



Uji Aktivitas Antidiabetes Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris*) melalui Studi In Silico dan Prediksi Profil Farmakokinetika

Nugroho Wibisono^{1*}, Yoyon Arif Martino²

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Indonesia

^{*}Koresponden Penulis : nugrohowibisono@unisma.ac.id

ABSTRAK

Alstonia scholaris adalah tanaman obat yang berasal dari famili Apocynaceae. Kulit batang *Alstonia scholaris* memiliki beberapa khasiat obat, tetapi efeknya terhadap mekanisme antidiabetes masih belum dapat dijelaskan. Kulit batang *Alstonia scholaris* memiliki beberapa zat aktif seperti Echitamine, Beta Sitosterol, Lupeol, Alpha Amyrin Acetate, dan Betulinic Acid. Penelitian ini didesain untuk mencari zat aktif yang terbaik dari *A. scholaris* sebagai agen terapeutik potensial terhadap diabetes melitus. Penelitian ini melibatkan molecular docking dari struktur 3D dari zat aktif *A. scholaris* dengan protein reseptor GLUT-1, kemudian divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio dan dianalisis prediksi profil farmakokinetika menggunakan pkCSM. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa Echitamine (-8,7 kcal/mol) memiliki energi ikatan lebih rendah dibanding dengan glibenklamid (-9,6 kcal/mol). Berdasarkan website pkCSM, Echitamine memiliki profil farmakokinetika yang baik.

Kata kunci: *Alstonia scholaris*; echitamine; alpha amyrin acetate; beta sitosterol; in silico

ABSTRACT

Alstonia scholaris is a medicinal plant from the Apocynaceae family. *Alstonia scholaris* stem bark have some medicinal properties, but their effect on antidiabetics mechanisms is still unclear. *Alstonia scholaris* stem bark have some active compounds such as Echitamine, Beta Sitosterol, Lupeol, Alpha Amyrin Acetate, and Betulinic Acid. Present study was designed to find out the best active compounds of *A. scholaris* as a potential therapeutics agent against diabetes mellitus. This study involved the molecular docking of 3D structures of those active compounds into GLUT-1 receptor protein, visualized their result using Biovia Discovery Studio and pharmacokinetics profile prediction analysis using pkCSM web page. The molecular docking result show that Echitamine (-8,7 kcal/mol) have the lower energy compared to glibenclamide (-9,6 kcal/mol). Based on pkCSM web page, Echitamine were have a good pharmacokinetics profile.

Keywords: *Alstonia scholaris*; echitamine; alpha amyrin acetate; beta sitosterol; in silico

doi: 10.33474/e-jbst.v8i2.511

Diterima tanggal 12 November 2022 – Diterbitkan Tanggal 21 Januari 2023

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme kronis dengan multietiologi yang ditandai dengan hiperglikemia disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin [1]. Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur ≥ 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan jika dibandingkan dengan hasil Riskesdas 2013 yaitu sebesar 1,5. Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan apabila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, atau glukosa darah 2 jam pasca pembebanan ≥ 200 mg/dl, atau glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dan dalam jumlah banyak, dan penurunan berat badan [2].

Alstonia scholaris (Pulai) merupakan tanaman yang termasuk pada keluarga Apocynaceae. Berdasarkan data etnobotani, Batang *Alstonia scholaris* dapat dimanfaatkan sebagai herbal untuk demam malaria, gangguan pencernaan, dyspepsia dan penyakit kulit. Batang *Alstonia scholaris* mengandung Alfa Amyrin Acetate, Beta Sitosterol, Betulinic Acid, Echitamine dan Lupeol Acetate [3], [4], [5].

Pada studi ini, peneliti ingin mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak *A. scholaris* dengan menggunakan metode *in silico* menggunakan reseptor *glucose transporter 1* (GLUT1) dan prediksi profil farmakokinetika *A. scholaris*.

Material dan Metode

Senyawa uji dari ekstrak *A. scholaris* yang digunakan adalah alfa amyirin asetat, beta sitosterol, betulinic acid, echitamine, dan lupeol asetat. Glibenclamid berfungsi sebagai senyawa pembanding. Struktur 3 dimensi senyawa uji dan senyawa pembanding diperoleh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Struktur 3 dimensi protein target Glucose Transporter-1 (GLUT1) diperoleh dari <http://www.rcsb.org/>. Protein yang diperoleh kemudian diunduh dan disimpan dalam format pdb.

