

Uji *In Silico* Aktivitas Senyawa Kumarin Turunannya Terhadap Enzim Alfa Glukosidase Antidiabetes

Syifa Prahayati, Bertha Rusdi*

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 8/6/2023

Revised : 4/7/2023

Published : 20/7/2023



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3

No. : 1

Halaman : 9-16

Terbitan : Juli 2023

ABSTRAK

Enzim alfa glukosidase adalah salah satu target pengobatan diabetes mellitus. Senyawa Kumarin yang terkandung dalam tanaman alpukat (*Persea americana Mill.*), diketahui memiliki efek antidiabetes secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui parameter fisikokimia, afinitas, dan toksisitas senyawa yang paling berpotensi sebagai antidiabetes. Parameter yang dilakukan mengidentifikasi sifat fisikokimia senyawa uji menggunakan software *SwissADME* dan *Scibio-iitd.res.in*, kemudian dilakukan Preparasi makromolekul menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio 2021*. Pada parameter fisiko kimia menunjukkan bahwa lipofilisitas, berat molekul, reaktivitas molar, dan ikatan hidrogen bahwa senyawa kumarin dan turunannya memenuhi persyaratan *Lipinski's Rule of Five* yang artinya senyawa tersebut diprediksi dapat diabsorpsi dan dapat berikatan dengan reseptor target. Hasil penambatan molekular dari senyawa kumarin dan turunannya memiliki afinitas terhadap reseptor alfa glukosidase. Senyawa yang memiliki afinitas paling baik yaitu senyawa edgeworoside c dengan nilai energi bebas ikatan -8,91 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0,29255 μ molar. Hasil toksisitas yang diperoleh adalah seluruh senyawa uji termasuk ke dalam toksisitas kelas III yang artinya pada konsentrasi yang tinggi tidak dijamin keamanan dalam penggunaannya. Kemudian seluruh senyawa uji kumarin dan turunannya tidak bersifat karsinogenik maupun mutagenik.

Kata Kunci: *Diabetes mellitus, Coumarin, Avocado (Persea americana Mill.)*

ABSTRACT

Alpha glucosidase enzyme is one of the treatment targets for diabetes mellitus. Coumarin compounds contained in the avocado plant (*Persea americana Mill.*), known to have antidiabetic effects *in vitro*. This study aims to determine the physicochemical parameters, affinity, and toxicity of compounds with the most potential as antidiabetics. Parameters carried out identified the physicochemical properties of the test compounds using *SwissADME* software and *Scibio-iitd.res.in*. Then macromolecular preparation was carried out using the *BIOVIA Discovery Studio 2021* software. The toxicity test was carried out using *Toxtree version 3.1.0*. The physico-chemical parameters show that the lipophilicity, molecular weight, molar reactivity, and hydrogen bonds show that coumarin compounds and their derivatives meet the requirements of *Lipinski's Rule of Five*, which means that these compounds are predicted to be absorbed and can bind to target receptors. The results of molecular docking of coumarin compounds and their derivatives have an affinity for *alpha glucosidase* receptors. The compound that has the best affinity is edgeworoside c with a bond free energy value of -8.91 kcal/mol and an inhibition constant of 0.29255 μ molar. The toxicity results obtained were that all the tested compounds were included in the toxicity class III, which means that at high concentrations safety in use is not guaranteed. Then all coumarin test compounds and their derivatives were neither carcinogenic nor mutagenic.

Keywords : *Diabetes mellitus, Coumarin, Avocado (Persea americana Mill.)*

A. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia, dimana hal tersebut dikaitkan akibat terjadi abnormalitas metabolisme, karbohidrat, lemak dan protein didalam tubuh. Abnormalitas ini dapat terjadi dikarenakan akibat adanya penurunan sekresi insulin, kerja insulin pada sel target (resistensi insulin) ataupun keduanya (Sunarti, 2017).

