

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Data dan informasi yang disampaikan oleh WHO (*World Health Organization*) secara global diperkirakan terdapat 422 juta penderita Diabetes Mellitus (DM) pada tahun 2014 yang meningkat jumlahnya dari tahun 1980 yang hanya sebesar 108 juta penderita. Penyakit diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. Jumlah penderita DM di negara Indonesia juga tentunya mengalami peningkatan. Pada tahun 2013, jumlah penduduk Indonesia yang terdiagnosis DM terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), Kalimantan Timur (2,3%), Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%), dan Nusa Tenggara Timur (3,3%) (Kemenkes RI, 2013). Prevalensi DM di Indonesia beranjak naik dari tahun ke tahun dimana pada tahun 2000 terdapat 8,5 juta orang penderita DM dan diperkirakan akan meningkat sebesar 21,3 juta di tahun 2030 (Kemenkes RI, 2019).

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang kompleks ditandai dengan hiperglikemia, yaitu kadar glukosa plasma di atas normal. Kriteria diagnostik DM adalah kondisi glukosa darah acak ≥ 200 mg/dl, glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, atau glukosa darah 2 jam pasca puasa ≥ 200 mg/dl. Pada pasien DM sering terdapat gejala 3P, yaitu poliuria, polidipsia, dan poliphagia.

Pada penderita yang kronis juga disertai dengan penurunan berat badan, kaburnya penglihatan (retinopati), kerusakan ginjal (nefropati), infeksi, dan luka pada kaki (neuropati) (Kemenkes RI, 2013). Komplikasi penyakit diabetes juga sering terjadi dan menyebabkan kebutaan, amputasi organ tubuh, gagal ginjal, serangan jantung dan stroke (Okur *et al*, 2017).

Terdapat 3 tipe klasifikasi DM, yaitu 1) DM tipe 1 dimana terjadi kerusakan sel- β pankreas sehingga tidak mampu memproduksi insulin, yaitu hormon yang dapat mengatur kadar glukosa darah. Kerusakan sel- β pankreas belum diketahui pasti penyebabnya, namun banyak peneliti menyimpulkan dikarenakan kondisi autoimun dan genetik. 2) DM tipe 2 adalah kondisi dimana tubuh terjadi resistensi insulin karena tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang tersedia. Penyebab DM tipe 2 adalah meningkatnya konsumsi makanan dan minuman yang banyak mengandung gula dan gaya hidup dengan rendahnya aktifitas fisik. Pencegahan DM tipe 2 adalah dengan melakukan gaya hidup sehat yaitu dengan rutin berolahraga dan mengkonsumsi makanan sehat. 3) DM tipe gestasional adalah DM yang terjadi pada ibu hamil di trimester dua dan tiga dan diperkirakan dapat kembali ke kondisi normal pasca melahirkan. Pedoman terapi untuk DM (*Guidelines of European Association for Study of Diabetes*) menyatakan bahwa terapi DM tipe 1 adalah insulin, untuk DM tipe 2 terapinya dapat menggunakan obat DM golongan 1) biguanid, 2) sulfonilurea, 3) meglitinide, 4) thiazolidinedione, 5) inhibitor glukosidase, 6) inhibitor SGLT-2, 7) inhibitor DPP-4, 8) agonis GLP-1, 9) incretin. Pemilihan obat DM tipe 2 disesuaikan dengan kondisi pasien dan diamati selama 3 bulan bila tidak terdapat

penurunan glukosa darah, maka pasien diberikan obat dengan golongan lain (Okur *et al.*, 2017).

Saat ini untuk pencegahan dan pengobatan penyakit, obat herbal semakin banyak diminati khususnya untuk diabetes. *World Health Organization* (WHO) juga mendukung penelitian serta pengembangan obat herbal dan hasil komponen isolasinya sebagai antidiabetes yang memiliki efek samping lebih minimum (Kumar *et al.*, 2016).

