

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Pengetahuan terkait pemanfaatan tumbuhan sebagai obat alternatif, lumrah diketahui oleh masyarakat secara turun-temurun. Pemanfaatan tumbuhan oleh masyarakat awalnya didasarkan pada pengetahuan lokal yang berkembang bersama dengan budaya setempat, sehingga menciptakan kearifan lokal di dalam kelompok masyarakat tertentu (Pitra *et al.*, 2017). Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional telah dilakukan sejak zaman dahulu karena tingginya biaya yang dikeluarkan untuk pengobatan medis dan terbatasnya kesediaan bahan baku obat kimia, sehingga menjadikannya alternatif yang lebih terjangkau bagi masyarakat (Dewantari *et al.*, 2018). Salah satu tumbuhan yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional adalah sirsak (*Annona muricata* L.) khususnya bagian daunnya, yang seringkali digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, termasuk pengobatan penyakit diabetes (Ani *et al.*, 2021). Hal ini menunjukkan adanya kepercayaan yang mendukung potensi terapeutik dari tanaman tersebut.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa bioaktif yang memiliki potensi sebagai agen hipoglikemik yaitu acetogenin, flavonoid, dan alkaloid (Zubaidi, Mohd Nani, *et al.*, 2023). Berbagai studi menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang terkandung dalam bagian *Annona muricata* L. seperti daun, buah, dan bijinya memiliki beragam aktivitas farmakologis seperti antidiabetes, antikanker, antimikroba, dan antioksidan (Mutakin *et al.*, 2022). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang telah disebutkan menunjukkan adanya peran senyawa tersebut dalam pengaturan kadar glukosa di dalam darah serta meningkatkan sensitivitas insulin. Hal ini menarik perhatian khusus dalam konteks pengobatan diabetes.

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang menyebabkan kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) akibat kurangnya produksi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya (PunSthakee *et al.*, 2018). Menurut data global International Diabetes Federation (2021), pada tahun 2021 diabetes mempengaruhi lebih dari 573 juta orang di seluruh dunia besar kasus diabetes terbagi ke dalam dua kategori utama berdasarkan penyebabnya.

Kategori pertama yaitu diabetes tipe 1 ditandai dengan defisiensi insulin akibat adanya kerusakan autoimun sel beta pankreas yang menyebabkan hiperglikemia dan komplikasi terkait, seperti disfungsi ginjal, mata, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Ojo *et al.*, 2022). Kategori kedua yaitu diabetes tipe 2, yang dikenal sebagai “diabetes yang tidak tergantung insulin” atau “diabetes usia dewasa,” mencakup sekitar 90 – 95% dari seluruh kasus diabetes. Pada diabetes ini, tubuh mengalami kekurangan insulin relatif dan tidak dapat menggunakan insulin dengan baik (resistensi insulin) biasanya pada tahap awal penderitanya tidak memerlukan insulin untuk bertahan hidup (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Meskipun kedua jenis diabetes memiliki mekanisme yang berbeda, namun keduanya memiliki dampak yang serius terhadap kesehatan jika tidak ditangani dengan tepat. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam terkait penyebab, gejala, dan pengelolaan diabetes sangat penting untuk pencegahan komplikasi jangka panjang. Dalam konteks penelitian ini, fokus utama adalah diabetes mellitus tipe 2, mengingat prevalensinya yang lebih tinggi serta karakteristiknya yang ditandai dengan resistensi insulin. Untuk itu, studi *in silico* terhadap tanaman obat seperti daun sirsak akan dieksplorasi guna menemukan senyawa yang berpotensi sebagai terapi alternatif bagi penderita diabetes mellitus tipe 2.

Dalam konteks pengobatan diabetes mellitus, beberapa senyawa seperti acetogenin, alkaloid, dan flavonoid yang berperan dalam menghambat enzim-enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin (Son *et al.*, 2021). Hasil penelitian *in vivo* oleh Syamson & Fakta (2021) menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar GDS dari rata-rata sebelum penggunaan daun sirsak dan sesudah penggunaan daun sirsak. Hal tersebut

menunjukkan bahwa terdapat efektifitas dalam penggunaan daun sirsak terhadap penurunan kadar gula darah. Ini terjadi karena disebabkan oleh salah satu senyawa aktif yang terdapat dalam daun sirsak, yaitu flavonoid. Senyawa tersebut diyakini berperan penting dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah.

