SKRIPSI

STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) TERHADAP ENZIM DPP-4 SEBAGAI TARGET TERAPI DIABETES TIPE 2

AMADEA HEATUBUN
D1B122071

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MEGAREZKY
MAKASSAR
2026

HALAMAN JUDUL

STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) TERHADAP ENZIM DPP-4 SEBAGAI TARGET TERAPI DIABETES TIPE 2

Disusun dan diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

AMADEA HEATUBUN

D1B122071

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul:

STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos* L.) TERHADAP ENZIM DPP-4 SEBAGAI TARGET TERAPI DIABETES TIPE 2

Telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan

Tim Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

Pada hari Kamis tanggal 16 Juli 2026

Pembimbing I	Pembimbing II
(apt. Andi Juaella Yustisi,S.Farm.,M.Si)	**(Hasnani S.S., M.Hum)**
NUPTK.9133765666230333	NUPTK. 7049764665237013

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Dr. apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si)

NUPTK.65547696670230252

LEMBAR PENGESAHAN

Pada hari Kamis tanggal 16 Juli 2026, bertempat di Fakultas Farmasi Universitas Megarezky, telah dilaksanakan ujian sidang skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi terhadap mahasiswa atas nama :
Yang telah diuji oleh Tim Penguji Skripsi, sebagai berikut :

Nama	: Amadea Heatubun
Nim	: D1B122071
Program Studi	: Farmasi
Jenjang	: Strata I
Judul Skripsi	: Studi Molecular Docking Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Terhadap Enzim DPP-4 Sebagai Target Terapi Diabetes Tipe 2.

Tim Penguji	**Tanda Tangan**
1. apt. Andi Juaella Yustisi, S.Farm., M.Si	Ketua : (.....)
2. Hasnani S.S., M.Hum	Sekertaris : (.....)
3. apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm	Penguji Utama: (.....)

Dekan	Ketua Program Studi
Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si	Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si
NUPTK. 6455757658230153	NUPTK. 6554769670230252

MOTTO

”Aku ditolak dengan hebat sampai jatuh, tetapi TUHAN menolong aku.”

(Mazmur 118:13)

”Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang.”

(Amsal 23:18)

”Bukan terlahir dari kedua orang tua yang mempunyai gelar sarjana, tapi Puji TUHAN saya bisa menjadi sarjana.”

(Penulis)

”Bila esok nanti kau sudah lebih baik, jngan lupakan masa-masa sulitmu. Ceritakan kembali pada dunia, caramu mengubah keluh jadi senyuman”

(Andmesh Kamaleng)

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur, penulis memanjatkan puji kepada Allah atas rahmat dan karunia-Nya hingga skripsi dengan judul berikut dapat diselesaikan:

“ Studi Molecular Docking Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Terhadap Enzim DPP-4 Sebagai Target Terapi Diabetes Tipe 2 “.

Penyusunan skripsi ini menjadi salah satu syarat untuk menuntaskan Program Sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar. Sepanjang proses penulisannya, berbagai arahan, bantuan, dan dukungan dari banyak pihak turut membantu penulis melewati setiap tahap dengan baik.

Karya ini penulis persembahkan secara khusus kepada kedua orang tua tercinta, ayahanda **Yusuf Heatubun** dan ibunda **Yuliana Lakburlawal**. Pengorbanan, doa yang tidak pernah terputus, dan kasih sayang keduanya menjadi sumber kekuatan terbesar bagi penulis sampai pendidikan ini dapat diselesaikan.

Dengan rasa hormat, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak **Dr. H. Alimuddin S., H., M.Kn**. selaku Pembina Yayasan Pendidikan Islam Megarezky Makassar, atas arahan dan pembinaan yang diberikan bagi kemajuan institusi serta perkembangan mahasiswa.
2. Almarhumah Ibu **Hj. Suryani, S.H., M.H**. selaku Pembina Yayasan Pendidikan Islam Megarezky Makassar, atas dedikasi dan sumbangsih besar dalam membangun lembaga pendidikan sebagai tempat bertumbuhnya ilmu dan karakter.
3. Bapak **Moch. Noer Alim Qalby, S.H., LL.M**. selaku Ketua Yayasan Pendidikan Islam Megarezky Makassar, atas dukungan dan kebijakan yang

memungkinkan kegiatan pendidikan serta penelitian berjalan secara berkelanjutan.

4. Bapak **Prof. Dr. Anwar Ramli, S.E., M.Si.** selaku Rektor Universitas Megarezky Makassar, atas motivasi dan arahannya dalam membangun lingkungan akademik yang unggul serta berdaya saing.
5. Ibu **Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si.** selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar, atas kesempatan dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
6. Ibu **Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si.** selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Megarezky Makassar, atas pendampingan akademik yang diberikan secara berkesinambungan selama masa studi.
7. Ibu **apt. Andi Juaella, S.Farm**., M.Si. selaku Dosen Pembimbing I, Ibu **Hasnani, S.S., M.Hum**. selaku Dosen Pembimbing II, dan Ibu **apt. Wahyuni, S.Farm., M.Farm**. selaku penguji, yang telah memberikan arahan, masukan, dan evaluasi dengan sabar serta tulus selama penyusunan skripsi ini.
8. Ibu **apt. Rugayyah Alyidrus, S.Farm., M.Si.** selaku Pembimbing Akademik, atas perhatian dan arahan akademik yang diberikan sejak awal hingga akhir masa studi.
9. **Seluruh dosen dan staf akademik** Universitas Megarezky Makassar, atas ilmu, perhatian, bantuan, dan pelayanan yang diterima penulis selama menjalani perkuliahan.
10. Sahabat penulis, **Riska Cahyati S. Tjan**, **Tasya Zefanya Jacobus**, **Reka Arianda Nurlette**, dan **Megawati Tabakwan**, yang telah membersamai

perjalanan penulis sejak awal kuliah. Terima kasih karena selalu hadir dalam keadaan sulit maupun menyenangkan, memberi bantuan, menguatkan semangat, dan menghadirkan banyak cerita baik selama masa perkuliahan.

11. Rekan-rekan **Kelas B Angkatan 2022** yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan, baik secara langsung maupun tidak langsung, sepanjang masa perkuliahan.
12. **Keluarga dan kerabat di Timika** yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas doa serta dukungan yang terus menyertai penulis selama menempuh studi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan sebagai bahan perbaikan agar karya ini dapat disempurnakan pada masa mendatang.

Semoga skripsi ini memberi manfaat bagi pembaca sekaligus menambah pengetahuan yang berguna bagi perkembangan bidang keilmuan terkait.

Makassar, 30 Juni 2026



Amadea Heatubun

ABSTRAK

Amadea Heatubun (D1B122071), "Studi Molecular Docking Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Enzim DPP-4 sebagai Target Terapi Diabetes Tipe 2", dibimbing oleh Andi Juaella dan Hasnani.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia akibat berkurangnya sensitivitas tubuh terhadap insulin yang diproduksi pankreas. Sitagliptin menjadi salah satu terapi farmakologis yang digunakan sebagai inhibitor DPP-4 dan mampu menurunkan hemoglobin A1c (HbA1c), baik dalam monoterapi maupun kombinasi dengan metformin, pioglitazon, sulfonilurea, atau insulin. Penanganan nonfarmakologis dilakukan melalui edukasi gizi medis serta aktivitas fisik. Penelitian komputasional ini bertujuan mengkaji potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dalam menghambat enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), sekaligus menilai profil farmakokinetik, toksisitas, dan kesesuaiannya dengan *Lipinski's Rule of Five* sebagai kandidat obat. Pengujian dilakukan menggunakan *molecular docking* berbasis simulasi komputer. Hasil analisis memperlihatkan bahwa senyawa bioaktif daun maja berpotensi sebagai inhibitor DPP-4 secara *in silico*. Seluruh senyawa menghasilkan *binding affinity* negatif, yang menandakan terbentuknya interaksi serta kompleks yang stabil antara ligan dan reseptor DPP-4. Nilai RMSD semua senyawa berada di bawah 2 Å sehingga prosedur docking dinyatakan valid. Senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol memberikan *binding affinity* terendah sebesar -8,0 kcal/mol dan diperkirakan mempunyai afinitas paling kuat terhadap sisi aktif enzim DPP-4.

Kata Kunci: *Aegle marmelos* L., Daun maja, Diabetes tipe 2, DPP-4, Molecular docking

ABSTRACT

Amadea Heatubun (D1B122071), "Molecular Docking Study of Bioactive Compounds of Maja Leaves (Aegle marmelos L.) Against DPP-4 Enzyme as a Target for Type Diabetes Therapy. Supervised by Andi Juaella and Hasnani.

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a chronic metabolic disorder characterized by increased blood glucose levels or hyperglycemia due to reduced sensitivity of the body to insulin produced by the pancreas. Sitagliptin is one of the pharmacological therapies used as a DPP-4 inhibitor and is able to lower hemoglobin A1c (HbA1c), both in monotherapy and in combination with metformin. pioglitazone. Sulfonylurea or insulin. Non-pharmacological treatment is carried out through medical nutrition education and activities. This computational research aims to examine the potential of bioactive compounds of maja leaves (Aegle marmelos L.) in inhibiting the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), as well as assessing the pharmacokinetic profile. toxicity. And its compatibility with Lipinski's Rule of Five as a drug candidate. The test was carried out using molecular docking based on computer simulations. The results of the analysis showed that the bioactive compound of maja leaves has the potential to be an inhibitor of DPP-4 in silico. All compounds produced negative affinity bindings, which indicate the formation of interactions and stable complexes between ligands and DPP-4 receptors. The RMSD value of all compounds is below, so the docking procedure is valid. The compound (-)-2A-0-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol provides the lowest binding affinity of -8.0 kcal/mol and is estimated to have the strongest affinity to the active site of the DPP-4 enzyme.

***Keywords**: Aegle marnielos L., Maja leaves. Type 2 diabetes, DPP-4, Molecular docking.*



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i

HALAMAN JUDUL ii

HALAMAN PERSETUJUAN iii

LEMBAR PENGESAHAN iv

MOTTO v

KATA PENGANTAR vi

ABSTRAK ix

ABSTRACT x

DAFTAR ISI xi

DAFTAR TABEL xiii

DAFTAR GAMBAR xiv

DAFTAR LAMPIRAN xv

BAB I PENDAHULUAN 1

A. Latar Belakang 1

B. Rumusan Masalah 5

C. Tujuan Penelitian 6

D. Manfaat Penelitian 6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 8

A. Teori Umum 8

B. Kerangka Teori 26

C. Kerangka Konsep 27

D. Hipotesis 27

BAB III METODE PENELITIAN.....28
A. Desain Penelitian.....28
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....28
C. Populasi dan Sampel.....28
D. Alat dan Bahan.....29
E. Prosedur Kerja.....29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....34
A. Hasil Penelitian.....34
B. Pembahasan.....55
BAB V PENUTUP.....62
A. Kesimpulan.....62
B. Saran.....62
DAFTAR PUSTAKA.....64
SKEMA KERJA.....70
LAMPIRAN.....71

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Hasil Docking Senyawa Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)..... 35

Tabel 4. 2 Hasil RMSD Senyawa Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) 36

Tabel 4. 3 Hasil visualisasi senyawa sitagliptin (4FFW)..... 38

Tabel 4. 4 Hasil visualisasi senyawa zeorin 38

Tabel 4. 5 Hasil Visualisasi senyawa lupeol..... 39

Tabel 4. 6 Hasil visualisasi senyawa stigmaterol 40

Tabel 4. 7 Hasil visualisasi senyawa sitogluside 41

Tabel 4. 8 *Hasil visualisasi (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosy)*..... 42

Tabel 4. 9 Hasil visualisasi senyawa [(1S,2R,3R,4R,5R,7R,10S,..... 43

Tabel 4. 10 Hasil visualisas senyawa betulinic acid..... 44

Tabel 4. 11 Hasil visualisasi senyawa hesperetin 7-O-glucoside 45

Tabel 4. 12 Hasil visualisasi senyawa marmesin..... 46

Tabel 4. 13 Hasil visualisasi [(1S,2R,3R,5R,7R,10S, ... 48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kerangka Teori 26

Gambar 2. 2 Kerangka Konsep..... 27

Gambar 4. 1 Hasil visualisasi senyawa sitagliptin (4FFW)..... 37

Gambar 4. 2 Hasil visualisasi senyawa zeorin 38

Gambar 4. 3 Hasil visualisasi senyawa lupeol 39

Gambar 4. 4 Hasil visualisasi senyawa stigmasterol..... 40

Gambar 4. 5 Hasil visualisasi senyawa sitogluside 41

Gambar 4. 6 Hasil visualisasi senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol..... 42

Gambar 4. 7 Hasil visualisasi senyawa [(1S,2R,3R,4R,5R,7R,10S, ... 43

Gambar 4. 8 Hasil visualisas senyawa betulinic acid..... 44

Gambar 4. 9 Hasil visualisasi senyawa hesperetin 7-O-glucoside 45

Gambar 4. 10 Hasil visualisasi senyawa marmesin..... 46

Gambar 4. 11 Hasil visualisasi [(1S,2R,3R,5R,7R,10S,..... 47

Gambar 5. 1 Preparasi Ligan 71

Gambar 5. 2 Validasi Docking..... 71

Gambar 5. 3 Nilai RMSD 71

Gambar 5. 4 Visualisasi 71

Gambar 5. 5 ADMET senyawa..... 71

Gambar 5. 6 Lipinski's Of Rule 71

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 5. 1 Dokumentasi Penelitian 71
Lampiran 5. 2 Persuratan 72

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Riskesdas 2018 mencatat prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5%, meningkat tajam dibandingkan angka tahun 2013 yang masih berada pada 1,5%. Di tengah kenaikan jumlah kasus tersebut, hanya sekitar seperempat penderita yang mengetahui bahwa dirinya mengalami diabetes. Besarnya beban penyakit juga tercermin dari perubahan peringkat penyebab kematian, dari posisi keenam pada 2009 menjadi posisi ketiga pada 2019 (Sagita *et al.*, 2021).

Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Pusdatin Kemenkes RI) menempatkan diabetes melitus sebagai satu dari tujuh penyakit tidak menular utama yang berkontribusi terhadap angka kesakitan dan kematian di Indonesia. Prevalensi berdasarkan diagnosis dokter tercatat 1,5% pada 2013 dan tetap berada pada angka yang sama pada 2018. Kasus DM juga ditemukan pada kelompok anak berusia 5-14 tahun, dengan proporsi sekitar 0,004% dari keseluruhan kasus (Alfreyzal *et al.*, 2024).

Prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia yang sebelumnya tercatat 1,5% meningkat menjadi 2,0% pada Riskesdas 2018, atau bertambah sebesar 0,5%. Pemeriksaan darah pada penduduk berusia di atas 15 tahun turut memperlihatkan kenaikan dari 6,9% menjadi 8,5%. Data tersebut menggambarkan adanya sekitar 25% kasus baru DM (Resti *et al.*, 2022).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin relatif. Kondisi yang berlangsung terus-menerus dapat mengganggu fungsi sekaligus merusak mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Kerusakan tersebut berkaitan dengan gangguan sekresi insulin, menurunnya efektivitas kerja insulin, atau kombinasi keduanya (Yunar, 2025).

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) menjadi salah satu sasaran terapi yang banyak dikaji dalam penanganan diabetes tipe 2. Enzim ini menginaktivasi hormon inkretin dengan cepat, terutama *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). Keduanya berperan merangsang pelepasan insulin setelah makan sekaligus membantu menjaga glukosa darah tetap terkendali. Penghambatan DPP-4 karena itu dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DMT2. Obat dari golongan ini juga mempunyai risiko hipoglikemia yang rendah dan mampu menurunkan hemoglobin glikosilasi (HbA1c), termasuk pada pasien dengan gangguan ginjal kronis (Palupi *et al.*, 2025).

Sitagliptin merupakan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) yang selektif dan dapat diberikan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi pada DMT2. Profil *GI Absorption* (High) dan *BBB Permeant* (No) menandakan bahwa obat ini mudah diserap melalui saluran cerna, tetapi tidak menembus sawar darah otak. Karakter tersebut sejalan dengan penggunaannya sebagai obat oral yang terutama bekerja di perifer tanpa efek sentral bermakna (Yunar, 2025). Terapi farmakologis tetap perlu diiringi pengaturan makan dan aktivitas fisik. Obat antihiperglikemia oral mencakup pemicu sekresi insulin, seperti sulfonilurea dan glinid; peningkat

sensitivitas insulin, seperti metformin dan tiazolidindion; serta inhibitor DPP-4, seperti sitagliptin dan linagliptin (Dhuhania & Karminingtyas, 2023).

Maja (*Aegle marmelos* L.) merupakan tanaman tropis yang dimanfaatkan sebagai antibakteri, insektisida, antijamur, dan larvasida. Daun maupun buahnya mengandung flavonoid, alkaloid, serta polifenol yang dapat digunakan sebagai bahan pestisida alami (Astar *et al.*, 2022). Tanaman ini juga dilaporkan berkaitan dengan penanganan sindrom metabolik, diabetes, gangguan jantung, dan penyakit ginjal kronis (Putri *et al.*, 2021).

Molecular docking merupakan salah satu metode in silico yang banyak digunakan karena prosesnya relatif cepat dan sederhana. Pendekatan ini mencari konformasi ligan dengan energi terendah pada area pengikatan protein agar posisi interaksi yang paling sesuai dapat diperkirakan *(Hawa & Ruswanto, 2021).*

Prediksi ADMET digunakan untuk memperkirakan karakter suatu molekul obat dari aspek bioavailabilitas oral, permeabilitas sel, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Informasi tersebut mencerminkan sifat farmakokinetik serta farmakodinamik senyawa dan dapat menjadi penyaringan awal terhadap kemungkinan efek samping pada sistem saraf pusat (Praceka *et al.*, 2022).

