

## Studi *Molecular Docking*, Prediksi Bioavailabilitas dan Toksisitas Senyawa Kimia dari *Fibraurea tinctoria* Lour sebagai Antidiabetes

Yasin Aey Fadillah<sup>1,2</sup>, Ratna Djamil<sup>3</sup>, Chaidir<sup>4</sup>, Siswandono<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>PT Suryaaprana Nutrisindo, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia

<sup>4</sup>Badan Riset dan Inovasi Nasional, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia

<sup>5</sup> Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

\*Email korespondensi: [aeyfadillah89@gmail.com](mailto:aeyfadillah89@gmail.com)

Doi: 10.30867/jifs.v6i1.1265

### ABSTRAK

*Fibraurea tinctoria* Lour digunakan sebagai obat tradisional dalam penyembuhan berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit diabetes namun mekanisme kerja dari senyawa ekstrak yang dihasilkan masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa ekstrak dan memprediksi senyawa yang berkhasiat sebagai antidiabetes dengan metode *in-silico* menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docking*. Docking dilakukan terhadap 16 senyawa uji dalam ekstrak etanol *Fibraurea tinctoria* Lour yaitu (3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4,5-Dihydro-4,5-dimethyl-3-(1-pyrrolyl)-furan-2(3H)-one, 1-Ethyl-4,8-dimethoxy- $\beta$ -carboline, 5-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridine, 6-Hydroxydendrobine, 6-Methoxyisodictamnine, Aristolactam A II, Chelidonine, Coclaurine, Corycavine, d-Corynoline, Dehydrocorydaline, Demethylcoclaurine, Didehydrotubero-stemonine, Dihydrogentianine, d-Lirioferine (Lirioferine), Ephedradine B serta senyawa pembanding Vildagliptin (PDB :6B1E). Dari 16 senyawa uji, Ephedradin B diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yang bekerja sebagai penghambat enzim DPP4 dengan nilai rerank score menjadi -96,8955 kcal/mol dengan aktivitas lebih baik dibandingkan obat Vildagliptin dengan nilai rerank score -87,6954 kcal/mol dan 15 senyawa lainnya. Ephedradin B diprediksi memiliki bioavailabilitas rendah karena memiliki bobot molekul senyawa tersebut lebih dari 500. Sedangkan hasil prediksi toksisitas berdasarkan AMES tidak bersifat mutagenik ataupun karsinogenik. Senyawa ini memiliki batas dosis terapeutik rekomendasi maksimum (MRTD) yang rendah pada manusia. Berdasarkan uji toksisitas akut oral pada tikus, bahan tersebut dikategorikan tidak toksik dengan nilai *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) pada uji kronis sebesar 1023,29 mg/kg BB/hari. Selain itu, senyawa ini bersifat hepatotoksik namun tidak memicu reaksi sensitisasi pada kulit.

**Kata kunci:** Antidiabetes; Docking; In-silico; Molegro; *Fibraurea tinctoria* Lour

### ABSTRACT

*Fibraurea tinctoria* Lour is used as a traditional medicine to treat various diseases, one of which is diabetes. However, the mechanism of action of the resulting extract remains unclear. This study aims to determine the extract's compound content and predict compounds with antidiabetic properties using an *in-silico* method using *Molegro Virtual Docking* software. Docking was carried out on 16 test compounds in the ethanol extract of *Fibraurea tinctoria* Lour, namely (3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4,5-Dihydro-4,5-dimethyl-3-(1-pyrrolyl)-furan-2(3H)-one, 1-Ethyl-4,8-dimethoxy- $\beta$ -carboline, 5-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridine, 6-Hydroxydendrobine, 6-Methoxyisodictamnine, Aristolactam A II, Chelidonine, Coclaurine, Corycavine, d-Corynoline, Dehydrocorydaline, Demethylcoclaurine, Didehydrotubero-stemonine, Dihydrogentianine, d-Lirioferine (Lirioferine), Ephedradine B and the reference compound Vildagliptin (PDB :6B1E). Of the 16 test compounds, Ephedradin B is predicted to have antidiabetic activity that works as a DPP4 enzyme inhibitor with a rerank score of -96.8955 kcal/mol, with better activity than the drug Vildagliptin with a rerank score of -87.6954 kcal/mol and 15 other compounds. Ephedradin B is predicted to have low bioavailability because it has a molecular weight of more than 500. Meanwhile, the results of toxicity prediction based on AMES (not mutagenic or carcinogenic), this compound has a low maximum recommended therapeutic dose limit (MRTD) in humans. Based on the acute oral toxicity test in mice, the material is categorized as non-toxic with a *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) value in chronic tests of 1023.29 mg/kg BW/day. In addition, this compound is hepatotoxic but does not trigger sensitization reactions in the skin.

