

BAB 2

TINJAUAN TEORETIS

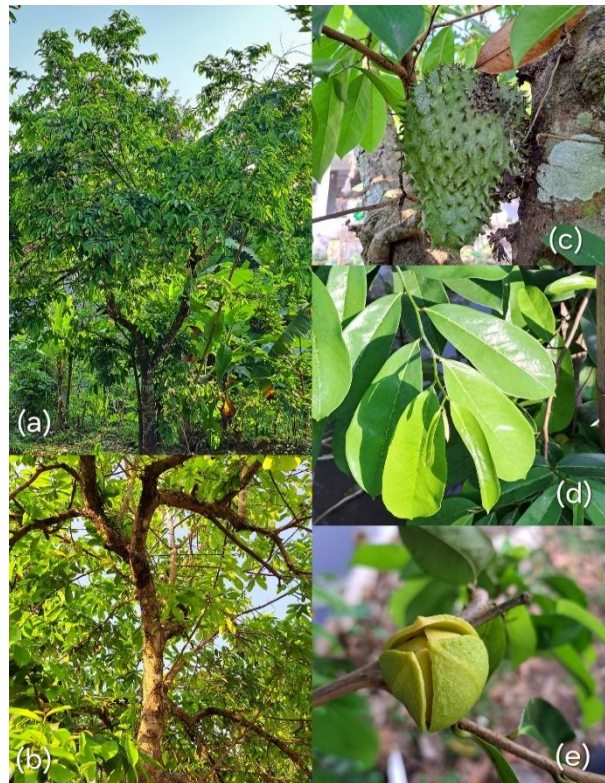
2.1. Kajian Pustaka

2.1.1. Sirsak (*Annona muricata* L.)

Pemilihan *Annona muricata* L. Sebagai objek penelitian ini didasarkan pada kombinasi antara bukti ilmiah dan penggunaan tradisionalnya yang luas sebagai tanaman obat untuk diabetes. Beberapa spesies dalam genus *Annona* seperti *Annona reticulata*, *Annona cherimola*, *Annona squamosa*, dan *Annona macrophyllata* memang telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes, namun *Annona muricata* L. Menunjukkan potensi yang paling menonjol berdasarkan senyawa bioaktifnya serta tingkat pemanfaatannya secara empiris.

Kandungan flavonoid dan fenolik yang tinggi pada *Annona muricata* L. diyakini menjadi faktor utama di balik efektivitasnya sebagai agen antidiabetes. Studi terdahulu menunjukkan bahwa akar *Annona muricata* L. memiliki kandungan flavonoid tertinggi (

Annona muricata L. dikenal juga sebagai sirsak, graviola, dan guabana, merupakan tanaman hijau yang umumnya tersebar di daerah tropis dan sub tropis di seluruh dunia (Moghadamtousi *et al.*, 2015). Sirsak (*Annona muricata* L.) berasal dari wilayah tropis di Amerika dan telah menyebar ke kawasan Cina Selatan, Asia Tenggara, serta ke bagian utara Australia. Tanaman ini merupakan bagian dari keluarga *Annonaceae*, yang mencakup lebih dari 2.000 spesies dalam 130 genus (Nugraha *et al.*, 2021). Sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki morfologi pohon kecil yang tegak dan selalu hijau (**Gambar 2.1.a**), dengan tinggi mencapai 5 hingga 6 meter (Adewole & Caxton-Martins, 2009).



Gambar 2. 1. Morfologi Tanaman Sirsak (*Annona muricata* L.): (a) Pohon Sirsak; (b) Batang Sirsak; (c) Buah Sirsak; (d) Daun Sirsak; (e) Bunga Sirsak.
(Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Tanaman sirsak dapat tumbuh dengan bentuk yang ramping dan tegak atau rendah dan menyebar dengan percabangan yang lebat, serta menjadi tidak teratur seiring pertumbuhannya (**Gambar 2.1b**) (Zubaidi *et al.*, 2023). Sirsak memiliki daun berwarna hijau muda dan tua dengan panjang 6-18 cm dan lebar 3-7 cm (**Gambar 2.1d**). Daunnya berbentuk oval dengan ujung yang lancip atau tumpul, dan permukaan atasnya mengkilap. Daun sirsak juga memiliki aroma yang sangat kuat. Tanaman ini menghasilkan bunga tunggal yang dikelilingi oleh berbagai putik, yang disebut berpistil majemuk. Mahkota bunga ditunjukkan pada (**Gambar 2.1e**) terdiri dari enam sepalum, yang terbagi menjadi dua lingkaran, berbentuk segitiga, tebal, dan kaku, serta berwarna kuning keputihan. Setelah waktu tertentu, bunga tersebut akan mekar dan menjadi buah (Kote, 2023). Buahnya memiliki bentuk yang bervariasi (**Gambar 2.1c**), mulai dari hati hingga lonjong, tergantung pada penyerbukannya serta kulit buahnya ditutupi oleh banyak duri lunak yang