Strategi target obat yang dapat menurunkan kadar gula darah adalah golongan obat alfa-glukosidase (Liu *et al.*, 2011). Alfa glukosidase merupakan enzim yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat yang terdapat pada bagian tepi permukaan sel usus halus dan juga sebagai proses pembentukan glikoprotein dan glikolipid yang dimana alfa glukosidase akan bekerja memecah oligosakarida atau polisakarida menjadi monosakarida yang dapat di serap di usus halus (Gholamhoeinian *et al.*, 2008). Adapun salah satu obat antidiabetes yang dapat bekerja menghambat alfa glukosidase yaitu akarbosa (Soegondo, 2011). Akarbosa juga merupakan oligosakarida kompleks yang berfungsi untuk menghambat alfa glukosidase di usus halus yang dimana akarbosa bekerja di usus halus dengan mengurangi absorpsi glukosa, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Sehingga dengan menghambat reseptor enzim glukosidase maka dapat mencegah dan menunda perkembangan DM tipe 2 (Van der larr *et al.*, 2015). Namun pada obat akarbosa terdapat efek samping pada penggunaannya seperti kembung dan flatuensi (Perkeni, 2011). Untuk meminimalisir efek samping tersebut maka penggunaan bahan obat tradisional dapat dijadikan sebagai alternatif terapi pengobatan diabetes dengan efek samping yang lebih rendah (Widywati, 2017).

Salah satu tanaman yang dapat berfungsi sebagai obat tradisional adalah alpukat (*Persea Americana* Mill.) yang dimana alpukat mempunyai efek farmakologi yaitu seperti hipertensi, penyakit ginjal kencing manis, antipiretik, antioksidan, dan diabetes (Lima *et al.*, 2012). Pada suatu penelitian menunjukkan bahwa pemberian sampel uji ekstrak etanol daun alpukat mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus jantan (Sujana *et al.*, 2019). Adapun terjadi efek penurunan kadar gula darah ini dikarenakan adanya senyawa kumarin yang terkandung pada ekstrak etanol daun alpukat (Mamadou *et al.*, 2016). Senyawa kumarin tersebut terdapat golongan yang mampu menurunkan kadar gula darah yaitu golongan senyawa kumarin sederhana dan turunannya (umbelliferone, scoparon, scopoletin, fraxetin, esculin, dan osthole) senyawa furanokumarin (psoralen dan rutamarin), prianokumarin (decursinol dan decursidin), kemudian senyawa bis-kumarin yaitu (edgeworin, daphnoretin, dan edgeworoside c) (Hanbing *et al.*, 2017). Beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa kumarin sintetik dan alami dapat menghambat penurunan kadar glukosa darah secara *in vitro* (Randelović *et al.*, 2021; dan Xu *et al.*, 2020).

Pada data penambahan informasi obat baru yang berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes maka pendekatan secara *in silico* dapat dilakukan dengan cara menggunakan perangkat lunak komputer melalui simulasi penambatan molekul (molecular docking). Molecular docking ini membantu untuk mempelajari tentang obat atau ligan, dan interaksi reseptor atau protein dengan menggunakan situs aktif yang cocok, serta berikutnya akan mendapatkan hasil geometri yang terbaik dari ligan kompleks reseptor, serta menghitung energi interaksi pada ligan yang berbeda untuk merancang ligan yang lebih efektif (Mukesh *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang tersebut maka pada penelitian ini dimaksudkan untuk menguji aktivitas senyawa kumarin dan turunannya terhadap enzim alfa glukosidase sebagai antidiabetes secara *in silico* dengan metode molecular docking dan untuk mengetahui interaksi senyawa yang lebih baik dibandingkan dengan akarbosa. Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu apakah senyawa sifat fisikokimia dari senyawa kumarin dan turunannya telah memenuhi aturan hukum lipinski's Rule of Five, apakah kumarin dan turunannya memiliki interaksi yang lebih baik dibandingkan dengan akarbosa, bagaimana afinitas terhadap enzim alfa glukosidase dan toksisitas kumarin dan turunannya. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui senyawa yang paling berpotensi sebagai antidiabetes dengan melihat afinitas dan toksisitas senyawa kumarin terhadap enzim alfa glukosidase secara *in silico* dengan metode molecular docking. Hasil dari penelitian ini maka diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kemungkinan efek mekanisme kerja antidiabetes dari senyawa kumarin dan turunannya dapat dimanfaatkan sebagai penunjang pengobatan antidiabetes.

