

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Diabetes melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat resistensi insulin pada jaringan perifer seperti otot dan jaringan adiposa, bersama dengan penurunan sekresi insulin dari sel β pancreas sehingga menyebabkan disregulasi glukosa dan homeostasis lipid dan berkontribusi pada perkembangan DM tipe 2 (Carlberg, 2023). Berbeda dengan DM tipe 1 yang disebabkan oleh destruksi autoimun sel beta pankreas, DM tipe 2 dipengaruhi oleh faktor gaya hidup seperti obesitas, ketidakaktifan fisik, dan diet lemak jenuh tinggi, di samping kecenderungan genetik, menekankan interaksi kompleks antara elemen-elemen ini dalam perkembangan penyakit (Walker *et al.*, 2015)

Prevalensi DM tipe 2 meningkat secara drastis dalam beberapa dekade terakhir, menjadikannya salah satu tantangan kesehatan global terbesar diabad ke-21. Pada tahun 2017, sekitar 462 juta orang terkena DM tipe 2, mewakili 6,28% dari populasi global. Prevalensi diproyeksikan meningkat menjadi 7079 kasus per 100.000 pada tahun 2030 (Khan *et al.*, 2019). Menurut data federasi diabetes internasional (IDF), pada tahun 2021 terdapat sekitar 537 juta orang dewasa yang hidup dengan diabetes, dan jumlah itu diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 (Kumar *et al.*, 2023). Di Indonesia, prevalensi diabetes melitus 9,19% pada tahun 2020, yaitu sekitar 18,69 juta kasus, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,09% (40,7 juta kasus) (Wahidin *et al.*, 2024). Jika tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus tipe 2 dapat menimbulkan berbagai komplikasi, termasuk gangguan makrovaskular seperti penyakit jantung koroner dan stroke, serta komplikasi mikrovaskular seperti retinopati diabetik, kerusakan ginjal (nefropati), dan gangguan saraf (neuropati) (Maranta *et al.*, 2020). Pencegahan dan pengelolaan DM tipe 2 membutuhkan pendekatan holistik yang mencakup perubahan gaya hidup seperti modifikasi pola makan, peningkatan aktivitas fisik, serta penggunaan terapi farmakologis bila diperlukan, seperti metformin atau insulin pada stadium lanjut (Hadi, 2023).

2. Patofisiologi

DM tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronis yang melibatkan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Resistensi insulin mengurangi sensitivitas reseptor, meningkatkan permintaan insulin. Pankreas mengkompensasi dengan memproduksi lebih banyak insulin, tetapi ini menyebabkan kerusakan sel β dan penurunan produksi insulin dari waktu ke waktu. (Barzan, 2024). Resistensi insulin terjadi karena Jaringan tubuh yang peka terhadap insulin seperti hati, otot, dan jaringan lemak tidak merespons insulin secara optimal, sehingga penyerapan glukosa terganggu. Sebagai upaya kompensasi, pankreas meningkatkan produksi insulin, tetapi seiring waktu, hal ini menyebabkan kelelahan dan kerusakan fungsi sel β . Ketidakseimbangan antara sekresi insulin dan sensitivitas jaringan terhadap insulin ini menjadi faktor utama dalam perkembangan DM tipe 2 (Galicia *et al.*, 2020). Selain itu, hati tetap memproduksi glukosa melalui glukoneogenesis meskipun kadar glukosa darah tinggi. Hormon-hormon lain seperti glukagon, yang seharusnya ditekan oleh insulin, justru meningkat, memperparah hiperglikemia. Gangguan metabolisme lipid dan inflamasi kronis tingkat rendah juga berperan dalam memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel beta (Carlberg *et al.*, 2016).

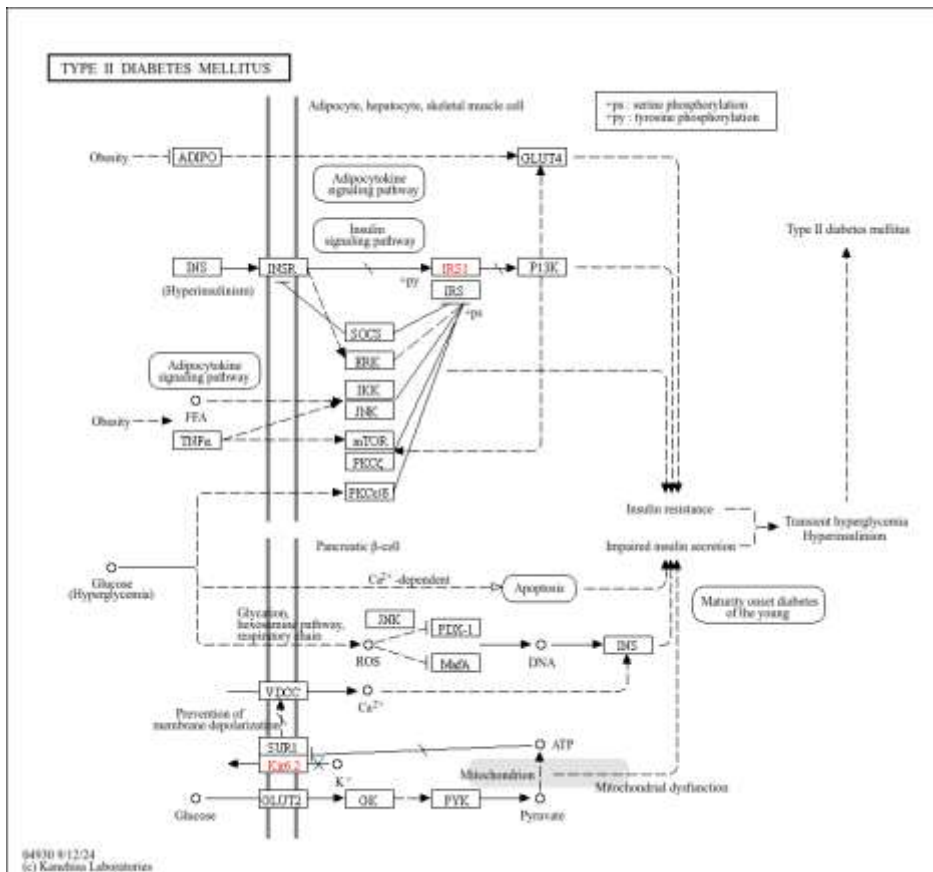
Gangguan ini berkaitan dengan jalur pensinyalan insulin di dalam sel. Pada kondisi normal, insulin akan mengaktifkan serangkaian proses didalam sel yang berujung pada masuknya glukosa melalui transport protein GLUT-4. Namun pada resistensi insulin, proses ini tidak berjalan dengan baik akibat terganggunya molekul-molekul penting seperti IRS-1 dan P13K. akibatnya glukosa tetap berada dalam darah dan menyebabkan kadar gula meningkat. Hal ini diperparah oleh adanya peradangan tingkat rendah yang kronis dalam tubuh, ditandai dengan meningkatnya senyawa proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta menurunnya adiponectin, yaitu hormon yang biasanya membantu meningkatkan respon tubuh terhadap insulin (Yaribeygi *et al.*, 2019).

Jaringan lemak pada orang yang mengalami obesitas tidak hanya menyimpan energi tetapi juga menghasilkan zat-zat yang mengganggu kerja insulin, terutama lemak yang menumpuk di area perut (lemak visceral). Dalam jangka panjang kondisi ini menciptakan lingkungan tubuh yang tidak responsif terhadap insulin dan membuat metabolisme menjadi terganggu. Disaat yang sama sel β pankreas yang terus dipaksa bekerja keras untuk memproduksi insulin menjadi rusak

akibat dua kondisi, glukotoksisitas dan lipotoksisitas. Glukotoksisitas terjadi karena kadar gula darah yang tinggi terus-menerus, sementara lipotoksisitas disebabkan oleh tingginya kadar asam lemak bebas dalam darah. Kedua kondisi ini merusak sel β dan dapat menyebabkan kematian sel tersebut secara perlahan, sehingga produksi insulin pun semakin berkurang (Ye *et al.*, 2019). Resistensi insulin pada lansia meningkat akibat berbagai perubahan fisiologis yang terjadi seiring bertambahnya usia. Salah satu penyebab utamanya adalah penurunan massa otot yang disertai peningkatan jaringan lemak tubuh. Kondisi ini berdampak langsung pada menurunnya jumlah reseptor insulin di permukaan sel sehingga respon tubuh terhadap insulin menjadi kurang efektif. Di samping itu, perubahan pola konsumsi makanan pada lansia juga memiliki peran penting dalam memperburuk kondisi metabolik. Penurunan jumlah gigi menyebabkan lansia lebih memilih makanan bertekstur lunak, yang umumnya tinggi kandungan karbohidrat. Asupan karbohidrat berlebih ini berpotensi menyebabkan lonjakan kadar glukosa darah dan memperburuk resistensi insulin. Kondisi ini juga berhubungan dengan terganggunya keseimbangan hormon tertentu, khususnya penurunan kadar (IGF-1) dan (DHEAS) dalam darah. Kedua hormon ini memiliki peran dalam menjaga respons tubuh terhadap insulin serta meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan. Ketika kadar hormon tersebut menurun, efektivitas kerja insulin menjadi berkurang. Apabila tidak ditangani secara optimal, gangguan tersebut dapat menyebabkan kerusakan yang berlangsung secara bertahap pada sel β pankreas, yang berperan dalam produksi insulin. Akibat kerusakan ini, kemampuan tubuh dalam menghasilkan insulin menurun signifikan, hingga akhirnya penderita diabetes melitus tipe 2 memerlukan tambahan insulin dari luar untuk membantu mengontrol kadar gula darah secara efektif. (Shou *et al.*, 2020).