**Keywords:** Antidiabetic; Docking; In-silico; Molegro; *Fibraurea tinctoria* Lour

### PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah kelompok gangguan endokrin kronis yang diidentifikasi melalui

peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia yang berlangsung secara terus-menerus. Pada tubuh yang sehat, glukosa dari makanan akan beredar dalam darah dengan kadar yang dikontrol oleh hormon insulin produksi pankreas. Hormon ini bertugas mengendalikan glukosa darah melalui mekanisme regulasi pembentukan serta penyimpanannya. Hiperglikemia timbul karena defisiensi insulin atau karena resistensi insulin (BPOM, 2021). Mekanisme pelepasan insulin sangat erat kaitannya dengan hormon inkreatin (*Intestine Secretion Insulin*) yang terdiri dari hormon GIP dan GLP-1, hormon ini terdapat pada saluran cerna terutama pada organ usus dan sekresinya dipengaruhi oleh asupan nutrisi terutama glukosa kedalam tubuh. Pengikatan kedua hormon tersebut pada sel-sel  $\beta$  pankreas akan menghasilkan efek pelepasan insulin (Insulinotropik) yang dapat menurunkan kadar gula dalam darah. Namun hal tersebut akan terhambat oleh pengaruh enzim DPP-4 (*Dipeptidyl peptidase-4*) yang merupakan suatu serin protease yang diekspresikan di usus, hepar, ginjal dan endotel vaskuler. Enzim ini bekerja dengan memecah asam amino terminal NH<sub>2</sub> dari kedua hormon inkreatin, sehingga menghilangkan efek insulinotropik (Antoni dkk., 2023)

*Fibraurea tinctoria* Lour memiliki kandungan beberapa senyawa yang diketahui memiliki manfaat dalam pengobatan tradisional antara lain berberin, fibraurin, chasmanthin, fibleucin, (Purwaningsih et al., 2023) dan palmatine (Purwaningsih et al., 2024). Pada penelitian lainnya juga telah diketahui bahwa tanaman ini mengandung 45 senyawa yang merupakan protoberberin alkaloid dan furanoditerpenoid (Hidayat et al., 2016). Tanaman ini digunakan secara turun temurun untuk mengobati disentri, diabetes, sakit mata, memperlancar urinasi dan mengurangi sakit kepala dengan cara merebus akar dan batangnya lalu meminum air hasil rebusan tersebut. Selain itu tumbuhan ini juga digunakan untuk mengobati penyakit hepatitis (Hidayat et al., 2016).

Dalam pengembangan obat bahan alam, identifikasi senyawa merupakan hal dasar yang perlu dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa dan potensi biokativitas dari simplisia maupun ekstrak yang sedang diteliti (Utami et al., 2017). Identifikasi senyawa dapat dilakukan dengan berbagai macam cara baik secara konvensional maupun instrumental. Dalam hal pemilihan metode analisa yang digunakan, metode instrumental lebih disukai karena memiliki keunggulan dalam tingkat akurasi dan spesifisitas sehingga memperkecil faktor kesalahan dalam proses analisa. Pada penelitian kali ini ekstrak etanol akar kuning diidentifikasi dengan menggunakan LC MS/MS QToF dan didapatkan beberapa senyawa yang diprediksi memiliki potensi biokativitas dalam pengobatan penyakit diabetes. Uji potensi bioaktivitas suatu senyawa dapat dilakukan secara *in silico*, *invitro* dan *invivo* (Wahyuni & Marpaung, 2020).

Pemanfaatan metode *in silico* dengan menggunakan *molecular docking*, prediksi bioavailabilitas dan toksisitas banyak digunakan sebagai salah satu upaya dalam mengetahui potensi kelayakan suatu senyawa bahan alam sebagai calon obat baru yang memiliki efek farmakologis dan sifat toksik tanpa harus menguji satu persatu di laboratorium (Zare et al., 2024). Ketiga metode yang digunakan dalam upaya prediksi potensi senyawa bahan alam disimpan dalam bentuk tiga dimensi (3D), format Sdf file dan format SMILES kemudian akan diproses menggunakan aplikasi yang sesuai. Evaluasi afinitas, bioavailabilitas, dan toksisitas senyawa dilakukan berdasarkan kemiripan energi dan sifat toksik. Kajian komputasional ini efektif untuk memprediksi aktivitas senyawa baru dan memfilter kandidat yang kurang optimal. Visualisasi tiga dimensi dari *molecular docking* diterapkan guna menganalisis interaksi reseptor dan ligan. Parameter toksisitas serta bioavailabilitas diprediksi menggunakan aplikasi pkCSM, DruLito, dan MVD terhadap makromolekul PDB 6B1E serta ligan pembanding LF7\_801[A] (Muttaqin, 2019).

