SKRIPSI

STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN α-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET

VALENSIA JESIKA JAYA

NIM : D1B122107

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

SKRIPSI

STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN α-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADMET

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Meraih Gelar Sarjana Farmasi Universitas Megarezky

VALENSIA JESIKA JAYA

D1B122107

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul:

STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN α-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADMET

Oleh

VALENSIA JESIKA JAYA

D1B122107

Telah disetujui untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Megarezky pada hari Selasa 30 Juni 2026

Pembimbing 1	**Pembimbing II**
apt. Andi Juaella Yustisi, S.Farm., M.Si	Dr. Hairuddin K, , S.S., S.KM., M.Kes
NUPTK. 9133765666230333	NUPTK. 0653749650130132

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Farmasi

Dr. apt. Nurhikmah Awaluddin, S.Farm., M.Si

NUPTK. 6554769670230252

HALAMAN PENGESAHAN

Pada hari ini Selasa 30 Juni 2026, bertempat diruang 014, lantai 2 gedung D Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar, telah dilaksanakan ujian sidang skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan program sarjana farmasi terhadap mahasiswa atas nama:

Nama : Valensia Jesika Jaya
NIM : D1B122107
Program Studi : Farmasi
Jenjang : Strata 1
Judul Skripsi : STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN α-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADMET

Yang telah diuji oleh **Tim Penguji Skripsi**, sebagai berikut:

Tim Penguji	**Tanda Tangan**
1. apt. Andi Juaella Yustisi, S.Farm., M.Si	(.....)
2. Dr. Hairuddin K, S.S., S.KM., M.Kes	(.....)
3. apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm	(.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Farmasi	Ketua Program Studi S1 Farmasi
Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si	Dr. apt. Nurhikmah Awaluddin, S.Farm., M.Si
NUPTK. 6455757658230153	NUPTK. 6554769670230252

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala. Berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul: "**STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN α-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN *MOLECULAR DOCKING* DAN PREDIKSI ADMET**"

Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky Makassar. Penulis menyadari proses penyusunan skripsi ini tidak akan berjalan dengan baik tanpa bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak.

Dengan rasa hormat dan kasih yang mendalam, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta, Bapak Lukman Jaya dan Ibu Jenny Latuihamallo, yang selalu mendoakan, mendampingi, memberi semangat, kasih sayang, serta dukungan moril maupun materil tanpa henti. Tanpa doa dan ketulusan kedua orang tua, penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud.

Penulis juga menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada:

1. Bapak Dr. H. Alimuddin, SH., MH., M.Kn selaku Pembina Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas arahan dan pembinaan yang menjadi dasar penting bagi pengembangan institusi serta mahasiswa.

2. Ibu Alm. Hj. Suryani, SH., MH selaku Pendiri Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dedikasi dan kontribusi besar dalam mendirikan lembaga pendidikan sebagai tempat pengembangan ilmu dan karakter.
3. Bapak Moch. Noer Alim Qolby, S.H., LLM selaku Ketua Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dukungan dan kebijakan strategis yang menunjang proses pendidikan serta penelitian secara berkesinambungan.
4. Bapak Prof. Dr. Anwar Ramli, SE., M.Si selaku Rektor Universitas Megarezky, atas motivasi dan arahan dalam membangun budaya akademik yang unggul dan bisa bersaing.
5. Ibu Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi, atas kesempatan dan dukungan yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan.
6. Ibu Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, atas bimbingan akademik yang terus diberikan dengan penuh inspirasi.
7. Dosen Pembimbing I Ibu apt. Andi Juaella Yustisi, S.Farm., M.Si dan Dosen Pembimbing II Bapak Dr. Hairuddin K, S.S., S.KM., M.Kes, yang telah memberikan arahan, masukan, dan evaluasi selama penyusunan skripsi ini dengan penuh kesabaran dan ketulusan.
8. Ibu apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan serta saran kepada penulis dalam proses penyusunan skripsi ini.
9. Ibu Nurmala Sari, S.Si., M.Sc selaku Pembimbing Akademik (PA), atas pendampingan dan bimbingan akademik selama masa studi penulis.

10. Seluruh Dosen dan Staf Akademik Universitas Megarezky, atas ilmu, perhatian, dan pelayanan yang diberikan selama penulis menjalani studi.
11. Kakak tercinta Gil, Cil, serta adik tersayang Eci, yang selalu menghibur, memberikan nasihat, doa, dan semangat kepada penulis.
12. Sahabat penulis sejak kecil, Alm. Angie C. G Ahudara, yang telah lebih dahulu berpulang sebelum penulis menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih atas setiap semangat, motivasi, dukungan, dan teguran yang selalu menguatkan penulis selama masa perkuliahan.
13. Sahabat selama perkuliahan, Sartje M.P Layan dan Feby Febrianty, yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta bantuan dalam berbagai hal selama penulis menyusun skripsi ini.
14. Teman-teman seperjuangan Pharmily B dan seluruh pihak yang telah mendukung, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini masih mempunyai berbagai kekurangan. Oleh sebab itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan skripsi ini pada masa yang akan datang. Semoga skripsi tersebut dapat bermanfaat bagi pembaca serta memberi kontribusi bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 30 Juni 2026

Valensia Jesika Jaya

ABSTRAK

Valensia Jesika Jaya (D1B122107). Studi In Silico Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle Marmelos* L.) Sebagai Kandidat Antidiabetes Tipe 2 Melalui Penghambatan α-Glukosidase Menggunakan *Molecular Docking* dan Prediksi ADMET (dibimbing oleh Andi Juaella Yustisi dan Hairuddin K).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronis yang membutuhkan pengembangan kandidat terapi yang lebih aman dan efektif. Penelitian ini bertujuan menilai potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 melalui penghambatan enzim α-glukosidase menggunakan *molecular docking* dan prediksi ADMET. Penelitian dilakukan dengan pendekatan in silico. Protein target α-glukosidase (PDB ID: 3W37) dan senyawa bioaktif daun maja dipreparasi, kemudian dilakukan simulasi docking menggunakan AutoDock Vina melalui UCSF Chimera. Hasil docking divalidasi melalui nilai RMSD, divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio, lalu dilanjutkan dengan prediksi ADMET dan Lipinski's Rule of Five. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif daun maja memiliki nilai binding affinity lebih rendah atau mendekati acarbose sebagai native ligand. Interaksi yang terbentuk didominasi oleh conventional hydrogen bond, Van der Waals, alkyl, dan pi-alkyl. Prediksi ADMET menunjukkan sebagian besar senyawa memiliki profil absorpsi, distribusi, ekskresi, dan toksisitas yang cukup baik, sedangkan beberapa senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Berdasarkan hasil tersebut, senyawa bioaktif daun maja berpotensi sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 melalui penghambatan enzim α-glukosidase, tetapi pengujian lanjutan secara in vitro dan in vivo tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: daun maja, *Aegle marmelos* L., antidiabetes tipe 2, α-glukosidase, *molecular docking*, ADMET.

ABSTRACT

Valensia Jesika Jaya (DIB122107). *In Silico Study of Bioactive Compounds of Maja Leaves (Aegle Marmelos L.) As a Type 2 Antidiabetes Candidate Through A-Glucosidase Inhibition Using Molecular Docking and ADMET Prediction. (Supervised by* Andi Juaella Yustisi *and* Hairuddin K).

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder that requires the development of safer and more effective therapeutic candidates. This study aims to assess the potential of bioactive compounds of maja leaves (Aegle marmelos L.) as a type 2 antidiabetic candidate through inhibition of the enzyme a-glucosidase using molecular docking and ADMET prediction. The research was conducted using an in silico approach. The target protein, a-glucosidase (PDB ID:3W31), and the bioactive compound of maja leaves were prepared, then docking simulations were carried out using AutoDock Vina through UCSF Chimera. The docking results were validated through RMSD values, visualized using BIOVIA Discovery Studio, and then followed by ADMET and Lipinski's Rule of Five predictions. The results of the study showed that some bioactive compounds of maja leaves had a lower affinity binding value or were close to acarbose as a native ligand. The interactions formed were dominated by conventional hydrogen bonds, Van der Waals, alkyls, and pi-alkyls. ADMET's predictions showed most compounds had fairly good absorption, distribution, excretion, and toxicity profiles, while some compounds met Lipinski's Rule of Five criteria. Based on these results, the bioactive compound of maja leaves has the potential to be a type 2 antidiabetic candidate through inhibition of the enzyme a-glucosidase, but further testing in vitro and in vivo is still needed to ensure its effectiveness and safety.

Keywords: *Maja Leaf, Aegle marmelos L., Antidiabetes type 2, a-glucosidase, Molecular Docking, ADMET.*

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PERSETUJUAN ..... **ii**

HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**

KATA PENGANTAR ..... **iv**

ABSTRAK ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

DAFTAR ISI ..... **ix**

DAFTAR TABEL ..... **xii**

DAFTAR GAMBAR ..... **xiv**

DAFTAR LAMPIRAN ..... **xv**

BAB I PENDAHULUAN **1**

A. Latar Belakang **1**

B. Rumusan Masalah **5**

C. Tujuan Penelitian **5**

D. Manfaat Penelitian **6**

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **7**

A. Uraian Tanaman **7**

1. Uraian Tanaman 7
2. Morfologi Tanaman 7
3. Kandungan Kimia 8
4. Khasiat 8

B. Diabetes Melitus **9**

1. Pengertian Diabetes Melitus 9
2. Klasifikasi Diabetes Melitus 9

3. Patofisiologi Diabetes Melitus 11
4. Etiologi Diabetes Melitus 12

C. Diabetes Melitus Tipe 2 12
1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2 12
2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 12
3. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2 13
4. Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2 13
5. Penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe 2 14

D. Enzim α-glukosidase 15
1. Pengertian Enzim α-glukosidase 15
2. Mekanisme Kerja Enzim α-glukosidase 15
3. Inhibitor α-glukosidase 16

E. *Molecular Docking* 17
1. Pengertian *Molecular Docking* 17
2. Prinsip *Molecular Docking* 17
3. Interaksi Ligan-Reseptor 18
4. Validasi Metode Docking 18
5. Kelebihan *Molecular Docking* 18

F. Prediksi ADMET 19
1. Pengertian Prediksi ADMET 19
2. Parameter Prediksi ADMET 19
3. *Lipinski's Rule Of Five* 19

G. Kerangka Teori 21

H. Kerangka Konsep 22

I. Hipotesis 23

BAB III METODE PENELITIAN 24

A. Desain Penelitian 24

B. Waktu dan Lokasi Penelitian 24

C. Populasi dan Sampel 24

D. Alat dan Bahan 24

E. Prosedur Kerja Penelitian 25

1. Preparasi Ligan dan Protein 25
2. Simulasi *Molecular Docking* Ligan Terhadap Reseptor Target 26
3. Validasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD) 26
4. Visualisasi *Hasil Molecular Docking* 27
5. Prediksi ADMET 27
6. Analisis Data 28

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 29

A. Hasil Penelitian 29

1. Nilai *Binding Affinity* Hasil *Molecular Docking* 29
2. Nilai Hasil *Root Mean Square Deviation* (RMSD) 29
3. Visualisasi Hasil *Molecular Docking* 30
4. Hasil Prediksi ADMET 41
5. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule Of Five* 45

B. Pembahasan 46

BAB V PENUTUP 73

A. Kesimpulan 73

B. Saran 74

DAFTAR PUSTAKA 75

LAMPIRAN 81

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 4. 1 Nilai *Binding Affinity* 29

Tabel 4. 2 Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)..... 30

Tabel 4. 3 Hasil Interaksi Asam Amino Acarbose (*Native Ligand*)..... 31

Tabel 4. 4 Hasil Interaksi Ligan Uji 1 Skimmiarepin C 32

Tabel 4. 5 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 2 Hesperidin..... 33

Tabel 4. 6 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 3 Stigmasterol 34

Tabel 4. 7 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 4 35

Tabel 4. 8 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 5 GlcA(b1-3)Gal(b1-3)GlcA(b1-6)b-Gal 36

Tabel 4. 9 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan uji 6 Aegelinoside A..... 37

Tabel 4. 10 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 7 Shahidine 38

Tabel 4. 11 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 8 Skimmiarepin A 39

Tabel 4. 12 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan 9 Beta sitosterol..... 40

Tabel 4. 13 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan 10 N-Cinnamoyloctopamine..... 41

Tabel 4. 14 Hasil Prediksi Absorbsi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 42

Tabel 4. 15 Hasil Prediksi Distribusi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 42

Tabel 4. 16 Hasil Prediksi Metabolisme Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 43

Tabel 4. 17 Hasil Prediksi Ekskresi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 44

Tabel 4. 18 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 44

Tabel 4. 19 Hasil Prediksi *Lipinski's Rule Of Five* Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)..... 45

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1 Visualisasi Acarabose 31

Gambar 2 Visualisasi Ligan Uji 1 Skimmiarepin C 32

Gambar 3 Visualisasi Ligan Uji 2 Hesperidin 33

Gambar 4 Visualisasi Ligan Uji 3 Stigmasterol 34

Gambar 5 Visualisasi Ligan Uji 4 (CID 163078747) 35

Gambar 6 Visualisasi Ligan Uji 5 GlcA(b1-3)Gal(b1-3)GlcA(b1-6)b-Gal 36

Gambar 7 Visualisasi Ligan Uji 6 Aegelinoside A 37

Gambar 8 Visualisasi Ligan Uji 7 Shahidine..... 38

Gambar 9 Visualisasi Ligan Uji 8 Skimmiarepin A 39

Gambar 10 Visualisasi Ligan Uji 9 Beta sitosterol..... 40

Gambar 11 Visualisasi Ligan Uji 10 N-Cinnamoyloctopamine 41

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1 Gambar Tanaman Maja (*Aegle marmelos* L.)..... 81

Lampiran 2 Data Molecular Docking 10 Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 82

Lampiran 3 Tabel Data Hasil Molecular Docking 141 Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)..... 83

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes dapat diartikan sebagai gangguan metabolisme kronis ketika kadar gula darah berada di atas batas normal. Apabila terjadi dalam jangka panjang, kondisi ini dapat menyebabkan gangguan pada ginjal, saraf, pembuluh darah, sampai jantung. Dari berbagai jenis diabetes, tipe 2 menjadi salah satu bentuk yang paling sering ditemukan, terutama ketika jumlah insulin yang dihasilkan tidak mencukupi atau respons tubuh terhadap insulin menurun. Dalam tiga dekade terakhir, prevalensi diabetes tipe 2 tetap memperlihatkan peningkatan pada negara dengan tingkat pendapatan yang beragam (Riviani *et al*., 2026).

World Health Organization pada tahun 2025 memperkirakan sekitar 830 juta orang di dunia mengalami diabetes, termasuk di negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Lebih dari separuh penderita diabetes belum memperoleh pengobatan. Keadaan tersebut dapat memperbesar risiko komplikasi, bahkan menyebabkan kematian (Riviani *et al*., 2026).

Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi diabetes melitus pada penduduk usia 15 tahun ke atas mencapai 11,7%. Pada kelompok usia 15 hingga 24 tahun, prevalensinya tercatat sebesar 29,3%, sedangkan pada kelompok usia 35 hingga 44 tahun mencapai 19,9%. Data tersebut didapatkan melalui pemantauan kesehatan masyarakat yang dilakukan SKI pada tahun 2023 (Riviani *et al*., 2026).

International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa lebih dari 90% penderita diabetes mengalami diabetes melitus tipe 2. Penyakit ini tidak disebabkan oleh satu faktor saja, tetapi juga berhubungan dengan faktor ekonomi, lingkungan, demografi, dan genetik. Urbanisasi, obesitas, peningkatan jumlah penduduk usia lanjut, serta kurangnya aktivitas fisik menjadi beberapa faktor yang kerap dikaitkan dengan peningkatan diabetes tipe 2 (Riviani *et al*., 2026).

Dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2, salah satu pendekatan terapi yang digunakan adalah menghambat aktivitas enzim α-glukosidase. Enzim ini memiliki peran dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sehingga aktivitasnya dapat memberikan pengaruh terhadap kenaikan kadar glukosa darah. Untuk memperlambat proses tersebut, dibutuhkan senyawa inhibitor α-glukosidase. Senyawa inhibitor ini bekerja pada usus halus dengan memperlambat penguraian pati, sehingga penyerapan glukosa hasil pemecahan karbohidrat menjadi lebih lambat dan kadar glukosa darah postprandial dapat mengalami penurunan (Putri *et al*., 2024).

Acarbose merupakan inhibitor α-glukosidase yang sering digunakan dalam praktik klinis untuk membantu menurunkan glukosa setelah makan. Namun, obat sintetik ini masih dapat menyebabkan keluhan pada saluran cerna, seperti diare dan flatulensi. Oleh sebab itu, pencarian inhibitor α-glukosidase dari sumber bahan alam yang tetap efektif dengan efek samping lebih ringan menjadi bagian penting dalam penelitian saat ini (Ratnaningtyas & Husen, 2025).

Pemanfaatan tanaman obat di Indonesia banyak berangkat dari pengetahuan lokal serta tradisi yang diwariskan secara turun-temurun. Tanaman obat umumnya

dimanfaatkan untuk menjaga kesehatan, mencegah penyakit, serta membantu menangani gangguan kesehatan ringan hingga kronis, termasuk diabetes melitus tipe 2. Salah satu tanaman yang dinilai berpeluang dalam hal ini adalah maja (*Aegle marmelos* L.) (Syam *et al*., 2026).

Tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan obat pada penanganan diabetes melitus. Pada bagian daunnya terdapat beragam metabolit sekunder, antara lain alkaloid seperti aegline, marmesin, marmin, dan marmelosin (Base & Noena, 2020). Daun maja (*Aegle marmelos* L.) juga dilaporkan mengandung sterol, tanin, flavonoid, kumarin, serta triterpenoid, sehingga tanaman ini kerap dikaitkan dengan pemanfaatannya dalam pengobatan diabetes (Malina *et al*., 2024).

Pendekatan in silico, khususnya *molecular docking*, dapat dimanfaatkan untuk memperkirakan interaksi senyawa bioaktif daun maja dengan protein target secara praktis, terukur, dan efisien dari segi biaya. Melalui simulasi ini, interaksi ligan atau senyawa aktif dengan reseptor enzim α-glukosidase dapat diamati, mulai dari afinitas, pola interaksi pengikatan, hingga gambaran awal mekanisme molekuler yang mungkin terjadi (Ratnaningtyas & Husen, 2025). Prediksi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) juga dimanfaatkan untuk mengevaluasi karakter farmakokinetik dan kemungkinan toksisitas senyawa uji, sehingga kelayakannya sebagai calon kandidat obat bisa dipertimbangkan sejak tahap awal (Amin & Pitara, 2025).

Penelitian sebelumnya oleh (Syahrir *et al*., 2024) menelaah manfaat daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai antidiabetes dengan uji in vivo pada zebrafish (*Danio*

rerio) yang diinduksi aloxan. Hasil studi penelitian tersebut memperlihatkan bahwa ekstrak daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada seluruh konsentrasi dapat mengalami penurunankan kadar gula darah zebrafish (Danio rerio). Temuan tersebut mendukung bahwa daun maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki aktivitas penurun glukosa darah.

Penelitian in silico menggunakan *molecular docking* pernah dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa daun maja (*Aegle marmelos* L.) dalam menghambat enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Senyawa yang diuji meliputi aegeline, citral, marmesinin, auraptene, dan β-bisabolene. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa beberapa senyawa memiliki nilai *binding affinity* rendah serta interaksi stabil dengan enzim DPP-4, sehingga berpotensi sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 (Sharma *et al*., 2022). Penelitian in silico lain dengan molecular docking juga dilakukan untuk mengevaluasi potensi antidiabetes senyawa daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap reseptor peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG). Pada penelitian ini, 48,1% senyawa dalam daun maja memiliki afinitas kuat terhadap binding site pocket tipe koaktivator pada PPARG, 25,4% senyawa berinteraksi dengan tipe korepresor, sedangkan sisanya menunjukkan interaksi lemah atau tidak berinteraksi. Selain itu, ditemukan empat senyawa non asam lemak yang mempunyai interaksi kuat pada pocket koaktivator, yaitu N-[2-metoksi-2-[4-(3-metilbut-2-enoksi)fenil]etil]-3-fenilprop-2-enamida, epoksiaurapten, 4-[2-(2,6-dimetoksi-4-prop-2-enilfenoksi)propil]-2-metoksifenol, dan 7-(2,6,7-trihidroksi-7-metil-3-metilideneoktoksi)kromen-2-on yang diprediksi berpeluang sebagai antidiabetes tipe 2. Akan tetapi, kedua penelitian tersebut belum menilai potensi

senyawa bioaktif daun maja terhadap enzim α-glukosidase. Kajian in silico mengenai senyawa bioaktif daun maja terhadap enzim α-glukosidase yang dilengkapi prediksi ADMET juga belum dilakukan. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk menilai potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 dengan penghambatan α-glukosidase menggunakan molecular docking dan prediksi ADMET (Santoso & Yuliani, 2024)

B. Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa bioaktif dari daun maja (*Aegle marmelos* L.) berpotensi sebagai inhibitor enzim α-glukosidase berdasarkan studi in silico?
2. Berapakah nilai energi ikatan (*Binding affinity*) senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap enzim α-glukosidase berdasarkan hasil *molecular docking*?
3. Bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) berdasarkan hasil prediksi ADMET?
4. Apakah senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* dalam hal kelayakan obat?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif dari daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai inhibitor enzim α-glukosidase berdasarkan studi in silico.
2. Untuk mengetahui nilai energi ikatan (*Binding affinity*) senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap enzim α-glukosidase berdasarkan hasil *molecular docking*.

3. Untuk mengetahui profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) berdasarkan hasil prediksi ADMET.
4. Untuk mengetahui apakah senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* dalam hal kelayakan obat.

D. Manfaat Penelitian

1. Pendidikan

   Menambah pengetahuan dan informasi bagi pembaca maupun penulis tentang potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 melalui pendekatan in silico..

2. Institusi

   Dapat dijadikan rujukan bagi institusi, khususnya jurusan farmasi, dalam penyusunan karya tulis ilmiah berikutnya yang berhubungan dengan pengembangan obat antidiabetes tipe 2 dari sumber bahan alam.

