

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal (hiperglikemia) akibat abnormalitas kelenjar pankreas pada kerusakan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Goyal *et al.*, 2023). Menurut *American Diabetes Association* terdapat empat klasifikasi utama diabetes melitus, yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain (*American Diabetes Association*, 2020). Berdasarkan klasifikasi tersebut, diabetes melitus tipe 2 yang paling umum terjadi dan ditandai oleh resistensi insulin, disfungsi sel β pankreas, serta terganggunya respons kompensasi tubuh terhadap peningkatan kebutuhan insulin (*World Health Organization*, 2023). Kondisi ini dapat meningkatkan risiko komplikasi serius, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, neuropati, dan retinopati (Usman *et al.*, 2021). Diabetes melitus tipe 2 menyumbang lebih dari 90% dari seluruh kasus diabetes di dunia (*International Diabetes Federation*, 2025).

Penderita diabetes melitus tipe 2 pada tahun 2017 terdapat 462 juta orang atau setara dengan 6,28% kasus dari populasi dunia (4,4% dari mereka yang berusia 15–49 tahun, 15% dari mereka yang berusia 50–69 tahun, dan 22% dari mereka yang berusia 70+) (Khan *et al.*, 2020). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Prevalensi penderita diabetes melitus tipe 2 di Indonesia pada kelompok usia dewasa (20–79 tahun) diperkirakan mencapai 10,6% atau setara dengan 28,6 juta kasus pada tahun 2021 (*International Diabetes Federation*, 2021). Peningkatan ini terutama terlihat di wilayah perkotaan dengan gaya hidup tidak sehat, obesitas, dan faktor risiko lainnya menjadi pendorong utama (Mihardja *et al.*, 2014).

Pengelolaan diabetes memerlukan pendekatan komprehensif yang meliputi pengobatan konvensional, seperti obat oral dan insulin (*American Diabetes*

Association, 2024). Salah satu terapi yang digunakan adalah menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (Alssema *et al.*, 2021). Inhibitor enzim ini (seperti acarbose dan miglitol yang telah diakui WHO dan IDF) dapat memperlambat absorpsi glukosa. Efektivitas obat tersebut sering kali disertai dengan kemunculan efek samping gastrointestinal seperti kembung, diare, mual, dan flatulensi (Weni *et al.*, 2020). Upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi berbagai efek samping tersebut mendorong pencarian terapi alternatif yang lebih aman, terjangkau, dan menjanjikan seperti obat herbal (Furman *et al.*, 2020).

Keanekaragaman hayati Indonesia yang melimpah memiliki potensi besar dalam menyediakan sumber tanaman obat yang dapat digunakan sebagai alternatif. Salah satu tanaman yang berpotensi adalah daun ekor naga (*Epipremium pinnatum* (L.) Engl.). Tanaman yang termasuk dalam keluarga *Araceae* ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai kondisi, mulai dari infeksi bakteri, kanker, rematik, hingga terapi stroke, penurunan lemak, hipertensi, patah tulang, paralisis, dan sebagai penawar racun (Lemmens & Bunyapraphatsara, 2003). Daun ekor naga mengandung berbagai senyawa aktif, seperti flavonoid, alkaloid, steroid, glikosida, saponin, dan tanin (Masfria *et al.*, 2017). Senyawa aktif tersebut berpotensi sebagai antioksidan yang mampu menurunkan stres oksidatif. Kondisi ini berperan penting dalam memperbaiki sensitivitas insulin sekaligus melindungi sel β pankreas. Penurunan stres oksidatif tersebut membuat insulin bekerja lebih optimal dalam membantu masuknya glukosa ke sel sekaligus menekan produksi glukosa berlebih di hati melalui jalur glukoneogenesis (Clemente-Suárez *et al.*, 2025; Lin *et al.*, 2024). Salah satu alat yang dapat digunakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi senyawa daun ekor naga adalah *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS).

Senyawa aktif yang terkandung dalam daun ekor naga berpotensi menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (Maharani *et al.*, 2024). Enzim ini terletak di membran apikal mikrovili enterosit usus halus (*brush border*) dan berfungsi sebagai enzim eksoglikosidase yang mengkatalisis hidrolisis ikatan alfa glikosidik pada ujung non-reduksi substrat polisakarida, menghasilkan monosakarida bebas, terutama

glukosa yang siap diserap tubuh (Assefa *et al.*, 2019; Okuyama *et al.*, 2016). Proses kerja enzim dimulai dengan pengikatan substrat ke bagian aktif enzim, yang terdiri dari beberapa residu asam amino penting yang berperan dalam mekanisme katalisis. Enzim ini menggunakan mekanisme penggeseran nukleofilik, di mana ion hidrogen dari residu asam amino menyerang atom karbon anomerik pada ikatan glikosidik, menghasilkan intermediat oksokarbokation yang tidak stabil, yang akhirnya terhidrolisis menjadi glukosa bebas (Yang *et al.*, 2023). Glukosa bebas yang terbentuk dalam lumen usus segera diangkut melintasi enterosit ke peredaran darah melalui transporter seperti SGLT1 dan GLUT2 (Gromova *et al.*, 2021). Cepatnya produksi dan absorpsi glukosa ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah postprandial (Yen *et al.*, 2022). Mekanisme tersebut mendasari potensi daun ekor naga sebagai kandidat terapi antidiabetes (Maharani *et al.*, 2024).

