

Uji *In Silico* Aktivitas Senyawa Betanin dan Turunannya Terhadap Aldose Reduktase Dalam Pencegahan Komplikasi Diabetes

Firliani Dwiputri*, Diar Herawati, Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*firlianidwiputri99@gmail.com, diarmunawar@gmail.com,
taufikmuhammadf@gmail.com

Abstract. Diabetes mellitus is a metabolic disorder disease characterized by hyperglycemia. Diabetes mellitus can cause complications that can lead to death. Aldose reductase is an enzyme involved in the pathogenesis of diabetes complications. Betanin compounds and their derivatives contained in red beet plants can be an alternative in preventing diabetes complications. The purpose of this study was to examine the activity of betanin and its derivatives against aldose reductase in the prevention of diabetes complications using *In Silico* method. In this study, identification of the physicochemical properties structure of betanin and its derivatives using the Swiss ADME website. After that, optimization was carried out using the Gauss View software version 5.0.8 and Gaussian version 09. Next, a docking simulation of the test compound was carried out on the aldose reductase receptor which had previously been separated with a comparison ligand and validated using the MGL Tools 1.5.6 software which was equipped with the Autodock Tools version. 4.2. The results showed that the compound 15-decarboxy-betanin was the test compound that had the most potential in preventing diabetes complications. However, when viewed from the interaction results, 17-decarboxy-betanin and 2,17-bidecarboxy-betanin compounds can also have the potential to prevent diabetes complications. So it is recommended to conduct research with the structure of the test compound engineered with the QSAR approach to increase its interaction and further research with molecular dynamics to add a function of time to the interaction.

Keywords: *diabetic complication, betanin, aldose reductase, In Silico*

Abstrak. Diabetes melitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian. Aldose reduktase merupakan enzim yang terlibat dalam patogenesis komplikasi diabetes. Senyawa betanin dan turunannya yang terdapat pada tanaman bit merah dapat menjadi alternatif dalam mencegah komplikasi diabetes. Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat aktivitas senyawa betanin dan turunannya terhadap aldose reduktase dalam pencegahan komplikasi diabetes secara *In Silico*. Penelitian ini dilakukan dengan identifikasi sifat fisikokimia struktur senyawa betanin dan turunannya menggunakan *website* SwissADME. Setelah itu dilakukan optimasi dengan menggunakan *software* Gauss View versi 5.0.8 dan Gaussian versi 09. Selanjutnya dilakukan simulasi docking senyawa uji terhadap reseptor aldose reduktase yang sebelumnya sudah dipisahkan dengan ligan pembanding dan divalidasi menggunakan *software* MGL Tools 1.5.6 yang dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 15-decarboxy-betanin merupakan senyawa uji yang paling berpotensi dalam mencegah komplikasi diabetes. Tetapi jika dilihat dari hasil interaksi yang terjadi senyawa 17-decarboxy-betanin, dan 2,17-bidecarboxy-betanin juga dapat berpotensi dalam pencegahan komplikasi diabetes. Sehingga disarankan untuk melakukan penelitian dengan struktur senyawa uji yang direkayasa dengan pendekatan QSAR untuk meningkatkan interaksinya dan dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dinamika molekular untuk menambah fungsi waktu pada interaksinya.

Kata Kunci: *Komplikasi diabetes, betanin, aldose reduktase, In Silico.*

A. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh kadar gula darah pada tubuh lebih tinggi dari kadar normalnya. Menurut KEMENKES (2018), di Indonesia salah satu penyakit yang menjadi penyebab kematian utama yaitu penyakit diabetes melitus. *International Diabetes Federation* (2021) mengatakan bahwa prevalensi diabetes pada orang dewasa dengan usia 20-79 di tahun 2021 sebanyak 537 juta orang di dunia. Apabila tidak ada tindakan yang memadai dalam mengatasi situasi ini maka dapat diprediksikan pada tahun 2030 akan ada 643 juta orang yang akan terkena penyakit diabetes.

