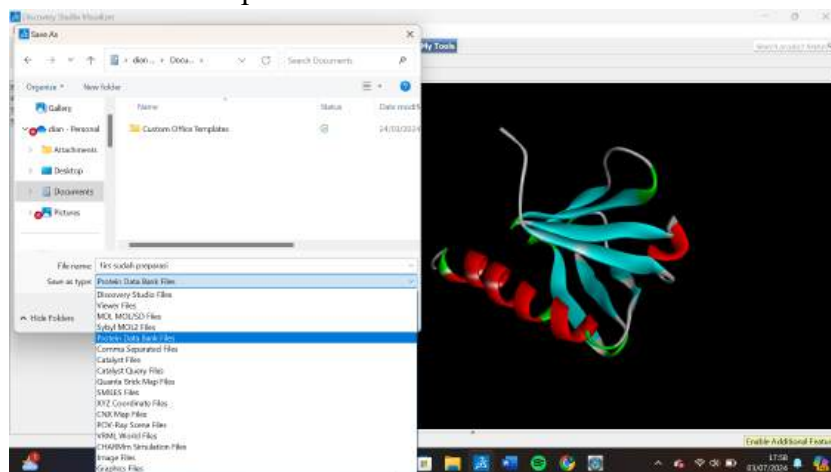
3. Buka file yang telah diunduh melalui *Discovery Studio Visualizer*



4. Kemudian, lakukan eliminasi rantai yang tidak dibutuhkan dan memisahkan molekul air dari protein IRS1 agar dapat digunakan dalam *proses docking* molekuler.