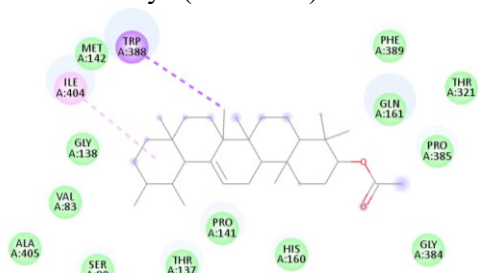
Proses docking dilakukan dengan program Pyrx (*autodock vina*). Untuk melihat interaksi antara reseptor dan ligan menggunakan program *Biovia Discovery Studio*.

Prediksi parameter fisikokimia dan farmakokinetika senyawa uji dilakukan dengan menggunakan website <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction>.

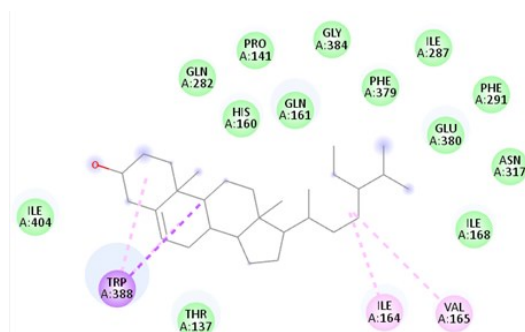
Hasil dan Diskusi

Uji In Silico menggunakan Interaksi Ligan GLUT-1 dan Senyawa Aktif *A.scholaris*

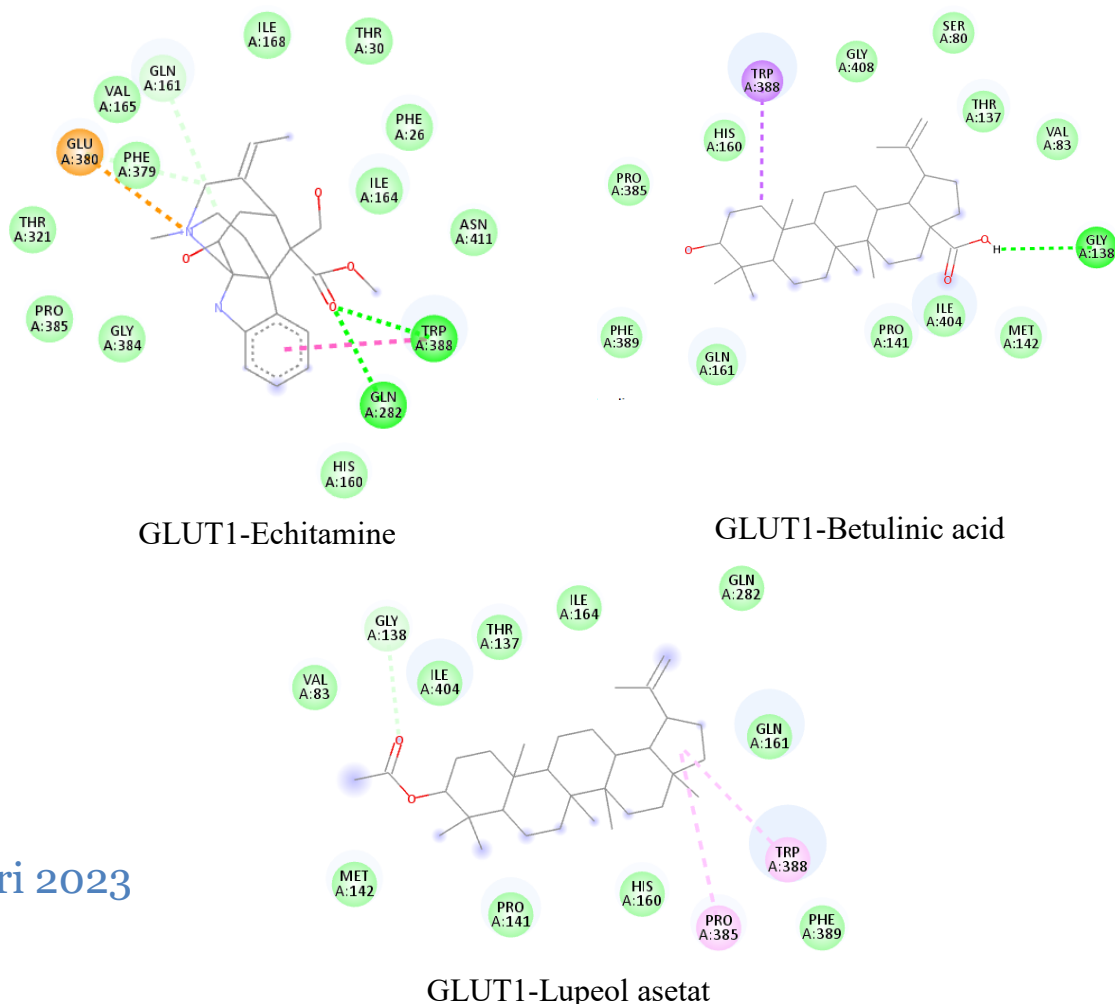
Berdasarkan hasil docking, ikatan yang muncul antara ligan dan reseptor GLUT-1 diketahui adalah ikatan hidrogen konvensional, ikatan *Van der Waals*, ikatan hidrofobik, ikatan Pi-Sigma, dan ikatan-ikatan lainnya (Gambar 1).