3. Jalur DM tipe 2 berdasarkan KEGG pathway

Jalur patofisiologi diabetes tipe 2 pada KEGG *pathway* melibatkan beberapa jalur utama antara lain jalur pensinyalan insulin, peningkatan glukogenesis hati, disfungsi sel β pankreas, dan peradangan kronis.



Gambar 1. Jalur patofisiologi DMT2 (KEGG *Patway*, 2025)

3.1. Jalur pensinyalan insulin. Insulin memicu aktivasi jalur sinyal IRS/PI3K/Akt pada kondisi fisiologis yang normal. Jalur ini kemudian mengarahkan translokasi GLUT4 menuju membran sel untuk memfasilitasi penyerapan glukosa. Pada diabetes tipe 2, fosforilasi IRS-1 yang tidak normal, inflamasi kronis, dan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B mengganggu jalur ini.

3.2. Peningkatan glukogenesis hati. Jalur glukoneogenetik seperti PEPCK dan G6Pase meningkat karena penurunan efek insulin dan peningkatan kadar glukagon, sehingga produksi glukosa endogen tetap tinggi meskipun kadar glukosa darah sudah tinggi.

3.3. Disfungsi sel β pankreas. Jalur yang berkaitan dengan kerusakan sel beta meliputi lipotoksisitas dan glukotoksisitas yang menyebabkan stress oksidatif dan apoptosis sel.

3.4. Peradangan kronis. Aktivasi jalur inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan NF- κ B menjadi factor kunci dalam perkembangan resistensi insulin di jaringan otot, lemak dan hati.

4. Obat antidiabetes

4.1. Biguanid. Metformin terutama mengurangi produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer. Ini dapat ditoleransi dengan baik tetapi dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal dan, jarang, asidosis laktat. Ini juga membantu dalam manajemen berat badan dan dapat meningkatkan profil lipid (Bolde *et al.*, 2024).

4.2. Sulfonilurea. Sulfonilurea merangsang sekresi insulin dengan menutup saluran kalium yang sensitif terhadap ATP pada sel beta pankreas, secara efektif menurunkan HbA1c sebesar 1-2%. Efek samping utama termasuk hipoglikemia dan penambahan berat badan, dengan gliklazide memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah daripada glibenklamid (Karabulut, 2023).

4.3. Meglitinid. Repaglinide, meglitinide, secara efektif menurunkan hiperglikemia postprandial pada pasien diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis, mencapai tingkat keberhasilan 63% dalam mempertahankan kadar glukosa target, sementara juga menunjukkan HbA1c dan kebutuhan insulin yang lebih rendah dibandingkan dengan acarbose (Pishdad *et al.*, 2020).

4.4. Tiazolidindion. Thiazolidinediones (TZD) meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer, terutama otot dan jaringan adiposa, dengan mengaktifkan reseptor PPAR- γ . Aktivasi ini mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid, menghasilkan pengurangan HbA1c sekitar 0,5-1,4%. Sementara TZD tidak menginduksi hipoglikemia, mereka dapat menyebabkan retensi cairan, edema, dan penambahan berat badan. Selain itu, penggunaan jangka panjang dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang pada wanita dan potensi peningkatan risiko kanker kandung kemih (Rekha *et al.*, 2024)

4.5. Inhibitor α -glukosidase. Acarbose, penghambat α -glukosidase, memperlambat penyerapan glukosa dengan menghambat aktivitas enzim di usus kecil, mengurangi lonjakan glukosa postprandial. Ini menurunkan HbA1c sebesar 0,5-0,8%, dengan efek samping gastrointestinal umum seperti perut kembung dan diare (Tefera, 2022).

4.6. Inhibitor DPP-4. Penghambat dipeptidyl peptidase-4 meningkatkan hormon incretin aktif, merangsang sekresi insulin dengan cara yang bergantung pada glukosa, meminimalkan risiko hipoglikemia. Mereka berkhasiat, dapat ditoleransi dengan baik, dan aman, dengan efek

samping yang jarang terjadi. Pengurangan HbA1c sekitar 0,5-0,8% (Kim & Cho, 2021).

4.7. Agonis GLP-1. Agonis reseptor GLP-1, termasuk liraglutide, meningkatkan sekresi insulin, menekan glukagon, dan meningkatkan penurunan berat badan. Efek samping sering termasuk masalah gastrointestinal. Liraglutide diberikan secara subkutan sekali sehari, mulai dari 0,6 mg/hari, dengan dosis maksimum 1,8 mg/hari (Tucker *et al.*, 2013).

4.8. Inhibitor SGLT2. Inhibitor SGLT2, seperti Dapagliflozin (10 mg/hari) dan Empagliflozin (10-25 mg/hari), menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, mempromosikan glukosuria, menurunkan HbA1c sebesar 0,5-1%, dan menawarkan manfaat kardiovaskular dan renoprotektif, meskipun dapat menyebabkan infeksi saluran kemih dan dehidrasi (Thasneem *et al.*, 2020).

4.9. Insulin. Terapi insulin sangat penting untuk mencapai kontrol glikemik pada diabetes tipe 2, terutama ketika obat oral gagal. Ini menyoroti pentingnya insulin basal dan manfaat analog insulin yang lebih baru dalam menyederhanakan titrasi dan meningkatkan kepatuhan (Demidova & Titova, 2020).

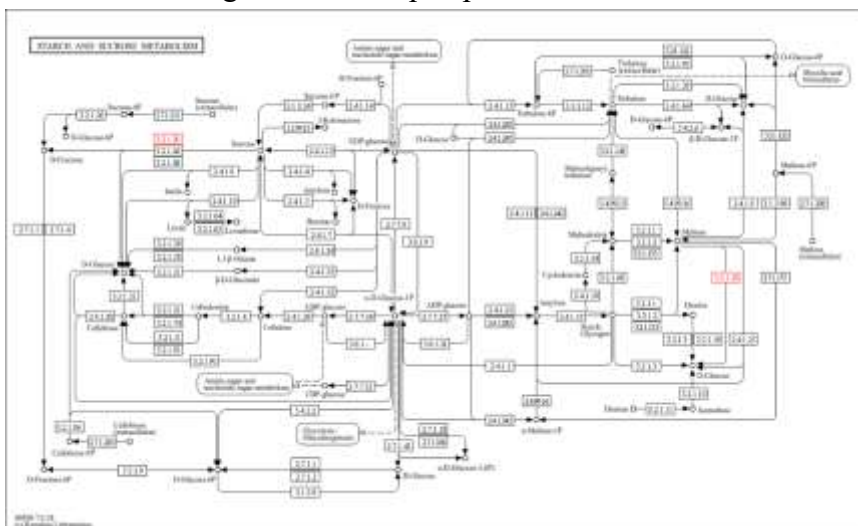
4.10. Dopamin Agonis. Obat golongan dopamin agonis mencakup senyawa seperti clozapine, yang bertindak sebagai antagonis terhadap reseptor serotonin (5-HT₂) dan dopamin tipe 2 (D₂). Penggunaan clozapine telah dikaitkan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik, yang mencakup kenaikan berat badan, tekanan darah tinggi, dan peningkatan kadar gula darah. Secara mekanistik, clozapine bekerja dengan menghambat depolarisasi membran sel, yang mengarah pada penutupan saluran kalsium. Akibatnya, kadar kalsium intraseluler menurun, yang kemudian mengganggu pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Penurunan produksi insulin ini membatasi kemampuan tubuh dalam menyerap glukosa ke dalam sel, sehingga menyebabkan kelebihan glukosa dalam darah atau hiperglikemia (Hurley *et al.*, 2023).

B. Protein target

1. Protein α -glukosidase.

1.1. Mekanisme kerja enzim α -glukosidase. Jalur utama dalam mengatur kadar gula darah setelah makan adalah metabolisme karbohidrat (map 00500 – carbohydrate digestion and absorbtion), yang melibatkan pemecahan karbohidrat kompleks menjadi monosakarida

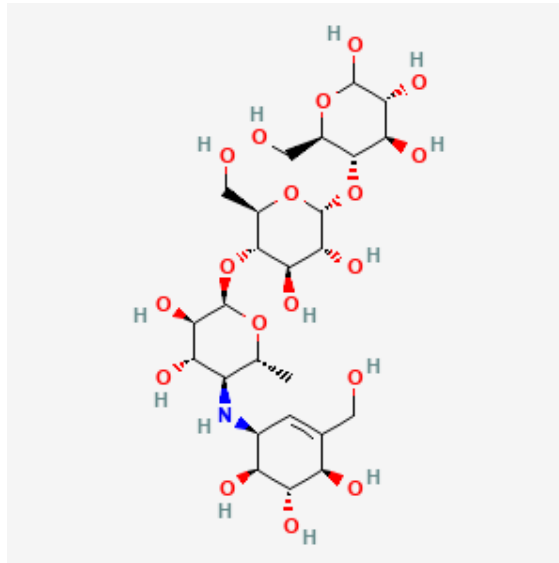
seperti glukosa. Enzim α -glukosidase (EC 3.2.1.20) memainkan peran penting pada tahap akhir jalur ini, dimana enzim α -glukosidase memecah disakarida seperti maltosa dan sukrosa menjadi glukosa. Glukosa hasil pemecahan kemudian diserap oleh tubuh melalui transporter SGLT1 dan GLUT2, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara cepat setelah makan (hiperglikemia postprandial). Inhibitor α -glukosidase bekerja secara kompetitif dengan mengikat situs aktif enzim sehingga memperlambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah postprandial.