Kadar gula darah yang berlebih pada penderita diabetes melitus dapat disebabkan karena adanya kelainan sekresi insulin atau hormon insulin yang tidak dapat digunakan secara cukup oleh tubuh (Ozougwu, 2013). Hormon insulin yang kurang atau sel yang tidak mampu untuk merespon insulin membuat kadar glukosa darah menjadi tinggi atau biasa disebut dengan hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan ciri khas dari diabetes melitus (Nam Han Cho *et al.*, 2017). Diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi 3 yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2 dan diabetes melitus gestasional. Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan pada sel beta pankreas sehingga insulin yang dihasilkan oleh tubuh sedikit. Diabetes melitus tipe 2 terjadi dikarenakan sel-sel di dalam tubuh kurang sensitif terhadap insulin atau biasa disebut resistensi insulin. Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi pada masa kehamilan (Polonsky *et al.*, 2006).

Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian. Komplikasi jangka panjang yang dapat timbul pada penderita diabetes yaitu seperti retinopati, katarak, neuropati, nefropati, percepatan aterosklerosis, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Maccari and Ottanà, 2015). Salah satu enzim yang terlibat dalam patogenesis komplikasi diabetes yaitu aldose reduktase. Enzim aldose reduktase adalah salah satu enzim yang memiliki peranan penting terhadap jalur poliol yang dapat menyebabkan komplikasi diabetes. Adanya peningkatan pada aktivitas enzim aldose reduktase dapat menyebabkan akumulasi sorbitol. Dimana akumulasi sorbitol tersebut dapat menyebabkan komplikasi diabetes. Sehingga dibutuhkan suatu senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim aldose reduktase agar penyakit diabetes dapat terkontrol dan tidak terjadi komplikasi diabetes (Suhadi *et al.*, 2019).

Di Indonesia banyak sekali tanaman yang dapat dijadikan sebagai obat tradisional. Salah satu tanaman tersebut yaitu bit merah. Tanaman bit merah (*Beta vulgaris* L.) terkenal sebagai salah satu tumbuhan yang kaya akan antioksidan. Bit merah merupakan sumber utama betalain, senyawa heterosiklik dan pigmen nitrogen yang larut dalam air. Selain itu senyawa yang terkandung pada bit merah yaitu betasianin (betanin, prebetanin, isobetanin, dan neobetanin) yang memberikan warna merah-ungu dan betaxanthin (vulgaxanthin I, vulgaxanthin II, dan indicaxanthin) yang memberi warna oranye-kuning pada tanaman bit merah (da Silva *et al.*, 2019). Senyawa betanin sudah pernah diuji *In Silico* dengan metode *reverse docking* yang dilakukan oleh Kushagra *et al.* (2011), dimana senyawa ini diuji dengan beberapa protein target. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut senyawa betanin memiliki ikatan yang paling kuat dengan protein target aldose reduktase. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Starzak *et al.* (2021), ditemukan senyawa turunan betanin yang diisolasi dari ekstrak bit merah. Senyawa turunan tersebut yaitu 17-*decarboxy*-betanin, 15-*decarboxy*-betanin, 2-*decarboxy*-betanin, betanidin, 2,17-*bidecarboxy*-betanin, neobetanin, dan 2-*decarboxy-xanneobetanin*.

Berdasarkan uraian di atas rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana aktivitas senyawa betanin dan turunannya yaitu senyawa 17-*decarboxy*-betanin, 15-*decarboxy*-betanin, 2-*decarboxy*-betanin, betanidin, 2,17-*bidecarboxy*-betanin, neobetanin, dan 2-*decarboxy-xanneobetanin* terhadap aldose reduktase dalam pencegahan komplikasi diabetes secara *In Silico*. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas senyawa betanin dan turunannya yaitu 17-*decarboxy*-betanin, 15-*decarboxy*-betanin, 2-*decarboxy*-betanin, betanidin, 2,17-*bidecarboxy*-betanin, neobetanin, dan 2-*decarboxy-xanneobetanin* terhadap aldose reduktase dalam pencegahan komplikasi diabetes secara *In Silico*. Manfaat penelitian ini dapat menambah informasi aktivitas senyawa betanin dan turunannya yaitu 17-