B. Metode Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan studi *in silico* interaksi antara enzim alfa glikosidase dengan ligan alami (akarbosa), serta senyawa kumarin dan turunannya yaitu umbelliferone, scoparon, scopoletin, fraxetin, esculin, osthole, psoralen, rutamarin, decursinol, decursidin, edgeworin, daphnoretin, dan edgeworoside c. Senyawa aktivitas biologis yang akan digunakan pertama dicari melalui website *Google Scholar* dan *Pubmed*, kemudian dilakukan penggambaran senyawa 2D dan 3D yang diambil dari website *pubchem* atau digambar dengan menggunakan software *ChemBioDraw 16.0* dan *Chembio3D Ultra 16.0*. setelah itu dilakukan penentuan parameter sifat fisiko kimia menggunakan *SwissADME* dan *Scibio-iitd.res.in*. optimasi geometri dilakukan menggunakan software *GaussView versi 5.0.8* dan software *Gaussian 09* dengan metode DFT basis set 3-21G. Pengunduhan alfa glukosidase dilakukan melalui website *Protein Data Bank* (www.rcsb.org) dengan kode PDB 3W37. Selanjutnya, penghapusan molekul air untuk memisahkan antara ligan alami dan protein menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio 2021*. Tahap berikutnya, Validasi metode *molecular docking* dengan cara melihat nilai parameter $RMSD \leq 2.0 \text{ \AA}$. Selanjutnya dilakukan *docking* antara reseptor alfa glukosidase dengan senyawa uji kumarin dan turunannya menggunakan software *MGLTools versi 1.5.6* yang telah dilengkapi dengan *Autodock Tools versi 4.2* dan dilakukan analisis hasil *docking* menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio 2021*. Terakhir dilakukan prediksi toksisitas menggunakan software *Toxtree versi 3.1.0*.

C. Hasil dan Pembahasan

Pencarian Data Aktivitas Biologi

Pada tahap pertama, dilakukan pencarian data aktivitas biologi senyawa kumarin melalui jurnal penelitian yang dilakukan oleh Sujana et al (2019) yang dimana telah ditemukan bahwa ekstrak etanol daun alpukat memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus jantan. Aktivitas antidiabetes tersebut salah satunya mengandung senyawa kumarin, senyawa ini juga dibuktikan pada salah satu jurnal penelitian lainnya oleh Hanbing et al, (2017) bahwa kumarin diklasifikasikan berdasarkan golongan yang terdiri dari senyawa umbelliferone, scopoletin, scoparon, fraxetin, esculin, dan osthole, psoralen, dan rutamarin, dekursinol dan dekursidin, menjadi edgeworin, daphnoretin, dan edgeworoside c.

Penggambaran Struktur

Penggambaran struktur senyawa umbelliferone, scopoletin, scoparone, fraxetin, esculin, osthole, psoralen, rutamarin, decursinol, decursidin, edgeworin, daphnoretin, edgeworoside c, dan ligan alami (akarbosa) menggunakan ChemDraw 16.0

Penentuan Parameter Sifat Fisiokimia

Penentuan parameter sifat fisikomia dilihat berdasarkan aturan hukum *Lipinski rule of five* yang meliputi lipofilisitas tidak lebih dari 5, nilai molar refractivity (MR) dalam rentang 40-130, bobot molekul tidak lebih dari 500 g/mol, ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, dan donor ikatan akseptor tidak lebih dari 10 (*Lipinski, 2001*).

Tabel 1. Parameter FisikoKimia

Nama Senyawa	ClogP	MR	BM (g/mol)	Jumlah Donor Ikatan Hidrogen	Jumlah Akseptor Ikatan Hidrogen
Kumarin	1,75	42,48	146,14	0	2
Umbelliferone	1,44	44,51	162,14	1	3
Scopoletin	1,86	51	192,17	1	4
Scoparon	2,23	55,47	206,19	0	4
Fraxetin	1,52	53,02	208,17	2	5
Esculin	1,33	78,65	340,28	5	9
Osthole	2,93	72,7	244,29	0	3
Psoralen	2,01	52,26	186,17	0	3
Rutamarin	3,69	100,79	356,41	0	5
Decursinol	2,36	67,45	246,26	1	4
Decursidin	3,74	115,98	426,46	0	7
Edgeworin	2,39	87,07	322,27	1	6
Daphnoretin	2,87	93,56	352,29	1	7
Edgeworoside C	2,14	118,97	468,41	4	10
Akarbosa (ligan alami)	2,13	93,56	645,00	14	18

