

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik yang telah menjadi masalah kesehatan global. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik sistem endokrin yang terjadi karena hiperglikemia kronis (tingginya kadar glukosa dalam darah) yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin atau gangguan fungsi insulin seperti resistensi insulin (American Diabetes Association, 2024). Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas edisi ke-11 tahun 2024, jumlah penderita DM di dunia mencapai sekitar 589 juta orang dewasa (20-79 tahun), dan diprediksi akan terus meningkat sebesar 13% pada tahun 2050. Diabetes melitus menyebabkan 3,4 juta kematian global pada tahun 2024 dan menimbulkan beban ekonomi hingga USD 1 triliun (International Diabetes Federation, 2025). Prevalensi DM di kawasan Asia Tenggara terus mengalami peningkatan sebesar 73%, 107 juta jiwa menderita DM dan lebih dari 374.000 kasus kematian akibat DM pada tahun 2024. Wilayah Asia Tenggara mengeluarkan sekitar USD 12 miliar untuk penanganan DM yang menimbulkan tantangan besar dalam pengelolaan penyakit DM (International Diabetes Federation, 2024).

Data hasil laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi DM pada penduduk Indonesia berusia di atas 15 tahun, berdasarkan hasil diagnosis dokter tercatat sebesar 2,2% (638.178 kasus). Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar gula darah, angka prevalensi meningkat signifikan menjadi 11,7%, yang menunjukkan bahwa sebagian besar kasus DM di masyarakat masih belum terdeteksi secara klinis (Kemenkes BKPK, 2023). Pengendalian penyakit DM masih menjadi tantangan besar, mengingat terbatasnya efektivitas pengobatan saat ini yang sering kali diikuti dengan efek samping, yang dapat mengurangi kepatuhan pasien (Balkhi *et al.*, 2019).

Diabetes melitus terdiri atas dua tipe utama, yaitu DM tipe 1 dan tipe 2 (American Diabetes Association, 2024). Diabetes melitus tipe 2 berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika insulin diproduksi

dengan jumlah yang cukup, tetapi sel tubuh menjadi resisten terhadap efek insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, menyebabkan glukosa tetap berada di dalam darah dengan kadar yang tinggi (Ceriello & Prattichizzo, 2021). Salah satu penyebab resistensi insulin adalah akumulasi lemak (trigliserida) dalam organ seperti hati, otot, dan pankreas (*intra-organ triglyceride accumulation*) (Balasubramanian *et al.*, 2009). Akumulasi lemak yang berlebih di hati dapat mengganggu jalur pensinyalan insulin, menyebabkan reseptor insulin di permukaan sel menjadi kurang responsif (London *et al.*, 2021). Salah satu faktor yang berperan penting dalam mengatasi gangguan ini adalah *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ), sebagai salah satu faktor transkripsi utama yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa, serta meningkatkan sensitivitas insulin, khususnya pada jaringan adiposa dan hati (Ahmadian *et al.*, 2013).

Aktivasi PPAR- γ dapat meningkatkan diferensiasi dan fungsi adiposit yang mampu menyimpan asam lemak secara efisien, sehingga mengurangi akumulasi trigliserida di dalam organ-organ seperti hati, otot, dan pankreas (Corrales *et al.*, 2018). PPAR- γ merupakan target terapeutik utama dalam pengembangan obat antidiabetes tipe 2 karena perannya dalam meningkatkan sensitivitas insulin (Mohajan & Mohajan, 2024). Aktivasi PPAR- γ memerlukan senyawa yang mampu berikatan dengan reseptor tersebut, yaitu agonis. Agonis adalah zat yang dapat berikatan dengan reseptor tertentu dan mengaktifkannya sehingga menghasilkan efek biologis (Siclari & Gardner, 2021). Agonis PPAR- γ seperti *thiazolidinedione* (TZD), telah terbukti secara klinis menurunkan resistensi insulin dan kadar glukosa darah (J. V Huang *et al.*, 2012). Aktivasi PPAR- γ oleh TZD meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, mengurangi lipotoksitas, dan mengurangi peradangan kronis yang berkontribusi terhadap resistensi insulin (Al-Muzafar *et al.*, 2021). Penggunaan TZD dikaitkan dengan efek samping seperti peningkatan berat badan (Ko *et al.*, 2017), meningkatkan risiko patah tulang (Qu *et al.*, 2024), retensi cairan, dan risiko gagal jantung kongestif (Arnold *et al.*, 2019), sehingga mendorong penelitian untuk mengembangkan agonis PPAR- γ dengan

penggunaan tanaman herbal yang menargetkan PPAR- γ dan memiliki efek sinergis dengan antiinflamasi sehingga berpotensi sebagai kandidat terapi DM.

Indonesia dengan kekayaan keanekaragaman hayati yang melimpah telah dikenal dan dimanfaatkan manusia sejak ribuan tahun lalu, berbagai jenis tanaman digunakan dalam pengobatan tradisional, termasuk DM (Hartanti & Budipramana, 2021). Obat herbal telah dan akan terus digunakan selama bertahun-tahun di negara berkembang karena memiliki potensi terapeutik (Jacob & Narendhirakannan, 2019), salah satunya tanaman famili *Araceae* yang berpotensi sebagai antidiabetes (Rashid *et al.*, 2022). *Epipremnum pinnatum* atau tanaman ekor naga merupakan salah satu tanaman famili *Araceae* yang tumbuh merambat dan banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis, tumbuhan asli Asia Tenggara dan Kepulauan Pasifik.