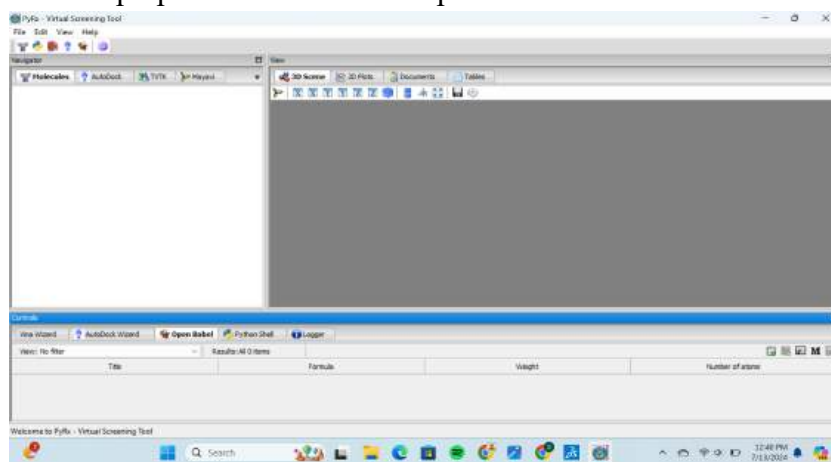


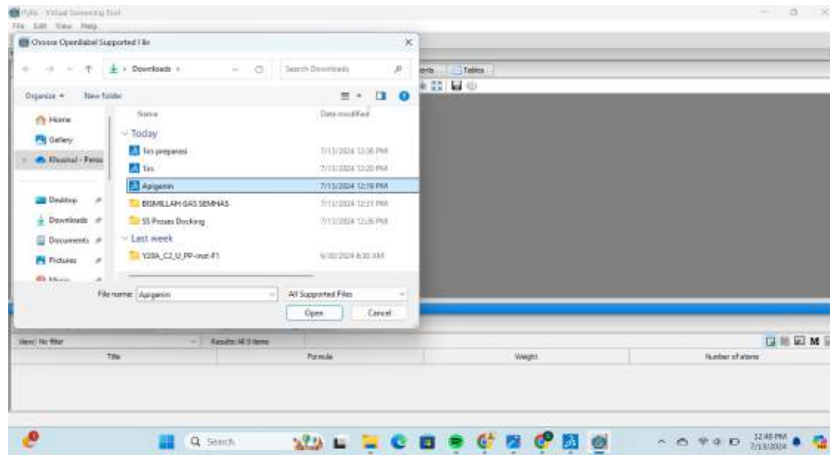
5. Save dalam bentuk pdb



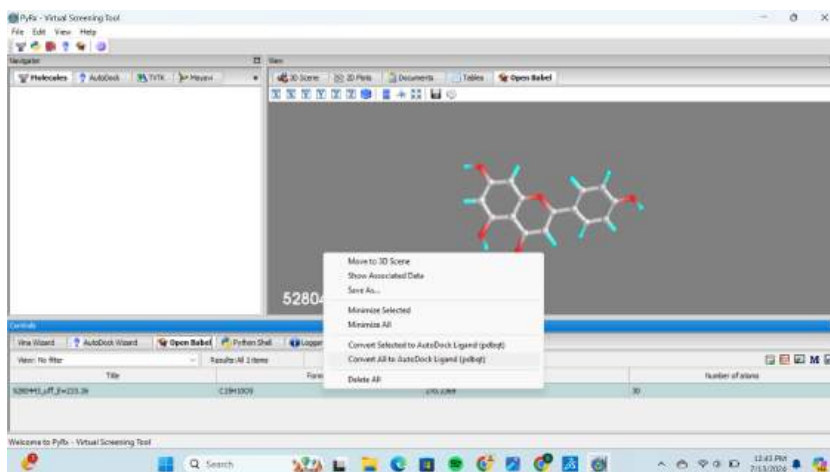
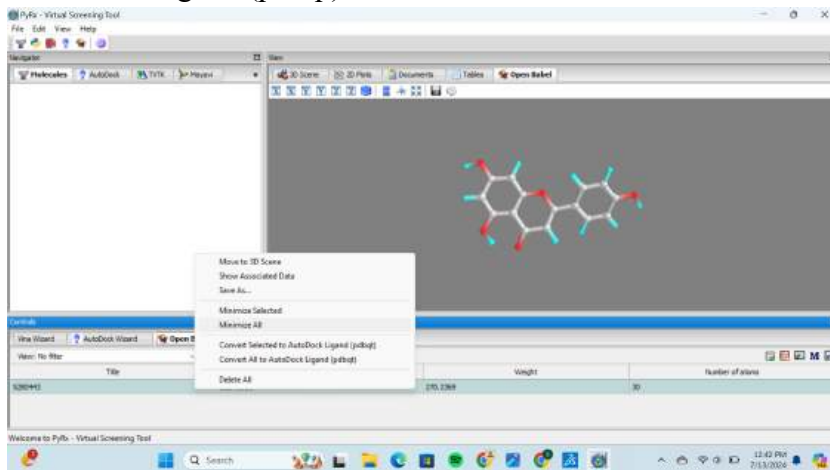
## Lampiran 5 Uji Molecular Docking Senyawa apigenin

1. Buka Software PyRx kemudian masukkan file senyawa apigenin yang sudah dipreparasi dalam format \*.pdb

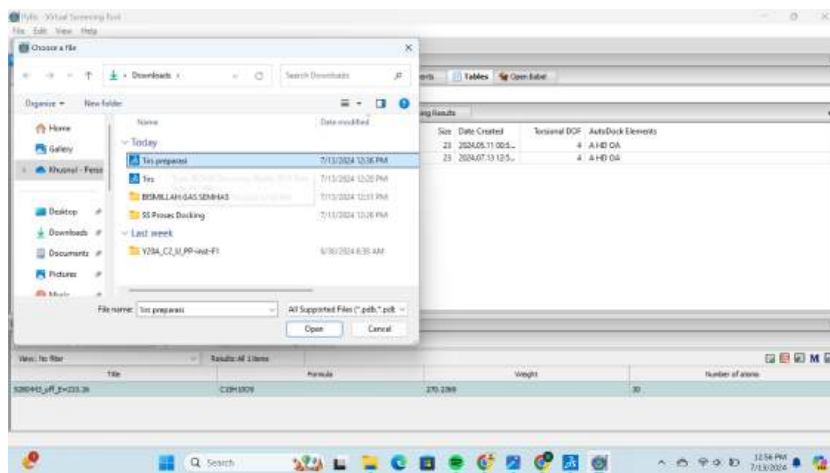
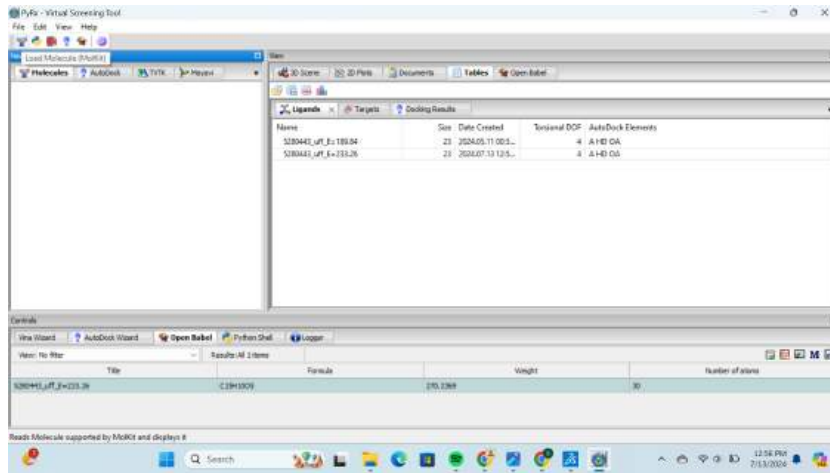




