

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolismik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis, yaitu tingginya kadar glukosa di dalam darah, melebihi batas ambang normal dan berlangsung dalam jangka waktu yang lama (Banday *et al.*, 2020). DM dapat disebabkan oleh defisiensi insulin atau resistensi insulin, maupun kombinasi keduanya. Defisiensi insulin dan/ atau resistensi insulin ini menyebabkan terjadinya gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang berdampak pada terhambatnya fungsi fisiologis berbagai organ tubuh. DM sering kali memperlihatkan gejala klasik seperti polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, mudah lelah, dan infeksi jamur pada area genital (Reed *et al.*, 2021; ElSayed *et al.*, 2024).

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menimbulkan berbagai komplikasi jangka panjang akibat kerusakan sistem mikrovaskular dan makrovaskular yang berdampak pada berbagai organ. Komplikasi mikrovaskular yang umum meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik, sedangkan komplikasi makrovaskular mencakup penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer (Matoori, 2022). Diabetes melitus juga berhubungan dengan peningkatan risiko kondisi komorbid lain, seperti *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) serta kerentanan terhadap infeksi tertentu, termasuk tuberkulosis dan *human immunodeficiency virus* (HIV). Berbagai komplikasi kronis tersebut merupakan penyebab utama meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas, serta berkontribusi signifikan terhadap penurunan kualitas hidup penderita hingga berisiko menyebabkan kematian apabila tidak ditangani secara optimal. (Ardiani *et al.*, 2021; Mezil *et al.*, 2021).

Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2024, diabetes melitus diklasifikasikan menjadi empat kategori utama yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe spesifik lainnya. Tipe diabetes yang paling banyak dijumpai di populasi dunia

adalah diabetes melitus tipe 2 dengan prevalensi sebesar 90–95%, diikuti oleh diabetes melitus tipe 1 dengan prevalensi sekitar 5–10% (Reed *et al.*, 2021).

Berdasarkan data Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) tahun 2019, diabetes menempati peringkat kedelapan sebagai penyebab gabungan kematian dan disabilitas di dunia (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). International Diabetes Federation (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2021 sekitar 537 juta orang hidup dengan diabetes, setara dengan 10,5% populasi global, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 643 juta orang (11,3%) pada tahun 2030 serta 783 juta orang (12,2%) pada tahun 2045. Indonesia berada pada peringkat kelima dunia dengan jumlah penderita diabetes mencapai 19,5 juta orang dewasa (10,8%), yang diperkirakan akan meningkat menjadi 28,6 juta orang pada tahun 2045 apabila tidak dilakukan intervensi yang efektif. Secara khusus, diabetes melitus tipe 2 menunjukkan tren peningkatan yang signifikan secara global dan diproyeksikan melampaui 590 juta kasus dalam beberapa dekade mendatang. Tingginya prevalensi dan laju peningkatan diabetes melitus tipe 2 menegaskan urgensi penanganan penyakit ini melalui strategi yang lebih efektif untuk menekan angka kejadian serta meningkatkan keberhasilan terapi (International Diabetes Federation, 2021).

Tren peningkatan prevalensi diabetes dari tahun ke tahun menimbulkan tantangan besar bagi sistem pelayanan kesehatan global, baik dari segi kapasitas pelayanan maupun beban biaya. Pengeluaran kesehatan global akibat diabetes diperkirakan mencapai 966 miliar dolar Amerika Serikat pada tahun 2021, dan angka ini diperkirakan meningkat menjadi lebih dari 1054 miliar dolar pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021). Data dari BPJS Kesehatan Indoensia menunjukkan bahwa pada tahun 2022, total biaya pelayanan kesehatan untuk kasus diabetes melitus rawat jalan tingkat lanjutan mencapai sekitar Rp1,7 triliun untuk 8.058.188 kasus dan Rp 6,5 triliun untuk membiayai 966.474 kasus rawat inap tingkat lanjutan. Biaya-biaya tersebut mencakup pemeriksaan rutin, pengobatan dengan antidiabetik oral maupun insulin, serta penanganan komplikasi yang sering kali memerlukan perawatan intensif (Sari *et al.*, 2023).