## **METODE PENELITIAN**

### **Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa yang diperoleh dari hasil identifikasi ekstrak sampel yang bersumber dari tanaman akar kuning yang berasal dari daerah Pangandaran, Jawa Barat dan telah dideterminasi di Herbarium Bogoriense, Bidang Botani, Pusat Penelitian Biologi, Badan riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Cibinong dengan nomor laporan hasil determinasi B-

1604/II.6.2/IR.01.02/5/2024. Kemudian serbuk simplisia dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol lalu ekstrak yang dihasilkan dilakukan identifikasi pada laboratorium independen dengan menggunakan LC MS/MS QToF dengan nomor sertifikat uji SIG.LHP.IV.2025.140959311 lalu dibuat dalam struktur 3 dimensi dan digunakan sebagai ligan uji yaitu : *(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4,5-Dihydro-4,5-dimethyl-3-(1-pyrrolyl)-furan-2(3H)-one*, *1-Ethyl-4,8-dimethoxy- $\beta$ -carboline*, *5-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridine*, *6-Hydroxydendrobine*, *6-Methoxyisodictamnine*, *Aristolactam A II*, *Chelidonine*, *Coclaurine*, *Corycavine*, *d-Corynoline*, *Dehydrocorydaline*, *Demethylcoclaurine*, *Didehydrotubero-stemonine*, *Dihydrogentianine*, *d-Lirioferine (Lirioferine)*, dan *Ephedradine B* serta ligan pembanding yang diperoleh dengan membuat struktur tiga dimensi dari *Vildagliptin*. Untuk target reseptor diunduh dari protein data bank (PDB) untuk enzim DPP4 dari organisme homo sapiens yaitu (PDB: 6B1E) dan senyawa pembanding *Vildagliptin* dengan kode LF7\_801[A].

### Alat

Beberapa instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop merk Asus Vivobook M3400QA dengan sistem *window* 11, 64-bit. Program *Molegro Virtual Docker 6.0*, Program *ChemDraw 23.1.1* untuk membuat struktur dua-dimensi, Program *Chem3D 23.1.1* untuk membuat struktur tiga dimensi, Program *DruLito* untuk memprediksi bioavailabilitas dan struktur LF7\_801 serta protein 6B1E diunduh pada <https://www.rcsb.org/>.

### Preparasi Struktur Molekul

Penelitian dimulai dengan mengunduh struktur ligan dan reseptor pada *website* RCSB PDB. Sesuai dengan rencana penelitian yang akan dilakukan. Pada penelitian kali ini digunakan struktur ligan reseptor dengan kode 6B1E yang merupakan struktur kompleks antara enzim DPP4 dengan *Vildagliptin*.

### Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa (Ligan Uji)

Visualisasi struktur senyawa *(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4,5-Dihydro-4,5-dimethyl-3-(1-pyrrolyl)-furan-2(3H)-one*, *1-Ethyl-4,8-dimethoxy- $\beta$ -carboline*, *5-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridine*, *6-Hydroxydendrobine*, *6-Methoxyisodictamnine*, *Aristolactam A II*, *Chelidonine*, *Coclaurine*, *Corycavine*, *d-Corynoline*, *Dehydrocorydaline*, *Demethylcoclaurine*, *Didehydrotubero-stemonine*, *Dihydrogentianine*, *d-Lirioferine (Lirioferine)*, dan *Ephedradine B* dilakukan dalam bentuk 2 dimensi menggunakan *ChemDraw 23.1.1*, yang dilanjutkan dengan pemodelan 3 dimensi menggunakan *Chem3D 23.1.1*. Untuk meminimalkan energi bebasnya, struktur isomer geometri dioptimalkan dengan fitur MMFF94 pada program *Chem3D 23.1.1*. Hasil optimasi struktur tersebut disimpan dalam format *Mol2 File (.mol2)*.

### Proses Docking

Proses *Docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker (MVD)* dengan struktur ligan uji dan pembanding dalam bentuk tiga dimensi. Tahapan *docking* diawali dengan mengunduh struktur reseptor antidiabetes target (PDB ID: 6B1E) dari situs RCSB PDB. Selanjutnya, makromolekul tersebut diimpor ke dalam program MVD, lalu molekul air dan kofaktor dihilangkan (*uncheck*). Penentuan situs ikatan ligan-reseptor dilakukan melalui fitur *preparation* dan *detect cavities* untuk memilih rongga interaksi terbaik yang mengikat ligan internal atau eksternal. Ligan uji kemudian diimpor untuk ditambatkan pada *cavity* terpilih guna melihat interaksi ikatan dengan energi terendah. Untuk meminimalkan pergerakan dinamis ligan saat memasuki rongga yang dapat memengaruhi hasil, dilakukan deteksi gugus farmakofor dan penentuan tiga titik atom komparasi, dilanjutkan dengan proses penyelarasan (*alignment*) antara ligan pembanding dan ligan uji sebelum dilakukan *redocking*. Afinitas ikatan dievaluasi berdasarkan nilai *Rerank Score (RS)*. Nilai RS yang semakin negatif (rendah) mengindikasikan ikatan ligan-reseptor yang lebih stabil dengan aktivitas biologis yang lebih tinggi. Ligan uji diprediksi memiliki efikasi yang setara atau lebih unggul dibanding ligan pembanding

apabila nilai RS-nya sama atau lebih negatif (He dkk., 2021).

