

PREDIKSI TOKSISITAS DAN FARMAKOKINETIKA UNTUK MENDAPATKAN KANDIDAT OBAT ANTIDIABETES

Okta Nursanti ^{1)*}

¹⁾ Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Sentul, Bogor 16810, Indonesia

Info Artikel

Submitted: 24-04-2023

Revised: 04-05-2023

Accepted: 18-05-2023

*Corresponding author

Okta Nursanti

Email:

okta.nursanti@yahoo.com

ABSTRAK

Jahe dan sereh merupakan tanaman yang berkhasiat salah satunya yaitu sebagai anti diabetes tipe 2, senyawa jahe dan sereh yang berkhasiat sebagai antidiabetes antara lain cineol, farnesol, geraniol, linalool, limonen, pinen, terpineol dan zingeron. Tujuan dari penelitian ini adalah memprediksi aktivitas dan farmakokinetik dan toksisitas senyawa yang terdapat di dalam tanaman Jahe dan Sereh. Untuk pencarian ligan uji menggunakan ChEBI, untuk mengetahui prediksi toksisitas senyawa menggunakan Protox Web server, untuk prediksi farmakokinetik menggunakan pkCSM. Dari hasil penelitian uji toksisitas, farmakokinetik ke delapan senyawa yang ada pada jahe dan sereh mempunyai aktivitas antidiabetes yang aman.

Kata kunci : Jahe, Sereh, Protox web server, pkCSM, Antidiabetes

ABSTRACT

Ginger and lemongrass are plants that are efficacious, one of which is as anti-diabetic type 2, ginger and lemongrass compounds which are efficacious as anti-diabetics include cineol, farnesol, geraniol, linalool, limonene, pinen, terpineol and zingeron. The purpose of this study was to predict the activity and pharmacokinetics and toxicity of the compounds present in Ginger and Lemongrass plants. ChEBI was used to search for ligands, to predict compound toxicity using the Protox Web server, and to predict pharmacokinetics using pkCSM. From the results of toxicity test studies, the pharmacokinetics of the eight compounds present in ginger and lemongrass have safe anti-diabetic activity.

Keywords : *Ginger, Lemongrass, Protox web server, pkCSM, Antidiabetic*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula di dalam darah atau hiperglikemia karena ketidakmampuan tubuh memproduksi hormon insulin atau resistensi insulin. Diabetes dapat menyebabkan komplikasi berupa penyakit mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (DiPiro et al. 2013). Berdasarkan International Diabetes Federation, terdapat tiga jenis diabetes yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan diabetes gestasional (GDM). Diabetes tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun, yaitu penyerangan yang dilakukan oleh sistem imun terhadap sel beta pada kelenjar pankreas yang berfungsi dalam produksi insulin sehingga tubuh kekurangan insulin. Pada diabetes tipe 2, kondisi hiperglikemia disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin atau sering disebut resistensi insulin. Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum terjadi, yaitu hampir 90% dari seluruh penderita diabetes mengalami diabetes tipe 2. Sedangkan diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi pada ibu hamil.

Menurut International Diabetes Federation (IDF), diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar di dunia pada abad ke-21 karena termasuk ke dalam sepuluh besar penyebab kematian di dunia. Prevalensi diabetes di dunia meningkat pesat dalam dua dekade terakhir. Pada tahun 2017, terdapat sebanyak 425 juta penderita diabetes di dunia yang berusia 20 – 79 tahun dan diprediksi akan meningkat jumlahnya menjadi 629 juta pada tahun 2045. Indonesia sendiri memiliki jumlah penderita diabetes terbanyak keempat di dunia. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, jumlah penderita diabetes melitus usia 15 tahun ke atas di Indonesia sekitar 12 juta jiwa, toleransi gula terganggu sekitar 52 juta jiwa, dan gula darah puasa terganggu sekitar 64 juta jiwa.

Berbagai tanaman herbal telah umum digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus di Indonesia, diantaranya tanaman yang berpotensi memiliki aktivitas antidiabetes adalah jahe dan sereh. Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) dikenal sebagai bahan masakan dan rempah-rempah serta pengobatan tradisional di beberapa negara, jahe juga dapat tumbuh di Asia, China, India, dan Afrika (Majeed dan Prakash, 2007).

