

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1.Latar Belakang

Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit kronis yang paling umum di dunia yang ditandai dengan hiperglikemia dan masalah terkait yang disebabkan karena defisiensi sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya (Whiting *et al.*, 2011; Nanjan *et al.*, 2018). Baik jumlah kasus maupun prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2016). Menurut data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, secara global hingga saat ini sebanyak 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) menderita diabetes. Jumlah ini diprediksi akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Diabetes bertanggung jawab atas 6,7 juta kematian pada tahun 2021. Selain itu, penderita diabetes di Indonesia usia 20-79 pada tahun 2011 mencapai 7,3 juta orang dan meningkat pada tahun 2021 sebanyak 19,5 juta orang. Indonesia berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta. Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara pada daftar tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara. (IDF, 2021; Kemenkes RI, 2020).

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan bentuk paling umum dari penyakit diabetes melitus karena menyumbang hampir 90-95% dari semua kasus diabetes dari populasi di dunia. (Wahyuningrum *et al.*, 2020; Palanisamy *et al.*, 2018). DMT2 berkorelasi dengan tingkat resistensi insulin yang tidak menentu, ketidakseimbangan sekresi insulin, apoptosis sel beta pankreas sedang hingga berat dan peningkatan produksi glukosa darah. Faktor risiko terkena DMT2 disebabkan karena faktor keturunan dan pengaruh lingkungan seperti pola makan yang tidak sehat, gaya hidup yang kurang gerak, bahkan obesitas. Tujuan terapi DMT2 adalah untuk mencapai dan mempertahankan target glikemik, mengurangi hipoglikemia dan mengurangi perkembangan komplikasi penyakit terutama penyakit kardiovaskular (Nanjan *et al.*, 2018). Berbagai upaya dalam mengatasi penyakit diabetes melitus dapat dilakukan dengan terapi nonfarmakologi seperti pengendalian berat makan, pengelolaan makan (diet), dan olahraga, serta terapi farmakologi seperti suntikan insulin dan obat antidiabetes oral. Penderita diabetes umumnya mengalami kesulitan saat menjalani terapi nonfarmakologi, sehingga terapi farmakologi dengan pengobatan banyak dilakukan (Husni *et al.*, 2020).

Pengobatan dengan obat oral antidiabetes yang umum digunakan yaitu seperti metformin, sulfonilurea, *thiazolidinedione* (TZD), meglitinida, inhibitor *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4), inhibitor *sodium-glucose cotransporter* (SGLT2), reseptor agonis *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1), inhibitor  $\alpha$ -glukosidase (Stein *et al.*, 2013; Chaudhury *et al.*, 2017) dan suntikan insulin lebih disukai untuk mencegah gejala dan komplikasi karena cenderung membutuhkan waktu lebih cepat. Namun, penggunaan berkepanjangan terhadap obat-obatan tersebut ditemukan adanya beberapa efek samping (Rahmat *et al.*, 2020; Ananto *et al.*, 2019). Pengobatan dengan metformin, agonis GLP-1, dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase menyebabkan masalah gastrointestinal. Pada insulin, meglitinida, dan sulfonilurea menyebabkan efek samping seperti penambahan berat badan dan hipoglikemia, sementara dengan *thiazolidinedione* dapat menyebabkan osteoporosis, peningkatan risiko gagal jantung, retensi cairan, kanker kandung kemih, dan hepatotoksitas. Obat-obatan antidiabetes akhirnya berkurang keefektifannya (Nathan *et al.*, 2008; Belete, 2020). Dengan adanya kekurangan dari beberapa obat antidiabetes oral, maka dibutuhkan pilihan alternatif dalam pengobatan penyakit diabetes melitus tipe 2 yang efektif dan minim resiko bagi penderita, salah satunya adalah dengan memanfaatkan potensi senyawa bahan alam dari berbagai tanaman sebagai obat.

Berbagai tanaman di Indonesia telah diteliti potensinya sebagai senyawa antidiabetes, diantaranya yaitu ekstrak etanol daun beluntas menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dengan dosis 0,9 mg/20g BB sebesar 37,12% (Putri *et al.*, 2017), ekstrak etanol daun kecombrang dengan dosis 100 mg/kg BB yaitu sebesar 76,62% (Fitrianita *et al.*, 2018), ekstrak etanol biji alpukat dengan dosis 150 mg/kg BB yaitu sebesar 204 mg/dL (Alief *et al.*, 2020), ekstrak air biji kurma 10 ml/hari sebesar 171 mg/dL (Hasan *et al.*, 2016), dan rebusan daun sukun dengan penurunan kadar glukosa dosis 600 mg/kg BB yaitu sebesar 18,18% (Sani *et al.*, 2017). Konsumsi tanaman dengan potensi antidiabetes saat ini telah menjadi alternatif utama dalam pengobatan penyakit diabetes melitus. Efek samping yang banyak ditimbulkan pada obat-obatan komersial dan keyakinan masyarakat bahwa produk alami yang berasal dari tanaman memiliki efek samping yang jauh lebih kecil daripada obat sintesis menyebabkan tingginya penggunaan senyawa bahan alam pada tanaman di banyak pasien diabetes (Pramono, 2015; Rahmat *et al.*, 2020). Potensi senyawa bahan alam tidak hanya terbatas pada sumber tanaman di darat saja tapi juga dari tanaman yang hidup di air. Salah satu tanaman yang hidup di air yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yaitu makroalga (Unnikrishnan & Jayasri, 2018).