Gambar 2. Mekanisme kerja enzim α -glukosidase (KEGG Pathway, 2025)

1.1.1. Acarbose. Akarbose adalah inhibitor α -glukosidase pertama yang digunakan secara klinis. Obat ini memiliki struktur kimia mirip oligosakarida, sehingga dapat mengikat situs aktif enzim secara kompetitif dan menghambat pemecahan disakarida menjadi glukosa. Akarbose efektif menurunkan kadar glukosa darah pasca makan dan sering digunakan sebagai lini kedua atau tambahan terapi bersama metformin. Akarbose menghambat α -glukosidase dan sukrase, memperlambat absorpsi glukosa di usus, dan menurunkan HbA1c sebesar 0,5–0,8%. Akarbose merupakan turunan tetrasakarida yang terdiri dari gugus valienol (atau valienamine), yaitu senyawa dideoksi-4-[4,5,6-trihidroksi-3-(hidroksimetil)sikloheksa-2-en-1-il C7 siklito], yang dihubungkan melalui ikatan nitrogen dengan isomaltosa. Struktur ini membuat akarbose berfungsi sebagai penghambat enzim EC 3.2.1.20 (α -glukosidase) dan EC 3.2.1.1 (α -amilase), serta bertindak sebagai agen yang menurunkan kadar glukosa darah (hipoglikemik) dan senyawa yang berpotensi memperlambat proses penuaan (geroprotektor).

Akarbose juga merupakan bentuk terkonjugasi dari akarbosa bermuatan positif (akarbosa 1^+).



Gambar 3. Struktur obat akarbosa (PubChem, 2025)

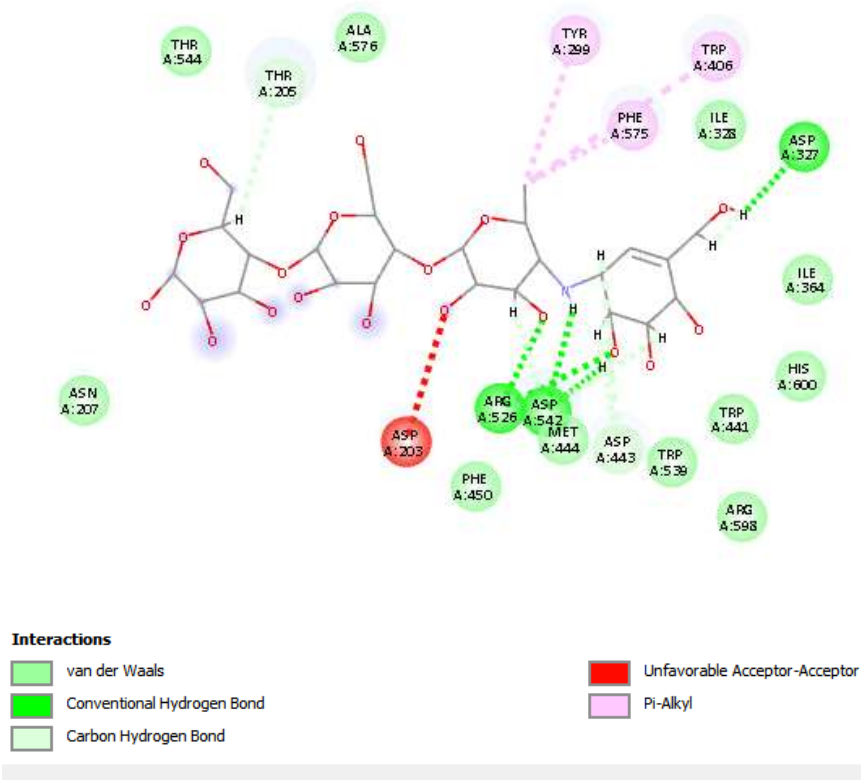
Menurut Salim *et al.*, (2024), energi pengikatan acarbose adalah -8,08 kkal/mol, menunjukkan interaksi yang kuat dengan α -glukosidase. Senyawa 1-9 dalam penelitiannya menunjukkan energi pengikatan antara -6,65 dan -8,70 kkal/mol.

1.1.2. Miglitol. Miglitol adalah suatu jenis analog monosakarida yang berfungsi sebagai inhibitor α -glukosidase dengan cara bersaing secara kompetitif. Mekanisme kerjanya terletak pada perlambatan pemecahan disakarida seperti maltosa dan sukrosa di usus halus, yang mengurangi penyerapan glukosa dan menurunkan kadar gula darah setelah makan (hiperglikemia postprandial). Dalam sebuah meta-analisis oleh Alssema *et al.*, (2021), miglitol terbukti mengurangi rata-rata kadar glukosa darah sebesar -1.6 mmol/L pada pasien diabetes melitus tipe 2, serta mengurangi respons insulin sebesar -12.2 pmol/L..

1.1.3. Voglibose. Voglibose adalah turunan valiolumina yang termasuk dalam kelompok obat penghambat α -glukosidase, sejenis dengan akarbosa dan miglitol. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim maltase dan sukrase di usus halus, yang mengakibatkan perlambatan pemecahan disakarida menjadi glukosa dan membantu menurunkan kadar gula darah setelah makan (Mohajan & Mohajan, 2023). Dalam penanganan diabetes melitus tipe 2, voglibose biasa diberikan secara oral dengan dosis 0,2–0,3 mg sebanyak tiga kali sehari, dan menunjukkan efektivitas terbaik bila dikonsumsi bersama makanan.

Karena kerjanya bergantung pada keberadaan karbohidrat dalam makanan, voglibose tidak menyebabkan hipoglikemia, sehingga aman digunakan bersamaan dengan obat antidiabetes lainnya. (Yee & Fong, 1996).

1.2. Struktur protein α -glukosidase. Struktur protein α -glukosidase yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan kode PDB 2QMJ seperti pada gambar 4.



Gambar 4. interaksi α -glukosidase dengan ligand asli (Biovia, 2025)

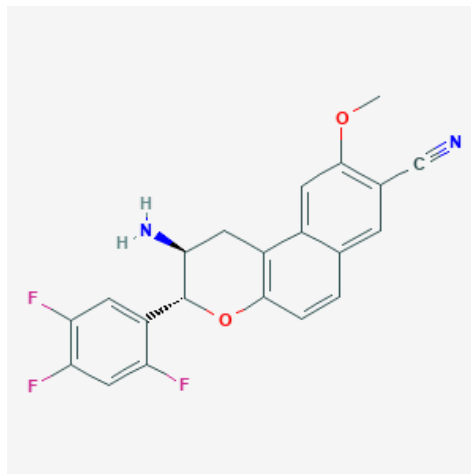
Protein ini diperoleh melalui kristalografi sinar-X dengan resolusi 1,90 Å, yang menunjukkan tingkat ketelitian tinggi dari data kristalografi. Struktur 2QMJ merupakan struktur alami dari α -glukosidase yang berasal dari Homo sapiens dan tidak menunjukkan mutasi, sehingga dapat merepresentasikan kondisi biologis asli dari protein tersebut. Asam amino yang terdapat ketika α -glukosidase berinteraksi dengan ligan aslinya akarbosa ditunjukkan pada gambar 4 adalah Asp203, Arg526, Asp542, Met444, Trp539, Ile364, Tyr299, Phe575 Thr544, Thr205, Ala576, Asn207, Trp406, Ile328, Ile364, His600, Arg398, Phe450, & Trp441.

2. Protein DPP-4

2.1. Peran DPP-4 dalam regulasi glukosa. DPP-4 adalah enzim serin protease yang menonaktifkan hormon inkretin GLP-1 dan GIP. Tanpa inhibisi, GLP-1 hanya aktif selama 1–2 menit sebelum didegradasi. GLP-1 merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Inhibitor DPP-4 meningkatkan durasi aktivitas GLP-1, sehingga meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon. Efek sampingnya ringan dan cocok untuk pasien lanjut usia.

2.1.1. Sitagliptin. Sitagliptin merupakan inhibitor DPP-4 pertama yang disetujui untuk pengobatan diabetes tipe 2. Obat ini bekerja dengan meningkatkan kadar hormon incretin seperti GLP-1 dan GIP, yang merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukagon. Sitagliptin dikenal memiliki tingkat toleransi yang baik pada pasien dan jarang menimbulkan efek samping berupa kenaikan berat badan. Oleh karena itu, obat ini sering dipilih sebagai pilihan terapi tunggal maupun sebagai bagian dari kombinasi dengan agen antidiabetes lain seperti metformin atau insulin. (Tamuly *et al.*, 2022)

Energi afinitas terbaik untuk membentuk kompleks DPP4-sitagliptin adalah nilai $E = -8,1 \text{ kkal mol}^{-1}$. Interaksi hidrofobik yang melibatkan residu asam amino Tyr663 dan Val712, ikatan hidrogen (Glu203, Glu204, Tyr663, dan Tyr667), interaksi π -Stacking (Phe355 dan Tyr667), dan ikatan halogenik (Arg123, Glu204, dan Arg356) lazim terjadi dalam kompleks DPP4-sitagliptin. Prediksi Root Mean Square Deviation juga menunjukkan bahwa struktur global DPP4 manusia tidak mengalami perubahan signifikan dalam topologinya, bahkan setelah pembentukan kompleks DPP4-sitagliptin (Gonzatti *et al.*, 2023).