Beberapa riset mengatakan bahwa menurut Djama'an et al; (2012) pemberian jahe dalam bentuk perasan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Sereh (*Cymbopogon citratus*). Tanaman sereh memiliki kandungan kimia berupa z-sitrat, borneol, estragole, methyleugenol, geranyl asetat (3,7-dimetil-2,6-oktadiena-1-ol asetat), geraniol (beberapa spesies lebih tinggi dalam senyawa ini dari pada sitral), beta-myrcene (MYR, 7-methyl-3-methylene-1,6 octadiene), limonene, piperitone, sitronelal, sitrat-2, alphaterpineole, pinene, farnesol, proximadiol, dan (+)-cymbodiacetal yang salah satunya dapat mengobati penyakit diabetes (Hegnauer, 1955).

Jenis Penelitian

Dalam penelitian ini dilakukan metode *in silico* untuk mencari senyawa yang aktif dari tanaman jahe dan sereh untuk pengobatan antidiabetes. *In silico* adalah suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan metode simulasi komputer. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan atau untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Kegunaan uji *in silico* adalah memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013). Kelebihan dari metode *in silico* diantaranya adalah mengurangi error, mengurangi penggunaan hewan uji dan mengurangi pelarut.

Sampel

Bahan uji yang digunakan adalah struktur dua dimensi dari tanaman jahe dan sereh yaitu senyawa zingeron, pinen, linalool, limonene, geraniol, terpineol, cineol dan farnesol.

Alat dan Bahan

1. Perangkat keras

Perangkat keras yang akan digunakan pada penelitian ini adalah : Laptop Acer dengan spesifikasi Aspire ES1-420, processor AMD E1-2500 APU with Radeon™ HD Graphics 1.40 GHz RAM 2GB, 64-bit operating system, window 10.

2. Perangkat lunak

Perangkat lunak yang digunakan pada penelitian ini adalah :

- a. Protox II untuk memprediksi keracunan senyawa dan LD50. Dapat diakses secara gratis dari situs (http://tox.charite.de/protox_II/)

- b. *Lipinski rule of five* untuk mengevaluasi kesamaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang akan membuatnya menjadi obat yang aktif secara oral pada manusia. Dapat diakses secara gratis dari situs (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>)
- c. *ChEBI* untuk menggambar senyawa dan mencari ligan. Dapat diakses secara gratis dari situs (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>)
- d. *pkCSM* untuk memprediksi sifat farmakokinetik molekul kecil menggunakan tanda tangan berbasis grafik. Dapat diakses secara gratis dari situs (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>)
- e. *SwissPdbViewer* untuk memperbaiki struktur protein yang mungkin rusak pada saat pengkristalan. Dapat diunduh secara gratis dari (<http://www.expasy.org>)
- f. *Swiss Target Prediction* untuk memprediksi target molekul kecil menggunakan kombinasi langkah-langkah kesamaan 2D dan 3D. Dapat diakses secara gratis dari situs (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)

Prosedur Kerja

1. Pencarian ligan uji
Senyawa tanaman jahe dan sereh, diunduh dari ChEBI (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>), Ligan diunduh dengan format molfile dan disimpan sesuai dengan namanya masing-masing.
2. Prediksi toksisitas senyawa
Tanaman jahe dan sereh diprediksi toksisitasnya dengan menggunakan Protox Web Server (http://tox.charite.de/protox_II/) dan hasil yang di amati yaitu prediksi LD50 (letal dosis 50%) kelas toksisitas, kesamaan rata-rata, prediksi akurasi dan laporan model toksisitas hepatotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, mutagenicity, cytotoxicity, Aryl hydrocarbon Receptor (AhR), Androgen Receptor (AR), Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD), aromatase, Estrogen Receptor Alpha (ER), Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD), Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma), Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE), Heat shock factor response element (HSE), Mitochondrial Membrane Potential (MMP), Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53 dan ATPase family AAA domain-containing protein 5 (ATAD5)
3. Uji sifat molekular ligan
Ligan diuji terlebih dahulu sifat molekulernya dengan mengacu kepada kaidah Lipinski Rule of Five. Senyawa tanaman jahe dan sereh, diunduh dari ChEBI (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>) . Ligan diunduh dengan format .mol dan disimpan sesuai dengan namanya masing-masing (cineol.mol).
Cineol.mol diunggah ke (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) dan di sertakan nilai pH dari senyawa tersebut. Hasil dibandingkan dengan kaidah Lipinski Rule of Five yaitu membandingkan massa molekul, lipofilisitas, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen dan daya tahan molar.
4. Prediksi Farmakokinetik
Prediksi sifat farmakokinetik pada tanaman jahe dan sereh dengan bantuan pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) dan dibandingkan hasilnya dengan ligan pembanding, dengan membandingkan absorption, distribution, metabolism, excretion.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Protox Web Server