melengkung dengan jarak antara duri sekitar 0,5 hingga 1,3 cm (Abdul Wahab *et al.*, 2018).

Klasifikasi tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) menurut *National Museum of Natural History, Smithsonian Institution*, (2023) adalah sebagai berikut:

Tabel 2. 1. Klasifikasi Tanaman Sirsak

<i>Kingdom</i>	:	Plantae
<i>Division</i>	:	Tracheophyte
<i>Class</i>	:	Magnoliopsida
<i>Order</i>	:	Magnoliales
<i>Family</i>	:	Annonaceae
<i>Genus</i>	:	<i>Annona</i>
<i>Species</i>	:	<i>Annona muricata</i> L.

Famili *Annonaceae* meliputi pohon, semak, atau tanaman merambat berkayu. Daun-daunnya tersusun berpasangan dalam dua baris, sederhana, dan tidak memiliki daun penumpu. Perbungaan berupa bunga tunggal atau dalam bentuk cyme. Umumnya memiliki bunga biseksual, namun kadang-kadang uniseksual dan bersifat hipoginus. Periantium tersusun dalam tiga lapisan, biasanya 3+3+3, tanpa adanya hypanthium. Memiliki benang sari yang banyak yang tersusun spiral dan terpisah, jarang menyatu di bagian dasar. Anther (Antera) terbuka secara longitudinal, dan serbuk sari dilepaskan dalam bentuk monad, tetrad, atau polyad. Gynoecium terdiri dari banyak karpel dengan ovarium superior, yang bisa terpisah atau menyatu. Plasentasi bervariasi dengan ovula anatrop atau kampilotrop, memiliki dua atau tiga lapisan pelindung. Buahnya berupa kumpulan buah buni atau buah kering yang tidak pecah, dengan biji yang mengandung endosperm berkerut kasar dan berminyak (Simpson, 2019).

2.1.2. Senyawa Metabolit Sekunder Daun Sirsak

Hasil pemeriksaan skrining fitokimia ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengindikasikan adanya senyawa metabolit sekunder, seperti saponin, terpenoid, steroid, flavonoid, tannin, dan alkaloid (Rahman *et al.*, 2017), acetogenin (Hakim *et al.*, 2020). Masing-masing senyawa ini memiliki potensi bioaktif yang

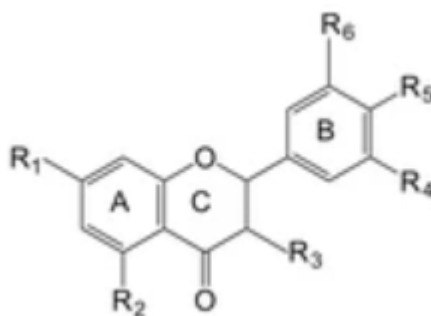
beragam dan berperan dalam berbagai mekanisme antidiabetes. Saponin dapat menghambat aktivitas enzim *alpha-glucosidase* (Makalalag *et al.*, 2013). Terpenoid berpotensi sebagai antibakteri (Wulansari *et al.*, 2020). Ulasan fitokimia menunjukkan bahwa *Annona muricata* L. Mengandung sekitar 17 jenis alkaloid dan ~100 senyawa acetogenin berbeda dari buah, daun, biji dan perikarpnya (Moghadamtousi *et al.*, 2015). Selain acetogenin, daun sirsak mengandung banyak flavonoid seperti kuersetin, kersetin 3-O-glikosida, naringenin, galocatechin, dan rutin serta asam fenolat dan tanin (Chowdhury *et al.*, 2021).