3. Masyarakat

   Menjadi sumber informasi bagi masyarakat umum mengenai kemungkinan pemanfaatan tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tanaman

1. Klasifikasi Tanaman

   Klasifikasi Tanaman Maja (*Aegle marmelos* L.): (Kirana, 2025)

   Kingdom : Plantae

   Divisi : Magnoliophyta

   Sub Divisi : Angiospermae

   Kelas : Dicotyledonae

   Ordo : Rutales

   Famili : Rutaceae

   Genus : *Aegle*

   Spesies : (*Aegle marmelos* L.)

2. Morfologi Tanaman

   Tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) merupakan pohon besar yang tumbuh tegak. Batangnya berbentuk bulat dengan warna cokelat kekuningan sampai coklat kehijauan. Buah maja berbentuk bulat dengan diameter sekitar 5-12,5 cm, mempunyai kulit keras berwarna hijau kekuningan, serta daging buah berwarna putih kekuningan. Daun maja berwarna hijau, ujung daun maja dibedakan menjadi tiga bentuk, yaitu acuminate atau ujung tirus yang memanjang dan tajam; acute atau ujung tajam dengan sudut lebih kecil dan tidak memanjang; serta aristate atau ujung tumpul dengan serabut yang memanjang pada bagian ujung (Ulfa *et al*., 2022).

3. Kandungan Kimia

Daun maja *(Aegle marmelos* L.) dikenal sebagai tanaman obat yang kerap digunakan dalam pengobatan diabetes melitus. Kandungan kimianya mencakup alkaloid seperti aegline, serta marmesin, marmin, dan marmelosin (Base & Noena, 2020). Selain itu, daun maja (*Aegle marmelos* L.) juga mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, sterol, triterpenoid, dan kumarin *(*Malina *et al*., 2024). Penelitian lain melaporkan adanya y-sitosterol, aegelin, lupeol, marmesinin, rutin, β-sitosterol, flavon, glikosida, oisopentenyl halfordiol, marmeline, serta phenylethyl cinnamamides (Sari & Susilowati, 2019). Daun maja juga dilaporkan mengandung alkaloid, vitamin, kumarin, asam lemak, minyak esensial (Rahmat *et al*., 2025). Serta metabolit sekunder lain seperti saponin, tanin, dan terpenoid (Dermiati *et al*., 2018).

4. Khasiat

Tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) termasuk tanaman yang memiliki manfaat dalam bidang pengobatan. Bagian daunnya digunakan untuk membantu menangani beberapa kondisi, seperti sakit tenggorokan, tekanan darah tinggi, batuk, dan diabetes (Malina *et al*., 2024). Daun maja juga dilaporkan memiliki aktivitas antihiperurisemia, antioksidan (Putri *et al*., 2021). serta antibakteri (Pardede *et al*., 2024). Selain itu, daun maja digunakan dalam pengobatan demam, gangguan pencernaan, dan pengendalian kesuburan (Rahmat *et al*., 2025). Flavonoid dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.) membantu memperbaiki profil lipid, menurunkan trigliserida dan kolesterol total, serta meningkatkan HDL (Dermiati *et al*., 2018).

B. Diabetes Melitus

1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi karena gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat insufisiensi fungsi insulin. Kondisi ini pada umumnya ditandai oleh meningkatnya kadar gula darah. Gangguan kerja insulin dapat terjadi ketika produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas mengalami gangguan atau ketika sensitivitas tubuh terhadap insulin berkurang (Suryanti *et al*., 2025).

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 jenis, yaitu: (Suryanti *et al*., 2025)

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 pada umumnya muncul pada anak-anak dan remaja, sehingga sering disebut juvenile, yaitu diabetes pada usia muda. Namun, diabetes tipe ini juga dapat terjadi pada orang dewasa. Pada diabetes tipe 1, sel-β pankreas yang berperan memproduksi insulin mengalami kerusakan. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin dan penderita diabetes tipe 1 memerlukan pemberian insulin melalui suntikan.

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling sering ditemukan. Sekitar 90-95% dari keseluruhan penderita diabetes melitus pada umumnya mengalami diabetes tipe 2. Jenis ini lebih sering terjadi

pada orang dewasa, tetapi tetap bisa dialami oleh remaja. Pada diabetes tipe 2, insulin tidak direspons secara optimal oleh sel tubuh. Glukosa yang dibawa oleh insulin tidak masuk secara optimal ke dalam sel. Kondisi ini dikenal sebagai resistensi insulin dan menyebabkan kadar gula darah meningkat.

c. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe lain muncul akibat gangguan metabolik yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar glukosa akibat faktor genetik fungsi sel beta, kelainan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, infeksi virus, penyakit autoimun, serta sindrom genetik lain yang berhubungan dengan diabetes melitus. Jenis diabetes ini juga dapat dipicu oleh obat-obatan atau bahan kimia, misalnya pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

d. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes gestasional merupakan kondisi intoleransi glukosa yang terjadi selama kehamilan, baik tanpa mempertimbangkan kondisi sebelum maupun setelah kehamilan. Gejala hiperglikemia pada masa kehamilan jarang tampak jelas dan sulit dibedakan dari gejala kehamilan normal. Karena itu, tes toleransi glukosa oral (OGTT) disarankan untuk skrining DM gestasional pada minggu ke 24 hingga minggu ke 28 kehamilan, sedangkan wanita berisiko tinggi perlu menjalani skrining lebih awal. OGTT dilaksanakan dengan mengukur kadar gula darah saat puasa dan dua

jam setelah mengonsumsi minuman yang mengandung 75 gram glukosa (Kasmawati *et al*., 2023).

3. Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus termasuk kelompok gangguan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau gabungan keduanya. Insulin adalah hormon yang diproduksi pankreas dan berperan penting dalam pengaturan kadar gula darah melalui proses penggunaan serta penyimpanan glukosa dalam tubuh. Pada kondisi tertentu, sensitivitas sel tubuh terhadap insulin bisa menurun atau pankreas tidak memproduksi insulin secara cukup, sehingga keseimbangan kadar glukosa terganggu (Tobroni *et al*., 2025).

Glukosa adalah sumber energi utama bagi sel tubuh yang berasal dari makanan dan dialirkan melalui darah. Agar dapat masuk ke dalam sel, glukosa membutuhkan insulin yang bekerja dengan berikatan pada reseptor membran sel dan mengaktifkan sistem transport glukosa. Selain insulin, pankreas menghasilkan glukagon yang ikut berperan menaikkan kadar gula darah dengan merangsang pelepasan cadangan glukosa dari hati. Kedua hormon ini bekerja bersama untuk menjaga kadar glukosa darah dalam batas normal. Jika produksi atau kerja insulin terganggu, glukosa tetap berada dalam sirkulasi darah dan menimbulkan hiperglikemia, sehingga sel tubuh tidak memperoleh energi yang cukup (Tobroni *et al*., 2025).

4. Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat terjadi akibat kelainan produksi insulin, glukagon, dan hormon lain yang mengganggu metabolisme karbohidrat serta lemak. Keadaan ini biasanya disertai resistensi insulin, terutama pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penyebab dasar gangguan ini belum sepenuhnya diketahui. Setelah seseorang mengonsumsi makanan, asupan karbohidrat yang meningkat akan menaikkan kadar gula darah dan merangsang pelepasan hormon inkretin dari usus serta insulin dari sel β pankreas (Kasmawati *et al*., 2023).

C. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolisme kronis dengan angka kejadian yang terus meningkat dari waktu ke waktu. Penyakit ini ditunjukkan dengan hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin, produksi insulin yang tidak mencukupi untuk mengatur kadar glukosa darah, serta disfungsi sel β pankreas. Apabila tidak ditangani, diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti kerusakan organ, stroke, gagal jantung, kerusakan saraf, dan masalah kesehatan lainnya (Erdaliza *et al*., 2024).

2. Patofisiologi Diabetes Tipe 2

Pada patofisiologi diabetes melitus tipe 2, disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin menjadi dua kondisi yang berperan besar. Diabetes tipe 2 terjadi karena sel sasaran insulin tidak merespons insulin secara normal, bukan hanya karena sekresi insulin yang kurang. Kondisi ini diketahui sebagai resistensi insulin dan

sering ditemukan pada individu dengan obesitas, aktivitas fisik rendah, serta usia lanjut. Penderita diabetes tipe 2 dapat mengalami produksi glukosa hepatik yang berlebihan, tetapi tidak ditemukan kerusakan autoimun pada sel-sel β langerhans seperti pada diabetes tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada diabetes tipe 2 bersifat relatif, bukan absolut. Dalam perkembangannya, sel β meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi terhadap resistensi insulin. Jika tidak ditangani secara optimal, keadaan tersebut dapat berkembang menjadi kerusakan sel-sel β pancreas (Hartoyo *et al*., 2022).

3. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

   Penyebab diabetes melitus tipe 2 bersifat multifaktorial, meliputi faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi fungsi sel beta pankreas serta jaringan seperti otot, hati, jaringan adiposa, dan pankreas agar tetap memiliki sensitivitas terhadap insulin. Walaupun demikian, mekanisme interaksi antara kedua gangguan tersebut belum diketahui secara pasti. Keadaan ini didukung oleh berbagai faktor risiko diabetes melitus tipe 2, seperti usia, gaya hidup, faktor nutrisi, obesitas, dan faktor lainnya (Ifdah *et al*., 2024).

4. Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2

   Faktor resiko diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan risiko intoleransi. Faktor resiko tersebut dibagi menjadi 2 : (Ifdah *et al*., 2024)

   a. Faktor yang dapat dimodifikasi mencakup berat badan berlebihan (IMT > 23 kg/m2), aktivitas fisik kurang, dyslipidemia (HDL < 35 mg/dl dan trigliserida > 250 mg/dl), serta pola diet tidak sehat, yaitu diet rendah serat dan tinggi glukosa yang dapat menaikkan resiko diabetes melitus tipe 2.

b. Faktor resiko yang tidak dapat diubah mencakup ras dan etnik, riwayat keluarga, serta usia. Pada usia lebih dari 40 tahun, skrining diabetes melitus tipe 2 perlu dilakukan.

5. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2

a. Penatalaksanaan non farmakologi diabetes melitus tipe 2

Pada pasien diabetes tipe 2, penatalaksanaan non farmakologi menjadi dasar pengelolaan dan perlu dilakukan oleh semua pasien. Pendekatan ini mencakup pengaturan pola makan dengan terapi nutrisi medis, peningkatan aktivitas fisik, pengendalian berat badan, serta edukasi untuk mendorong gaya hidup sehat. Jika dilakukan secara konsisten, pendekatan ini membantu mempertahankan kestabilan kadar glukosa darah (Azizah & Novrianti, 2021).

b. Penatalaksanaan farmakologi diabetes melitus tipe 2

Penatalaksanaan farmakologi diberikan untuk membantu mengendalikan kadar gula darah. Terapi tersebut dapat diberikan dalam bentuk obat antidiabetes oral, seperti golongan sulfonilurea, meglitinide, GLP-1agonis dan DPP-4 inhibitor, metformin, SGLT-2 inhibitor, serta alfa glukosida inhibitor. Pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi, penggunaan suntikan insulin sangat dianjurkan sebagai pilihan terapi (Azizah & Novrianti, 2021).

Satu bentuk terapi farmakologi pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah penghambat α-glukosidase. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa di usus halus, sehingga kadar glukosa darah setelah makan dapat

menurun. Acarbose termasuk contoh obat dari golongan ini. Dosis harian acarbose adalah 100-300 mg/hari dalam 3 dosis terbagi, dengan dosis maksimal 300 mg/hari. Acarbose tidak dianjurkan bagi pasien dengan gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati, wanita hamil, dan ibu menyusui. Obat tersebut dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan saluran cerna dan gangguan hati. Oleh sebab itu, penelitian bahan alam sebagai alternatif pengobatan antidiabetes tipe 2 masih perlu dikaji, terutama untuk menemukan senyawa yang memiliki peluang sebagai inhibitor α-glukosidase yang efektivitasnya baik dan efek samping lebih ringan (Alpian *et al*., 2022).

D. Enzim α-glukosidase

1. Pengertian Enzim α-glukosidase

   Enzim α-glukosidase berperan mengubah oligosakarida dan disakarida menjadi glukosa yang kemudian diserap oleh usus halus, sehingga kadar gula darah meningkat (Putri *et al*., 2024). Penghambatan enzim α-glukosidase penting dalam pengendalian gula darah sebab dapat menunda proses penyerapan glukosa (Sami *et al*., 2026).

2. Mekanisme Kerja Enzim α-glukosidase

   Enzim α-glukosidase berperan dalam mengubah karbohidrat menjadi glukosa. Karbohidrat dicerna oleh enzim di mulut dan usus menjadi gula sederhana, kemudian diserap tubuh dan bisa menaikkan kadar gula darah. Proses pencernaan karbohidrat menyebabkan pankreas melepaskan enzim α-glukosidase ke dalam usus untuk mencerna karbohidrat menjadi oligosakarida. Selanjutnya, oligosakarida diubah menjadi glukosa oleh enzim α-glukosidase

dari sel-sel usus halus dan diserap ke dalam tubuh (Najib *et al*., 2019). Adanya inhibitor α-glukosidase membantu mengembalikan kadar gula darah ke batas normal. Inhibitor enzim α-glukosidase bekerja dengan menghambat penguraian pati di usus halus, sehingga penyerapan glukosa hasil pemecahan karbohidrat tertunda dan kadar gula darah postprandial menurun (Putri *et al*., 2024).

3. Inhibitor α-glukosidase

Inhibitor α-glukosidase adalah senyawa yang dapat menghambat hidrolisis karbohidrat dari makanan dan minuman, serta menghambat penyerapan glukosa di usus halus, sehingga kadar gula darah dapat dipertahankan. Inhibitor α-glukosidase termasuk agen antidiabetes yang terus dikembangkan. Beberapa inhibitor α-glukosidase sintetis, seperti acarbose dan miglitol, telah dimanfaatkan dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2 (Piska *et al*., 2024). Namun, obat sintetik ini kerap dikaitkan dengan efek samping saluran cerna, seperti perut kembung, diare, dan rasa tidak nyaman pada perut, sehingga pengembangan inhibitor α-glukosidase yang lebih aman serta nyaman digunakan tetap dibutuhkan (Bumulo *et al*., 2025).

Dengan demikian, inhibitor α-glukosidase dari sumber bahan alam menjadi alternatif yang cukup menjanjikan karena dianggap lebih aman dan cenderung memberikan efek samping lebih ringan dibandingkan inhibitor sintesis. Berbagai tanaman diketahui memiliki senyawa yang berpeluang menghambat aktivitas enzim α-glukosidase. Salah satu tanaman yang bisa dikaji lebih lanjut adalah daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebab dilaporkan mengandung metabolit sekunder dengan aktivitas sebagai antidiabetes. Oleh sebab itu, potensi senyawa bioaktif daun maja

sebagai inhibitor α-glukosidase perlu dievaluasi lebih lanjut, salah satunya melalui pendekatan in silico dengan metode molecular docking untuk memperkirakan interaksi terhadap enzim target.

E. *Molecular Docking*

1. Pengertian *Molecular Docking*

   Molecular docking merupakan salah satu pendekatan yang banyak dimanfaatkan dalam penapisan senyawa bioaktif. Metode ini berupa simulasi komputasional untuk memperkirakan interaksi antara ligan atau senyawa aktif dengan reseptor target berupa protein. Melalui teknik ini, afinitas ikatan, orientasi molekuler, dan kemungkinan mekanisme kerja senyawa terhadap enzim target dapat dinilai. *Molecular docking* dinilai efisien karena dapat menyaring ratusan hingga ribuan kandidat senyawa dari tanaman obat maupun produk alami lain dalam pengembangan terapi antidiabetes (Hidayah & Amin, 2025). *Molecular docking* juga dimanfaatkan untuk memperkirakan hubungan reseptor dan ligan melalui simulasi, dengan tujuan memperoleh konformasi serta energi bebas ikatan dari interaksi keduanya. Ligan adalah molekul yang berikatan dengan biomolekul, baik berupa molekul kecil, ion, maupun protein yang berikatan dengan heliks ganda (Amin & Tsani, 2025).

2. Prinsip *Molecular Docking*

   Prinsip *molecular docking* berhubungan dengan konsep *lock and key* dari Emil Fischer yang dikemukakan pada tahun 1894. Konsep gembok dan kunci menggambarkan enzim atau protein sebagai struktur kaku. Namun, dalam kondisi sebenarnya, protein atau reseptor tetap memiliki fleksibilitas pada setiap

asam amino. Docking melibatkan prediksi bentuk atau konformasi ligan serta orientasi ikatan. Metode ini dapat menempatkan ligan pada sisi aktif (*binding site*) dalam konformasi yang sesuai sehingga ligan dapat berinteraksi dengan reseptor. Selain *lock and key*, docking juga mengacu pada prinsip *induced fit*, yaitu penyesuaian bentuk antara makromolekul dan molekul kecil atau ligan. Makromolekul dapat menyesuaikan bentuknya agar molekul kecil dapat masuk dan berikatan (Putra, 2022).

3. Interaksi Ligan-Reseptor

   Interaksi ligan-reseptor melibatkan berbagai interaksi antarmolekul, seperti Van der Waals, ikatan hidrogen, ikatan sigma, dan interaksi lainnya. Jenis interaksi ini dapat memberikan pengaruh terhadap nilai binding affinity. Binding affinity menjadi salah satu data yang didapatkan setelah penelitian dilakukan. Semakin negatif nilai binding, semakin kuat energi ikatan yang terbentuk (Reynaldi *et al*., 2023).

4. Validasi Metode Docking

   Langkah awal dalam molecular docking adalah validasi metode. Validasi metode molecular docking dilakukan menggunakan aplikasi Autodocks Tools dan SwissDock. Tahap ini bertujuan memastikan metode yang digunakan telah memenuhi persyaratan. Validasi dilaksanakan melalui re-docking, yaitu menambatkan kembali native ligand pada reseptor target (Amin *et al*., 2021).

5. Kelebihan Molecular Docking

   Kelebihan metode ini adalah tidak memerlukan bahan kimia, lebih efisien dari segi waktu dan biaya penelitian, serta relatif aman (Anjani & Laksmiani, 2022).

F. Prediksi ADMET

1. Pengertian Prediksi ADMET

   Prediksi ADMET merupakan singkatan dari *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*. Analisis ini dilaksanakan untuk mengevaluasi karakteristik farmakokinetik dan toksisitas senyawa uji, sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai kelayakan suatu senyawa untuk dikaji lebih lanjut sebagai calon kandidat obat (Amin & Pitara, 2025).

2. Parameter Prediksi ADMET

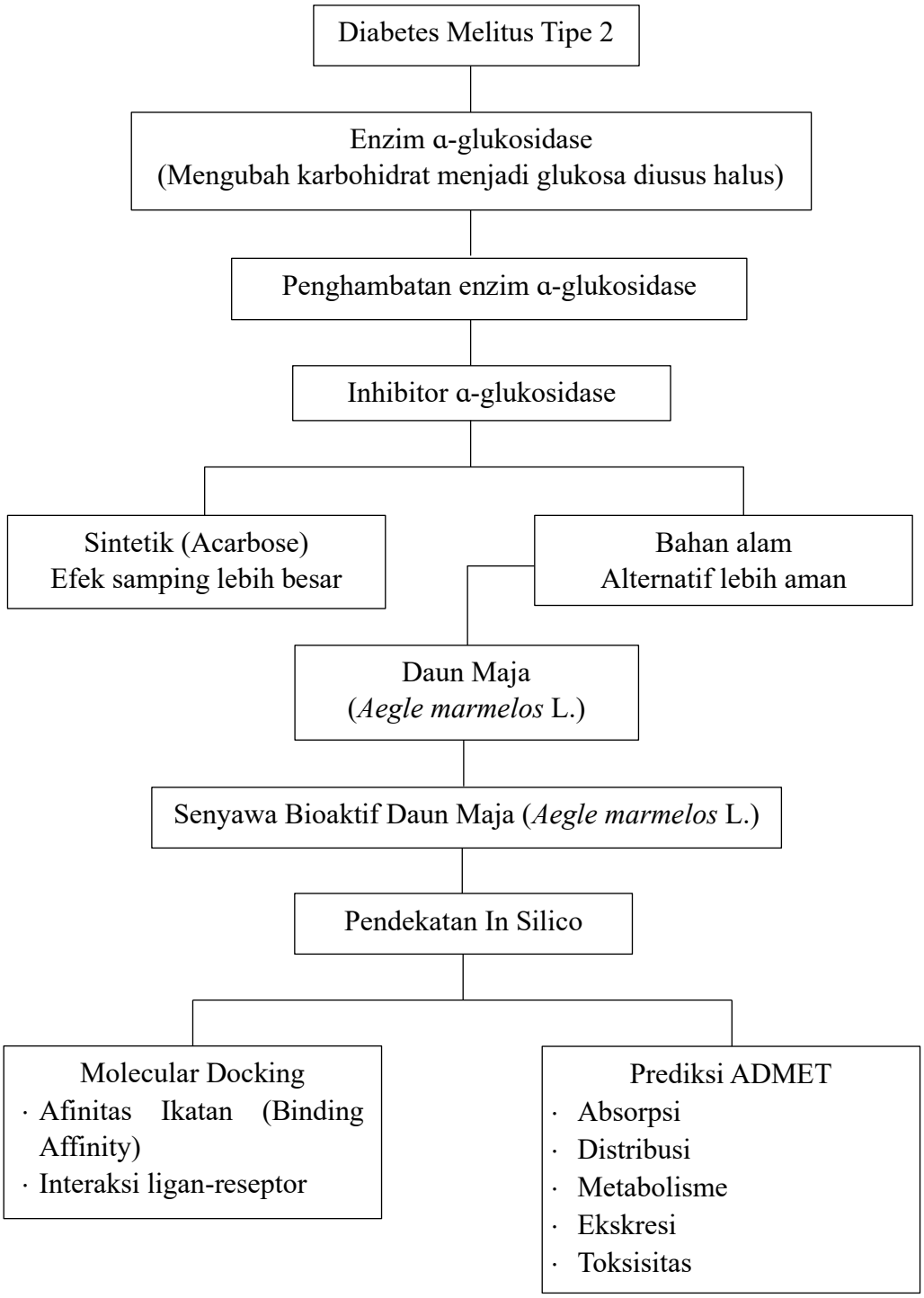
   Analisis ADMET pada suatu senyawa mencakup beberapa parameter, yaitu penyerapan dalam tubuh (*Absorption*), pengangkutan hingga mencapai reseptor (*Distribution*), metabolisme dalam tubuh setelah proses distribusi (*Metabolism*), pembuangan sisa metabolisme (*Excretion*), serta tingkat bahaya dan kemungkinan toksisitas yang dapat muncul (*Toxicity*) (Fadlan *et al*., 2022).