Lebih dari 500 spesies tanaman, termasuk sirsak, diketahui memiliki sifat antidiabetik yang banyak dimanfaatkan di Indonesia. Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional termasuk untuk pengobatan diabetes, di kecamatan Beutong, Kabupaten Nagan Raya, daun sirsak menjadi salah satu dari 20 jenis tanaman obat yang dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Mellitus (Putri Marlin *et al.*, 2022). Menurut Yowa *et al.* (2019) menyatakan bahwa daun merupakan bagian tanaman yang paling banyak dimanfaatkan dalam pembuatan ramuan obat. Hal ini dikarenakan daun lebih mudah didapatkan dan diolah menjadi obat dibandingkan dengan bagian tanaman lain seperti kulit, batang, dan akar. Selain itu, daun cenderung mengandung senyawa aktif dengan konsentrasi yang lebih tinggi, sehingga lebih efektif dalam pengobatan tradisional.

Pembuktian ilmiah terkait tanaman obat dapat dilakukan dengan bantuan teknologi komputer. Salah satunya yaitu dengan kajian *in silico* yang digunakan untuk mempercepat dan mempermudah sebagai prediksi awal untuk perancangan obat secara efisien melalui simulasi komputer. Kajian *in silico* melibatkan penggunaan basis data struktur molekul yang relevan, yang kemudian diikatkan pada protein (Malau & Azzahra, 2019). Untuk mengetahui potensi senyawa yang terdapat dalam daun sirsak yang dapat menghambat aktivitas diabetes, diperlukan uji awal secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Saat ini, penelitian dengan pendekatan komputasi menjadi sangat penting dalam berbagai aspek penelitian di bidang biologi dan medis. Salah satu keunggulan metode ini adalah penerapannya dalam proses penemuan dan pengembangan obat.

Salah satu target molekuler yang relevan dalam kajian diabetes mellitus tipe 2 adalah reseptor *G-Protein Receptor* 120 (GPR120), atau yang juga dikenal sebagai *Free Fatty Acid Receptor* 4 (FFAR4). Peran utama GPR120 adalah membantu mengatur asam lemak bebas (FFA) untuk menjaga keseimbangan

metabolisme. Aktivitas GPR120 dapat mencegah timbulnya dan berkembangnya masalah metabolisme seperti obesitas dan diabetes (Leung & Zhang, 2014). Aktivasi GPR120 telah diketahui memiliki efek anti-inflamasi yang berperan penting dalam menghambat jalur inflamasi dan dapat berkontribusi pada peningkatan sensitivitas insulin, sehingga relevan dalam konteks pencegahan dan pengobatan diabetes mellitus 2 (Oh & Walenta, 2014). Aktivasi ini penting dalam upaya untuk mengendalikan perkembangan diabetes mellitus tipe 2, yang menjadi salah satu tantangan besar di bidang kesehatan. Oleh karena itu, pengembangan agonis atau antagonis selektif terhadap GPCRs membuka peluang baru dalam pengobatan diabetes tipe 2 (Miyamoto *et al.*, 2016). Melalui pendekatan *in silico*, penggunaan molecular docking untuk mengevaluasi interaksi senyawa daun sirsak dengan GPR120 dapat menjadi langkah awal yang efisien dalam proses pengembangan terapi antidiabetes.

Dalam konteks pendidikan, pemahaman terkait interaksi antara senyawa bioaktif dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan reseptor GPR120 dapat dijadikan sebagai bahan ajar yang menarik dan interaktif menggunakan bentuk *flipbook*. Menurut Gusman *et al.* (2021) *flipbook* merupakan sebuah *software* yang memberikan pengalaman interaksi menyerupai membuka halaman buku, namun dilengkapi dengan dukungan media digital seperti animasi, gambar, video, serta audio untuk meningkatkan daya tarik dan penyampaian informasi. Media pembelajaran *flipbook* digital menjadi solusi alternatif dalam mendukung pembelajaran di era industri 4.0, menawarkan variasi menarik melalui tampilan visual dan audiovisual yang dapat meningkatkan minat dan pemahaman siswa (Amanullah, 2020).

Dengan mempertimbangkan potensi daun sirsak sebagai sumber belajar biologi dalam bentuk *flipbook* dan nilai ilmiah yang dapat diperoleh dari penelitian ini, penting untuk mengeksplorasi lebih lanjut terkait interaksi antara senyawa dalam daun sirsak dan GPR120 melalui pendekatan *in silico*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan obat antidiabetes serta menyediakan sumber belajar yang relevan bagi siswa di bidang biologi terutama pada materi bioteknologi kelas X fase E dengan capaian pembelajaran

yang berbunyi “peserta didik memahami proses klasifikasi makhluk hidup, peranan virus, bakteri, dan jamur dalam kehidupan; ekosistem dan interaksi antarkomponen serta faktor yang mempengaruhi; dan pemanfaatan bioteknologi dalam berbagai bidang kehidupan.”