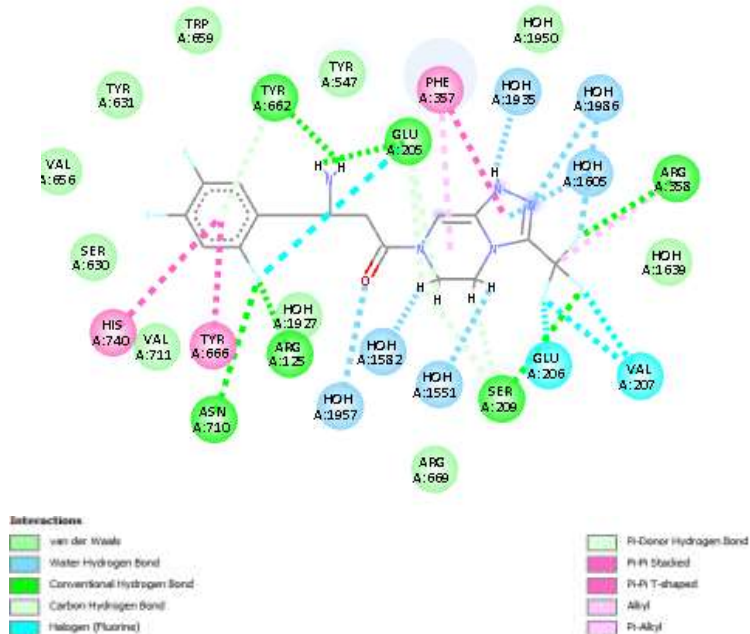


Gambar 5. Struktur kimia obat *sitagliptin* (PubChem, 2025)

2.1.2. Vildagliptin. Vildagliptin adalah inhibitor DPP-4 yang secara signifikan menurunkan HbA1c tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia. Obat ini memiliki profil keamanan yang menguntungkan, meskipun dapat menyebabkan efek samping ringan seperti artralgia (Bekiari *et al.*, 2016)

2.1.3. Saxagliptin. Saxagliptin adalah obat yang dapat memperbaiki kontrol glikemik dengan meningkatkan kadar incretin aktif. Obat ini efektif digunakan sebagai terapi tunggal atau dikombinasi dengan obat lain seperti metformin, sulfoniurea, ataupun insulin. Namun memiliki efek samping seperti gagal jantung kongestif yang harus dipertimbangkan (Badruddeen, 2020).

2.2. Struktur protein DPP4. Protein DPP-4 yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kode PDB 1X70 seperti pada gambar 6.



Gambar 6. Interaksi DPP4 dengan ligan asli (Biovia, 2025)

Protein ini diperoleh melalui kristalografi sinar-X dengan resolusi 2,10 Å. Meskipun resolusinya sedikit lebih rendah dibandingkan α -glukosidase, struktur 1X70 menunjukkan kualitas validasi yang baik, dengan sebagian besar residu asam amino berada dalam wilayah yang diizinkan pada peta Ramachandran. Gambar 6. Menunjukkan interaksi protein DPP4 dengan ligan asli sitagliptin dan asam amino yang terlihat pada gambar 7 adalah Glu206, Glu205, Ser630, Tyr662, Tyr 547, Asn 710, Val207, Arg125, Arg 669, Arg 358, Phe 357, Ser 209, Val 656, Trp 659, Tyr 631, Tyr 666, Val 711, & His 740.

C. Tanaman Kopasanda (*Chromolaena odorata*)

1. Sistematika tanaman

Klasifikasi tanaman kopassanda (*chromolaena odorata*):

Kingdom: Plantae

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Magnoliopsida

Ordo: Asterales

Famili: Asteracea

Genus: *Chromolaena*

Spesies: *Chromolaena odorata*



Gambar 7. Tanaman *chromolaena odorata* (Juane, 2024)

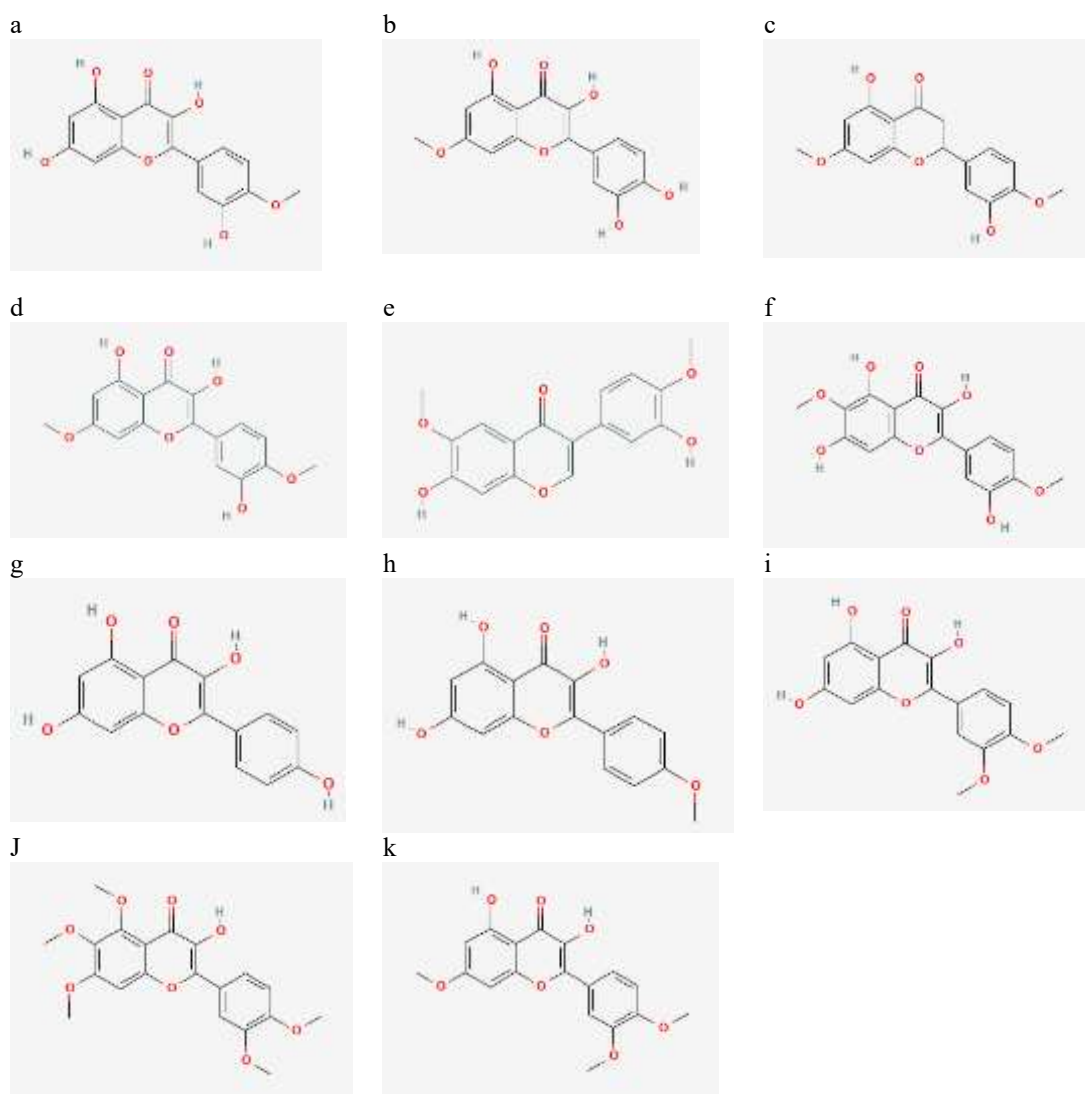
2. Kandungan kimia tanaman *Chromolena odorata*

Tanaman *chomolaena odorata* seperti pada gambar 7. Mengandung berbagai senyawa kimia yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetes, anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba, dan hepatoprotektif. Senyawa- senyawa ini didapat melalui webserver KNApSack dan beberapa jurnal penelitian. Senyawa tanaman *Chromolaena odorata* dibagi menjadi :

2.1. Flavonoid. Flavonoid adalah sekelompok besar metabolit sekunder polifenol turunan tumbuhan yang berbagi kerangka dasar C6-C3-C6 yang sama. Struktur ini terdiri dari dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin heterosiklik tiga karbon (C). Variasi pola substitusi pada cincin ini, terutama keberadaan dan posisi hidroksil (-OH), metoksi (-OCH₃), dan gugus glikosilasi, mengarah pada klasifikasi flavonoid ke dalam berbagai subkelas dengan aktivitas biologis yang berbeda (Hasan *et al.*, 2024)

2.1.1 Flavonol. Flavonol adalah subkelas flavonoid yang ditandai dengan keberadaan gugus hidroksil pada posisi C-3 dan ikatan rangkap antara C-2 dan C-3 pada cincin C. Keberadaan gugus hidroksil

pada cincin B meningkatkan kemampuan flavonol sebagai antioksidan, dengan memfasilitasi donasi elektron dan sistem konjugasi yang luas pada inti aromatik (Gervasi *et al.*, 2022).

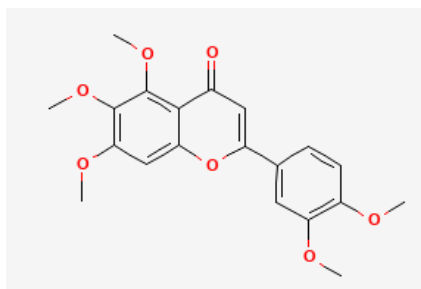


Gambar 8. Senyawa-senyawa flavonol dalam *chromolaena odorata*, yaitu *Tamarixetin* (a), *Rhamnetin* (b), *Persicogenin* (c), *Ombuin* (d), *Odoratin* (e), *Laciniatin* (f), *Kaempferol* (g), *Kaempferide* (h), *Dillenetin* (i), *Kuersetagetin* 5,6,7,3',4'-pentametil eter (j), dan *Quercetin* 7,3',4'-trimethyl ether (k) (PubChem, 2025).