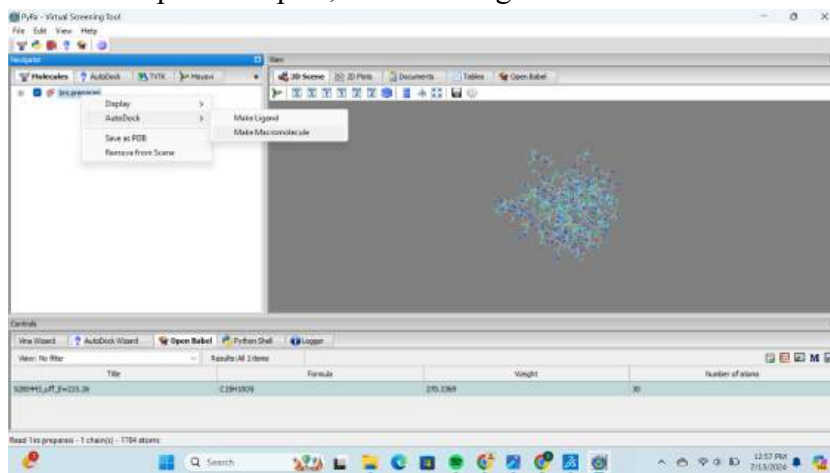
2. Klik kanan lalu minimize all, klik kanan Kembali dan convert all to AutoDock Ligand (pdbqt)



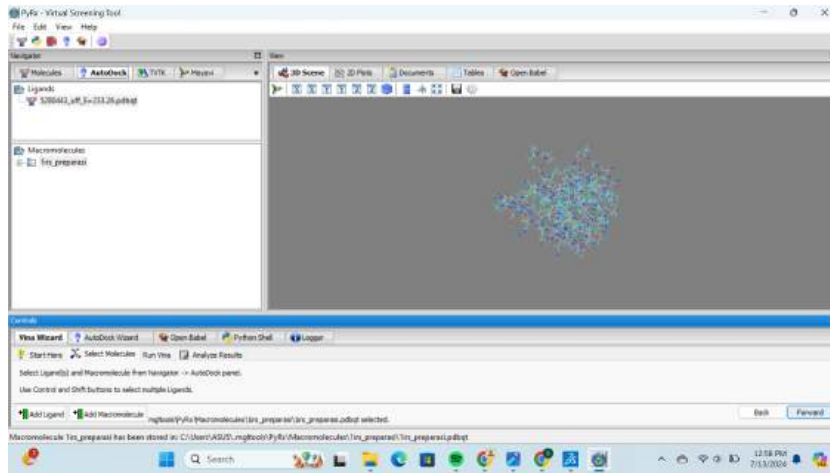
3. Masukkan reseptor IRS1 yang sudah dipreparasi



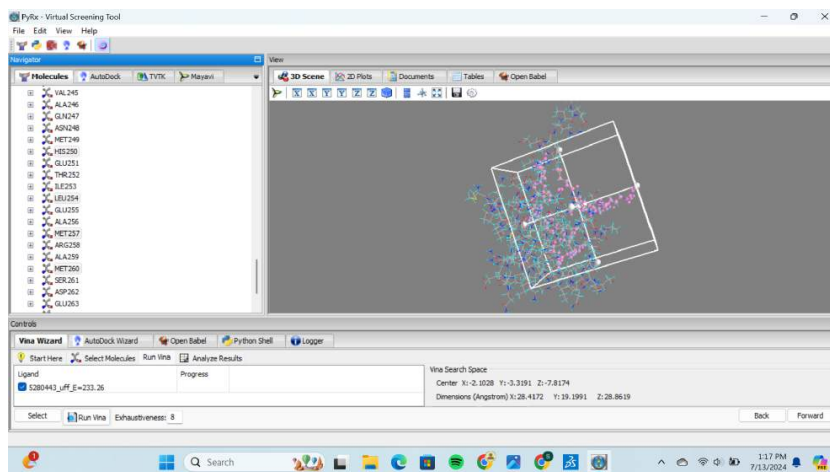
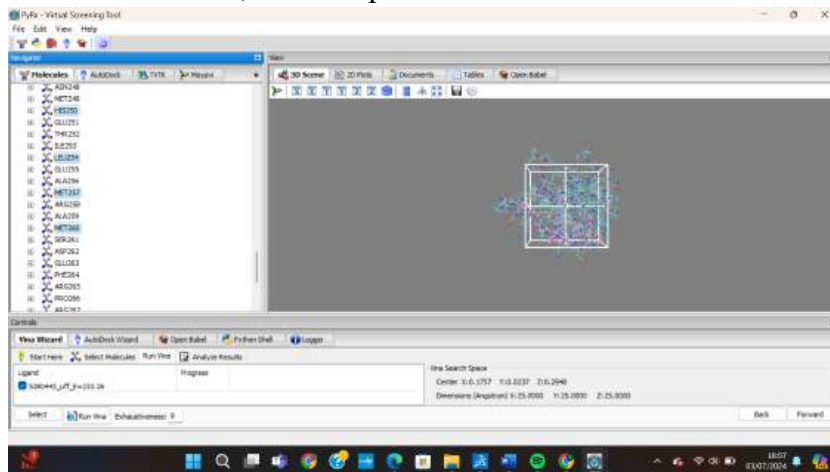
4. Klik kanan pada reseptor, Autodocking dan Macromolecule