3. *Lipinski Rule Of Five*

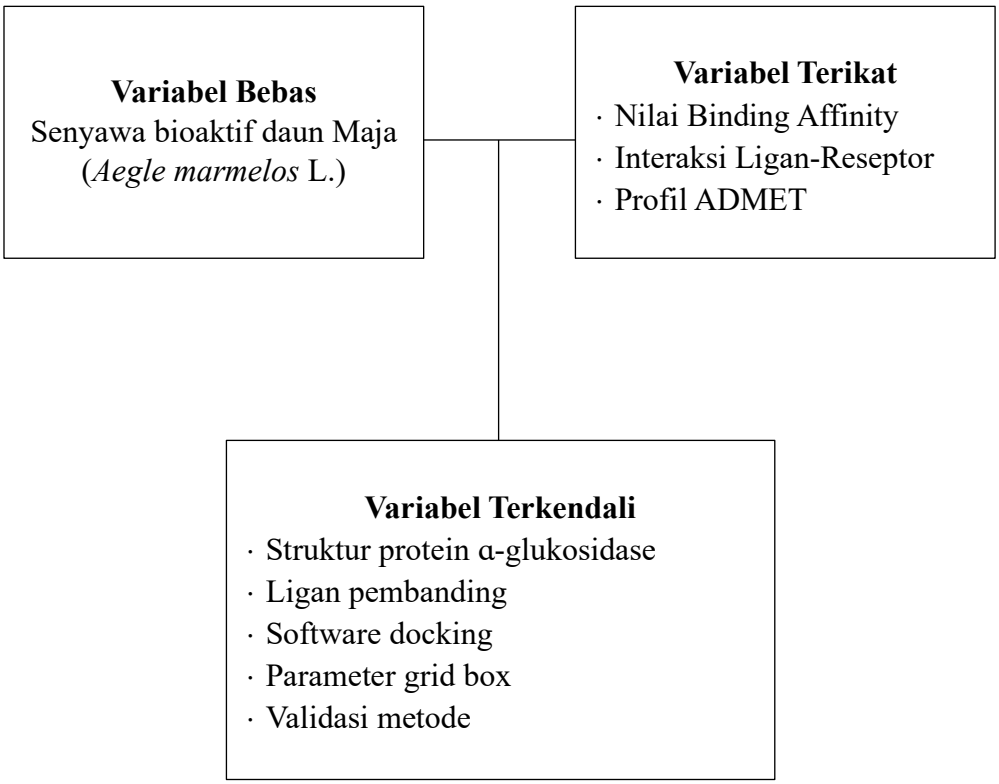
   Lipinski Rule Of Five atau RO5 memuat batas maksimal untuk beberapa syarat molekul, yaitu jumlah donor ikatan hidrogen maksimal 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500 g/mol, serta nilai logP kurang dari 5 (Nursanti, 2023). Parameter RO5 dimanfaatkan untuk mengevaluasi ketersediaan oral, absorpsi atau permeasi senyawa obat, sekaligus menjadi panduan dalam desain molekul utama pada proses *drug discovery*. Meski begitu, calon senyawa obat baru yang tidak sepenuhnya memenuhi RO5 masih dapat berpeluang sebagai obat (Wulandari *et al*., 2023).

Pendekatan molecular docking dan prediksi ADMET membantu penyaringan awal senyawa yang berasal dari tanaman, termasuk tanaman maja (*Aegle marmelos* L.), sebelum dilanjutkan ke uji biologis. Dengan mempertimbangkan potensi daun maja *(Aegle marmelos* L.), kajian in silico menggunakan molecular docking dan prediksi ADMET dibutuhkan untuk mengevaluasi interaksi senyawa bioaktifnya terhadap enzim α-glukosidase sebagai salah satu strategi pengembangan kandidat antidiabetes tipe 2.

G. Kerangka Teori



H. Kerangka Konsep



I. Hipotesis

H0 : Senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α-glukosidase sebagai target terapi diabetes melitus tipe 2.

H1 : Senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α-glukosidase sebagai target terapi diabetes melitus tipe 2.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang sebagai penelitian eksperimental dengan pendekatan studi in silico. Metode yang digunakan adalah *molecular docking* dan prediksi ADMET untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 dengan mekanisme penghambatan enzim α-glukosidase.

B. Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini direncanakan berlangsung pada bulan April-Juni tahun 2026 dan dilakukan di kampus Universitas Megarezky Makassar.

C. Populasi dan Sampel

Populasi dalam studi penelitian ini meliputi seluruh senyawa bioaktif yang dilaporkan terdapat dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.). Sampel penelitian berupa senyawa bioaktif daun maja yang memiliki potensi sebagai antidiabetes. Senyawa dipilih berdasarkan studi literatur serta ketersediaan struktur kimia 3D dalam database PubChem.

D. Alat dan Bahan

1. Alat

   a. Perangkat Keras

      Perangkat keras yang dimanfaatkan pada studi ini adalah laptop Lenovo IdeaPad 5 2-in-1 dengan spesifikasi Intel Core i5 Generasi Ke-13, RAM 16 GB DDR5, SSD 512 GB, dan sistem operasi Windows 11 Home.

b. Perangkat Lunak

Perangkat lunak yang dimanfaatkan dalam studi ini meliputi Protein Data Bank (PDB), PubChem, UCSF Chimera versi 1.19, AutoDock Vina, BIOVIA Discovery Studio, SwissADME, dan pkCSM.

2. Bahan

Bahan penelitian yang digunakan adalah reseptor protein α-glukosidase (kode PDB: 3W37) serta senyawa bioaktif dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang memiliki struktur 3 dimensi dalam database PubChem

E. Prosedur Kerja Penelitian

1. Preparasi Ligan dan Protein

Tahap awal penelitian dilakukan dengan pengumpulan dan penyiapan data struktur 3D protein target α-glukosidase serta senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.). Struktur protein α-glukosidase diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB) menggunakan ID PDB yang relevan (3W37). Struktur protein lalu dipreparasi dengan perangkat lunak Chimera 1.19 dengan penghilangan molekul air yang tidak diperlukan, pemisahan ligan asli (*Native ligand*), serta penambahan atom hidrogen sesuai kondisi pH pada simulasi molecular docking. Struktur 3D senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang diperoleh dari studi literatur diunduh melalui PubChem, lalu disimpan dalam format file pdb. Setelah itu, struktur 3D senyawa ini dipreparasi menggunakan Chimera 1.19 dengan menambahkan atom hidrogen dan pemberian muatan untuk dianalisis pada tahap simulasi *molecular docking* (Hakiki *et al*., 2024).

2. Simulasi *Molecular Docking* Ligan Terhadap Protein Target

Setelah ligan dan protein diunduh serta dipreparasi, tahap berikutnya dilakukan simulasi *molecular docking* menggunakan perangkat lunak Chimera yang terhubung dengan AutoDock Vina. Pada tahap ini, validasi metode lebih dahulu dilakukan dengan redocking terhadap *native ligand* atau ligan alami untuk mengetahui posisi kantong pengikatan yang sesuai pada reseptor α-glukosidase. Proses dilakukan dengan membuka file pdb reseptor α-glukosidase dan file pdb native ligand pada Chimera, kemudian memilih "*Tools*", "*Surface/Binding Analysis*", dan "Autodock Vina". Grid box kemudian disesuaikan dengan mengatur ukurannya sampai mencakup seluruh sisi aktif reseptor. Setelah grid box sesuai dengan posisi kantong pengikatan, molecular docking dilakukan terhadap ligan uji berupa senyawa bioaktif daun maja (Aegle marmelos L.). AutoDock Vina digunakan untuk mengevaluasi pola interaksi senyawa bioaktif daun maja dan enzim α-glukosidase secara komputasional. Nilai energi ikatan (*Binding affinity*/ΔG) yang diperoleh digunakan untuk mengevaluasi kekuatan interaksi antara ligan dan target protein (Faza *et al*., 2024).

3. Validasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

Setelah *molecular docking* selesai, nilai RMSD diperiksa menggunakan perangkat lunak Pymol untuk memastikan grid box yang digunakan sudah sesuai dan berada pada posisi kantong pengikatan (*Binding site*) yang tepat. Validasi RMSD dilaksanakan dengan membuka file ligan yang telah dipreparasi dan file hasil docking ligan ini pada Pymol. Selanjutnya, pada kolom Pymol

diketik nama file ligan yang telah dipreparasi, diteruskan tanda koma, spasi, dan nama file hasil docking dari ligan ini, kemudian tekan enter hingga nilai RMSD muncul. Nilai RMSD dinyatakan optimal dan valid apabila berada <2 Å sebab memperlihatkan posisi ligan hasil docking hampir sama dengan posisi aslinya. Apabila nilai ini sesuai, hasil molecular docking dapat dimanfaatkan pada tahap berikutnya, yaitu visualisasi (Faza *et al*., 2024).

4. Visualisasi Hasil Docking

Hasil molecular docking berikutnya dianalisis dan divisualisasikan dengan perangkat lunak Discovery Studio. Visualisasi dilaksanakan dengan membuka Discovery Studio, memilih "*Receptor-Ligand Interactions*", kemudian membuka file reseptor a-glukosidase dalam format pdb melalui menu "file". Setelah itu, hasil docking dalam format pdb dimasukkan melalui "insert from", kemudian dipilih "*Show 2D Diagram*" untuk mencermati gambar interaksi yang muncul dan menyimpannya melalui "*save as*". Visualisasi ini bertujuan mencermati posisi ligan pada kantong pengikatan (*binding site*) enzim α-glukosidase, termasuk jenis interaksi yang terbentuk seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta interaksi elektrostatik antara senyawa bioaktif daun maja dan residu asam amino pada sisi aktif enzim α-glukosidase (Faza *et al*., 2024).

5. Prediksi ADMET

Setelah *molecular docking* dan visualisasi selesai, penelitian diteruskan dengan prediksi ADMET. Pada tahap ini, senyawa dianalisis untuk melihat karakter farmakokinetik dan kemungkinan toksisitas menggunakan platform

SwissADME dan pkCSM. Prediksi ADMET dilaksanakan dengan mengambil kode SMILES senyawa uji dari PubChem, lalu memasukkannya ke kolom pada platform SwissADME dan pkCSM. Melalui kedua platform ini, parameter *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity* (ADMET) diprediksi untuk setiap senyawa uji. Kesesuaian terhadap *Lipinski's Rule of Five* juga dievaluasi untuk mengevaluasi kelayakan senyawa sebagai calon kandidat obat oral antidiabetes tipe 2. Hasil prediksi ini dimanfaatkan sebagai dasar seleksi awal terhadap senyawa yang mempunyai profil farmakokinetik dan keamanan yang baik (Hakiki *et al*., 2024).

6. Analisis Data

Data simulasi molecular docking dianalisis untuk menentukan senyawa dengan nilai energi ikatan (ΔG) paling rendah dan afinitas paling kuat terhadap reseptor α-glukosidase. Senyawa yang memiliki nilai ΔG paling menguntungkan dibandingkan kontrol positif (acarbose) dipertimbangkan sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 yang paling prospektif. Selanjutnya, data prediksi ADMET dari SwissADME dan pkCSM ditinjau kembali untuk memastikan senyawa terpilih memiliki profil farmakokinetik dan keamanan yang baik, sehingga layak dikaji lebih lanjut sebagai calon kandidat obat antidiabetes tipe 2 berbasis sumber bahan alam (Faza *et al*., 2024).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Nilai *Binding Affinity* Hasil *Molecular Docking*

Tabel berikut memuat nilai *binding affinity* hasil *molecular docking* antara reseptor target (α-glukosidase) dengan 10 senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) . Hasil yang diperoleh setelah proses *molecular docking* adalah sebagai berikut

Tabel 4. 1 Nilai *Binding Affinity*

No	Nama senyawa	***Docking* 1 (kcal/mol)**	***Docking* 2 (kcal/mol)**	***Docking* 3 (kcal/mol)**	**Rata-rata (kcal/ mol)**
1	Acarbose (*Native ligand*)	-8.374	-8.405	-8.365	-8.381
2	Skimmiarepin C	-8.810	-8.797	-8.813	-8.807
3	Hesperidin	-8.738	-8.940	-8.734	-8.804
4	Stigmasterol	-8.536	-8.540	-8.553	-8.543
5	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxy oxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo-[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate	-8.521	-8.463	-8.466	-8.483
6	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	-8.682	-8.424	-8.688	-8.598
7	Aegelinoside A	-8.314	-8.249	-8.185	-8.249
8	Shahidine	-8.264	-8.315	-8.318	-8.299
9	Skimmiarepin A	8.207	-8.200	-8.197	-8.201
10	Beta-Sitosterol	-8.213	-7.905	-8.210	-8.109
11	N-Cinnamoyloctopamine	-8.184	-8.231	-8.160	-8.192

2. Nilai Hasil *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

Tabel berikut berisi hasil validasi metode *molecular docking* berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD digunakan untuk

mengevaluasi kesesuaian posisi ligan hasil docking terhadap posisi *native ligand* pada reseptor. Hasil nilai RMSD ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 4. 2 Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

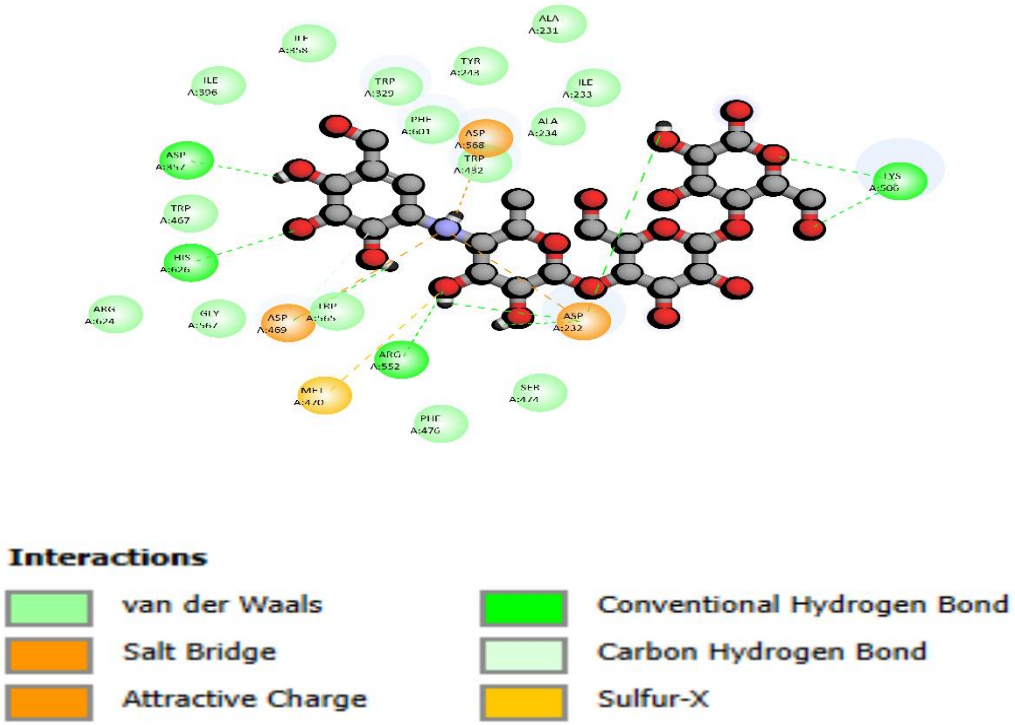
No	Nama senyawa	RMSD 1 (Å)	RMSD 2 (Å)	RMSD 3 (Å)	Rata-Rata RMSD (Å)
1	Acarbose (*Native ligand*)	0.526	0.521	0.524	0.523
2	Skimmiarepin C	0.079	0.085	0.091	0.085
3	Hesperidin	1.563	1.498	1.497	1.519
4	Stigmasterol	0.001	0.001	0.000	0.001
5	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]3methylbutanoate	0.246	0.211	0.371	0.276
6	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	2.091	2.168	2.077	2.112
7	Aegelinoside A	1.894	1.980	1.968	1.947
8	Shahidine	1.045	1.042	1.005	1.031
9	Skimmiarepin A	0.078	0.090	0.089	0.086
10	Beta-Sitosterol	0.078	0.637	0.081	0.265
11	N-Cinnamoyloctopamine	0.745	0.637	1.436	0.939

3. Visualisasi Hasil *Molecular Docking*

Setelah molecular docking memberikan nilai binding affinity, proses diteruskan dengan visualisasi hasil molecular docking. Visualisasi ini dimanfaatkan untuk melihat interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor pada sisi aktif protein.

a. Visualisasi Acarbose (*Native ligand*)

Visualisasi native ligand (Acarbose) dilaksanakan untuk melihat hubungan native ligand dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil ini dipakai sebagai pembanding bagi senyawa bioaktif daun maja (Aegle marmelos L.) yang diuji. Gambaran visualisasi native ligand disajikan pada gambar dan tabel berikut:



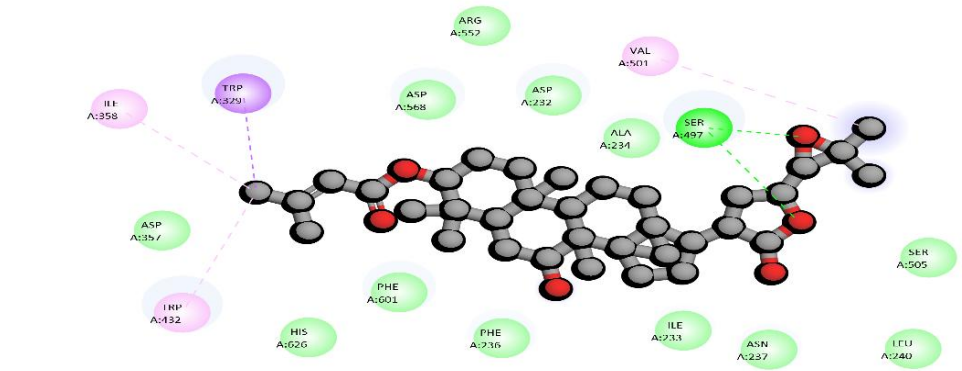
Gambar 1 Visualisasi Acarabose

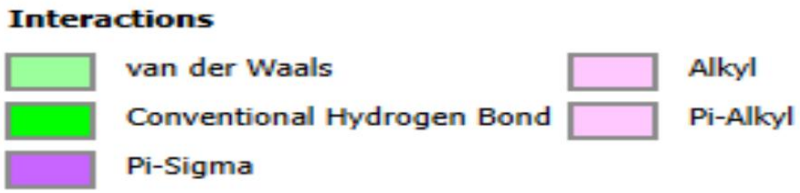
Tabel 4. 3 Hasil Interaksi Asam Amino Acarbose (*Native Ligand)*

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ILE (Isoleucine)	A:396	Van der Waals
2	ILE (Isoleucine)	A:358	Van der Waals
3	TRP (Tryptophan)	A:329	Van der Waals
4	TYR (Tyrosine)	A:243	Van der Waals
5	ALA (Alanine)	A:231	Van der Waals
6	ILE (Isoleucine)	A:233	Van der Waals
7	ALA (Alanine)	A:234	Van der Waals
8	PHE (Phenyl alanine)	A:601	Van der Waals
9	ASP (Aspartate)	A:568	Salt bridge
10	TRP (Tryptophan)	A:432	Van der Waals
11	ASP (Aspartate)	A:357	Conventional Hydrogen Bond
12	TRP (Tryptophan)	A:467	Van der Waals
13	HIS (Histidine)	A:626	Conventional Hydrogen Bond
14	ARG (Arginine)	A:624	Van der Waals
15	GLY (Glycine)	A:567	Van der Waals
16	ASP (Aspartate)	A:469	Attractive charge
17	TRP (Tryptophan)	A:565	Van der Waals
18	LYS (Lysine)	A:506	Conventional Hydrogen Bond
19	ASP (Aspartate)	A:232	Attractive charge
20	ARG (Arginine)	A:552	Conventional Hydrogen Bond
21	MET (Methionine)	A:470	Sulfur-X
22	PHE (Phenyl alanine)	A:476	Van der Waals
23.	SER (Serine)	A:474	Van der Waals

b. Visualisasi ligan uji 1 Skimmiarepin C

Pada ligan uji 1, visualisasi dilaksanakan untuk melihat interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:





Gambar 2 Visualisasi Ligan Uji 1 Skimmiarepin C

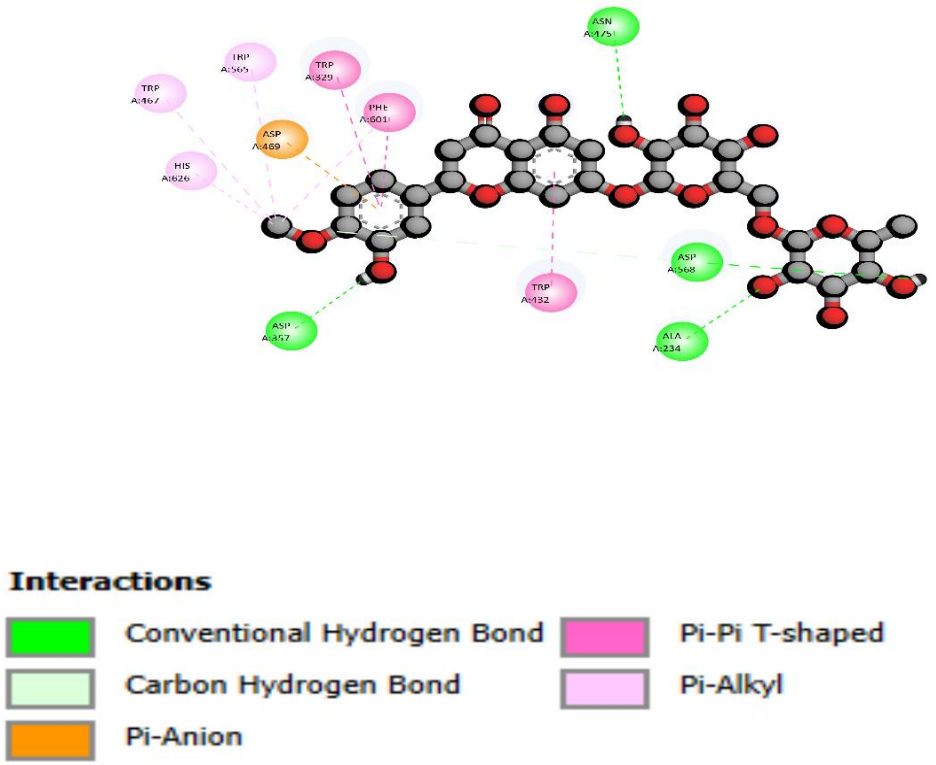
Tabel 4. 4 Hasil Interaksi Ligan Uji 1 Skimmiarepin C

