

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis dengan jumlah kasus yang terus meningkat di berbagai belahan dunia, baik di negara maju maupun berkembang seperti Indonesia (Tandi *et al.*, 2019). Penyakit ini ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat terjadinya defisiensi insulin dan resistensi insulin pada jaringan tubuh (Saeedi *et al.*, 2019). *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 merilis data secara global terdapat 537 juta kasus dengan persentase 90% penderita diabetes melitus tipe 2. Data tersebut diproyeksikan mengalami peningkatan menjadi 643 juta kasus pada tahun 2030 dan 783 juta kasus pada tahun 2045. Tren serupa juga terjadi di Indonesia sesuai dengan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 dan 2018 yang menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes dari 6,9% menjadi 8,5% (Kemenkes RI, 2018). Peningkatan ini mengindikasikan bahwa diabetes masih menjadi permasalahan kesehatan yang belum dapat terselesaikan, sehingga diperlukan strategi penatalaksanaan yang tepat untuk mengendalikan penyakit ini.

Resistensi insulin merupakan faktor utama dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2, yaitu suatu kondisi ketika jaringan tubuh seperti otot, hati, dan jaringan adiposa tidak merespon insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel secara optimal. Salah satu penyebab resistensi insulin yaitu adanya mutasi pada reseptor aktivator *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) (Ozougwu *et al.*, 2013). Reseptor PPAR γ

merupakan faktor transkripsi yang bergantung pada ligan yang berperan penting dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa serta sensitivitas insulin pada jaringan perifer (Carvalho *et al.*, 2021). Aktivasi PPAR γ berfungsi mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam metabolisme lemak dan glukosa, termasuk gen yang mengatur diferensiasi adiposit, transpor glukosa dan sensitivitas insulin (Berger & Moller, 2002). Reseptor PPAR γ terdiri atas *DNA binding domain* (DBD) dan *ligand binding domain* (LBD). Bagian DBD mengatur transkripsi gen dengan mengikat *peroxisome proliferator response element* (PPRE), sedangkan LBD diaktifkan oleh ligan yang menyebabkan aktivasi PPAR γ (Sokkar *et al.*, 2009). Pengikatan ligan pada PPAR γ menyebabkan terjadinya heterodimerisasi, yang memengaruhi sekresi dan resistensi insulin (Marx *et al.*, 2003). Mutasi pada PPAR γ mengganggu proses pengambilan glukosa oleh jaringan yang berkontribusi pada terjadinya resistensi insulin (Pap *et al.*, 2016). Peran PPAR γ yang penting dalam metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin menjadikan reseptor ini sebagai salah satu target utama dalam pengembangan obat untuk pengobatan diabetes melitus.

Penatalaksanaan pada pasien diabetes umumnya dilakukan dengan terapi nonfarmakologi dan farmakologi. Penatalaksanaan nonfarmakologi dilakukan melalui pengaturan pola makan dan aktivitas fisik. Penatalaksanaan farmakologi meliputi penggunaan obat hipoglikemik oral, agen

antihiperglikemik, atau insulin (Soelistijo dkk., 2021). Obat antidiabetes yang biasa digunakan yaitu obat golongan *biguanide* (metformin), *sulfonylurea* (glimepiride, glibenclamide), *inhibitor alfa-glukosidase* (acarbose), dan *thiazolidinedione* (pioglitazone) (Dipiro, 2016). Penggunaan obat konvensional secara terus menerus akan menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi tubuh penderita. Beberapa efek samping yang ditimbulkan seperti iritasi lambung, pusing, nafsu makan menurun, kelelahan, dan hipoglikemia (Febriyanti dkk., 2024). Efek samping tersebut dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan meningkatkan risiko komplikasi tambahan sehingga harus diminimalisir. Upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi efek samping dari obat konvensional, yaitu dengan pemanfaatan tanaman herbal sebagai bahan baku pembuatannya (Dewi dkk., 2022).

Salah satu tanaman herbal yang berpotensi sebagai obat antidiabetes adalah kayu manis (*Cinnamomum burmannii*). Kayu manis merupakan tanaman rempah dari famili Lauraceae yang memiliki efek hipolipidemik dan hipoglikemik (Shen *et al.*, 2012; Kawatra & Rajagopalan, 2015). Senyawa aktif utama yang terkandung antara lain *cinnamaldehyde*, *cinnamate*, *cinnamic acid* dan minyak atsiri lainnya yang berperan sebagai penghambat enzim α -glukosidase dan *amilase*, meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki pengambilan glukosa oleh sel dan memberikan efek

hipoglikemik (Al-samydai *et al.*, 2018; Ilmi *et al.*, 2022). Manfaat kayu manis dalam pengobatan diabetes telah banyak dilaporkan, tetapi mekanisme molekulernya belum sepenuhnya dipahami, sehingga diperlukan pendekatan *in silico* untuk mengeksplorasi interaksi senyawa aktifnya dengan target molekuler seperti PPAR γ dan memahami potensinya sebagai agen antidiabetes.

Pendekatan *in silico* atau *molecular docking* merupakan metode komputasi untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan kandidat obat baru yang memiliki kemampuan mengikat protein yang sama (Li *et al.*, 2019). Pendekatan *in silico* menunjukkan interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target (Siddiqui & Rajkumar, 2012). Metode ini juga dapat memprediksi interaksi dan afinitas ikatan serta konformasi molekul kecil, protein lain, dan molekul asam nukleat (DNA atau RNA) (Wardaniati & Azhari, 2018). Pendekatan *in silico* memiliki keunggulan dalam hal efisiensi waktu dan biaya, mampu mengevaluasi ribuan senyawa dalam waktu singkat, serta memprediksi interaksi molekul dengan target protein secara spesifik sehingga sangat bermanfaat dalam tahap awal penemuan dan pengembangan obat (Sifaiya dkk., 2024).

Potensi senyawa aktif pada kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus secara *in silico*

perlu diteliti lebih lanjut. Penelitian ini menggunakan senyawa aktif dari kayu manis sebagai ligan uji, reseptor PPAR γ sebagai protein target dan pioglitazone sebagai obat pembanding. Data ini digunakan untuk membuat simulasi atau model komputer yang memberikan prediksi, menghasilkan hipotesis, dan akhirnya mengarah pada penemuan atau peningkatan dalam terapi pengobatan. Adanya penelitian ini diharapkan menjadi alternatif agen terapeutik dengan efek samping yang lebih rendah.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

- 1.2.1. Bagaimana afinitas ikatan senyawa aktif dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus?
- 1.2.2. Senyawa aktif manakah yang memiliki afinitas ikatan terbaik terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

- 1.3.1. Memprediksi afinitas ikatan senyawa aktif dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus.

1.3.2. Mengidentifikasi senyawa aktif dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang memiliki afinitas ikatan terbaik terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Memberikan informasi ilmiah mengenai prediksi senyawa aktif dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap PPAR γ sebagai kandidat obat antidiabetes mellitus.

1.4.2. Mengembangkan obat antidiabetes mellitus berbahan alami sebagai alternatif terapi dengan efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat farmasi konvensional.