Makroalga merupakan salah satu sumber yang kaya dan beragam akan kandungan senyawa bioaktifnya. Dalam beberapa tahun terakhir, makroalga menjadi sumber yang luas dipelajari sehingga semakin banyak senyawa baru yang telah diisolasi dan dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang berbeda (Lin & Liu, 2012). Berdasarkan pigmen yang dikandungnya, makroalga diklasifikasikan menjadi tiga yaitu alga merah (*Rhodophyta*), alga hijau (*Chlorophyta*), dan alga coklat (*Phaeophyta*) (Hamed *et al.*, 2018). Sekitar 1500-2000 spesies alga coklat telah banyak diidentifikasi dan sebagian besar menjadi sasaran penelitian karena signifikansi komersialnya dalam pengembangan obat dan *nutraceuticals*. Senyawa metabolit sekunder yang paling dominan seperti florotanin, fukosterol, fukoidan, asam alginat, fukosantin, dan fikokoloid telah banyak ditemukan di alga coklat. Di antara senyawa bioaktif yang ada dalam alga coklat, florotanin telah diidentifikasi sebagai sumber potensial untuk pengobatan beberapa penyakit termasuk penyakit diabetes melitus tipe 2 (Gunathilaka *et al.*, 2020; Thomas & Kim, 2011).

Florotanin adalah metabolit sekunder golongan polifenol yang tersusun dari beberapa unit floroglucinol yang dihubungkan satu sama lain dengan berbagai cara dan sebagian besar diisolasi dari alga coklat (Gunathilaka *et al.*, 2020; Lee & Jeon, 2013). Menurut jumlah gugus hidroksil dan sifat ikatan struktural antara unit floroglucinol, florotanin dapat dicirikan menjadi empat subkelas yang berbeda: fuhalol dan floretol (memiliki ikatan eter), fukol (memiliki ikatan aril), fukofloretol (memiliki ikatan eter dan ikatan aril), serta ekol dan karmalol (memiliki ikatan dibenzodioxin) (Catarino *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian melalui pendekatan *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes pada florotanin. Li *et al.* (2017) mengidentifikasi 42 senyawa dari *Sargassum fusiforme* yang menunjukkan kandungan senyawa fenolik yang tinggi dengan adanya senyawa florotanin seperti fuhalol, fucophloretol, phloretol, dan eckol. Unnikrishnan *et al.* (2015) menyatakan bahwa ekstrak petroleum eter dan etil asetat *S. wightii* menunjukkan efek penghambatan yang signifikan terhadap  $\alpha$ -amilase ( $IC_{50}$  378,3  $\mu$ g/ml) dan  $\alpha$ -glukosidase ( $IC_{50}$  314,8  $\mu$ g/ml), sedangkan ekstrak metanol menunjukkan daya hambat tertinggi terhadap dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) ( $IC_{50}$  38,27  $\mu$ g/ml). Demikian pula, ekstrak etil asetat *S. polycystum* menunjukkan daya hambat tertinggi terhadap  $\alpha$ -amilase ( $IC_{50}$  438.5  $\mu$ g/ml) dan ekstrak metanolnya menunjukkan daya hambat maksimum terhadap  $\alpha$ -glukosidase ( $IC_{50}$  289.7  $\mu$ g/ml) dan DPP-IV ( $IC_{50}$  36,94  $\mu$ g/ml). Husni *et al.* (2020) melaporkan fraksi etil asetat ekstrak *S. hystrix* menunjukkan efek penghambatan terhadap memiliki  $\alpha$ -amilase ( $IC_{50}$  0,014 mg/ml)

dan  $\alpha$ -glukosidase (IC<sub>50</sub> 0,009 mg/ml). Penelitian lain dilaporkan oleh Renitta *et al.* (2020) bahwa tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin* (STZ) yang diberi ekstrak metanol 250 mg/kg *S.wightii* selama 15 hari menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan.

Pendekatan *in vitro* dan *in vivo* memang telah banyak digunakan untuk memprediksi sifat ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, dan toxicity*) dari suatu senyawa obat, tetapi tidak praktis untuk dilakukan pada sejumlah besar senyawa yang kompleks karena akan membutuhkan biaya yang mahal. Dengan demikian, pendekatan *in silico* dalam memprediksi sifat ADMET dari suatu senyawa kemudian menjadi suatu metode yang menarik sebagai alternatif penghematan biaya dan mempunyai tingkat keakuratan hasil yang baik untuk metode pengukuran eksperimental (Wu *et al.*, 2020). Salah satu pendekatan *in silico* yang dapat digunakan dalam desain suatu senyawa obat adalah simulasi *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi pengikatan suatu molekul calon obat dengan target protein reseptornya, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul calon obat serta melihat geometri tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif protein (Pratama *et al.*, 2017).