Menurut Dermiati *et al.* (2018) dari jurnal farmasi dengan judul "Efek Antidiabetes Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus Tipe 2" menunjukkan bahwa tanaman maja mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol, dan saponin yang berpotensi menurunkan glukosa darah. Flavonoid dinilai berperan penting karena mampu menghambat penyerapan glukosa, memperbaiki toleransi glukosa, merangsang

pelepasan insulin atau bekerja menyerupai insulin, meningkatkan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer, serta mengatur enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat.

Menurut Syahrir *et al.* (2024) dari jurnal media farmasi dengan judul "Efek Antidiabetes Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) pada Zebrafish (*Danio rerio*)" menemukan bahwa pemberian ekstrak daun maja pada dosis 200 mg, 300 mg, dan 400 mg mampu mengembalikan glukosa darah zebrafish mendekati nilai normal. Hasil yang serupa diperoleh pada kelompok kontrol positif yang menerima metformin. Efek tersebut diduga berhubungan dengan kandungan flavonoid daun maja yang berperan dalam menurunkan glukosa darah.

Menurut penelitian Yahya *et al.* (2025) berjudul "Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Nilai SPF (*Sun Protecting Factor*) Ekstrak Etanol Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis" menunjukkan bahwa daun maja berpotensi dimanfaatkan sebagai bahan pelindung dari sinar matahari. Nilai SPF dipengaruhi oleh kandungan antioksidan, khususnya metabolit sekunder golongan flavonoid. Selain flavonoid, daun maja mengandung alkaloid, steroid, tanin, dan saponin. Semakin kuat kandungan flavonoid dalam ekstrak, semakin tinggi nilai SPF yang dihasilkan karena gugus kromofornya mampu menyerap sinar UV dan mengurangi intensitas paparan pada kulit.

Menurut Prodyanatasari *et al.* (2025) dari jurnal sintesis dengan judul "Analisis Farmakofisika Ekstrak Buah Maja (*Aegle marmelos (*L*.) Corrêa*)" menjelaskan bahwa maja menjadi salah satu sumber metabolit sekunder, terutama flavonoid yang termasuk kelompok fenolik alami dan memiliki aktivitas antioksidan.

Senyawa bioaktif lainnya meliputi asam fenolat, alkaloid, kumarin, terpenoid, polisakarida, vitamin, dan mineral. Flavonoid mempunyai kerangka dasar *diphenylpropane* (C6-C3-C6) serta dilaporkan menunjukkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antidiabetes.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki aktivitas antidiabetes. Potensi tersebut terlihat dari kemampuannya menurunkan glukosa darah pada pengujian *in vivo* serta kandungan senyawa bioaktif, terutama flavonoid.

Oleh karena itu, penelitian ini tidak berhenti pada pengamatan aktivitas antidiabetes, tetapi juga menelusuri cara senyawa daun maja berinteraksi dengan protein target pada tingkat molekuler. Temuan penelitian diharapkan dapat memperjelas mekanisme kerjanya dan menjadi pijakan awal bagi pengembangan senyawa alami sebagai kandidat terapi diabetes tipe 2.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) berpotensi menghambat enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) berdasarkan kajian in silico?
2. Bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) berdasarkan hasil prediksi ADMET?
3. Berapakah nilai energi ikatan (*binding affinity*) senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) berdasarkan hasil molecular docking?

4. Apakah senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* sebagai kandidat obat?

C. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis potensi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai inhibitor enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) melalui kajian in silico.
2. Menganalisis profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) berdasarkan prediksi ADMET.
3. Menentukan nilai energi ikatan (*binding affinity*) senyawa aktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) melalui molecular docking.
4. Menilai kesesuaian senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan kriteria *Lipinski's Rule of Five* untuk memperkirakan kelayakannya sebagai obat.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Peneliti

   Menjadi sumber rujukan bagi pengembangan penelitian mengenai senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai inhibitor enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dalam terapi diabetes tipe 2.

2. Manfaat Teoritis (Ilmiah)

   Memperkaya informasi ilmiah mengenai interaksi molekuler senyawa daun maja (*Aegle marmelos* L.) dan metformin pada enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

3. Manfaat Institut

   Mendorong dihasilkannya publikasi pada jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional terakreditasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Teori Umum

1. Uraian Tanaman

   a. Klasifikasi Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) : (Ulfa *et al*., 2022).

Devisi	:	Spermatophyta
Subdevisi	:	Angiospermae
Kelas	:	Dicotyledoneae
Bangs	:	Rutales
Suku	:	Rutaceae
Marga	:	Aegle
Spesie	:	*Aegle marmelos (*L.*)*

   b. Morfologi Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

Sebagai anggota famili Rutaceae, maja (*Aegle marmelos* L.) dapat tumbuh pada wilayah berketinggian kurang lebih 500 m di atas permukaan laut. Daya adaptasinya cukup luas karena tanaman ini mampu bertahan pada suhu sekitar -7ºC sampai 49ºC. Tanaman yang berasal dari India tersebut sejak lama dikenal dan dimanfaatkan untuk pengobatan (Pratama & Yushananta, 2021).

Sampel tanaman maja (*Aegle marmelos* L.) diperoleh dari Kelurahan Rajaya, Kabupaten Takalar, Sulawesi Selatan (Syahrir *et al.*, 2024).

Tanaman maja tersebar di kawasan Asia Selatan dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. (*Aegle marmelos* L.) tumbuh sebagai pohon berukuran relatif rendah dengan arah batang tegak. Pada bagian ketiak daunnya dapat dijumpai banyak duri.

Duri tanaman maja umumnya memiliki panjang sekitar 2-3 cm. Pohonnya dapat tumbuh hingga 20 meter, bercabang ke arah atas, dan mempunyai kayu yang kuat. Perbanyakan dapat dilakukan secara generatif melalui biji maupun secara vegetatif dengan cangkok. Batangnya berbentuk bulat silindris, bercabang, berkayu, dan berduri dengan warna putih kekuningan. Pada tanaman yang telah tua, batang terkadang tampak saling melilit, berwarna cokelat keabu-abuan, serta memiliki permukaan kasar (Ulfa *et al.*, 2022).

c. Kandungan Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

Tanaman maja mengandung alkaloid, terpenoid, vitamin, kumarin, tanin, karbohidrat, flavonoid, asam lemak, dan minyak atsiri. Aktivitas antioksidannya didukung oleh flavonoid, flavon, isoflavon, antosianin, lignan, kumarin, katekin, serta isokatekin. Senyawa fenolik, terutama flavonoid, menangkap radikal bebas melalui gugus hidroksi fenolik. Polifenol seperti flavonoid dan galat juga dapat mendonorkan satu elektron kepada radikal yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga jumlahnya berkurang (Yahya *et al.*, 2025).

d. Manfaat Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

Buah maja mengandung air, karbohidrat, protein, vitamin C, tiamin, niasin, karoten, lemak, saponin, dan tanin. Kadar tanin pada kulit buah dapat mencapai 20%, sehingga bersama saponin berpotensi dimanfaatkan sebagai pestisida nabati. Dalam pengobatan tradisional, buah matang yang diiris dan dikeringkan digunakan untuk membantu mengatasi diare, sembelit, serta disentri kronis. Kulit batang dipakai untuk meracuni ikan, sedangkan akar dimanfaatkan pada keluhan jantung berdebar, gangguan pencernaan, dan tukak lambung. Daun mengandung saponin serta tanin, sementara akar dan kulit batang kaya flavonoid, saponin, dan polifenol. Getah maja juga digunakan sebagai bahan perekat tablet (Wuarbanaran *et al.*, 2024).

2. Diabetes Melitus (DM)

a. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis dengan penyebab yang beragam dan memengaruhi kemampuan tubuh mengolah karbohidrat. Penyakit ini muncul ketika pankreas tidak menghasilkan insulin dalam jumlah cukup atau saat tubuh tidak mampu memanfaatkan insulin secara efektif. Insulin diperlukan untuk menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali. Pada penderita DM, glukosa menumpuk hingga menimbulkan hiperglikemia. Apabila tidak dikelola dengan baik dalam jangka panjang, kondisi tersebut dapat merusak berbagai sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (Nurhayati *et al.*, 2024).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dikelompokkan menjadi tipe 1, tipe 2, dan diabetes gestasional. Komplikasi penyakit ini dapat muncul dalam bentuk akut maupun kronis. Pengelolaannya bertumpu pada lima pilar, yaitu edukasi, pengaturan pola makan, aktivitas fisik, terapi obat, serta pemantauan glukosa darah secara mandiri dan berkala (Untari *et al.*, 2024).

c. Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus terutama melibatkan resistensi insulin dan gangguan sel β pankreas. Pada diabetes tipe 2, sel sasaran tidak merespons insulin secara memadai sehingga timbul resistensi insulin, yang umumnya dipengaruhi obesitas, kurang aktivitas fisik, dan pertambahan usia. Pada fase awal, sekresi insulin tahap pertama mulai terganggu dan tidak mampu mengimbangi resistensi. Pengelolaan yang kurang baik dapat mempercepat kerusakan sel β hingga menimbulkan kekurangan insulin dan kebutuhan insulin dari luar. DMT2 karena itu melibatkan resistensi insulin sekaligus defisiensi insulin (Fatmona *et al.*, 2023).

d. Epidemiologi Diabetes Melitus

Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus di negara berkembang kini semakin mendapat perhatian. Kenaikan pendapatan per kapita yang diikuti perubahan gaya hidup, terutama di kawasan perkotaan, ikut mendorong bertambahnya kasus penyakit degeneratif, termasuk diabetes melitus (Fatmona *et al.*, 2023).

e. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko diabetes melitus terbagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang masih dapat dikendalikan. Riwayat diabetes dalam keluarga, usia lebih dari 45 tahun, latar belakang etnis, riwayat melahirkan bayi dengan berat di atas 4.000 gram atau berat lahir rendah, serta diabetes gestasional termasuk kelompok pertama. Faktor yang dapat diubah meliputi hipertensi, obesitas, kurang aktivitas fisik, gangguan lipid, pola makan tidak sehat, dan tekanan psikologis (Fatmona *et al.*, 2023).

f. Gejala Klinis Diabetes Melitus

Polifagia, polidipsia, dan poliuria merupakan keluhan akut yang sering muncul pada diabetes melitus. Ketiganya tampak sebagai nafsu makan yang meningkat, rasa haus berlebihan, serta frekuensi berkemih yang lebih tinggi, terutama pada malam hari. Penderita tetap dapat mengalami penurunan berat badan secara cepat dalam 2-4 minggu meskipun nafsu makannya bertambah, disertai tubuh yang mudah lelah (Fatmona *et al.*, 2023).

g. Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan lebih lanjut perlu dipertimbangkan ketika pasien menunjukkan keluhan berikut:

1) Keluhan utama meliputi peningkatan frekuensi berkemih, rasa haus berlebihan, bertambahnya nafsu makan, dan penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas.

2) Tubuh terasa lemah, kesemutan, gatal, dan pandangan kabur dapat muncul sebagai keluhan penyerta. Pada pria, keluhan juga dapat berupa gangguan ereksi, sedangkan pada wanita dapat ditemukan rasa gatal di area vulva (Fatmona *et al.*, 2023).

3. Diabetes Melitus Tipe (DMT2)

a. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Kondisi metabolik jangka panjang pada diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh kadar glukosa darah yang tinggi akibat berkurangnya sensitivitas tubuh terhadap insulin. Peningkatan kasus dan prevalensi dari tahun ke tahun menjadikan penyakit ini persoalan kesehatan yang serius di berbagai negara. Gula darah sewaktu (GDS) menunjukkan kadar glukosa pada saat pemeriksaan tanpa keharusan berpuasa. Adapun low-density lipoprotein (LDL) menjadi salah satu komponen yang dinilai dalam profil lipid bersama kolesterol total, HDL, dan trigliserida (Setyowati *et al.*, 2023).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 1 dan tipe 2 mempunyai mekanisme yang berbeda. Tipe 1 terjadi ketika proses autoimun merusak sel beta pankreas penghasil insulin, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke sel dan menumpuk dalam darah. Pada tipe 2, gangguan utama berupa resistensi insulin atau rendahnya respons sel tubuh terhadap insulin. Pankreas pada awalnya masih memproduksi insulin, bahkan dapat mengalami hiperinsulinemia, tetapi efektivitasnya terus menurun (Rosyidah & Cahyono, 2025).

c. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas menjadi dua keadaan utama yang berperan pada diabetes melitus tipe 2. Menurunnya fungsi sel beta memengaruhi pengendalian glukosa darah dalam jangka panjang. Pada fase awal penyakit, peningkatan glukosa *postprandial* mulai terlihat akibat resistensi insulin yang semakin berat. Resistensi insulin menggambarkan keadaan ketika respons tubuh terhadap insulin tidak sebanding dengan konsentrasi hormon tersebut di dalam darah (Rosyidah & Cahyono, 2025).

d. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Patogenesis diabetes melitus tipe 2 berlangsung melalui proses kompleks yang melibatkan interaksi faktor genetik dan lingkungan. Gangguan tidak hanya terjadi pada pankreas, tetapi juga melibatkan hati, otot, dan jaringan lemak yang berperan dalam metabolisme glukosa. Perkembangannya terjadi secara bertahap, dimulai ketika fungsi sel masih baik, dilanjutkan dengan kerusakan sel beta pankreas, lalu berujung pada hiperglikemia kronis (Rosyidah & Cahyono, 2025).

e. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2; (Rosyidah & Cahyono, 2025).

1) Faktor Risiko yang Tidak Dapat Diubah

Riwayat keluarga termasuk faktor risiko diabetes tipe 2 yang tidak dapat dimodifikasi. Seseorang yang memiliki orang tua, saudara kandung, atau kerabat dekat dengan DMT2 mempunyai kemungkinan lebih besar mengalami penyakit serupa dibandingkan individu tanpa riwayat keluarga. Peningkatan risiko tersebut berhubungan dengan

faktor genetik yang memengaruhi produksi insulin dan respons tubuh terhadap hormon itu.

Usia juga menjadi faktor risiko DMT2 yang tidak dapat diubah. Kemungkinan mengalami diabetes tipe 2 meningkat setelah seseorang berusia lebih dari 45 tahun. Keadaan ini berkaitan dengan menurunnya sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pankreas, disertai akumulasi faktor metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi, serta gangguan lipid.

Riwayat diabetes melitus gestasional perlu diperhatikan sebagai faktor risiko, khususnya pada perempuan. Kondisi ini ditandai oleh meningkatnya glukosa darah selama kehamilan dan biasanya mereda setelah persalinan. Meskipun demikian, perempuan yang pernah mengalaminya tetap mempunyai peluang lebih besar untuk menderita diabetes melitus tipe 2 pada kemudian hari.

2) Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 yang Dapat Diubah

Obesitas atau kegemukan ditandai oleh penumpukan lemak tubuh secara berlebihan dan biasanya dinilai dari indeks massa tubuh (IMT) sebesar 25 kg/m² atau lebih. Keadaan tersebut dapat menurunkan respons tubuh terhadap insulin, mengganggu pengaturan glukosa darah, lalu meningkatkan kemungkinan terjadinya diabetes tipe 2.

Hipertensi atau tekanan darah tinggi termasuk faktor yang dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2. Kondisi ini sering berkaitan dengan pola hidup yang kurang sehat, seperti konsumsi

garam berlebihan, pola makan tidak seimbang, minimnya aktivitas fisik, dan kelebihan berat badan.

Dislipidemia merupakan keadaan ketika kadar lipid dalam darah tidak seimbang, yang ditandai oleh peningkatan kolesterol LDL dan trigliserida serta penurunan kolesterol HDL.

f. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 ; (Rosyidah & Cahyono, 2025).

1) Komplikasi akut

Kenaikan glukosa darah secara mendadak atau hiperglikemia termasuk komplikasi akut pada diabetes tipe 2. Jika tidak segera ditangani, kondisi ini dapat berkembang menjadi gangguan metabolik yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar nonketotik (KHNK), dan asidosis laktat.

2) Komplikasi kronis

Diabetes melitus tipe 2 juga dapat menimbulkan komplikasi makrovaskular dalam jangka panjang. Kondisi yang sering ditemukan meliputi trombosis serebral atau pembekuan darah di otak, penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

g. Pengukuran kadar gula darah ; (Rosyidah & Cahyono, 2025).

1) Gula Darah Sewaktu (GDS)

Nilai GDS sebesar ≥200 mg/dL yang disertai gejala klasik diabetes, seperti sering berkemih, haus berlebihan, dan meningkatnya nafsu makan, menjadi petunjuk kuat adanya penyakit tersebut. Pemeriksaan

gula darah sewaktu dapat dikerjakan kapan saja tanpa harus mempertimbangkan waktu makan terakhir.

2) Gula Darah Puasa (GDP)

Pasien perlu berpuasa sekurang-kurangnya 8 jam sebelum pemeriksaan gula darah puasa. Hasil kurang dari 100 mg/dL masih berada dalam rentang normal, nilai 100-125 mg/dL menunjukkan prediabetes, sedangkan angka ≥126 mg/dL mengarah pada kemungkinan diabetes.

3) Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Tes toleransi glukosa oral dilakukan dengan mengukur glukosa darah dua jam setelah pasien meminum larutan yang biasanya mengandung 75 gram glukosa. Hasil ≥200 mg/dL pada pemeriksaan dua jam menunjukkan diabetes.