### Prediksi Bioavailabilitas

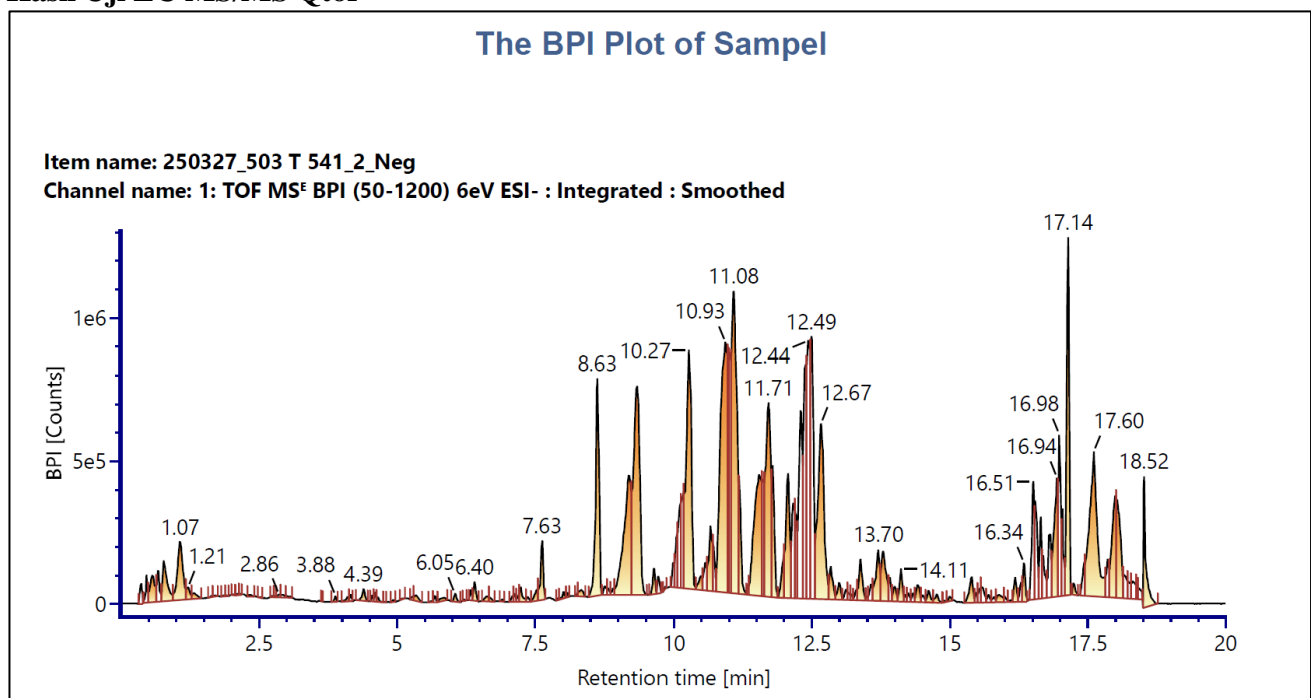
Prediksi bioavailabilitas dilakukan terhadap senyawa dari ekstrak etanol akar kuning yang memiliki nilai *Rerank Score* (RS) paling tinggi dari hasil proses *docking*. Proses prediksi bioavailabilitas dilakukan dengan menggunakan aplikasi DruLito dengan cara struktur senyawa uji disimpan dalam format Sdf file (.sdf) atau Mol file (.mol). kemudian diprediksi dengan menggunakan Lipinski's Rule pada aplikasi tersebut (Ivanović et al., 2017).

### Prediksi Toksisitas

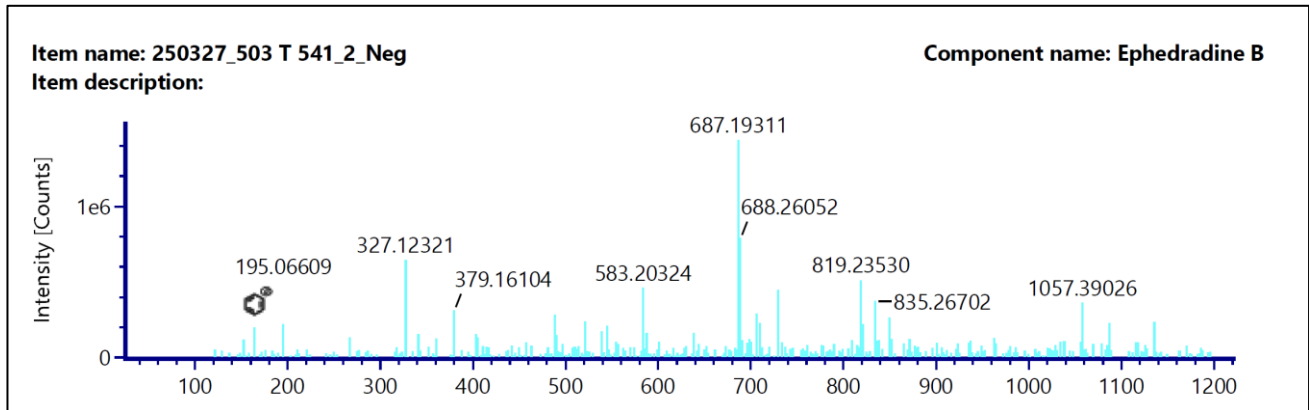
Prediksi toksisitas dan farmakokinetika senyawa aktif dari ekstrak etanol akar kuning dilakukan secara *in silico* menggunakan platform online pkCSM melalui tautan <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>. Parameter toksisitas yang diuji meliputi AMES test, Max. Tolerated Dose (Human), Oral Rat Acute Toxicity (LD50), Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL), hepatotoksitas, serta *skin sensitisation*. Sebelum simulasi, struktur molekul senyawa dalam format SDF dikonversi terlebih dahulu menjadi format SMILES menggunakan bantuan *SMILES translator* (Akhmal Musliikh et al., 2023).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Uji LC MS/MS Qtof