Tanaman manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) adalah tanaman tropis yang tumbuh di negara-negara Asia dan banyak dijumpai di Indonesia. Pada masyarakat, secara tradisional perikarpium/ kulit buah tanaman ini sering digunakan untuk pengobatan penyakit infeksi, diare, kolera dan disentri. Kandungan yang terdapat pada tanaman ini merupakan metabolit sekunder golongan xanthone yang terdiri dari alpha (α)-mangostin, beta (β)-mangostin dan gamma (γ)-mangostin, namun yang jumlahnya terbesar adalah α -mangostin (Muchtaridi *et al.*, 2016). Ekstrak manggis memiliki potensi sebagai antidiabetes, penelitian *in-vitro* yang dilakukan oleh Godavari menunjukkan bahwa IC₅₀ ekstrak manggis sebagai inhibitor α -glukosidase adalah 30 μ g/ml dengan persentase hambatan lebih dari 70%. Bila dibandingkan dengan Acarbose yang memiliki IC₅₀ 50 μ g/ml yang menghambat lebih dari 60%, terlihat bahwa pemberian ekstrak manggis hasil penghambatannya terhadap α -glukosidase lebih baik dibandingkan pemberian Acarbose (Godavari *et al.*, 2017). Penelitian *in-vivo* terhadap ekstrak manggis dilakukan terhadap tikus diabetes dengan dosis 200 mg/kg BB menunjukkan hasil yang lebih baik yaitu penurunan glukosa darah dan

perbaikan sel β -pankreas serta dapat meningkatkan produksi insulin dibandingkan dengan Metformin 100 mg/kg BB (Husen *et al*, 2017). Penelitian *in-vivo* lainnya terhadap ekstrak manggis adalah dengan pemberian ekstrak 200 mg/kg BB setelah 4 jam pemberian dapat menurunkan glukosa darah pada tikus DM, pemberian Glibenklamid 0,5 mg/kg BB setelah 2 jam pemberian menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda disertai dengan perbaikan sel β -pankreas (Taher *et al*, 2016). Bila melihat potensi ekstrak manggis sebagai anti diabetes, maka perlu untuk dilakukan analisa mekanisme antidiabetesnya dan juga senyawa apa sajakah yang banyak berperan terhadap efektifitas antidiabetes.

Potensi α -mangostin sebagai antidiabet dibuktikan dengan penelitian *in-vivo* yang menghasilkan bahwa α -mangostin 5 μ M dapat meningkatkan insulin lebih dari 10 ng/dl, dibandingkan dengan Gliclazide 5 μ M peningkatan insulin kurang dari 5 ng/dl (Lee *et al*, 2018). Penelitian *in-vivo* lainnya yaitu, pemberian α -mangostin 20 mg/kg BB dapat menurunkan glukosa darah 207,20 mg/dl dibandingkan dengan Glibenklamid 0,65 mg/kg BB dan Metformin 65 mg/kg BB yang dapat menurunkan glukosa darah 21,20 mg/dl dan 192,20 mg/dl (Ratwita *et al*, 2019). Tidak banyak penelitian terhadap potensi antidiabetes pada β - dan γ -mangostin, namun pernah dilaporkan bahwa γ -mangostin berpotensi sebagai antidiabetes dan hepatoprotektif pada mencit diabetes (Husen *et al*, 2019). Meskipun belum banyak penelitian terkait antidiabetes pada β - dan γ -mangostin, namun penelitian terhadap potensi perikarpium manggis sebagai antidiabetes sudah banyak dilakukan bahkan sudah banyak beredar produk herbal antidiabetes yang berasal dari perikarpium manggis.

Tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) merupakan tanaman yang banyak tumbuh di negara seperti Malaysia, Thailand, India dan Indonesia. Secara tradisional tanaman ini sering digunakan untuk pengobatan edema, inflamasi, influenza, hepatitis, reumatik, hipertensi dan diabetes. Kandungan kimia pada tanaman ini adalah flavonoid, terpenoid, saponin, dan polifenol (Shafaei *et al.*, 2017). Banyak penelitian terhadap ekstrak kumis kucing sebagai antidiabetes, diantaranya adalah penelitian *in-vivo* yaitu ekstrak 1.000 mg/kg BB dibandingkan dengan Acarbose 10 mg/kg BB pada tikus diabetes menunjukkan penurunan glukosa yang sama (Mohamed *et al.*, 2015). Penelitian *in vivo* lainnya yaitu dengan pemberian 1.000 mg/kg BB pada tikus hamil dan *non* hamil menunjukkan peningkatan insulin (Lokman *et al.*, 2019).

Pada penelitian *in-vitro* diketahui potensi sinensetin dapat digunakan sebagai antidiabetes, dimana isolat sinensetin dibandingkan Acarbose menunjukkan penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase IC₅₀ 0,66 mg/ml dan 1,93 mg/ml. Untuk hambatan α -amilase isolat sinensetin dibandingkan Acarbose menunjukkan hasil IC₅₀ 1,13 mg/ml dan acarbose 4,89 mg/ml. Penghambatan atas dua enzim ini merupakan proses kontrol absorpsi glukose pada DM tipe-2 (Mohamed *et al.*, 2012).

Mengingat bahwa Xanthone merupakan kandungan terbesar yang ada di dalam ekstrak manggis, maka perlu dilakukan analisa terhadap turunan Xanthon sebagai antidiabetes yaitu seperti α -, β -, dan γ -mangostin. Sinensetin sebagai senyawa marker yang terdapat pada ekstrak kumis kucing juga perlu dianalisa mekanisme kerjanya terhadap diabetes. Analisa mekanisme penurunan glukosa

darah dari turunan mangostin dan sinensetin nantinya dapat digunakan sebagai dasar untuk dikembangkan menjadi sediaan herbal. Sediaan herbal tersebut dapat berupa kombinasi ekstrak kedua tanaman, kombinasi isolat aktif senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin, ekstrak tunggal, maupun isolat tunggal sehingga dapat menjadi sediaan antidiabetes yang lebih efektif.

Dengan berkembangnya ilmu kimia komputasi terhadap penemuan dan pengembangan obat, diharapkan dapat menganalisis hubungan struktur (fisikokimia), sifat-sifat farmakokinetika, dan aktivitas biologisnya. Metode yang dikembangkan adalah dengan pemodelan molekul (*in silico*) yang mempunyai peran sangat penting dalam rangka merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Siswandono, 2016). Melihat bahwa perikarpium manggis dan daun kumis kucing berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat herbal antidiabetes maka perlu dilakukan studi *in silico* terhadap senyawa mayor maupun marker yang terdapat pada tanaman yaitu α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin. Sehingga harapannya dapat diproduksi obat herbal terstandar (OHT) atau fitofarmaka. Obat herbal terstandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah distandarisasi. Fitofarmakan adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadinya telah terstandarisasi (BPOM, 2005).

Meningkatnya pengetahuan terhadap ilmu pengobatan obat herbal, studi fisikokimia dan farmakokinetika obat herbal juga perlu diperhatikan sebagai

komponen yang terpenting untuk mengetahui aktivitas biologis dan memprediksi kemanjuran obat herbal itu sendiri. Parameter fisikokimia seperti berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hidrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hidrogen Bond Donors* (HBD). Sedangkan parameter farmakokinetika meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Pada penelitian kali ini dilakukan prediksi terhadap parameter fisikokimia, farmakokinetika (ADME), toksisitas dan doking molekular untuk senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin.