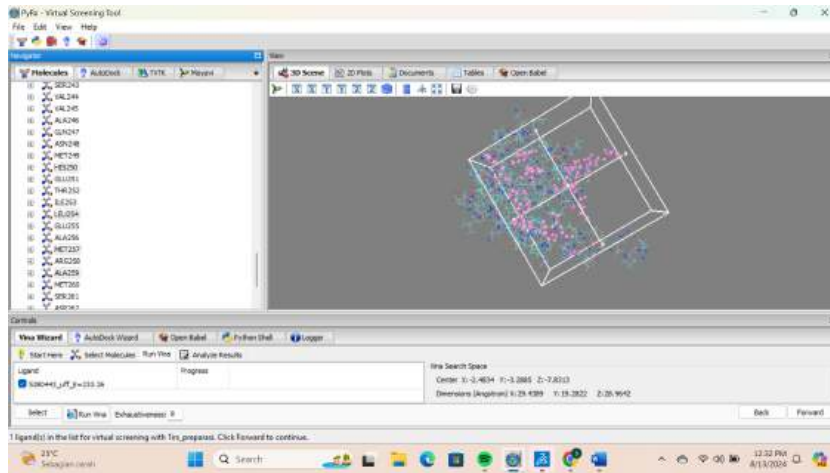
5. Klik Vina Wizard lalu start, forward



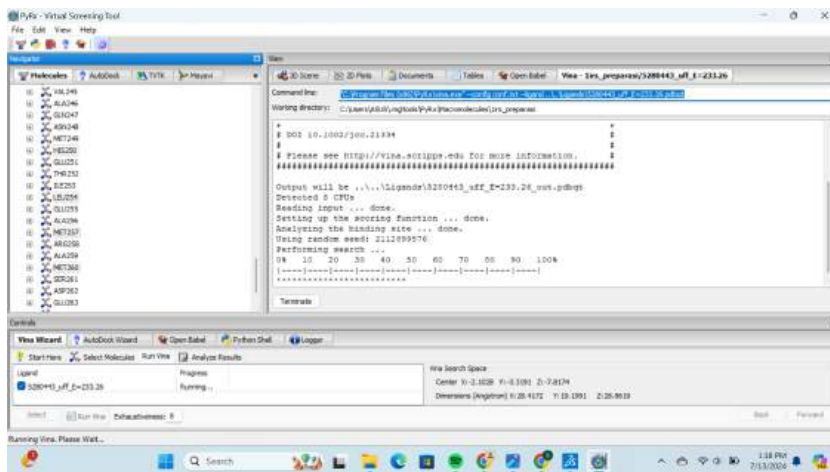
6. Selanjutnya atur *grid box* sesuai dengan posisi pengikat dengan mengatur *zoom in*, *zoom out*, dan klik pada mouse.