Potensi daun ekor naga (*Epipremium pinnatum* (L.) Engl.) telah banyak digunakan dalam berbagai pengobatan. Penelitian yang dilakukan oleh Pascila *et al.*, (2020) menunjukkan efektivitasnya sebagai agen antihiperurisemia melalui mekanisme penghambatan enzim xantin oksidase. Penelitian oleh Lestari *et al.*, (2021) menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah pada mencit putih jantan yang diinduksi sukrosa. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sani *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun ekor naga memiliki efek antidiabetik dan antihiperlipidemik. Penelitian terbaru oleh Sani *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa ekstrak daun ekor naga mampu menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai indikator stres oksidatif yang menggambarkan kerusakan sel akibat peningkatan kadar glukosa darah pada diabetes. Potensi terapeutik yang ditunjukkan oleh daun ekor naga dalam pengembangan obat tradisional memiliki proses penemuan yang memakan waktu dan biaya tinggi sehingga pendekatan *in silico* menjadi strategi utama (Atanasov *et al.*, 2021; Amin *et al.*, 2025).

Istilah "*in silico*" merujuk pada penggunaan model komputasi untuk menganalisis hubungan struktur-aktivitas, melakukan *virtual screening*, serta menggunakan model prediktif dalam memprediksi interaksi antara molekul dengan target biologis seperti protein atau reseptor (Bender & Cortes-Ciriano, 2021).

Penelitian *in silico* memainkan peran penting dalam memprediksi, merancang, dan mengoptimalkan bioaktivitas senyawa selama proses pengembangan obat (Istiqomah & Fatikasari, 2023). Keunggulan utama metode ini terletak pada efisiensinya yang mampu menghemat biaya, waktu penelitian, serta mengurangi ketergantungan pada pengujian pada hewan dan penggunaan reagen kimia. Kemampuannya untuk melakukan prediksi yang akurat terhadap sifat farmakologis senyawa memungkinkan pemilihan kandidat obat yang lebih tepat sehingga mempercepat proses pengembangan obat yang lebih terarah dan efektif (Barh *et al.*, 2020; Gold & Edwards, 2022; Zuchrian, 2010). Penelitian *in silico* tidak dapat sepenuhnya menggantikan pendekatan *in vivo* dan *in vitro*. Hasil dari analisis *in silico* sering digunakan sebagai tahap awal yang membantu memastikan arah penelitian yang lebih tepat, terutama dalam eksplorasi target biologis yang kompleks (Zuchrian, 2010; Dona *et al.*, 2019). Metode *in silico* yang sering digunakan adalah *molecular docking* untuk memprediksi afinitas pengikatan ligan terhadap protein reseptor. Pemanfaatan metode ini dapat membuka peluang baru dalam pengembangan obat berbagai penyakit (Agu *et al.*, 2023).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti termotivasi untuk meneliti tentang potensi antidiabetes dari senyawa aktif ekstrak daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai inhibitor alfa glukosidase dengan metode *in silico*.

1.2 Rumusan Masalah

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

- 1) Apa saja kandungan senyawa ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada uji *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) yang telah dikonfirmasi melalui *screening* menggunakan PubChem?
- 2) Apa saja kandungan senyawa ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) yang memenuhi parameter sebagai kandidat agen

terapi diabetes melitus dari segi farmakokinetik dan farmakodinamik menggunakan metode *in silico*?

- 3) Bagaimana potensi antidiabetes dari senyawa aktif daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai inhibitor alfa glukosidase 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 inhibitor alfa glukosidase dengan metode *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kandungan senyawa ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada uji *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) yang telah dikonfirmasi melalui *screening* menggunakan PubChem.
- 2) Mengetahui kandungan senyawa ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) yang memenuhi parameter sebagai kandidat agen terapi diabetes melitus dari segi farmakokinetik dan farmakodinamik menggunakan metode *in silico*.
- 3) Menganalisis potensi antidiabetes dari senyawa aktif daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai inhibitor alfa glukosidase menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

- 1) Memperdalam pengetahuan tentang peran enzim alfa glukosidase dalam patomekanisme diabetes melitus tipe 2 dan strategi penghambatannya melalui pendekatan komputasi.
- 2) Meningkatkan pemahaman mendalam tentang penerapan metode *in silico*, seperti *molecular docking*, simulasi dinamika molekuler, dan analisis

binding affinity untuk memprediksi interaksi senyawa aktif dengan reseptor alfa glukosidase.

- 3) Mengembangkan keterampilan dalam penggunaan *software* bioinformatika untuk pemodelan molekuler dan visualisasi interaksi protein-ligan.
- 4) Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk tugas akhir, publikasi ilmiah di jurnal bereputasi, dan pengembangan karir akademik.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

- 1) Memberikan landasan ilmiah bagi pemanfaatan daun ekor naga sebagai obat alternatif antidiabetes.
- 2) Menyediakan data yang mendukung penggunaan metode *in silico* mengenai pengaruh ekstrak daun ekor naga terhadap diabetes melitus.
- 3) Sebagai sumber informasi baru serta pembanding untuk riset berikutnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

- 1) Memberikan informasi tentang manfaat potensial senyawa aktif dari tanaman untuk kesehatan sehingga dapat meningkatkan kesadaran masyarakat akan kekayaan sumber daya alam Indonesia.
- 2) Mendorong terciptanya produk obat berbasis bahan alam yang lebih terjangkau dan aman bagi masyarakat luas.
- 3) Membantu pengembangan sektor ekonomi berbasis biomedis, bioteknologi, dan farmasi yang dapat menciptakan lapangan kerja baru bagi masyarakat di daerah.