

## Studi *In Silico* Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa Tectoquinone Sebagai $\alpha$ -Glukosidase inhibitor

Izzatul Fikril Muhtahid<sup>1</sup>, Rais Razak<sup>2</sup>, Ahmad Najib<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia

<sup>2</sup>Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia

\*Corresponding author: ahmad.najib@umi.ac.id

### ABSTRACT

Tectoquinone is a chemical compound from natural ingredients in the *Syzigium oblanceolatum* (C.B.Rob) plant. Previous research has proven that Tectoquinone has antidiabetic activity by inhibiting the  $\alpha$ -glucosidase enzyme. This research on physicochemistry and toxicity aims to determine the feasibility of tectoquinone if used as an oral drug *in silico* using the pKCSM Online Tool. The results obtained are that tectoquinone has fulfilled the physicochemical test with parameters based on the Lipinski Rule of Five. However, the results of the toxicity test showed that tectoquinone had ames toxicity, hepatotoxicity, and the LD<sub>50</sub> value obtained was 468.92 g/kg.

**Keywords:** *Tectoquinone; Syzigium oblanceolatum (C.B.Rob); Physicochemistry; Toxicity; pKCSM*

### ABSTRAK

Tectoquinone adalah senyawa kimia dari bahan alami pada tumbuhan *Syzigium oblanceolatum* (C.B.Rob). Penelitian yang dilakukan sebelumnya telah membuktikan bahwa Tectoquinone memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Penelitian mengenai fisikokimia dan toksisitas ini bertujuan untuk mengetahui kelayakan tectoquinone jika digunakan sebagai obat oral secara *in silico* dengan menggunakan *pKCSM Online Tool*. Hasil yang didapat yaitu tectoquinone telah memenuhi uji fisikokimia dengan parameter berdasarkan *Lipinski Rule of Five*. Namun hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa tectoquinone bersifat *ames toxicity*, *hepatotoxicity*, dan nilai LD<sub>50</sub> yang didapatkan yaitu 468,92 g/kg.

**Kata kunci:** *Tectoquinone; Syzigium oblanceolatum (C.B.Rob); Fisikokimia; Toksisitas; pKCSM*

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis dikarenakan tubuh tidak memiliki hormon insulin yang cukup akibat disfungsi insulin ataupun gangguan pada sekresi insulin [1] Data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 menunjukkan prevalensi diabetes berjumlah 463 juta jiwa diseluruh dunia. Di Indoneisa, diabetes merupakan salah satu penyakit paling umum dengan jumlah pada tahun 2020 sebanyak 16 juta jiwa [2] dan menempati urutan ketujuh penderita diabetes terbanyak di dunia [3].

Salah satu upaya untuk menentukan mendapatkan alternatif obat diabetes yaitu dengan menggali senyawa bahan alam. Beberapa penelitian berfokus pada obat-obat herbal yang memiliki efek potensial dalam melindungi dari penyakit. Hal ini dibuktikan dalam kandungan kimia yang diperoleh dari tanaman terbukti berkhasiat dan aman sebagai antidiabetes [4].

Senyawa kimia dari bahan alam dan yang merupakan turunan dari antrakuinon yaitu senyawa tectoquinone [5]. Tectoquinone merupakan senyawa kimia dari bahan alami yang terdapat pada tumbuhan *Syzigium oblanceolatum* (C.B.Rob) [6]. Tectoquinone berpotensi sebagai antidiabetik. Telah diketahui sebelumnya bahwa antrakuinone merupakan salah satu metabolit sekunder [7] yang memiliki fungsi sebagai agen hipoglikemik [8] dan bekerja dengan cara sebagai penghambat  $\alpha$ -glukosidase [9]

[6] Telah meneliti mengenai studi penambatan molekul pada senyawa tectoquinone dengan hasil tectoquinone dapat berinteraksi dengan berbagai situs pengikatan pada  $\alpha$ -glukosidase dengan energi ikatan ( $\Delta G$ ) sebesar -9,72 kkal/mol. Jika energi ikatan  $<0$  menunjukkan bahwa reaksi yang terjadi berjalan spontan dan interaksi antara reseptor dan ligan semakin kuat [10].