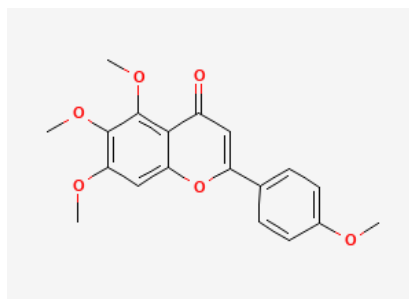
2.1.2 Flavone dan Polymethoxyflavone . Flavone memiliki struktur dasar yang mirip dengan flavonoid, namun tidak memiliki gugus hidroksil pada posisi C-3, yang membedakannya dari flavonol. Polymethoxyflavone adalah flavone yang mengandung banyak gugus metoksi pada cincin A atau B, yang menjadikannya lebih lipofilik, lebih

stabil secara metabolik, dan lebih mudah menembus membran sel (Mushtaq *et al.*, 2023)

A

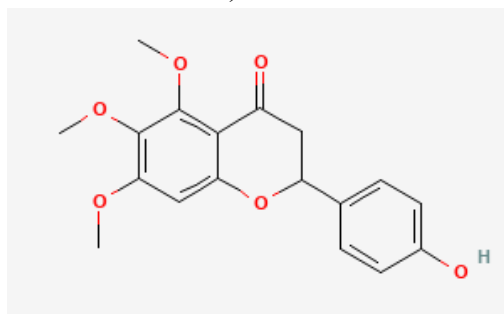


b



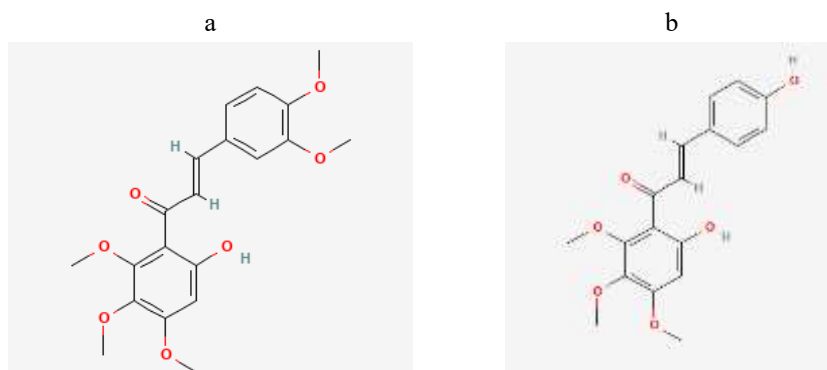
Gambar 9. Senyawa-senyawa flavonoid golongan flavone dan polymethoxyflavone dalam *Chromolaena odorata*, yaitu *Sinensetin (a)*, 5,6,7,4'-*Tetrametoksiflavinon (PubChem, 2025)*.

2.1.3 Flavanone. Flavanone adalah subkelas flavonoid yang memiliki cincin C jenuh (2,3-dihidroflavon), yang tidak membentuk ikatan rangkap antara C-2 dan C-3. Struktur ini memberikan sifat tiga dimensi yang khas dan mempengaruhi cara senyawa berinteraksi dengan target enzim (Habtemariam, 2019)



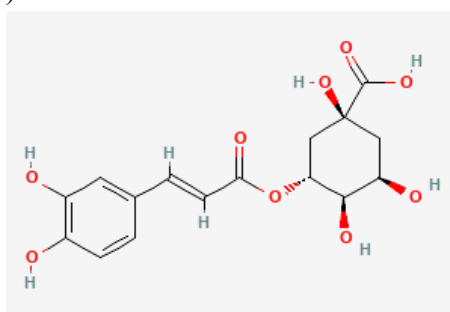
Gambar 10. 4'-Hydroxy-5,6,7-trimethoxyflavanone (PubChem, 2025).

2.2. Chalcone / Chalkon. Chalcone merupakan prekursor biosintetik dari flavonoid lain dan memiliki struktur α,β -unsaturated carbonyl yang menghubungkan dua cincin aromatik tanpa pembentukan cincin heterosiklik C. Struktur terbuka ini memberi fleksibilitas konformasi yang tinggi sehingga chalcone dapat berinteraksi dengan berbagai target protein. Chalcone dikenal memiliki aktivitas antidiabetes melalui mekanisme peningkatan sensitivitas insulin, penghambatan enzim α -glukosidase, serta penurunan pembentukan AGEs (advanced glycation end products). Struktur α,β -unsaturated carbonyl juga memberikan potensi sebagai pengikat target melalui mekanisme Michael addition (Penke dan Kamala, 2025).



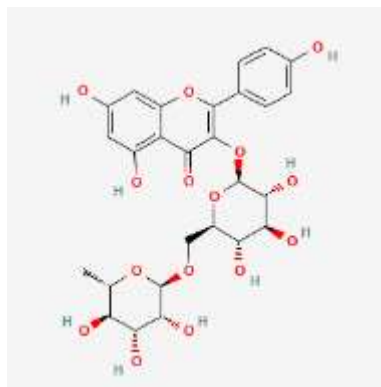
Gambar 11. 6'-Hydroxy-3,4,2',3',4'-pentamethoxychalcone(a), 4,6'-Dihydroxy-2',3',4'-trimethoxychalcone (b) (PubChem, 2025).

2.3. Asam Fenolat. Asam fenolat adalah kelompok senyawa fenolik dengan kerangka dasar fenil yang terikat pada gugus karboksilat. *Chlorogenic acid* adalah salah satu asam fenolat utama yang ditemukan dalam berbagai tanaman, termasuk *Chromolaena odorata*. *Chlorogenic acid* dikenal sebagai antioksidan kuat, inhibitor α -glukosidase, penghambat absorpsi glukosa di usus, serta modulator metabolisme glukosa. Gugus ester antara asam kafeat dan asam kuinat memberikan potensi ikatan hidrogen kuat pada pusat aktif enzim, sehingga senyawa ini sering digunakan sebagai pembanding dalam *docking* antidiabetes (Obloh *et al.*, 2015).



Gambar 12. *chlorogenic acid* (PubChem, 2025).

2.4. Glikosida Flavonoid. Glikosida flavonoid adalah flavonoid yang terkonjugasi dengan unit gula (misalnya glukosa, rhamnosa, atau rutinosida) melalui ikatan O-glikosida atau C-glikosida. Glikosilasi meningkatkan kelarutan air dan stabilitas senyawa, tetapi dapat menurunkan lipofilisitas dan memengaruhi mekanisme interaksi dengan target enzim (Ji *et al.*, 2020).



Gambar 13. *Kaempferol-3-O-rutinosida* (PubChem, 2025).

3. Aktivitas farmakologi

Menurut studi berjudul *in vitro* investigation of potential anti-diabetic mechanisms of *Chromolaena odorata* methanol extract yang diterbitkan pada tahun 2023 di *Journal of Applied and Natural Science*, ekstrak metanol tanaman *chromolaena odorata* menunjukkan potensi aktivitas antidiabetes. Ekstrak ini mampu menghambat kerja enzim pencernaan karbohidrat, yakni α -amilase dan α -glukosidase, dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 1,858 mg/mL dan 0,653 mg/mL. Aktivitas ini berkontribusi pada perlambatan proses konversi karbohidrat menjadi glukosa, yang berperan dalam penurunan kadar glukosa darah setelah makan. Ekstrak ini juga menunjukkan kemampuan antioksidan yang cukup baik dalam menangkal radikal bebas seperti DPPH dan radikal hidroksil, serta menunjukkan aktivitas reduktif yang tinggi. Hasil analisis fitokimia mengungkapkan kandungan senyawa bioaktif yang tinggi, seperti total fenol (124,67 mg GAE/g), flavonoid (48,5 mg RE/g), dan tanin (72,3 mg TAE/g), yang kemungkinan besar mendasari efek biologis tersebut. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak metanol tanaman *Chromolaena odorata* berpotensi sebagai agen antidiabetes dengan mekanisme kerja multitarget, meliputi penghambatan enzim pencernaan karbohidrat, aktivitas antioksidan, dan peningkatan sensitivitas sel terhadap glukosa (Ononamadu *et al.*, 2023).

D. Molecular Docking

1. Definisi molecular docking

Molecular *docking* adalah metode simulasi komputer yang digunakan untuk memprediksi cara interaksi antara molekul ligan (biasanya senyawa kecil, seperti metabolit atau senyawa obat) dengan makromolekul target, seperti protein atau DNA. Tujuan dari *docking*

adalah untuk mengidentifikasi konformasi spasial (pose) optimal dan afinitas ikatan antara ligan dan target, berdasarkan prinsip termodinamika dan interaksi molekuler. *Docking* mengasumsikan bahwa ikatan antara ligan dan target terjadi di lokasi spesifik yang disebut sebagai situs aktif atau binding site. Proses ini menggunakan algoritma pencarian tertentu untuk menjelajahi berbagai orientasi dan konformasi ligan, serta fungsi skor (scoring function) untuk mengevaluasi dan memberi peringkat interaksi tersebut secara energetik. Hasil utama dari simulasi *docking* adalah nilai afinitas ikatan (binding affinity atau energi ikatan), yang biasanya dinyatakan dalam satuan kcal/mol dan mencerminkan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target. Semakin negatif nilai energi ini, secara teoritis semakin kuat dan stabil ikatan yang terbentuk. Meskipun demikian, nilai afinitas ikatan dari *docking* merupakan estimasi teoritis yang seringkali memerlukan konfirmasi melalui eksperimen *in vitro* (Chaudhary & Tyagi, 2024).

