



PREDIKSI SENYAWA AKTIF CABE JAMU (*PIPER RETROFRACTUM*) SEBAGAI SENYAWA ANTI DIABETES

Cahyo Indarto*, Supriyanto Supriyanto

Teknologi Industri Pertanian, Universitas Trunojoyo Madura, Bangkalan, Indonesia

Article history

Diterima:

28 Oktober 2021

Diperbaiki:

17 Desember 2021

Disetujui:

20 Desember 2021

Keyword

anti diabetes; senyawa aktif; docking molekuler

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder disease which is the fourth leading cause of death in Indonesia. The number of people with diabetes in Indonesia shows an increase from year to year, in 2007 people with diabetes reached 14.7% of the population and it is predicted that in 2030 the number of people with diabetes in Indonesia will reach 21.3 million people. Globally, Indonesia ranks fourth in the number of diabetics after India, China and the United States. Herbal medicines from spices have the opportunity to be developed into antidiabetic agents, with considerations of safety, minimal side effects and cheap. Several types of spices have been reported to be used as antidiabetic agents. Cabe jamu, one of the famous spices in Madura, has been reported to have many health benefits. This study aims to investigate the active compounds in cabe jamu that have the ability as antidiabetic agent. The insilico method was employed to predict the binding affinity of the active compound to diabetic proteins by using a molecular docking approach. The insilico method was employed in this study by using a molecular docking approach. The results of this study indicate that the active compounds contained in cabe jamu have the ability as an antidiabetic agent. Based on the strength of the hidrogen bond, and the absence of toxic potential, 3 active compounds from cabe jamu that have strong antidiabetic abilities and no toxic potential were obtained, namely piperine, retrofractamide C, and guineensine.

This is open access article under the CC-BY-SA license

* Penulis korespondensi

Email : cahyoindarto@trunojoyo.ac.id

DOI 10.21107/agrointek.v15i4.12317

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah penyakit yang disebabkan gangguan metabolik ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah penderita dan peningkatan kadar glukosa dalam urin. Jumlah penderita penyakit ini mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Data tahun 2000 menunjukkan bahwa Indonesia menempati urutan keempat dalam jumlah diabetes dunia setelah India, China dan Amerika Serikat. Peningkatan dalam jumlah kasus obesitas, peningkatan populasi orang tua, kurangnya aktifitas fisik ditengarai menjadi penyebab peningkatan kasus diabetes di seluruh dunia. Peningkatan jumlah penderita diabetes dunia, dari tahun 1995 sampai dengan tahun 2025 diperkirakan mencapai 122%. Peningkatan penderita di negara maju diperkirakan mencapai 27%, dan jumlah kasus diabetes di negara berkembang diprediksikan mencapai 42%. Menurut perkiraan International Diabetes Federation (2017) sebanyak 183 juta orang tidak menyadari telah mengidap penyakit diabetes.

Kebiasaan mengkonsumsi makanan dengan tinggi kandungan lemak dan karbohidrat serta kurangnya konsumsi serat akan memicu terjadinya kegemukan (obesitas). Kurangnya aktifitas fisik juga berpotensi meningkatkan resiko seseorang terkena penyakit Diabetes mellitus. Interaksi antara kedua faktor obesitas dan kurangnya aktifitas fisik tersebut semakin memperparah kondisi dan mempercepat terjadinya diabetes tipe-2. Diabetes mellitus (DM) menjadi salah satu masalah kesehatan yang besar (Fatimah, 2015).

Obat-obat kimia yang digunakan untuk penyembuhan penyakit diabetes digunakan untuk mengendalikan glukosa darah dengan mekanisme diantaranya meningkatkan absorpsi karbohidrat, meningkatkan uptake glukosa hati dan meningkatkan sekresi insulin oleh pankreas, menghambat kerja enzim glukosidase dengan memutus ikatan enzim substrat dan sebagainya. Oleh karena obat diabetes yang sering digunakan untuk menjaga gula darah tetap normal yaitu obat hipoglikemik oral (OHO) (Kurniawati dan Afriadi, 2019). Kelemahan utama dari pemakaian obat-obatan tersebut adalah efek samping yang ditimbulkan cukup besar baik segi fisik maupun ekonomi. Beberapa contoh efek samping dari pemakaian obat-obat kimia antidiabetes antara lain toksisitas hati, hipoglikemia, peningkatan berat badan maupun pembesaran perut (Gumantara dan

Oktarlina, 2017) yang merupakan permasalahan serius bagi pennggunanya. Sementara obat jenis biguanid memiliki efek samping berupa gangguan pencernaan dan absorpsi vitamin B12 (Kurniawan, 2020). Sedangkan efek samping obat metformin memiliki efek samping pada gangguan gastrointestinal (Riwu *et al.*, 2015). Alternatif penggunaan obat-obatan alami dari rempah-rempah yang memiliki resiko efek samping rendah, merupakan salah satu solusi untuk pengobatan penyakit diabetes mellitus.