Berdasarkan data Tabel 1. Ke-14 senyawa kumarin dan turunannya, serta akarbosa (ligan Alami) menunjukkan bahwa lipofilisitas (ClogP) memenuhi aturan yaitu kurang dari 5 yang artinya nilai dari senyawa tersebut dapat dikatakan baik dan dapat diperkirakan akan terabsorpsi didalam tubuh. Nilai *Molar Refractivity* (MR) pada senyawa kumarin dan turunannya, serta akarbosa memenuhi aturan hukum *Lipinski's rule of five* dimana memiliki nilai rentang 40-130 yang artinya senyawa tersebut akan memiliki sifat sterik yang baik. Kemudian pada bobot molekul dari senyawa kumarin dan turunannya sudah memenuhi aturan yang dimana bobot molekul kurang dari 500 dalton, sedangkan dibandingkan dengan ligan alami (akarbosa) tidak memenuhi aturan karena memiliki nilai yang lebih besar yaitu 645,00 dimana ligan alami (akarbosa) tersebut akan cukup sulit untuk berdifusi menembus membrane sel. Terakhir yaitu jumlah donor ikatan hidrogen dan jumlah akseptor ikatan hidrogen yang dimana dari ke-14 senyawa tersebut telah memnuhi aturan *Lipinski's rule of five* sedangkan pada ligan alami (akarbosa) memiliki nilai rentang yang lebih besar dibandingkan dengan ke-14 senyawa tersebut yang menandakan bahwa dari ke-14 senyawa tersebut memiliki kestabilan koformasi dengan protein target dibandingkan ligan alami (akarbosa).

Optimasi Geometri

Optimasi geometri dilakukan terhadap ke-14 senyawa, yaitu umbelliferone, scopoletin, scoparone, fraxetin, esculin, osthole, psoralen, rutamarin, decursinol, decursidin, anomalin, edgeworin, daphnoretin, edgeworoside c, serta ligan alami (akarbosa), dilakukannya optimasi geometri ini bertujuan untuk memperoleh konformasi yang paling stabil dan struktur terbaik yang didapat berdasarkan nilai energi total (Darusman and Fakh, 2022)

Tabel 2. Energi Total

Nama Senyawa	Energi Total (kJ/mol)
Kumarin	-494,2581786
Umbelliferone	-569,0844928
Scopoletin	-628,2967027
Scoparon	-722,076911
Fraxetin	-757,7607469
Esculin	-1251,275351
Osthole	-802,4581773
Psoralen	-644,8682507
Rutamarin	-1184,296593
Decursinol	-838,1949536
Decursidin	-1448,819555
Edgeworin	-1136,973714
Daphnoretin	-1250,87408
Edgeworoside C	-1288,749179
Akarbosa (ligan alami)	-2374,09477534

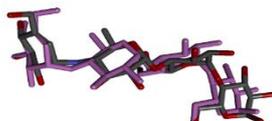
Berdasarkan tabel 2. Energi total dari ke-14 senyawa kumarin dan turunannya dan ligan alami (akarbosa) yang memiliki energi total terendah yaitu Decursidin karena memiliki nilai terkecil yang menunjukkan bahwa semakin rendah nilai energi total suatu senyawa maka memiliki konformasi paling stabil. Dimana nilai konformasi optimasi ini juga akan digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu simulasi docking. (Bi et al., 2014).

Pengunduhan dan Preparasi Struktur Makromolekul

Pengunduhan struktur molekul atau reseptor alfa-glukosidase dilakukan melalui laman Protein Data Bank dengan kode PDB 3W37 yang nantinya akan digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu pada proses validasi metode molecular docking. Setelah dilakukan pengunduhan reseptor, lalu makromolekul di dibuka dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019 untuk menghapus molekul air, yang dimana pada saat pengunduhan struktur molekul dari situs Protein Data Bank masih terdapat banyak molekul air yang nantinya bisa mengganggu pada proses metode molecular docking.