Gambar 1. Hasil kromatogram sampel ekstrak etanol Akar kuning dengan LC MS/MS Qtof



**Gambar 2.** Hasil fragmentasi senyawa *Ephedradin B* pada sampel ekstrak etanol Akar Kuning

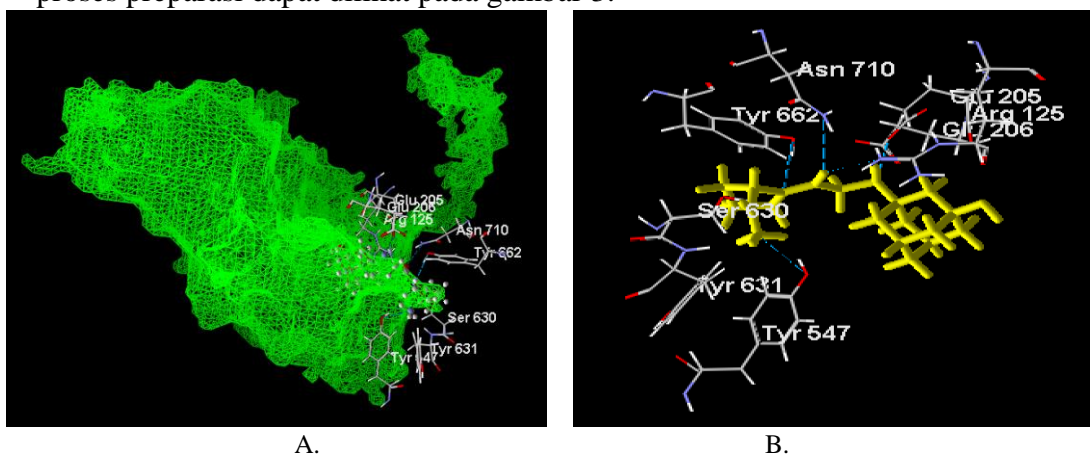
**Tabel 1.** Hasil konfirmasi senyawa yang teridentifikasi dengan metode LC MS/MS Qtof

Component name	Formula	Identificat ion status	Observed RT (min)	Mass error (ppm)	Total Fragment s Found	Isotope Match Mz RMS PPM	Isotope Match Intensit y RMS Percent	Response	Adducts
Ephedradine B	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Identified	11.31	-3.7	43	1.90	4.00	17186	-H

Berdasarkan hasil identifikasi dengan metode LC MS/MS Qtof terdapat beberapa senyawa yang ditemukan dalam ekstrak etanol akar kuning dan salah satu senyawa yang paling berpotensi dalam pengobatan penyakit diabetes adalah *Ephedradin B*. Pada gambar tersebut tersebut dapat dilihat bahwa senyawa yang muncul pada menit ke 11,31 pada pembacaan kromatogram sampel terkonfirmasi sebagai senyawa *Ephedradin B* dari hasil fragmentasi dengan dengan detektor MS/MS Qtof.

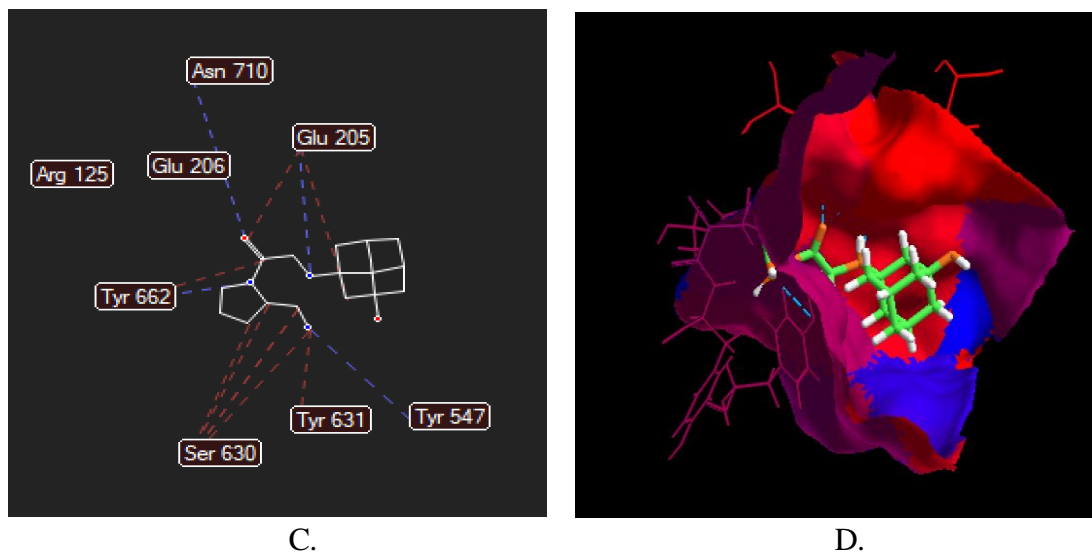
### Preparasi Struktur Ligan

Pada tahapan preparasi ligan-reseptor dilakukan pembuktian interaksi antara ligan dengan reseptor dengan melihat ikatan antara senyawa ligan dengan asam amino yang berfungsi sebagai reseptor pada proses *Docking*. Posisi ikatan antara ligan pembanding dengan reseptor sebaiknya juga ditetapkan sebagai perbandingan saat melakukan pembuktian interaksi antara ligan dengan reseptor dengan menggunakan ligan uji dari senyawa hasil ekstrak yang didapat. Gambaran proses pembuktian proses preparasi dapat dilihat pada gambar 3.