Penggunaan obat-obatan herbal (rempah-rempah) sebagai obat telah dilakukan sejak dulu karena mempunyai kelebihan bahwa obat herbal lebih murah, mudah didapat dan memiliki efek samping yang minimal. Beberapa rempah-rempah yang telah dikenal luas oleh masyarakat mempunyai kemampuan antidiabetes, mereka meyakini bahwa konsumsi rempah-rempah tertentu dapat menurunkan kadar glukosa darah bagi penderita diabetes. Menurut laporan ilmiah jahe, salah satu rempah dari famili zingiber, mengandung senyawa utama zerumbon yang memiliki aktivitas anti-diabetik (Sakika, 2014). Laporan ilmiah yang lain menyatakan bahwa kunyit mempunyai aktivitas antidiabetes yang signifikan. Percobaan menggunakan tikus yang diberi minum ekstrak kunyit dengan dosis 200 mg/kg selama 28 hari menunjukkan terjadinya penurunan kadar gula darah dibandingkan kadar gula darah tikus kontrol. Kunyit mengandung senyawa aktif curcumin yang merupakan senyawa phenol yang berwarna kuning. Dalam ekstrak kunyit juga dideteksi adanya senyawa alkaloid, *cardiac glycoside*, dan juga resin (Hartogh, Gabriel and Tsiani, 2020). Cabe jamu adalah salah satu rempah-rempah yang dapat memperbaiki sistem metabolisme dalam tubuh, oleh karena itu cabe jamu diduga memiliki kandungan senyawa aktif yang berfungsi sebagai antidiabetik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kemungkinan senyawa aktif cabe jamu sebagai antidiabetik, dengan menggunakan metode docking molekuler yang mampu mengidentifikasi target molekuler.

Tantangan besar dalam mengidentifikasi target molekuler dari suatu senyawa aktif adalah memerlukan tahapan proses pengujian yang panjang, sehingga memerlukan waktu yang lama dan sumber dana yang mahal. Hal ini dikarenakan proses pengujian tersebut harus menguji satu persatu senyawa aktif dengan banyak makromolekul target. Salah satu cara untuk

menjawab tantangan tersebut ialah dengan menggunakan teknik bioinformatika dengan metode *in silico* yaitu docking molekuler. Docking molekuler atau penambatan molekuler adalah salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang dapat digunakan untuk memberikan gambaran bagaimana molekul senyawa aktif berinteraksi dengan makromolekul target dengan memprediksi konformasi dan ikatan energi bebasnya (Prasetyo et al., 2019). Dengan metode ini memungkinkan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dan interaksinya dengan molekul target dilakukan dengan cepat, akurat dan biaya yang relatif tidak mahal dibandingkan dengan pengujian secara *in vitro*.

METODE

Docking Molekuler

Docking molekuler dari senyawa aktif (ligan) yang akan di uji ini bertujuan untuk mendapatkan data tentang protein atau enzim yang menjadi target senyawa aktif rempah rempah cabe jamu sebagai anti diabetes. Selain itu data docking juga memberikan informasi tentang kekuatan interaksi antara senyawa aktif rempah dan protein targetnya yang di ekspresikan dengan nilai binding affinity (kcal/mol). Nilai binding affinity yang digunakan adalah nilai binding affinity yang minusnya semakin besar. Selanjutnya data interaksi antara ligan dan protein dapat divisualisasi dengan menggunakan software untuk menganalisa residu residu yang terlibat dalam interaksi tersebut. Secara ringkas langkah langkah yang dilakukan pada proses docking adalah sebagai berikut:

Preparasi ligan dan protein dilakukan dengan cara membuka aplikasi PyRx. Langkah pendahuluan sebelumnya yang perlu dilakukan adalah membersihkan ligan dan protein target dari residu air maupun molekul lain yang mengganggu. Secara detail tahap tahap yang dilakukan adalah sebagai berikut: membuka aplikasi PyRx kemudian klik kanan load molecule protein yang telah dipersiapkan sebelumnya. Selanjutnya klik open babel lalu masukan ligan tau senyawa aktif yang akan di preparasi. Lalu klik kanan convert selected to AutoDock Ligand (pdbqt). Kemudian klik Molecules pada protein lalu klik kanan pilih AutoDock dan pilih make macromolecule. Langkah berikutnya pilih Vina Wizard klik Start pilih 1 protein bersih lalu forward kemudian klik Maximize dan klik forward. Setelah beberapa detik maka akan

muncul hasil dari docking dan informasi terkait dengan kekuatan interaksi atau binding affinity.