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ILE (Isoleucine)	A:358	Alkyl
2	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Sigma
3	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Alkyl
4	VAL (Valine)	A:501	Alkyl
5	SER (Serine)	A:497	Convertional Hydrogen Bond
6	ASP (Aspartic Acid)	A:357	Van de waals
7	ASP (Aspartic Acid)	A:568	Van de waals
8	ASP (Aspartic Acid)	A:232	Van de waals
9	HIS (Histidine)	A:626	Van de waals
10	ILE (Isoleucine)	A:233	Van de waals
11	ASN (Asparagine)	A:237	Van de waals
12	ARG (Arginine)	A:552	Van de waals
13	ALA (Alanine)	A:234	Van de waals
14	PHE (Phenyl alanine)	A:601	Van de waals

15	SER (Serine)	A:497	Van de waals
16	LEU (Leucine)	A:240	Van de waals
17	PHE (Phenyl alanine)	A:236	Van de waals

c. Visualisasi Senyawa Uji 2 Hesperidin

Pada ligan uji 2, visualisasi dilaksanakan untuk melihat interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:



Gambar 3 Visualisasi Ligan Uji 2 Hesperidin

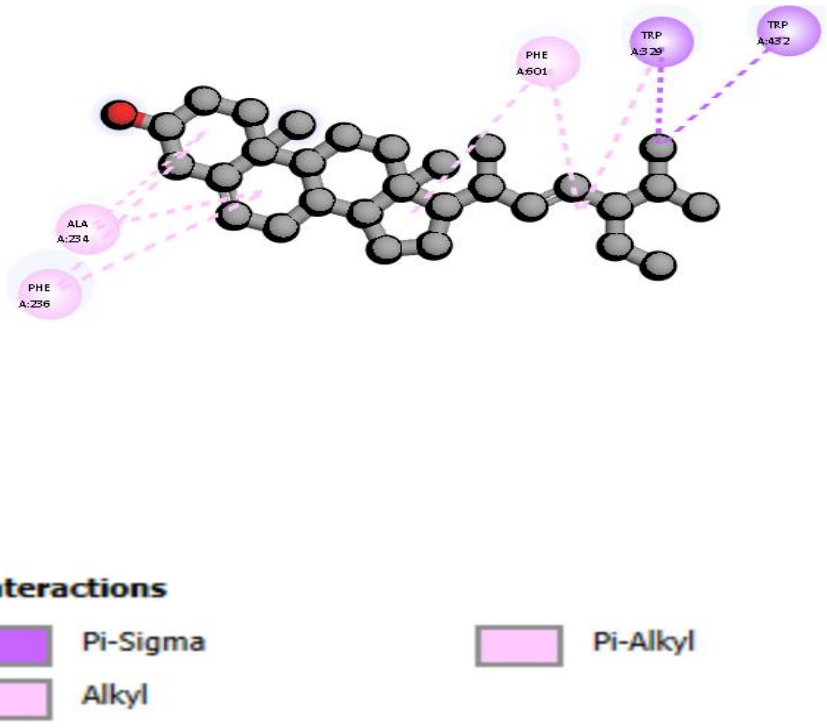
Tabel 4. 5 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 2 Hesperidin

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartate)	A:469	Pi-Anion
2	ASP (Aspartate)	A:357	Convertional Hydrogen Bond
3	ASP (Aspartate)	A:568	Convertional Hydrogen Bond
4	TRP (Tryptophan)	A:467	Pi-Alkyl
5	TRP (Tryptophan)	A:565	Pi-Alkyl
6	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Pi T-shaped
7	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Pi T-shaped
8	HIS (Histidine)	A:626	Pi-Alkyl
9	PHE (Phenyl alanine)	A:601	Pi-Pi T-shaped
10	ASN (Asparagine)	A:475	Convertional Hydrogen Bond

11	ALA (Alanine)	A:234	Convertional Hydrogen Bond

d. Visualisasi Senyawa Uji 3 Stigmasterol

Visualisasi ligan uji 3 dilaksanakan untuk mengetahui hubungan ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil visualisasi tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:



Gambar 4 Visualisasi Ligan Uji 3 Stigmasterol

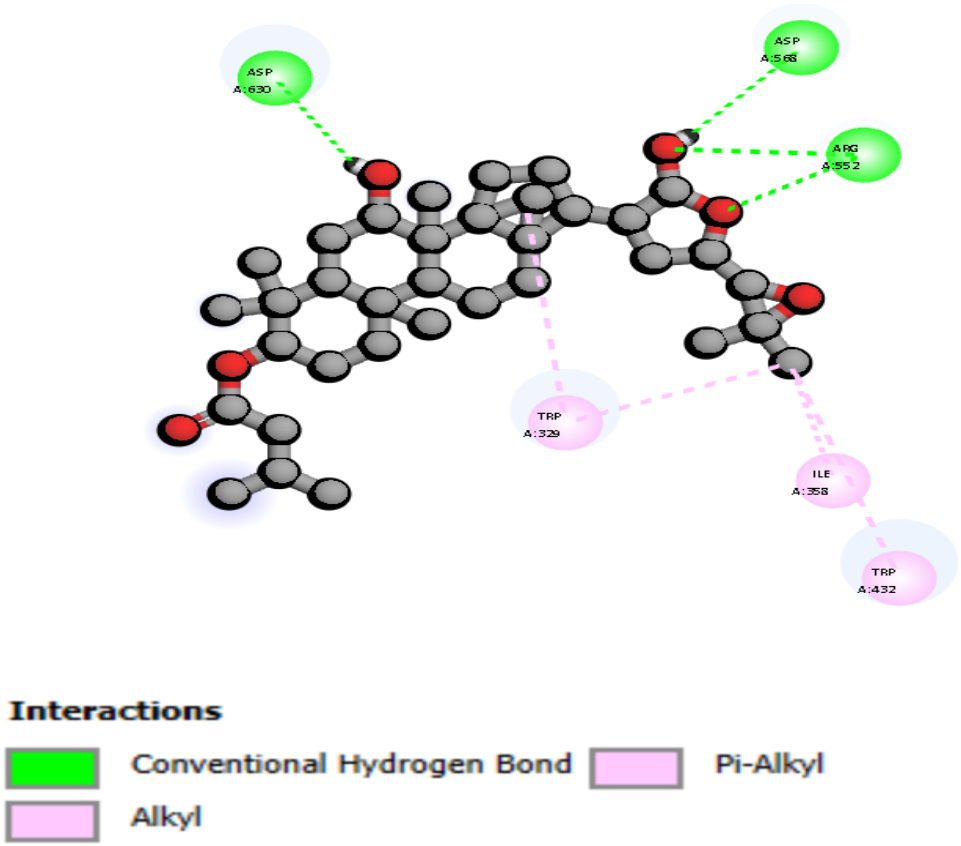
Tabel 4. 6 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 3 Stigmasterol

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ALA (Alanine)	A:234	Alkyl
2	PHE (Phenyl alanine)	A:236	Pi-Alkyl
3	PHE (Phenyl alanine)	A:601	Pi-Alkyl
4	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Sigma
5	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Sigma

e. Visualisasi Senyawa uji 4 nama [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-

yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl]-3-methylbutanoate

Pada ligan uji 4, visualisasi diarahkan untuk melihat interaksi yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:



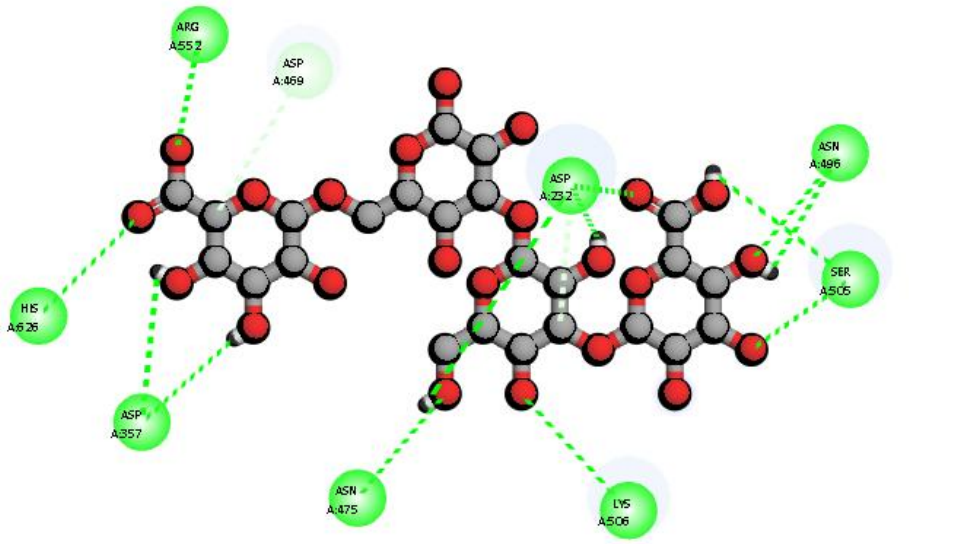
Gambar 5 Visualisasi Ligan Uji 4

Tabel 4. 7 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 4

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartate)	A:630	Convertional Hydrogen Bond
2	ASP (Aspartate)	A:568	Convertional Hydrogen Bond
3	ARG (Arginine)	A:552	Convertional Hydrogen Bond
4	ILE (Isoleucine)	A:358	Alkyl
5	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Alkyl
6	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Alkyl

f. Visualisasi Senyawa Uji 5 nama GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal

Visualisasi ligan uji 5 dipakai untuk melihat interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil visualisasinya ditampilkan pada gambar dan tabel berikut:



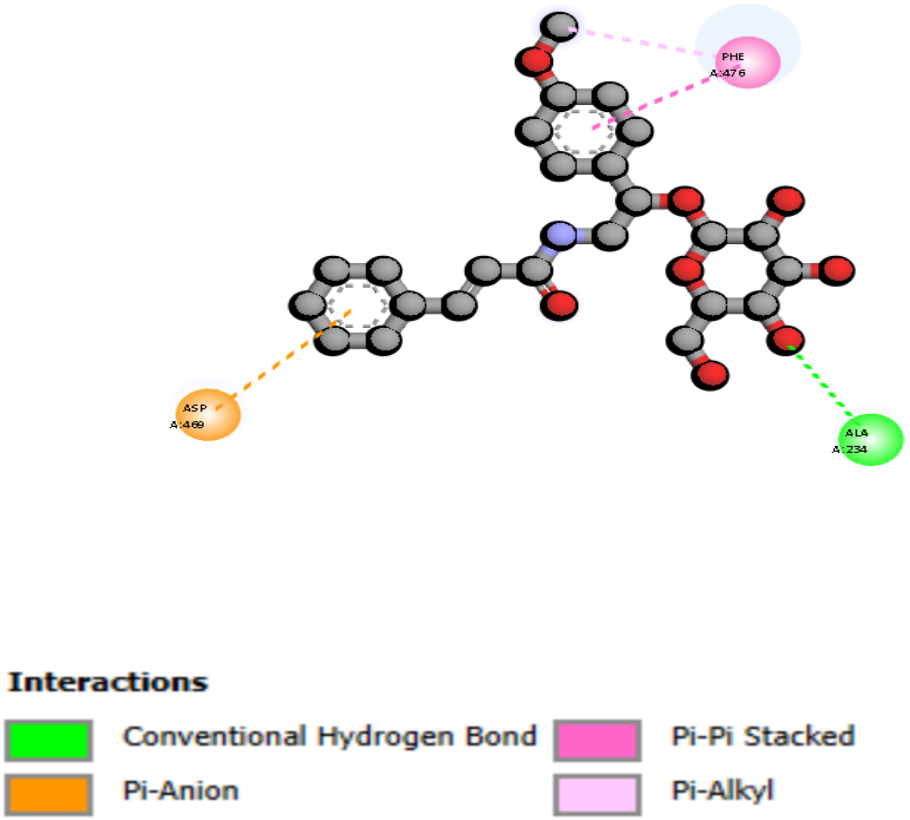
Gambar 6 Visualisasi Ligan Uji 5 GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal

Tabel 4. 8 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 5 GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal)

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartate)	A:469	Carbon Hydrogen Bond
2	ASP (Aspartate)	A:357	Convertional Hydrogen Bond
3	ASP (Aspartate)	A:232	Convertional Hydrogen Bond
4	HIS (Histidine)	A:626	Convertional Hydrogen Bond
5	ARG (Arginine)	A:552	Convertional Hydrogen Bond
6	ASN (Asparagine)	A:496	Convertional Hydrogen Bond
7	LYS (Lysine)	A:506	Convertional Hydrogen Bond
8	SER (Serine)	A:505	Convertional Hydrogen Bond
10	ASN (Asparagine)	A:475	Convertional Hydrogen Bond

g. Visualisasi Senyawa Uji 6 Aegelinoside A

Visualisasi pada ligan uji 6 dimanfaatkan untuk mencermati interaksi antara ligan dan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Visualisasi ligan uji 6 disajikan pada gambar dan tabel berikut:



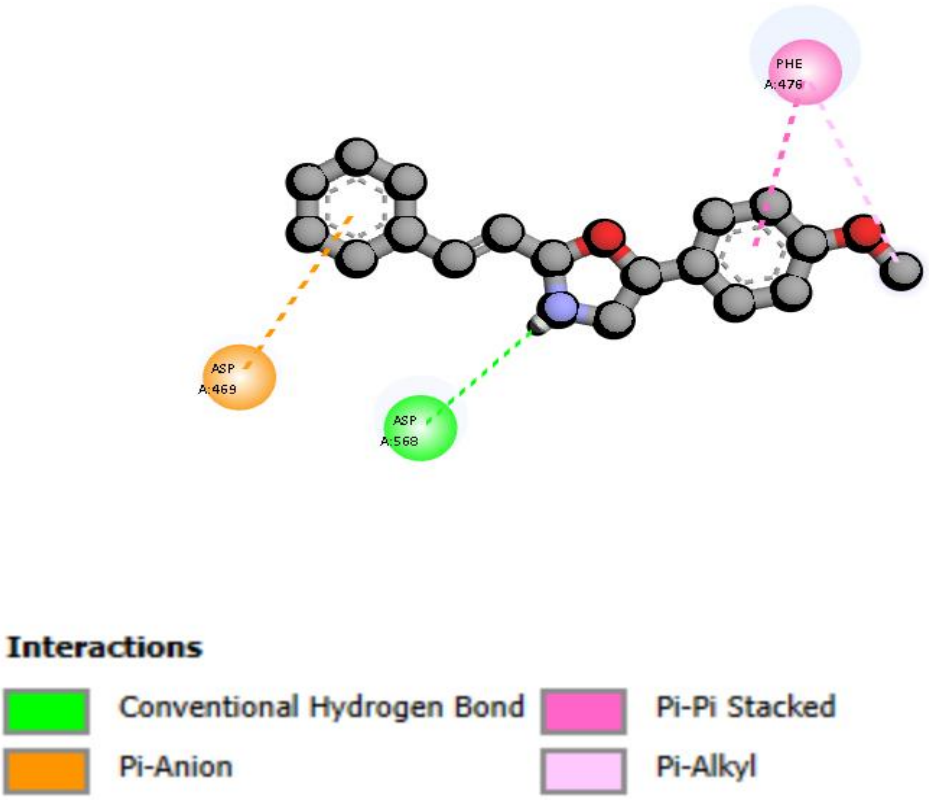
Gambar 7 Visualisasi Ligan Uji 6 Aegelinoside A

Tabel 4. 9 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan uji 6 Aegelinoside A

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartic Acid)	A:469	Pi-Anion
2	PHE (Phenyl alanine)	A:476	Pi-Pi-Stacked
3	ALA (Alanine)	A:234	Convertinonal Hydrogen Bond

h. Visualisasi Senyawa Uji 7 Shahidine

Visualisasi pada ligan uji 7 dimanfaatkan untuk melihat interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Visualisasi ligan uji 7 disajikan pada gambar dan tabel berikut:



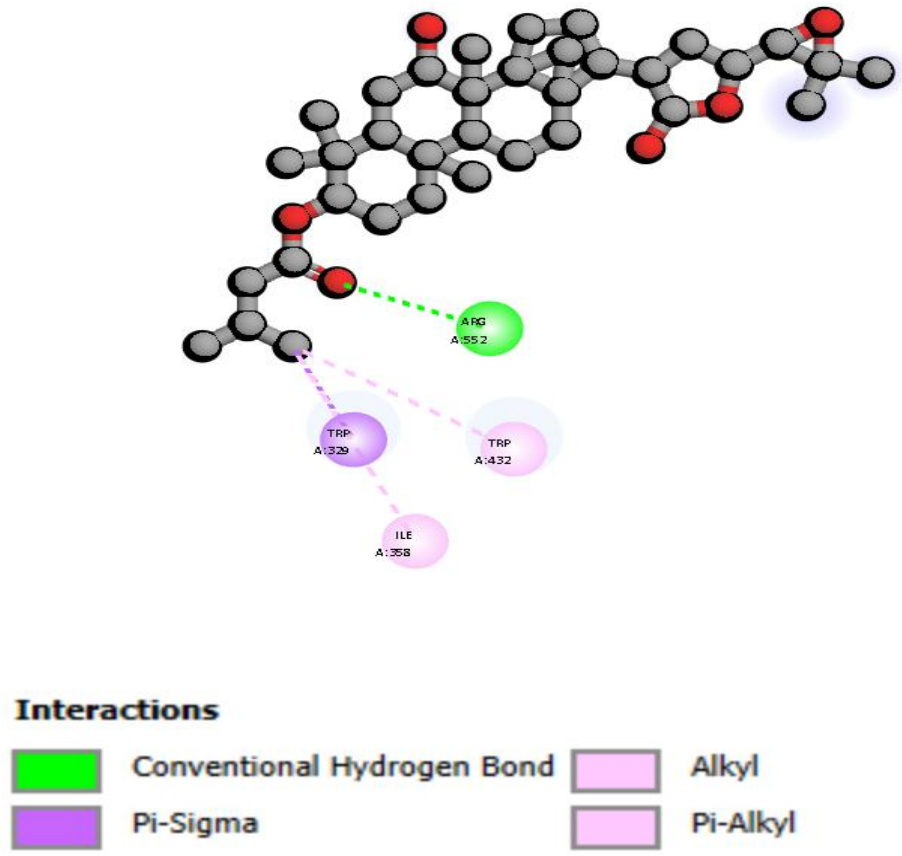
Gambar 8 Visualisasi Ligan Uji 7 Shahidine

Tabel 4. 10 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 7 Shahidine

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartic Acid)	A:469	Pi-Anion
2	ASP (Aspartic Acid)	A:568	Convertinonal Hydrogen Bond
3	PHE (Phenyl alanine)	A:476	Pi-Pi-Stacked

i. Visualisasi Senyawa Uji 8 Skimmiarepin A

Visualisasi pada ligan uji 8 dimanfaatkan untuk mencermati interaksi antara ligan dan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Visualisasi ligan uji 8 disajikan pada gambar dan tabel berikut:



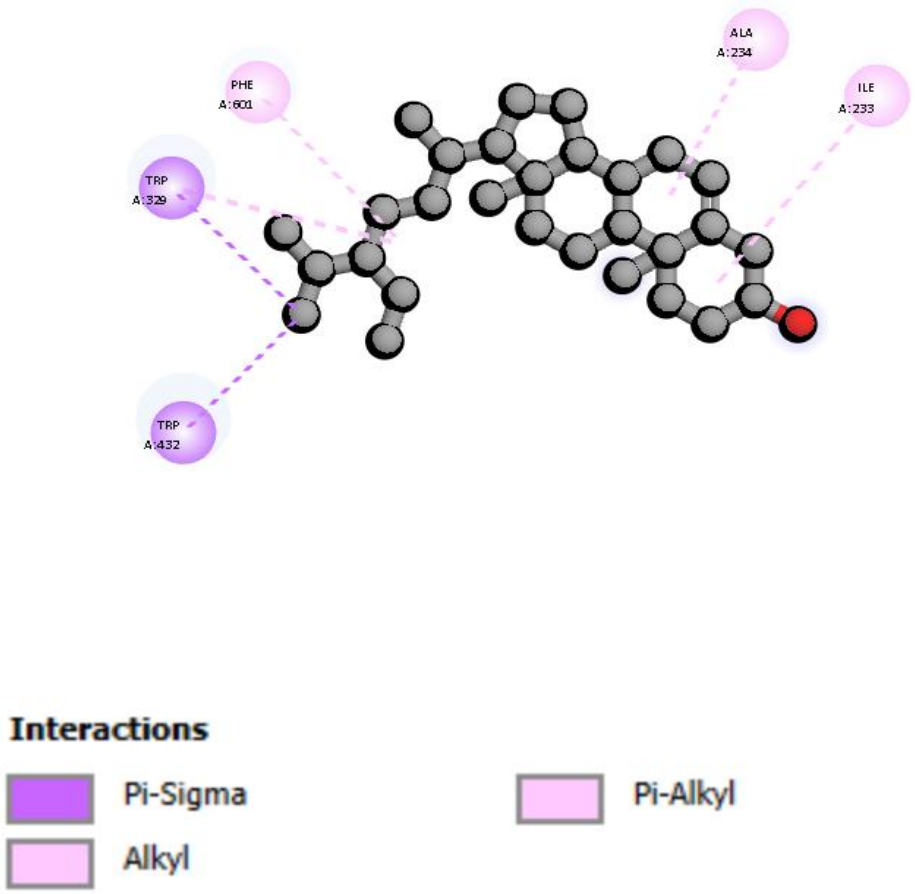
Gambar 9 Visualisasi Ligan Uji 8 Skimmiarepin A

Tabel 4. 11 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan Uji 8 Skimmiareptin A

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ARG (Arginine)	A:552	Convertinonal Hydrogen Bond
2	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Sigma
3	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Alkyl
4	ILE (Isoleucine)	A:358	Alkyl

j. Visualisasi Senyawa Uji 9 Beta-Sitosterol

Pada ligan uji 9, visualisasi dilaksanakan untuk melihat interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:



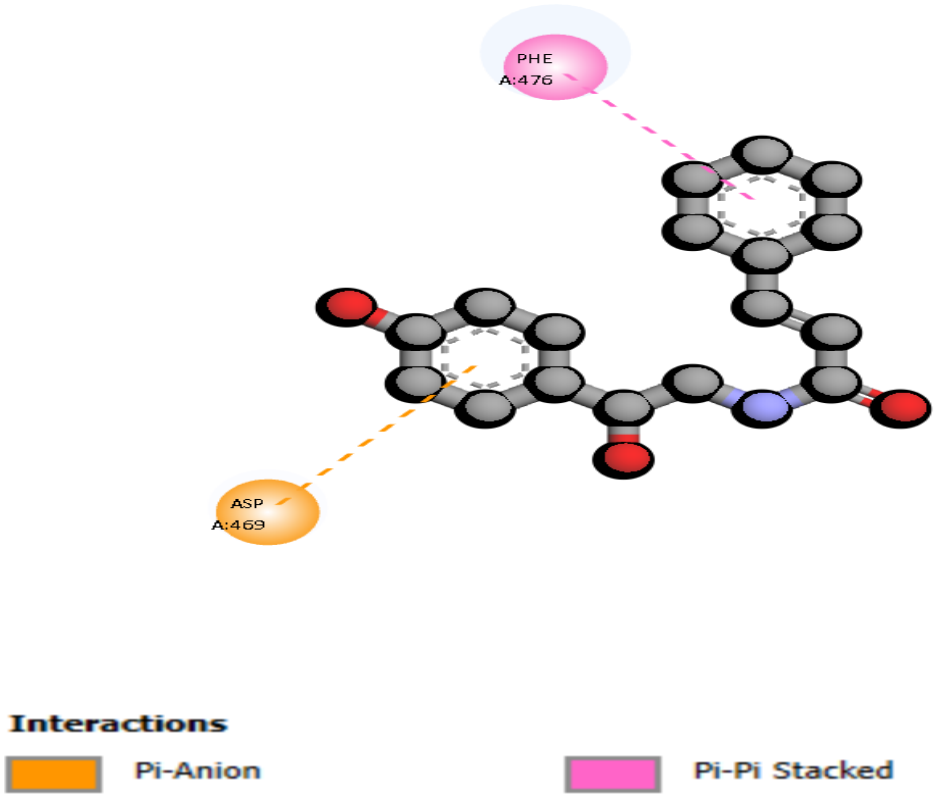
Gambar 10 Visualisasi Ligan Uji 9 Beta-Sitosterol

Tabel 4. 12 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan 9 Beta-Sitosterol

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ALA (Alanine)	A:234	Alky
2	PHE (Phenyl alanine)	A:601	Pi-Alky
3	ILE (Isoleucine)	A:233	Alky
4	TRP (Tryptophan)	A:329	Pi-Sigma
5	TRP (Tryptophan)	A:432	Pi-Sigma

k. Visualisasi Senyawa Uji 10 N-Cinnamoyloctopamine

Visualisasi ligan uji 10 dilaksanakan untuk mengetahui hubungan ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Hasil visualisasi tersebut disajikan pada gambar dan tabel berikut:



Gambar 11 Visualisasi Ligan Uji 10 N-Cinnamoyloctopamine

Tabel 4. 13 Hasil Interaksi Asam Amino Ligan 10 N-Cinnamoyloctopamine

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ASP (Aspartic Acid)	A:469	Pi-Anion
2	PHE (Phenyl alanine)	A:476	Pi-Pi-Stacked

4. Hasil Prediksi ADMET

Data prediksi ADMET mencakup Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas.

a. Absorbsi

Parameter yang diamati pada prediksi absorpsi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) mencakup Intestinal Absorption, Caco-2 Permeability, dan Water Solubility. Nilai dari parameter absorpsi ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 4. 14 Hasil Prediksi Absorbsi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Senyawa	*Intestinal Absorption* (% Absorbed)	Caco-2 *Permeability* (log Papp in 10^{-6} cm/s	*Water Solubility* (log mol/L)
1	Skimmiarepin C	95.127	0.628	-5.579
2	Hesperidin	31.481	0.505	-3.014
3	Stigmasterol	94.97	1.213	-6.682
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate	94.521	0.596	-5.541
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	0	-0.819	-2.866
6	Aegelinoside A	40.019	0.287	-3.572
7	Shahidine	95.72	1.557	-4.759
8	Skimmiarepin A	94.521	0.596	-5.541
9	Beta-Sitosterol	94.464	1.201	-6.773
10	N-Cinnamoyloctopamine	89.81	0.889	-2.94

Keterangan : 1. *Intestinal absorbtion* 0-20% (kurang baik), 20-70% (Sedang), 70-100% (Baik)
2. Caco-2 *permeability* <4 (rendah), 4-70 (sedang), >70 (tinggi)
3. *Water solibility* <-6 (rendah) dan >-6 (Tinggi)

b. Distribusi

Parameter yang diamati pada prediksi distribusi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) mencakup VDss, Fraction Unbound, BBB Permeability, dan CNS. Hasil nilai parameter distribusi ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 4. 15 Hasil Prediksi Distribusi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Senyawa	VDss (log L/kg)	*Fraction Unbound* (Fu)	BBB *Permeability* (log BB)	CNS *Permeability* (log PS)
1	Skimmiarepin C	-0.415	0	-0.299	-2.38
2	Hesperidin	0.996	0.101	-1.715	-4.807
3	Stigmasterol	0.178	0	0.771	-1.652
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate	-0.504	0	-0.326	-2.396

5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	-0.343	0.402	-1.966	-5.463
6	Aegelinoside A	-0.647	0.112	-1.135	-3.775
7	Shahidine	0.212	0	0.284	-1.417
8	Skimmiarepin A	-0.504	0	-0.326	-2.396
9	Beta-Sitosterol	0.193	0	0.781	-1.705
10	N-Cinnamoyloctopamine	0.329	0.185	-0.484	-2.406

Keterangan : 1. VDss <0.15 L/kg (Kecil) dan >0.45 L/kg (Tinggi)
2. FU <0.1 (90% terikat pada protein plasma) dan >0.9 (Tidak terikat)
3. CNS *Permeability* <-3 (Rendah) dan >-2 (Tinggi)
4. BBB Permeability <0.1 (Rendah), 0.1-2 (sedang) dan >2 (Tinggi)

c. Metabolisme

Parameter yang dimanfaatkan pada prediksi metabolisme senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) adalah CYP3A4 Substrate dan CYP2D6 Substrate. Nilai parameter metabolisme ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 4. 16 Hasil Prediksi Metabolisme Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	**Senyawa**	**CYP3A4 *Substrate***	**CYP2D6 *Substrate***
1	Skimmiarepin C	Yes	No
2	Hesperidin	No	No
3	Stigmasterol	Yes	No
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate	Yes	No
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	No	No
6	Aegelinoside A	No	No
7	Shahidine	Yes	No
8	Skimmiarepin A	Yes	No
9	Beta-Sitosterol	Yes	No
10	N-Cinnamoyloctopamine	Yes	No

d. Ekskresi

Parameter prediksi ekskresi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) mencakup Total Clearance dan Renal OCT2. Hasil nilai parameter ekskresi ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 4. 17 Hasil Prediksi Ekskresi Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Senyawa	Total *Clearance* (log ml/min/kg)	Renal OCT2 *Substrate*
1	Skimmiarepin C	-0.111	No
2	Hesperidin	0.211	No
3	Stigmasterol	0.618	No
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate	-0.172	No
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	1.602	No
6	Aegelinoside A	0.35	No
7	Shahidine	0.728	No
8	Skimmiarepin A	-0.172	No
9	Beta-Sitosterol	0.628	No
10	N-Cinnamoyloctopamine	0.264	No

Keterangan : 1. Total *clearance* <0.5 ml/min/kg (rendah), 0.5-1.0 ml/min/kg (ideal), >1.0 ml/min/kg (tinggi)

e. Toksisitas

Parameter terakhir pada prediksi ADMET adalah toksisitas, yang dimanfaatkan untuk mengevaluasi kemungkinan toksisitas senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.). Parameter ini mencakup AMES Toxicity, Max. Tolerated Dose, hERG I dan hERG II Inhibitor, Oral Rat Acute Toxicity (LD50), serta Hepatotoxicity. Hasil prediksi toksisitas ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 4. 18 Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Senyawa	AMES *Toxicity*	*Max. Tolerated Dose* (log mg/kg/day)	hERG I *Inhibitor*	hERG II *Inhibitor*	*Oral Rat Acute Toxicity* (LD50) (mol/kg)	*Hepatotoxicity*
1	Skimmiarepin C	No	-0.679	No	No	2.822	No
2	Hesperidin	No	0.525	No	Yes	2.506	No
3	Stigmasterol	No	-0.664	No	Yes	2.54	No
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01,14.02,	No	-0.57	No	Yes	2.789	No

	11.05,10]octadecanyl]-3-methyl butanoate						
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	No	0.383	No	No	2.482	No
6	Aegelinoside A	No	0.326	No	Yes	2.291	Yes
7	Shahidine	No	0.552	No	No	2.263	No
8	Skimmiarepin A	No	-0.57	No	No	2.789	No
9	Beta-Sitosterol	No	-0.621	No	Yes	2.552	No
10	N-Cinnamoyloctopamine	No	0.067	No	Yes	2.156	No

5. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule Of Five*

Prediksi *Lipinski's Rule Of Five* dimanfaatkan untuk mengevaluasi kelayakan senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai calon kandidat obat berdasarkan parameter fisikokimia, yaitu *Hydrogen bond donors, Hydrogen bond acceptor, Molecular weight, logP*, dan *Molar refractivity*. Nilai hasil prediksi *Lipinski's Rule of Five* ditampilkan pada tabel di bawah ini:

Tabel 4. 19 Hasil Prediksi *Lipinski's Rule Of Five* Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	**Senyawa**	**H bond *donors* < 5**	**H bond *acceptors* < 10**	***Molecular weight* <500 g/m**	**logP < 5**	***Molar Refractivity* 40 - 130**	**Keterangan**
1	Skimmiarepin C	2	6	570.811 g/m	4.66	159.60	Memenuhi
2	Hesperidin	8	15	610.565 g/m	-3.04	141.41	Tidak memenuhi
3	Stigmasterol	1	1	412.702 g/m	6.62	132.75	Memenuhi
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methyl butanoate	2	6	572.827 g/m	4.77	160.08	Memenuhi
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	14	23	694.545 g/m	-8.07	134.11	Tidak memenuhi
6	Aegelinoside A	5	8	459.495 g/m	-0.48	118.48	Memenuhi
7	Shahidine	0	3	279.339 g/m	3.05	87.91	Memenuhi
8	Skimmiarepin A	2	6	572.827 g/m	4.77	160.08	Memenuhi
9	Beta-Sitosterol	1	1	414.718 g/m	6.73	133.23	Memenuhi
10	N-Cinnamoyloctopamine	3	3	238.327 g/m	1.95	81.63	Memenuhi

B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan secara in silico dengan memanfaatkan *molecular docking* dan prediksi ADMET. *Molecular docking* dimanfaatkan untuk mengevaluasi binding affinity, RMSD, serta jenis interaksi residu asam amino yang terbentuk. Sementara itu, prediksi ADMET dimanfaatkan untuk memperkirakan karakter farmakokinetik senyawa, mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas, serta kelayakan senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai calon kandidat obat antidiabetes berdasarkan parameter *Lipinski's Rule of Five*.

Penelitian ini menggunakan sepuluh senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.). Sepuluh senyawa bioaktif yang dipilih dalam penelitian ini didapatkan melalui pencarian rumus struktur 3D pada database pubchem dan kemudian dilakukan molecular docking, kemudian didapatkan 10 senyawa yang memiliki binding affinity terbaik diantara 177 senyawa bioktif daun maja (*Aegle marmelos* L.). Sepuluh senyawa bioaktif daun maja yang dipilih dalam penelitian ini, yaitu Skimmiarepin C, hesperidin, stigmasterol, [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] -3-methylbutanoate, GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal, Aegelinoside A, shahidine, skimmiarepin A, beta sitosterol, dan N-cinnamoyloctopamine dipilih berdasarkan data molecular docking semua senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang tersedia pada platform PubChem. Pemilihan ini didasarkan pada nilai binding affinity lebih rendah atau mendekati

nilai binding affinity *native ligand* (acarbose). Menurut literatur, ligan yang baik adalah ligan dengan nilai yang mendekati atau lebih negatif dibandingkan *native ligand* (acarbose), karena hal ini menunjukkan ikatan yang lebih stabil dengan target protein(Usman *et al*., 2025).

Skimmiarepin A, skimmiarepin C, dan senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl] -2- hydroxy oxolan -3- yl] -3- hydroxy -2,6,6,10- tetramethyl -7- pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] -3- methylbutanoate adalah metabolit sekunder dari golongan terpenoid yang umumnya diisolasi dari tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) (Fakhri *et al*., 2022). Hesperidin termasuk flavonoid glikosida, lebih tepatnya kelompok flavanon (Ranova *et al*., 2022). Stigmasterol dan beta sitosterol adalah senyawa golongan steroid, khususnya fitosterol (Tahya *et al*., 2020). Aegelinoside A termasuk alkaloid, yaitu faniletil sanamida (phenylethyl cinnamides), yang diisolasi dari daun maja (*Aegle marmelos* L.) (Axay *et al*., 2012). Shahidine juga termasuk golongan alkaloid, sedangkan N-cinnamoy loctopamine termasuk alkaloid dari kelompok amida cinnamic (*cinnamamide*) (Yadav *et al*., 2020) GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal adalah karbohidrat atau gula kompleks golongan tetrasakarida yang bersifat asam.

Pada tabel 4.1 terdapat nilai hasil *molecular docking* berupa nilai *binding affinity* yang dilakukan sebanyak 3 kali (triplo) dan dihitung nilai rata-ratanya untuk melihat konsistensi dari hasil dan memastikan keakuratan dari hasil yang didapatkan. Hasil pertama dimulai dari acarbose sebagai *native ligand* menunjukkan nilai rata-rata *binding affinity* sebesar -8.381 Kcal/mol. Hasil

selanjutnya dari senyawa biaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang diperoleh dari database Pubchem dengan nama Skimmiarepin C mendapatkan rata-rata nilai *binding affinity* sebesar -8.807 Kcal/mol, senyawa dengan nama Hesperidin sebesar -8.804 Kcal/mol, senyawa dengan nama Stigmasterol sebesar -8.543 Kcal/mol, senyawa dengan nama [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R) -5- [(2S) -3,3- dimethyloxiran -2- yl] -2- hydroxyoxolan -3- yl] -3- hydroxy-2, 6, 6, 10- tetramethy l-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10] octadecanyl] 3-methylbutanoate sebesar -8.483, senyawa dengan nama GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal sebesar -8.598 Kcal/mol, senyawa dengan nama Aegelinoside A sebesar -8.249 Kcal/mol. Senyawa dengan nama Shahidine sebesar -8.299 Kcal/mol, senyawa dengan nama Skimmiarepin A sebesar -8.201 Kcal/mol, senyawa dengan nama Beta-Sitosterol sebesar -8.109 dan yang terakhir senyawa dengan nama N-Cinnamoyloctopamine mendapatkan hasil nilai rata-rata *binding affinity* sebesar -8.192 Kcal/mol.

Berdasarkan hasil *binding affinity* yang didapatkan setelah melakukan molecular docking dapat dilihat bahwa terdapat 5 senyawa bioaktif daun maja *(Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Skimmiarepin C, senyawa Hesperidin, senyawa Stigmasterol, senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] 3-methylbutanoate dan senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal yang memiliki nilai *binding affinity* lebih kecil dibandingkan dengan acarbose (*Native ligand*) yang memiliki nilai rata-rata *binding affinity* sebesar -8.381 Kcal/mol yang

dijadikan sebagai pembanding dalam penelitian ini. Selanjutnya terdapat 5 senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Aegelinoside A, senyawa Shahidine, senyawa Skimmiarepin A, senyawa Beta-Sitosterol dan senyawa N-Cinnamoyloctopamine yang memiliki nilai rata-rata *binding affinity* lebih besar dibandingkan dengan acarbose (*Native ligand*). *Binding affinity* merupakan nilai yang menghitung kemampuan senyawa bioaktif untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor semakin rendah (Nugroho & Fauzi, 2024) . Dengan demikian hasil dari penelitian ini terdapat 5 senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang memiliki nilai *binding affinity* lebih kecil dari acarbose berpotensi memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap target α-glukosidase dibandingkan dengan acarbose sebagai ligan pembanding.

Selain nilai *binding affinity* pada penelitian ini dilakukan validasi metode dengan cara *redocking native ligand* (acarobose) dari reseptor α-glukosidasi (3W37) untuk melihat bahwa prosedur yang dilakukan sudah layak digunakan dan dapat untuk dipercaya. Pada tabel 4.2 terdapat nilai hasil RMSD dari validasi metode menggunakan perangkat lunak pymol. Pertama dilakukan validasi metode dengan *redocking* acarbose (*Native ligand*) setelah dilakukan pengecekkan RMSD didapatkan hasil nilai rata-rata RMSD sebesar 0.523 Å, dilanjutkan dengan senyawa senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.), yaitu senyawa dengan nama Skimmiarepin C memiliki RMSD sebesar 0.085 Å, senyawa Hesperidin sebesar 1.519 Å, senyawa Stigmasterol sebesar 0.001 Å, senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R,

7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan -3- yl] -3- hydroxy -2,6,6,10- tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl]-3-methylbutanoate sebesar 0.276 Å, senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal sebesar 2.112 Å, senyawa Aegelinoside A sebesar 1.947 Å, senyawa Shahidine sebesar 1.031 Å, Skimmiarepin A sebesar 0.086 Å, senyawa Beta-Sitosterol sebesar 0.265 Å dan senyawa N-Cinnamoyloctopamine sebesar 0.939 Å.

Berdasarkan hasil RMSD yang telah didapatkan nilai RMSD dikatakan baik jika nilainya <2 Å karena menunjukan jika posisi ligan hasil docking semakin mendekati posisi ligan alami pada reseptor, jika lebih besar dari nilai yang sudah ditetapkan maka semakin besar juga penyimpangan yang terjadi (Putri *et al*., 2024). Hasil RMSD acarbose (*Native ligand*) untuk validasi metode memiliki hasil nilai rata-rata <2 Å, yaitu 0.523 Å sehingga dapat dinyatakan bahwa metode yang digunakan sudah benar dan layak untuk digunakkan. Selanjutnya hasil RMSD dari senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagian besar memiliki nilai RMSD <2 Å, yang menyatakan bahwa posisi dari ligan sudah sesuai dengan sisi aktif yang berada direseptor α-glukosidase. Namun terdapat satu senyawa yaitu senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal memiliki nilai RMSD sebesar 2.112 Å yang sedikit melebihi batas nilai yang telah ditentukan, namun menurut (Mutiara *et al*., 2022) menyatakan bahwa pemodelan dalam docking masih dikatakan valid jika nilai RMSD <3 Å dan optimal apabila <2 Å. Dengan demikian nilai RMSD yang didapatkan pada senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal sebesar 2.112 Å masih dinyatakan valid dan masih dapat untuk diterima.

Pada penelitian ini setelah melakukan simulasi *molecular docking* dan mendapatkan nilai *binding affinity* lalu dilanjutkan dengan validasi metode dan telah mendapatkan nilai RMSD yang sesuai ketentuan, selanjutnya dilakukan visualisasi dari hasil docking yang menggunakan perangkat lunak Discovery studio. Visualisasi hasil docking dilakukan untuk melihat dan memastikan apakah sisi aktif pengikatan dari ligan uji terletak pada residu asam amino yang sama dan juga untuk mengetahui jenis dari interaksi yang terbentuk. Interaksi akan semakin stabil dan baik antara ligan dengan residu asam amino jika memiliki ikatan hidrogen (Koban *et al*., 2022).

Pada gambar 1 dan tabel 4.3 terdapat hasil dari visualisasi *native ligand*, yaitu acarbose. Dapat dilihat bahwa acarbose menunjukkan pola interaksi yang paling lengkap karena acarbose pada penelitian ini sebagai ligan pembanding. Setelah dilakukan docking dari hasil yang didapatkan terdapat residu Asp A:568 yang terlibat dalam pembentukan salt bridge, lalu residu Asp A:357, His A:626, Lys A:506, dan Arg A:552 membentuk ikatan hidrogen konvensional. Selain itu, residu Asp A:469 dan Asp A:232 juga terlibat melalui interaksi attractive charge. Kemudian interaksi van der Waals dari residu seperti Ile A:396, Ile A:358, Trp A:329, Tyr A:243, Ala A:231, Ile A:233, Ala A:234, Phe A:601, Trp A:432, Trp A:467, Trp A:565, Phe A:476 dan Ser A:474 juga membantu untuk menstabilkan ligan. Hasil yang didapatkan dari visualisasi acarbose pada penelitian ini dapat dihubungkan dengan penelitian oleh (Tagami *et al*., 2013) dimana dalam penelitiannya mereka mengidentifikasi Asp-469, Asp-568, Asp-357, Arg-552, His-626, Asp-232, Trp-329, Ile-358, Trp-432, Phe-476, dan Phe-601 sebagai residu

kunci dalam pengikatan acarbose. Sehingga dengan demikian, berdasarkan hasil docking yang didapatkan dengan penelitian terdahulu dapat dikatakan bahwa acarbose sebagai *native ligand* (ligan pembanding) telah berikatan secara kuat pada situs aktif protein target.

Pada gambar 2 dan tabel 4.4 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 1, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Skimmiarepin C. Dapat dilihat bahwa ligan uji 1 memiliki interaksi dengan Ile A:358 dan Val A:501 melalui jenis interaksi alkyl, lalu Trp A:329 jenis interaksinya pi-sigma, kemudian Trp A:432 jenis interaksi pi-alkyl, serta Ser A:497 dengan jenis interaksi ikatan hidrogen konvensional. Residu asam amino pendukung dengan jenis interaksi van der Waals meliputi Asp A:357, Asp A:568, Asp A:232, His A:626, Ile A:233, Asn A:237, Arg A:552, Ala A:234, Phe A:601, Leu A:240, dan Phe A:236. Pola residu asam amino pada senyawa ini menjelaskan bahwa interaksi yang terjadi paling banyak adalah interaksi hidrofobik, ditambah satu ikatan hidrogen konvensional pada Ser A:497. Menurut (Tagami *et al*., 2013) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa peran Ser-497 di subsite 4, serta Trp-329, Ile-358, Trp-432, Phe-476, Phe-601, Phe-236, dan Asn-237 berperan dalam pengenalan substrat. Oleh karena itu, posisi pengikatan dari senyawa ini masih sesuai dengan area pengikatan yang penting.