2. Penggunaan dalam studi antidiabetes

Dalam studi pengembangan inhibitor α -glukosidase, suatu target penting dalam manajemen diabetes melitus tipe 2, molecular *docking* digunakan untuk menilai potensi senyawa-senyawa baru. Senyawa senyawa dalam tanaman seperti *Chromolaena odorata* dapat dievaluasi potensinya. Studi yang dilakukan Ikpa, (2024) melakukan *docking* molekuler dari ekstrak etanolik *Chromolaena odorata* dan menemukan bahwa senyawa 3- (azepan-1-yl) -1,2-benzotiazol 1,1-dioksida dengan energi pengikatan -8,4 kkal/mol terhadap pompa proton lambung.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2022) menggunakan pendekatan *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari ekstrak cabai pedas yang telah difermentasi terhadap dua enzim target utama dalam pengobatan diabetes, yaitu α -glukosidase dan DPP-IV. Dalam proses penelitian ini, struktur 3D dari α -glukosidase dan DPP-IV diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode PDB 1P8W untuk α -glukosidase dan 1X70 untuk DPP-IV. Struktur enzim yang telah diunduh kemudian dipersiapkan dengan menghilangkan molekul air, ion, serta ligan non-native, dan menambahkan atom hidrogen untuk menyesuaikan kondisi pH fisiologis sekitar pH 7. Senyawa bioaktif utama dari ekstrak cabai pedas, seperti luteolin, kaempferol-3-O-rutinoside, dan isorhamnetin-3-O-glucoside, disiapkan dalam format SDF dan diubah menjadi mol2 untuk digunakan dalam proses docking. AutoDock 4.2.6 digunakan

untuk melakukan *docking* senyawa terhadap situs aktif enzim dengan parameter ΔG (binding energy) yang digunakan untuk mengevaluasi kekuatan ikatan. Hasil *docking* menunjukkan bahwa luteolin memiliki ΔG sebesar -7.6 kcal/mol terhadap α -glucosidase, sementara isorhamnetin-3-O-glucoside menunjukkan ΔG sebesar -8.0 kcal/mol terhadap DPP-IV, yang sebanding dengan inhibitor standar seperti acarbose dan sitagliptin. Interaksi antara senyawa-senyawa ini dan residu kunci pada situs aktif enzim menunjukkan stabilitas yang tinggi dengan RMSD yang rendah ($<2 \text{ \AA}$), yang mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi untuk menghambat aktivitas kedua enzim tersebut. Oleh karena itu, pendekatan molecular *docking* yang digunakan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa bioaktif dari cabai pedas yang difermentasi memiliki potensi sebagai inhibitor alami untuk terapi diabetes tipe 2, dengan potensi inhibisi yang setara dengan obat-obatan standar.

Kombinasi molecular *docking* dengan prediksi ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*,) dapat secara signifikan mempercepat proses penyaringan kandidat obat dari ratusan atau ribuan senyawa hanya dalam waktu singkat dan dengan efisiensi tinggi. Hasil prediksi *in silico* ini kemudian menjadi dasar yang kuat untuk seleksi senyawa yang akan diuji lebih lanjut melalui validasi eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo*, yang merupakan tahapan krusial dalam pipa penemuan obat.

E. ADME

Pengembangan obat adalah proses panjang yang dipenuhi dengan risiko tinggi, investasi tinggi, dan memerlukan attrition rate (menunjukkan seberapa cepat perusahaan kehilangan tenaga kerjanya tanpa segera menggantikan posisi yang kosong) yang sangat tinggi. Tahap praklinis meletakkan dasar yang penting sebagai fase yang menuntut dalam pengembangan obat, tahap ini menghadapi tingkat attrition rate yang cukup besar sekitar 93%. Bahkan jika kandidat obat tertentu maju ke studi klinis, lebih dari 75% dari mereka kemungkinan akan gagal dalam uji klinis fase I, II dan III, dan selama proses persetujuan obat berikutnya. Dalam proses ini, sifat farmakokinetik termasuk sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) berperan penting dalam keberhasilan suatu obat. Sifat tidak diingikan ADME memainkan peran penting yang menyebabkan kegagalan sekitar 40% molekul kandidat (Yadav & Mohite, 2020).

1. Absorbsi

Parameter absorpsi mengukur bagaimana suatu obat melakukan perjalanan dari tempat pemberian obat ke tempat obat akan memberikan efek .

1.1. Permeabilitas Caco-2. Rute pemberian obat oral sering dipilih karena kenyamanan, efektivitas biaya, dan kepatuhan pasien yang tinggi. Namun, sekitar 10% obat gagal dalam pengembangan karena sifat farmakokinetik yang buruk. Salah satu tantangan utama untuk obat yang diberikan secara oral adalah kemampuannya untuk menembus sawar epitel usus, yang menentukan laju dan tingkat penyerapan obat pada manusia, sehingga memengaruhi bioavailabilitasnya. Beberapa model kultur sel telah dikembangkan untuk meniru karakteristik penyerapan *in vivo*, seperti Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA), sel adenokarsinoma kolon manusia (Caco-2), sel ginjal anjing Madin–Darby (MDCK), dan sel epitel ginjal babi (LLC-PK1). Di antara model-model ini, monolayer sel Caco-2 dianggap sebagai "standar emas" untuk permeabilitas obat karena kemampuannya untuk meniru epitel usus manusia. Model sel Caco-2 telah banyak digunakan untuk menilai permeabilitas usus kandidat obat secara *in vitro*, karena kemiripan morfologis dan fungsionalnya dengan enterosit manusia. Meskipun pengujian dengan sel Caco-2 dianggap aman dan hemat biaya, pengujian ini memiliki kelemahan yaitu cukup memakan waktu. Penyaringan berkecepatan tinggi (high-throughput screening/HTS) menggunakan model sel Caco-2 tradisional menimbulkan tantangan karena periode kultur yang panjang (7–21 hari) yang dibutuhkan untuk diferensiasi penuh menjadi fenotipe seperti enterosit. Siklus kultur yang panjang ini tidak hanya meningkatkan risiko kontaminasi tetapi juga menimbulkan biaya yang signifikan, sehingga kurang ideal dalam konteks penemuan obat. Oleh karena itu, model komputasi yang dapat memprediksi permeabilitas Caco-2 dengan akurasi tinggi sangat penting untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat oral (Wang *et al.*, 2025). Dalam ADMETlab 3.0, sebelum obat oral mencapai sirkulasi sistemik, obat tersebut harus melewati membran sel usus melalui difusi pasif, penyerapan yang dimediasi oleh pembawa, atau proses transpor aktif. Garis sel adenokarsinoma kolon manusia (Caco-2), alternatif untuk epitel usus manusia, telah banyak digunakan untuk memperkirakan permeabilitas obat *in vivo* karena kemiripan morfologis dan fungsionalnya. Oleh karena itu, permeabilitas Caco-2 juga merupakan

indikator penting dari senyawa obat kandidat yang layak. Hasil dari ADMETlab 3.0 menunjukkan prediksi permeabilitas Caco-2 untuk suatu senyawa dalam log cm/s. Suatu senyawa dianggap memiliki permeabilitas Caco-2 yang baik jika nilai prediksinya $> -5,15$ log cm/s. Jika nilai prediksinya lebih dari $-5,15$, senyawa tersebut dianggap sangat baik (ditandai dengan warna hijau); jika tidak, dianggap buruk (ditandai dengan warna merah).

1.2. Pgp substrat P-glycoprotein (P-glycoprotein), yang juga dikenal sebagai MDR1 atau ABCB1, merupakan bagian dari keluarga protein membran dari superfamili transporter kaset pengikat ATP (ABC). P-glycoprotein dianggap sebagai transporter efluks yang sangat fleksibel karena mampu mengenali berbagai xenobiotik yang memiliki struktur berbeda-beda dan tampaknya tidak saling terkait, seperti banyak substrat dari CYP3A4. Senyawa-senyawa yang dipengaruhi oleh P-glycoprotein disebut sebagai substrat P-gp, dan prediksi tentang apakah suatu senyawa merupakan substrat P-gp dapat dimanfaatkan untuk keuntungan terapeutik tertentu atau untuk menghindari interaksi obat yang merugikan. **Interpretasi** hasil dari ADMETlab 3.0 terkait substrat P-gp adalah sebagai berikut: kategori 0 menunjukkan non-substrat, sedangkan kategori 1 menunjukkan substrat. Nilai keluaran adalah probabilitas suatu senyawa untuk menjadi substrat P-gp, yang terletak dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris terkait substrat P-gp adalah sebagai berikut: nilai 0-0,3 menunjukkan sangat baik (hijau), 0,3-0,7 menunjukkan sedang (kuning), dan 0,7-1,0 menunjukkan buruk (merah) (Hsu *et al.*, 2025)

1.3. HIA. Penyerapan obat oral oleh usus manusia merupakan faktor penting untuk efektivitas obat tersebut. Selain itu, hubungan yang erat antara bioavailabilitas oral dan penyerapan usus juga telah terbukti, dan HIA dapat dianggap sebagai indikator alternatif untuk bioavailabilitas oral dalam batas tertentu. Interpretasi hasil nilai HIA pada ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut: Molekul dengan penyerapan kurang dari 30% dianggap memiliki penyerapan yang buruk. Oleh karena itu, molekul dengan HIA $>30\%$ diklasifikasikan sebagai HIA- (Kategori 0), sementara molekul dengan HIA $<30\%$ diklasifikasikan sebagai HIA+ (Kategori 1). Nilai keluaran menunjukkan probabilitas molekul menjadi HIA+, dengan kisaran nilai antara 0 hingga 1. Keputusan empiris dibagi dalam tiga kategori: 0-0,3: sangat baik

(hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah) (Patel & Parmar, 2023).