Struktur ligan dan struktur makromolekul yang telah dilakukan optimasi di simpan secara terpisah pada folder yang sama. Dengan menggunakan aplikasi dilakukan docking untuk masing masing senyawa aktif (ligan) dan protein target (makromolekul) yang diuji. Feature *gridbox* di arahkan pada binding site sebagai titik tengah dan dicatat nilai koordinat sumbu x, y dan z. Setelah proses docking selesai maka akan muncul table analyze result untuk diinterpretasi.

Parameter Pengamatan

Root Mean Square Deviation (RMSD)

Docking senyawa aktif (ligan) dilakukan untuk mendapatkan gambaran konformasi 3 dimensi ligan terhadap protein targetnya, dengan parameter koordinat pusat struktur, besaran *gridbox*. Selanjutnya dilakukan perbandingan kesejajaran konformasi struktur dari konformasi hasil docking dengan konformasi ligan asli hasil pengukuran kristalografi. Hasil pengukuran dinyatakan dalam nilai root mean square deviation (RMSD). Nilai Semakin kecil nilai RMSD maka nilai kesejajaran semakin baik.

Binding affinity

Nilai energi ikatan yang dihasilkan dari proses docking dilakukan perbandingan untuk setiap protein target terhadap senyawa. Binding affinity mengekspresikan derajat kekuatan ikatan antara senyawa aktif dengan protein targetnya. Semakin besar nilai minus energi ikatan tersebut semakin kuat interaksinya.

Struktur dari senyawa aktif (ligan) yang ada pada rempah rempah jahe dan kunyit yang berpotensi sebagai antidiabetes diprediksi diperoleh dari program Marvin Sketch, website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Semua Senyawa aktif tersebut diprediksi tersebut yang akan dilakukan prediksi target protein/enzyme nya. Senyawa aktif (ligan) antidiabetes divisualisasi menjadi struktur 3 dimensi. Selanjutnya protein target dan ligan nya di persiapkan menjadi data siap pakai untuk tahap analisa selanjutnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Prediksi Target Molekuler

Beberapa senyawa aktif yang ada pada cabe jamu di prediksi memiliki kemampuan sebagai obat herbal, hasil prediksi senyawa aktif dari cabe

jamu dengan menggunakan Knapsack (a comprehenship species-metabolite relationship database) ditampilkan pada Table 1.

Hasil prediksi metabolit ini selanjutnya sebagai dasar untuk melakukan analisis lebih lanjut. Untuk memudahkan pemahaman dengan melakukan visualisasi senyawa aktif atau metabolit dan juga untuk memudahkan visualisasi ikatan senyawa aktif cabe jamu dengan protein diabetes sebagai target maka perlu merubah senyawa dengan molecular formula seperti di atas menjadi konformasi 3 dimensi.