Penelitian *in silico* yang telah melaporkan potensi antidiabetes senyawa florotanin dari alga coklat hingga saat ini belum banyak dilakukan. Penelitian dari Siti Rohilah (2021) menunjukkan adanya potensi antidiabetes dari senyawa turunan florotanin subkelas fuhalol yaitu pentafuhalol A, pentafuhalol B dan hidroksipentafuhalol A terhadap enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) melalui studi *molecular docking*. Hal ini menarik perhatian peneliti untuk melakukan pengujian *in silico* lanjutan terhadap beberapa kelompok subkelas senyawa florotanin dari alga coklat. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pengujian aktivitas antidiabetes kelompok senyawa florotanin pada subkelas fuhalol, floretol, fukol, fukofloretol, dan ekol dalam menghambat enzim-enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat yaitu enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) melalui pendekatan *in silico* dengan *molecular docking*. Selain itu, pengujian farmakokinetik dan toksisitas terhadap kelompok senyawa florotanin juga dilakukan untuk melihat seberapa baik potensinya sebagai kandidat obat.

## 1.2. Rumusan Masalah

Penelitian ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan utama penelitian tentang “bagaimana aktivitas antidiabetes tipe 2 kelompok senyawa florotanin dari alga coklat melalui pendekatan *in silico*?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut dijabarkan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana afinitas pengikatan, interaksi molekuler, visualisasi sisi pengikatan dan sifat inhibisi kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat terhadap enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) melalui pendekatan *in silico* dengan simulasi *molecular docking*?
2. Bagaimana sifat farmakokinetik dari kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat?
3. Bagaimana toksisitas dari kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat?
4. Bagaimana potensi senyawa florotanin sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 berdasarkan pendekatan *in silico*?

## 1.3. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Kelompok senyawa florotanin yang digunakan yaitu subkelas fuhalol, floretol, fukol, fukofloretol, dan ekol masing-masing 3 senyawa terhadap 3 enzim pencernaan.
2. Protein reseptor atau enzim yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).
3. Farmakokinetik senyawa yang dilakukan menggunakan aturan Lipinski.
4. Potensi antidiabetes ditentukan melalui penentuan penghambatan senyawa florotanin terhadap enzim-enzim yang berperan dalam regulasi karbohidrat yaitu enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

## 1.4. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang dipaparkan, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menganalisis:

1. Afinitas pengikatan, interaksi molekuler, visualisasi sisi pengikatan dan sifat inhibisi kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat terhadap enzim  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) melalui pendekatan *in silico* dengan simulasi *molecular docking*.

2. Sifat farmakokinetik dari kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat.
3. Toksisitas dari kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat.
4. Bagaimana potensi senyawa florotanin sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 berdasarkan pendekatan *in silico*.

### 1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diantaranya adalah sebagai berikut:

1. Manfaat Teoritis
  - a. Memberikan alternatif pendekatan pencarian kandidat obat menggunakan pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* aktivitas antidiabetes tipe 2 serta informasi farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa turunan florotanin yang dihasilkan dari alga coklat berdasarkan pengujian *in silico*.
2. Manfaat Praktis
  - a. Memberikan informasi mengenai potensi kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat sebagai kandidat antidiabetes tipe 2.
  - b. Memberikan kajian mendalam tentang pengujian aktivitas antidiabetes tipe 2 kelompok senyawa turunan florotanin dari alga coklat secara *in silico*.
  - c. Sebagai literatur tambahan atau literatur pembandingan untuk penelitian selanjutnya.

### 1.6. Struktur Organisasi Tesis

Struktur organisasi tesis ini terdiri dari: bab I pendahuluan, bab II kajian pustaka, bab III metode penelitian, bab IV hasil dan pembahasan, dan bab V kesimpulan dan saran. Bab I membahas mengenai latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi tesis. Bab II membahas kajian pustaka mengenai diabetes melitus, regulasi karbohidrat dalam tubuh, senyawa florotanin, pendekatan *in silico*, dan enzim-enzim regulasi karbohidrat. Bab III berisi tentang metode penelitian yang memuat waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, serta prosedur kerja penelitian. Bab IV berisi mengenai temuan dan pembahasan penelitian yang menjelaskan interaksi molekuler senyawa florotanin dengan enzim-enzim regulasi karbohidrat, uji farmakokinetika, uji toksisitas, dan prediksi potensi senyawa florotanin sebagai kandidat obat antidiabetes. Sedangkan, Bab V berisi mengenai kesimpulan dan saran dari penelitian. Pada tesis ini juga berisi lampiran yang menyertakan data-data serta gambar yang tidak ditampilkan pada bab sebelumnya.