

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya (Kashtoh & Baek, 2022). Gangguan metabolisme ini terjadi karena ketidakmampuan sel tubuh dalam merespons insulin secara optimal atau karena produksi insulin yang tidak mencukupi, sehingga glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara efektif sebagai sumber energi. Dalam jangka panjang, kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius, baik pada sistem mikrovaskular maupun makrovaskular, seperti retinopati diabetik, neuropati perifer, nefropati, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Dirir et al., 2022). Secara global, prevalensi diabetes terus mengalami peningkatan yang signifikan, menjadikannya sebagai salah satu tantangan utama dalam sistem pelayanan kesehatan modern. Peningkatan angka kejadian ini tidak hanya berdampak pada kualitas hidup pasien, tetapi juga menimbulkan beban ekonomi yang besar bagi negara dan masyarakat.

Salah satu strategi terapeutik yang banyak digunakan dalam pengelolaan diabetes tipe 2 adalah dengan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase. Enzim ini berperan penting dalam proses pencernaan karbohidrat di usus halus dengan menghidrolisis oligosakarida dan disakarida menjadi glukosa yang siap diserap ke dalam aliran darah. Dengan menghambat kerja enzim α -glukosidase, proses pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dapat diperlambat, sehingga penyerapan glukosa pasca makan (postprandial) dapat dikontrol dan lonjakan kadar glukosa darah dapat diminimalkan (Charkravarty & Ramasamy, 2023). Obat-obatan sintetik seperti akarbose dan miglitol telah digunakan secara luas sebagai inhibitor α -glukosidase dalam praktik klinis. Namun demikian, penggunaan obat-obatan tersebut sering kali disertai efek samping gastrointestinal seperti flatulensi, diare, dan ketidaknyamanan abdominal yang dapat menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi (Putra et al., 2023). Kondisi ini mendorong perlunya pencarian dan pengembangan inhibitor α -glukosidase baru yang memiliki efektivitas tinggi tetapi dengan profil keamanan yang lebih baik.

Dalam konteks pencarian sumber inhibitor baru, senyawa alami dari tanaman obat menjadi salah satu alternatif yang menjanjikan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa metabolit sekunder tumbuhan, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan senyawa fenolik, memiliki potensi aktivitas antidiabetik melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan enzim α -glukosidase. *Paraboea leuserensis* merupakan salah satu tanaman endemik yang berasal dari kawasan Leuser, Sumatra, Indonesia, dan telah lama dimanfaatkan secara tradisional untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan, termasuk masalah pencernaan serta peningkatan stamina tubuh (Harfita et al., 2023). Meskipun demikian, kajian ilmiah yang secara spesifik mengevaluasi potensi antidiabetik tanaman ini, terutama melalui mekanisme penghambatan α -glukosidase, masih sangat terbatas. Oleh karena itu, eksplorasi lebih lanjut terhadap kandungan senyawa bioaktif *Paraboea leuserensis* menjadi penting untuk mengidentifikasi kemungkinan adanya kandidat inhibitor baru yang berpotensi dikembangkan sebagai terapi diabetes yang lebih aman dan efektif.

Perkembangan teknologi komputasi dalam bidang kimia medisinal telah memungkinkan dilakukannya pendekatan *in silico* sebagai metode awal dalam proses penemuan obat. Salah satu teknik yang paling banyak digunakan adalah *molecular docking*, yang bertujuan untuk memprediksi interaksi antara ligan (senyawa uji) dengan target protein pada tingkat molekuler. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi senyawa dengan afinitas pengikatan tinggi terhadap situs aktif enzim tanpa memerlukan eksperimen laboratorium yang kompleks dan memakan biaya besar (Hosseini Nasab et al., 2025). *Molecular docking* dapat memberikan gambaran mengenai orientasi ligan dalam kantong pengikatan (*binding pocket*), nilai energi bebas ikatan (*binding energy*), serta jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik. Semakin rendah (lebih negatif) nilai *binding energy* yang diperoleh, semakin stabil kompleks ligan–reseptor yang terbentuk, sehingga potensi inhibisi enzim diprediksi semakin baik.