Namun hasil tersebut belum lebih baik dibandingkan dengan ligan alami acarbose. Untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif dan efisien maka dilakukan modifikasi struktur dalam mendapatkan senyawa sintetis. Sebelum disintesis perlu dilakukan upaya dalam prediksi sifat fisikokimia dan juga toksisitas dari tectoquinone melalui *in silico* [11]. Prediksi fisikokimia bertujuan untuk mengetahui probabilitas senyawa tectoquinone menjadi obat oral dengan parameter hukum lima Lipinski. Sedangkan prediksi toksisitas bertujuan untuk memprediksikan tingkat toksisitas senyawa tectoquinone bagi tubuh manusia dengan parameter LD<sub>50</sub>, *ames toxicity*, dan *hepatotoxicity* [12].

Dari latar belakang tersebut peneliti ingin melanjutkan uji mengenai senyawa kimia dari bahan alami yaitu tectoquinone sebagai kandidat obat  $\alpha$ -glukosidase melalui metode *in*

*silico* untuk mengetahui sifat fisikokimia dan toksisitas dengan menggunakan *pKCSM Online Tool*.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu laptop DKKS6A00 dengan spesifikasi: prosesor 11<sup>th</sup> Gen Intel (R) Core(TM) i3-1115G4, RAM 8,00 GB, 64-bit operating system, x64-based processor. *pKCSM Online Tool*, *Pubchem*.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data berupa *canonical SMILES* dari senyawa tectoquinone.

### Cara Kerja

Prediksi fisikokimia dan toksisitas senyawa tectoquinone dilakukan menggunakan *pKCSM Online Tool* <https://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction> dengan cara *copy canonical SMILES* senyawa tectoquinone yang diperoleh dari Pubmed <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan diinput ke dalam *pKCSM Online Tool* [11].

### Analisis Data

Data Fisikokimia yang didapat dibandingkan dengan parameter Hukum lima Lipinski yaitu berat molekul, nilai Log P, jumlah HBD dan HBA [13]. Data Toksisitas dengan parameter *Hepatotoxicity*, *ames toxicity*, dan nilai LD<sub>50</sub> [11].

## HASIL DAN DISKUSI

Hasil analisis fisikokimia pada senyawa tectoquinone telah memenuhi *Lipinski's Five of Rule*. Beberapa persyaratan yaitu Berat Molekul harus kurang dari 500 g/mol; Nilai Log P < 5; Ikatan hidrogen donor (HBD) < 5, Ikatan hidrogen akseptor (HBA) < 10 [11].

Tabel 1 menunjukkan bahwa Berat molekul yang didapat yaitu 222,243 g/mol. Nilai Log P yang diperoleh yaitu 2,77042. Sedangkan untuk HBA dan HBD yaitu 2 dan 0. Sehingga dari keempat persyaratan, senyawa tectoquinone telah memenuhi hukum lima Lipinski.

**Tabel 1.** Prediksi *in silico* nilai parameter-parameter sifat fisikokimia senyawa tectoquinone menggunakan pKCSM Online Tool berdasarkan aturan hukum Lipinski

Nama senyawa	BM (g/mol)	LogP	HBA	HBD	Hukum Lipinski
Tectoquinone	222.243	2.77042	2	0	Ya

Uji selanjutnya yaitu toksisitas. Uji toksisitas dilakukan untuk mengidentifikasi efek bahaya senyawa pada manusia melalui paparan akut atau kronis. Sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 2, hasil yang didapat yaitu senyawa tectoquinone bersifat hepatotoksik, *ames toxicity*, dan juga LD<sub>50</sub> yang didapat yaitu 2,11 mol/kg atau jika dikonversikan menjadi 468,92 g/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 6 yang artinya efek praktis tidak toksik.