GLUT1-Alfa amyrin asetat



GLUT1-Beta sitosterol



Gambar 1. Interaksi Ligan Senyawa Uji dengan Protein Target

Hasil analisis interaksi ligan dari senyawa aktif *A. scholaris* dengan protein reseptor glucose transporter-1 (GLUT-1) ditunjukkan pada tabel 1 dibawah ini. Senyawa yang diuji mempunyai ikatan yang sama dengan pembanding yakni glibenclamide pada protein TRP 388 adalah echitamine, sehingga diduga senyawa echitamine mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan glibenclamide. Ikatan antara Reseptor GLUT1 dengan glibenclamide dan ikatan antara reseptor GLUT1 dengan echitamine sama-sama berinteraksi dengan ikatan hidrogen konvensional. Senyawa aktif dikatakan memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor target apabila berikatan kuat melalui ikatan hidrogen dan dapat berikatan dengan salah satu residu asam amino yang sama dari sisi aktif [6].

Selain dari analisis interaksi ligan, juga dilakukan analisis terkait nilai *binding affinity* antara reseptor GLUT1 dengan senyawa yang terdapat pada *Alstonia scholaris* dan glibenklamid. Senyawa Alfa Amyrin Acetate, Beta Sitosterol, Betulinic Acid, Echitamine dan Lupeol Acetate memiliki nilai *binding affinity* yang lebih negatif jika dibandingkan dengan kontrol glibenklamid. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa pada *Alstonia scholaris* dapat digunakan sebagai antidiabetes.



Tabel 1. Analisis interaksi ligan senyawa aktif *A. scholaris* dengan glucose transporter-1