4) Hemoglobin A1c (HbA1c)

Rata-rata kadar glukosa darah dalam 2-3 bulan terakhir dapat dinilai melalui pemeriksaan hemoglobin A1c. Hasil di bawah 5,7% termasuk normal, nilai 5,7-6,4% berada pada kategori prediabetes, sedangkan angka 6,5% atau lebih mengarah pada diabetes.

h. Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2;

1) Terapi farmakologi

Penatalaksanaan diabetes perlu dilakukan secara menyeluruh melalui pengaturan makan, aktivitas fisik teratur, penggunaan obat, dan pemberian insulin apabila diperlukan. Uji klinis dalam program

pencegahan diabetes di Amerika Serikat menunjukkan bahwa perubahan gaya hidup intensif berupa diet rendah kalori dan lemak serta aktivitas fisik sedang, disertai metformin 850 mg dua kali sehari, mampu menurunkan risiko diabetes melitus tipe 2 hingga 50% (Rosyidah & Cahyono, 2025).

Pada DM tipe 2, metformin digunakan untuk memperbaiki respons insulin sekaligus menurunkan glukosa darah. Sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi insulin, sedangkan tiazolidindion membantu meningkatkan respons insulin pada otot rangka dan hati (Suputra *et al.*, 2021).

Pengobatan oral tidak berdiri sendiri, tetapi perlu berjalan bersama pengaturan makan dan olahraga sebagai bagian dari pola hidup sehat. Regimen yang dapat diberikan antara lain metformin 3 × 500 mg atau glibenklamid 1 × 4 mg (D & Nusadewiarti, 2020).

2) Terapi non farmakologi

Aktivitas fisik sekitar 30 menit yang dilakukan tiga sampai empat kali setiap minggu menjadi bagian penting dalam pengelolaan diabetes melitus. Berjalan kaki, bersepeda santai, joging ringan, dan berenang dapat membantu menurunkan berat badan sekaligus memperbaiki sensitivitas insulin sehingga glukosa darah lebih mudah dikendalikan.

Edukasi mengenai terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik diberikan sebagai bagian dari pencegahan serta pengelolaan DM secara menyeluruh (Suputra *et al.*, 2021).

Pasien perlu memperoleh edukasi mengenai penyakit yang dialami beserta komplikasi yang mungkin muncul. Penjelasan juga mencakup pentingnya olahraga untuk menjaga kesehatan dan menurunkan berat badan, kepatuhan mengonsumsi obat sesuai jadwal, serta pemeriksaan glukosa darah secara berkala di puskesmas (D & Nusadewiarti, 2020).

4. Enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)

   a. Definisi enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

      Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) merupakan enzim yang dengan cepat memecah hormon inkretin di dalam tubuh. Penghambatan aktivitasnya dapat mempertahankan kerja *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) lebih lama sehingga kontrol glikemik pada pasien DMT2 menjadi lebih baik (Yunar, 2025).

      Inhibitor DPP-IV dapat dimanfaatkan dalam terapi diabetes melitus tipe 2 untuk mencegah pemecahan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), yaitu hormon yang dibutuhkan dalam rangsangan sekresi insulin. Sitagliptin menjadi salah satu obat dari kelompok tersebut. Penggunaan jangka panjangnya, meskipun demikian, dilaporkan berpotensi menimbulkan toksisitas serius (Hawa & Ruswanto, 2021).

b. Klasifikasi dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

DPP-4 menguraikan hormon inkretin yang diproduksi tubuh dalam waktu singkat. Ketika kerja enzim ini dihambat, aktivitas *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dapat bertahan lebih lama sehingga pengendalian glukosa pada pasien diabetes tipe 2 membaik. Beberapa inhibitor DPP-4 atau gliptin yang telah digunakan dalam praktik klinis meliputi sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin (Yunar, 2025).

c. Mekanisme kerja dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Inhibitor DPP-4 menghambat enzim yang menguraikan GLP-1 dan GIP. Kedua hormon tersebut dilepaskan usus setelah makanan masuk dan berperan mengatur glukosa darah. Penghambatan DPP-4 melindungi inkretin dari degradasi, meningkatkan sekresi insulin, dan menurunkan pelepasan glukagon dari sel pulau pankreas. Dampaknya, pemanfaatan glukosa meningkat dan kadarnya dalam darah menurun (Gujarati & Trivedi, 2023).

d. Farmakokinetik dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Inhibitor DPP-4 umumnya tersedia dalam bentuk tablet dan diserap melalui saluran pencernaan dengan efektivitas yang baik. Waktu paruh kelompok obat ini berkisar 2-12 jam, bergantung pada jenisnya. Sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin termasuk di dalamnya. Karena sebagian besar diekskresikan melalui ginjal, penyesuaian dosis

mungkin diperlukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Gujarati & Trivedi, 2023).

5. Inhibitor Enzim Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

   a. Definisi Sitagliptin

      Sitagliptin mampu menurunkan HbA1c ketika diberikan sendiri maupun dikombinasikan dengan metformin, pioglitazon, sulfonilurea, atau insulin. Studi terdahulu tidak menemukan efek samping berat selain sedikit kenaikan kreatinin serum. Efektivitas dan keamanannya pada pasien lanjut usia dengan diabetes tipe 2 juga telah dilaporkan untuk terapi tunggal dan kombinasi (Nagao *et al.*, 2023).

   b. Klasifikasi Sitagliptin

      Sitagliptin, alogliptin, dan linagliptin mempunyai selektivitas tinggi terhadap DPP-4 karena mampu berikatan kuat pada situs S2-ekstensif yang tidak ditemukan pada DPP-8, DPP-9, dan FAP. Sitagliptin bersifat selektif dan aktif secara oral. Setelah makan, obat ini dapat meningkatkan kadar GLP-1 aktif dalam plasma hingga dua kali lipat dibandingkan plasebo (Saini *et al.*, 2023).

   c. Mekanisme kerja sitagliptin

      Sitagliptin menghambat DPP-4 sehingga pemecahan hormon inkretin melambat. Bertambahnya jumlah dan durasi kerja inkretin aktif merangsang sekresi insulin serta menurunkan glukagon secara bergantung glukosa. Pada konsentrasi yang mendekati dosis terapi, sitagliptin tetap

selektif terhadap DPP-4 dan tidak menghambat DPP-8 maupun DPP-9 secara *in vivo*.

Dosis sitagliptin hidroklorida monohidrat yang dianjurkan adalah 100 mg sekali sehari, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan metformin atau tiazolidindion. Obat dapat diminum dengan atau tanpa makanan. Apabila diberikan bersama sulfonilurea atau insulin, dosis obat pendamping dapat diturunkan untuk mengurangi risiko hipoglikemia. Sitagliptin tidak digunakan pada diabetes tipe 1 maupun untuk menangani ketoasidosis diabetik (BPOM, 2022).

d. Faktor Risiko Sitagliptin

Pada penyakit jantung koroner, kadar DPP-4 dapat meningkat sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah. Sitagliptin diketahui menimbulkan penurunan tekanan darah dalam jumlah kecil, tetapi bermakna secara statistik. Pemberian dosis tinggi berpotensi meningkatkan tonus simpatik sehingga dapat mengurangi efek penurunan tekanan darah (Saini *et al.*, 2023).

6. Molecular docking

a. Definisi molecular docking

Molecular docking merupakan metode komputasi untuk memperkirakan aktivitas dan interaksi senyawa kimia herbal atau ligan. Penilaian didasarkan pada energi bebas ikatan serta pola interaksi di sisi aktif protein target. Istilah in silico merujuk pada pengujian melalui

simulasi komputer, termasuk penambatan molekul kandidat obat pada reseptor yang dipilih (Putri *et al*., 2024).

Dalam molecular docking, interaksi antaratom pada suatu sistem molekuler disimulasikan dengan komputer selama rentang waktu tertentu. Simulasi tersebut membantu memberikan gambaran fisik mengenai pergerakan dan perilaku partikel yang terlibat (Syaqila *et al*., 2024).

b. Klasifikasi molecular docking

Kajian molecular docking dapat memperkirakan aktivitas biologis suatu senyawa sebelum pengujian langsung dilakukan di laboratorium (Putri *et al.*, 2024).

Proses docking terdiri atas dua tahap utama. Tahap pertama memperkirakan konformasi, letak, dan arah ligan pada lokasi pengikatan atau pose, sedangkan tahap berikutnya menilai kekuatan ikatan yang terbentuk antara ligan dan target (Syaqila *et al.*, 2024).

c. Keunggulan metode molecular docking

Metode ini dapat mengurangi kebutuhan terhadap hewan percobaan, alat, bahan, dan biaya penelitian. Molecular docking juga memberi gambaran mengenai pola interaksi ligan dengan target sekaligus membantu mengoptimalkan struktur senyawa ligan (Putri *et al.*, 2024). Docking dapat digunakan untuk mengkaji interaksi satu obat dengan satu reseptor tertentu maupun hubungan satu obat dengan beberapa reseptor sekaligus (Syaqila *et al.*, 2024).

d. Aplikasi docking

AutoDock menjadi salah satu program yang banyak digunakan untuk menjalankan simulasi penambatan molekul karena mudah diakses dan relatif sederhana dalam penggunaannya (Putri *et al*., 2024).

7. Prediksi ADMET

a. Definisi prediksi ADMET

Informasi yang dihasilkan ADMETOS meliputi bioavailabilitas, permeabilitas sel, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas. Seluruh parameter tersebut digunakan untuk menggambarkan karakter farmakokinetik dan farmakodinamik suatu molekul obat (Anandawijaya *et al.*, 2025).

b. Evaluasi prediksi ADMET

Penilaian kandidat obat mencakup *drug-likeness* serta absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas atau ADMET. Profil tersebut menggambarkan perjalanan senyawa di dalam tubuh, termasuk *human intestinal absorption* (HIA), kemampuan melewati sawar darah otak (BBB), dan ikatan dengan protein plasma (Anandawijaya *et al.*, 2025).

c. Prediksi Farmakokinetik, Toksisitas (ADME), dan Drug-Likeness

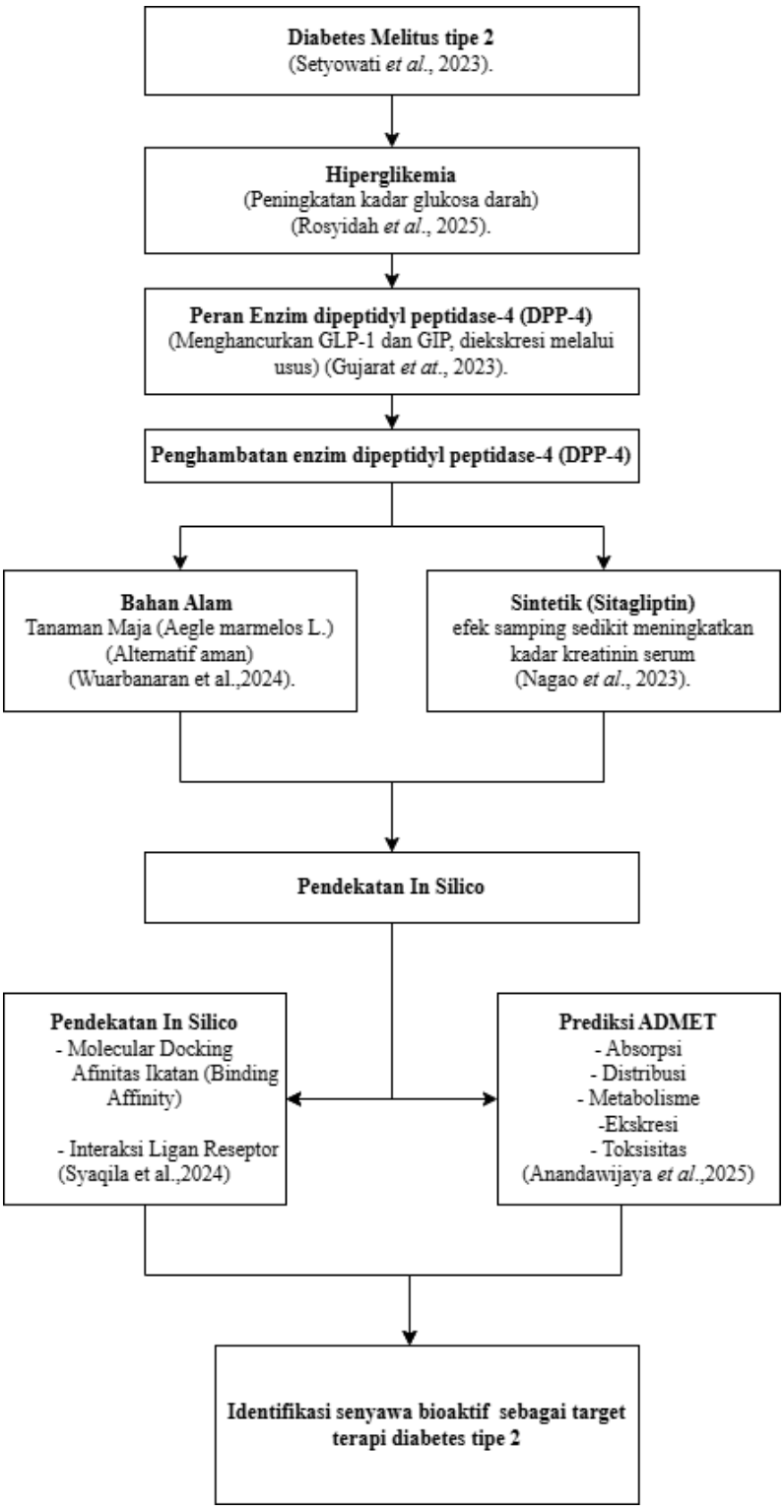
Senyawa dengan afinitas tinggi setelah docking perlu dianalisis lebih lanjut melalui profil ADMET. Kelayakannya sebagai obat oral kemudian dinilai berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* (LROF). Berat molekul

kurang dari 500 g/mol menjadi salah satu indikator awal kemampuan senyawa untuk diserap secara oral (Anandawijaya *et al.*, 2025).

d. Prediksi ADME

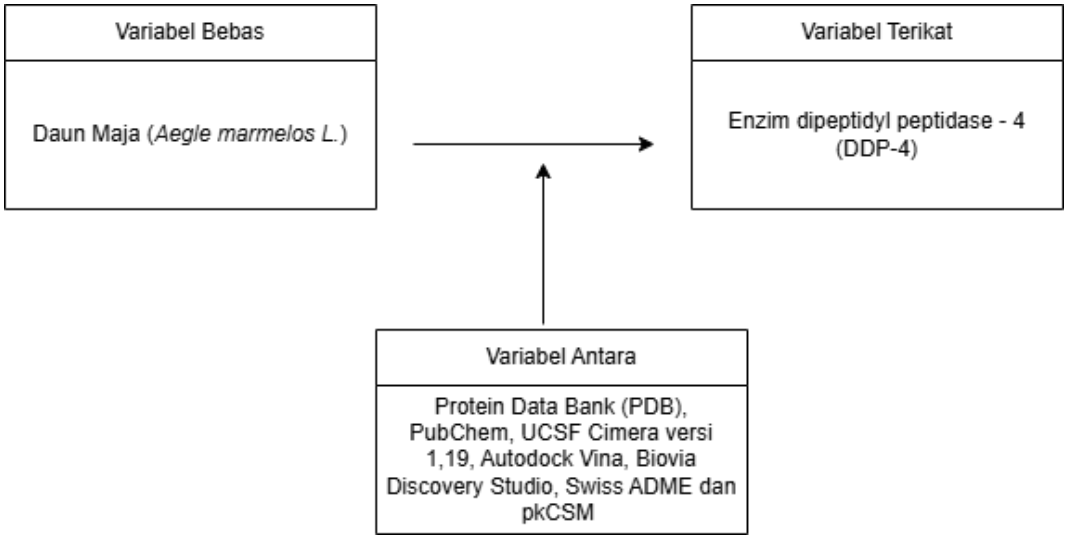
Pemodelan farmakokinetik dapat memanfaatkan prediksi ADME yang mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Pendekatan tersebut membantu mengenali lebih awal kemungkinan efek samping dari suatu senyawa (Indrasari *et al.*, 2023).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H0 : Senyawa bioaktif yang ada dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.) tidak menunjukkan ikatan yang penting terhadap enzim DPP-4, sehingga tidak berpotensi sebagai penghambat enzim DPP-4 dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2.

H1: Senyawa bioaktif yang ada dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.) memiliki keterikatan yang kuat pada sisi aktif enzim DPP-4 sehingga berpotensi sebagai calon terapi diabetes melitus tipe 2.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimen komputasional secara in silico dengan pendekatan molecular docking. Analisis difokuskan pada interaksi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) sebagai target terapi diabetes melitus tipe 2.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

1. Waktu Penelitian

   Penelitian akan dilakukan pada bulan April-Juni 2026

2. Tempat Penelitian

   Penelitian dilaksanakan di Universitas Megarezky dengan memanfaatkan perangkat lunak yang mendukung analisis molecular docking.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi
   a. Seluruh senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun maja (*Aegle marmelos* L.).
   b. Seluruh struktur enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) yang tersedia pada basis data protein.
2. Sampel
   a. Sampel penelitian berupa senyawa bioaktif daun maja yang meliputi terpenoid, alkaloid, kumarin, fenolat, flavonoid, dan karotenoid.

b. Enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) yang berperan menguraikan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dalam waktu singkat.

D. Alat dan Bahan

1. Perangkat Keras

Perangkat keras yang digunakan berupa komputer dengan prosesor Intel Celeron N4020, RAM 4 GB, media penyimpanan SSD 128 GB eMMC, dan sistem operasi Windows 10 Home.

2. Perangkat Lunak

Perangkat lunak dan basis data yang digunakan meliputi Protein Data Bank (PDB), PubChem, UCSF Chimera versi 1.19, AutoDock Vina, BIOVIA Discovery Studio, SwissADME, dan pkCSM.