Pada gambar 3 dan tabel 4.5 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 2, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Hesperidin. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 2 membentuk interaksi pi-anion dengan Asp A:469, interaksi ikatan hidrogen konvensional

dengan Asp A:357, Asp A:568, Asn A:475 dan Ala A:234, interaksi pi-alkyl dengan Trp A:467, His A:626 dan Trp A:565, interaksi pi-pi T-shaped dengan Trp A:329, Phe A:601 dan Trp A:432. Interaksi ini menujukkan bahwa terdapat kecocokkan yang baik dengan rongga aktif, karena melibatkan residu katalitik dan aromatik esensial. Menurut (Tagami *et al*., 2013) residu asam amino Asp-469 dan Asp-568 berfungsi sebagai residu katalitik utama, sementara Trp-329, Trp-432, Phe-476, dan Phe-601 menstabilkan ligan. Berdasarkan hal tersebut hasil dari molecular docking yang dilakukan menunjukkan potensi pengikatan yang kuat.

Pada gambar 4 dan tabel 4.6 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 3, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Stigmasterol. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 3 memiliki interaksi yang relatif sederhana, yaitu jenis alkyl dengan Ala A:234, interaksi pi-alkyl dengan Phe A:236 dan Phe A:601, serta interaksi pi-sigma dengan Trp A:329 dan Trp A:432. Meskipun terbatas, interaksi tersebut masih memiliki residu kunci. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Tagami *et al*., 2013) menyatakan bahwa residu Ala-234, Phe-236, dan Asn-237 termasuk dalam N-loop yang membentuk subsite 2 dan 3, dengan Trp-329 memengaruhi pengenalan substrat. Dengan demikian, ligan ini tetap menempati lokasi pengikatan yang sesuai.

Pada gambar 5 dan tabel 4.7 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 4, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1. 01,14.02, 11.05, 10]octadecanyl] 3-methylbutanoate. Dapat dilihat bahwa hasil

visualisasi dari ligan uji 4 membentuk jenis interaksi ikatan hidrogen konvensional dengan Asp A:630, Asp A:568, dan Arg A:552, interaksi alkyl dengan Ile A:358, serta pi-alkyl dengan Trp A:329 dan Trp A:432. Pola ini menunjukkan keseimbangan antara interaksi polar dan nonpolar. Penelitian terdahulu dari (Tagami *et al*., 2013) mengatakan bahwa residu Asp-568 dan Arg-552 berperan dalam pengikatan ligan, serta Ile-358, Trp-329, dan Trp-432 sebagai penghalang hidrofobik pada pintu masuk kantong aktif. Oleh karena itu, ligan uji 4 ini cukup sesuai dengan area pengikatan protein target.

Pada gambar 6 dan tabel 4.8 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 5, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 5 unggul dalam interaksi polar, dengan interaksi carbon hydrogen bond pada Asp A:469 serta ikatan hidrogen konvensional pada Asp A:357, Asp A:232, His A:626, Arg A:552, Asn A:496, Lys A:506, Ser A:505, dan Asn A:475. Banyaknya jumlah ikatan hidrogen menandakan kecocokkan terhadap residu aktif protein. Seperti pada penelitian terdahulu disebutkan oleh (Tagami *et al*., 2013) residu seperti Asp-469, Asp-357, Asp-232, Arg-552, His-626, dan Asp-568 merupakan residu kunci untuk pengikatan acarbose. Berdasarkan hal tersebut dapat dilihat bahwa adanya kesamaan residu antara *native ligand* (acarbose) dengan ligan uji 5 sehingga menunjukkan bahwa ligan uji 5 masih mampu untuk berikatan pada sisi aktif protein target.

Pada gambar 7 dan tabel 4.9 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 6, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa

Aegelinoside A. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 6 menunjukkan interaksi pi-anion dengan Asp A:469, pi-pi stacked dengan Phe A:476, dan ikatan hidrogen konvensional dengan Ala A:234. Walaupun hanya terdapat beberapa interaksi dan residu asam amino, interaksi ini tetap penting karena langsung menyentuh 2 bagian penting, yaitu residu katalitik dan aromatik pendukung. Menurut (Tagami *et al*., 2013) mengatakan bahwa residu Asp-469 sebagai residu katalitik primer dan Phe-476 termasuk residu hidrofobik yang membentuk penghalang di pintu masuk sisi aktif protein target. Berdasarkan hal tersebut dapat dilihat bahwa ligan uji 6 menunjukkan kecocokkan yang baik dengan protein target.

Pada gambar 8 dan tabel 4.10 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 7, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Shahidine. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 7 berinteraksi melalui interaksi pi-anion dengan Asp A:469, ikatan hidrogen konvensional dengan Asp A:568, serta pi-pi stacked dengan Phe A:476. Ketiga residu ini penting karena residu Asp-469 dan Asp-568 merupakan katalitik utama, sementara Phe-476 menstabilkan di zona hidrofobik. Interaksi ini cukup penting karena dalam jurnal yang diteliti oleh (Tagami *et al*., 2013) mengatakan bahwa residu Asp-469 dan Asp-568 merupakan residu katalitik utama pada pengikatan acarbose, sedangkan Phe-476 merupakan residu aromatik yang membantu menjaga kestabilan ligan di kantong aktif. Sehingga adanya residu-residu tersebut menunjukkan bahwa senyawa uji 7 masih mampu berikatan pada sisi aktif protein target dan memiliki pola pengikatan yang masih sama dengan *native ligand*, yaitu acarbose.

Pada gambar 9 dan tabel 4.11 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 8, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Skimmiarepin A. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 8 membentuk interaksi ikatan hidrogen konvensional dengan Arg A:552, interaksi pi-sigma dengan Trp A:329, interaksi pi-alkyl dengan Trp A:432 dan interaksi alkyl dengan Ile A:358. Menurut (Tagami *et al*., 2013) menyatakan bahwa residu Arg-552 penting untuk pengikatan, lalu residu Trp-329, Ile-358, dan Trp-432 menjaga kestabilan kompleks. Berdasarkan hal tersebut dapat dilihat adanya kesamaan residu menunjukkan bahwa ligan uji 8 masih dapat menempati sisi aktif protein dengan bantuan interaksi polar dan hidrofobik yang menjaga kestabilan kompleks.

Pada gambar 10 dan tabel 4.12 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 9, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa Beta-Sitosterol. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 9 terdapat interaksi alkyl dengan Ala A:234 dan Ile A:233, pi-alkyl dengan Phe A:601, serta pi-sigma dengan Trp A:329 dan Trp A:432. Dalam jurnal (Tagami *et al*., 2013) menjelaskan bahwa residu Ala-234, Ile-233, Phe-236, dan Asn-237 sebagai bagian dari N-loop yang membentuk kantong pengikatan substrat, sedangkan Trp-329 berperan dalam pengenalan substrat pada sisi aktif enzim. Keterlibatan residu-residu tersebut menunjukkan bahwa senyawa uji 9 masih berada pada sisi pengikatan yang sesuai dengan native ligan, walaupun interaksi yang terbentuk lebih didominasi oleh kontak hidrofobik dan aromatik.

Pada gambar 11 dan tabel 4.13 terdapat hasil dari visualisasi ligan uji 10, yaitu senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan nama senyawa N-

Cinnamoyloctopamine. Dapat dilihat bahwa hasil visualisasi dari ligan uji 10 hanya memiliki dua interaksi, yaitu interaksi pi-anion dengan Asp A:469 dan pi-pi stacked dengan Phe A:476. Meski sederhana, keduanya penting karena residu Asp-469 dan Phe-476 merupakan residu penting yang juga ditemukan pada pengikatan acarbose berdasarkan jurnal (Tagami *et al*., 2013) dalam jurnal ini mengatakan bahwa residu Asp-469 berperan sebagai residu katalitik utama, sedangkan Phe-476 membantu menstabilkan ligan pada bagian hidrofobik kantong aktif. Berdasarkan kesamaan residu ini menunjukkan bahwa ligan uji 10 masih mampu berikatan pada sisi aktif protein target meskipun pola interaksinya lebih sederhana dibanding *native ligand*.

Pada penelitian ini juga dilakukan prediksi ADMET yang meliputi Absorbsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Prediksi pertama dimulai pada fase absrobsi, prediksi fase ini dilakukan untuk memastikan senyawa uji yang digunakan memiliki kemampuan menyerap serta permeabilitas yang baik dalam tubuh manusia. Parameter yang dilihat, yaitu *intestinal absorption*, caco-2 *permeability* serta *water solubility*. Intestinal absorbtion menjadi parameter yang dilihat untuk mengetahu hasil penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorbsi yang dievaluasi dari rasio ekskresi urin, empedum serta feses. Nilai *intestinal absorbtion* 0-20% menunjukkan absorbsi senyawa kurang baik, nilai 20-70% absorbsi senyawa dikategori sedang dan nilai sebesar 70-100% menandakan absorbsi senyawa sangat baik. Selanjutnya parameter Caco-2 untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasa dari adenocarcinoma usus manusia. Nilai Caco-2 permeability < 4 menunjukkan permeabilitas senyawa rendah, nilai 4-70 menunjukkan permeabilitas yang sedang dan nilai > 70 menunjukkan permeabiliti

yang tinggi (Az-Zahra *et al*., 2022). Parameter terakhir yang dilihat difase absorbsi adalah *water solibility* untuk melihat tingkat kelarutan dari senyawa uji, senyawa yang larut lemak kurang baik diabsorbsi dibandingkan larut air. Senyawa dengan nilai water solibility < -6 mol/L menunjukkan kelarutan yang rendah dan >-6 menunjukkan kelarutan tinggi (Abdullah *et al*., 2021).

Pada tabel 4.14 terdapat hasil nilai dari prediksi absorbsi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada senyawa pertama dengan nama senyawa Skimmiarepin C mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 95%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.528 cm/s dan *water solubility* sebesar -5.579 mol/L. Senyawa kedua dengan nama senyawa Hesperidine mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 31.481%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.505 cm/s dan *water solubility* sebesar -3.014 mol/L. Senyawa ketiga dengan nama senyawa Stigmasterol mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 94.97%, Caco-2 *permeability* sebesar 1.213 cm/s dan *water solubility* sebesar –6.682 mol/L. Senyawa keempat dengan nama senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyl oxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10- tetramethyl -7- pentacyclo [12.3.1.01,14.02,11.05,10] octade canyl] 3-methylbutanoate mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 94.521%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.596 cm/s dan *water solubility* sebesar –5.541 mol/L. Senyawa kelima dengan nama senyawa GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 0%, Caco-2 *permeability* sebesar -0.819 cm/s dan *water solubility* sebesar –2.866 mol/L. Senyawa keenam dengan nama senyawa Aegelinoside A mendapatkan nilai

intestinal absrobtion sebesar 40.019%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.287 cm/s dan *water solubility* sebesar -3.572 mol/L. Senyawa ketujuh dengan nama senyawa Shahidine mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 95.72%, Caco-2 *permeability* sebesar 1.557 cm/s dan *water solubility* sebesar -4.759 mol/L. Senyawa kedelapan dengan nama senyawa Skimmiarepin A mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 94.521%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.596 cm/s dan *water solubility* sebesar –5.541 mol/L. Senyawa kesembilan dengan nama senyawa Beta-Sitosterol mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 94.464%, Caco-2 *permeability* sebesar 1.201 cm/s dan *water solubility* sebesar –6.773 mol/L dan Senyawa kesepuluh dengan nama senyawa N-Cinnamoyloctopamine mendapatkan nilai *intestinal absrobtion* sebesar 89.81%, Caco-2 *permeability* sebesar 0.889 cm/s dan *water solubility* sebesar –2.94 mol/L.

Berdasarkan pernyataan diatas dan hasil yang didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat 1 senyawa yang memiliki nilai *intestinal absorbtion* 0% sehingga absorbsi senyawa dikategorikan kurang baik, terdapat 2 senyawa yang memiliki nilai absorbsi kategori sedang dan terdapat 7 senyawa yang memiliki kategori absorbsi sangat baik. Pada nilai Caco-2 *permeability* semua senyawa memiliki nilai < 4 sehingga menunjukkan bahwa permeabilitas senyawa rendah dan nilai dari water solubility terdapat 8 senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah karena nilai berada < -6 dan terdapat 2 senyawa yang memiliki nilai *water solubility* diangka -6 sehingga dinyatakan jika kelarutannya baik. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa sebagian besar senyawa memiliki kemampuan absorbsi usus yang baik, meskipun nilai Caco-2 *permeability* rendah dan juga nilai *water solubility*

sebagian besar rendah, tetapi ada beberapa senyawa juga yang memiliki kelarutan senyawa yang baik sehingga beberapa senyawa tersebut masih memiliki potensi dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes.

Pada prediksi ADMET difase kedua, yaitu prediksi distribusi. Pada prediksi distribusi meliputi beberapa parameter, yaitu VDss, Fraction Unbound, BBB Permeability dan CNS Permeability. Parameter VDss (*Volume of Distribution at Steady State*) dilihat untuk mengetahui kemampuan senyawa terdistribusi luas dijaringan tubuh. Nilai VDss > 0.45 (L/kg) umumnya dikategorikan sebagai distribusi luas. Parameter *Franction Unbound* (FU) menjelaskan tentang fraksi senyawa yang tidak terikat pada protein plasma sehingga bersifat aktif secara farmakologi. Nilai FU $\leq$ 0.1 menunjukkan bahwa senyawa 90% terikat pada protein plasma, sedangkan nilai FU $\geq$ 0.9 menunjukkan bahwa senyawa tidak terikat pada protein plasma dan berada dalam keadaan bebas. Parameter CNS (*Central Nervous System*) Permeability menunjukkan kemampuan senyawa untuk bisa menembus jaringan sistem saraf pusat (SSP). Nilai CNS Permeability > -2 menunjukkan bahwa penetrasi tinggi dan jika nilai < -3 menunjukkan penetrasi yang sangat rendah (Puspadewi *et al*., 2026). Parameter BBB (*Blood Brain Barrier*) Permeability menunjukkan kemampuan dari pembuluh darah untuk melakukan vaskularisasi sistem saraf pusat (SSP) yang mengatur pergerakan ion, molekul dan sel antara darah dan otak. Nilai BBB < 0.1 menunjukkan senyawa memiliki daya penetrasi SSP yang rendah, Nilai BBB sebesar 0.1-2 kategori penetrasi SPP yang sedang dan BBB >2 menunjukkan senyawa memiliki kategori penetrasi SPP yang tinggi (Az-Zahra *et al*., 2022).

Pada tabel 4.15 terdapat nilai hasil prediksi distribusi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada senyawa pertama dengan nama senyawa Skimmiarepin C mendapatkan nilai VDss -0.414 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability -0.299 dan nilai CNS permeability -2.38. Senyawa kedua Hesperidin mendapatkan nilai VDss 0.996 L/kg, nilai fraction unbound 0.101, nilai BBB permeability -1.715 dan nilai CNS permeability -4.807. Senyawa ketiga Stigmasterol mendapatkan nilai VDss 0.178 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability 0.771 dan nilai CNS permeability -1.652. Senyawa keempat [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5- [(2S)-3,3- dimethyloxiran -2- yl] -2- hydroxyoxolan -3- yl] -3- hydroxy-2, 6, 6, 10 -tetra methyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] 3-methylbutanoate mendapatkan nilai VDss -0.504 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability -0.326 dan nilai CNS permeability -2.396. Senyawa kelima GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal mendapatkan nilai VDss -0.343 L/kg, nilai fraction unbound 0.402, nilai BBB permeability -1 .966 dan nilai CNS permeability -5.463. Senyawa keenam Aegelinoside A mendapatkan nilai VDss -0.647 L/kg, nilai fraction unbound 0.112, nilai BBB permeability -1.135 dan nilai CNS permeability -3.775. Senyawa ketujuh Shahidine mendapatkan nilai VDss 0.212 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability 0.284 dan nilai CNS permeability -1.417. Senyawa kedelapan Skimmiarepin A mendapatkan nilai VDss -0.504 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability -0.326 dan nilai CNS permeability -2.396. Senyawa kesembilan Beta-Sitosterol mendapatkan nilai VDss -0.193 L/kg, nilai fraction unbound 0, nilai BBB permeability 0.781 dan nilai CNS permeability

-1.705 dan Senyawa kesepuluh N-Cinnamoyloctopamine VDss 0.329 L/kg, nilai fraction unbound 0.185, nilai BBB permeability -0.484 dan nilai CNS permeability -2.406.

Berdasarkan pernyataan diatas dan hasil yang telah didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa pada nilai VDss hanya terdapat 1 senyawa yang memiliki nilai VDss >0.45 (L/kg) dan terdapat 9 senyawa yang memiliki nilai VDss dibawa nilai 0.45. Pada nilai fraction unbound semua senyawa uji menunjukkan bahwa senyawa berikatan dengan protein plasma karena tidak $\geq$ 0.9. pada nilai BBB permeability terdapat 7 senyawa yang memiliki nilai < 0.1 sehingga dikategorikan penetrasi SSP rendah dan terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai diantara 0.1-2 sehingga dikategorikan penetrasi SSP sedang. Pada nilai CSN terdapat 7 senyawa yang memiliki nilai > -2 sehingga dikategorikan penetrasi tinggi dan terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai < -3 sehingga dikategorikan penetrasi sangat rendah.

Pada penelitian ini diprediksi ADMET selanjutnya tentang fase metabolisme dimana parameter yang dilihat, yaitu CYP3A4 substrate dan CYP2D6 Substrate. CYP2D6 bertujuan untuk mengaktifkan *prodrug* ketika senyawa tersebut berikatan dengan reseptornya. Jika keterangan substrate CYP2D6 No itu menunjukkan bahwa enzim ini tidak ikut terlibat dalam proses metabolisme senyawa ini, sebaliknya jika Yes maka senyawa tersebut dapat di metabolisme oleh enzim ini. CYP3A4 berperan dalam proses eliminasi obat dihati dengan dipengaruhi oleh enzim. Jika keterangan pada substrate CYP3A4 Yes, maka senyawa mengalami metabolisme melalui enzim ini, sebaliknya jika No maka senyawa tidak dimetabolisme oleh enzim ini (Wilapangga *et al*., 2024).

Pada tabel 4.16 terdapat nilai hasil prediksi metabolisme senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada senyawa pertama Skimmiarepin C pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa kedua Hesperidin pada CYP3A4 substrate hasilnya No dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa ketiga Stigmasterol pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa keempat [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy -2,6,6,10 – tetramethyl -7- pentacyclo [12.3.1.01,14.02,11.05, 10] octadecanyl]-3-methylbutanoate pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa kelima GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal pada CYP3A4 substrate hasilnya No dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa keenam Aegelinoside A pada CYP3A4 substrate hasilnya No dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa ketujuh Shahidine pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa kedelapan Skimmiarepin A pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No. Senyawa kesembilan Beta-Sitosterol pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No dan Senyawa kesepuluh N-Cinnamoyloctopamine pada CYP3A4 substrate hasilnya Yes dan CYP2D6 substrate hasilnya No.

Berdasarkan pernyataan diatas dan hasil yang didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat 7 senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) yang dapat dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan tidak dapat dimetabolsime oleh enzim CYP2D6. Terdapat juga 3 senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.)

yang tidak dapat dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan enzim CYP2D6. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa terdapat 7 senyawa yang masih dapat dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan terdapat 3 senyawa yang tidak dapat dimetabolisme oleh kedua enzim tersebut.

Pada penelitian ini prediksi ADMET selanjutnya pada tahap ekskresi. Prediksi ekskresi meliputi beberapa parameter, yaitu Total *clearance* dan Renal OCT2 substrate. Total *clearance* adalah gabungan dari *hepatic clearance* (metabolisme hati dan empedu) dan renal *clearance* (ekskresi melalui ginjal), dari nilai ini dapat diprediksi kecepatan dari sekresi senyawa. Jika nilai total clearance <0.5 ml/min/kg dikatakan ekskresi rendah sehingga bertahan lama didalam darah, jika nilainya diantara 0.5-1.0 ml/min/kg dikatakan ekskresi seimbang dan idel untuk untuk durasi kerja obat standar dan jika lebih dari 1.0 ml/min/kg maka dikatakan ekskresi cepat sehingga butuh dosis berulang karena eliminasi obatnya terlalu cepat. Sedangkan Renal OCT2 (*Organic Cation Transporter* 2) adalah transporter pada ginjal yang berperan untuk disposisi dan pembersihan obat-obatan dan senyawa endogen (Krihariyani et al., 2020). Jika keterangan pada hasil OCT2 adalah No maka itu menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak dipengaruhi oleh protein transporter OCT2 ginjal, yang dapat mempengaruhi ekskresi urine (Wilapangga *et al*., 2024).

Pada tabel 4.17 terdapat hasil prediksi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada senyawa pertama Skimmiarepin C nilai total clearance -0.111 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa kedua Hesperidine nilai total clearance 0.211 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa ketiga Stigmasterol nilai total clearance 0.618 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No.

Senyawa keempat [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran -2- yl] -2- hydroxyoxolan -3- yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl -7- pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10] octadecanyl] -3-methylbutanoate nilai total clearance -0.172 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa kelima GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal nilai total clearance 1.602 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa keenam Aegelinoside A nilai total clearance 0.35 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa ketujuh Shahidine nilai total clearance 0.728 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa kedelapan Skimmiarepin A nilai total clearance -0.172 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa kesembilan Beta-Sitosterol nilai total clearance 0.628 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No. Senyawa kesepuluh N-Cinnamoyloctopamine nilai total clearance 0.264 ml/min/kg dan keterangan renal OCT2 No.

Berdasarkan pernyataan diatas dan hasil yang telah didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa pada parameter total *clearance* terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai total *clearance* <0.5 ml/min/kg sehingga dapat katakan bahwa laju ekskresi senyawa tersebut lambat dan dapat tertahan lama didalam darah. Selanjutnya terdapat 7 senyawa yang memiliki nilai total *clearance* diantara 0.5-1.0 ml/min/kg dimana nilai ini dikatakan ekskresi yang ideal dan seimbang untuk durasi kerja obat. Pada parameter renal OCT2 semua senyawa memberikan keterangan No dimana ini menandakan bahwa senyawa tersebut tidak dipengaruhi oleh protein transporter OCT2 ginjal, yang dapat mempengaruhi ekskresi urin.