Agar tidak keluar dari ranah penelitian yang telah ditetapkan, studi ini dibatasi pada analisis *in silico* senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penjelasan lebih lanjut sebagai berikut:

- 1) Penelitian *in silico* lebih terfokus pada senyawa metabolit sekunder dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang memiliki potensi sebagai kandidat antidiabetes. Dalam penelitian ini, beberapa senyawa target golongan flavonoid dan alkaloid akan diskriminasi melalui analisis *in silico* untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memiliki potensi dalam menghambat kadar gula darah yang menyebabkan penyakit diabetes mellitus. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan *molecular docking*, dimana dengan metode ini nantinya akan diketahui bagaimana prediksi dari interaksi suatu protein dengan ligan yang dituju.
- 2) Analisis *in silico* pada penelitian ini mencakup empat aspek utama, diantaranya:
 - a. Pertama, menilai energi afinitas antara senyawa metabolit sekunder daun sirsak yang potensial sebagai antidiabetes.
 - b. Kedua, memprediksi sifat fisikokimia dari senyawa metabolit sekunder daun sirsak dengan menggunakan kriteria dari *Lipinski rule of five*.
 - c. Ketiga memprediksi aspek farmakokinetik dari senyawa tersebut, yang berpotensi sebagai antidiabetes dengan dibatasi oleh parameter ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*).
 - d. Keempat, melakukan prediksi toksisitas senyawa metabolit sekunder tersebut, dengan fokus pada parameter seperti kelas *hepatotoxicity, neurotoxicity, nephrotoxicity, cardiotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, mutagenicity*, dan *cytotoxicity*.

Sebagai hasil luaran dari penelitian yang dilakukan, akan disusun dalam bentuk *flipbook* yang berfungsi sebagai sumber belajar biologi. Bentuk *flipbook* ini akan membahas konsep bioinformatika, memberikan informasi terkait tanaman

daun sirsak serta senyawa metabolit sekunder yang terkandung, serta memberikan ilustrasi terkait bagaimana teknologi *in silico* dapat diaplikasikan dalam bidang biologi, khususnya pada kajian bioinformatika di tingkat Sekolah Menengah Atas pada mata pelajaran IPA dengan materi bioteknologi kelas X SMA fase E dengan capaian pembelajaran yang berbunyi “peserta didik memahami proses klasifikasi makhluk hidup, peranan virus, bakteri, dan jamur dalam kehidupan; ekosistem dan interaksi antarkomponen serta faktor yang mempengaruhi; dan pemanfaatan bioteknologi dalam berbagai bidang kehidupan.”

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan di atas, maka rumusan masalah yang dikaji pada penelitian ini adalah: “Bagaimana hasil studi *In silico* daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai kandidat antidiabetes untuk sumber belajar biologi?”

1.3. Definisi Operasional

Pada bagian ini penulis akan menjelaskan terkait istilah yang tertera dalam judul penelitian ini. Hal ini dilakukan agar menghindari adanya kesalahpahaman dalam memahami penelitian ini. Adapun beberapa istilah yang digunakan dalam judul adalah sebagai berikut:

1.3.1. Analisis *In silico*

Analisis *in silico* merupakan pendekatan berbasis komputer yang digunakan dalam penelitian untuk memprediksi dan memodelkan interaksi molekuler antara senyawa bioaktif (baik natural ataupun sintesis) dengan target protein atau reseptor. Dalam konteks penelitian ini, analisis *in silico* digunakan untuk mensimulasikan bagaimana senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun sirsak berpotensi menghambat reseptor terkait metabolisme diabetes seperti *G-Protein Receptor* 120 (GPR 120). Pendekatan ini mencakup metode seperti molecular docking untuk mengukur afinitas ligan yang digunakan terhadap reseptor. Tahapan yang dilakukan dalam analisis *in silico* dimulai dari pencarian ligan dan pembuatan struktur 3D dari

protein target, kemudian validasi ligan dan protein target, hingga melakukan docking untuk mengetahui interaksi antara ligan dan protein target.

1.3.2. Sirsak (*Annona muricata* L.)

Sirsak merupakan tanaman perdu yang banyak ditemui di berbagai belahan dunia, salah satunya di Indonesia. Tanaman ini banyak digunakan sebagai obat tradisional, terutama bagian daunnya yang dikenal mengandung senyawa bioaktif. Senyawa-senyawa tersebut berasal dari golongan flavonoid, seperti quercetin, isoquercetin, rutin, dan kaempferol, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetes. Selain itu, daun sirsak juga mengandung senyawa dari golongan alkaloid, seperti anonaine, coclaurine, isolaureline, norcorydine, reticuline, dan xylopine, yang memiliki aktivitas biologis penting seperti antimikroba dan sitotoksik. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi farmakologis yang luas, termasuk sebagai agen antikanker, antimikroba, antitumor, hingga antidiabetes.