1.4. F20%. Untuk obat apa pun yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral tidak diragukan lagi merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan indikator efisiensi pengiriman obat ke sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil F20% dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut: molekul dengan bioavailabilitas $\geq 20\%$ diklasifikasikan sebagai F20%- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan bioavailabilitas $< 20\%$ diklasifikasikan sebagai F20%+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi F20%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris adalah sebagai berikut: 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah)

1.5. F30%. Untuk obat yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral jelas merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena menunjukkan seberapa efektif obat tersebut diserap dan mencapai sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut: Molekul dengan bioavailabilitas $\geq 30\%$ diklasifikasikan sebagai F30%- (Kategori 0), sementara molekul dengan bioavailabilitas $< 30\%$ diklasifikasikan sebagai F30%+ (Kategori 1). Nilai keluaran menunjukkan probabilitas molekul menjadi F30%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dari F30% adalah sebagai berikut: 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah) (Onoue, 2024).

1.6. F50%. Untuk obat apa pun yang diberikan melalui rute oral, bioavailabilitas oral tidak diragukan lagi merupakan salah satu parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan indikator efisiensi pengiriman obat ke sirkulasi sistemik. Interpretasi hasil dari ADMETlab adalah sebagai berikut: molekul dengan bioavailabilitas $\geq 50\%$ diklasifikasikan sebagai F50%- (Kategori 0), sedangkan molekul dengan bioavailabilitas $< 50\%$ diklasifikasikan sebagai F50%+ (Kategori 1). Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi F50%+, dalam kisaran 0 hingga 1. Keputusan empiris dari F50% adalah sebagai berikut: 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah)

2. Distribusi.

2.1 PPB (*Protein Plasma Binding*). Salah satu mekanisme utama dalam penyerapan dan distribusi obat adalah melalui pengikatan obat pada protein plasma (PPB), yang memiliki pengaruh signifikan terhadap perilaku farmakodinamik obat tersebut. PPB dapat memengaruhi langsung bioavailabilitas oral karena konsentrasi obat bebas akan berkurang ketika obat mengikat protein serum dalam proses ini. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut: Suatu senyawa dianggap memiliki PPB yang baik jika nilai prediksi PPB-nya $< 90\%$, karena obat dengan pengikatan protein yang tinggi cenderung memiliki indeks terapeutik yang lebih rendah. Keputusan empiris untuk PPB adalah sebagai berikut: $\leq 90\%$: sangat baik (hijau); lebih dari 90% : buruk (merah).

2.2 BBB. Obat yang berfungsi pada sistem saraf pusat (SSP) harus melewati penghalang darah-otak (BBB) untuk mencapai target molekulernya. Sebaliknya, untuk obat yang menargetkan area perifer, penetrasi ke dalam BBB yang minimal atau bahkan tidak diperlukan sama sekali, untuk menghindari potensi efek samping pada sistem saraf pusat. Interpretasi hasil dari ADMETlab adalah sebagai berikut: satuan penetrasi BBB diukur dalam cm/s. Molekul dengan $\log\text{BBB} > -1$ dikategorikan sebagai BBB+ (Kategori 1), sementara molekul dengan $\log\text{BBB} \leq -1$ dikategorikan sebagai BBB- (Kategori 0). Nilai keluaran menunjukkan probabilitas suatu molekul untuk menjadi BBB+, dengan kisaran antara 0 hingga 1. Keputusan empiris untuk BBB adalah sebagai berikut: 0-0,3: sangat baik (hijau); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: buruk (merah).

2.3 VDss. Volume distribusi pada kondisi stabil adalah parameter penting dalam farmakokinetik obat (PK) yang menggambarkan sejauh mana molekul obat terdistribusi ke seluruh tubuh. Bersama dengan klirens (CL), VDss menentukan waktu paruh obat, yang juga memengaruhi interval pemberian dosis. Berdasarkan ADMETlab 3.0, satuan VDss yang diprediksi adalah L/kg. Suatu senyawa dianggap memiliki VDss optimal jika nilainya berada dalam kisaran 0,04-20 L/kg. Berdasarkan keputusan empiris, VDss antara 0,04-20 dianggap sangat baik (hijau), sedangkan di luar kisaran ini dianggap buruk (merah).

3. Metabolisme.

3.1. CYP 1A2 / 2C19 / 2C9 / 2D6 / 3A4 / 2B6 substrat.

Berdasarkan sifat kimia biotransformasi proses reaksi metabolisme obat dapat dibagi menjadi dua kategori besar: fase I (reaksi oksidatif) dan fase II (reaksi konjugatif). Ada 57 isoenzim P450 pada manusia, dan beberapa di antaranya berfungsi sebagai enzim metabolisme obat utama, termasuk CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8. Sebagian besar CYP yang bertanggung jawab untuk reaksi fase I terkonsentrasi di hati. Selain peram yang bermanfaat dalam eliminasi obat, metabolisme yang dimediasi CYP dapat menyebabkan pembentukan metabolit toksik dan terjadinya interaksi obat-obat yang tidak diinginkan. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Kategori 0: Non-substrat/Non-inhibitor; Kategori 1: substrat/inhibitor. Nilai keluaran adalah probabilitas menjadi substrat/inhibitor, dalam kisaran 0 hingga 1.

3.2. Stabilitas HLM . Uji stabilitas mikrosomal hati manusia (HLM) mungkin merupakan uji yang paling umum digunakan untuk menilai pembersihan bahan kimia oleh hati manusia yang merupakan organ terpenting untuk metabolisme obat. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut Kategori 0: stabil+ (HLM > 30 menit); Kategori 1: tidak stabil- (HLM ≤ 30 menit). Nilai keluaran adalah probabilitas ketidakstabilan mikrosomal hati manusia, di mana nilai yang mendekati 1 menunjukkan kemungkinan ketidakstabilan yang lebih tinggi. Rentangnya antara 0 dan 1. Keputusan empiris adalah sebagai berikut 0-0,3: buruk (merah); 0,3-0,7: sedang (kuning); 0,7-1,0: sangat baik (hijau)

4. Ekskresi.

Ekskresi adalah pembuangan obat dari tubuh menggunakan berbagai rute yang berbeda, termasuk urin, keringat, air liur, air mata, ASI, dan tinja. Parameter ekskresi ada dua yaitu CL plasma dan T_{1/2}

4.1. Cl_{plasma}. klirens plasma (CL_{plasma}) adalah parameter farmakokinetik yang paling penting karena merupakan satu-satunya parameter yang mengendalikan paparan obat secara keseluruhan (untuk bioavailabilitas tertentu) dan merupakan parameter yang memungkinkan perhitungan dosis yang diperlukan untuk mempertahankan konsentrasi plasma rata-rata dalam keadaan stabil. CL_{plasma} menjelaskan kemampuan tubuh secara keseluruhan untuk menghilangkan obat dengan mengukur laju eliminasi obat (jumlah per waktu) dengan tingkat

konsentrasi plasma yang sesuai. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut : >15 ml/menit/kg menunjukkan klirens tinggi, 5-15 ml/menit/kg menunjukkan klirens sedang, dan <5 ml/menit/kg menunjukkan klirens rendah. Prediksi unit penetrasi CL plasma dinyatakan dalam ml/menit/kg. Keputusan empiris dari CL plasma adalah sebagai berikut 0-5: sangat baik (hijau); 5-15: sedang (kuning); > 15: buruk (merah)

4.2. $T^{1/2}$. Waktu paruh ($T^{1/2}$) suatu obat merupakan konsep hibrida yang melibatkan pembersihan dan volume distribusi, serta bisa dibilang lebih tepat untuk memiliki estimasi yang dapat diandalkan mengenai kedua sifat ini. Interpretasi hasil dari ADMETlab 3.0 adalah sebagai berikut satuan prediksi $T^{1/2}$ adalah n jam. Obat dengan waktu paruh sangat pendek: $T^{1/2} < 1$ jam; obat dengan waktu paruh pendek: $T^{1/2}$ antara 1-4 jam; obat dengan waktu paruh pendek menengah: $T^{1/2}$ antara 4-8 jam; obat dengan waktu paruh panjang: $T^{1/2} > 8$ jam. Keputusan empiris adalah sebagai berikut >8: sangat baik (hijau); 1-8: sedang (kuning); <1: buruk (merah)

F. Webserver & Software

1. Pubchem

PubChem merupakan webserver yang menyediakan informasi kimia dan dikelola oleh National Center for Biotechnology Information (NCBI) di Amerika Serikat. Basis data PubChem dibagi menjadi tiga bagian yang saling terhubung, yaitu Substance, Compound, dan BioAssay. Basis data *Substance* memuat informasi deskriptif mengenai zat kimia yang dikirimkan oleh berbagai deposan. Basis data *Compound* menyimpan struktur kimia unik yang diperoleh melalui proses standarisasi dari data pada *Substance*. Sementara itu, basis data *BioAssay* berisi deskripsi uji biologis beserta hasil pengujiannya. Dalam beberapa tahun terakhir, PubChem telah mengalami peningkatan jumlah data secara signifikan. Melalui integrasi data dari SpectraBase dan MoNA, PubChem kini menyediakan informasi spektral untuk sekitar 600.000 senyawa.