**Tabel 2.** Prediksi *in silico* nilai parameter-parameter sifat toksisitas senyawa tectoquinone menggunakan pKCSM Online Tool

Senyawa	<i>Ames Toxicity</i>	Hepatotoksik	LD <sub>50</sub> akut (mol/kg)
Tectoquinone	Ya	Ya	2,11

Uji fisikokimia menggunakan parameter sebagaimana dijelaskan dalam hukum lima Lipinski. *Lipinski's Rule of Five* adalah aturan praktis untuk mengevaluasi obat dan menentukan apakah senyawa kimia dengan aktivitas biologi atau farmakologi tertentu memiliki sifat yang akan membuatnya menjadi obat aktif jika diberikan secara oral pada manusia. Aturan ini menjelaskan sifat farmakokinetik obat termasuk absorpsi, distribusi, metabolisme, maupun ekskresi [13]

Hukum Lipinski pertama yaitu berat molekul < 500 g/mol. Berat molekul yang lebih besar dari 500 g/mol tidak dapat berdifusi melwati membran sel secara difusi pasif. Hasil analisis menunjukkan berat molekul tectoquinone yaitu 222,243 g/mol. Sehingga telah memenuhi salah satu syarat hukum Lipinski.

Hukum lipinski kedua yaitu nilai log P. Semakin besar nilai log P, maka sifat senyawa tersebut semakin hidrofobik dan molekul yang terlalu hidrofobik cenderung mempunyai tingkat toksisitas tinggi karena akan tertahan lebih lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas dalam tubuh sehingga selektifitas ikatan enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu bernilai negatif juga tidak baik karena molekul tersebut tidak bisa melewati

membran lipid bilayer [14]. Hasil yang didapat yaitu 2,77042 yang berarti telah memenuhi syarat yaitu  $< 5$ .

Hukum Lipinski selanjutnya yaitu ikatan hidrogen donor. Jumlah ikatan hidrogen donor menjelaskan bahwa semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang diperlukan dalam proses absorpsi terjadi. Sehingga secara umum aturan ini menggambarkan solubilitas senyawa untuk melewati membran sel secara difusi pasif [14]. Tectoquine memiliki jumlah ikatan hidrogen donor sebanyak 0 telah memenuhi syarat  $< 5$  dan ikatan hidrogen akseptor sebanyak 2 telah memenuhi syarat yaitu  $< 10$ .

Uji toksisitas merupakan ukuran dari kumpulan efek bahan kimia yang merugikan[15]. Bagian penting yang perlu diketahui dalam prediksi toksisitas senyawa yaitu *hepatotoxicity*, *Ames toxicity*, dan  $LD_{50}$  (g/kg). Uji hepatotoksik merupakan prediksi ada atau tidaknya sifat dan efek memberikan kerusakan pada hati dari suatu ligan uji. Dari hasil pengujian didapatkan bahwa ligan uji tectoquinone memiliki sifat hepatotoksik. Uji *Ames toxicity* adalah metode yang digunakan dalam menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil uji positif pada senyawa menyatakan senyawa memiliki sifat mutagenik yang dapat bertindak sebagai karsinogen [16]. Adapun hasil yang didapatkan yaitu pada senyawa tectoquinone berpotensi menimbulkan efek mutagenik.

Uji toksisitas selanjutnya yaitu  $LD_{50}$ .  $LD_{50}$  adalah jumlah senyawa yang dibutuhkan dalam menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba Menurut *Lu's Handbook of Toxicology*  $LD_{50}$  diklasifikasikan menjadi 6 kelas, yaitu kelas 1 supertoksik ( $<5$  mg/kg), kelas 2 sangat amat toksik (5-50 mg/kg), kelas 3 sangat toksik (50-500 mg/kg), kelas 4 toksisitas sedang (0,5-5 g/kg), kelas 5 toksisitas ringan (5-15 g/kg), kelas 6 praktis tidak toksik ( $>15$  g/kg) (Singgih,2019). Hasil yang didapatkan yaitu senyawa tectoquinone diprediksi memiliki nilai  $LD_{50}$  2,11 mol/kg yang jika dikonversi menjadi 468,92 g/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 6 yang artinya memiliki efek praktis tidak toksik [11].