Preparasi Struktur Tiga Dimensi Dan Docking

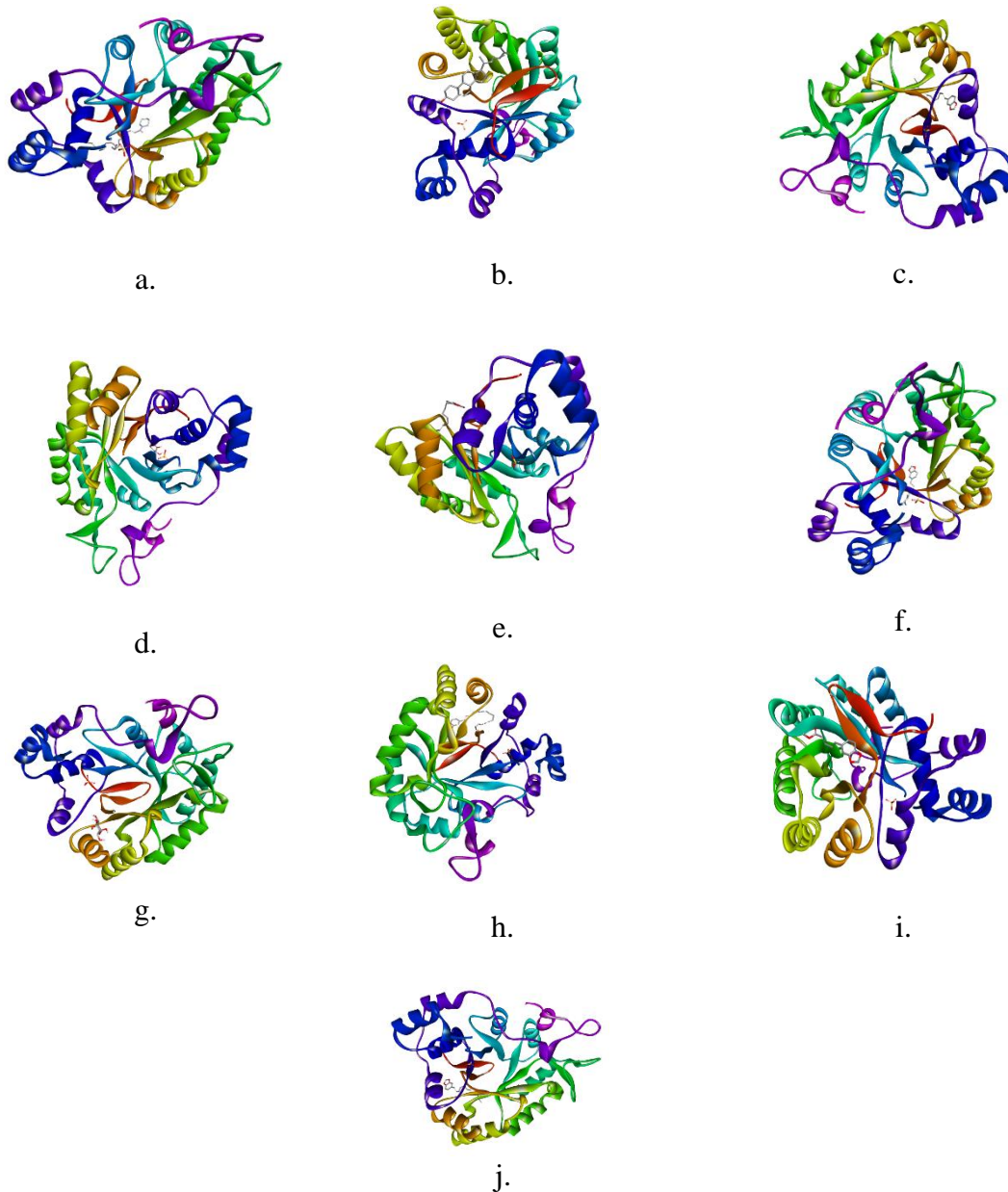
Makromolekul yang telah didapat dari tahap sebelumnya dicari struktur 3 dimensinya menggunakan, syarat menggunakan adalah memiliki struktur 3 dimensi dan memiliki ikatan atau kompleks dengan ligan yang di uji. Pemilihan

struktur tiga dimensi dapat dilakukan dengan menggunakan software Docking, berdasarkan hasil evaluasi. Dengan visualisasi bangun 3 dimensi tersebut memungkinkan melakukan simulasi dengan menggabungkan (docking) dengan senyawa lain dan menganalisa jenis ikatan maupun kekuatan ikatan interaksinya (Xia, 2017).

Selanjutnya struktur protein target dipreparasi untuk penghilangan senyawa senyawa pengganggu yang merupakan senyawa bukan asam amino. Senyawa senyawa pengganggu tersebut meliputi juga air yang harus dihilangkan. Penghilangan senyawa pngganggu ini untuk meningkatkan kemampuan sisi aktif protein brikatan dengan ligan, karena sisi aktif bisa berikatan dengan senyawa pengganggu tersebut sehingga mengganggu hasil analisis.