Menurut hasil penelitian Dilrukshi & Abhayagunasekara (2020) menunjukkan bahwa bagian akar dari *Annona muricata* L. (sirsak) memiliki kandungan flavonoid total tertinggi dibandingkan bagian tanaman lainnya, yaitu sebesar $317,22 \pm 3,47$ mg RE/g berat kering (DW). Kandungan tinggi juga ditemukan pada bagian kulit batang sirsak (201,17 mg RE/g DW) dan daunnya (181, 94 mg RE/g DW). Jika dibandingkan antarspesies, daun *Annona muricata* L. Menunjukkan kandungan flavonoid paling tinggi, mengungguli spesies *Annona squamosa* (srikaya), *Annona glabra* (sirsak hutan), *Annona reticulata* (buah nona), dan *Annona cherimola* (manoa). Temuan ini diperkuat oleh hasil penelitian Nguyen *et al.* (2020) yang melaporkan bahwa kandungan total flavonoid pada daun *Annona muricata* L. Mencapai $209, 52 \pm 1,88$ mg/g. Hal ini menegaskan bahwa *Annona muricata* L. Secara konsisten menempati posisi teratas dalam kandungan flavonoid pada daunnya, menjadikannya spesies yang potensial dalam konteks aktivitas biologis seperti antidiabetes dan antioksidan.

Menurut Kehsari dalam Singh *et al.* (2022) Flavonoid juga berpotensi sebagai antidiabetes melalui mekanisme utamanya yang melibatkan pengikatan pada reseptor *peroxisome proliferasi-activated receptor gamma* (PPAR) dan *Glucose Transporter* (GLUT1). Mekanisme ini berperan dalam merangsang metabolisme lipid, meningkatkan penyerapan glukosa, memperkuat aksi insulin dalam pemanfaatan glukosa serta memperbaiki toleransi glukosa pada hewan dan manusia yang menderita penyakit diabetes.

Flavonoid merupakan bagian dari keluarga besar senyawa fenolik atau polifenol dimana mencakup lebih dari 6000 struktur yang berbeda (Šamec *et al.*,

2021). Secara struktur, flavonoid memiliki kerangka dasar flavon dengan 15 karbon (C6-C3-C6), yang terdiri dari dua cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin piran (C) (D'Amelia *et al.*, 2018). Berdasarkan strukturnya, flavonoid dibagi menjadi enam kelas utama, yaitu flavan-3-ols atau flavols, flavon, flavanol, flavanon, isoflavon, dan antosianin (Šamec *et al.*, 2021).



Gambar 2. 2. Struktur flavonoid: Struktur dasar flavonoid yang terdiri dari dua cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin benzena unit C3
(Sumber: D'Amelia *et al.*, 2018)

Selain flavonoid, berdasarkan studi literatur daun sirsak juga memiliki kandungan senyawa alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan dan hewan, bersifat basa, dan mengandung atom nitrogen (N) dengan struktur yang berupa cincin heterosiklik atau aromatik (Maisarah & Chattri, 2023). Alkaloid berperan sebagai komponen utama yang memiliki sifat antidiabetes, dimana dapat memperbaiki GLUT4 yang berfungsi menyimpan cadangan glukosa di jaringan adiposa. Selain itu, alkaloid juga meningkatkan aktivitas glukokinase atau enzim hati dalam mengatur kadar glukosa darah (Khalid *et al.*, 2020).

Tabel 2. 2. Hasil analisis artikel terkait senyawa metabolit sekunder daun sirsak dan beberapa referensi utama

NO.	PENULIS, TAHUN	ISI ARTIKEL
1.	(Devi <i>et al.</i> , 2017)	Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi etanol 70% terhadap daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) yang telah dikeringkan dan dibersihkan sebelumnya. Proses ekstraksi dilakukan dengan merendam 10 gram daun dalam 100 ml etanol 70%, kemudian dipanaskan dalam <i>water</i>