decarboxy-betanin, 15-*decarboxy*-betanin, 2-*decarboxy*-betanin, betanidin, 2,17-*bidecarboxy*-betanin, neobetanin, dan 2-*decarboxy-xanneobetanin* terhadap aldose reduktase secara *In Silico* dalam pencarian kandidat obat baru sebagai pencegah komplikasi diabetes.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes senyawa betanin dan turunan senyawa betanin yaitu 17-*decarboxy*-betanin, 15-*decarboxy*-betanin, 2-*decarboxy*-betanin, betanidin, 2,17-*bidecarboxy*-betanin, neobetanin, dan 2-*decarboxy-xanneobetanin* yang diisolasi dari tanaman bit merah (*Beta vulgaris* L) dengan metode *In Silico*. Hal pertama yang dilakukan yaitu struktur dua dimensi dan tiga dimensi dari betanin dan turunannya dibuat melalui program *software Chemdraw Professional* versi 16.0 dan *software ChemBio Ultra 3D* versi 16.0. Kemudian optimasi geometri senyawa betanin dan turunannya dilakukan dengan menggunakan *software Gauss View* versi 5.0.8 dan *software Gaussion* versi 09[®]. Setelah itu reseptor enzim aldose reduktase diunduh pada web www.rscb.org dengan kode 2HV5. Lalu preparasi dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2021.

Selanjutnya validasi metode *docking* reseptor uji aldose reduktase yang dilakukan dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *AutoDock Tools* versi 4.2. Setelah itu simulasi *docking* antara reseptor enzim aldose reduktase dengan senyawa betanin dan turunannya dilakukan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *AutoDock Tools* versi 4.2. Kemudian hasil simulasi *docking* tersebut dianalisis dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2021.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan menentukan sifat fisikokimia dari senyawa betanin dan turunannya. Parameter yang dilihat yaitu nilai lipofilisitas (ClogP), nilai refraktivitas molar (MR), nilai bobot molekul (BM), donor ikatan hidrogen dan akseptor ikatan hidrogen dari senyawa uji. Hasilnya dibandingkan dengan aturan *Lipinski rule of five*. Berdasarkan aturan Lipinski syarat dari parameter fisikokimia yang harus dipenuhi yaitu nilai ClogP kurang dari 5, bobot molekul yang baik tidak lebih dari 500g/mol, reaktivitas molar berkisar antara 40-130, donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Lipinski, 2004).

Nilai Lipofilisitas (ClogP)

Berikut merupakan nilai lipofilisitas ClogP senyawa uji dan ligan alami zopolrestat yang tertera pada **Tabel 1**.

Nama Senyawa	Lipofilisitas (CLogP)
Betanin	0,67
17- <i>decarboxy</i> -betanin	1,32
15- <i>decarboxy</i> -betanin	1,37
2- <i>decarboxy</i> -betanin	-2,15
Betanidin	0,79
2,17- <i>bidecarboxy</i> -betanin	1,70
Neobetanin	-0,19
2- <i>decarboxy-xanneobetanin</i>	0,75
Zopolrestat (ligan alami)	2,66

Berdasarkan **Tabel 1**, maka semua senyawa uji memenuhi syarat aturan Lipinski yaitu nilai lipofilisitasnya kurang dari lima. Hal tersebut menandakan bahwa senyawa uji mudah larut di dalam lipid. Apabila nilai lipofilisitasnya lebih dari lima maka senyawa tersebut memiliki sifat sulit larut di dalam lipid. Penembusan senyawa uji ke membran biologis pun akan terhambat dan efeknya senyawa uji akan sulit saat absorpsi-difusi ke membran biologis dan proses metabolismenya tidak berjalan dengan baik menyebabkan efek toksisitas yaitu senyawa uji mengendap dalam tubuh (Ruswanto, 2015).

