

BAB 1

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pada tahun 2022, diperkirakan 828 juta orang dewasa berusia 18 tahun ke atas menderita diabetes dengan interval kredibel 95% berkisar antara 757 juta hingga 908 juta. Statistik ini menandai peningkatan sekitar 630 juta kasus sejak tahun 1990. Menurut World Health Organization (WHO), penyakit yang disebut sebagai diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah; kondisi ini seiring waktu menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (Galicia-Garcia et al., 2020). Diabetes melitus dibedakan menjadi diabetes melitus tipe 1 (T1DM) dan diabetes melitus tipe 2 (T2DM), dengan penderita T2DM berjumlah >90% dari total jumlah penderita diabetes. Proses evolusi yang kronis dan kompleks serta komplikasi vaskular yang diakibatkannya menimbulkan tantangan berat terhadap kualitas harapan hidup penderita diabetes. Seseorang dengan T2DM berisiko tinggi mengalami komplikasi mikrovaskular termasuk retinopati, nefropati, dan neuropati, serta komplikasi makrovaskular (Pang et al., 2021). Penyakit ini berkembang secara bertahap melalui proses yang kronis dan kompleks, sering kali tanpa gejala yang jelas pada tahap awal. Seiring waktu, diabetes tipe 2 umumnya kemudian menyebabkan berbagai komplikasi serius yang sebagian besar terkait dengan gagalnya regulasi metabolik, termasuk aktivasi berlebihan dari jalur poliol.

Ketika tubuh berada pada kondisi hiperglikemik seperti yang disebabkan diabetes melitus, saturasi jalur glikolitik meningkatkan aliran glukosa melalui jalur

poliol yang menjadi jalur jaminan pertama dan utama metabolisme glukosa (Hers, 1956). Meskipun jalur ini secara fisiologis hanya memainkan peran kecil dalam metabolisme glukosa, kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa intraseluler di berbagai jaringan yang menyerap glukosa melalui transporter independen insulin (seperti GLUT1 dan GLUT3), termasuk retina, ginjal, dan sistem saraf perifer. Glukosa masuk ke dalam sel secara pasif dan tidak dapat diatur oleh insulin, maka kelebihan glukosa akan dimetabolisme melalui jalur alternatif. Aktivasi jalur ini tidak hanya disebabkan oleh peningkatan ketersediaan glukosa sebagai substrat, tetapi juga oleh menurunnya aktivitas jalur glikolitik akibat kejenuhan enzim-enzim kunci seperti heksokinase (Kador et al., 1985). Akibatnya, glukosa yang tidak dapat dimetabolisme secara efisien akan diarahkan ke jalur poliol. Jalur poliol terdiri dari dua tahap utama. Tahap pertama melibatkan reduksi glukosa menjadi sorbitol, yang dikatalisis oleh enzim aldosa reduktase (AR) dengan menggunakan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) sebagai koenzim. Di dalam celah katalitik ini, residu seperti Tyr48, His110, dan Trp111 memfasilitasi orientasi substrat dan transfer proton selama proses reduksi. Pada tahap kedua, sorbitol kemudian dioksidasi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase, dengan menggunakan nikotinamida adenin dinukleotida (NAD⁺) sebagai akseptor elektron (Yagihashi, 2016). Meskipun jalur ini secara fisiologis hanya memainkan peran kecil dalam metabolisme glukosa, kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan hiperaktivitas jalur poliol yang kemudian berdampak negatif pada keseimbangan metabolik sel. Salah satu enzim yang memainkan peran penting

dalam jalur poliol adalah aldose reduktase (AR), yaitu enzim yang mengkatalisis reduksi glukosa menjadi sorbitol secara bergantung pada NADPH, yang kemudian berlanjut pada konversi sorbitol menjadi fruktosa melalui aksi sorbitol dehidrogenase, dan pada akhirnya menyebabkan akumulasi sorbitol serta fruktosa di dalam sel.

Hiperaktivitas jalur poliol dalam kondisi hiperglikemia kronis berkontribusi pada berbagai komplikasi melalui beberapa mekanisme utama. Penggunaan NADPH yang berlebihan oleh aldosa reduktase mengurangi ketersediaan antioksidan glutathione, meningkatkan stres oksidatif, sementara akumulasi sorbitol dalam sel saraf menyebabkan stres osmotik yang merusak fungsi neuron, berkontribusi pada neuropati perifer diabetik. Selain itu, peningkatan aktivitas sorbitol dehidrogenase mengganggu rasio NAD^+/NADH dan memicu produksi radikal bebas, disfungsi mitokondria, serta aktivasi jalur protein kinase C, yang memperburuk gangguan vaskular dan inflamasi. Jalur poliol tidak hanya berperan dalam neuropati perifer tetapi juga dalam komplikasi mikrovaskular lain seperti retinopati dan nefropati diabetik, sehingga penghambatan jalur ini menjadi target potensial untuk menghambat atau memperlambat terjadinya komplikasi diabetes tertentu.

Potensi senyawa bioaktif tertentu sebagai agen penghambat komplikasi diabetes telah banyak dilaporkan. Berbagai senyawa triterpenoid telah dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim aldose reduktase. Asam ganoderat telah terbukti secara *in vitro* mampu menghambat AR melalui mekanisme kompetitif dengan berikatan langsung pada situs aktif enzim (Li et al.,

2011). Sementara itu, asam ursolat sudah terbukti menunjukkan aktivitas penghambatan secara *in vitro* (Rao et al., 2012), dan telah diuji pula secara *in silico* menggunakan metode molecular docking yang memperlihatkan afinitas pengikatan yang kuat terhadap aldose reduktase (Mulia et al., 2023). Berdasarkan bukti tersebut, kedua senyawa ini dipilih sebagai kandidat utama dalam pengujian lebih lanjut terkait mekanisme molekular penghambatan aldosa reduktase.

Studi ini melakukan penelitian *in silico* lebih lanjut untuk mengevaluasi potensi interaksi asam ursolat dan asam ganoderat sebagai inhibitor terhadap enzim aldosa reduktase menggunakan pendekatan *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Penelitian lebih lanjut dilakukan guna menguji kondisi kompleks dalam rentang waktu simulasi 50 ns, sehingga diperoleh gambaran dinamika interaksi yang lebih mendalam dan realistis terhadap skenario biologis. Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi mekanisme molekuler inhibisi asam ursolat dan asam ganoderat terhadap aldosa reduktase melalui simulasi dinamika molekuler, serta mengidentifikasi faktor penentu kekuatan interaksi berdasarkan hasil analisis simulasi. Fokus utama tertuju pada parameter-parameter kunci seperti *Root Mean Square Deviation* (RMSD) untuk menilai kestabilan kompleks, jari-jari girasi (*radius of gyration*) untuk mengukur tingkat kompaksi struktur protein, serta energi interaksi antara protein dan ligan sebagai indikator kekuatan afinitas pengikatan. Selain itu, residu-residu dan gugus fungsional penting yang berperan dalam pembentukan interaksi juga dianalisis untuk memperoleh pemahaman yang lebih detail mengenai mekanisme molekuler dari aktivitas kedua senyawa tersebut.

I.2 Tujuan Percobaan

- Memperoleh prediksi mekanisme molekuler asam ursolat dan asam ganoderat dalam menghambat aldosa reduktase secara simulasi dinamika molekuler
- Memperoleh faktor penentu kekuatan interaksi asam ursolat dan asam ganoderat dalam menghambat aldosa reduktase berdasarkan analisis simulasi dinamika molekuler