2. ADMETlab 3.0

ADMETlab 3.0 adalah versi terbaru kedua dari platform web yang menyediakan alat komprehensif dan efisien untuk mengevaluasi parameter terkait ADMET, serta sifat fisikokimia dan karakteristik kimia obat yang berperan dalam proses penemuan obat. Versi ini mengatasi

keterbatasan pada versi sebelumnya dan menawarkan cakupan yang lebih luas, peningkatan kinerja, fungsionalitas API, serta dukungan dalam pengambilan keputusan. ADMETlab 3.0 mengintegrasikan arsitektur DMPNN multi-tugas yang dipadukan dengan deskriptor molekuler, sebuah metode yang tidak hanya memastikan perhitungan yang cepat untuk setiap titik akhir secara bersamaan, tetapi juga mencapai kinerja yang luar biasa dalam hal akurasi dan ketahanan. (Fu *et al.*, 2024).

3. RCSB PDB

Protein Data Bank (PDB) dibentuk pada tahun 1971 sebagai repositori publik untuk menyimpan struktur tiga dimensi (3D) makromolekul biologis. Setelah lima dekade berkembang, PDB kini menyediakan jutaan data bagi pengguna di seluruh dunia dengan akses terbuka terhadap lebih dari 175.000 struktur protein, asam nukleat (DNA dan RNA), serta berbagai kompleksnya dengan ligan molekul kecil yang ditentukan secara eksperimental. PDB menjadi sumber penting yang dapat dimanfaatkan untuk pekerjaan penelitian, kegiatan pembelajaran, maupun pengajaran dalam bidang biologi dasar, biomedis, bioteknologi, dan ilmu energi.

4. Yasara

YASARA merupakan perangkat lunak yang dapat digunakan untuk berbagai tingkat pemodelan molekuler, mulai dari yang sederhana hingga tingkat lanjut, tanpa memerlukan spesifikasi sistem yang tinggi. Program ini tersedia dalam empat paket, yaitu YASARA View, YASARA Model, YASARA Dynamics, dan YASARA Structure. YASARA View merupakan versi paling dasar yang dapat diunduh secara gratis dan dirancang untuk kebutuhan visualisasi grafis serta analisis molekuler.

5. Pyrx : openbabel

PyRx merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk melakukan proses *molecular docking* pada molekul kecil, termasuk protein yang berpotensi dikembangkan sebagai obat oral. Aplikasi ini ditulis menggunakan bahasa Python dan dapat dijalankan pada hampir semua komputer modern, mulai dari PC hingga superkomputer. Penjelasan berikut berfokus pada penggunaan PyRx pada PC berbasis Windows sebagaimana dijelaskan dalam Subpos 3, meskipun langkah yang sama dapat diterapkan pada sistem operasi Linux dan Mac OS. Di dalam PyRx juga terdapat OpenBabel, yang dapat dimanfaatkan untuk melakukan optimasi struktur molekul.

6. PLANTS1.2 (Protein-ligan ANT System version 1.2)

PLANTS (Protein–Ligand ANT System) merupakan program molecular *docking* yang menggunakan algoritma Ant Colony Optimization (ACO) sebagai metode pencarian konformasi ligan. Algoritma ACO termasuk dalam kelas algoritma optimasi metaheuristik yang terinspirasi dari perilaku koloni semut di alam dalam menemukan jalur terpendek antara sarang dan sumber makanan. Perilaku tersebut dimodelkan melalui penggunaan feromon buatan, di mana setiap jalur atau komponen solusi diberikan nilai numerik yang merepresentasikan kualitas solusi tersebut. Dalam algoritma ini, “semut” berperan sebagai agen pencarian yang secara stokastik membangun solusi kandidat melalui mekanisme konstruktif, dengan mempertimbangkan kombinasi informasi heuristik dan intensitas feromon yang ada. Solusi dengan kualitas terbaik akan memperkuat jejak feromon sehingga meningkatkan probabilitas pemilihan jalur yang serupa pada iterasi berikutnya. Pada PLANTS, algoritma ACO digunakan untuk mengeksplorasi ruang konformasi ligan secara efisien di dalam situs aktif protein target, sehingga memungkinkan identifikasi pose ligan yang paling sesuai secara geometris dan interaksional. Evaluasi hasil *docking* dilakukan menggunakan fungsi scoring ChemPLP, yang dirancang untuk memberikan pemeringkatan afinitas ligan–protein secara relatif berdasarkan kesesuaian spasial dan interaksi sterik serta hidrofobik, tanpa menghitung energi bebas ikatan absolut. Oleh karena itu, PLANTS banyak digunakan dalam studi virtual screening berbasis struktur dan analisis awal interaksi ligan–protein dalam penelitian penemuan obat (Korb *et al.*, 2009).

7. Pymol

PyMOL merupakan perangkat lunak *open-source* untuk visualisasi molekuler yang dikembangkan oleh Warren Lyford DeLano dan pada awalnya dipasarkan oleh DeLano Scientific LLC. Pada tahun 2010, pengelolaannya beralih ke Schrödinger Inc. PyMOL telah banyak digunakan untuk menampilkan struktur makromolekul 3D dan menjadi salah satu alat paling populer dalam pembuatan gambar makromolekul beresolusi tinggi untuk keperluan publikasi ilmiah. Selain itu, PyMOL juga dapat dimanfaatkan untuk mengedit struktur makromolekul, termasuk mengatur sudut dihedral dan membangun struktur peptida.

8. Biovia discovery visualizer

BIOVIA Discovery Studio Visualizer merupakan perangkat lunak pemodelan molekuler gratis dengan fitur lengkap yang digunakan untuk menampilkan, membagikan, dan menganalisis data protein maupun molekul kecil. Aplikasi ini memungkinkan para peneliti dan kolaborator untuk bertukar hasil secara efisien dan tanpa kehilangan waktu maupun informasi ilmiah penting.

G. Landasan Teori

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah akibat disfungsi insulin. Penanganan kondisi ini memerlukan pendekatan terapeutik yang efektif dan aman. Salah satu strategi yang digunakan adalah menghambat aktivitas enzim α -glukosidase, yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa di usus halus. Dengan menghambat enzim ini, penyerapan glukosa pasca makan dapat dikurangi, membantu mengendalikan lonjakan kadar gula darah (Kashtoh & Baek, 2022). Selain α -glukosidase, enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) juga menjadi target penting dalam terapi diabetes tipe 2. DPP-4 berperan dalam inaktivasi hormon inkretin seperti GLP-1, yang merangsang sekresi insulin dan menghambat pelepasan glukagon. Penghambatan DPP-4 dapat memperpanjang aktivitas hormon inkretin, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah secara fisiologis (Shao *et al.*, 2024).

Penggunaan tumbuhan obat seperti *chromolaena odorata* semakin diminati karena dianggap memiliki risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat sintetis. Ekstrak etanol dari tanaman ini telah dilaporkan mampu menghambat aktivitas α -glukosidase dengan nilai IC_{50} sebesar 65,59 ppm, menunjukkan potensi sebagai agen antidiabetes (Saranani *et al.*, 2023). Golongan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, fenol dan steroid dalam tanaman *chromolaena odorata* memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian oleh Subhan (*et al.*, 2024) yang bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa fenolik dan flavonoid sebagai penghambat enzim α -glukosidase secara *in vitro* dan *in silico*. Hasil penelitiannya dilaporkan bahwa quercetin yang merupakan senyawa golongan flavonoid menunjukkan aktivitas penghambatan tertinggi terhadap α -glukosidase dengan nilai $IC_{50} = 0,85 \pm 0,03 \mu\text{g/mL}$, lebih tinggi 150 kali dibandingkan obat standar acarbose ($IC_{50} = 139,4 \pm$

2,14 $\mu\text{g/mL}$). Dan memiliki kemampuan berikatan dengan enzim α -glukosidase melalui energi bebas pengikatan sebesar -7,53 kkal/mol—lebih kuat dibandingkan acarbose sebagai pembanding (-7,00 kkal/mol)—dan mampu berinteraksi langsung dengan residu katalitik penting, yakni Asp215 dan Asp352. Quercetin juga memiliki potensi untuk menghambat enzim DPP-4. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki nilai IC_{50} sebesar 4,02 μM terhadap DPP-4, menunjukkan bahwa ia lebih efektif menghambat daripada sitagliptin, inhibitor DPP-4 sintetis yang umumnya digunakan dalam praktik klinis (Singh *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa quercetin dapat berinteraksi kuat dengan DPP-4, menjadikannya kandidat potensial dalam pengembangan terapi antidiabetes alami.

Pendekatan komputasional seperti *molecular docking* digunakan untuk memahami mekanisme interaksi ini secara lebih mendalam. Metode ini memungkinkan prediksi posisi ikatan serta kekuatan afinitas suatu molekul terhadap enzim target. Analisis ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) diperlukan untuk mengevaluasi profil farmakokinetik senyawa yang dikaji. Studi *in silico* terhadap kandungan kimia tanaman *Chromolaena odorata* memberikan pijakan teoretis yang penting bagi pengembangan agen penghambat alami enzim α -glukosidase dan DPP-4 dalam pengobatan diabetes.

H. Keterangan Empiris

Pada penelitian ini keterangan empiris meliputi :

Pertama, mengumpulkan dan mengidentifikasi senyawa dalam tanaman *Chromolaena odorata* yang berpotensi berinteraksi dengan enzim α -glukosidase dan DPP-4

Kedua, melakukan pemodelan interaksi antara senyawa potensial dan protein target menggunakan simulasi *molecular docking* untuk mengevaluasi kekuatan afinitas ikatan dan karakteristik interaksinya pada situs aktif enzim.

Ketiga, melakukan analisis farmakokinetik senyawa potensial melalui prediksi ADME untuk menilai kelayakan senyawa potensial sebagai kandidat terapi antidiabetes.