E. Prosedur Kerja

1. Preparasi Ligan Dan Protein

Metode docking dipakai untuk mengamati interaksi antara ligan uji dan reseptor. Parameter yang dinilai mencakup konstanta inhibisi, energi pengikatan, serta ikatan spesifik ligan-reseptor. Hasil yang baik ditandai oleh konstanta inhibisi pada konsentrasi rendah, energi pengikatan bernilai negatif, dan terbentuknya interaksi dengan residu asam amino reseptor (Wulandari *et al.*, 2023).

Tahapan preparasi ligan dilakukan sebagai berikut (Purnawan, 2022).

a. Senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun maja terlebih dahulu diidentifikasi.

b. Struktur tiga dimensi setiap ligan diunduh dari PubChem, kemudian disimpan dalam format SDF (*Structure Data File*).
c. Berkas ligan yang telah diperoleh dibuka menggunakan UCSF Chimera versi 1.19 untuk memasuki proses preparasi.
d. *Dock Prep* dijalankan melalui menu Tools → Surface/Binding Analysis → *Dock Prep*.

Setelah reseptor dipisahkan dari ligan, tahap persiapan docking dilanjutkan menggunakan *Dock Prep* melalui menu Tools → Surface/Binding Analysis → *Dock Prep* (Shapovalov & Dunbrack, 2011). Pada bagian *Molecules to Prep*, opsi *Delete solvent* dan *If alternate locations, keep only highest occupancy* dipilih. Bagian Change diatur untuk mengubah selenomethionine (MSE) menjadi methionine (MET), bromo-UMP (5BU) menjadi UMP (U), methylselenyl-DUMP (UMS) menjadi UMP (U), dan methylseleny-DCMP (CSL) menjadi CMP (C). Pada *Incomplete side chains* digunakan *Replace using Dunbrack 2010 rotamer library*, dilanjutkan *Add hydrogens* dan *Add charges*, kemudian proses dikonfirmasi dengan OK.

Pada tahap penambahan hidrogen di *Dock Prep*, opsi *consider each model in isolation from all others* dicentang. Metode yang dipilih adalah *also consider H-bonds (slower)*, kemudian *Residu-name-based* (HIS/HID/HIE/HIP = unspecified/delta/epsilon/both). *Standard residues* menggunakan AMBER ff14SB dan *Other residues* menggunakan

Gasteiger, lalu dipilih OK. *Charge method* kembali diatur pada Gasteiger sebelum berkas disimpan (Widjajakusuma *et al.*, 2023).

Setelah ligan dan reseptor selesai dipreparasi, simulasi docking diatur menggunakan AutoDock. Hubungan ligan-reseptor terlebih dahulu didefinisikan, kemudian grid box ditentukan dan seluruh pengaturannya disimpan sebagai berkas (Wulandari *et al.*, 2023).

Protein DPP-4 dengan PDB ID 4FFW terlebih dahulu diperoleh dari Protein Data Bank dalam format PDB. Komponen nonstandar dan molekul air kemudian dihapus, lalu protein dipisahkan dari native ligand. Sitagliptin sebagai *native ligand* diisolasi dari struktur tersebut dan disimpan dalam format PDB, sementara proteinnya dipreparasi melalui *Dock Prep*. Struktur tiga dimensi ligan diunduh dalam format SDF, dimasukkan ke *UCSF Chimera*, dan menjalani tahap preparasi dengan *Dock Prep* (T. Z. A. D. Putri *et al.*, 2024).

2. Validasi metode docking

Validitas metode diuji dengan melakukan *redocking native ligand* pada protein menggunakan *UCSF Chimera*. Metode dinyatakan memenuhi syarat apabila nilai RMSD berada di bawah 2 Å. Penghitungan RMSD dilakukan melalui PyMOL menggunakan perintah object 1, object 2, cycles = 0, transform = 0 (Shofa *et al.*, 2022).

3. Simulasi Docking Ligan Terhadap Protein Target

Simulasi docking dijalankan melalui *UCSF Chimera* dengan memasukkan protein dan ligan yang akan ditambatkan. Area penambatan

ditentukan menggunakan *grid box* yang terdiri atas grid center (center x, center y, center z) dan grid size (size x, size y, size z). Penetapan wilayah tersebut mengacu pada sisi aktif DPP-4 tempat sitagliptin berikatan (Septiana *et al.*, 2026).

4. Analisis Data

Nilai *binding affinity* menjadi luaran utama dalam *molecular docking*. Dari setiap ligan dipilih nilai afinitas paling rendah, kemudian seluruh hasil diurutkan untuk menentukan senyawa uji dengan kekuatan ikatan terbaik. Semakin rendah nilainya, semakin besar afinitas ligan terhadap reseptor (Zahara *et al.*, 2021).

5. Visualisasi Hasil Docking

Setelah pose ligan pada reseptor dipastikan, protein dan ligan digabungkan menjadi satu kompleks. Kompleks tersebut diamati melalui BIOVIA Discovery Studio 2021 Client agar pola interaksi reseptor-ligan dapat terlihat dan hasil afinitas dapat ditelaah lebih lanjut (Sudirman *et al.*, 2024).

6. Prediksi ADMET

Kajian ADMET yang mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas dilakukan secara in silico untuk memperkirakan keamanan serta efektivitas senyawa isolat sebagai kandidat obat. Analisis komputasional menyediakan beberapa pendekatan dalam penilaian ADMET, termasuk pembelajaran mesin yang dinilai lebih mutakhir dan efisien (Wulandari *et al.*, 2023).

Karakter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa isolat diperkirakan melalui prediksi ADMET. Proses pengujiannya memakai *PreADMET* yang menyediakan fasilitas untuk analisis ADME sekaligus toksisitas (Wulandari *et al.*, 2023).

Analisis melalui basis data pkCSM digunakan untuk menilai parameter human intestinal absorption (HIA), volume of distribution at steady state (VDss), penghambatan CYP3A4, total clearance, dan hepatotoxicity (Fadzillah *et al.*, 2024).

7. Lipinski's Rule

Lipinski's Rule of Five digunakan untuk menilai drug-likeness, yaitu memperkirakan apakah sifat fisikokimia suatu senyawa dengan aktivitas farmakologis tertentu mendukung penggunaannya sebagai obat oral pada manusia (Nursanti *et al*., 2023).

Kriteria Lipinski's Rule of Five mencakup donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, berat molekul di bawah 500 g/mol, dan logP kurang dari 5 (Nursanti *et al.*, 2023).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Nilai Hasil Molecular Docking Dipeptidyl Peptidase -4 (DPP-4**).**

Penelitian diawali dengan menyiapkan reseptor DPP-4 dan memisahkan protein dari komponen nonstandar yang berpotensi mengganggu proses penambatan. Struktur tiga dimensi DPP-4 diperoleh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 4FFW. Preparasi ligan dilakukan menggunakan AutoDockTools versi 1.5.6. Ligan dan reseptor yang telah siap selanjutnya disimpan dalam format PDBQT (T. Z. A. D. Putri *et al.*, 2024).

Sebelum simulasi utama dilakukan, metode terlebih dahulu divalidasi melalui penambatan ulang native ligand pada reseptor menggunakan AutoDock. Tahap ini menjadi dasar dalam menentukan ukuran dan posisi grid box yang digunakan pada molecular docking (Salsabila et al., 2023). Molecular docking menggunakan UCSF Chimera dan AutoDock Vina dilakukan untuk memperkirakan pola interaksi senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) dengan reseptor DPP-4.

Tabel 4. 1 Hasil Docking Senyawa Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Nama Senyawa	Docking 1 (kcal/mol	Docking 2 (kcal/mol)	Docking 3 (kcal/mol)	Rata-rata(kcal/mol)
1	4FFW	-8.4	-8.3	-8.2	-8.30
2	Zeorin	-9.1	-8.5	-9.0	-8.86
3	Lupeol	-8.8	-9.0	-8.8	-8.86
4	Stigmasterol	-8.4	-8.7	-8.3	-8.46
5	Sitogluside	-8.5	-9.1	-8.7	-8,76
6	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl) lyoniresinol	-8.0	-8.0	-8.4	-8.13
7	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	-8.9	-10.0	-9.6	-9.50
8	Betulinic Acid	-8.4	-8.4	-8.4	-8.40
9	Hesperetin 7-O-glucoside	-9.7	-9.4	-9.6	-9.56
10	Marmesinin	-8.4	-8.2	-8.6	-8.40
11	[(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	-9.9	-9.6	-9.7	-9.73

Parameter utama yang diamati pada proses docking adalah energi bebas ikatan.

Seluruh senyawa yang dianalisis melalui molecular docking menghasilkan binding affinity negatif, yang menandakan bahwa ligan diperkirakan mampu berikatan dengan reseptor. Energi ikatan terendah diperoleh pada senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol sebesar -8,0 kcal/mol. Nilai energi ikatan mencerminkan kekuatan interaksi ligan-reseptor; semakin rendah atau semakin negatif nilainya,

semakin stabil kompleks protein-ligan dan semakin lama ligan diperkirakan bertahan pada reseptor.

2. Nilai Hasil RMSD

Validasi molecular docking dilakukan menggunakan PYMOL dengan parameter *root mean square deviation* (RMSD). Nilai RMSD hasil validasi kemudian disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 4. 2 Hasil RMSD Senyawa Daun Maja (*Aegle marmelos* L.)

No	Senyawa	RMSD 1 (Å)	RMSD 2 (Å)	RMSD 3 (Å)	Rata-rata (Å)
	4FFW	0.924	0.951	0.795	0.890
1	Zeorin	0.001	0.001	0.001	0.001
2	Lupeol	0.001	0.001	0.001	0.001
3	Stigmasterol	0.411	0.208	0.001	0.206
4	Sitogluside	0.902	1.486	0.803	1.063
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)	1.272	1.357	1.289	1.306
6	lyoniresinol				
7	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S) -15-[(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-methylbuta	0.418	0.520	0.420	0.452
	Betulinic Acid	0.001	0.001	0.001	0.001
8	Hesperetin 7-O-glucoside	2.842	2.851	2.828	2.840
9	Marmesinin	1.049	0.978	0.958	0.995
10	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,	0.087	0.067	0.085	0.079
11	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				

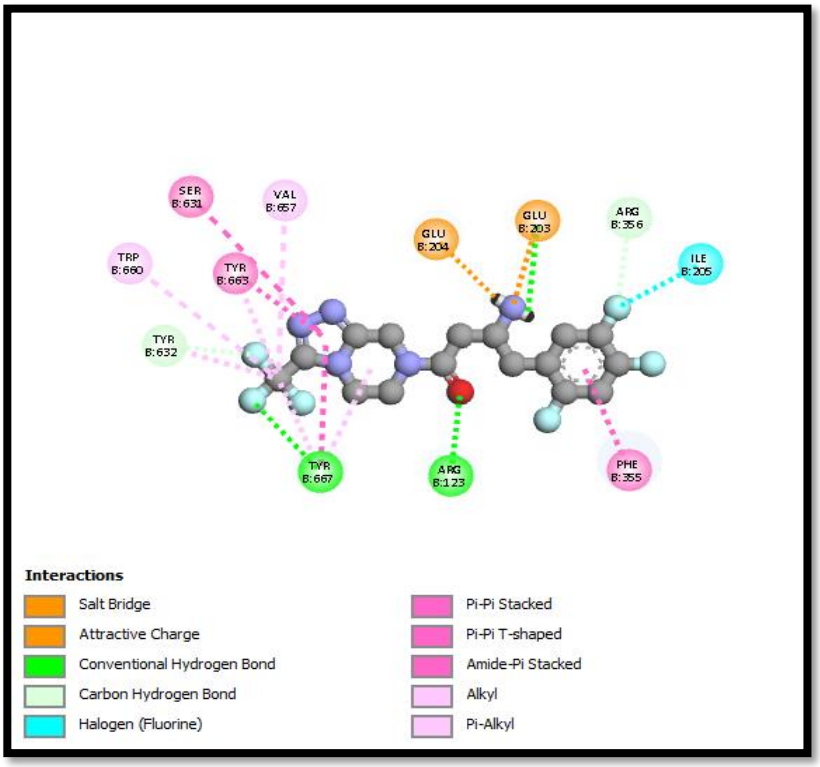
Proses redocking menghasilkan rata-rata RMSD seluruh senyawa di bawah 2 Å. Dalam analisis docking, nilai tersebut menandakan bahwa

orientasi hasil penambatan masih membentuk konfigurasi yang layak. Protokol yang digunakan karena itu dapat dipakai untuk memprediksi pose ligan pada reseptor, sedangkan seluruh senyawa dalam tabel telah memenuhi kriteria validasi pose.

3. Visualisasi Molecular Docking

Analisis data dilakukan berdasarkan energi bebas ikatan yang terbentuk selama interaksi molekuler. Nilai tersebut mencerminkan kekuatan ikatan ligan-reseptor, sehingga energi yang lebih rendah menunjukkan interaksi yang diperkirakan lebih kuat. Hasil docking kemudian divisualisasikan memakai BIOVIA Discovery Studio untuk melihat jenis dan lokasi interaksi.

a. Hasil visualisasi interaksi senyawa sitagliptin (4FFW)

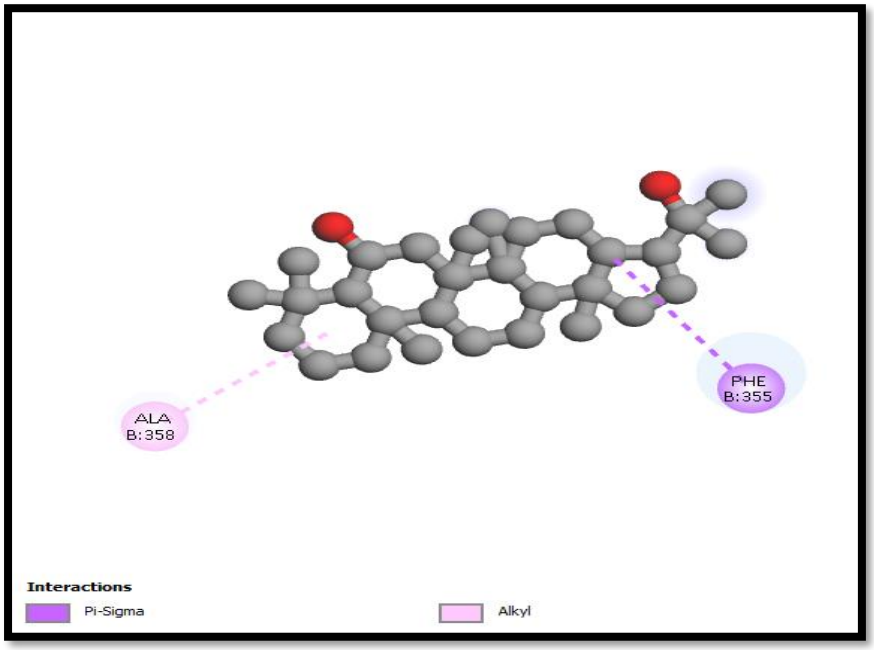


Gambar 4. 1 Hasil visualisasi senyawa sitagliptin (4FFW)

Tabel 4. 3 Hasil visualisasi senyawa sitagliptin (4FFW)

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	GLU (Glutamic Acid)	B:204	Salt Bridge;Attractive Charge
2	GLU (Glutamic Acid)	B:203	Attractive Charge
3	ARG (Arginine)	B:123	Conventional Hydrogen Bond
4	TYR (Tyrosine)	B:667	Conventional Hydrogen Bond;Halogen (Fluorine)
5	ARG (Arginine)	B:356	Carbon Hydrogen Bond
6	TYR (Tyrosine)	B:632	Carbon Hydrogen Bond;Halogen (Fluorine)
7	ILE (Isoleucine)	B:205	Halogen (Fluorine)
8	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Pi Stacked
9	TYR (Tyrosine)	B:663	Pi-Pi Stacked
10	VAL (Valine)	B:657	Alkyl
11	TRP (Tryptophan)	B:660	Pi-Alkyl
12	SER (Serine)	B:631	Amide-Pi Stacked

b. Hasil visualisasi interaksi senyawa zeorin

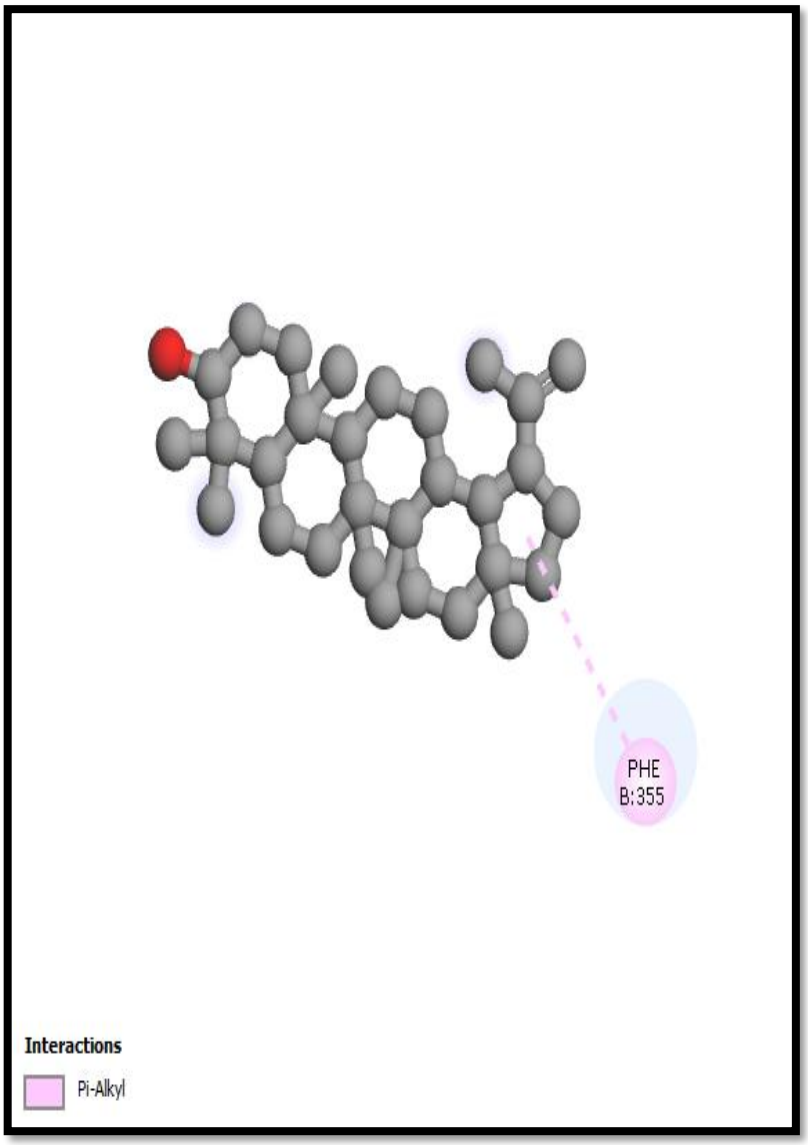


Gambar 4. 2 Hasil visualisasi senyawa zeorin

Tabel 4. 4 Hasil visualisasi senyawa zeorin

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Sigma
2	ALA (Alanine)	B:358	Alkyl