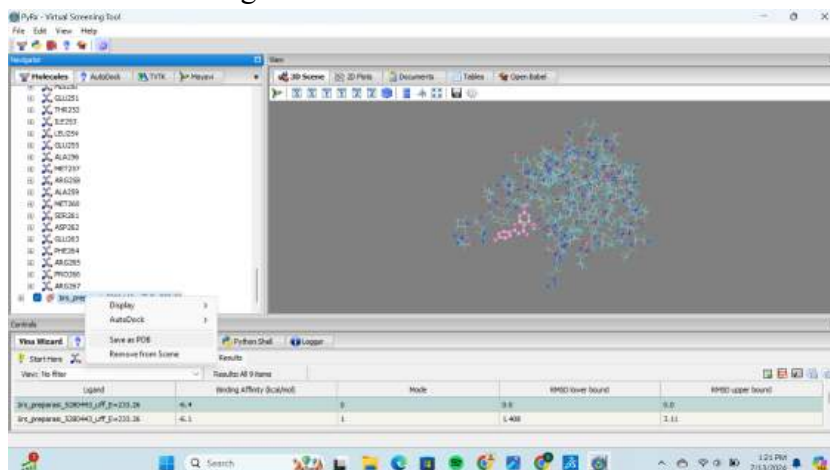
Percobaan ke-2



7. Setelah selesai forward lalu binding affinity save dalam bentuk Microsoft Excel

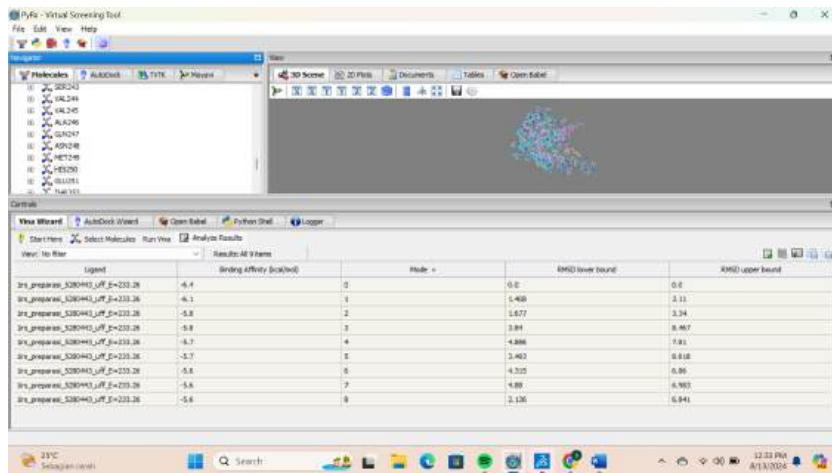


8. Save Hasil docking PDB



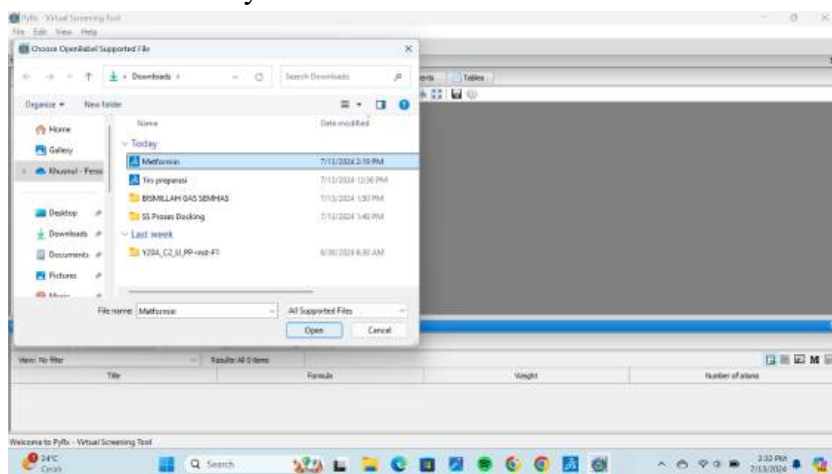


## Percobaan ke-2

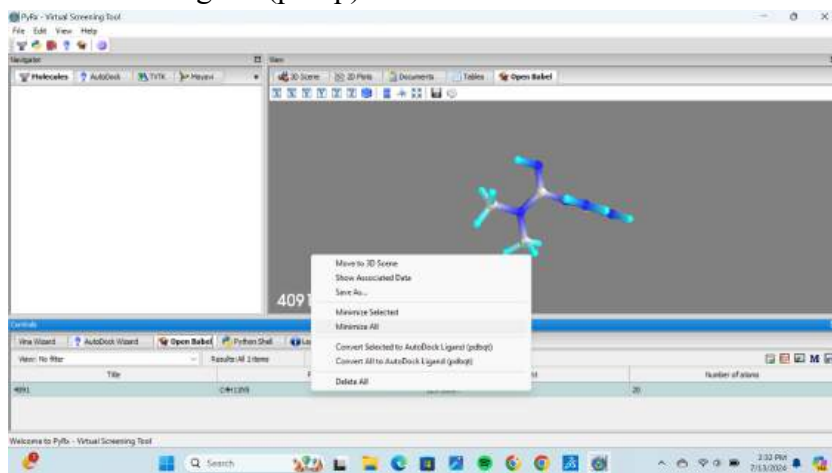


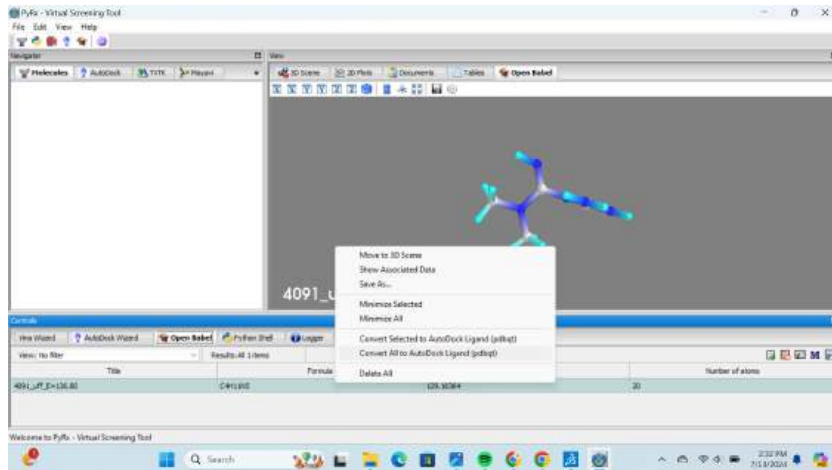
## Lampiran 6 Uji Molecular Docking Metformin