Validasi Molecular Docking

Validasi metode Molecular Docking dilakukan untuk memastikan bahwa metode yang akan digunakan tersebut sudah valid dengan cara melakukan docking ulang antara ligan alami (akarbose) dengan enzim alfa glukosidase yang sudah dipreparasi. Parameter yang dilihat pada metode ini yaitu nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) yang dihasilkan dari penambatan antara ligan dengan reseptornya. RMSD yaitu merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein dengan ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah yang stabil dan memiliki energi potensial terendah (Lestari, 2015). Nilai RMSD ini ditunjukkan dengan jarak yang dihasilkan oleh interaksi ligan alami dengan reseptornya dan metode dinyatakan valid apabila memiliki nilai RMSD <2Å, (Purnomo, 2013). Ukuran grid box yang digunakan adalah 36 x 48 x 36 , sedangkan ukuran grid center x = 0,699, y = 1,87, z = -23,212 dengan spacing 0,375 Å.



Gambar V.3. Visualisasi Ligand Alami (Akarbose) Sebelum (hitam) dan Sesudah Dilakukan

Tabel 3. Tabel RMSD

Rank	Sub-Rank	Run	Biding Energy	Reference RMSD	Grep Patern
1	1	8	-8,70	0,86	Ranking

Berdasarkan gambar 1. Menunjukkan bahwa ligan alami (akarbose) sebelum dan sesudah dilakukan validasi docking memiliki kemiripan yang mendekati ligan alami (akarbose). Kemudian pada tabel 3. RMSD yang diperoleh yaitu sebesar 0,86 Å, yang artinya validasi metode docking dinyatakan valid karena hasil RMSD <2Å sehingga dapat digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu simulasi docking senyawa uji.

Simulasi Molecular Docking

Dilakukan simulasi metode molecular docking antara senyawa uji kuramarin dan turunannya dengan enzim alfa glukosidase. Parameter yang dilihat dari hasil simulasi metode molecular docking adalah nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi, yang dimana nilai tersebut berkaitan dengan afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor yang berinteraksi.