c. Hasil visualisasi interaksi senyawa lupeol

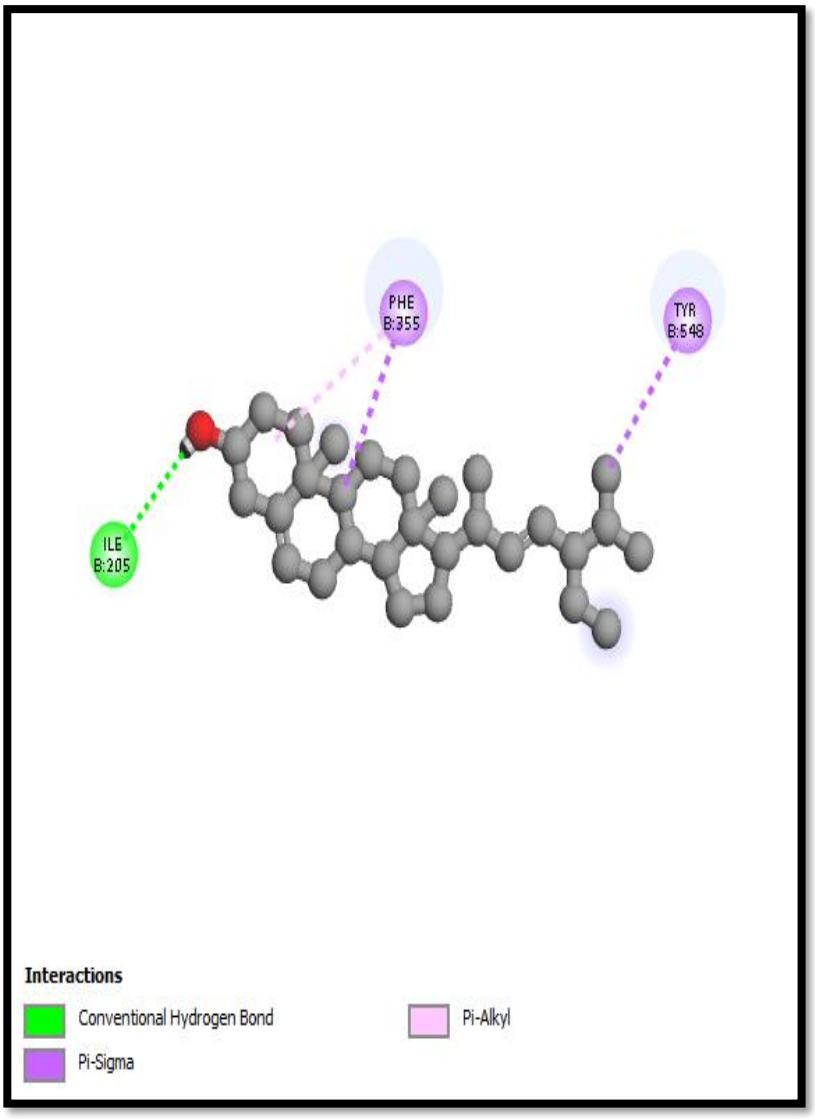


Gambar 4. 3 Hasil visualisasi senyawa lupeol

Tabel 4. 5 Hasil Visualisasi senyawa lupeol

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Alkyl

d. Hasil visualisasi interaksi senyawa stigmasterol

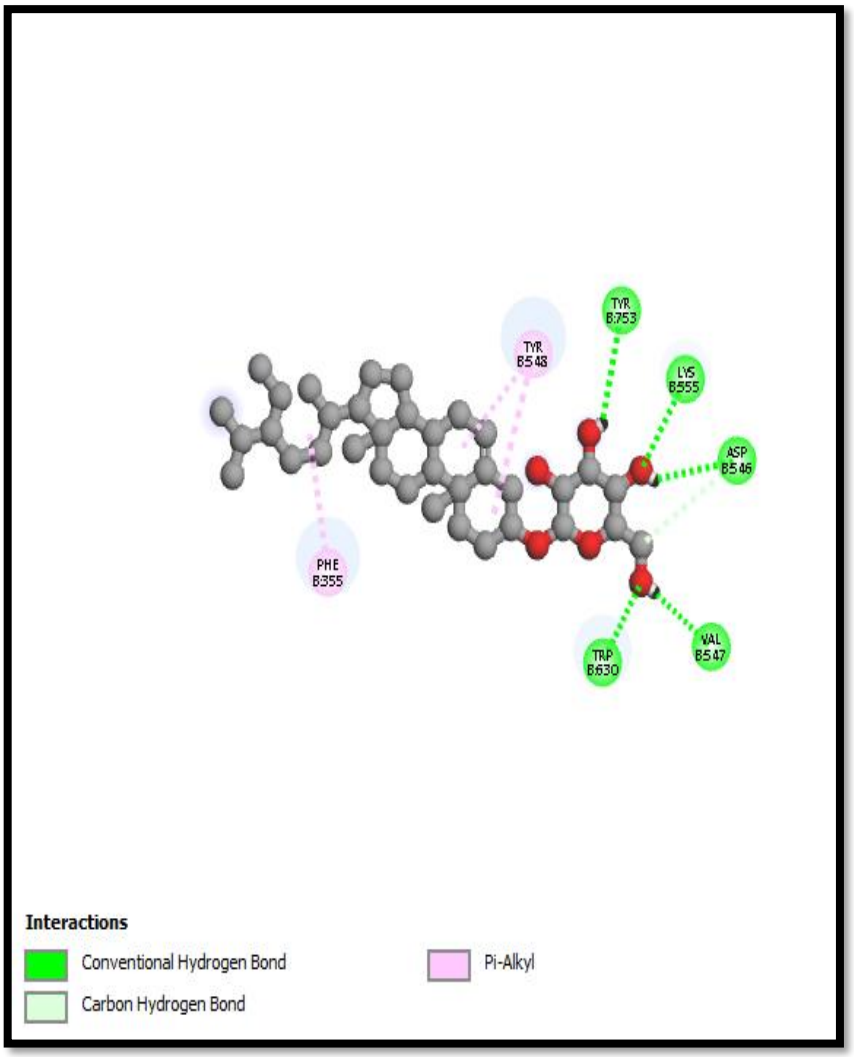


Gambar 4. 4 Hasil visualisasi senyawa stigmasterol

Tabel 4. 6 Hasil visualisasi senyawa stigmaterol

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ILE (Isoleucine)	B:205	Conventional Hydrogen Bond
2	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Sigma
3	TYR (Tyrosine)	B:548	Pi-Alkyl

e. Hasil visualisasi interaksi senyawa sitogluside

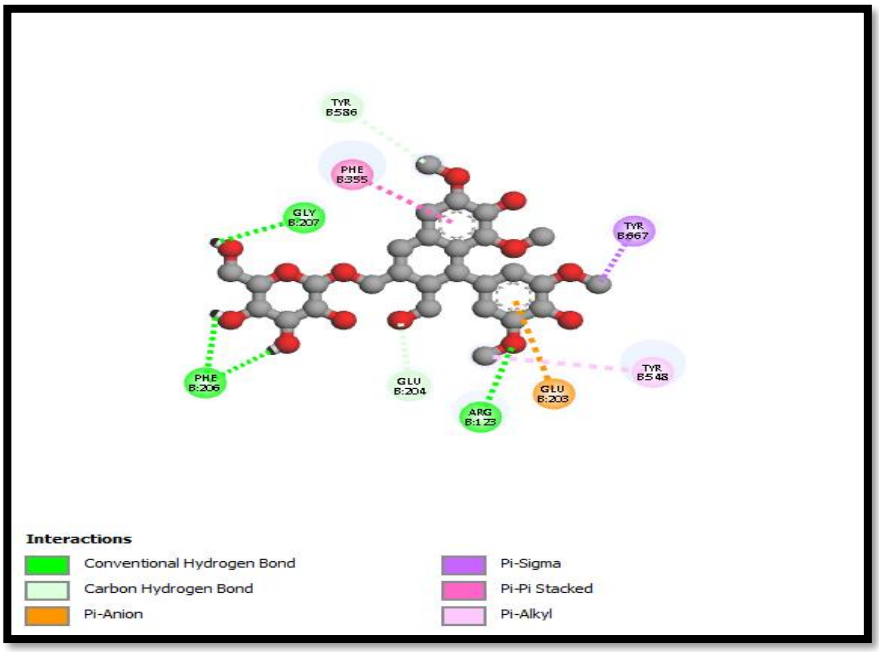


Gambar 4. 5 Hasil visualisasi senyawa sitogluside

Tabel 4. 7 Hasil visualisasi senyawa sitogluside

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	LYS (Lysine)	B:555	Conventional Hydrogen Bond
2	TRP (Tryptophan)	B:630	Conventional Hydrogen Bond
3	VAL (Valine)	B:547	Conventional Hydrogen Bond
4	ASP (Aspartic Acid)	B:546	Conventional Hydrogen Bond
5	TYR (Tyrosine)	B:753	Conventional Hydrogen Bond
6	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Alkyl
7	TYR (Tyrosine)	B:548	Pi-Alkyl

f. Hasil visualisasi interaksi senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyran osyl)lyoniresinol

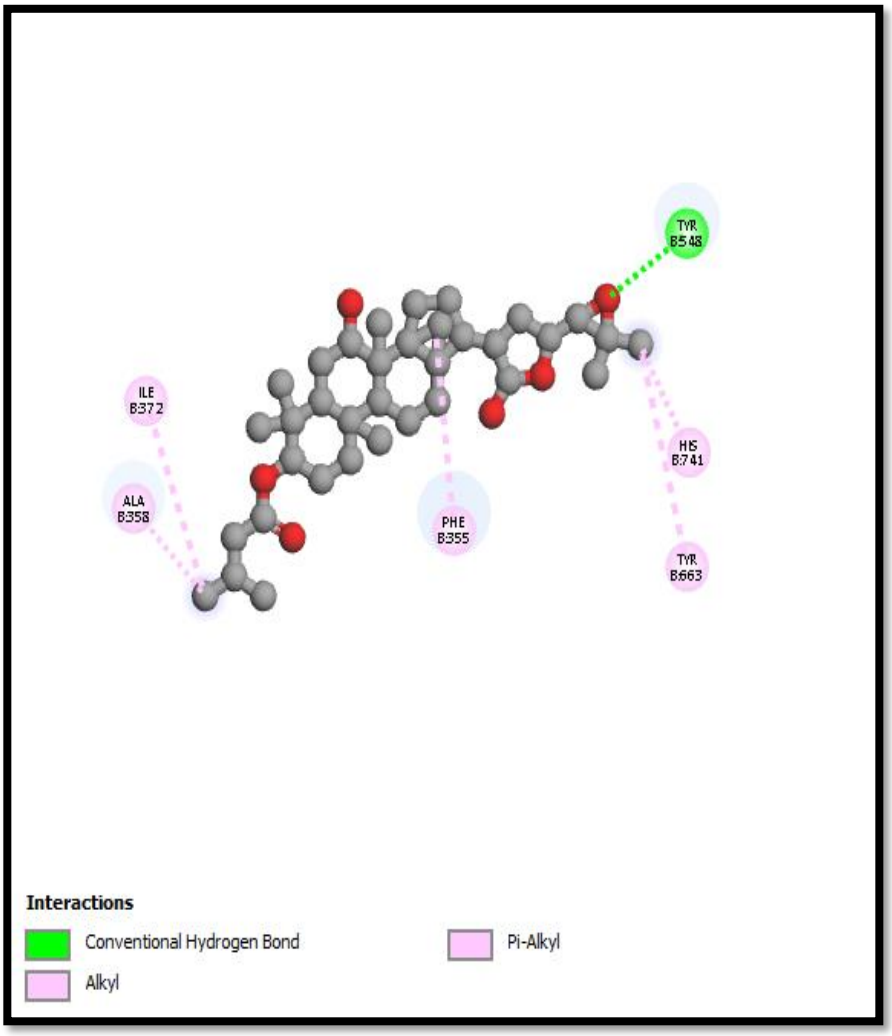


Gambar 4. 6 Hasil visualisasi senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol

Tabel 4. 8 *Hasil visualisasi (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosy)*

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	ARG (Arginine)	B:123	Conventional Hydrogen Bond
2	GLY (Glycine)	B:207	Conventional Hydrogen Bond
3	PHE (Phenyl alanine)	B:206	Conventional Hydrogen Bond
4	GLU (Glutamic Acid)	B:204	Carbon Hydrogen Bond
5	TYR (Tyrosine)	B:586	Carbon Hydrogen Bond
6	GLU (Glutamic Acid)	B:203	Pi-Anion
7	TYR (Tyrosine)	B:667	Pi-Sigma
8	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Pi Stacked
9	TYR (Tyrosine)	B:548	Pi-Alkyl

g. Hasil visualisasi interaksi senyawa [(1S,2R,3R,4R,5R,7R,10S, 11R,14R,15S)-15-[(3S,5R)-5[(2S)-3,3-dimethyloxiran

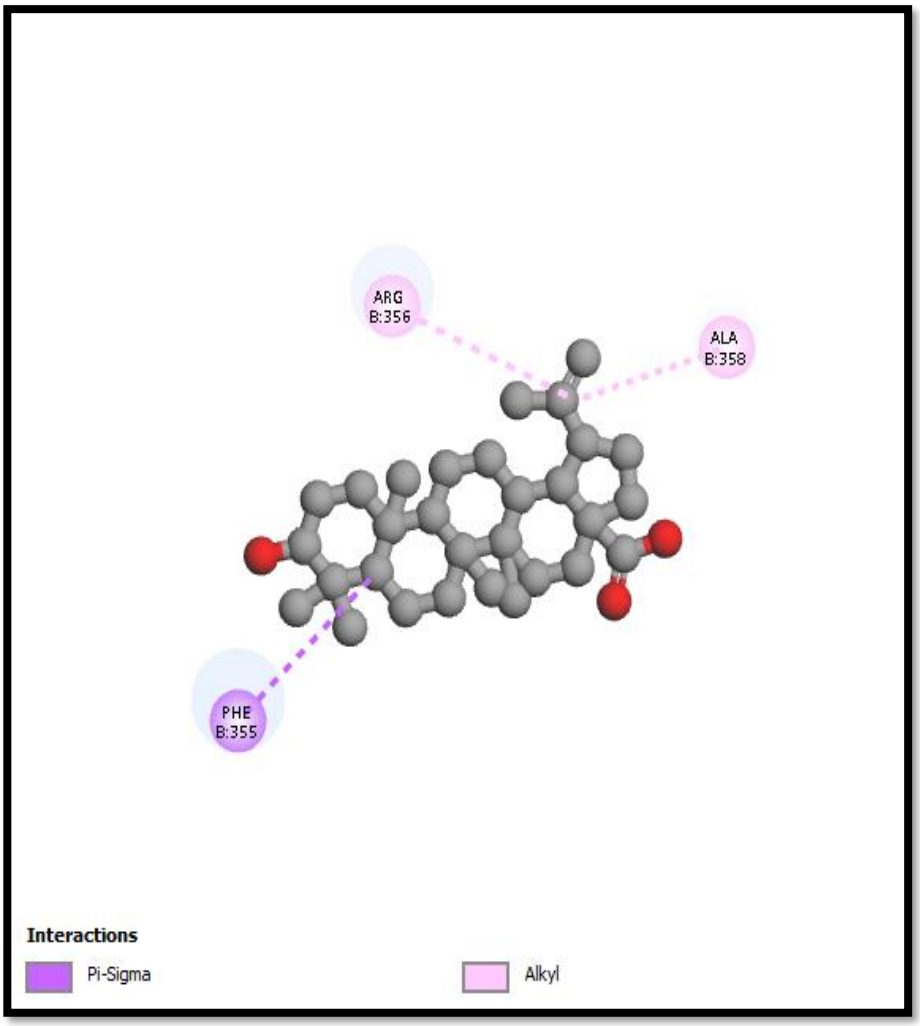


Gambar 4. 7 Hasil visualisasi senyawa [(1S,2R,3R,4R,5R,7R,10S,

Tabel 4. 9 Hasil visualisasi senyawa [(1S,2R,3R,4R,5R,7R,10S,

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	TYR (Tyrosine)	B:548	Conventional Hydrogen Bond
2	ALA (Alanine)	B:358	Alkyl
3	ILE (Isoleucine)	B:372	Alkyl
4	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Alkyl
5	TYR (Tyrosine)	B:663	Pi-Alkyl
6	HIS (Histidine)	B:741	Pi-Alkyl