NO.	PENULIS, TAHUN	ISI ARTIKEL
		<i>bath</i> pada suhu 60°C hingga menghasilkan residu yang kental. Residu tersebut kemudian dilarutkan dalam dimetil sulfoksida (DMSO) dengan konsentrasi 10 mg/mL dan disimpan pada suhu 4°C hingga digunakan. Untuk identifikasi senyawa metabolit sekunder, dilakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan kuantitatif. Uji kualitatif dilakukan untuk mendeteksi keberadaan golongan senyawa seperti alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, tannin, steroid, dan terpenoid menggunakan metode tabung uji sesuai dengan prosedur Khandelwal (2002). Selain itu, dilakukan pula analisis menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) guna mengidentifikasi profil senyawa secara lebih spesifik berdasarkan waktu retensi dan spektrum absorbansi. Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder, di antaranya alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, tannin, steroid, dan terpenoid. Analisis kuantitatif menunjukkan bahwa alkaloid merupakan senyawa yang paling dominan dengan konsentrasi sebesar 0.65 g/g daun, diikuti oleh saponin (0.62 g/g daun), steroid (0.45 g/g daun), dan tannin (0.39 g/g daun). Flavonoid juga terdeteksi meskipun dalam jumlah yang relatif kecil, yaitu sebesar 0.01 g/g daun.
2.	(Arnaud <i>et al.</i> , 2020)	Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi dengan melakukan maserasi pada daun kering menggunakan pelarut etanol 100% dan campuran etanol-air dengan perbandingan 70:30 (hemi-etanol) untuk memperoleh senyawa bioaktif dari daun sirsak

NO.	PENULIS, TAHUN	ISI ARTIKEL
		(<i>Annona muricata</i> L.). Analisis senyawa dilakukan menggunakan metode <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC) dan uji fitokimia kualitatif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) mengandung berbagai senyawa fenolik dan flavonoid, seperti gallic acid, chlorogenic acid, caffeic acid, tannic acid, ferrulic acid, rutin, dan ellagic acid. Senyawa flavonoid dan alkaloid terdeteksi pada kedua jenis ekstrak. Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi tertinggi ditunjukkan oleh ekstrak hemi-etanolik.
3.	(Cárdenas <i>et al.</i> , 2021)	Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi air (akuades) dan Dimetil Sulfoksida (DMSO) terhadap daun kering <i>Annona muricata</i> untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang memiliki potensi antiangiogenik. Ekstrak air diperoleh dengan merebus 25 g serbuk daun dalam 500 mL air pada suhu 80°C selama 10 menit, kemudian disentrifugasi, disaring, dan dikeringkan dengan <i>freeze-dryer</i>. Sementara itu, ekstrak DMSO diperoleh dengan melarutkan 1 g serbuk dalam 10 mL DMSO, diinkubasi, lalu disaring dan dikonsentrasikan. Analisis senyawa dilakukan menggunakan metode UHPLC-HRMS (<i>Ultra High Performance Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry</i>) serta HPLC-DAD untuk pemisahan dan identifikasi senyawa. Total terdapat 33 senyawa bioaktif yang berhasil diidentifikasi, termasuk golongan alkaloid seperti coclaureline, stepharine, reticuline, norcorydine, dan flavonoid seperti rutin, kaempferol, quercetin, isoquercetin, serta chlorogenic acid.

NO.	PENULIS, TAHUN	ISI ARTIKEL
4.	(Peña <i>et al.</i> , 2022)	Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi bertingkat terhadap daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) menggunakan tiga jenis pelarut dengan tingkat kepolaran berbeda, yaitu n-heksana (non-polar), etil asetat (semi-polar), dan metanol (polar). Masing-masing pelarut digunakan secara berurutan untuk mengekstraksi senyawa bioaktif selama total 20 jam, dengan tahap perendaman 4 jam pertama disertai pengadukan, dilanjutkan dengan perendaman lanjutan selama 16 jam. Filtrat dari setiap tahap disaring, dikonsentrasikan dengan <i>rotary evaporator</i> pada suhu 40°C, dan dikeringkan dalam desikator hampa. Sebagian ekstrak menjalani tahap pembersihan untuk menghilangkan senyawa pengganggu seperti tanin dan klorofil, menggunakan kromatografi kolom (untuk tanin) dan ekstraksi cair dengan n-heksana (untuk klorofil). Analisis senyawa dilakukan menggunakan uji fitokimia kualitatif dan LC-MS/MS (<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>). Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, steroid, dan indol. Kandungan alkaloid dan flavonoid paling banyak ditemukan pada ekstrak etil asetat dan metanol.
5.	(Handayani <i>et al.</i> , 2022)	Penelitian ini mengevaluasi potensi antidiabetes dari daun sirsak (<i>Annona muricata</i> L.) dengan mengidentifikasi senyawa bioaktif dalam ekstrak etanol daun sirsak (SLEE) dan mengamati efeknya pada tikus diabetes. Metode ekstraksi mengikuti metode Handayani <i>et al.</i>, yang melibatkan pencucian, pengeringan, penggilingan,