Nilai Refraktivitas Molar (MR)

Berikut merupakan nilai refraktivitas molar (MR) senyawa uji dan ligan alami

zopolrestat yang tertera pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Nilai Refraktivitas Molar Senyawa Uji

Nama Senyawa	Refraktivitas Molar (MR)
Betanin	135,13
17-decarboxy-betanin	128,55
15-decarboxy-betanin	128,55
2-decarboxy-betanin	129,52
Betanidin	103,01
2,17-bidecarboxy-betanin	121,97
Neobetanin	130,51
2-decarboxy-xannebetanin	123,93
Zopolrestat (ligan alami)	101,48

Berdasarkan data yang tertera pada **Tabel 2**, nilai refraktivitas molar hampir semua senyawa memenuhi syarat Lipinski. Hanya senyawa betanin dan neobetanin tidak memenuhi syarat karena nilai refraktivitas molarnya lebih dari 130. Semakin kecil nilai refraktivitas molar maka semakin baik proses absorpsi atau permeabilitas dari senyawa tersebut (Ruswanto, 2015).

Nilai Bobot Molekul (BM)

Berikut merupakan nilai bobot molekul senyawa uji dan ligan alami zopolrestat yang tertera pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Nilai Bobot Molekul Senyawa Uji

Nama Senyawa	Bobot Molekul (g/mol)
Betanin	550,47
17-decarboxy-betanin	506,46
15-decarboxy-betanin	506,46
2-decarboxy-betanin	507,47
Betanidin	388,33
2,17-bidecarboxy-betanin	462,45
Neobetanin	548,45
2-decarboxy-xanneobetanin	504,44
Zopolrestat (ligan alami)	419,38

Berdasarkan **Tabel 3** nilai bobot molekul dari senyawa uji hanya senyawa betanidin dan senyawa 2,17-bidecarboxy-betanin yang memenuhi syarat Lipinski yaitu kurang dari 500 g/mol. Senyawa yang memiliki sifat mudah menembus membran biologis yaitu senyawa betanidin, karena senyawa betanidin memiliki nilai bobot molekul yang paling kecil. Semakin kecil bobot molekul suatu senyawa maka semakin mudah suatu obat diabsorpsi di dalam tubuh (Ruswanto, 2015)

Donor dan Akseptor Ikatan Hidrogen

Berikut merupakan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dari senyawa uji dan ligan pembanding zopolrestat yang tertera pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Jumlah Donor dan Akseptor Ikatan Hidrogen

Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen	
	Donor	Akseptor
Betanin	8	14
17-decarboxy-betanin	7	12
15-decarboxy-betanin	7	12
2-decarboxy-betanin	8	11
Betanidin	5	9
2,17-bidecarboxy-betanin	6	10
Neobetanin	5	14
2-decarboxy-xanneobetanin	7	12
Zopolrestat (ligan alami)	1	8

Jika dilihat pada **Tabel 4** hanya senyawa betanidin yang memiliki donor dan akseptor ikatan hidrogen yang sesuai dengan aturan lipinski yaitu donor ikatan hidrogen kurang dari 5 dan akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10. Hal tersebut menandakan senyawa tersebut memiliki konformasi yang paling stabil diantara senyawa uji yang lainnya. Selain itu semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen maka semakin tinggi pula energi yang dibutuhkan untuk terjadinya proses absorpsi (Syahputra et al., 2014).

Optimasi Geometri Senyawa Uji

Optimasi geometri dilakukan dengan menggunakan *software Gauss View* versi 5.0.8 dan *Gaussian* versi 09[®]. Metode yang digunakan pada proses optimasi ini yaitu *Density Functional Theory* dengan B3LYP sebagai potensial fungsional teori dan basis set 3-21G. Pada optimasi geometri diperoleh data energi total dan selisih dari nilai HOMO-LUMO. Yang tertera pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Nilai Energi Total Senyawa