h. Hasil visualisasi interaksi senyawa betulinic acid

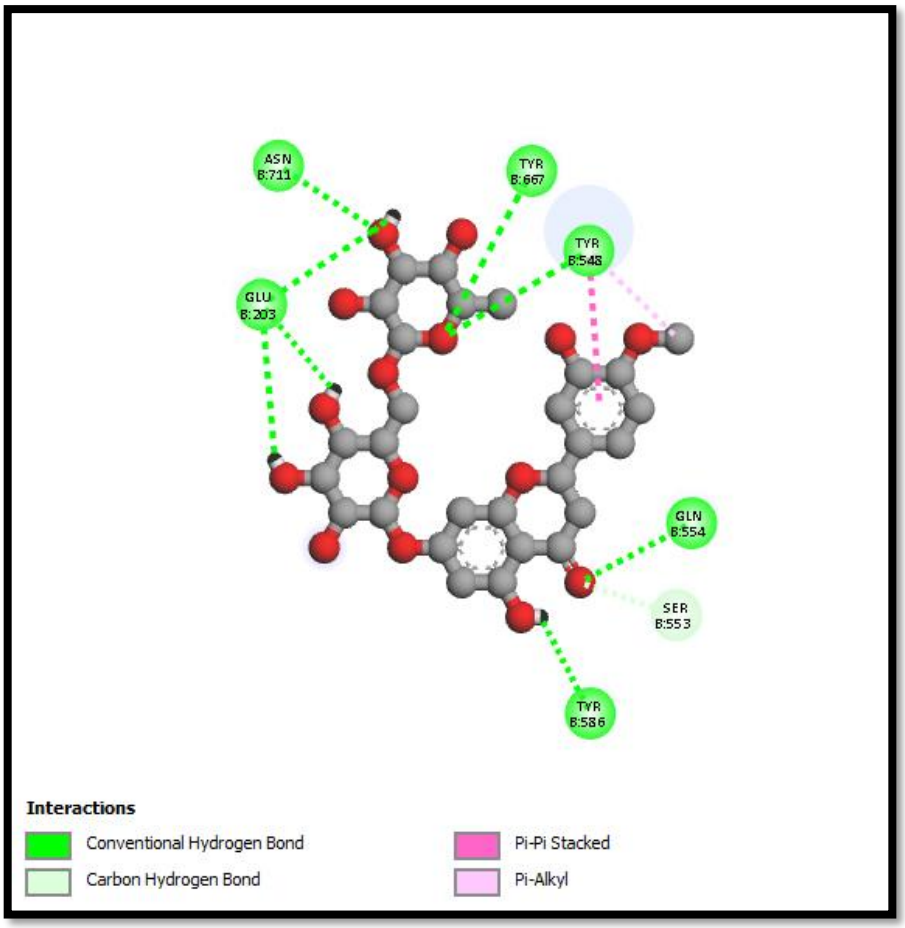


Gambar 4. 8 Hasil visualisas senyawa betulinic acid

Tabel 4. 10 Hasil visualisas senyawa betulinic acid

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Sigma
2	ARG (Arginine)	B:356	Alkyl
3	ALA (Alanine)	B:358	Alkyl

i. Hasil visualisasi interaksi senyawa hesperetin 7-O-glucoside

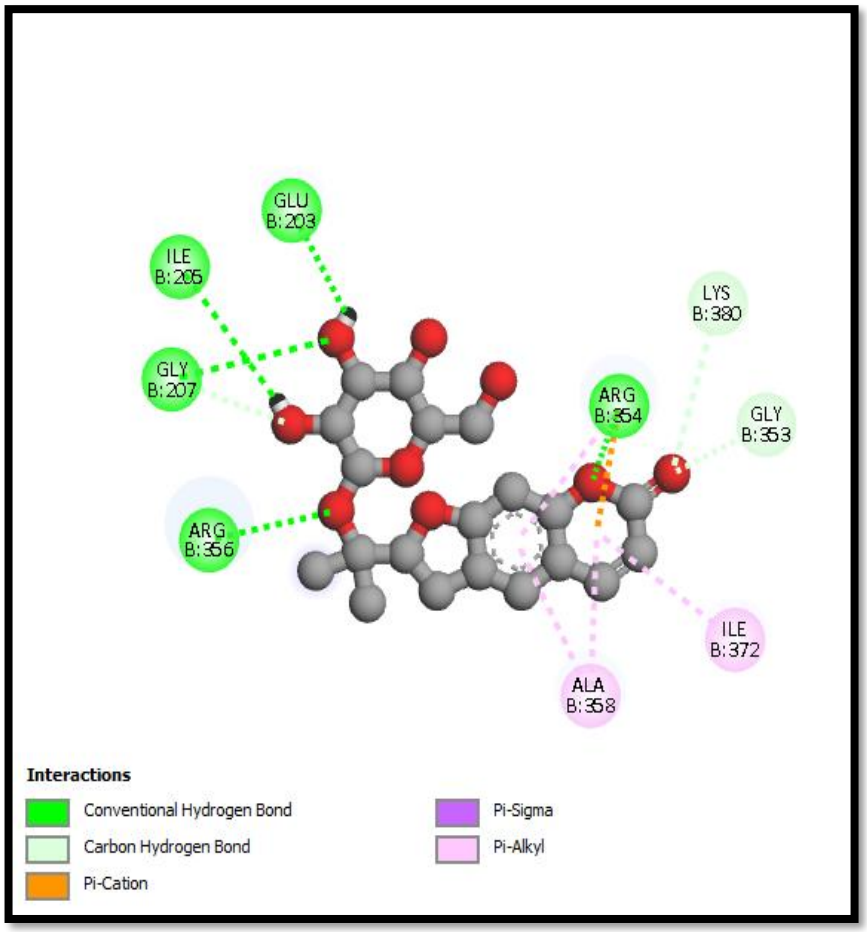


Gambar 4. 9 Hasil visualisasi senyawa hesperetin 7-O-glucoside

Tabel 4. 11 Hasil visualisasi senyawa hesperetin 7-O-glucoside

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	TYR (Tyrosine)	B:548	Conventional Hydrogen Bond
2	GLN (Glutamine)	B:554	Conventional Hydrogen Bond
3	TYR (Tyrosine)	B:667	Conventional Hydrogen Bond
4	TYR (Tyrosine)	B:586	Conventional Hydrogen Bond
5	GLU (Glutamic Acid)	B:203	Conventional Hydrogen Bond
6	ASN (Asparagine)	B:711	Conventional Hydrogen Bond
7	SER (Serine)	B:553	Carbon Hydrogen Bond

j. Hasil visualisasi interaksi senyawa marmesin

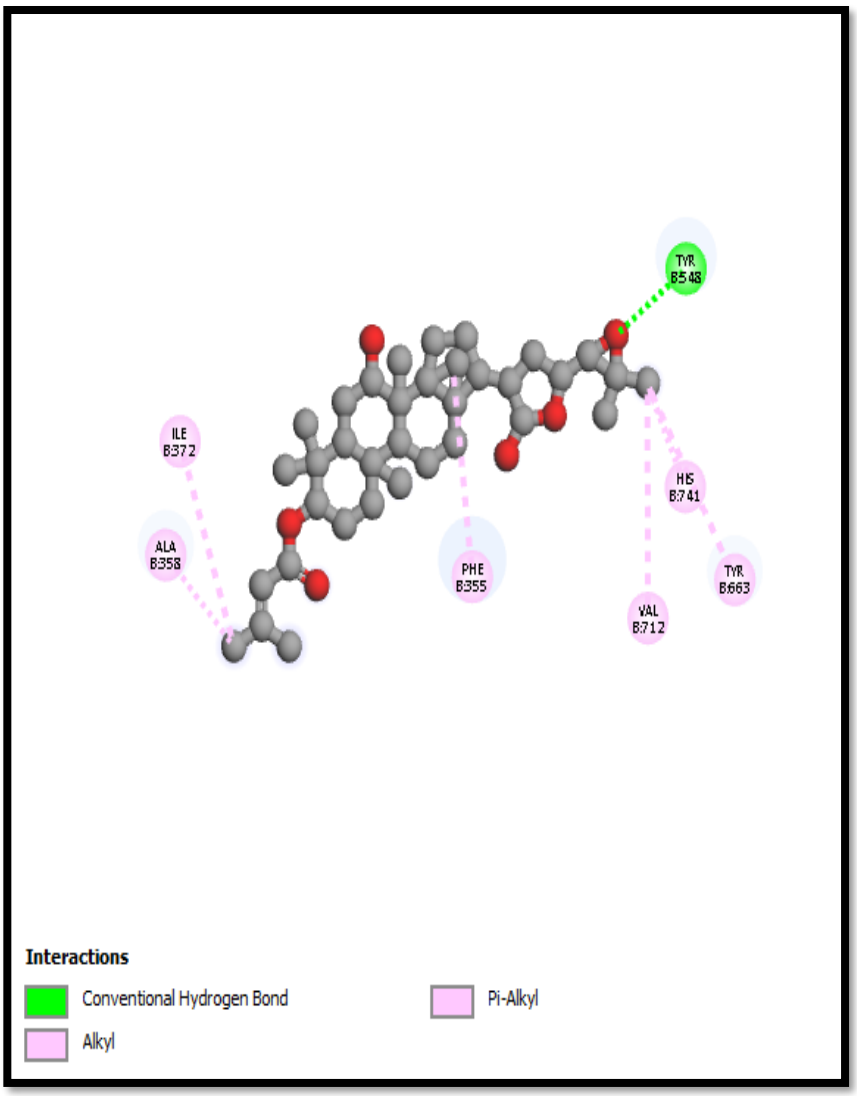


Gambar 4. 10 Hasil visualisasi senyawa marmesin

Tabel 4. 12 Hasil visualisasi senyawa marmesin

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	GLY (Glycine)	B:207	Conventional Hydrogen Bond
2	ARG (Arginine)	B:354	Conventional Hydrogen Bond
3	ARG (Arginine)	B:356	Conventional Hydrogen Bond
4	GLU (Glutamic Acid)	B:203	Conventional Hydrogen Bond
5	GLY (Glycine)	B:353	Carbon Hydrogen Bond
6	LYS (Lysine)	B:380	Carbon Hydrogen Bond
7	ALA (Alanine)	B:358	Pi-Alkyl
8	ILE (Isoleucine)	B:372	Pi-Alkyl
9	ILE (Isoleucine)	B:205	Conventional Hydrogen Bond

k. Hasil visualisasi interaksi 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-hidroxy-2,6,6,10-tetramethyl -7-pentacyclo[12,3,1,01,14,02,11,05,10)octadecanyl]3-methyl



Gambar 4. 11 Hasil visualisasi [(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-hidroxy-2,6,6,10-tetramethyl-7 -pentacyclo[12,3,1,01,14,02,11,05,10)octadecanyl]3-methyl

Tabel 4. 13 Hasil visualisasi [(1S,2R,3R,5R,7R,10S,

No	Asam Amino	Kode	Jenis Interaksi
1	TYR (Tyrosine)	B:548	Conventional Hydrogen Bond
2	ALA (Alanine)	B:358	Alkyl
3	VAL (Valine)	B:712	Alkyl
4	ILE (Isoleucine)	B:327	Alkyl
5	PHE (Phenyl alanine)	B:355	Pi-Alkyl
6	TYR (Tyrosine)	B:663	Pi-Alkyl
7	HIS (Histidine)	B:741	Pi-Alkyl

4. Hasil Prediksi ADMET

a. Absorbsi

No	Senyawa	Intestinal absorption (human) (% Absorbed)	Caco-2 Permeability (log Papp in 10-6 cm/s	Water solubility (log mol/L)
1	Zeorin	93.436	1.185	-5.347
2	Lupeol	95.782	1.226	-5.861
3	Stigmasterol	94.97	1.213	1.213
4	Sitogluside	79.677	0.472	-4.741
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	38.519	-0.014	-3.05
6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	95.127	0.628	-5.579
7	Betulinic Acid	99.763	1.175	-3.122
8	Hesperetin 7-O-glucoside	31.481	0.505	-3.014
9	Marmesinin	45.017	0.542	-2.882

10	[(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	94.521	0.596	-5.541

b. Distribusi

No	Senyawa	VDss (human) (log L/kg)	Fraction unbound (human) (Fu)	BBB Permeability (Log BB)	CNS permeability (Log PS
1	Zeorin	-0.212	0	-0.173	-1.951
2	Lupeol	0	0	0.726	-1.714
3	Stigmasterol	0.178	0	0.771	-1.652
4	Sitogluside	-1.163	0.078	-0.785	-3.021
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	0.589	0.169	-1.554	-4.413
6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	0.996	0.101	-1.715	-4.807

7	Betulinic Acid	-1.18	0.018	-0.322	-1.343
8	Hesperetin 7-O-glucoside	-0.415	0	-0.299	-2.38
9	Marmesinin	-0.393	0.362	-1.25	-3.565
10	[(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	-0.504	0	-0.326	-2.396

c. Metabolisme

No	Senyawa	CYP3A4 substrate	CYP2D6 substrate
1	Zeorin	Yes	No
2	Lupeol	Yes	No
3	Stigmasterol	Yes	No
4	Sitogluside	Yes	No
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	No	No
6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	Yes	No
7	Betulinic Acid	Yes	No
8	Hesperetin 7-O-glucoside	No	No
9	Marmesinin	No	No

10	[(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	Yes	No

d. Ekskresi

No	Senyawa	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate
1	Zeorin	0.041	No
2	Lupeol	0.153	No
3	Stigmasterol	0.618	No
4	Sitogluside	0.689	No
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	0.459	No
6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	-0.111	No
7	Betulinic Acid	0.116	No
8	Hesperetin 7-O-glucoside	0.211	No
9	Marmesinin	0.447	No
10	[(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	-0.172	No

e. Toksisitas

No	Senyawa	AMES toxicity	Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	hERG I inhibitor	hERG II inhibitor	Oral Rat Acute Toxicity (LD50) (mol/kg)	Hepatotoxicity
1	Zeorin	No	-0.816	No	Yes	2.737	Yes
2	Lupeol	No	-0.502	No	Yes	2.563	No
3	Stigmasterol	No	-0.664	No	Yes	2.54	No
4	Sitogluside	No	-0.887	No	No	2.571	No
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	No	0.315	No	Yes	2.665	No
6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	No	-0.679	No	No	2.822	No
7	Betulinic Acid	No	0.144	No	No	2.256	Yes
8	Hesperetin 7-O-glucoside	No	0.525	No	Yes	2.506	No
9	Marmesinin	No	0.243	No	No	2.622	Yes

10	[(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	No	-0.57	No	No	2.789	No

5. Tabel Lipinski's

No	Senyawa	hydrogen bond donors < 5	hydrogen bond acceptors < 10	molecular weight <500 g/m	logP < 5	Molar Refractivity 40 - 130	Keterangan
1	Zeorin	2	2	444.73 g/mol	6.14	136.82	Memenuhi syarat
2	Lupeol	1	1	426.72 g/mol	6.92	135.14	Memenuhi syarat
3	Stigmasterol	1	1	412.69 g/mol	6.62	132.75	Memenuhi syarat
4	Sitogluside	4	6	576.85 g/mol	3.96	165.61	Memenuhi syarat
5	(-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol	7	13	582.59 g/mol	-1.61	142.70	Tidak memenuhi syarat

6	[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)-15-[(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-methylbuta	2	6	570.80 g/mol	4.66	159.60	Memenuhi syarat
7	Betulinic Acid	2	3	456.70 g/mol	5.82	136.91	Memenuhi syarat
8	Hesperetin 7-O-glucoside	8	15	610.56 g/mol	-3.04	141.41	Tidak memenuhi syarat
9	Marmesinin	4	9	408.40 g/mol	-0.56	99.83	Memenuhi syarat
10	[(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	2	6	572.82 g/mol	4.77	160.08	Memenuhi syarat

B. Pembahasan

Molecular docking senyawa aktif daun maja (*Aegle marmelos* L.) pada reseptor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dilakukan untuk menilai kekuatan afinitas, kestabilan kompleks melalui nilai RMSD, dan pola interaksi residu asam amino antara ligan dengan reseptor. *UCSF Chimera*, *AutoDock Vina*, serta *BIOVIA Discovery Studio* digunakan untuk menilai potensi senyawa daun maja sebagai inhibitor DPP-4 dalam terapi diabetes melitus tipe 2.

Penelitian diawali dengan preparasi protein DPP-4 melalui penghilangan molekul air, native ligand, dan residu nonstandar yang dapat mengganggu proses docking. Tahap ini diperlukan agar komponen yang tidak dibutuhkan tidak memengaruhi kestabilan serta ketepatan interaksi ligan-reseptor. Protein target sitagliptin dengan kode PDB 4FFW dipilih karena mempunyai struktur kristal yang stabil dan telah digunakan dalam penelitian inhibitor DPP-4. Sitagliptin sebagai *native ligand* berfungsi sebagai kontrol positif untuk membandingkan kekuatan ikatan senyawa uji pada reseptor.

Seluruh senyawa bioaktif daun maja menghasilkan *binding affinity* negatif terhadap reseptor DPP-4. Nilai tersebut menandakan bahwa kompleks ligan-reseptor secara prediktif dapat terbentuk spontan dalam keadaan stabil. Semakin rendah atau semakin negatif *binding affinity* yang diperoleh, semakin kuat pula afinitas senyawa terhadap protein target (Nur *et al.*, 2025).

Apabila dibandingkan dengan beberapa penelitian inhibitor DPP-4 dari bahan alam, *binding affinity* senyawa daun maja dalam kajian ini tergolong baik. Pan *et al.* (2022) melaporkan energi pengikatan flavonoid *hyperoside* dan *myricetin* sekitar -8,12 sampai -8,03 kcal/mol. Nilai tersebut lebih tinggi daripada hasil (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol sehingga senyawa daun maja ini diperkirakan berikatan lebih kuat dengan reseptor DPP-4.