NO.	PENULIS, TAHUN	ISI ARTIKEL
		dan maserasi daun dalam larutan etanol 70% semalam. Supernatant kemudian dipisahkan, diuapkan, dan ekstrak terkonsentrasi dilarutkan dalam air suling sebelum diberikan pada tikus. Senyawa bioaktif diidentifikasi menggunakan LC-MS/MS, yang mengungkapkan sebanyak dua belas senyawa yang diklasifikasikan sebagai alkaloid, glikosida flavonol, dan lactone monoterpenoid. hasil penelitian menunjukkan bahwa SLEE memiliki efek signifikan terhadap tinggi ruang Bowman dan mencegah tubularisasi glomerulus ginjal kiri pada tikus diabetes.
6.	(Abdallah <i>et al.</i> , 2024)	Penelitian ini menggunakan ekstrak air dari kapsul daun <i>Annona muricata</i> untuk mengevaluasi kandungan fitokimia secara menyeluruh serta potensi aktivitas antikanker terhadap kanker <i>Ehrlich Ascites Carcinoma</i> (EAC) pada tikus. Empat kapsul (total 6 gram bubuk daun) dilarutkan dalam 300 mL air suling, menghasilkan larutan ekstrak dengan konsentrasi 2% (w/v). Ekstrak ini kemudian dianalisis menggunakan metode UPLC-ESI-MS/MS (<i>Ultra Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry</i>) untuk identifikasi senyawa. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak air daun <i>Annona muricata</i> mengandung total 410 senyawa yang berhasil diidentifikasi, termasuk alkaloid, flavonoid, fenolik, tannin, dan acetogenin.

Berdasarkan berbagai sumber literatur yang tercantum pada **Tabel 2.2.** di atas dapat disimpulkan bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung beragam senyawa bioaktif yang memiliki potensi farmakologis. Senyawa-senyawa tersebut termasuk alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tannin, steroid, terpenoid,

indol, serta senyawa khas seperti acetogenin. Metode ekstraksi yang digunakan dalam berbagai studi sangat beragam meliputi pelarut polar seperti etanol 70% dan air, hingga pelarut non-polar seperti n-heksana. Beberapa penelitian juga menerapkan metode ekstraksi bertingkat untuk mengoptimalkan perolehan senyawa bioaktif.

Dalam proses identifikasi senyawa, pada sebagian besar penelitian di atas menggunakan analisis uji fitokimia secara kualitatif sebagai langkah awal. Dengan langkah lanjutan dilakukan analisis lebih lanjut dengan menggunakan teknik *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Liquid Chromatography Mass-Spectrometry* (LC-MS/MS), dan *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC). Hasil dari penelitian Devi *et al.* (2017) menunjukkan bahwa senyawa golongan alkaloid merupakan senyawa yang paling banyak ditemukan pada daun sirsak (*Annona muricata* L.). Selain itu, golongan senyawa flavonoid seperti quercetin, isoquercetin, rutin, dan kaempferol juga banyak ditemukan pada daun sirsak. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa daun sirsak dapat berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi antiangiogenik, antikanker, dan antidiabetes (Abdallah *et al.*, 2024; Arnaud *et al.*, 2020; Cárdenas *et al.*, 2021; Handayani *et al.*, 2022)

2.1.3. Diabetes Mellitus

Diabetes merupakan kondisi kronis yang rumit dan membutuhkan perawatan medis yang berkelanjutan serta strategi pengurangan risiko yang bersifat multifaktorial, tidak hanya terbatas pada pengelolaan kadar glukosa (ElSayed *et al.*, 2023). Diabetes mellitus terjadi akibat adanya gangguan metabolisme pada organ pankreas, yang dimana ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan produksi insulin dari pankreas (Lestari *et al.*, 2021). Diabetes mellitus tidak hanya mempengaruhi kualitas dan harapan hidup, tetapi juga menjadi penyebab utama berbagai komplikasi pada pembuluh darah kecil dan besar, seperti kebutaan, gagal ginjal, serangan jantung, stroke, serta amputasi anggota tubuh (Kanter & Bornfeldt, 2016).

Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1DM) hanya mencakup sekitar 10% dari seluruh kasus diabetes di dunia, tetapi insidennya meningkat pada usia yang lebih muda.

T1DM terjadi karena kerusakan sel β pankreas endokrin akibat respons autoimun (Paschou *et al.*, 2018). Terdapat perdebatan pertanyaan terkait pemicu spesifik yang menyebabkan sistem imun menyerang sel pankreas, beberapa infeksi virus, terutama enterovirus sering dikaitkan dengan diabetes mellitus tipe 1 (DiMeglio *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Krogvold *et al.* (2015) menunjukkan bahwa pada orang yang baru didiagnosis diabetes mellitus tipe 1, sering ditemukan protein tertentu dari enterovirus (VP1) dan RNA mereka di pankreas. Dengan kata lain, ketika seseorang terkena infeksi virus seperti enterovirus, hal ini mungkin menjadi pemicu sistem imun untuk menyerang penghasil insulin di pankreas yang dapat mengarah pada diabetes mellitus tipe 1.

Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang paling umum di dunia. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh dua faktor utama, yaitu adanya kelainan dalam sekresi insulin yang dihasilkan oleh sel pankreas, serta ketidakmampuan jaringan yang sensitif terhadap insulin untuk memberikan respons yang tepat (Roden & Shulman, 2019). Resistensi insulin sering dikaitkan dengan obesitas, di mana jaringan adiposa menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang menghambat sinyal insulin (Hotamisligil, 2006). Lipoksisitas yang diakibatkan oleh tingginya kadar asam lemak bebas dalam darah juga memperburuk kerusakan pada sel dan meningkatkan risiko hiperglikemia kronis. Selain itu, studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi T2DM meningkat secara signifikan di negara berkembang, yang didorong oleh urbanisasi dan perubahan gaya hidup (Wild *et al.*, 2004).

2.1.4. *In silico*

In silico merupakan metode yang digunakan untuk mendeskripsikan suatu eksperimen yang telah dilaksanakan dengan bantuan perangkat komputer. Metode ini dapat dimanfaatkan untuk menentukan interaksi antara suatu senyawa dan molekul target, seperti reseptor (Sari *et al.*, 2023). Pendekatan ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai keamanan dan efikasi obat (Siagian *et al.*, 2022).

Metode analisis toksikologi secara *in silico* memberikan data yang penting untuk pengambilan keputusan dan panduan dalam desain obat, metode ini mampu

meringkas waktu, menerapkan etika dengan menggunakan penurunan penggunaan hewan percobaan dan menghemat dana (Idakwo *et al.*, 2018).

Tahapan analisis *in silico* dimulai dengan persiapan makromolekul, diikuti oleh persiapan ligan dan reseptor, validasi metode docking, docking molekul menggunakan PyRx, serta visualisasi hasil docking menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer (Abdul *et al.*, 2023). Studi *in silico* dalam penelitian ini dilakukan dengan prediksi fisikokimia menggunakan (*Lipinski's rule of five*) merupakan lima parameter indikator yaitu berat massa molekul (BM) 500 Da, akseptor ikatan hidrogen 10, donor ikatan hidrogen 5, log P 5, serta nilai refraktivitas molar berkisar antara 40 – 130, digunakan untuk memperkirakan kemampuan senyawa aktif digunakan sebagai obat oral (Pollastri, 2010).