Nama Senyawa	Energi Total Senyawa (kkal/mol)	HOMO	LUMO	HOMO-LUMO
Betanin	$-1,259 \times 10^6$	-0,184	-0,065	0,199
17-decarboxy-betanin	$-1,141 \times 10^6$	-0,181	-0,049	0,132
15-decarboxy-betanin	$-1,141 \times 10^6$	-0,179	-0,059	0,120
2-decarboxy-betanin	$-1,141 \times 10^6$	-0,154	-0,034	0,120
Betanidin	$-8,779 \times 10^5$	-0,180	-0,065	0,115
2,17-bidecarboxy-betanin	$-1,023 \times 10^6$	-0,178	-0,048	0,130
Neobetanin	$-1,258 \times 10^6$	-0,191	-0,057	0,134
2-decarboxy-xanneobetanin	$-1,140 \times 10^6$	-0,202	-0,073	0,129

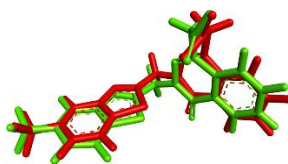
Jika dilihat dari **Tabel 5** struktur senyawa yang paling stabil yaitu senyawa betanin karena senyawa tersebut memiliki energi total yang paling kecil. Semakin rendah energi total dari suatu senyawa menunjukkan bahwa hasil konformasinya lebih baik dan stabil. Kestabilan suatu senyawa akan mempengaruhi toksisitas. Jika senyawa tersebut stabil maka toksisitasnya akan semakin rendah (Li et al., 2004). Sedangkan untuk nilai selisih HOMO-LUMO senyawa betanidin nilainya yang paling kecil diantara senyawa uji lainnya. Semakin kecil nilai selisih HOMO-LUMO maka senyawa tersebut semakin baik stabilitas senyawanya. Sedangkan semakin besar nilai selisih maka senyawa tersebut kurang stabil (Kumer et al., 2019).

Preparasi Struktur Makromolekul

Struktur makromolekul reseptor aldose reduktase diunduh pada *website protein data bank* (www.rcsb.org) yaitu dengan kode 2HV5. Selanjutnya dilakukan penghapusan molekul air. Setelah itu dilakukan pemisahan protein dengan ligan pembanding dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2021. Kemudian ditambahkan atom hidrogen pada struktur makromolekul dengan menggunakan *software MGL Tools* yang dilengkapi dengan *AutoDock Tools* versi 4.2.

Validasi Metode Docking

Selanjutnya dilakukan validasi metode *docking* dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *AutoDock Tools* versi 4.2. Valiasi metode *docking* dilakukan dengan cara melakukan *docking* antara ligan pembanding dengan reseptor yang sudah dipreparasi. Parameter yang dilihat pada hasil validasi metode *docking* yaitu nilai RMSD (*Root Mean Square Deviaton*). *Root Mean Square Deviaton* merupakan sebuah parameter yang digunakan untuk menggambarkan besarnya perubahan interaksi ligan yang terjadi pada struktur kristal sebelum validasi metode *docking* dengan sesudah dilakukan validasi metode *docking*, sehingga dapat diketahui nilai penyimpangan yang terjadi. Metode *docking* dapat dinyatakan valid apabila nilai RMSD yang diperoleh dari hasil validasi kurang dari 2 Å (Sari et. al, 2020).



Gambar 1. Visualisasi Ligan Pembanding Sebelum Validasi dan Sesudah Validasi

Hasil validasi metode *docking* dapat terlihat pada **Gambar 1**, nilai RMSD yang diperoleh yaitu sebesar 0,48Å pada *run* 73. Dilihat dari nilai RMSD hasil optimasi maka dapat dinyatakan bahwa metode tersebut valid karena kurang dari 2Å.

Simulasi *Docking*

Selanjutnya dilakukan simulasi *docking* antara reseptor aldose reduktase dengan senyawa uji. *Docking* dilakukan dengan menggunakan ukuran *gridbox*, *grid center*, dan *spacing* yang sama pada saat melakukan validasi metode *docking*. Simulasi *docking* dilakukan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.