Pada penelitian ini diprediksi ADMET terakhir, yaitu prediksi toksisitas dari senyawa obat. Prediksi toksisitas meliputi beberapa paramater, yaitu AMES *toxicity*, *max. Tolerated dose*, hERG *inhibitor* I, hERG *inhibitor* II, *oral rat acute toxicity* (LD50) dan *Hepatotoxicity*. Parameter AMES *toxicity* untuk melihat sifat dari senyawa uji bersifat karsinogenik atau mutagenik. Hasil dari parameter ini berupa kategori Yes atau No. Jika Yes maka senyawa uji bersifat mutagenik atau karsinogenik, sebaliknya jika No maka senyawa uji tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik (Az-Zahra *et al*., 2022). Parameter *max. Tolerated dose* untuk mengetahui batas maksimum dari toleransi dosis pada manusia. Dosis yang lebih tinggi dari *max. Tolerated dose* mungkin bisa diperlukan bagi penyakit akut atau berat, tetapi jika pasien stabil dosis yang diperlukan yang rendah cukup efektif dan meminimalkan efek samping. Dosis yang tinggi kurang dapat diterima dengan baik dan bisa membuat detak jantung yang lebih lambat dan tekanan darah sistolik meningkat sehingga berbahaya bagi tubuh. Parameter hERG *inhibitor* I dan hERG II untuk melihat prediksi kardiotoksisitas yang melibatkan pengikatan senyawa disaluran kalium jantung. Parameter *oral rat acute* (LD50) untuk menentukan dosis suatu zat yang diharapkan dapat membunuh 50% hewan uji coba. Apabila hasil dosis LD50 semakin tinggi maka nilai toksisitas semakin rendah. Parameter *hepatotoxicit*y untuk melihat apakah senyawa uji bersifat toksik pada hati atau menimbulkan kerusakkan pada hati. Jika terjadi kerusakkan organel hati dapat menyebabkan gangguan metabolisme (Aini *et al*., 2024).

Pada tabel 4.18 terdapat hasil prediksi toksisitas dari senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada senyawa pertama Skimmiarepin C hasil pada

AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* -0.679 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor No, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.822 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa kedua Hesperidin hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* 0.525 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.506 mol/kg dan hepatotoxicity No. Senyawa ketiga Stigmasterol hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* -0.664 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.54 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa keempat [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl] -2- hydroxyoxolan-3-yl] -3- hydroxy-2,6,6,10 -tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] 3-methylbutanoate hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* -0.57 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.789 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa kelima GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* 0.383 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor No, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.482 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa keenam Aegelinoside A hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* 0.326 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.291 mol/kg dan *hepatotoxicity* Yes. Senyawa ketujuh Shahidine hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* 0.552 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor No, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.263 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa kedelapan Skimmiarepin A hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* -57 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor

No, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.789 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa kesembilan Beta-Sitosterol hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* -0.621 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Inhibitor Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.552 mol/kg dan *hepatotoxicity* No. Senyawa kesepuluh N-Cinnamoyloctopamine hasil pada AMES *toxicity* No, *Max. Tolerated dose* 0.067 mg/kg/day, hERG I Inhibitor No, hERG II Yes, *Oral rat acute toxicity* (LD50) 2.156 mol/kg dan *hepatotoxicity* No.

Berdasarkan pernyataan diatas dan hasil yang telah didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa semua senyawa pada parameter AMES *toxicity* memiliki keterangan No sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut tidak bersifat karsinogenik maupun mutagenik. Pada parameter *max. Tolerated dose* (*human*) semua senyawa memiliki dosis < 0.5 mg/kg/day dosis tersebut merupakan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi oleh manusia dari senyawa uji tersebut. Pada parameter hERG I Inhibitor semua senyawa uji mendapatkan hasil keterangan No yang menyatakan bahwa senyawa ini tidak mempengaruhi saliran ion hERG I yang bisa menyebabkan aritmia jantung. Pada parameter hERG II Inhibitor terdapat 4 senyawa yang memiliki hasil dengan keterangan No yang bahwa senyawa ini tidak mempengaruhi saliran ion hERG II yang bisa menyebabkan aritmia jantung dan terdapat 6 senyawa yang memiliki hasil dengan keterangan Yes yang menyatakan bahwa senyawa ini dapat mempengaruhi saliran ion hERG II sehingga bisa menyebabkan aritmia jantung. Pada parameter *oral rat acute toxicity* (LD50) semua senyawa uji memiliki hasil nilai < 2.9 dimana nilai ini adalah dosis dari senyawa uji yang dapat mematikan 50% hewan uji melalui pemberian oral yang relatif tinggi.

Parameter selanjutnya, yaitu *hepatotoxicity* terdapat 9 senyawa yang mendapatkan hasil dengan keterangan No sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut tidak membuat kerusakkan pada hati dan terdapat 1 senyawa yang memiliki hasil dengan keterangan Yes sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut dapat membuat kerusakkan pada organel dihati (Wilapangga *et al*., 2024).

Pada tabel 4.19 dalam penelitian ini membahas terkait hasil dari prediksi *Lipinski's Rule Of Five* terhadap senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.). Senyawa pertama, yaitu Skimmiarepin C memiliki nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 2, *hydrogen bond acceptor* sebanyak 6, bobot molekul sebesar 570.811 g/mol, logP 4.66 dan molar *refractivity* 159.60. Pada senyawa kedua, yaitu Hesperidin didapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 8, *hydrogen bond acceptor* 15, bobot molekul 610.565 g/m, logP -3.04 dan molar *refractivity* 141.41. Senyawa ketiga, yaitu Stigmasterol mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 1, *hydrogen bond acceptor* 1, bobot molekul 412.702 g/m, logP 6.62 dan molar *refractivity* 132.75. Senyawa keempat, yaitu [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl]-3-methylbutanoate mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 2, *hydrogen bond acceptor* 6, bobot molekul 572.827 g/m, logP 4.77 dan molar *refractivity* 160.08. Senyawa kelima, yaitu GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 14, *hydrogen bond acceptor* 23, bobot molekul 694.545 g/m, logP -8.07 dan molar *refractivity* 134.11. Senyawa keenam, yaitu Aegelinoside A mendapatkan hasil nilai *hydrogen*

bond donor sebanyak 5, *hydrogen bond acceptor* 8, bobot molekul 459.496 g/m, logP -0.48 dan molar *refractivity* 118.48. Senyawa ketujuh, yaitu Shahidine mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 0, *hydrogen bond acceptor* 3, bobot molekul 279.339 g/m, logP 3.05 dan molar *refractivity* 87.91. Senyawa kedelapan, yaitu Skimmiarepin A mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 2, *hydrogen bond acceptor* 6, bobot molekul 572.827 g/m, logP 4.77 dan molar *refractivity* 160.08. Senyawa kesembilan, yaitu Beta-Sitosterol mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 1, *hydrogen bond acceptor* 1, bobot molekul 414.718 g/m, logP 6.73 dan molar *refractivity* 133.23 dan senyawa kesepuluh, yaitu N-Cinnamoyloctopamine mendapatkan hasil nilai *hydrogen bond donor* sebanyak 3, *hydrogen bond acceptor* 3, bobot molekul 238.327 g/m, logP 1.95 dan molar *refractivity* 81.63.

Berdasarkan hasil prediksi *lipinski's rule of five* terhadap senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) terdapat 3 senyawa yang memenuhi semua parameter *lipinski's rule of five*, yaitu senyawa dengan nama Aegelinoside A, senyawa Shahidine dan senyawa N-Cinnamoyloctopamine. Selanjutnya terdapat 5 senyawa yang tidak memenuhi 2 dari parameter *lipinski's rule of five*, yaitu senyawa dengan nama Skimmiarepin C, senyawa Stigmasterol, senyawa [(1S, 2R, 3R, 5R, 7R, 10S, 11R, 14R, 15S) -15- [(2R, 3S, 5R)-5- [(2S) -3,3- dimethyloxiran -2- yl] -2- hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo [12.3.1.01, 14.02, 11.05, 10]octadecanyl] 3-methylbutanoate,senyawa Skimmiarepin A dan senyawa Beta-Sitosterol. Terdapat juga 2 senyawa yang tidak memenuhi 4 parameter dalam *lipinski's rule of five*, yaitu senyawa Hesperidin dan senyawa

GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal. Parameter *lipinski's rule of five* yang digunakan untuk melihat sifat *drug-likeness*, karena jika bobot molekul lebih dari 500 bisa mengurangi penyerapan senyawa tersebut diusus dan disistem saraf pusat, karena konsentrasinya yang terlalu tinggi. Jika logP lebih dari 5 maka itu mendandakan bahwa senyawa tersebut bersifat lipofilik dan terikat sangat kuat dengan membrane sehingga sehingga sulit untuk mengenali enzim targer dan bersifat toksik. Selain itu jika *hydrogen bond donor* harus kurang dari 5 dan *hydrogen bond acceptor* harus kurang dari 10 karena jika terlalu tinggi maka energi yang dibutuhkan untuk proses absorbsi juga semakin tinggi serta molar reaktivitas harus berada pada kisaran 40-130 (Az-Zahra et al., 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Bickerton et al., 2012) menyatakan bahwa aturan *lipinski's rule of five* digunakan sebagai pedoman dalam menilai sifat *drug-likeness* suatu senyawa, terutama terkait kemungkinan absorpsi dan permeabilitas oral. Dalam jurnal tersebut menyebutkan bahwa senyawa dapat mengalami masalah absorpsi atau permeabilitas jika terdapat lebih dari 2 pelanggaran pada parameter *lipinski's rule of five*. Namun, hal tersebut tidak langsung menyatakan bahwa senyawa tersebut tidak dapat dikembangkan sebagai kandidat obat, karena beberapa obat oral yang telah disetujui tetap ditemukan memiliki lebih dari 1 pelanggaran terhadap aturan *lipinski's rule of five*. Selain itu, aturan *lipinski's rule of five* tidak selalu diterapkan pada natural product maupun senyawa yang menggunakan transporter biologis tertentu. Oleh karena itu, senyawa yang mengalami dua pelanggaran masih dapat ditoleransi apabila didukung dengan aktivitas biologis dan parameter farmakokinetik yang baik.

Berdasarkan hasil yang didapatkan dengan pernyataan yang disampaikan diatas maka dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat 8 senyawa yang dinyatakan memenuhi parameter *lipinski's rule of five* dan terdapat 2 senyawa yang tidak memenuhi parameter *lipinski's rule of five*. Namun dengan begitu senyawa yang tidak memenuhi parameter *lipinski's rule of five* tidak harus langsung dieliminasi karena masih dapat digunakan sebagai obat tetapi melalu rute lainnya, seperti non oral berupa injeksi atau topikal (Tiffanny et al., 2024)

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Dari analisis molecular docking terhadap senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.), ditemukan lima senyawa dengan nilai binding affinity yang lebih rendah dibandingkan ligan pembanding (acarbose). Selain itu, terdapat 5 senyawa lain yang menunjukkan nilai afinitas ikatan yang mendekati acarbose. Temuan ini menunjukkan jika sepuluh senyawa tersebut berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim α-glukosidase.
2. Hasil visualisasi interaksi molecular docking memperlihatkan bahwa pengikatan antara senyawa bioaktif daun maja dan reseptor α-glukosidase didominasi oleh interaksi *conventional hydrogen bond, van der waals, alkyl dan py-alkyl*. Dominasi interaksi tersebut menunjukkan kemampuan senyawa dalam berikatan secara stabil pada sisi aktif reseptor α-glukosidase.
3. Prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas memperlihatkan kalau sebagian besar senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki karakteristik farmakokinetik yang baik. Hal ini ditunjukkan oleh tingginya nilai absorbsi usus serta permeabilitas Caco-2 yang memadai. Dari aspek distribusi, sebagian besar senyawa diperkirakan dapat terdistribusi dengan baik di dalam tubuh, dan beberapa di antaranya berpotensi menembus sawar darah otak (BBB) maupun sistem saraf pusat (CNS). Pada tahap metabolisme, seluruh senyawa teridentifikasi sebagai substrat CYP3A4 dan bukan substrat CYP2D6.

Sementara itu, dari sisi ekskresi, seluruh senyawa diprediksi bukan merupakan substrat Renal OCT2 dengan nilai total clearance yang berada pada kisaran rendah hingga sedang. Berdasarkan parameter toksisitas, seluruh senyawa diperkirakan tidak bersifat mutagenik menurut uji AMES, serta sebagian besar tidak menunjukkan potensi hepatotoksik.

4. Berdasarkan evaluasi menggunakan aturan ROS 5 beberapa senyawa bioaktif daun maja memenuhi kriteria kelayakan sebagai kandidat obat oral. Dengan demikian, senyawa-senyawa tersebut berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Meskipun demikian, diperlukan pengujian lanjutan baik secara in vitro maupun in vivo untuk mengonfirmasi aktivitas biologis, efektivitas, keamanan, dan stabilitasnya di dalam tubuh.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, perlu dilakukan studi lanjutan baik melalui pengujian in vitro maupun in vivo guna memastikan kemampuan penghambatan terhadap enzim α-glukosidase. Selain itu, penelitian menggunakan pendekatan *molecular dynamics* juga direkomendasikan untuk mengevaluasi kestabilan interaksi antara ligan dan protein secara lebih mendalam dan komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica fragransa*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, *14*(2), 81–92. Https://Doi.Org/10.35799/Cp.14.2.2021.37112

Aini, N., Permana, F. H., Zaenab, S., & Fatmawati, D. (2024). Studi In Silico Potensi Antikanker Senyawa Quercetin, Kaempferol, Dan Pelargonidin Terhadap Reseptor Histamin 1. *Chimica Et Natura Acta*, *12*(2), 74–84. Https://Doi.Org/10.24198/Cna.V12.N2.49063

Alpian, M., Alfariz, L. M., & Almahera. (2022). Diabetes Mellitus Tipe 2 (Dua) Dan Pengobatannya: Suatu Tinjauan Literatur. *Journal Of Public Health And Medical Studies*, *1*(1), 13–23.

Amin, S., & Pitara, D. (2025). Potensi Kombinasi Senyawa Bioaktif Kumis Kucing Dan Daun Yakon Sebagai Terapi Diabetes Mellitus: Studi In Silico Dan Prediksi ADMET. *Journal Of Public Health Science (Jophs)*, *2*(1), 21–80.

Amin, S., & Tsani, G. A. (2025). Tinjauan Literatur: Molecular Docking Fitokimia Indonesia Terhadap Target Terapeutik Empat Jenis Kanker. *Journal Of Public Health Science*, *2*(2), 183–190.

Amin, S., Utami, F., & Maulidya, S. A. I. (2021). *Skrining Virtual Senyawa Flavonoid Sebagai Inhibitor Main Protease Untuk Kandidat Anti-Sars-Cov-2*. Deepublish Publisher.

Anjani, N. L. A. K., & Laksmiani, N. P. L. (2022). Potensi Isokuersitrin Sebagai Agen Antihiperpigmentasi Secara In Silico Dengan Metode Molecular Docking. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, *1*(1), 171–181. Https://Doi.Org/10.24843/Wsnf.2022.V01.I01.P14

Axay, P., Dipak, G., Manodeep, C., & Jagdish, K. (2012). *Aegle marmelos* (Linn): A Therapeutic Boon For Human Health. *Ijrap*, *3*(2), 159–163. Www.Ijrap.Net

Azizah, S. A., & Novrianti, I. (2021). Pharmacotherapy Of Diabetic Mellitus : A Review. *Journal Of Pharmacy And Science*, *5*(2), 80–91.

Az-Zahra, F., Afidika, J., Diamantha, S. D. A., Rahmani, A. E., Fatimah, S., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitinjak, B. D. P. (2022). Indonesian Journal Of Biological Pharmacy In Silico Study Of Betel Leaves Compound (*Piper Betle* L.) As Acetylcholinesterase (Ache) Enzyme Inhibitor In Alzheimer Disease. *Indonesian Journal Of Biological Pharmacy*, *2 No. 2*, 44–58.

Base, N. H., & Noena, R. A. (2020). Studi Etnofarmakologi Pengobatan Penyakit Diabetes Mellitus Di Kelurahan Balocci Baru Kecamatan Balocci Kabupaten Pangkajene Kepulauan. *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, *4*(2), 55–62.

Bickerton, G. R., Paolini, G. V., Besnard, J., Muresan, S., & Hopkins, A. L. (2012). Quantifying The Chemical Beauty Of Drugs. *Nature Chemistry*, *4*(2), 90–98. Https://Doi.Org/10.1038/Nchem.1243

Bumulo, N., Aman, L. O., Kilo, J. La, La Kilo, A., Salimi, Y. K., & Arviani, A. (2025). In Silico Study Of The Potential Of *Moringa oleifera* Secondary Metabolites As a-glucosidase Inhibitors. *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Education*, *5*(1), 132–141. Https://Doi.Org/10.37311/Ijpe.V5i1.28749

Dermiati, T., Yulietrin, Y., & Wirawan, W. (2018). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos*) Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Putih Jantan. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, *Xv*(1).

Erdaliza, Mitra, Novita, R., Yessi, H., & Abidin, A. R. (2024). Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, *10*(3), 534–545.

Fadlan, A., Warsito, T., & Sarmoko. (2022). Mengungkap Aktivitas Antikanker Senyawa Dihidrokaempferida Secara In Silico. *Jambura Journal Of Chemistry*, *4*(1), 39–48. Https://Doi.Org/10.34312/Jambchem.V4i1.11512

Fakhri, S., Abdian, S., Moradi, S. Z., Delgadillo, B. E., Fimognari, C., & Bishayee, A. (2022). Marine Compounds, Mitochondria, And Malignancy: A Therapeutic Nexus. *Journal Marine Drugs*, *20*(10), 1–25. Https://Doi.Org/10.3390/Md20100625

Faza, F. F., Kesuma, D., & Azminah. (2024). Prediksi ADMET Dan Molecular Docking Metabolit Sekunder *Centella asiatica* Sebagai Calon Antikanker Payudara. *Pharmacoscript*, *7*(1), 1–12.

Hakiki, A., Andika, & Rahmawati. (2024). Studi Molecular Docking Dan Prediksi Admet Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-A. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *5*(2), 195. Https://Doi.Org/10.31764/Lf.V5i2.22563

Hartoyo, M., Hidayat, A., Musiana, & Handayani, R. S. (2022). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah S1 Keperawatan Jilid Ii*. Mahakarya Citra Utama.

Hidayah, N. A., & Amin, S. (2025). Tinjauan Literatur : Penggunaan Molecular Docking Dalam Identifikasi Senyawa Potensial Sebagai Agen Antidiabetes.

Journal Of Public Health Science, *2*(2), 128–135. Https://Doi.Org/10.70248/Jophs.V2i2.2231

Ifdah, E., Widyantoro, W., Dewi, R., Fauzia, W., Yustika, N. W. A. N., Permatasari, E. D., Nurjanah, U., Ratnaningsih, A., Purwandari, N. P., Putri, D. S., Kalsum, U., Hidayati, W., Lestari, R. D., & Judijanto, L. (2024). *Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Teori Dan Praktik*. Pt. Green Pustaka Indonesia.

Kasmawati, H., Sabarudin, Malina, R., & Nurramadhani. (2023). *Farmakoterapi Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 Tinjau Terapi Konvensional Dan Terapi Herbal*. Deepublish Digital.

Kirana, Y. R. (2025). *Flora Spermatophyta Perkarangan Rumah Kelurahan Batangmata Kabupaten Kepulauan Selayar*. Cv Jejak Publisher.

Koban, M. A. G., Lestari, S. R., & Setiowati, F. K. (2022). Analisis In Silico Naringenin Dari Umbi Akar Batu (*Gerrardanthus macrorhizus harv*.Ex Benth. & Hook.F.) Sebagai Antitusif Terhadap Reseptor N-Methyl-D-Aspartate. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, *7*(3), 172–182. Https://Doi.Org/10.24002/Biota.V7i3.5912

Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, · Edy. (2020). Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journalof Indonesian Medical Laboratory And Science*, *1*, 76–90.

Malina, R., Yamin, Y., Anwar, I., Nurul Jannah, S. R., Sida, N. A., & Nafiah, A. (2024). Uji Antiinflamasi Daun Maja (*Aegle Marmelos* L.) Menggunakan Metode Penghambatan Denaturasi Protein. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, *10*(2), 637–645. Https://Doi.Org/10.35311/Jmpi.V10i2.665

Mutiara, Y. M., Wahjudi, M., & Kok, T. (2022). Studi In Silico Potensi Piperine, Piperlongumine, Dan Thymoquinone Sebagai Obat Alzheimer. *Indonesian Journal Of Biotechnology And Biodiversity*, *6*(3), 77–87.

Najib, A., Ahmad, A. R., Malik, Abd., & Handayani, V. (2019). *Potensi Tumbuhan Kanunang (Cordia Myxa L.) Sebagai Bahan Obat Antidiabetes*. Penerbit Deepublish.

Nugroho, A. W., & Fauzi, A. (2024). Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Acetoxychavicol Acetat (ACA) Pada Protein Target Er-A, Er-B, Dan Her-2 Sebagai Agen Sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, *13*(3), 111–122. Www.Swissadme.Ch

Nursanti, O. (2023). Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes. *Journal Of Pharmaceutical Care And Sciences*, *3*(2), 1–9.

Pardede, D. T., Juliansyah, R., & Fauziah, R. (2024). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Maja (Aegle Marmelos L.) Terhadap Bakteri Streptococcus Mutans Dan Escherichia Coli. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, *3*(6), 344–351. Https://Doi.Org/10.54883/Jpmw.V3i6.148

Piska, F., Ginting, C. N., Harmileni, & Fachrial, E. (2024). Inhibition Of A-Glucosidase Enzyme By *Bacillus megaterium* Itu 9 Isolates Of North Sumatra Hot Springs. *Jurnal Pharmascience*, *11*(1), 161–168.

Putra, P. P. (2022). *Teori Dan Tutorial Molecular Docking Menggunakan Autodock Vina*. Penerbit Wawasan Ilmu.

Putri, R. J., Ridwan, B. A., Wardarini, U., & Pawannei, S. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Anti Hiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos* L.). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, *7*(2), 207–222.

Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024a). Studi Molecular Docking Senyawa Kimia Dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim a-glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, *3*(4), 225–233. Https://Doi.Org/10.54883/Jpmw.V3i4.104

Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024b). Studi Molecular Docking Senyawa Kimia Dari Herba Putri Malu (Mimosa Pudica) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, *3*(4), 225–233. Https://Doi.Org/10.54883/Jpmw.V3i4.104

Rahmat, M., Setiawati, H., & Abasa, S. (2025). Uji Toksisitas Akut (LD50) Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Fito Medicine : Journal Pharmacy And Sciences*, *16*(2), 2025.

Ranova, R., Rahmadani, E., & Hilmarni. (2022). Perbandingan Perolehan Hesperidin Kulit Buah Jeruk Siam Gunung Omeh Dan Kulit Buah Jeruk Pasaman. *Jurnal Farmasi Sains Dan Obat Tradisional*, *1*(2), 102–109.

Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2025). Doking Molekuler In Silico Senyawa Bioaktif Ekstrak Etanol Abalone Oyster Mushrooms (*Pleurotus cystidiosus*) Sebagai Inhibitor Enzim a-glukosidase. *Jurnal Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat*, *12*(3), 149–161.

Reynaldi, M., Faradilla, A., Nurbaeti, S., Ih, H., & Fajriaty, I. (2023). Molecular Docking Senyawa Pada Komposisi Cincalok Terhadap Reseptor Plasmodium

Falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase. *Journal Pharmacy Of Tanjungpura*, *1*(1), 1–12.

Riviani, R., Mutiara, E., & Fitria, M. (2026). Karakteristik Penderita Diabetes Mellitus Di Provinsi Sumatera Utara: Analisis Data Ski 2023. *Jurnal Kesehatan Dan Fisioterapi (Kefis)*, *6*(1), 24–34.

Sami, F. J., Awaluddin, A., & Rerung, A. (2026). Uji Aktivitas Penghambatan Enzim a-glukosidase Pada Ekstrak Dan Fraksi Akar Wanga (*Pigafetta elata*) Secara In-Vitro. *Jurnal Farmasi Syifa*, *4*(1), 6–13. Https://Doi.Org/10.63004/Jfs.V4i1.908

Santoso, B., & Yuliani, R. (2024). Four Compounds In *Aegle marmelos* Are Potential As Antidiabetic By Targeting PPARG In Silico. *Prosiding 19th Urecol: Seri Mipa Dan Kesehatan*.

Sari, P. M., & Susilowati, R. P. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* (L) Corr) Sebagai Larvasida *Aedes aegypti*. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, *27*(1), 001–009. Https://Doi.Org/10.33476/Jky.V27i1.797

Sharma, P., Joshi, T., Mathpal, S., Chandra, S., & Tamta, S. (2022). In Silico Identification Of Antidiabetic Target For Phytochemicals Of *A. Marmelos* And Mechanistic Insights By Molecular Dynamics Simulations. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, *40*(21). Https://Doi.Org/10.1080/07391102.2021.1944910

Suryanti, Asmanidar, Manalu, T. A., Azhar, B., Sumara, R., & Fadli. (2025). *Diabetes Mellitus Dan Pencegahan Komplikasi*. Pt Nuansa Fajar Cemerlang.

Syam, A. S., Ramadhani, N. O., Inayah, I., & Nuraeni, E. (2026). Kajian Literatur: Inventarisasi Dan Penggunaan Tumbuhan Obat Tradisional Di Indonesia. *Jurnal Penelitian Biologi Dan Terapannya*, *9*(1), 109–122.

Tagami, T., Yamashita, K., Okuyama, M., Mori, H., Yao, M., & Kimura, A. (2013). Molecular Basis For The Recognition Of Long-Chain Substrates By Plant a-glucosidases. *Journal Of Biological Chemistry*, *288*(26), 19296–19303. Https://Doi.Org/10.1074/Jbc.M113.465211

Tahya, C., Tiwery, E., Monaten, M., & Lumbantoruan, T. (2020). Identifikasi Fitosterol Melalui Kromatografi Gas – Spektrofotometer Massa Pada Ekstrak Kloroform Biji Buah Atung (*Parinarium glaberimum hassk*) Asal Kabupaten Sbb, Maluku. *Jurnal Kimia Dan Terapannya*, *4*(1), 14–20. Https://Doi.Org/10.17977/Um0260v4i12020p014

Tiffanny, C., Regina, A., Chen, D. H., & Rosyati, M. M. (2024). Kajian Sifat Anti Bakteri Dan Anti Inflamasi Keanekaragaman Hayati Flora Indonesia Sebagai Kandidat Obat Ulkus Diabetik Melalui Pendekatan In Silico Dan In Vitro.

Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia, *11*, 244–261. Http://Ejournal.Brin.Go.Id/Jbbi/Index

Tobroni, H., Widyastuti, Y., Malik, M. Z., Widiastuti, L., Yuanto, H. H., & Mukin, F. A. (2025). *Buku Ajar Keperawatan Dewasa Sistem Endokrin*. Pt. Optimal Untuk Negeri.

Ulfa, D. A., Budiretnani, D. A., Rahmatika, P. P., & Santoso, A. M. (2022). Identifikasi Morfologi Tanaman Maja (*Aegle marmelos* L.) Di Kabupaten Kediri. *Seminar Nasional Sains*, 2022.

Usman, F., Zulkifli, Z., Nurfadilah, N., Ulfah Magefirah Rasyid, A., Hardiyanti, W., Utari Prasetya, A., Amalia Fadilah, N., Khairuddin, K., Ilham, I., Awaliah Aldina, P., & Ilham Hamzah, M. (2025). Potensi Bioaktif Ekstrak Bunga Kangkung Pagar (*Ipomoea carnea* Jacq.) Menghambat a-amilase Dan a-glukosidase: In Vivo-In Silico. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (Jmpi)*, *11*(2), 760–769. Https://Doi.Org/10.35311/Jmpi.V11i2.1006

Wilapangga, A., Sutyono, B., Permadi, T., & Noordam, E. R. (2024). Potensi Farmakokinetika Dan Toksisitas Benzyl B-D-Glucoside Dari Piper Crocatum: Studi In Silico. *Journal Syifa Sciences And Clinical Research*, *6*(2), 173–180. Https://Doi.Org/10.37311/Jsscr.V6i2.27054

Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., F.Pakhrul, D. H., Harits, S. S., Prameswari, N., Pribadi, A. P. A., & Aulifa, D. L. (2023). In Silico Study Of Secondary Metabolite Compounds In Parsley (*Petroselinum crispum*) As A Drug Terapy For Blood Cancer (*Myeloproliferative neoplasm* (Mpn)) Targeting Jak-2. *Indonesian Journal Of Chemical Science*, *12*(2), 216–228.

Yadav, V. K., Singh, G., Jha, R. K., & Kaushik, & P. (2020). Visiting Bael (Aegle Marmelos) As A Protective Agent Against Covid-19: A Review. *Indian Journal Of Traditional Knowledge*, *19*, 153–157.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Dokumentasi Tanaman Maja (*Aegle marmelos* L.)

1. Pohon Maja (*Aegle marmelos* L.)



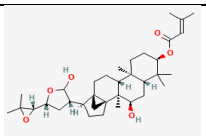
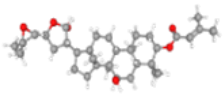
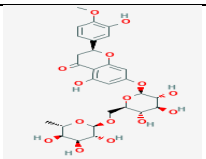
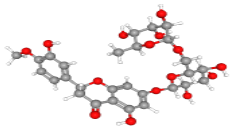
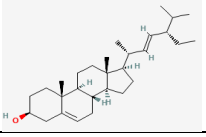
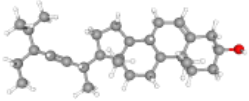
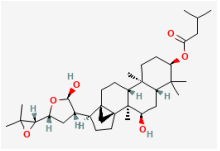
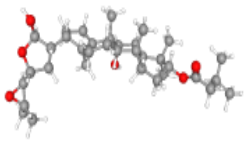
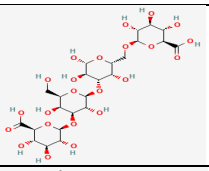
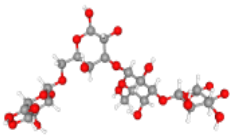
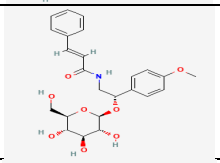
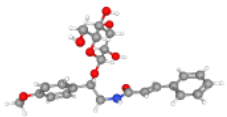
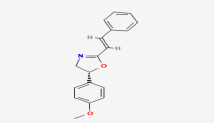
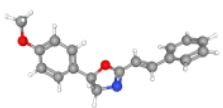
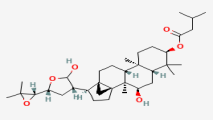
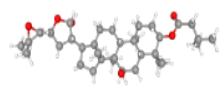
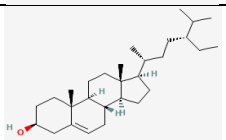
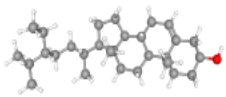
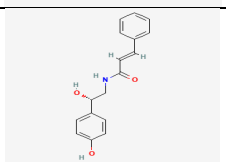
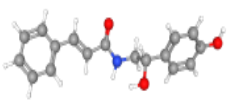
2. Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)



3. Buah Maja (*Aegle marmelos* L.)



Lampiran 2 Data Molecular Docking 10 Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Nama Senyawa	Struktur 2D	Struktur 3D	Score
1	Skimmiarepin C			-8.381
2	Hesperidin			-8.807
3	Stigmasterol			-8.804
4	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl]-3-methylbutanoate			-8.543
5	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal			-8.483
6	Aegelinoside A			-8.598
7	Shahidine			-8.249
8	Skimmiarepin A			-8.299
9	Beta-Sitosterol			-8.201
10	N-Cinnamoyloctopamine			-8.109

Lampiran 3 Data Hasil Molecular Docking 134 Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

NO	**CID**	**NAMA SENYAWA**	**Binding Affinity**
1.	985	Palmitic Acid	-5.157
2.	1183	Vanillin	-6.011
3.	2355	Bergapten	-5.772
4.	4114	8-Methoxypsoralen	-5.729
5.	6214	Hexachloroethane	-3.758
6.	6549	Linalool	-5.449
7.	6654	(+-)-alpha-Pinene	-5.401
8.	6760	Skimmianine	-5.291
9.	6923	2-Tert-Butylphenol	-6.010
10.	6987	(+-)-Piperitone	-5.810
11.	7460	alpha-PHELLANDRENE	-5.563
12.	7461	Gamma-Terpinene	-5.851
13.	7478	4-Methoxybenzoic Acid	-5.667
14.	8203	Methyl 9,12-octadecadienoate	-5.737
15.	8417	Scoparone	-5.802
16.	10205	Plumbagin	-5.879
17.	10212	Imperatorin	-6.825
18.	10582	(+-)-Myrtenol	-5.615
19.	11230	Terpinen-4-ol	-5.748
20.	14896	Beta-Pinene	-5.516
21.	18818	Sabinene	-6.048
22.	22311	1-Methyl-4-Prop-1-En-2-Ylcyclohexene	-5.735
23.	26305	Nodakenetin	-7.444
24.	31253	Myrcene	-5.349
25.	64971	Betulinic Acid	-7.606
26.	69502	Alloimperatorin	-7.161
27.	77409	4',5'-Dihydro-8-methoxypsoralen	-5.656
28.	80048	alpha-Elemene	-5.813
29.	92139	Curcumene	-6.767
30.	94221	Carveol, trans-(-)-	-5.660
31.	98570	Allocryptopine	-6.949
32.	106648	2,3-Dihydro-9-hydroxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one	-6.673
33.	107936	Gamma-Fagarine	-5.544
34.	159931	Zeorin	-7.472
35.	216283	Marmesinin	-7.226
36.	222284	Beta sitosterol	-8.213
37.	259846	Lupeol	-7.793
38.	267137	Valencic Acid	-6.378
39.	304040	Butyl p-tolyl sulfide	-5.244
40.	330573	Carveol, cis-(-)-	-6.147
41.	334704	(+)-Marmesin	-7.422
42.	400073	2H-1-Benzopyran-2-one, 7-[[(2E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]oxy]-	-7.709
43.	439503	Salicin	-6.567
44.	442127	(+)-Decursinol	-7.002
45.	444539	Cinnamic Acid	-6.180
46.	584354	6-Methyl-4-chromanone	-5.461
47.	600671	Npc319389	-6.927
48.	1550607	Auraptene	-7.451

49.	1742210	Caryophyllene oxide	-5.659
50.	1795390	7-[(2Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dienoxy]chromen-2-one	-7.316
51.	3084213	7-[(6R)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enoxy]chromen-2-one	-7.746
52.	5280460	Scopoletin	-5.922
53.	5280794	Stigmasterol	-8.536
54.	5281426	Umbelliferone	-5.855
55.	5281515	(-)-Caryophyllene	-5.908
56.	5281520	Humulene	-6.155
57.	5284421	Methyl linoleate	-5.769
58.	5288340	3-O-beta-D-galactopyranosyl-beta-D-galactopyranose	-6.475
59.	5288377	3-O-beta-D-Glucopyranuronosyl-beta-D-galactopyranose	-5.985
60.	5316525	Demethylsuberosin	-6.911
61.	5318565	Isofraxidin	-5.282
62.	5319406	7-((2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-Dienoxy)-6-Methoxychromen-2-One	-7.456
63.	5320250	beta-Ocimene, (3Z)-	-5.625
64.	5742590	Sitogluside	-8.008
65.	6450230	(+)-Marmin	-7.614
66.	6482976	N-[(2S)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide	-7.313
67.	9796891	Epoxyaurapten	-6.921
68.	10031185	(-)-Lyoniresinol 9'-O-glucoside	-7.082
69.	10108651	(E)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.804
70.	10348278	(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((1R,2R,3R)-7-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)methoxy)-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-6.939
71.	10438246	(-)-2|A-O-(|A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	-6.664
72.	10483388	(+)-Lyoniresinol 3alpha-O-beta-D-glucopyranoside	-6.773
73.	11087935	Montanine	-7.616
74.	11088324	7-[(E)-5-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-methylpent-2-enoxy]chromen-2-one	-7.261
75.	11209134	(E)-N-[(2S)-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.546
76.	11403749	(-)-Aegeline	-7.877
77.	11482406	Xanthoarnol	-7.588
78.	11813223	7-[(E,4R,6R)-4,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoct-2-enoxy]chromen-2-one	-7.654
79.	11818411	(E)-N-[(2S)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-8.184
80.	13821181	(2E)-N-[(E)-2-(4-Methoxyphenyl)ethenyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.791
81.	13965525	2H-1-Benzopyran-2-one, 7-[[(2E,6R)-6-hydroxy-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-yl]oxy]-	-7.620
82.	14213968	6-Formylumbelliferone	-5.947
83.	14309784	7-(2,6,7-Trihydroxy-7-methyl-3-methylideneoctoxy)chromen-2-one	-7.354
84.	15008366	7-[(E,6R)-6-hydroxy-7-methoxy-3,7-dimethyloct-2-enoxy]chromen-2-one	-7.466
85.	15560114	7-[(E,6S)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyloct-2-enoxy]chromen-2-one	-7.676
86.	42626428	(3R)-4-methylidene-1-(propan-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-ol	-6.336

87.	44146779	7H-Furo(3,2-g)(1)benzopyran-7-one, 2,3-dihydro-9-hydroxy-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-, (S)-	-7.567
88.	44579695	Anhydromarmeline	-8.147
89.	44579696	Dehydromarmeline	-7.728
90.	44579743	Aegelinoside A	-8.314
91.	44579744	Aegelinoside B	-7.722
92.	45103626	2-Isopropenyl-4-methyl-1-oxa-cyclopenta[b]anthracene-5,10-dione	-7.851
93.	46201020	1-Methyl-2-(3-methylbut-2-enoxy)anthracene-9,10-dione	-7.514
94.	46211187	(+)-9'-Isovaleroxylariciresinol	-8.017
95.	46224590	2-O-(alpha-L-rhamnopyranosyl)-alpha-L-rhamnopyranose	-6.583
96.	54670067	L-Ascorbic Acid	-6.175
97.	54758525	Skimmiarepin A	-8.207
98.	54758526	Skimmiarepin C	-8.810
99.	56958440	(11R,14R,15S)-14-hydroxy-14-methyl-4,12,16-trioxatetracyclo[8.6.0.03,8.011,15]hexadeca-1(10),2,6,8-tetraen-5-one	-6.938
100.	56958777	(2S,3R)-3,9-dihydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	-6.756
101.	71584574	R-(+)-Marmin-6'-Octanoate	-7.443
102.	71717738	7-[[(2E,6R)-7-Chloro-6-hydroxy-3,7-dimethyl-2-octen-1-yl]oxy]-2H-1-benzopyran-2-one	-7.003
103.	71720036	7-hydroxy-6-[(E)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl]chromen-2-one	-6.923
104.	73187989	N-[2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.840
105.	75050399	N-[2-[4-(3-methylbut-2-enoxy)phenyl]ethenyl]-3-phenylprop-2-enamide	-8.094
106.	75050400	N-[2-[4-(3-methylbut-2-enoxy)phenyl]ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.790
107.	78157935	6-(4-Hydroxy-3-methyl-2-butenyl)-7-hydroxy coumarin	-6.961
108.	101570727	[(E)-4-(7-hydroxy-2-oxochromen-6-yl)-2-methylbut-2-enyl] acetate	-7.263
109.	102034873	Shahidine	-8.264
110.	123981968	6-(4-Acetoxy-3-methyl-2-butenyl)-7-hydroxycoumarin	-7.042
111.	129010007	Hesperidin	-8.738
112.	162845288	9-(3-Methyl-2-oxobut-3-enoxy)-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	-6.637
113.	162847066	7-[(6R)-7-chloro-6-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-enoxy]chromen-2-one	-7.293
114.	162857811	N-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-[(2S)-2-hydroxy-3-methylbut-3-enoxy]phenyl]ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-8.036
115.	162867112	9-[(2S)-2-hydroxy-3-methylbut-3-enoxy]-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	-6.372
116.	162867118	7-hydroxy-6-[(2R)-2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)but-3-enyl]chromen-2-one	-7.017
117.	162867119	9-(3-Methylbut-2-enoxy)-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	-6.527
118.	162867348	N-[(2S)-2-(4-methoxyphenyl)-2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-8.114
119.	162878377	1,5-Dimethylcycloocta-2,4,6-trien-1-ol	-5.513
120.	162878378	(1S,2Z,4Z,6Z)-1,5-dimethylcycloocta-2,4,6-trien-1-ol	-5.939
121.	162913077	GlcA(b1-3)Gal(b1-2)a-Rha	-7.008

122.	162925476	4-[(2R)-2-hydroxy-3-methylbut-3-enoxy]-[1,3]dioxolo[4,5-h]chromen-8-one	-6.717
123.	162983832	Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]Gal(b1-3)b-Gal	-7.433
124.	163015292	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)[GlcA(b1-6)]b-Gal	-8.682
125.	163025008	Rha(a1-2)Rha(a1-5)b-Araf	-7.339
126.	163059685	7-[(6R)-6-hydroxy-3,7-dimethylocta-2,7-dienoxy]chromen-2-one	-7.480
127.	163072561	(5S)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole	-7.489
128.	163078747	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(2R,3S,5R)-5-[(2S)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-2-hydroxyoxolan-3-yl]-3-hydroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7-pentacyclo[12.3.1.01,14.02,11.05,10]octadecanyl] 3-methylbutanoate	-8.521
129.	163185622	(E)-N-[(2S)-2-methoxy-2-[4-(3-methylbut-2-enoxy)phenyl]ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.853
130.	163186897	(E)-N-[(2S)-2-ethoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.321
131.	163187632	(E)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-(3-methylbut-2-enoxy)phenyl]ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.874
132.	163188272	(E)-N-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-[(2S)-2-hydroxy-3-methylbut-3-enoxy]phenyl]ethyl]-3-phenylprop-2-enamide	-7.655
133.	163189088	[(1R)-1-[4-(3-methylbut-2-enoxy)phenyl]-2-[[(E)-3-phenylprop-2-enoyl]amino]ethyl] acetate	-8.129
134.	163190772	GlcA(b1-3)Gal(b1-3)b-Gal	-6.956

PEMERINTAH PROVINSI SULAWESI SELATAN

DINAS PENANAMAN MODAL DAN PELAYANAN TERPADU SATU PINTU

Jl.Bougenville No.5 Telp. (0411) 441077 Fax. (0411) 448936
Website : http://proptsp.sulselprov.go.id Email : ptsp@sulselprov.go.id
Makassar 90231

Nomor	: **32334/S.01/PTSP/2026**	**Kepada Yth.**
Lampiran	: -	Rektor Universitas Megarezky Makassar
Perihal	: **Izin penelitian**	

di-
Tempat

Berdasarkan surat Kepala LPPM Univ. Megarezky Makassar Nomor : 1163/07.091056/IV/2026 tanggal 20 April 2026 perihal tersebut diatas, mahasiswa/peneliti dibawah ini:

N a m a	: **VALENSIA JESIKA JAYA**
Nomor Pokok	: D1B122107
Program Studi	: Farmasi
Pekerjaan/Lembaga	: Mahasiswa (S1)
Alamat	: Jl. Antang Raya No. 43, Makassar

dpmptsp
PROVINSI SULAWESI SELATAN

Bermaksud untuk melakukan penelitian di daerah/kantor saudara dalam rangka menyusun SKRIPSI, dengan judul :

" STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (Aegle marmelos L.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE 2 MELALUI PENGHAMBATAN ?-GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADMET "

Yang akan dilaksanakan dari : Tgl. ***23 April s/d 23 Juli 2026***

Sehubungan dengan hal tersebut diatas, pada prinsipnya kami ***menyetujui*** kegiatan dimaksud dengan ketentuan yang tertera di belakang surat izin penelitian.

Demikian Surat Keterangan ini diberikan agar dipergunakan sebagaimana mestinya.

Diterbitkan di Makassar
Pada Tanggal 23 April 2026

KEPALA DINAS PENANAMAN MODAL DAN PELAYANAN TERPADU SATU PINTU PROVINSI SULAWESI SELATAN

ASRUL SANI, S.H., M.Si.
Pangkat : PEMBINA UTAMA MUDA (IV/c)
Nip : 19750321 200312 1 008

Tembusan Yth
1. Kepala LPPM Univ. Megarezky Makassar di Makassar;
2. *Pertinggal.*