Tabel 1 Hasil Prediksi Metabolit Yang Berpotensi Sebagai Senyawa Aktif Pada Cabe Jamu

Metabolit Aktif	Molecular formula
Sesamin	C20H18O6
Glucose	C6H12O6
Piperine	C17H19NO3
Piperlongumine	C17H19NO5
Beta-sitosterol	C29H50O
N-Isobutyldeca=trans-2-trans-4-denamide	C14H25NO
L-Sesamin	C20H18O6
Gioneensine	C23H33NO
Fructose	C6H12O6
Pipercide	C22H29NO3
Retrofractamide	C20H25NO
Flitiline	C26H47NO
Methyl piperate	C13H12O4
Sylvatine	C24H33NO3
3-Decanoyl-5-methylpyridine	C16H25NO
Pipercosalidine	C25H43NO
2,4,12-Octadecatrienolypiperidine	C22H39NO
1-(2,4,12-Octadecatrienoyl piperidine	C23H39NO
1-(1oxo 2,4 eicosadienyl pipereridin	C25H45NO
Retrofravtamide C	C20H27NO3
Retrofravtamide D	C21H27NO3
3,4,5-Trimethyldihydrocinamic acid	C12H16O5



Gambar 1 Senyawa Aktif Dari Cabe Jamu Yang Di Dockingkan Dengan Aldosa Reduktase

Valiasi docking dilakukan untuk setiap protein target yang berperan di dalam timbulnya penyakit diabetes. Dociing ini dilakukan dengan mengikatkan senyawa senyawa aktif dari cabe jamu tersebut dengan protein target. Hasil dari penelitian ini telah berhasil mengevaluasi sebagian (10) senyawa aktif dari cabe jamu yang di dockingkan dengan aldosa reduktase salah satu protein target yang berpengaruh dalam timbulnya penyakit diabetes.

- a. Glucose $\times\times$ Aldosa reductase
- b. Piperin $\times\times$ Aldosa reductase
- c. Beta-Sitosterol $\times\times$ Aldosa reductase
- d. Guineensine $\times\times$ Aldosa reductase
- e. Fructosa $\times\times$ Aldosa reductase
- f. Filfine $\times\times$ Aldosa reductase
- g. Methyl piperirate $\times\times$ Aldosa reductase
- h. Sylvatine $\times\times$ Aldosa reductase
- i. RetrofractamidC $\times\times$ Aldosa reductase
- j. Pipereicosalidine $\times\times$ Aldosa reductase

Tabel 2 *Lipinski's Rule Of Five* Dari Ligan Yang di Docking

Ligan	Berat Molekul	Log P	H donor	H reseptor	Molar
Glucose	180.000000	-3,22	5	6	35.985989
Piperine	285.000000	2,98	0	4	81.169983
Beta-sitosterol	414.000000	8,02	1	1	128.216736
Guineensine	329.000000	4,32	1	1	97.054672
Fructose	180.000000	-3,22	5	6	36.007992
Filifiline	389.000000	7,91	1	2	125.579651
Mrthyl piperate	232.000000	2,61	0	4	62.754990
Sylvatine	383.000000	5,65	1	4	115.428665
Retrofractamide C	329.000000	4,31	1	4	97.054672
Pipereicosalidine	373.000000	7,37	0	2	118.928955
Glyburide	493.500000	3,95	3	8	123.322556

Keterangan :

- Berat molekul tidak boleh lebih dari 500 dalton
- Nilai Log P kurang dari 5
- Memiliki jumlah donor hydrogen sebanyak kurang dari 5
- Memiliki jumlah reseptor hydrogen sebanyak kurang dari 10
- Molar refractivity antara 40 – 130

Tabel 3 *Binding Affinity* Dari 10 Senyawa Dan 1 Kontrol

Ligand	Binding Affinity	RMSD Lower Bound	RMSD Upper Bound
Glucose	-5,2	0,0	0,0
Piperine	-7,9	0,0	0,0
Beta-sitosterol	-7,9	0,0	0,0
Guineensine	-6,4	0,0	0,0
Fructose	-5,3	0,0	0,0
Filfine	-5,1	0,0	0,0
Methyl piperate	-5,9	0,0	0,0
Sylvatine	-6,4	0,0	0,0
Retrofractamide C	-6,5	0,0	0,0
Pipereicosalidine	-6,0	0,0	0,0
Glyburide	-8,4	0,0	0,0

Dari 10 senyawa tersebut dapat melakukan difusi karena 10 senyawa tersebut memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 dalton. Senyawa tersebut juga dapat melakukan proses obsersbi dengan baik karena jumlah hidrogen donor dan hidrogen reseptornya tidak lebih masing-masing dari 5 dan 10 buah. Tetapi dari 10 senyawa tersebut ada 4 senyawa yang tidak aman jika digunakan sebagai obat untuk diabetes karena 4 senyawa tersebut bersifat beracun. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai Log P yang lebih dari 5.