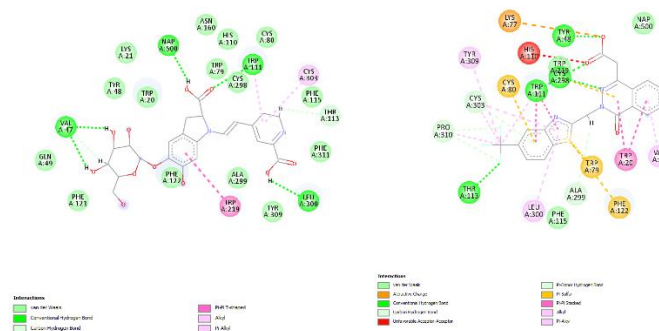
Tabel 6. Hasil Simulasi *Docking*

Nama Senyawa	Free Energy of Binding (kkal/mol)	Inhibitor Constant (nM)
Betanin	-4,29	$7,13 \times 10^5$
17-decarboxy-betanin	-8,34	774,84
15-decarboxy-betanin	-9,25	165,85
2-decarboxy-betanin	-6,43	$1,94 \times 10^4$
Betanidin	-5,47	$9,86 \times 10^4$
2,17-bidecarboxy-betanin	-8,77	$3,71 \times 10^2$
Neobetanin	-3,60	$2,30 \times 10^6$
2-decarboxy-xanneobetanin	-6,94	$8,160 \times 10^3$
Zopolrestat (ligan alami)	-11,58	3,22

Berdasarkan **Tabel 6** senyawa uji yang memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) paling rendah adalah senyawa 15-decarboxy-betanin yaitu sebesar -9,25 kkal/mol. Semakin rendah nilai energi bebas ikatan (ΔG), maka semakin baik interaksi antara ligan dengan reseptornya. Selain itu semakin rendah nilai energi bebas ikatan (ΔG) semakin stabil pengikatannya. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan (ΔG) suatu senyawa, maka energi interaksi semakin rendah dan ikatan terhadap reseptor akan semakin kuat, sehingga dalam kasus ini senyawa tersebut dinyatakan toksik dan sulit terurai dalam tubuh. Sementara jika nilai energi bebas ikatan (ΔG) suatu senyawa tersebut lebih tinggi maka energi interaksi akan semakin tinggi juga sehingga ikatan antar senyawa dengan reseptor akan sulit terbentuk dan akan mudah untuk terurai oleh tubuh. (Herawati,D. *et. al*, 2022). Energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) berikatan dengan afinitas antara ligan dengan reseptor. Sedangkan untuk nilai konstanta inhibisi (K_i) yang paling rendah yaitu senyawa 15-decarboxy-betanin sebesar 165,85 nM. Jika suatu senyawa memiliki nilai konstanta inhibisi (K_i) yang rendah maka senyawa tersebut memiliki aktivitas penghambatan yang lebih efektif, konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat enzim aldose reduktase pun akan semakin kecil (Rochima *et al.*, 2021). Maka dapat disimpulkan bahwa senyawa 15-decarboxy-betanin memiliki interaksi yang lebih baik dan lebih efektif dibandingkan dengan senyawa uji lainnya.

Analisis Hasil *Docking*

Hasil *docking* yang sudah didapatkan kemudian dianalisis interkasinya. Analisis interaksi dilakukan dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2021.



Gambar 2. Interaksi Senyawa 15-decarboxy-betanin dan Zopolrestat dengan Reseptor

Nama Senyawa	Jumlah Ikatan Hidrogen
Betanin	6
17-decarboxy-betanin	7
15-decarboxy-betanin	7
2-decarboxy-betanin	5
Betanidin	4
2,17-bidecarboxy-betanin	7
Neobetainin	6
2-decarboxy-xanneobetainin	5
Zopolrestat (ligan alami)	8