1. Buka Software PyRx kemudian masukkan file metformin

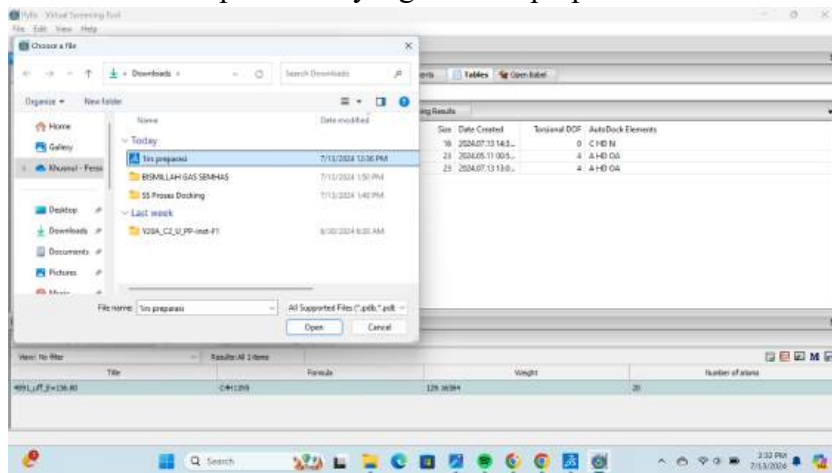


2. Klik kanan lalu minimize all, klik kanan Kembali dan convert all to AutoDock Ligand (pdbqt)

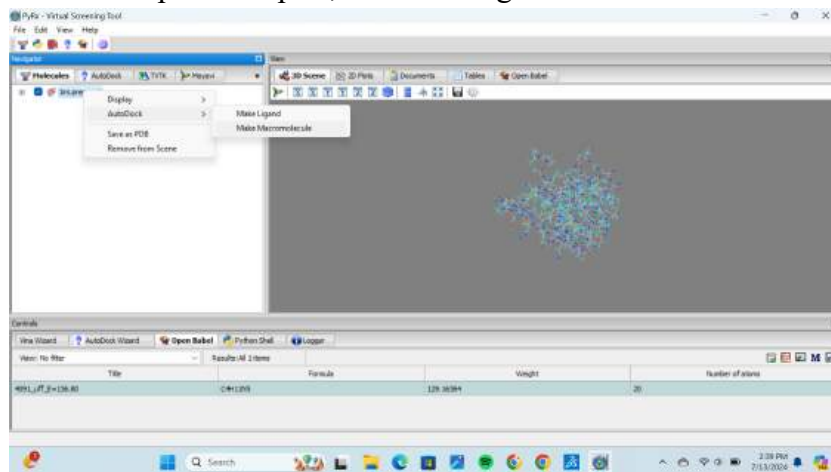




3. Masukkan reseptor IRS1 yang sudah dipreparasi

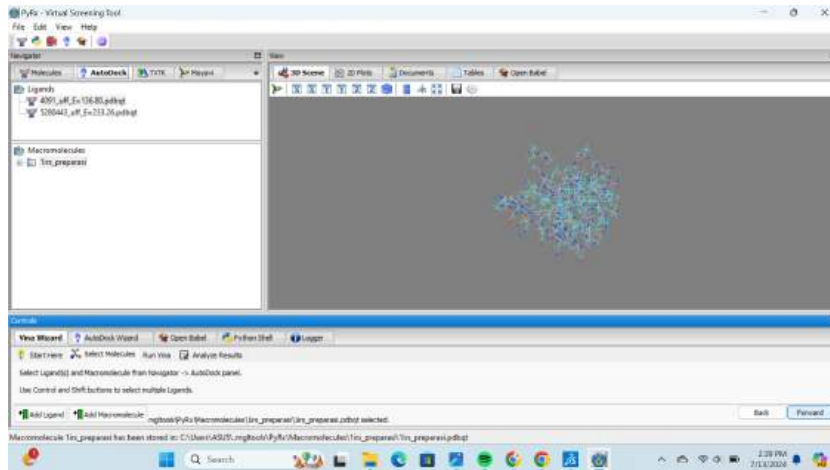


4. Klik kanan pada reseptor, Autodocking dan Macromolecule