Tabel 4. Energi Bebas Ikatan dan Konstanta Inhibisi

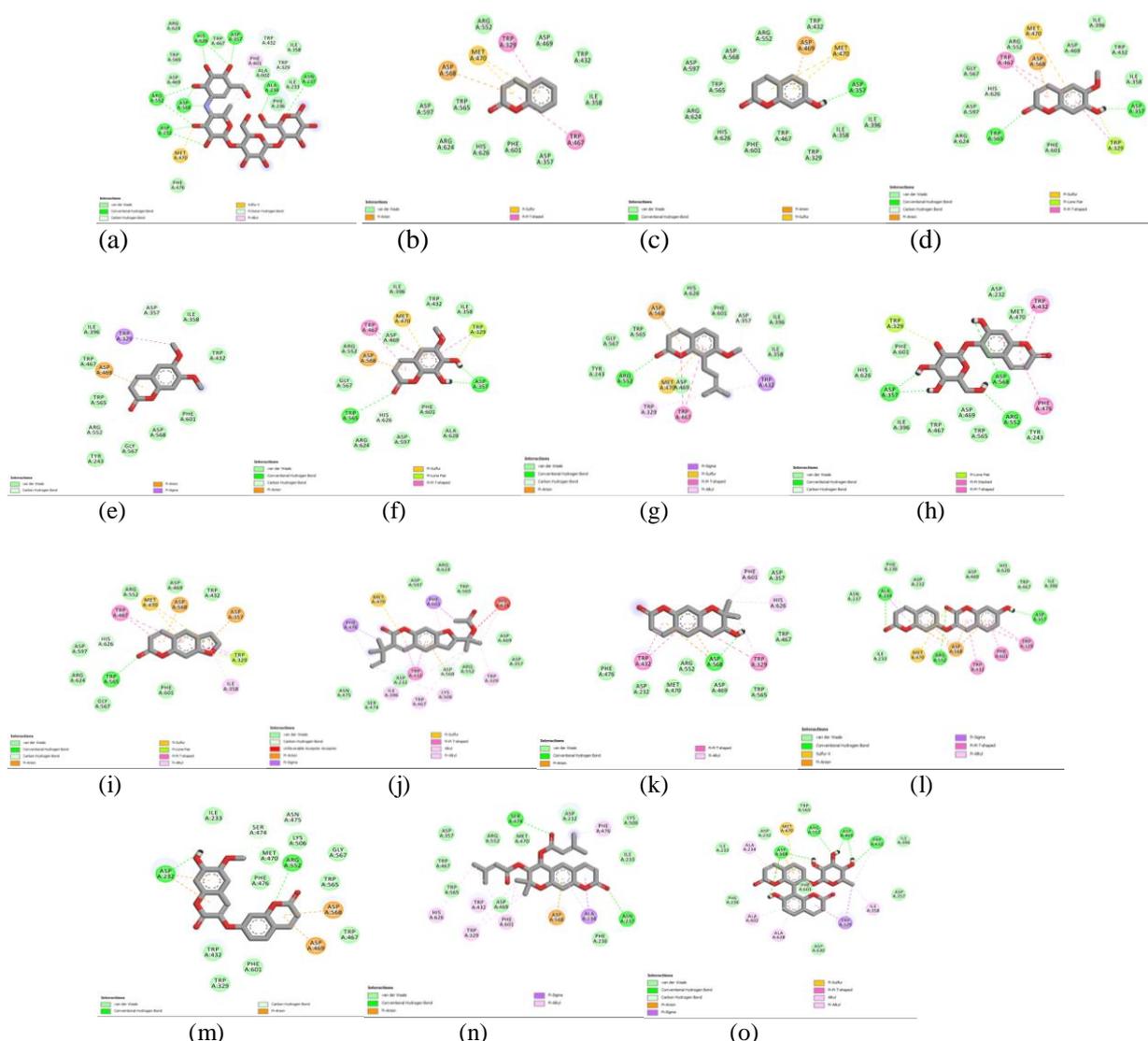
Nama Senyawa	Energi Ikatan (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (µM)
Kumarin	-6,31	23,67
Umbelliferone	-6,55	15,74
Scopoletin	-6,25	26,01
Scoparon	-5,59	80,24
Fraxetin	-6,68	12,63
Esculin	-6,90	8,68
Osthole	-8,79	0,36283
Psoralen	-6,97	7,75
Rutamarin	-7,77	2,00
Decursinol	-7,83	1,82
Decursidin	-7,21	5,16
Edgeworin	-7,04	6,96
Daphnoretin	-7,98	1,42
Edgeworiside C	-8,92	0,29255
Akarbose (ligan alami)	-8,70	6,86

Berdasarkan Tabel 4. Menunjukkan bahwa dari ke-14 senyawa kumarin dan turunannya, serta ligan alami, yang memiliki energi bebas ikatan yang lebih baik adalah edgeworoside c dengan nilai energi bebas ikatan -8,92 kkal/mol, karena semakin rendah energi bebas memiliki konstanta inhibisi yang paling kecil dibandingkan senyawa lainnya, artinya apabila semakin rendah nilai konstanta inhibisi maka semakin efektif

aktivitas penghambatan atau dalam konsentrasi sedikit saja senyawa Edgeworoside C sudah dapat menghambat reseptor. Oleh karena itu, senyawa yang memiliki afinitas yang paling baik adalah senyawa edgeworoside C (Herman, 2019).

Analisis Hasil Molecular Docking

Analisis hasil docking ini meliputi pengamatan interaksi residu asam amino pada ligan alami dan ikatan maka semakin baik afinitas pengikatan senyawa terhadap reseptor dan semakin stabil, yang dimana bahwa senyawa edgeworoside c memiliki potensi berinteraksi dengan enzim alfa glukosidase. Kemudian jika dilihat dari konstanta inhibisi, Edgeworoside C senyawa uji kumarin, umbelliferone, scopoletin, scoparone, fraxetin, psoralen, rutamarin, decursinol, edgeworin, daphnoretin, osthole, esculin, decursidin, edgeworoside c, dengan melakukan visualisasi terhadap ikatan pada ligan alami dengan ke-14 senyawa tersebut dengan reseptor alfa-glukosidase. Parameter hasil yang diamati yaitu meliputi ada atau tidaknya residu asam amino yaitu ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, dan interaksi hidrofobik. Berikut adalah hasil visualisasi dari ligan alami dan senyawa uji.