Tabel 7. Analisis Hasil *Docking*

Berdasarkan Gambar 2 dan Tabel 7 dapat disimpulkan bahwa Senyawa 15-decarboxy-betanin memiliki dua residu asam amino yang sama dengan ligan pembanding zopolrestat yaitu triptofan (TRP111) dan treonin (THR113). Senyawa uji yang memiliki residu asam amino yang sama dengan ligan pembanding diprediksi dapat memiliki aktivitas biologis yang sama dengan ligan pembanding (Muttaqin, 2019). Jika dilihat dari nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) senyawa 15-decarboxy-betanin memiliki nilai yang paling rendah diantara senyawa uji yang lain. Selain itu senyawa 15-decarboxy-betanin juga merupakan salah satu senyawa yang memiliki ikatan hidrogen terbanyak diantara senyawa uji lainnya.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa senyawa 15-decarboxy-betanin merupakan senyawa uji yang paling berpotensi dalam mengontrol diabetes dan komplikasinya. Hal tersebut dikarenakan senyawa 15-decarboxy-betanin memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) memiliki nilai yang paling rendah diantara senyawa uji yang lain, dapat dikatakan bahwa senyawa ini memiliki efektivitas aktivitas yang lebih baik. Tetapi jika dilihat dari hasil interaksi yang terjadi senyawa 17-decarboxy-betanin, dan 2,17-bidecarboxy-betanin juga dapat berpotensi dalam pencegahan komplikasi diabetes.

Acknowledge

Pada penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, doa, dan bimbingan dari beberapa pihak. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu apt. Diar Herawati E, M.Si. selaku pembimbing utama dan Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. selaku pembimbing serta yang telah membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Serta terimakasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

[1] Kemenkes RI. (2019). *Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018*. Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 1–8.

- [2] International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- [3] Ozougwu, O. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <https://doi.org/10.5897/jpap2013.0001>
- [4] Nam Han Cho (chair) et al. (2017). Eighth edition 2017. In *IDF Diabetes Atlas, 8th edition*. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
- [5] Balasubramanyam, A., Hinnen, D., & Polonsky, W. (2006). Cardiovascular event prevention in the person with type 2 diabetes: Case examples for identifying and treating multiple risks. *Diabetes Educator*, 32(SUPPL. 5), 163–173. <https://doi.org/10.1177/0145721706291304>
- [6] Maccari, R., & Ottanà, R. (2015). Targeting aldose reductase for the treatment of diabetes complications and inflammatory diseases: New insights and future directions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5), 2047–2067. <https://doi.org/10.1021/jm500907a>
- [7] Suhadi, A., Rizarullah, R., & Feriyani, F. (2019). Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 6(2), 55–65. <https://doi.org/10.22435/sel.v6i2.1651>
- [8] da Silva, D. V. T., dos Santos Baião, D., de Oliveira Silva, F., Alves, G., Perrone, D., Del Aguila, E. M., & Flosi Paschoalin, V. M. (2019). Betanin, a natural food additive: Stability, bioavailability, antioxidant and preservative ability assessments. *Molecules*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/molecules24030458>
- [9] Kushagra, D., Raghvendra, D., Revathi, G., Arun, G., Abdul, A. P. J., & Dubey, K. (2011). *In-silico Reverse Docking Studies for the identification of potential of Betanin on some enzymes involved in diabetes and its complications*. 9, 72–74. <http://jddtonline.info>
- [10] Starzak, K., Sutor, K., Świergosz, T., Nemzer, B., Pietrzkowski, Z., Popenda, Ł., Liu, S. R., Wu, S. P., & Wybraniec, S. (2021). The responses of bioactive betanin pigment and its derivatives from a red beetroot (*beta vulgaris* l.) betalain-rich extract to hypochlorous acid. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms22031155>
- [11] Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- [12] Ruswanto, R. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1). <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- [13] Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- [14] Kumer, A., Sarker, M. N., & Paul, S. (2019). The theoretical investigation of HOMO, LUMO, thermophysical properties and QSAR study of some aromatic carboxylic acids using HyperChem programming. *International Journal of Chemistry and Technology*, 3(1), 26–37. <https://doi.org/10.32571/ijct.478179>
- [15] Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- [16] Rochima, N. A., Hakim, R., & Damayanti, D. S. (2021). Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Pengaktif LDL Receptor dan Penghambat HMG-CoA Reductase secara insilico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 1–11.
- [17] Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–

121. <https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- [18] Herawati, D., Hidayat, A. A., & Musadad, A. (2022). Uji In Siliico Senyawa EDCs (Endocrine Disrupting Chemicals) dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen. *Syntax Literate; Jurnal Ilmiah Indonesia*, 7(6), 7928-7939.