Berdasarkan hasil docking antara ligan dengan reseptor yang diperoleh dari konformasi ligan dengan energy kecil. Binding affinity merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor semakin kecil nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu juga

sebaliknya jika semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah. Sedangkan ikatan hidrogen digunakan untuk menganalisis interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk (Rastini *et al.*, 2019). Dari 10 senyawa yang diuji dan dibandingkan dengan ligan kontrol yaitu glyburide maka di dapatkan senyawa aktif potensial yang memiliki nilai binding activity mendekati nilai binding activity ligan kontrol. Senyawa aktif yang berpotensi tersebut, berturut turut dari nilai binding activity yang paling besar adalah: Piperine, beta-sitosterol, retrofractamide C, guineensine dan sylvatine. Sehingga dapat di simpulkan bahwa kelima senyawa aktif dari cabe jamu memiliki potensi sebagai anti diabetes, namun demikian dua senyawa aktif beta-sitosterol dan sylvatine memiliki nilai Log P lebih dari 5 yang

mengindikasikan bahwa kedua senyawa tersebut berpotensi sebagai racun.

Analisa untuk membandingkan kekuatan ikatan senyawa aktif cabe jamu dengan kunyit dan jahe didapatkan hasil bahwa piperine, senyawa aktif dari cabe jamu berinteraksi sangat kuat dengan protein target Aldosa reduktase dan Alfa glukosidase, dengan nilai binding affinity masing masing -7.9 dan -8.5. Quercetin yang merupakan senyawa aktif dari kunyit memiliki kekuatan ikatan yang lebih tinggi dibanding senyawa aktif cabe jamu, pada interaksi dengan protein target glukokinase dan Dipeptidyl peptidase, dengan nilai binding affinity berturut turut adalah -8.7 dan 8.3. Sedangkan senyawa aktif jahe (Shogaol) memiliki kekuatan interaksi yang paling rendah dibandingkan dengan ikatan senyawa aktif cabe jamu dan kunyit.

KESIMPULAN

Hasil penelitian di dapatkan bahwa cabe jamu memiliki 22 senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat herbal. Dari 22 senyawa aktif tersebut, 10 diantaranya telah berhasil di dockingkan dengan protein diabetes aldosa reduktase. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif yang terkandung pada cabe jamu memiliki kemampuan sebagai agen antidiabetik. Dan berdasarkan pertimbangan kekuatan ikatan, serta tidak adanya potensi racun maka didapatkan 3 senyawa aktif dari cabe jamu yang memiliki kemampuan antidiabetik kuat dan tidak berpotensi racun adalah piperine, retrofractamide C, dan guineensine.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih yang sebesar besarnya kami sampaikan kepada Universitas Trunojoyo Madura yang telah mendanai pelaksanaan penelitian ini, dengan nomor kontrak 3085/UN46.4.1/PT.01.03./2021

DAFTAR PUSTAKA

Fatimah, R.N. 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *Majority*. 4(5): 93–101.
Gumantara, M.P.B. dan Oktarlina. 2017. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi

Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. 6(1): 55-59.

Hartogh, D.J.D., Gabriel, A. and Tsiani, E. 2020. Antidiabetic Properties of Curcumin II: Evidence from In Vivo Studies. *Nutrients*. 12(1):58.

Kurniawan, D.A. 2020. Flavonoid Pada Buah Jengkol sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *Wellness and Healthy Magazine*. 2(2): 375-382.

Kurniawati, M. dan Afriadi, A. 2019. Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Rawat Jalan di Rumah Sakit Umum Haji Medan. *Jurnal Dunia Farmasi*. 1(3): 101-107.

Rastini, M.B.O., Giantari, N.K.M., Adnyani, K.D. dan Laksmiani, N.P.L. 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Quercetin terhadap Kanker Payudara secara Insilico. *Jurnal Kimia*, 180.

Sakika, K.A., Hanwar, D., Suhendi, A., Kusumowati, I.T.D., dan Santoso, B. 2014. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Rimpang Lempuyang Emprit (*Zingiber amaricans* Bl) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal sebagai Agen Preventif pada Terapi Kanker, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, September 2014, 5-9.

Prasetyo, A., Mumpuni, E. dan Tjandrawinata, R. 2019. Docking Molekular dari *Trigonella foenum-graceum* sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*. 4(2): 74-80.

Riwu, M., Subarnas, A. and Lestari K. 2015. The Correlation of Age Factor, Administration and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 43(3):151-161.

Xia X. 2017. Bioinformatics and Drug Discovery. *Curr Top Med Chem*. 17(15): 1709–1726.