ProTox-II, laboratorium virtual untuk prediksi toksisitas molekul kecil. Prediksi toksisitas senyawa merupakan bagian penting dari proses pengembangan desain obat. (Protox 2019).

Tabel 1 Hasil Prediksi kelas toksisitas dan LD₅₀

No	Senyawa	LD ₅₀ mg/kg	Prediksi kelas toksisitas	Memenuhi Syarat/Tidak
1	Linalool	2200	5	Memenuhi
2	Limonen	4400	5	Memenuhi
3	Pinen	3700	5	Memenuhi
4	Zingeron	2580	5	Memenuhi
5	Cineol	2480	5	Memenuhi
6	Farnesol	5000	5	Memenuhi
7	Geraniol	2100	5	Memenuhi
8	Terpineol	2830	5	Memenuhi
9	Rosiglitazone	1000	4	Memenuhi

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas menggunakan Protox Web Server, didapat kan hasil seperti pada tabel diatas, dengan nilai prediksi kelas toksisitas bernilai 5 pada semua ligan uji dan bernilai 4 pada ligan pembanding yaitu Rosiglitazone.

Berdasarkan hasil prediksi LD₅₀ menggunakan Protox Web Server, didapatkan hasil seperti pada table diatas, dimana hasil yang paling tinggi di tunjukan oleh Farnesol dengan hasil LD₅₀ 5000 mg/kg dan yang paling rendah di tunjukan oleh geraniol dengan hasil LD₅₀ 2100 mg/kg . Dari hasil tersebut dapat disimpulkan yang dikategorikan paling mungkin tidak beracun bila tertelan adalah farnesol.

Tabel 2 Hasil Average Similarity dan Prediction Acuracy

No	Senyawa	Average Similarity	Prediction Acuracy
1	Linalool	100%	100%
2	Limonen	100%	100%
3	Pinen	100%	100%
4	Zingeron	100%	100%
5	Cineol	100%	100%
6	Farnesol	100%	100%
7	Geraniol	100%	100%
8	Terpineol	100%	100%
9	Rosiglitazone	49.59%	54.26%

Berdasarkan hasil *Average Similarity* dan *Prediction Acuracy* menggunakan *Protox Web Server*, didapatkan hasil seperti tabel di atas ,semua ligan menunjukkan hasil *average similarity* dan *predition accuracy* dengan nilai 100% dan ligan pembanding memiliki hasil lebih rendah dengan nilai *Average Similarity* 49.59% dan *Prediction Acuracy* 54.26%. Dengan demikian linalool, limonen, pinen, zingeron, cineol, farnesol, geraniol, terpineol, dan Rosiglitazone tidak memiliki struktur yang sama.

Tabel 3 Hasil Toksisitas Target Organ

No	Senyawa	Hepatotoxicity	Carcinogenicity	Immunotoxicity	Mutagenicity	Cytotoxicity
1	Linalool	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
2	Limonen	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
3	Pinen	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
4	Zingeron	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5	Cineol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
6	Farnesol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
7	Geraniol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
8	Terpineol	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
9	Rosiglitazone	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak

Berdasarkan hasil prediksi Toksisitas Target Organ menggunakan Protox Web Server. Didapatkan hasil seperti tabel di atas, semua ligan seperti linalool, limonene, pinen, zingeron, cineol, farnesol, geraniol, terpineol tidak memiliki efek toksisitas dan ligan pembanding rosiglitazone ternyata memiliki efek terhadap imunitas.