Binding affinity terbaik sebesar -9,73 kcal/mol diperoleh pada 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 tetramethylbul].

Betulinic acid menempati urutan berikutnya dengan nilai -9,56 kcal/mol, disusul senyawa kompleks lain sebesar -9,50 kcal/mol. Ketiga nilai tersebut lebih rendah dari pada senyawa sitagliptin (4FFW) sebesar -8,30 kcal/mol. Hasil ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa daun maja secara prediktif mampu membentuk ikatan yang lebih kuat dengan DPP-4 dibandingkan ligan pembanding.

Zeorin, lupeol, stigmasterol, sitogluside, dan *betulinic acid* juga memperlihatkan *binding affinity* yang relatif rendah. Struktur kimianya memiliki gugus hidroksil, fenolik, serta kerangka triterpenoid yang memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu pada sisi aktif reseptor. Flavonoid dan terpenoid dilaporkan

mudah membentuk interaksi kuat dengan protein target karena gugus aktifnya dapat berperan sebagai donor maupun akseptor ikatan hidrogen.

Root mean square deviation (RMSD) digunakan untuk menilai validitas proses docking. Nilai rata-rata RMSD semua senyawa berada di bawah 2 Å, sehingga metode yang digunakan memenuhi kriteria validasi. RMSD <2 Å menandakan bahwa pose ligan hasil *redocking* mampu mereproduksi orientasi *native ligand* secara tepat pada sisi aktif reseptor.

Gunasekaran *et al.* (2023) menjelaskan bahwa RMSD yang rendah mencerminkan konfigurasi kompleks protein-ligan yang stabil. Temuan tersebut juga menunjukkan bahwa pengaturan parameter docking cukup memadai untuk memprediksi pola pengikatan ligan pada target.

Visualisasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* menunjukkan interaksi senyawa sitagliptin (4FFW) dengan GLU204, GLU203, ARG123, TYR667, PHE355, dan TRP660. Kesamaan residu pada interaksi *native ligand* dan senyawa bioaktif daun maja mengindikasikan bahwa ligan uji kemungkinan menempati area pengikatan yang serupa dengan inhibitor standar DPP-4. Pola tersebut mengarah pada dugaan mekanisme inhibisi kompetitif. Residu GLU203, GLU204, PHE355, TYR662/TYR663, dan ARG125 diketahui penting dalam pengikatan inhibitor DPP-4. Senyawa yang berinteraksi dengan residu tersebut karena itu diperkirakan mempunyai kemampuan penghambatan yang baik (Sudirman *et al.*, 2024).

Sitogluside memiliki *binding affinity* -8,76 kcal/mol dan membentuk jumlah ikatan hidrogen paling banyak dibandingkan beberapa senyawa

lainnya. Ikatan hidrogen konvensional teramati pada LYS555, TRP630, VAL547, ASP546, dan TYR753. Banyaknya ikatan tersebut membantu mempertahankan kestabilan kompleks. Interaksi dengan residu aromatik, seperti TYR dan TRP, juga dapat memperkuat posisi ligan pada situs pengikatan melalui kontribusi hidrofobik (Hinrichs *et al.*, 2023).

Zeorin menghasilkan *binding affinity* -8,86 kcal/mol dengan interaksi pada ILE406, PHE355, dan ALA358. Ikatan hidrogen yang melibatkan ILE406 membantu menstabilkan kompleks protein-ligan, sedangkan interaksi *pi-sigma* dengan PHE355 memberikan tambahan kontribusi hidrofobik. Walaupun nilainya bukan yang paling rendah, zeorin tetap berpotensi menghambat DPP-4 karena berinteraksi dengan PHE355, salah satu residu penting pada sisi aktif.

Lupeol juga menghasilkan *binding affinity* -8,86 kcal/mol dan membentuk interaksi *pi-alkyl* dengan PHE355. Triterpenoid ini diketahui mempunyai aktivitas antihiperglikemik serta antiinflamasi. Dalam beberapa kajian farmakologi, aktivitas biologis lupeol banyak dikaitkan dengan interaksi hidrofobik pada residu aromatik protein target. Interaksi *pi-alkyl* yang terbentuk pada PHE355 menunjukkan kestabilan kompleks yang dapat mendukung penghambatan DPP-4 (Dalimunthe *et al.*, 2024).

Stigmasterol menghasilkan *binding affinity* sebesar -8,46 kcal/mol dan berinteraksi dengan ILE205, PHE355, serta TYR548. Sebagai fitosterol, stigmasterol dilaporkan mempunyai aktivitas antidiabetes melalui peningkatan pemanfaatan glukosa dan perbaikan resistensi insulin. Ikatan

hidrogen pada ILE205 serta interaksi hidrofobik dengan TYR548 menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat menempati sisi aktif DPP-4 secara stabil (Bakrim *et al.*, 2022).

Senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol berinteraksi dengan GLU203, GLU204, ARG123, dan PHE355 yang termasuk residu penting pada kantong aktif DPP-4. Terbentuknya beberapa ikatan hidrogen serta interaksi aromatik memperkuat potensinya sebagai inhibitor. Kontak langsung dengan residu utama sisi aktif menjadi salah satu indikator penting dalam memperkirakan aktivitas penghambatan DPP-4.

Betulinic acid memperoleh *binding affinity* -9,56 kcal/mol dan termasuk senyawa dengan hasil terbaik. Interaksinya melibatkan TYR548, PHE355, TYR663, dan HIS741. Nilai afinitas yang rendah menunjukkan bahwa kompleks yang terbentuk diperkirakan kuat. Senyawa triterpenoid pentasiklik ini juga diketahui mempunyai efek antidiabetes melalui pengaturan metabolisme glukosa dan peningkatan sensitivitas insulin.

Hesperetin-7-O-glucoside membentuk sejumlah ikatan hidrogen dengan TYR548, GLN554, TYR667, TYR586, TYR663, GLU203, dan ASN71. Banyaknya interaksi tersebut menggambarkan kestabilan kompleks yang baik. Hesperetin merupakan flavonoid yang diketahui mempunyai aktivitas antihiperglikemik melalui peningkatan sekresi insulin dan pengurangan stres oksidatif pada sel β pankreas.

Berdasarkan hasil docking dan perbandingan dengan literatur, *betulinic acid*, *hesperetin-7-O-glucoside*, serta senyawa

[(1S,2R,3R,5R,7R,10S,11R,14R,15S)] menjadi kandidat utama inhibitor DPP-4. Ketiga senyawa tersebut mempunyai *binding affinity* paling rendah dan berinteraksi dengan residu penting, seperti GLU203, GLU204, PHE355, TYR548, serta TYR667. Temuan ini memperkuat potensi daun maja (*Aegle marmelos* L.) sebagai sumber senyawa antidiabetes yang masih perlu dikaji melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Penilaian kandidat obat oral tidak cukup hanya bertumpu pada hasil docking, tetapi perlu dilengkapi dengan profil ADMET dan *Lipinski's Rule of Five*. Afinitas ligan yang tinggi belum tentu disertai karakter farmakokinetik yang memadai. Parameter *human intestinal absorption* (HIA), distribusi, metabolisme melalui CYP450, *total clearance*, dan hepatotoksisitas diperlukan untuk memberi gambaran awal mengenai keamanan dan efektivitas senyawa di dalam tubuh.

Bang *et al.* (2025) menyebutkan bahwa evaluasi ADMET dan *drug-likeness* merupakan tahapan penting dalam pengembangan kandidat obat berbahan alam. Penilaian tersebut membantu memperkirakan bioavailabilitas, kemampuan absorpsi, dan toksisitas sebelum senyawa dilanjutkan ke pengujian *in vitro* maupun *in vivo*.

Secara umum, senyawa bioaktif daun maja menunjukkan peluang sebagai inhibitor DPP-4. Potensi ini ditunjang oleh *binding affinity* yang rendah, nilai RMSD yang memenuhi standar validasi, serta interaksi stabil dengan residu asam amino di sisi aktif reseptor.

Perbandingan dengan penelitian *molecular docking* inhibitor DPP-4 lainnya memperlihatkan bahwa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol memiliki kekuatan ikatan yang kompetitif. Senyawa ini patut dipertimbangkan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi diabetes melitus tipe 2 yang berasal dari bahan alam.

BAB V
PENUTUP

A. KESIMPULAN

Mengacu pada hasil penelitian, kesimpulan yang diperoleh dapat dirangkum sebagai berikut:

1. Senyawa bioaktif daun maja berpotensi dikembangkan sebagai inhibitor enzim DPP-4 melalui pendekatan *in silico*. Seluruh senyawa uji memberikan *binding affinity* negatif, yang menandakan adanya interaksi serta pembentukan kompleks stabil antara ligan dan reseptor DPP-4.
2. Senyawa (-)-2A-O-(A-D-Glucopyranosyl)lyoniresinol memberikan hasil pengikatan terbaik dengan *binding affinity* terendah sebesar -8,0 kcal/mol. Nilai tersebut menunjukkan afinitas tinggi terhadap sisi aktif DPP-4. Seluruh senyawa juga menghasilkan RMSD di bawah 2 Å, sehingga prosedur docking dinilai valid dan mampu memprediksi posisi pengikatan ligan pada reseptor dengan baik.

B. SARAN

1. Kajian lanjutan sebaiknya melibatkan pengujian *in vivo* pada hewan model diabetes melitus tipe 2. Tahap tersebut diperlukan untuk mengetahui efektivitas senyawa bioaktif daun maja dalam menurunkan glukosa darah sekaligus memperbaiki resistensi insulin.

2. Selain itu, pengujian *in vivo* pada hewan model diabetes melitus tipe 2 dibutuhkan untuk memastikan kemampuan senyawa bioaktif daun maja dalam menekan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin.

DAFTAR PUSTAKA

Alfreyzal, M., Paizer, D., Anggraini, D., Syahfitri, R. D., & Azhari, M. H. (2024). Edukasi Kesehatan pada Keluarga Diabetes Melitus dengan Masalah Keperawatan Pemeliharaan Kesehatan Tidak Efektif. *Jurnal Kesehatan*, *13*(1).

Anandawijaya, S. D., Latifah, N., Latifah, I., Nugraha, P. A., & Prasiska, R. (2025). *Indonesian Journal of Chemical Science In Silico Test of Active Compounds of Pomegranate Fruit (Punica granatum L) Against Estrogen Receptor- α for Osteoporosis*. *14*(1).

Astar, I., Setiawan, & Oktarianty, S. (2022). Bioaktivitas Ekstrak Daun Maja (Aegle Marmelos l. Corr.) sebagai Insektisida Nabati terhadap Kepik (Epilachna Admirabilis). *Buletin Poltanesa*, *23*(1), 21–26. https://doi.org/10.51967/tanesa.v23i1.1175

Bakrim, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L., Omari, N. El, Sheikh, R. A., Goh, K. W., Ming, L. C., & Bouyahya, A. (2022). *Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol*. 1–32.

Bang, D., Kim, J., Song, H., & Kim, S. (2025). *ADME-kemiripan obat : memperkaya model dasar molekuler melalui pembelajaran multi-tugas yang dipandu farmakokinetik untuk prediksi kemiripan obat* . 352–361.

Bpom, D. O. (2022). *Sitagliptin Hidroklorida Monohidrat*. *September*.

D, Y. T. P., & Nusadewiarti, A. (2020). *Penatalaksanaan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Neuropati dan Retinopati Diabetikum Melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga Management of Type 2 Diabetes Melitus Patient with Diabetic Neuropathy and Retinopathy Through The Family Medicine Approach*. *9*, 631–638.

Dalimunthe, A., Gunawan, M. C., Utari, Z. D., Dinata, M. R., Halim, P., Pakpahan, N. E. S., Sitohang, A. I., Sukarno, M. A., Harahap, Y., Yusoff, S. D., Zainalabidin, S., Harahap, U., & Syahputra, R. A. (2024). *In-depth analysis of lupeol : delving into the diverse pharmacological pro fi le*. *November*, 1–32. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1461478

Dermiati, T., Femy, C., Martina, A., & Amerika, A. (2018). *EFEK ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN MAJA (Aegle marmelos L . Corr) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (Rattus norvegicus) DIABETES MELITUS TIPE 2*. *XV*(1).

Dhuhania, D. N., & Karminingtyas, S. R. (2023). Hubungan Kepatuhan Pengobatan terhadap Hasil Klinis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Klinik Permata Hati, Sukoharjo. *Jurnal Surya: Jurnal Media Komunikasi Ilmu Kesehatan*,

15(1), 1–9. https://doi.org/10.38040/js.v15i1.669

Fadzillah, S. N., Hernawati, D., Putra, R. R., Studi, P., Biologi, P., Keguruan, F., Siliwangi, U., Nomor, J. S., & Barat, J. (2024). *ANALISIS IN SILICO : AKTIVITAS ANTIINFLAMASI DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA METABOLIT SEKUNDER DAUN CIPLUKAN (Physalis peruviana L .)*

Fatmona, F. A., Permana, D. R., & Sakurawati, A. (2023). Gambaran Tingkat Pengetahuan Masyarakat tentang Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Perawatan Siko. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal*, *3*(12), 4166–4178. https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i12.12581

Gujarati, D., & Trivedi, J. (2023). DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus - A Panoramic Review. *International Journal of Clinical and Medical Case Reports*, *2*(3). https://doi.org/10.31579/2834-8664/024

Gunasekaran, P., Velmurugan, Y., Arputharaj, D. S., Savaridasson, J. K., Hemamalini, M., & Venkatachalam, R. (2023). *In vitro contraceptive activities , molecular docking , molecular interaction and DFT studies of bioactive compounds from Aegle marmelos . Linn ., leaves*. *January*, 1–13. https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1096177

Hawa, F. A., & Ruswanto, R. (2021). *Molecular Docking Senyawa Sinamaldehida Kayu Manis Sebagai Penghambat Enzim DPP IV Untuk Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2*. 178–189.

Hinrichs, W. L. J., Frijlink, H. W., & Schöneich, C. (2023). *Merancang Strategi Formulasi untuk Meningkatkan Stabilitas Peptida Terapeutik dalam Larutan Berair : Sebuah Tinjauan*.

Indrasari, T., Herowati, R., & Harmastuti, N. (2023). *Studi Biokemoinformatika Metabolit Daun Kersen (Muntingia calabura L .) sebagai Agen Kanker Kolorektal Biochemoinformation Study of Kersen (Muntingia calabura L .) Leaf Metabolites as Colorectal Cancer Agent*. *19*(02), 251–262.

Nagao, M., Sasaki, J., Sugihara, H., Tanimura-Inagaki, K., Harada, T., Sakuma, I., Oikawa, S., & Investigators, S. S. (2023). Effectiveness and Safety of Sitagliptin Treatment in Elderly Patients with Moderately Controlled Type 2 Diabetes: The STREAM Study. *Scientific Reports*, *13*, 134. https://doi.org/10.1038/s41598-022-27301-9

Nur, M., Satria, D., Syah, I., & Rahmawati, M. (2025). *REVIEW ARTICLE Literature Review : Comparison of Activity of Chemical Compounds with Potential as Oral Breast Cancer Drug Candidates Using the In Silico Method Literature Review : Perbandingan Aktivitas Senyawa Kimia Yang Berpotensi Sebagai Kandidat Obat Kanker Payudara Oral Menggunakan Metode In Silico Abstrak Pendahuluan*. 2329–2338.

Nurhayati, E., Putri, N. J. Y., & Slamet. (2024). Analisis Tekanan Darah pada Penderita Diabetes Melitus di Puskesmas Jungkat, Kalimantan Barat. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*, *8*(1), 192–198.

Nursanti, O., Farmasi, P. S., Militer, F. F., Pertahanan, U., & Indonesia, R. (2023). *PREDIKSI TOKSISITAS DAN FARMAKOKINETIKA UNTUK MENDAPATKAN*. *3*(2), 1–9.

Palupi, D. H. S., Haryanti, S., Prahasiwi, M. S., & Utomo, R. S. (2025). Aktivitas Penghambatan Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dan Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Api-api (Avicennia marina). *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, *10*(1), 100–113. https://doi.org/10.20961/jpscr.v10i1.98721

Pan, J., Zhang, Q., Zhang, C., Yang, W., Liu, H., & Lv, Z. (2022). *Inhibisi Dipeptidyl Peptidase-4 oleh Flavonoid : Struktur – Aktivitas Hubungan , Kinetika dan Mekanisme Interaksi*. *9*, 1–17. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.892426

Praceka, M. S., Yunita, E. N., Semesta, C. D., Putri, R. N., & Tenggara, A. (2022). *Molecular Docking and Toxicity from Temulawak Rhizome (Curcuma xanthorrhiza Roxb .) against COX-2 Penambatan Molekul dan Toksisitas dari Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb .) terhadap COX-2*. *1*(1).

Pratama, S. D., & Yushananta, P. (2021). *EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BATANG MAJA (Aegle marmelos L) TERHADAP KEMATIAN LARVA NYAMUK Anopheles sp* . *15*(2), 67–76.

Prodyanatasari, A., Arifah, F. N., Swandono, H. U., & Widiastuti, E. (2025). Analisis Farmakofisika Ekstrak Buah Maja (Aegle marmelos (L.) Corrêa). *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains Terapan dan Analisisnya*, *6*(1), 96–107.

Purnawan, P. P. (2022). *Tutorial Simulasi Molecular Docking Menggunakan DOCK6*. https://github.com/purnawanpp/dock6_2nnq

Putri, R. J., Ridwan, B. A., Wardarini, U., & Pawannei, S. (2021). *Uji Aktivitas Antioksidan dan Anti Hiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Maja (Aegle marmelos L .)*. *7*(2).

Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024). 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

Resti, H. Y., Cahyati, W. H., & Artikel, I. (2022). *HIGEIA JOURNAL OF PUBLIC HEALTH Kejadian Diabetes Melitus pada Usia Produktif di Puskesmas Kecamatan Pasar*. *6*(3), 350–361.

Rosyidah, N. N., & Cahyono, E. A. (2025). Diabetes Melitus Tipe 2; Artikel Review. *Enfermeria Ciencia*, *3*(1), 44–63.

Sagita, P., Apriliana, E., Mussabiq, S., & Soleha, T. U. (2021). Pengaruh Pemberian Daun Sirsak (Annona muricata) terhadap Penyakit Diabetes Melitus. *Jurnal Medika Hutama*, *3*(1), 1266–1272. http://jurnalmedikahutama.com

Saini, K., Sharma, S., & Khan, Y. (2023). DPP-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus - hype or hope? An analysis based on current literature. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *10*, 1130625. https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625

Salsabila, A. S., Safira, R. Z., Sari, W. A., Nugraha, A. R., Wulandari, D., Protein, I., & Alpha, K. C. (2023). *In Silico Study of Moringa leaves Compound (Moringa oleifera L .) as Protein Kinase C Alpha Inhibitor in Breast Cancer*. *3*(3), 154–173.

Septiana, U. D., Wulandari, S. E., Kamalia, N., & Rofik, M. (2026). *Studi In-Silico Senyawa Bioaktif Umbi Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr .) Pada Reseptor Main Protease COVID-19 (6LU7) Sebagai Kandidat Obat Antivirus SARS-CoV-2 In-Silico Study Of Bioactive Compounds In Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr .) Bulbs On The Main Protease Receptor Of COVID-19 (6LU7) As A Candidate For SARS-CoV-2 Antivirus Drug*. *19*, 22–34.

Setyowati, E. R., Andriana, A., & Pramana, K. D. (2023). *Hubungan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poliklinik RSUD Kota Mataram*. *08*(02), 114–124.

Shapovalov, M. V, & Dunbrack, R. L. (2011). Article A Smoothed Backbone-Dependent Rotamer Library for Proteins Derived from Adaptive Kernel Density Estimates and Regressions. *Structure/Folding and Design*, *19*(6), 844–858. https://doi.org/10.1016/j.str.2011.03.019

Shofa, A. F., Lestari, A. F., Soputri, H. A., & Safenti, K. (2022). *Studi Penambatan Maya dan Prediksi Toksisitas Turunan 5-Fluorouridin Monofosfat Pada Enzim Orotidin-5-monofosfat Dekarboksilase*. *3*(2), 91–98. https://doi.org/10.15408/pbsj.v3i2.24524

Sudirman, V. K. R. J., Priana, D. D. M., Puspitasari, C. D., & Ezra, C. (2024). *In*

Silico Study of Antidiabetic Potential Compound in Black Garlic as DPP- 4 Enzyme Inhibitor Studi In Silico Potensi Antidiabetes Senyawa pada Black Garlic sebagai Inhibitor Enzim DPP-4. *11*(2).

Suputra, P. A., Kedokteran, P., Ganesha, U. P., Kedokteran, P., Ganesha, U. P., Kedokteran, P., & Ganesha, U. P. (2021). *DIABETES MELITUS TIPE 2 : FAKTOR RISIKO , DIAGNOSIS , DAN*. *1*(2), 114–120.

Syahrir, P. D., Stevani, H., & Dewi, S. T. R. (2024). Efek Anti Diabetes Ekstrak Daun Maja (Aegle marmelos L.) pada Zebrafish (Danio rerio). *Media Farmasi*, *20*(1), 122–128. https://doi.org/10.32382/mf.v20i1.567

Syaqila, C. N., Pebralia, J., Restianingsih, T., & Hrp, N. S. (2024). *MOLECULAR DOCKING SENYAWA (8) -SHOGAOL SEBAGAI OBAT*. *9*(3), 72–76.

Ulfa, D. A., Budiretnani, D. A., Rahmawati, I., & Primandiri, P. R. (2022). *Identifikasi Morfologi Tanaman Maja (Aegle marmelos L .) di Kabupaten Kediri*. 543–548.

Untari, D. W., Witriyani, & Firdaus, I. (2024). Hubungan Self Efficacy dengan Kualitas Hidup pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, *6*(5), 2367–2374.

Widjajakusuma, E. C., Frederica, M., & Kaweono, K. (2023). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi Combined Classical and Flooding Molecular Dynamics Simulations of The Mip-Rapamycin and FKBP12-Rapamycin Complexes*. *26*(8), 300–309.

Wuarbanaran, O. A., Leiwakabessy, F., & Smith, A. (2024). *EFFECTIVENESS OF MAJA FRUIT EXTRACT (Aegle marmelos) AS AN ALTERNATIVE FOR PEST CONTROL LIVING LOCKS (Locusta migratoria)*. *10*, 171–177.

Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Salmandhiya, S., Prameswari, N., Puteri, A., Pribadi, A., & Aulifa, L. (2023). *Machine Translated by Google Jurnal Ilmu Kimia Indonesia Studi In Silico Senyawa Metabolit Sekunder dalam Peterseli (Petroselinum crispum) sebagai Terapi Obat untuk Kanker Darah (Neoplasma Mieloproliferatif (MPN)) yang Menargetkan Machine Translated by Google*. *12*(2).

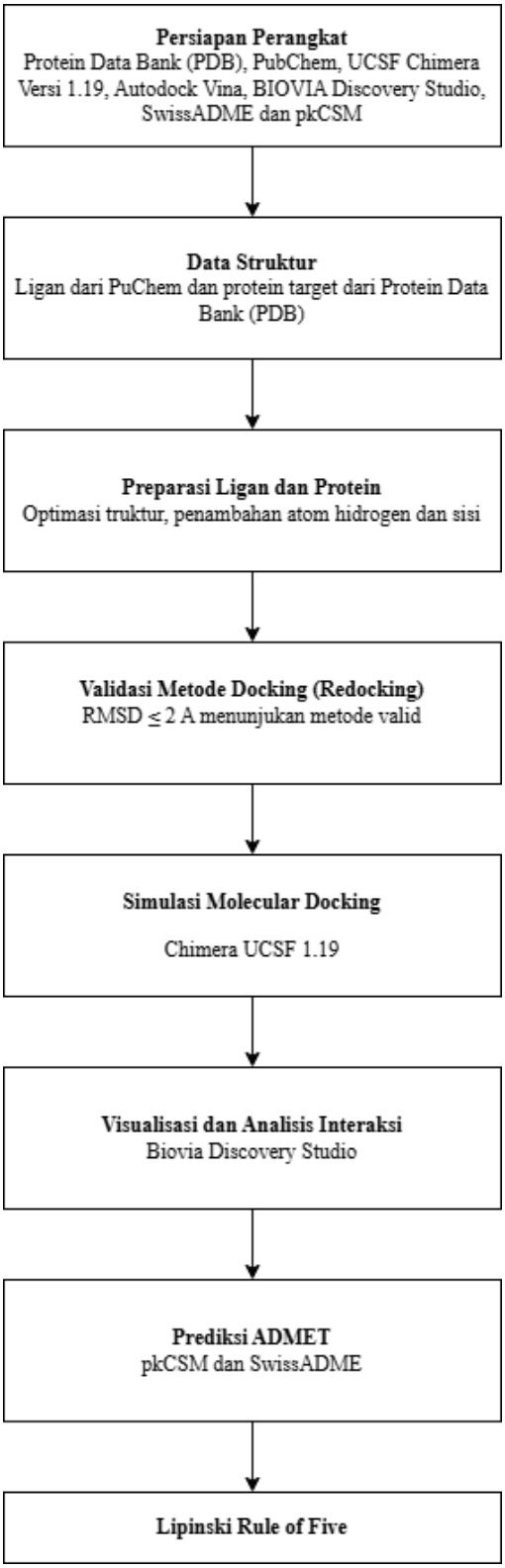
Yahya, A., Juliansyah, R., & Fitriah, W. O. I. (2025). Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Nilai SPF (Sun Protecting Factor) Ekstrak Etanol Daun Maja (Aegle marmelos L.) Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, *4*(2), 94–103. https://doi.org/10.54883/jpmw.v4i2.247

Yunar, A. P. (2025). Penelusuran Senyawa Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-

4 Inhibitors atau Gliptin) Potensial untuk Diabetes Melitus Tipe 2 melalui Pendekatan In Silico dengan Evaluasi Profil ADME via SwissADME. *Jurnal Kesmas Asclepius*, *7*(2), 200–207. https://doi.org/10.31539/kaj9w253

Zahara, S., Azmi, K., Rahmah, S. A., Andriani, M., Farobi, R. L., Luke, A., & Ahlina, N. U. R. (2021). *Analisis Aktivitas Inhibisi Kuersetin Pada Bawang Merah (Allium cepa L .) terhadap Penetrasi SARS-CoV-2 Menggunakan Metode Molecular Docking*. *November*, 328–335.

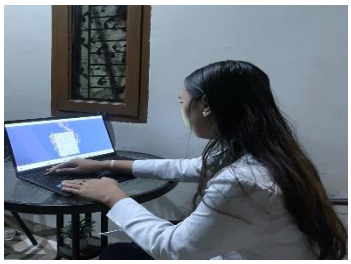
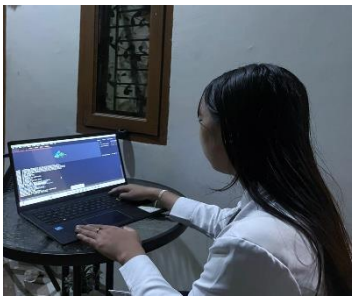
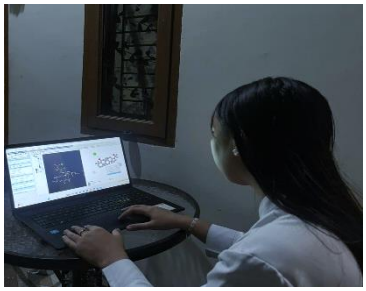
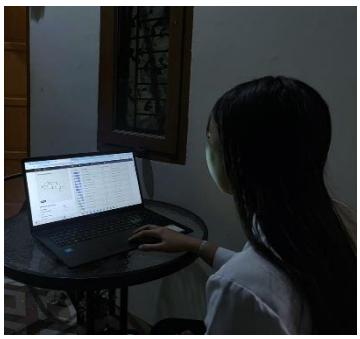
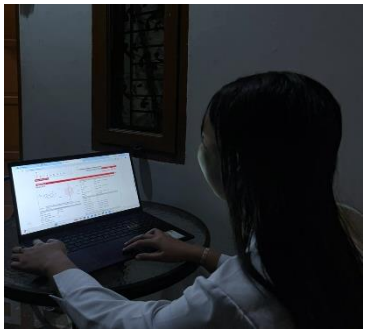
Skema Kerja


Persiapan Perangkat
Protein Data Bank (PDB), PubChem, UCSF Chimera Versi 1.19, Autodock Vina, BIOVIA Discovery Studio, SwissADME dan pkCSM
Data Struktur
Ligan dari PuChem dan protein target dari Protein Data Bank (PDB)
Preparasi Ligan dan Protein
Optimasi truktur, penambahan atom hidrogen dan sisi
Validasi Metode Docking (Redocking)
RMSD ≤ 2 A menunjukan metode valid
Simulasi Molecular Docking
Chimera UCSF 1.19
Visualisasi dan Analisis Interaksi
Biovia Discovery Studio
Prediksi ADMET
pkCSM dan SwissADME
Lipinski Rule of Five

Lampiran

Lampiran 5. 1 Dokumentasi Penelitian

1. Molecular Docking Ligan Daun Maja (*Aegle marmelos L.*)

	
Gambar 5. 1 Preparasi Ligan	**Gambar 5. 2** Validasi Docking
	
Gambar 5. 3 Nilai RMSD	**Gambar 5. 4** Visualisasi
	
Gambar 5. 5 ADMET senyawa	**Gambar 5. 6** Lipinski's Of Rule

Lampiran 5. 2 Persuratan

2. Surat Pengantar Penelitian

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT (LPPM)
UNIVERSITAS MEGAREZKY
SK. Menristekdikti RI. No.1194/KPT/I/2018 Terakreditasi BAN PT
Kampus II : Jalan Antang Raya No. 43 Telp. 0411 - 492 401 - 496401 Fax. 496614 Website : http://universitasmegarezky.ac.id E-mail: info@universitasmegarezky.ac.id

Makassar, 28 April 2026

Nomor : ١٦٥٥ /07.091056/IV/2026
Lampiran : -
Perihal : **Rekomendasi Izin Penelitian**

Kepada
Yth : Bapak Gubernur Prov. SulSel
Cq. Kepala UPT P2T BKPMD-PTSP

Di –
Makassar

Dengan hormat,
Dalam rangka penyelesaian tugas akhir Mahasiswa Farmasi Program Studi S1 Farmasi Universitas Megarezky Makassar, maka bersama ini kami mohon kiranya Bapak/Ibu berkenan menerima Mahasiswa (i) kami yang tersebut namanya di bawah ini untuk melakukan Penelitian di Instansi / wilayah kerja yang Bapak/Ibu Pimpin.

Nama	**: AMADEA HEATUBUN**
N I M	**: D1B122071**
Judul Skripsi/KTI	**: STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (*Aegle marmelos L.*) TERHADAP ENZIM DPP-4 SEBAGAI TARGET TERAPI DIABETES TIPE 2**
Pembimbing	**:1. apt. Andi Juaella, S. Farm., M. Si** **2. Hasnani S.S., M.Hum**
Tempat Penelitian	**: Universitas Megarezky Makassar**

Demikian surat permohonan penelitian ini, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Kepala LPPM

Ns. Syamsyuriyana Sabar, M.Kep
NIDN: 09 151186 02

Tembusan Kepada Yth:

1. Yang Bersangkutan
2. Arsip

3. Surat Izin Penelitian

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 : **33796/S.01/PTSP/2026**
Lampiran : -
Perihal : **Izin penelitian**

Kepada Yth.
Rektor Universitas Megarezky
Makassar

di-
Tempat

Berdasarkan surat Kepala LPPM Universitas Megarezky, Makassar Nomor : 1298/07.091056/IV/2026 tanggal 28 April 2026 perihal tersebut diatas, mahasiswa/peneliti dibawah ini:

N a m a	: **AMADEA HEATUBUN**
Nomor Pokok	: D1B122071
Program Studi	: Farmasi
Pekerjaan/Lembaga	: Mahasiswa (S1)
Alamat	: Jl. Antang Raya No. 43, Makassar

PROVINSI SULAWESI SELATAN

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

" STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF DAUN MAJA (Aegle marmelos L.) TERHADAP ENZIM DPP-4 SEBAGAI TARGET TERAPI DIABETES TIPE 2 "

Yang akan dilaksanakan dari : Tgl. ***13 Mei s/d 02 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 09 Mei 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 Universitas Megarezky, Makassar di Makassar;
2. *Pertinggal.*

4. Surat Keterangan Lulus Turnitin

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT (LPPM)
UNIVERSITAS MEGAREZKY
SK. Menristekdikti RI. No.1194/KPT/I/2018 Terakreditasi BAN PT
Kampus II : Jalan Antang Raya No. 43 Telp. 0411 - 492 401 - 496401 Fax. 496614 Website : http://universitasmegarezky.ac.id Email: info@universitasmegarezky.ac.id

KETERANGAN LOLOS UJI TURNITIN
No. 833 /T/07.091056/ VII /2026

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Syamsyuriyana Sabar, S.Kep., Ns., M.Kep

NIDN : 0915118602

Jabatan : Ketua LPPM

Menyatakan bahwa :

Nama : Amadea Heatubun

NIM : D1B122071

Prodi : S1 Farmasi

Judul Skripsi/KTI : Studi molecular docking senyawa bioaktif daun maja (*Aegle marmelos L.*) terhadap enzim DPP-4 sebagai target terapi diabetes tipe 2.

Telah melalui uji *similarity* dengan software *Turnitin* dan dinyatakan lolos dengan **persentase 23%** sesuai bukti terlampir.

Demikian Surat Keterangan ini di buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 10 Juli 2026
Ketua,

Ns. Syamsyuriyana Sabar, M.Kep
NIDN: 09 151186 02

BIODATA PENELITI



Amadea Heatubun. Lahir pada tanggal 16 Desember 2003, di Kota Timika Papua, Kecamatan Mimika Baru, Provinsi Papua Tengah. Merupakan anak ke-1 dari 2 bersaudara, pasangan Bapak Yusuf Heatubun dan Ibu Yuliana Lakburlawal.

Penulis menempuh Pendidikan pertama di SD Inpres Timika pada tahun 2010-2016. Lalu melanjutkan pendidikan di SMP YPPK Santo Bernardus pada tahun 2016-2019. Kemudian melanjutkan Pendidikan di SMA Tiga Raja pada tahun 2019-2022. Pada tahun 2022 penulis terdaftar sebagai mahasiswi di Universitas Megarezky Makassar Fakultas Farmasi Program Studi Farmasi,

Dengan ketekunan, motivasi yang tinggi untuk terus belajar dan berusaha. Penulis telah berhasil menyelesaikan tugas akhir skripsi ini. Semoga dengan penulisan tugas akhir skripsi ini mampu memberikan kontribusi bagi dunia Pendidikan.

Akhir kata penulis mengucapkan rasa syukur yang tak terhingga atas terselesainyakannya skripsi yang berjudul " **Studi Molecular Docking Senyawa Bioaktif Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Terhadap Enzim DPP-4 Sebagai Target Terapi Diabetes Tipe 2**".