Gambar 1. (a) Ligan alami (Akarbosa), (b) Kumarin, (c) Umbelliferone, (d) Scopaletin, (e) Scoparon, (f) Fraxetin, (g) Osthole, (h) Esculin, (i) Psoralen, (j) Rutamarin, (k) Decursinol, (l) Edgeworin, (m), Daphnoretin, (n) Decursidin, (o) Edgeworoside C

Dari hasil interaksi tersebut menunjukkan bahwa terdapat interaksi yang sama antara ligan alami dengan ke-14 senyawa yaitu membuktikan ikatan hidrogen dengan residu asam amino TRP329, ASP 357, HIS 626, TRP432, ARG 552, ASP 568, ASN 237, ASP232, ALA 234, dan HIS 626, serta membentuk ikatan hidrofobik

dengan TRP 329 dan PHE 601. Dari hasil interaksi yang didapat dari ke-14 senyawa, diprediksi asam amino yang berada pada senyawa kumarin dan turunannya dapat berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor alfa-glukosidase sebagai makromolekular target.

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Prediksi toksisitas senyawa uji merupakan proses untuk memprediksi sifat toksik dari suatu senyawa yang nantinya akan digunakan sebagai kandidat obat. Prediksi toksisitas ini dilakukan dengan menggunakan software *Toxtree* versi 2.6.0, parameter yang digunakan untuk mengetahui prediksi toksisitas yaitu meliputi *Cramer Rules*, *Benigni*, dan *Kroes TTC*. Berdasarkan Prediksi toksisitas dari parameter *Cramer Rules* senyawa kumarin, umbelliferone, scopoletin, scoparone, fraxetin, esculin, osthole, psoralen, rutamarin, decursinol, decursidin, edgeworin, daphnoretin, edgeworoside c, termasuk toksisitas kelas III, yang dimana konsentrasinya tinggi dari senyawa tersebut tidak dijamin keamanan pada penggunaannya. Kemudian jika dilihat dari parameter *Kroes TTC*, ke-14 senyawa yang diuji tidak mengandung asupan yang melebihi ambang batas paparan pada manusia. Sedangkan untuk parameter *Benigni/Bossa Rulebase*, ke-14 senyawa uji diprediksi tidak menimbulkan karsinogenitas dan mutagenitas, sedangkan pada ligan alami (akarbosa) menunjukkan adanya peringatan senyawa untuk menyebabkan karsinogenitas menunjukkan senyawa tersebut dapat menyebabkan munculnya sel kanker dan negatif untuk mutagenitas.

D. Kesimpulan

Pada hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa kumarin, umbelliferone, scopoletin, scoparone, fraxetin, esculin, osthole, psoralen, rutamarin, decursinol, decursidin, edgeworin, daphnoretin, dan edgeworoside c telah memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* yaitu parameter C log p, reaktivitas molar, bobot molekul, jumlah donor ikatan hidrogen, jumlah akseptor ikatan hidrogen yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut diprediksi dapat diabsorpsi yang baik dan memiliki afinitas dengan reseptor alfa-glukosidase. Sedangkan pada ligan alami akarbosa pada parameter bobot molekul tidak memenuhi *Lipinski's Rule of Five*. Berdasarkan hasil simulasi docking antara reseptor alfa glukosidase dengan keempat belas senyawa uji golongan kumarin menunjukkan bahwa senyawa edgeworoside c memiliki afinitas dan kekuatan ikatan paling baik terhadap reseptor alfa glukosidase dibandingkan senyawa uji lainnya. Edgeworoside c memiliki nilai konstanta dan energi bebas ikatan paling rendah, yaitu nilai energi bebas ikatan tersebut -8.91 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisinya yaitu 0.29255 μM , nilai konstanta inhibisi senyawa ini jauh lebih kecil dibandingkan ligan alami (akarbosa) yang nilai konstanta inhibisinya 6,86 μM . Toksisitas senyawa kumarin beserta turunannya yang diuji pada penelitian ini berada pada kelas III, yang artinya pada konsentrasi yang tinggi tidak menjamin keamanan dalam penggunaannya dan tidak bersifat karsinogenik maupun mutagenik.