1.3.3. Diabetes

Diabetes merupakan penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (glukosa) di dalam tubuh. Diabetes terjadi karena tubuh yang tidak dapat menggunakan glukosa secara maksimal, sehingga terjadi penumpukan glukosa di dalam darah. Salah satu gejala diabetes adalah kadar gula darah yang melebihi nilai normal, hal ini disebabkan oleh gangguan yang terjadi di dalam tubuh seperti organ pankreas yang tidak mampu untuk memproduksi insulin sesuai kebutuhan. Terdapat beberapa jenis diabetes, diantaranya diabetes mellitus 1, diabetes mellitus 2, dan diabetes gestasional. Pada penelitian ini, terfokus pada penyakit diabetes mellitus 2 yang disebabkan oleh resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa. Penelitian ini akan mempelajari bagaimana senyawa dari daun sirsak dapat berinteraksi dengan target molekuler yang terkait dengan pengelolaan diabetes, seperti GPR120.

1.3.4. Sumber Belajar Biologi

Sumber belajar biologi merujuk pada segala jenis media yang dapat digunakan sebagai penunjang proses pembelajaran dalam bidang biologi. Media yang digunakan dapat berupa buku teks, modul ajar, alat peraga, atau materi digital

seperti *flipbook*, yang khususnya cocok untuk digunakan sebagai media penyampai konsep yang kompleks dengan cara yang lebih visual dan interaktif. Penggunaan *flipbook* sebagai sumber belajar biologi membantu menciptakan pengalaman belajar yang menarik dengan mengintegrasikan gambar, teks, animasi, dan elemen interaktif lainnya. Dengan *flipbook*, siswa dapat memperoleh pemahaman yang lebih baik terkait konsep biologi molekuler yang dapat dipelajari pada mata pelajaran IPA materi bioteknologi kelas X fase E dengan capaian pembelajaran yang berbunyi “peserta didik memahami proses klasifikasi makhluk hidup, peranan virus, bakteri, dan jamur dalam kehidupan; ekosistem dan interaksi antarkomponen serta faktor yang mempengaruhi; dan pemanfaatan bioteknologi dalam berbagai bidang kehidupan.”. Dalam penelitian ini, *flipbook* akan dirancang untuk membantu menjelaskan mekanisme molekuler senyawa antidiabetes dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan bagaimana senyawa tersebut berinteraksi dengan reseptor GPR120, yang berperan dalam metabolisme glukosa dan lemak yang dimana dapat mudah diakses secara digital sehingga mendukung pembelajaran jarak jauh.

1.4. Tujuan Penelitian

Untuk menjawab rumusan masalah yang telah diajukan, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui studi analisis *in silico* dengan teknik *molecular docking* terhadap daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai kandidat antidiabetes untuk sumber belajar biologi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Kegunaan Teoritis

Kegunaan teoritis penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, terutama dalam bidang bioinformatika dan tanaman obat. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi yang berguna untuk penelitian-penelitian selanjutnya yang akan dilakukan di bidang ilmu tersebut.

1.5.2. Kegunaan Praktis

Kegunaan praktis dari penelitian ini antara lain:

1.5.2.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pengetahuan secara mendalam mengenai analisis biologi komputasi, khususnya terkait daun sirsak (*Annona muricata* L.), serta meningkatkan keterampilan dalam melakukan analisis *in silico* yang merupakan bagian dari bioinformatika. Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna sebagai sumber pembelajaran dalam bidang biologi.

1.5.2.2. Bagi Masyarakat

Hasil kajian analisis *in silico* daun sirsak (*Annona muricata* L.) diharapkan dapat menjadi media informasi dan bukti ilmiah yang berguna bagi masyarakat. Hal ini akan membantu meningkatkan pemahaman mengenai potensi daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai kandidat antidiabetes.

1.5.2.3. Bagi Pendidikan

Dalam dunia pendidikan, penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu sumber belajar biologi dalam bentuk *flipbook*. Ini akan mempermudah proses pembelajaran bioinformatika, khususnya dalam teknik *in silico* dan molecular docking, di tingkat perguruan tinggi bagi mahasiswa yang akan menjadi calon guru biologi di SMA serta bagi siswa SMA dalam mata pelajaran biologi khususnya pada materi IPA BAB bioteknologi kelas X fase E dengan Capaian Pembelajaran yang berbunyi “Peserta didik memahami proses klasifikasi makhluk hidup, peranan virus, bakteri, dan jamur dalam kehidupan; ekosistem dan interaksi antarkomponen serta faktor yang mempengaruhi; dan pemanfaatan bioteknologi dalam berbagai bidang kehidupan.”

1.5.2.4. Kegunaan Empiris

Penelitian ini akan memberikan wawasan empiris serta pemahaman yang lebih mendalam mengenai bukti ilmiah yang mendasari penggunaan daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai potensi kandidat antidiabetes, yang dapat membantu meredakan gejala diabetes dan meningkatkan kesehatan metabolik tubuh.