2. *PkCSM*

PkCSM adalah pendekatan baru terhadap prediksi sifat farmakokinetik, yang bergantung pada tanda tangan berbasis grafik. Ini menyandikan pola jarak antara atom dan digunakan untuk mewakili molekul kecil dan untuk melatih model prediksi (*pkCSM* 2019)

Tabel 4 Hasil Absorbsi

No	Senyawa	Absorbsi		
		HIA (%) (30%)	Caco-2 cel (nm/sec) (> 0.90)	Memenuhi syarat / Tidak
1	Linalool	93,062	1,498	Memenuhi
2	Limonen	95,898	1,403	Memenuhi
3	Pinen	96,041	1,38	Memenuhi
4	Zingeron	96,773	1,586	Memenuhi
5	Cineol	96,894	1,497	Memenuhi
6	Farnesol	92,876	1,523	Memenuhi
7	Geraniol	93,467	1,506	Memenuhi
8	Terpineol	94,183	1,489	Memenuhi
9	Rosiglitazone	95,871	0,997	Memenuhi

Suatu senyawa dianggap memiliki permeabilitas Caco2 tinggi jika memiliki $papp > 8 \times 10^{-6}$ cm / s. untuk model prediktif *pkCSM*, permeabilitas Caco2 tinggi akan diterjemahkan dalam nilai $predictide > 0,90$ (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi nilai permeabilitas Caco2 menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti tabel di atas, semua ligan seperti linalool, limonene, pinen, zingeron, cineol, farnesol, geraniol, terpineol semua ligan memiliki nilai Caco2 cell lebih tinggi dari ligan pembanding yaitu 0.997. Nilai Caco2 tertinggi dimiliki oleh zingeron dan nilai Caco2 terendah dimiliki oleh pinen.

Untuk senyawa tertentu, ia memprediksi persentase yang akan diserap melalui usus manusia. Molekul dengan absorbansi kurang dari 30% dianggap kurang terserap (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi nilai HIA Caco2 menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti tabel diatas, semua ligan sampel dan ligan pembanding memiliki nilai HIA diatas 30%. Dengan

demikian semua sampel dan pembanding ter absorpsi dengan baik didalam pencernaan. Nilai HIA sampel tertinggi dimiliki oleh cineol dan terendah dimiliki oleh farnesol. Sedangkan nilai HIA rosiglitazone bernilai 95.871.

Tabel 5 Hasil Distribusi

No	Senyawa	Distribusi		
		VDss (Human) (>0.45)	BBB Permeability (>0.3)	CNS Permeability (>-2)
1	Linalool	0,107	0,608	-2,004
2	Limonen	0,396	0,732	-2,37
3	Pinen	0,667	0,791	-2,201
4	Zingeron	0,076	0,142	-2,076
5	Cineol	0,323	0,309	-2,803
6	Farnesol	0,36	0,66	-1,933
7	Geraniol	0,168	0,621	-2,179
8	Terpineol	0,207	0,305	-2,807
9	Rosiglitazone	-0,198	-0,618	-2,788

Vdss dianggap rendah jika di bawah 0,71 L / kg log (VDss <-0,15) dan tinggi jika di atas 2,81 L / kg (VDss> 0,45) (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi nilai VDss (human) menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti tabel di atas, semua ligan seperti linalool, limonene, pinen, zingeron, cineol, farnesol, geraniol, terpineol semua ligan memiliki nilai VDss yang tinggi dan ligan pembanding memiliki nilai -0.198 dan dianggap memiliki VDss rendah. Untuk senyawa tertentu, log BB> 0,3 dianggap siap melintasi sawar darah-otak sedangkan molekul dengan log BB <-1 kurang terdistribusi ke otak (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi nilai Permeabilitas BBB menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, semua sampel ligan memiliki nilai lebih dari 0.3 dan dianggap bisa melewati sawar darah-otak. Nilai BBB sampel tertinggi dimiliki oleh Pinen dan terendah dimiliki oleh Terpineol. Sedangkan ligan pembanding memiliki nilai -0.618 dan dianggap kurang terdistribusi ke otak.