Daftar Pustaka

- [1] Bi H.M., J. P. Hu, F. Y. You, M. M. Gao, C. H. Dong, (2014), QSAR Studies of Biological Activity with Phenylpropyl Aldehyde Thiosemicarbazone Compounds, *Asian Journal of Chemistry*, 26, 18, 5947-5950.
- [2] Darusman, F., & Fakhri, T. M. (2020). Studi Interaksi Senyawa Turunan Saponin dari Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) sebagai Antiseptik Alami secara In Silico. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3): 229–235.
- [3] Gholamhoseinian, A., Hosein F., Fariba, S., & Mansour, M. (2008). *The Inhibitor effect of some Iranian plants extract on the alpha glucosidase*. *Iran. J. Of Basic Med Scie.*, 11(1), 1-9.
- [4] Hanbing Li, Yuanfa Yao, Linghuan Li., (2017). *Coumarins as potential antidiabetic agents*. *Royal Pharmaceutical. Journal Of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 69: 101253-1264, doi.org:10.1111/jphp/12774.
- [5] Herman, L. L., Padala S. A., Ahmed I., Bashir K. (2021). *Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- [6] Lestari, Tresna. (2015). *Jurnal Farmasi Indonesia*. STIKes Bakti Tunas Husada.

Taksimalaya, 7(3).

- [7] Lima, C. R., Vasconcelos, C. F. B., Costa Silva, J. H., Maranhão, C. A., Costa, J., Batista, T. M., Wanderley, A. G. (2012). Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 517–525. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.026>.
- [8] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, Feeney P J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advance Drug Delivery Reviews*. Rev.23, 3-25
- [9] Liu, L., Deseo, M.A., Morris, C., Winter, K.M., Leach, D.N., 2011. *Investigation of α -glucosidase inhibitory activity of wheat bran and germ*. *Food Chem.* 126 (2), 553–561.
- [10] Mamadou, K., N’Goran, M. K., Eugene, K., Amani, B. K., Koffi, C., N’Guessan, A. R. Y., Henri, M. D.-K. (2016). *Acute toxicity and hypoglycaemic activity of the leaf extracts of Persea americana Mill. (Lauraceae) in Wistar rats*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10(33), 690–698. <https://doi.org/10.5897/ajpp2016.461>
- [11] Mukesh, B., Rakesh, K. (2001). Molecular Docking: a Review. *International Journal of Research In Ayurveda & Pharmacy*, 2(6): 1746-1751.
- [12] Pangribo, Supriyono. (2020). *Infodatin Diabetes Melitus: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [13] Perkeni. (2015). *Pengolahan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Perkumpulan endikronologi Indonesia.
- [14] Soegondo, S. 2011. *Prinsip penanganan diabetes, insulin dan obat hipoglikemik oral*. Balai penerbit FKUI. Jakarta.
- [15] Sunarti. (2017). *Serat Pangan Dalam Penanganan Sindrom Metabolik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Van de Laar, F.A., Lucassen, P.L., Akkermans, R.P., Van Weel, C. (2005). *α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 28(1): 16.
- [16] Sujana, D., Nurul, Hasbi Taobah R. (2019). *Jurnal Review Aktivitas Antidiabetes dan Kandungan Senyawa Kimia dari Berbagai Bagian Tanaman Alpukat (Persea Americana)*. *Jurnal Medika Cendikia* 6(01):76-81.
- [17] Widyawati, T. (2017). Aspek Farmakologi Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Nees). *Majalah Kedokteran Nusantara*, 40(3):216-222.
- [18] Xu Xue-Tao , Xu-Yang Deng, Jie Chen, Qi-Ming Liang, Kun Zhang, Dong-Li Li, Pan-Pan Wu, Xi Zheng, Ren-Ping Zhou, Zheng-Yun Jiang, Ai-Jun Ma, Wen-Hua Chen, Shao-Hua Wang. (2019). *Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives as α -glucosidase inhibitors*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 189. doi:10.1016/j.ejmech.2019.112013.