Selain *molecular docking*, pendekatan *in silico* juga memungkinkan evaluasi awal terhadap sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa melalui analisis *drug-likeness* dan parameter ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*). Evaluasi ini penting untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat sebelum memasuki tahap uji eksperimental lanjutan. Penelitian menunjukkan bahwa integrasi *molecular docking* dengan prediksi ADMET dapat meningkatkan efisiensi proses penapisan kandidat obat dan membantu

mengidentifikasi senyawa yang tidak hanya aktif secara biologis, tetapi juga memiliki profil keamanan dan bioavailabilitas yang memadai (Khan et al., 2022). Dengan demikian, pendekatan *in silico* menjadi alat yang strategis dalam mempercepat proses penemuan obat berbasis bahan alam.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif dari *Paraboea leuserensis* sebagai inhibitor enzim α -glukosidase menggunakan pendekatan *molecular docking*. Pemilihan *Paraboea leuserensis* sebagai objek penelitian didasarkan pada potensi kandungan metabolit sekundernya yang diperkirakan memiliki aktivitas antidiabetes, khususnya melalui mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase. Tanaman dari genus *Paraboea* yang termasuk dalam famili Gesneriaceae diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenilpropanoid glikosida, terpenoid, dan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas farmakologis penting, termasuk antioksidan dan antidiabetes. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa beberapa spesies dalam famili Gesneriaceae memiliki aktivitas biologis berupa antiinflamasi, antioksidan, antiviral, hingga antidiabetes yang berkaitan erat dengan kandungan metabolit sekundernya (Nanjala et al., 2022). Selain itu, penelitian terhadap *Paraboea leuserensis* menunjukkan adanya senyawa β -sitosterol glikosida dan metabolit lain yang berpotensi sebagai inhibitor α -glukosidase berdasarkan pendekatan biologis dan komputasi (Harfita et al., 2023). Potensi antidiabetes tanaman herbal juga diketahui berkaitan erat dengan kemampuan antioksidan dan penghambatan α -glukosidase karena stres oksidatif berkontribusi terhadap resistensi insulin dan kerusakan sel β pankreas (William et al., 2019).

Penelitian ini juga bertujuan untuk mengembangkan model prediksi *in silico* yang dapat digunakan sebagai metode awal dalam menilai efikasi senyawa terhadap target protein terkait diabetes. Melalui integrasi analisis afinitas pengikatan, visualisasi interaksi residu asam amino, serta evaluasi drug-likeness dan ADMET, diharapkan dapat diperoleh kandidat senyawa yang memiliki potensi sebagai terapi antidiabetes yang lebih efektif dan aman. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya berkontribusi terhadap pengembangan ilmu farmasi komputasional, tetapi juga membuka peluang pemanfaatan keanekaragaman hayati Indonesia sebagai sumber inovasi obat antidiabetes berbasis bahan alam.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan Pemaparan latar belakang penelitian tersebut, maka penelitian ini memiliki beberapa rumusan masalah yaitu :

1. Apakah senyawa bioaktif *Paraboea leuserensis* memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap enzim α -glukosidase secara *in silico*?
2. Senyawa manakah yang memiliki potensi inhibisi terbaik berdasarkan nilai binding energy dan interaksi residu asam amino?
3. Apakah senyawa terpilih memenuhi kriteria drug-likeness dan parameter ADMET sebagai kandidat obat antidiabetes?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan dan menerapkan pendekatan *in silico* dalam memprediksi potensi efikasi senyawa bioaktif dari *Paraboea leuserensis* sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dalam pengendalian diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *Paraboea leuserensis* sebagai inhibitor enzim α -glukosidase melalui pendekatan *in silico*. Penelitian ini secara sistematis bertujuan untuk menganalisis afinitas pengikatan senyawa terhadap protein target menggunakan molecular docking, mengkaji pola interaksi residu asam amino pada sisi aktif enzim, serta membandingkan potensi senyawa uji dengan ligan pembanding seperti acarbose. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat melalui evaluasi parameter drug-likeness dan prediksi ADMET, sehingga dapat diperoleh senyawa dengan potensi terbaik yang layak dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antidiabetes.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat secara teoritis maupun praktis. Secara teoritis, penelitian ini dapat memperkaya kajian ilmiah di bidang farmasi komputasional, khususnya dalam pengembangan pendekatan *in silico* untuk penemuan obat antidiabetes berbasis bahan alam. Secara praktis, hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa potensial dari *Paraboea leuserensis*. Selain itu, penelitian ini juga mendukung pemanfaatan keanekaragaman hayati Indonesia sebagai sumber kandidat obat baru yang lebih aman dan efektif dalam pengendalian diabetes melitus.