Diabetes melitus hingga saat ini masih belum dapat disembuhkan sepenuhnya, namun pengelolaannya dapat dilakukan secara efektif melalui pendekatan multidimensional. Manajemen diabetes dapat dilakukan dengan perbaikan gaya hidup, seperti pengaturan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, serta kepatuhan terhadap penggunaan obat-obatan baik oral maupun insulin. Menurut American Diabetes Association, pengendalian diabetes berbasis gaya hidup merupakan fondasi utama dalam mencegah komplikasi jangka panjang, terutama pada kasus diabetes melitus tipe 2 (ElSayed *et al.*, 2023).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang disebabkan oleh tubuh yang tidak bisa menggunakan insulin dengan baik (resistensi insulin) dan sekresi insulin yang berkurang. Pengobatan diabetes melitus tipe 2 umumnya menggunakan obat antidiabetes oral, seperti metformin, sulfonilurea, dan α -glukosidase inhibitor. Metformin sebagai terapi lini pertama bekerja dengan menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas insulin, namun penggunaannya dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan gastrointestinal dan kelelahan (Del Prato & Pulizzi, 2006). Sulfonilurea, meskipun efektif dalam merangsang sekresi insulin, berisiko menyebabkan hipoglikemia, peningkatan berat badan, dan kelelahan sel β pankreas, sedangkan α -glukosidase inhibitor sering dikaitkan dengan gangguan saluran cerna akibat penghambatan penyerapan karbohidrat (Van de Laar *et al.*, 2005). Selain keterbatasan tersebut, efektivitas terapi farmakologis konvensional dapat menurun seiring progresivitas penyakit, adaptasi metabolismik, faktor genetik, dan rendahnya kepatuhan pasien. Kondisi ini menguatkan pentingnya pengembangan terapi alternatif yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan untuk meningkatkan keberhasilan pengelolaan diabetes melitus tipe 2 (Kooti *et al.*, 2016).

Menurut Astana *et al.* (2021), sebagian besar penderita diabetes di Indonesia menggunakan tanaman herbal dan jamu sebagai bagian dari pengobatan alternatif. Tanaman herbal dipilih karena mudah diperoleh, lebih murah, serta dipercaya memiliki efek multitarget pada tubuh. Hal tersebut juga didukung dengan keanekaragaman hayati Indonesia yang terkenal akan megabiodiversitas tumbuhan obatnya (Astana & Nisa, 2021).

Salah satu tanaman lokal yang banyak dimanfaatkan masyarakat Indonesia sebagai terapi alternatif diabetes melitus tipe 2 adalah bunga telang (*Clitoria ternatea* L.). Tanaman ini secara tradisional digunakan sebagai teh herbal, pewarna makanan alami, dan bahan kosmetik. Selain nilai estetika dan kulinernya, bunga telang juga dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, khususnya sebagai agen antidiabetik. Secara fitokimia, bunga telang mengandung beragam senyawa bioaktif, termasuk flavonoid, antosianin, senyawa fenolik, saponin, tanin, alkaloid, dan asam organik. Berbagai studi menunjukkan bahwa flavonoid dan antosianin merupakan komponen dominan dalam ekstrak bunga telang, baik secara kuantitatif maupun kualitatif, sehingga menjadi fokus utama dalam penelitian terkait potensi terapeutiknya (Indriyati & Dewi, 2022; Multisona *et al.*, 2023).

Sejumlah penelitian ilmiah telah menunjukkan potensi antidiabetik bunga telang. Studi *in vivo* melaporkan penurunan signifikan kadar glukosa darah serta peningkatan kadar insulin dan aktivitas enzim antioksidan seperti superoxide dismutase (SOD) serta mampu memperbaiki jaringan pankreas pada hewan model diabetes (Gunawan *et al.*, 2023; Sasmana *et al.*, 2024). Temuan *in vitro* juga menunjukkan aktivitas antiglikasi dan perlindungan terhadap kerusakan DNA akibat stres oksidatif (Putri *et al.*, 2023; Chayaratanaasin *et al.*, 2021).

Berbagai studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang memiliki potensi antidiabetik yang menjanjikan. Namun, sebagian besar penelitian tersebut masih berada pada tahap awal dan belum dilanjutkan ke uji klinis pada manusia. Identifikasi senyawa aktif utama yang berperan dominan dalam memberikan efek farmakologis belum diketahui secara komprehensif. Mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas antidiabetik senyawa-senyawa tersebut, termasuk interaksinya dengan target protein spesifik pada jalur metabolisme glukosa, juga belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, diperlukan penelitian dengan pendekatan yang dimulai dari hulu untuk memperoleh pemahaman menyeluruh mengenai aktivitas biologis senyawa bunga telang terhadap target molekuler yang relevan pada diabetes melitus tipe 2.