Tanaman ekor naga dikenal sebagai tanaman populer yang memiliki khasiat obat. Tanaman ekor naga di wilayah Bogor digunakan sebagai antioksidan, antibakteri, dan antihipertensi (Mochoyaroh, 2023). Daerah Papua Nugini dan Rotuma memanfaatkan daun ekor naga untuk mengatasi peradangan, diabetes, malaria (Pan *et al.*, 2019), dan sebagai antiinflamasi (Sumaiyah *et al.*, 2020). Daun ekor naga merupakan tanaman herbal tradisional yang mengandung senyawa antidiabetes, antidiuretik, dan antibakteri (Sani *et al.*, 2022). Daun ekor naga di Singapura biasa digunakan sebagai pengobatan antikanker (Masfria & Marianne, 2019) dan memiliki potensi sebagai agen hipoglikemik, yang dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah (Hamzah *et al.*, 2015).

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menemukan bahwa daun ekor naga memiliki senyawa fitokimia yang memiliki aktivitas pengobatan sebagai agen antihiperglikemik. Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia, ekstrak etanol daun ekor naga mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti tanin, saponin, flavonoid, alkaloid, fenol, glikosida dan steroid/triterpenoid (Lestari *et al.*, 2021). Potensi aktivitas biologis senyawa-senyawa tersebut dapat dianalisis lebih lanjut melalui pendekatan *in silico*, yaitu pendekatan penelitian yang memanfaatkan teknologi komputasi dan basis data untuk mensimulasikan dan menganalisis proses biologis atau kimia secara virtual (Shaker *et al.*, 2021).

Istilah *in silico* berasal dari bahasa Latin, di mana “*in*” berarti “di dalam” dan “*silico*” merujuk pada silicon, unsur yang menjadi bahan utama dalam pembuatan *chip* komputer. *In silico* berarti "dilakukan di dalam silikon", menggambarkan simulasi atau eksperimen biologis yang dilakukan dengan komputer (Züfle & States, 2024). Metode *in silico* memungkinkan untuk memprediksi bagaimana senyawa aktif dan target biologis berinteraksi satu sama lain, berbasis struktur dan ligan telah terbukti mempercepat penemuan obat baru (Shaker *et al.*, 2021).

Penelitian Masdianto dkk menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif dari ekstrak daun *Annona muricata* memiliki potensi sebagai agen hipoglikemik melalui mekanisme aktivasi PPAR γ dan glikogen sintase, menggunakan pendekatan *in silico molecular docking*. Berdasarkan 26 senyawa yang dianalisis, *binding affinity* senyawa *quercetin 3-O-neohesperidoside* (-13,04 kcal/mol), *kaempferol 3-O-rutinoside* (-11,69 kcal/mol), *rutin* (-9,81 kcal/mol), dan *roseoside* (-8,46 kcal/mol) menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap PPAR γ dibandingkan kontrol *pioglitazon* (-7.75 kcal/mol), dengan interaksi residu penting seperti Tyr473, Ser289, dan Cys285 yang serupa dengan agonis PPAR γ (Masdianto *et al.*, 2021).

Daun ekor naga merupakan tanaman yang cukup mudah ditemukan. Se jauh penelusuran literatur yang dilakukan, belum ditemukan penelitian yang membahas mengenai analisis potensi antidiabetes senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai agonis *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* (PPAR- γ) dengan metode *in silico*, oleh karena itu penulis termotivasi untuk melakukan penelitian dengan topik tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

- 1) Apa saja kandungan senyawa daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada uji *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS)?
- 2) Apa saja senyawa ekstrak daun ekor naga (*E. pinnatum*) yang memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi diabetes melitus dari segi *drug-likeness*, farmakokinetik, dan toksisitas metode *in silico*?
- 3) Bagaimana potensi antidiabetes senyawa aktif daun ekor naga sebagai agonis aktivator PPAR- γ menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi antidiabetes dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai agonis aktivator PPAR- γ dengan metode *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kandungan senyawa daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada uji *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS)
- 2) Mengetahui senyawa ekstrak daun ekor naga (*E. pinnatum*) yang memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi DM dari segi *drug-likeness*, farmakokinetik, dan toksisitas metode *in silico*
- 3) Menganalisis potensi antidiabetes senyawa aktif daun ekor naga sebagai agonis aktivator PPAR- γ menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

- 1) Memberikan kesempatan bagi peneliti untuk memperdalam pengetahuan mengenai eksplorasi senyawa aktif dari tanaman lokal, khususnya *Epipremnum pinnatum* (L.) Engl dalam pengembangan agen terapi antidiabetes.
- 2) Meningkatkan keterampilan peneliti dalam penggunaan metode *in silico*, seperti *molecular docking* dan *ADMET prediction*, yang penting dalam tahap awal penemuan obat berbasis komputer.
- 3) Menambah wawasan peneliti dalam analisis target molekuler, khususnya peran PPAR- γ sebagai target terapi diabetes.
- 4) Untuk meningkatkan kemampuan penulis dalam melakukan penelitian dengan mengaplikasikan ilmu yang telah didapat di perkuliahan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

- 1) Menyediakan informasi mengenai potensi senyawa aktif dari ekstrak daun ekor naga *Epipremnum pinnatum* (L.) Engl sebagai kandidat agonis aktivator PPAR- γ , yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme glukosa pada penderita diabetes.
- 2) Mendukung pengembangan obat antidiabetes berbasis bahan alam melalui pemanfaatan kekayaan hayati lokal Indonesia.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

- 1) Membuka potensi pemanfaatan tanaman lokal Indonesia, khususnya daun ekor naga, sebagai sumber bahan alam untuk pengembangan terapi antidiabetes
- 2) Memberikan informasi ilmiah mengenai potensi senyawa aktif dalam daun ekor naga sebagai agonis aktivator PPAR- γ , yang berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin dan pengaturan metabolisme glukosa