Senyawa-senyawa dengan logPS> -2 diseleksi untuk menembus Sistem Saraf Pusat (SSP). Sementara mereka dengan logPS <-3 dianggap tidak mampu menembus CNS (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi nilai CNS menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, semua sampel ligan dan ligan pembanding di anggap mampu menembus Sistem Saraf Pusat kecuali farnesol yang memiliki nilai -1.933 dan dianggap tidak mampu menembus Sistem Saraf Pusat

Tabel 6 hasil Metabolisme

No	Senyawa	Metabolisme	
		CYP2D6	CYP3A4
1	Linalool	Tidak	Tidak
2	Limonen	Tidak	Tidak
3	Pinen	Tidak	Tidak

4	Zingeron	Tidak	Tidak
5	Cineol	Tidak	Tidak
6	Farnesol	Tidak	Tidak
7	Geraniol	Tidak	Tidak
8	Terpineol	Tidak	Tidak
9	Rosiglitazone	Tidak	Ya

Prediktor akan menilai apakah suatu molekul tertentu kemungkinan dimetabolisasikan oleh p450 (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi metabolisme menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, semua sampel ligan tidak dimetabolisme dihati sedangkan ligan perbandingan dimetabolisme di CYP3A4.

Tabel 7 hasil Eksresi

No	Senyawa	Eksresi	
		Total Clearance	Renal OCT2 Substrate
1	Linalool	0,446	Tidak
2	Limonen	0,213	Tidak
3	Pinen	0,043	Tidak
4	Zingeron	0,347	Tidak
5	Cineol	0,983	Tidak
6	Farnesol	1,754	Tidak
7	Geraniol	0,437	Tidak
8	Terpineol	1,219	Tidak
9	Rosiglitazone	0,106	Tidak

log clearance total yang diprediksi (CLtot) dari senyawa yang diberikan diberikan dalam log (ml/min/kg) (*pkCSM* 2019). Berdasarkan hasil prediksi nilai total clearance menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, ligan uji linalool, limonen, zingeron, cineol, farnesol, geraniol dan terpineol lebih banyak mengeluarkan di bandingkan rosiglitazone dengan total clearance 0.106.

Renal OCT2 merupakan transporter pengambilan ginjal yang memiliki peran penting dalam disposisi dan pembersihan obat dan senyawa endogen ginjal. Substat OCT2 memiliki potensi untuk interaksi yang merugikan dengan inhibitor OCT2 yang diberikan bersama.

Tabel 8 Hasil Toxicity

No	Senyawa	Toxicity				
		AMES toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	Skin Sensitization	T.Pyriformis toxicity	Minnow Toxicity
1	Linalool	Tidak	2,034	Yes	0.577	1,218
2	Limonen	Tidak	2,368	Yes	0.579	1,203
3	Pinen	Tidak	2,262	No	0.45	1,159
4	Zingeron	Tidak	2,175	Yes	0.963	1,276
5	Cineol	Tidak	1,952	Yes	0.023	1,853
6	Farnesol	Tidak	1,5233	Yes	2.337	-0,089
7	Geraniol	Tidak	2,046	Yes	0.627	1,125
8	Terpineol	Tidak	1,945	Yes	0.008	1,8

9	Rosiglitazo ne	Tisak	1,139	No	0.827	0,834
---	-------------------	-------	-------	----	-------	-------

Memprediksi apakah suatu senyawa yang diberikan kemungkinan adalah Ames positif dan karenanya bersifat mutagenic (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi Ames Toxicity menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, semua sampel ligan dan ligan pembanding tidak bersifat mutagenik.

Untuk senyawa tertentu, log LC50 akan diprediksi nilai LC50 di bawah 0,5 mN (logLC <-0,3) dianggap sebagai toksisitas akut tinggi (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi Minnow Toxicity menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti table diatas, sampel ligan seperti linalool, limonene, pinen, zingeron, cineol, geraniol, terpineol dianggap sebagai toksisitas akut rendah dan ligan pembanding juga dianggap sebagai toksisitas akut rendah sedangkan farnesol dianggap sebagai toksitas akut tinggi.