Senyawa Uji	Reseptor	Binding Affinity (kkal/mmol)	Interaksi
Glibenclamide	GLUT1	-9,6	Ikatan hydrogen konvensional : GLU 380, TRP 388 Ikatan Van der Waals : ILE 287, ASN 317, ILE 164, ILE 168, ASN 288, VAL 165, THR 321, HIS 160, GLN 282, GLN 283, ASN 411, ASN 415, THR 137, GLY 384, PRO 385 Ikatan hidrofobik Pi-Alkyl : PHE 291, PHE 379, PHE 26, TRP 412
Alfa Amyrin Acetate	GLUT1	-8.8	Ikatan Van der Waals: MET 142, GLY 138, VAL 83, ALA 405, SER 80, THR 137, PRO 141, HIS 160, GLY 384, PRO 385, THR 321, GLN 161, PHE 389 Ikatan Pi-Sigma: TRP 388 Ikatan hidrofobik Alkyl: ILE 404
Beta Sitosterol	GLUT1	-8.8	Ikatan Van der Waals: ILE 404, THR 137, ILE 168, ASN 317, GLU 380, PHE 291, ILE 287, PHE 379, GLY 384, GLN 161, PRO 141, HIS 160, GLN 282 Ikatan Pi-Sigma: TRP 388 Ikatan hidrofobik Alkyl: VAL 165 Ikatan hidrofobik Pi-Alkyl: ILE 164
Betulinic acid	GLUT1	-8.8	Ikatan Van der Waals: HIS 160, PRO 385, PHE 389, GLN 161, PRO 141, ILE 404, MET 142, VAL 83, THR 137, SER 80, GLY 408 Ikatan hydrogen konvensional: GLY 138 Ikatan Pi-Sigma: TRP 388
Echitamine	GLUT1	-8.7	Ikatan Van der Waals: VAL 165, PHE 379, THR 321, PRO 385, GLY 384, HIS 160, ASN 411, ILE 164, PHE 26, THR 30, ILE 168 Ikatan Attractive charge: GLU 380 Ikatan hydrogen konvensional: GLN 282, TRP 388 Ikatan karbon hydrogen: GLN 161 Ikatan Pi-Pi stacked: TRP 388
Lupeol acetate	GLUT1	-8.6	Ikatan Van der Waals : VAL 83, ILE 404. THR 137, ILE 164, GLN 282, MET 142, PRO 141, HIS 160, GLN 161, PHE 389 Ikatan hydrogen konvensional: GLY 138 Ikatan hidrofobik Alkyl : TRP 388 Ikatan hydrogen Pi-Alkyl: PRO 385

Keterangan : Bold dan underline menunjukkan adanya kompleks (GLUT1-ligan) mempunyai interaksi yang sama dengan standarnya

*kontrol



Prediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetika Senyawa Aktif *A.scholaris*

Hasil analisis sifat fisikokimia senyawa aktif *Alstonia scholaris* (Tabel 3) menunjukkan bahwa terdapat dua senyawa aktif yaitu Alfa Amyrin Acetate dan Echitamine yang memenuhi kriteria Lipinski. Suatu senyawa dapat dinyatakan memenuhi kriteria Lipinski apabila berat molekul kurang dari 500 g/mol, donor ikatan hidrogen kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, dan nilai Log P kurang dari 5 [8].

Tabel 3. Kriteria Lipinski Senyawa Uji

Senyawa Aktif	Berat molekul (dalton)	Jumlah akseptor ikatan hydrogen	Jumlah donor ikatan hidrogen	Log P
Glibenclamid	494,013	5	3	3,6417
Alfa Amyrin Acetate	186,207	4	0	1,4049
Beta Sitosterol	414,718	1	1	8,0248
Betulinic acid	456,711	2	2	7,0895
Echitamine	385,484	5	3	1,3889
Lupeol acetate	468,766	2	0	8,5956

Tabel 4. Prediksi Farmakokinetika Senyawa Uji

Senyawa Aktif	Absorpsi pada intestinal	Distribusi		Metabolisme		Ekskresi Total Clearance
		VDss	Permeabilitas terhadap SSP	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	
Glibenclamid	71,775	- 0,218	-2,674	Yes	Yes	-0,155
Alfa Amyrin Acetate	96,393	- 0,228	-2,88	No	No	0,704
Beta Sitosterol	94,464	0,193	-1,705	No	Yes	0,628
Betulinic acid	99,763	-1,18	-1,343	No	Yes	0,116
Echitamine	98,138	0,789	-2,627	No	No	0,882
Lupeol acetate	97,894	-0,12	-1,754	No	Yes	0,06

Pada pengujian profil farmakokinetika menggunakan website pkCSM (tabel 4) dapat dilihat bahwa senyawa Alfa amyirin acetate, beta sitosterol, betulinic acid, echitamine dan lupeol acetate memiliki profil absorpsi pada intestinal yang baik antara lain 96,393%; 94,464%; 99,763%; 98,138% dan 97,894%. Absorpsi pada intestinal dikatakan baik apabila persentase diatas 80% [9].