Salah satu pendekatan yang dapat digunakan adalah pendekatan untuk mengungkap aktivitas biologis senyawa bunga telang terhadap diabetes melitus tipe

2 yaitu dengan metode *in silico*. Metode berbasis komputasi yang memungkinkan simulasi interaksi antara senyawa aktif dan target protein spesifik secara efisien, hemat waktu, dan biaya, serta berpotensi menjadi dasar kuat dalam penentuan kandidat terapeutik sebelum dilakukan validasi eksperimental dan uji klinis lebih lanjut (Gomes *et al.*, 2024).

Metode *in silico* semakin luas digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat dalam beberapa tahun terakhir. Pendekatan *network pharmacology* yang dikombinasikan dengan *molecular docking* merupakan strategi yang banyak diterapkan. *Network pharmacology* memungkinkan pemetaan hubungan kompleks antara senyawa aktif, target molekuler, dan jalur biologis, sehingga sangat relevan untuk mengkaji efek multitarget senyawa alami, khususnya fitokimia, pada penyakit multifaktorial seperti diabetes melitus tipe 2. Metode *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa dan protein target pada tingkat molekuler, termasuk afinitas ikatan dan potensi mekanisme kerjanya. Kedua pendekatan ini terbukti meningkatkan efisiensi proses penyaringan awal (*virtual screening*) kandidat obat sebelum dilakukan validasi eksperimental lebih lanjut. (Daina *et al.*, 2019; Pinzi & Rastelli, 2019; Luo *et al.*, 2020).

Kombinasi pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking* diharapkan menjadi strategi ampuh dalam mengungkap potensi senyawa antidiabetik dari tanaman herbal secara komprehensif dan sistematis. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk menganalisis potensi terapeutik bunga telang pada penyakit diabetes melitus tipe 2 secara *in silico* melalui pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apa saja kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) berdasarkan hasil *profiling* menggunakan *Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry* (LC-MS/MS)?
- 2) Apa saja senyawa pada ekstrak etanol bunga telang yang lolos skrining berdasarkan sifat *drug-likeness*, profil farmakokinetik (ADME), prediksi potensi toksisitas, dan prediksi aktivitas biologis?
- 3) Apa saja protein target penyakit diabetes melitus tipe 2 dari senyawa ekstrak etanol bunga telang dan bagaimana analisis interaksi antar protein yang terlibat berdasarkan pendekatan *network pharmacology*?
- 4) Bagaimana analisis interaksi molekuler senyawa pada ekstrak etanol bunga telang dengan protein target pada penyakit diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis potensi terapeutik bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) pada penyakit diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) berdasarkan hasil *profiling* menggunakan *Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry* (LC-MS/MS)
- 2) Mengetahui senyawa pada ekstrak etanol bunga telang yang lolos skrining berdasarkan sifat *drug-likeness*, profil farmakokinetik (ADME), prediksi potensi toksisitas, dan prediksi aktivitas biologis
- 3) Mengetahui protein target penyakit diabetes melitus tipe 2 dari senyawa ekstrak etanol bunga telang dan menganalisis interaksi antar protein yang terlibat berdasarkan pendekatan *network pharmacology*
- 4) Menganalisis interaksi molekuler senyawa pada ekstrak etanol bunga telang dengan protein target pada penyakit diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan *molecular docking*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini memberikan kesempatan kepada peneliti untuk mengaplikasikan serta mengembangkan ilmu dan keterampilan meneliti yang telah diperoleh selama menempuh pendidikan di Program Studi Ilmu Biomedis Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini berkontribusi dalam memperkaya khazanah penelitian di lingkungan institusi, terutama dalam bidang bioinformatika, farmasi, dan biomedis

1.4.3 Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini berkontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan dapat dijadikan sebagai referensi penelitian berikutnya dalam mengembangkan terapi alternatif diabetes melitus tipe 2

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan wawasan dan pengetahuan ilmiah bagi masyarakat mengenai potensi bunga telang sebagai terapi alternatif diabetes melitus tipe 2