Doking molekular dilakukan terhadap reseptor Sur1-Pancreatic K_{ATP} Channel (PDB ID: 6JB3) dan *Human Maltase-Glucoamylase* (PDB ID: 3CTT). Pada reseptor 6JB3 terdapat ligan *cocrystal* yang berperan sebagai antagonis reseptor yaitu Repaglinide dengan kode BJX yang juga digunakan sebagai ligan pembanding. Dengan penghambatan Sur1-Pancreatic K_{ATP} Channel menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel β -pankreas melalui GLUT-1 (Glucose Trasporter-1) termebolisme sehingga menyebabkan peningkatan rasio ATP/ ADP dan membran mengalami depolarisasi dan menyebabkan Ca^{2+} masuk, menstimulasi granul insulin, dan sekresi insulin. Selain itu, doking juga dilakukan terhadap reseptor (kode PDB: 3CTT) yang merupakan reseptor MGA (*Human Maltase-Glucoamylase*) dengan ligan *cocrystal* Cassuarine kode 3CU. Reseptor ini merupakan salah satu enzim α -glukosidase pada saluran intestinal yang bekerja bersama α -amilase dan sukrose-isomaltase memetabolisme karbohidrat dan memecahnya menjadi glukose. Hambatan terhadap enzim tersebut dapat menghambat peningkatan glukosa dalam darah. Dengan menghambat reseptor

K_{ATP} channel dan reseptor MGA diharapkan terjadi peningkatan sekresi insulin, perbaikan sel β -pankreas dan penghambatan metabolisme karbohidrat menjadi glukosa sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada penderita DM tipe-2. Untuk memastikan proses dan hasil doking berjalan dengan baik terhadap kedua reseptor tersebut maka dilakukan juga doking terhadap obat antidiabetes yang sudah beredar dipasaran yaitu Repaglinide (reseptor 6JB3) dan Miglitol (reseptor 3CTT).

Studi *in silico* ini menggunakan program AutoDockTools 4.2.6 untuk mengetahui perbandingan energi afinitas pengikatan dan menjelaskan interaksi yang mungkin terjadi pada pengikatan senyawa dan reseptor. Sedangkan untuk mengetahui prediksi farmakokinetik (ADME: absorpsi, distribusi metabolisme dan ekskresi) dilakukan dengan menggunakan pkCSM *online tool*. Untuk memprediksi toksisitas dilakukan dengan menggunakan admetSAR *online tool*. *Binding affinity* dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor asam amino dapat digunakan sebagai prediksi senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas antidiabetes.

Data dari hasil prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik (ADME), toksisitas dan hasil doking molekular dari senyawa α -, β -, γ -mangostin maupun sinensetin diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pengembangan obat herbal antidiabetes baik berupa OHT maupun Fitofarmaka yang dapat berupa kombinasi ekstrak kedua tanaman, kombinasi isolat aktif senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin, ekstrak tunggal, maupun isolat tunggal sehingga dapat menjadi sediaan antidiabetes yang lebih efektif.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana profil fisikokimia dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin secara *in-silico*?
2. Bagaimana profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) maupun toksisitas dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin secara *in silico*?
3. Bagaimana aktivitas senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin terhadap reseptor Sur1-Pancreatic K_{ATP} Channel (PDB ID: 6JB3) dan Human Maltase-Glucoamylase (PDB ID: 3CTT) secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis karakter fisikokimia dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin secara *in-silico*
2. Menganalisis profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) maupun toksisitas dari senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin secara *in silico*
3. Menganalisis aktivitas senyawa α -, β -, γ -mangostin dan sinensetin terhadap reseptor Sur1-Pancreatic K_{ATP} Channel (PDB ID: 6JB3) dan Human Maltase-Glucoamylase (PDB ID: 3CTT) secara *in silico*

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik

(ADME), toksisitas dan informasi mengenai hasil uji aktivitas senyawa α -, β -, γ -mangostin dari perikarpium manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan senyawa sinensetin dari daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) sehingga diharapkan dapat menjadi landasan untuk membuat produk sediaan herbal lebih lanjut seperti OHT dan Fitofarmaka.