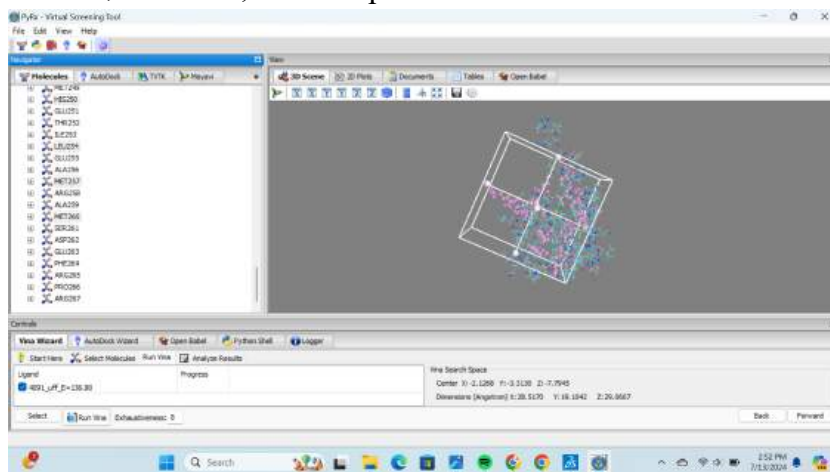


5. Klik Vina Wizard lalu start, forward

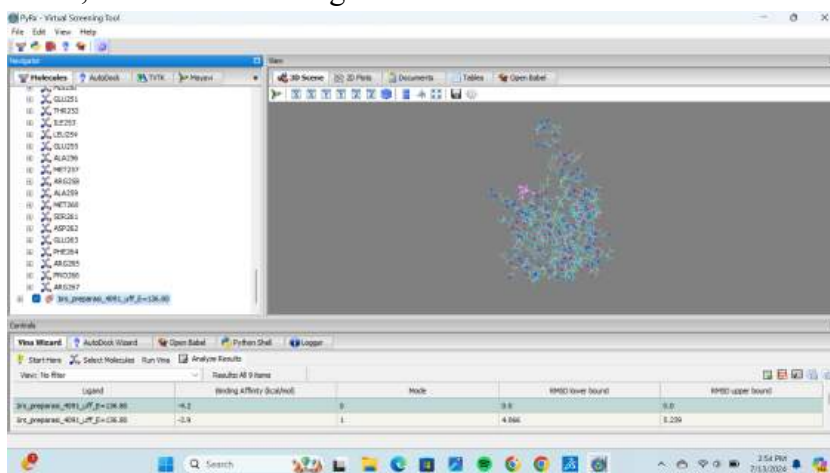




- Selanjutnya atur *grid box* sesuai dengan posisi pengikat dengan mengatur *zoom in*, *zoom out*, dan klik pada mouse.

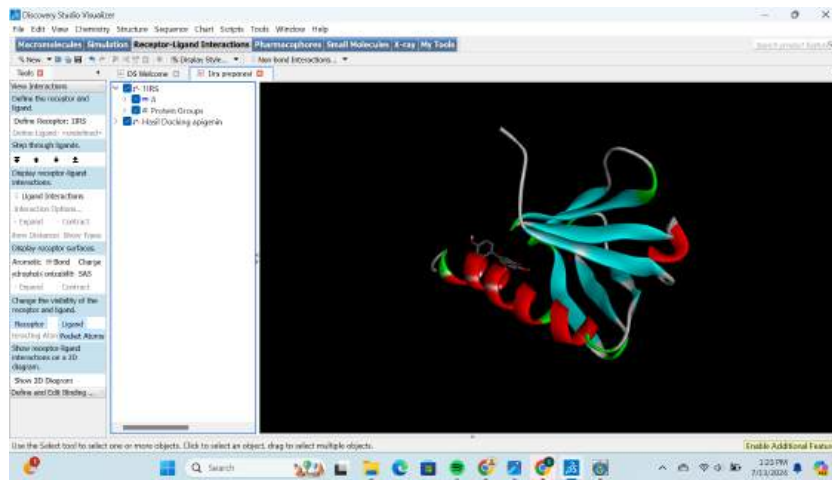


- Setelah selesai forward lalu binding affinity save dalam bentuk Microsoft Excel, Save Hasil docking PDB