A.

B.



**Gambar 3.** Hasil Preparasi Struktur Molekul Ligan Pemanding (*Vildagliptine*) Dengan Reseptor

- Ligan *LF7\_801* [A] dengan reseptor 6B1E dalam *Cavities*.
- Interaksi Ligan *LF7\_801* [A] dengan reseptor 6B1E *tanpa Cavities*.
- Interaksi Ligan *LF7\_801* [A] dengan reseptor 6B1E dalam dua dimensi
- Interaksi Ligan *LF7\_801* [A] dengan reseptor 6B1E dalam tampilan interaksi hidrofobitas.

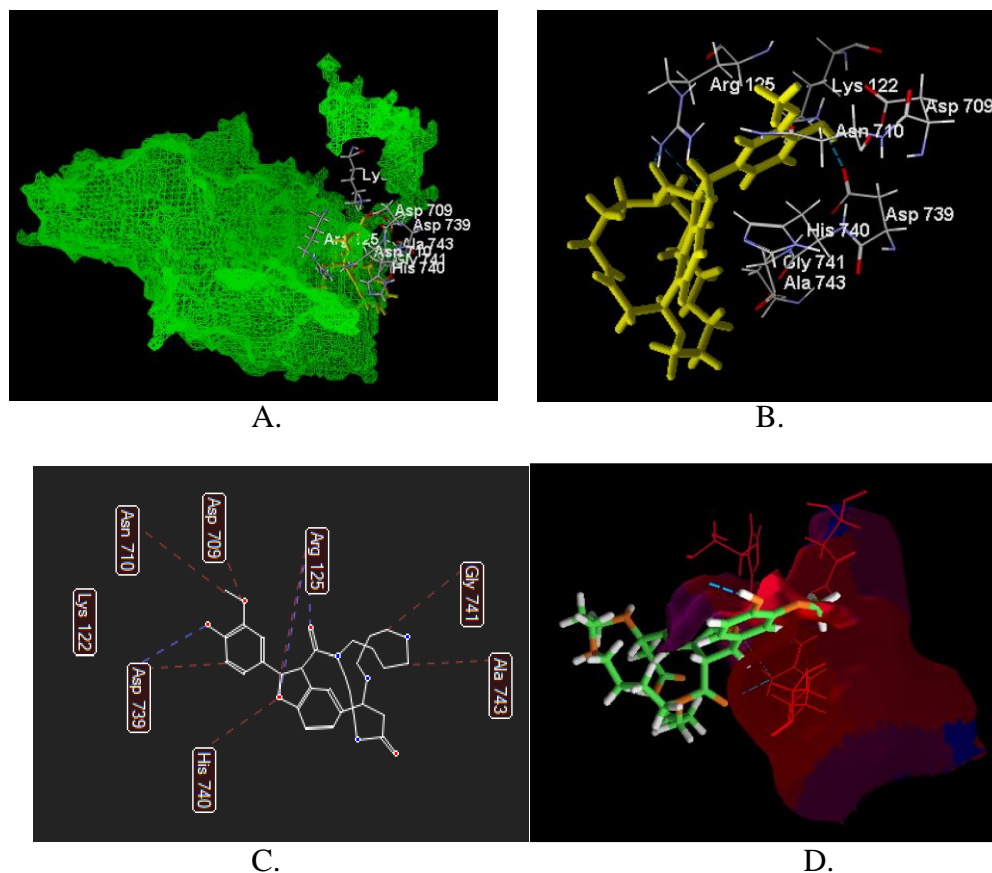
**Tabel 2.** Hasil Analisis *Docking* Nilai *Rerank Score* Ligan dengan Reseptor

Senyawa Kimia	<i>Rerank Score</i>
<i>(3<math>\alpha</math>, 4<math>\beta</math>, 5<math>\alpha</math>)-4, 5-Dihydro-4, 5-dimethyl-3-(1-pyrrolyl)-furan-2(3H)-one*</i>	-68,4488
<i>1-Ethyl-4, 8-dimethoxy-<math>\beta</math>-carboline*</i>	-72,2819
<i>5-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridine*</i>	-65,6078
<i>6-Hydroxydendrobine*</i>	-59,6917
<i>6-Methoxyisodictamnine*</i>	-51,6035
<i>Aristolactam A II*</i>	-78,8755
<i>Chelidonine*</i>	-56,4243
<i>Coclaurine*</i>	-84,7621
<i>Corycavine*</i>	-70,6171
<i>d-Corynoline*</i>	-83,0236
<i>Dehydrocorydaline*</i>	-70,9459
<i>Demethylcoclaurine*</i>	-84,9067
<i>Didehydrotubero-stemonine*</i>	-70,9088
<i>Dihydrogentianine*</i>	-65,1165
<i>d-Lirioferine (Lirioferine)*</i>	-75,4969
<i>Ephedradine B*</i>	-96,8955
<i>Vildagliptin**</i>	-87,6954