Profil distribusi yang dianalisis pada penelitian ini antara lain volume distribusi (VDss) dan kemampuan permeabilitas pada sistem saraf pusat (SSP). Senyawa yang memiliki VDss tinggi antara lain Beta sitosterol dan Echitamine. VDss dikatakan tinggi apabila nilai VDss >0,45 Log L/kg. Semakin tinggi nilai VDss suatu senyawa, maka senyawa tersebut dapat terdistribusi sempurna pada jaringan tubuh [9].

Senyawa yang memiliki permeabilitas tinggi pada sistem saraf pusat antara lain Alfa Amyrin Acetate dan Echitamine. Suatu senyawa dikatakan dapat menembus sistem saraf pusat apabila memiliki nilai Log PS > -2, sedangkan senyawa yang tidak dapat menembus sistem saraf pusat apabila memiliki nilai Log PS < -3 [9].

Profil metabolisme yang dianalisis adalah ada tidaknya penghambatan pada sitokrom P450, terutama pada isoform CYP2D6 dan CYP3A4. Semua senyawa pada *Alstonia scholaris* tidak memiliki



penghambatan pada sitokrom P450 isoform CYP2D6. Namun, senyawa alfa amyrrin acetate, betulinic acid dan lupeol acetate memiliki penghambatan pada sitokrom P450 isoform CYP3A4. Sedangkan profil ekskresi yang dianalisis adalah klirens total dari senyawa. Senyawa Echitamine memiliki klirens total paling tinggi, sedangkan Betulinic acid memiliki klirens total paling rendah. Senyawa yang memiliki klirens total paling tinggi menggambarkan bahwa senyawa tersebut dapat terekskresi secara cepat [9].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil *molecular docking*, senyawa aktif ekstrak etanol kulit batang Pulau (*Alstonia scholaris*) yaitu echitamine menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes yang ditunjukkan dengan terdapat residu asam amino yang sama dengan kontrol *Glibenclamide* melalui ikatan hidrogen konvensional yaitu TRP 388 pada reseptor *glucose transporter 1* (GLUT1). Selain itu, echitamine juga memiliki energi ikatan bebas lebih rendah dibandingkan dengan kontrol *Glibenclamide* yaitu sebesar -8,7 kkal/mol. Berdasarkan hasil prediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetika, senyawa aktif ekstrak etanol kulit batang Pulau (*Alstonia scholaris*) yaitu Alfa Amyrrin Acetate dan Echitamine memiliki interaksi yang mirip dengan kontrol *Glibenclamide*. Echitamine merupakan senyawa aktif dengan profil farmakokinetika yang paling baik.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Hibah Penelitian UNISMA (Hi-MA) Universitas Islam Malang tahun 2020 yang telah mendukung pendanaan dan pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Dipiro, J.T., Talbert R., Gary M., Wells B., Posey L. 2008. *Pharmacotherapy handbook sixth edition*. New York: The Mc. Graw Hill Company.
- [2] Kementerian Kesehatan RI. 2020. Tetap Produktif, Cegah dan Atasi Diabetes Melitus. INFODATIN 2020. Jakarta.
- [3] Boggula, Narender, Ananda Kumar Chettupalli, Swetha Reddy Naram reddy, Vasudha bakshi. Anti Diabetic Effect of *Alstonia scholaris* Linn Bark in Alloxan Induced Diabetic Rats. J Global Trends Pharm Sci, 2017; 8(1): 3590 – 3598
- [4] Zuraida, and Sulistiyani. *Alstonia scholaris* R.Br Bark Extract as Diabetes Medicine. 2020. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. **528** 012050
- [5] Silalahi, Marina. Botani dan Bioaktivitas Pulau (*Alstonia scholaris*). Jurnal Pro-Life. 2019 ; 6 (2).
- [6] Middleton, David and Rodda, Michele. Apocynaceae. *Flora of Singapore*. 2019; 13: 421-630.
- [7] Arrasyid, M.A.A., Damayanti, D.S. and Lestari, R.D., 2020. Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2).
- [8] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- [9] Pires, D.E., Blundell, T.L., and Ascher, D.B.. 2015. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072. <https://pubs.acs.org/doi/2010.1021/acs.jmedchem.5b00104>