Untuk senyawa tertentu, pLGC50 (logaritma negatif dari konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan 50% dalam log ug / L) diprediksi dengan nilai > -0,5 log ug / L dianggap beracun (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi T.Pyriiformis toxicity menggunakan *pkCSM* didapat hasil seperti tabel diatas, semua ligan sampel dan ligan pembanding memiliki nilai diatas > -0.5 loh ug / L dan dianggap tidak beracun.

Suatu senyawa diprediksi apakah senyawa yang diberikan kemungkinan terkait dengan sensasi kulit (*pkCSM* 2019).

Berdasarkan hasil prediksi Skin Sensitisation menggunakan *pkCSM* didapat hasil seperti tabel diatas, ligan sampel yang memungkinkan terkait dengan sensasi kulit linalool, limonene, zingeron, cineol, farnesol, geraniol, terpineol, sedangkan ligan pembanding yaitu rosiglitazone tidak terkait dengan sensasi kulit.

Tabel 9 Uji Sifat Molekular Ligan

No	Senyawa uji Ligan	Berat Molekul	H- Donor	H- Akseptor	LogP	Memenuhi syarat/tidak
1	Linalool	142.242	1	1	2,5037	Memenuhi
2	Limonen	136.238	0	0	3,3089	Memenuhi
3	Pinen	136.238	0	0	2,9987	Memenuhi
4	Zingeron	192.258	0	2	2,5252	Memenuhi
5	Cineol	140.226	0	1	2,3542	Memenuhi
6	Farnesol	222.372	1	1	4,3979	Memenuhi
7	Geraniol	154.253	1	1	2,6714	Memenuhi
8	Terpineol	154.253	1	1	2,5037	Memenuhi
9	Rosiglitazone	357.435	1	6	2,4909	Memenuhi

Lipinski Rule Of Five memiliki persyaratan untuk sebuah molekul , yaitu : jumlah donor ikatan hidrogen maksimal 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500g/mol dan nilai logP kurang dari 5 (*Lipinski Rule of five* 2019)

Berdasarkan hasil prediksi uji sifat molekular ligan menggunakan *pkCSM* didapatkan hasil seperti tabel diatas, semua ligan sampel dan ligan pembanding memenuhi persyaratan sesuai dengan aturan *Lipinski Rule Of Five*.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian diperoleh kesimpulan bahwa :

1. Berdasarkan uji toksisitas senyawa menggunakan protox web server disimpulkan bahwa ke delapan senyawa terbukti aman.
2. Dari hasil penelitan farmakokinetik bahwa ke delapan senyawa terbukti sangat baik.



DAFTAR PUSTAKA

- DiPiro JT, Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, 2013, *Pharmacotherapy principles and practice* third edition, McGraw-Hill Education, San Francisco, 758.
- Mirghani, M.E.S., Liyana, Y., Parveen, J., Bioactivity analysis of Lemongras (*Cymbopogon citratus*) essential oil. *International Food Research Journal*. 2012.
- International Diabetes Federation, 2017, *IDF diabetes atlas 8th edition*, International Diabetes Federation, Brussels, hal 16-20, 43-46, 124-125.
- DiPiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, DiPiro CV, 2015, *Pharmacotherapy handbook* ninth edition, McGraw-Hill Education, San Francisco, 161-164.
- Kementerian Kesehatan RI, 2014, *Situasi dan analisis diabetes*, Pusat Data dan Informasi, Jakarta.
- Motiejunas, D., & Wade, R. (2006). *Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions*.
- In J. B. Taylor & D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Design* (Vol. 4, pp. 193). Elsevier.
- Anastas, P.T & Warner J.C. , 1998. *Green Chemistry : Theory and Practices*, New York : OxfordUniversity Press.
- Motiejunas, D., & Wade, R. (2006). *Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Reseptor Interactions*. In J.B. Taylor & D.J. Triggle (Ed6.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II volume 4: Computer-Assisted Drug Design* (Vol. 4, pp 193-204). Elsevier.