Keterangan : \* Ligan Uji \*\* Ligan pemanding

Hasil Analisis *Docking* Nilai *Rerank Score* Ligan dengan Reseptor *DPP4* (*LF7\_801*) yang terdapat pada tabel 2, menunjukkan bahwa salah satu senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol akar kuning memberikan *Rerank score* dengan prediksi afinitas terkuat (nilai negatif makin besar) adalah *Ephedradin B* dengan nilai -96,8955. Nilai tersebut lebih kecil dibandingkan dengan nilai ligan pemanding *Vildagliptin* dengan *Rerank score* -87,6545. Interpretasi nilai *Rerank score* menunjukkan bahwa kebutuhan energi ikatan antara ligan dengan reseptor semakin kecil sehingga menyebabkan ikatan antara reseptor dengan ligan akan semakin stabil. (He et al., 2021) Hal tersebut berkaitan dengan

jumlah dan jenis ikatan antara ligan dengan reseptor saat saling berinteraksi. Dalam hal ini ikatan antara Ligan uji (*Ephedradin B*) dapat dilihat pada gambar 4 sebagai berikut.



**Gambar 4.** Hasil Preparasi Struktur Molekul Ligan Uji (*Ephedradin B*) dengan Reseptor:

- Ligan *Ephedradin B* dengan reseptor 6B1E dalam *Cavities*.
- Interaksi Ligan *Ephedradin B* dengan reseptor 6B1E *tanpa Cavities*.
- Interaksi Ligan *Ephedradin B* dengan reseptor 6B1E dalam dua dimensi
- Interaksi Ligan *Ephedradin B* dengan reseptor 6B1E dalam tampilan interaksi hidrofobisitas.

Pada analisis *docking* terdapat tiga interaksi antara ligan dan reseptor meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatis. Dalam hal ini ikatan hidrogen dan hidrofobik yang terjadi antara ligan Vildagliptin sebagai ligan pembanding terjadi dengan asam amino Asn 710, Glu 206, Glu 205, Tyr 662, Arg 125, Ser 630, Tyr 631 dan Tyr 547 sedangkan ikatan hidrogen dan hidrofobik antara senyawa *Ephedradin B* dengan reseptor terjadi dengan asam amino Asn 710, Ala 743, Gly 741, Arg 125, His 740, Asp 709, Asp 739 dan Lys 122. Terdapat dua asam amino yang sama yang berikatan pada ligan pembanding dan ligan uji yaitu Asn 710 dan Arg 125. Persamaan asam amino ini dapat menjadi pendekatan akan adanya kesamaan aksi antara ligan dengan reseptor. (Istrate & Crisan, 2022).

Prediksi bioavailabilitas suatu senyawa yang akan dijadikan sebagai sediaan obat oral dapat mengacu kepada hukum Lipinski sebagai gambaran beberapa sifat senyawa ketika masuk ke dalam tubuh. Hukum ini menjelaskan pengaruh struktur dan bobot molekul, sifat polaritas, lipofilisitas, koefisien partisi, ikatan hidrogen dan lainnya terhadap ketersediaan obat di dalam darah. Dalam kaitan dengan senyawa marker yang memiliki *Rerank score* terbaik *Ephedradin B* hasil prediksi bioavailabilitas dengan menggunakan aplikasi DruLito diperoleh hasil sebagai berikut :

**Tabel 3.** Hasil Analisis Prediksi Bioavailabilitas Sediaan Oral

Parameter	Hasil
Bobot molekul	522,28
LogP	0,198
HBA (Hydrogen Bond Acceptor)	9
HBD (Hydrogen Bond Donor)	4

Berdasarkan hasil tersebut *Ephedradin B* memiliki kelemahan pada parameter bobot molekul yang melebihi 500. Sedangkan untuk parameter lain masih memenuhi persyaratan hukum Lipinski (Ivanović et al., 2017).