## KESIMPULAN

Ligan uji tectoquinone berdasarkan hasil analisis dari sifat fisikokimia dan toksisitas dengan menggunakan *pKCSM Online Tool* memiliki berat molekul 222,24 gram/mol, nilai log-P sebesar 2,7702; nilai HBD 0 dan nilai HBA adalah 2. Hal ini dapat telah memenuhi syarat hukum 5 Lipinski. Sedangkan pada hasil prediksi toksisitasnya memberikan hasil bahwa tectoquinone bersifat hepatotoksik dan termasuk *ames toxicity* dan nilai  $LD_{50}$  468,92 g/kg yang artinya praktis tidak toksik

## REFERENSI

1. Hendry Z, Arisjulyanto D, Puspita NI. Malfungsi Seksualitas Wanita Usia Subur Yang Mengalami Diabetes Melitus. ARISHA J Kesehat Indonesia. 2023;01(01).
2. Setyadji AES, Wibowo AP, Arnold IGN, Pratama RB, Masyhuda TA, Agusti YA, et al. Analisis Klaster Data Pasien Diabetes untuk Identifikasi Pola dan Karakteristik Pasien. J Teknol Dan Sist Inf Bisnis. 2023;5(3):172–82.
3. Bingga IA. Kaitan Kualitas Tidur Dengan Diabetes Melitus Tipe 2. Med Utama. 2021;2(4):1047–52.
4. Putri WNE, Astuti NMW. Potensi Ekstrak Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) sebagai Suplemen Penurun Gula Darah. Pros Work dan Semin Nas Farm. 2023;1(1):244–59.
5. Chien SC, Wu YC, Chen ZW, Yang WC. Naturally Occurring Anthraquinones: Chemistry and Therapeutic Potential in Autoimmune Diabetes. Chang CLT, editor. Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]. 2015;2015:357357. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/357357>
6. Najib A, Razak R, Muhtahid IF. Studi Penambatan Molekuler Senyawa Tectoquinone Terhadap Enzim  $\alpha$ -Glukosidase. J Fitofarmaka Indonesia. 2023;10(2):67–78.
7. Rimta Barus B, Rahmi S. Aktivitas Ekstrak Daun Asam Jawa (*Tamarandus indica* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Kelinci Jantan Yang Diinduksi Streptozotosin. J BIO BIOSAINS ( J Biosci ). 2021;7(3):148–51.
8. Siti Winda Munawwaroh, Sri Peni Fitriarningsih, Ratu Choesrina. Studi Literatur Aktivitas Antidiabetes Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* (L.) Jacq.). Bandung Conf Ser Pharm. 2022;2(2):314–20.
9. Harahap BYH, Hasim H, Faridah DN. Antioxidant Activities and  $\alpha$ -glucosidase Inhibition of Gayo Arabica Coffee Skin (*Coffea arabica* L). Curr Biochem. 2021;8(1):37–50.
10. Sinurat MR, Rahmayanti Y, Rizarullah\* R. Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. J IPA Pembelajaran IPA. 2021;5(2):138–50.
11. Kesuma D, Siswandono S, Purwanto BT, Hardjono S. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. JPSCR J Pharm Sci Clin Res. 2018;3(1):1.
12. Naufa F, Mutiah R, Yen Y, Indrawijaya A. Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). J Food Pharm Sci [Internet]. 2022;10(1):584–96. Available from: [www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA](http://www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA)
13. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 1997;23(1–3):3–25.
14. Rachmania RA, Hariyanti H, Zikriah R, Sultan A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). J Kim Val. 2018;4(2):124–36.
15. Raies AB, Bajic VB. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci. 2016;6(April):147–72.
16. Novianty R. Analisis Farmakokinetik, Toksisitas, dan Drug-Likeness Lima Senyawa Aktif Biji Pinang Sebagai Antidepresan Secara In Silico. J Inov Pendidik Dan Sains. 2023;4(1):61–6.

**TABEL**

**Tabel 1.** Prediksi *in silico* nilai parameter-parameter sifat fisikokimia senyawa tectoquinone menggunakan pKCSM Online Tool berdasarkan aturan hukum Lipinski

Nama senyawa	BM (g/mol)	LogP	HBA	HBD	Hukum Lipinski
Tectoquinone	222.243	2.77042	2	0	Ya

**Tabel 2.** Prediksi *in silico* nilai parameter-parameter sifat toksisitas senyawa tectoquinone menggunakan pKCSM Online Tool

Senyawa	<i>Ames Toxicity</i>	Hepatotoksik	LD <sub>50</sub> akut (mol/kg)
Tectoquinone	Ya	Ya	2,11