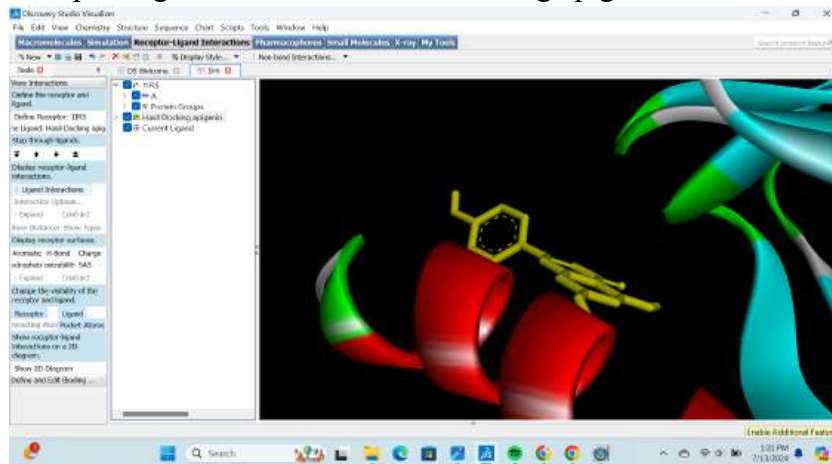


## Lampiran 7 Visualisasi Hasil Molecular Docking

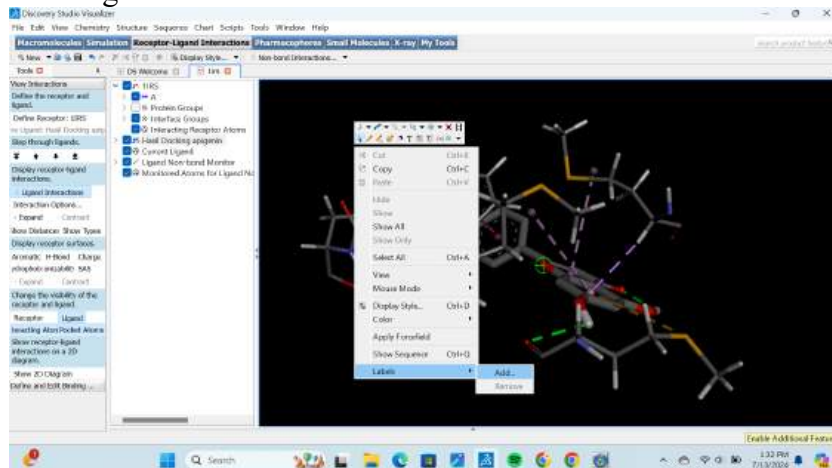
1. Masuk Discovery Studio Visualizer masukkan hasil docking yang sudah di save



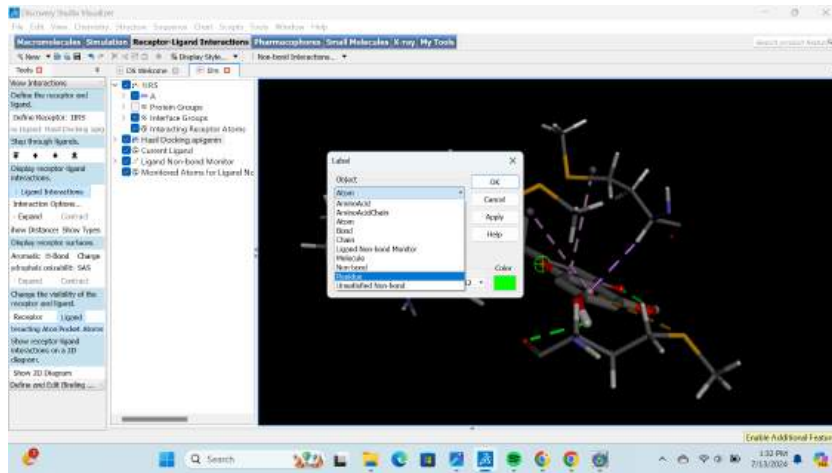
2. Receptor-ligand interactions hasil docking apigenin lalu define ligand



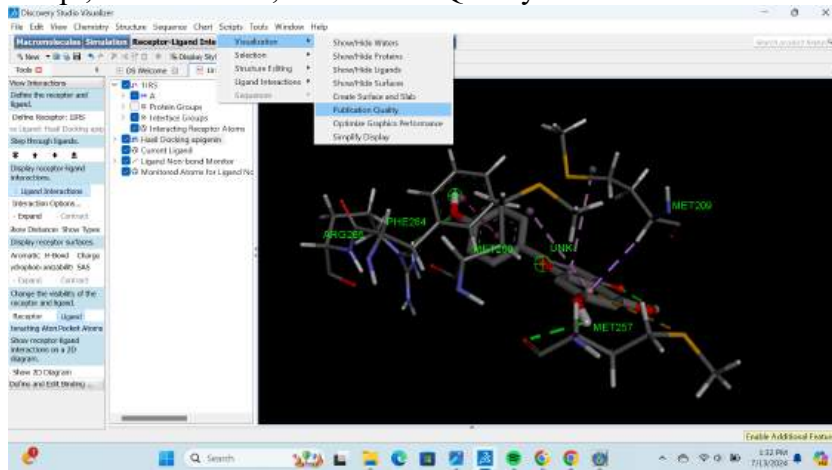
3. Klik Ligand Interactions



4. Klik kanan pada layer hitam lalu label, Atom ganti residu



## 5. Script, Visualization, Publication Quality



## 6. Hasil disave dalam bentuk 2D dan 3D