Prediksi Toksisitas Senyawa *Ephedradin B* dengan menggunakan [biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml](https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml) menunjukkan hasil sesuai dengan tabel 4 sebagai berikut :

**Tabel 4.** Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia *Ephedradin B*

Parameter	Hasil
AMES toxicity	Tidak
Max. Tolerated dose (human)	-0,046 (Log mg/kg/hari)
Oral Rat Acute Toxicity (LD <sub>50</sub> )	2,777 (mol/kg)
Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	3,01 (Log mg/kg BB/hari)
Hepatotoxicity	Ya

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas tersebut hasil yang diperoleh adalah AMES toksisitas *No* dengan interpretasi hasil senyawa tersebut tidak bersifat mutagenik ataupun karsinogenik. Untuk hasil MRTD nilai yang diperoleh dibawah 0,477 dengan interpretasi hasil rendah. Untuk nilai LD<sub>50</sub> 2,777 mol/kg atau setara dengan 1451,388 gram/Kg dengan interpretasi hasil praktis tidak toksik. Nilai LOAEL yang diperoleh 3,01 log mg/kg BB/hari dengan interpretasi hasil dosis minimal yang dapat menyebabkan efek samping adalah 1023,29 mg/kg dan hasil prediksi tersebut juga menunjukkan bahwa senyawa *Ephedradin B* bersifat hepatotoksik (Akhmal Muslikh et al., 2023).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji *in silico* pada senyawa ekstrak etanol akar kuning (*Fibraurea tinctoria Lour*) nilai *rerank score* terbaik diperoleh pada senyawa *Ephedradin B*. Senyawa tersebut diprediksi memiliki kemampuan menghambat enzim DPP4 lebih baik dibandingkan dengan Vildagliptin. Namun senyawa tersebut diprediksi memiliki sifat hepatotoksik dan memiliki kelemahan bila dibuat dalam sediaan oral karena memiliki bobot molekul lebih dari 500 sehingga bioavailabilitas senyawa tersebut kurang maksimal.

## PERNYATAAN BEBAS KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti dalam riset ini tidak terdapat konflik kepentingan sehingga hasil dari penelitian tidak terdapat bias.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pemberi lisensi *Molegro Virtual Docking* (MVD) yaitu Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S.

## DAFTAR PUSTAKA

Akhmal Muslikh, F., Kurniawati, E., Ma, B., Zeptyan Zenmas, S., Salmasfattah, N., Akhwan Dhafin, A., Prasetyawan, F., & Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, I. (2023). ADMET Prediction of the

- Dominant Compound from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) using pkCSM: A Computational Approach. *International Journal of Contemporary Sciences (IJCS)*, 1(1), 33–38. <https://doi.org/10.55927/ijcs.v1i1.7271>
- Antoni, M., Fisiologi, D., Kedokteran, F., Kristen, U., & Wacana, K. (n.d.). *Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 Berbasis Hormon Inkretin Incretine Hormone-Based Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*. 29(2), 218–225.
- BPOM. (2021). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan RI*, 1, 15–24.
- He, B., Hou, F., Ren, C., Bing, P., & Xiao, X. (2021). A Review of Current In Silico Methods for Repositioning Drugs and Chemical Compounds. *Frontiers in Oncology*, 11(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.711225>
- Hidayat, R. S., Cahyaningsih, R., Safarinanugraha, D., Fijridiyanto, I. A., & Karyantara, I. D. (2016). Jalur Wisata Tumbuhan Obat di Kebun Raya Bogor. In *Jalur Wisata Tumbuhan Obat di Kebun Raya Bogor*. <https://doi.org/10.14203/press.301>
- Istrate, D., & Crisan, L. (2022). Natural Compounds as DPP-4 Inhibitors: 3D-Similarity Search, ADME Toxicity, and Molecular Docking Approaches. *Symmetry*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/sym14091842>
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2017). *Lipinski 's rule of five , famous extensions and famous exceptions Lipinski rule of five*. 3(1), 171–177.
- Muttaqin. (2019). *Muttaqin et.al.;Studi Molecular Docking .....Pharmacoscript Volume 2 No. 2, Agustus 2019*. 2(2), 1–12.
- Purwaningsih, I., Maksum, I. P., Sumiarsa, D., & Sriwidodo, S. (2023). A Review of *Fibraurea tinctoria* and Its Component, Berberine, as an Antidiabetic and Antioxidant. *Molecules*, 28(3), 1–38. <https://doi.org/10.3390/molecules28031294>
- Purwaningsih, I., Maksum, I. P., Sumiarsa, D., & Sriwidodo, S. (2024). Isolation and Quantification of Palmatine from *Fibraurea tinctoria* Lour: In Vitro Antioxidant Activity and In Silico Antidiabetic Activity Evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*, 18(July), 3443–3459. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S454091>
- Utami, R., Fernando, A., Sari, I. P., & Furi, M. (2017). Penetapan Kadar Berberin dari Ekstrak Etanol Akar dan Batang Sekunyit (*Fibraurea Tinctoria* Lour) dengan Metode KCKT. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), 115. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.3.2.84>
- Wahyuni, S., & Marpaung, M. P. (2020). PENENTUAN KADAR ALKALOID TOTAL EKSTRAK AKAR KUNING (*Fibraurea chloroleuca* Miers) BERDASARKAN PERBEDAAN KONSENTRASI ETANOL DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS. *Dalton : Jurnal Pendidikan Kimia Dan Ilmu Kimia*, 3(2), 52–61. <https://doi.org/10.31602/dl.v3i2.3911>
- Zare, F., Ataollahi, E., Mardaneh, P., Sakhteman, A., Keshavarz, V., Solhjoo, A., & Emami, L. (2024). A combination of virtual screening, molecular dynamics simulation, MM/PBSA, ADMET, and DFT calculations to identify a potential DPP4 inhibitor. *Scientific Reports*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58485-x>