2.1.5. Prediksi Fisikokimia

Kandidat senyawa obat perlu memiliki profil absorpsi dan distribusi yang optimal serta tidak bersifat toksik bagi tubuh. Maka dari itu diperlukan parameter absorpsi, dimana parameter ini mencakup nilai prediksi dari fisikokimia dan farmakokinetik. Tujuan dari prediksi sifat fisikokimia yaitu untuk mengetahui kemungkinan senyawa target yang dijadikan sebagai obat oral berdasarkan parameter hukum lima Lipinski (Najib, 2024). Prediksi sifat fisiko kimia menggunakan parameter seperti berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD) berdasarkan hukum lima lipinski, dengan ketentuan jumlah pelanggaran parameter tidak lebih dari satu (Naufa *et al.*, 2022). Perbedaan dari sifat fisikokimia mempengaruhi absorpsi, distribusi, efikasi, metabolisme, ekskresi, interaksi antar komponen di dalam tubuh, serta dipengaruhi juga oleh hidrofobisitas tinggi, berat molekul, fleksibilitas struktur (jumlah ikatan yang dapat diputar), dan rendahnya selektivitas target (Abdullah *et al.*, 2022).

2.1.6. Prediksi Farmakokinetik

Prediksi sifat farmakokinetik yaitu penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) memiliki peranan penting dalam pengembangan obat (Gupta,

2018). Prediksi farmakokinetik menggunakan parameter (ADME) dari senyawa aktif menggunakan webserver pkCSM, yang mengevaluasi parameter seperti permeabilitas membran, kelarutan dalam air, potensi interaksi dengan enzim metabolik, serta kemungkinan penetrasi ke sistem saraf pusat (Daina *et al.*, 2017). Dengan menggunakan prediksi ini, senyawa dengan bioavailabilitas tinggi dapat diidentifikasi lebih awal, sehingga menghemat waktu dan biaya dalam pengembangan obat dengan memprioritaskan senyawa yang memiliki karakteristik farmakokinetik unggul (Pires *et al.*, 2015).

2.1.7. Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan untuk menilai tingkat toksisitas dari senyawa target memiliki profil keamanan yang memadai sebelum melangkah ke pengujian lebih lanjut, dengan mempertimbangkan beberapa parameter terhadap tubuh manusia seperti LD50 untuk menentukan dosis letal, ames toxicity untuk menilai potensi mutagenisitas, dan hepatotoxicity untuk mengevaluasi dampaknya terhadap fungsi hati (Naufa *et al.*, 2022). Prediksi ini biasanya dilakukan menggunakan *web server* seperti ProTox-II dan pkCSM, yang memanfaatkan data struktur kimia senyawa untuk memperkirakan toksisitas secara komprehensif (Banerjee *et al.*, 2018). Informasi ini menjadi dasar dalam menyaring senyawa yang berpotensi menyebabkan efek samping serius, sehingga hanya senyawa dengan tingkat keamanan tinggi yang diprioritaskan untuk pengembangan lebih lanjut.

2.1.8. Interaksi Obat dan Binding Site

Studi interaksi antara senyawa aktif dan *binding site* protein target dilakukan untuk memahami mekanisme pengikatan pada tingkat molekuler, yang menjadi dasar desain obat yang lebih efektif (Sethi *et al.*, 2020). Proses ini melibatkan analisis molecular docking yang mengidentifikasi residu asam amino pada situs aktif protein yang berinteraksi langsung dengan senyawa aktif, disertai pengukuran energi pengikatan untuk menentukan afinitasnya (Forli *et al.*, 2016). Kemajuan komputasi, termasuk model docking-and-scoring telah secara signifikan

meningkatkan prediksi interaksi RNA-ligan, sehingga membuka jalan bagi penemuan obat yang lebih efektif (Zhou *et al.*, 2022).

2.1.9. *G-Protein Receptor 120 (GPR120)*

G Protein-Coupled Receptor (GPCRs) merupakan superfamily protein terbesar dalam genom manusia. GPCRs memiliki peran penting sebagai pengatur berbagai fungsi fisiologis, seperti transmisi sinyal di dalam sel yang mempengaruhi proses-proses vital tubuh, termasuk respon hormonal, aktivitas saraf, dan regulasi metabolisme (Liu *et al.*, 2015). *G-Protein Receptor 120 (GPR120)*, atau *Free Fatty Acid Receptor 4 (FFAR4)*, diaktifkan oleh asam lemak tak jenuh rantai sedang hingga panjang dan berperan dalam homeostasis fisiologis seperti sekresi hormon incretin, regulasi preferensi makanan, pengendalian inflamasi, dan pembentukan jaringan lemak (Ichimura *et al.*, 2014). GPR120/FFAR4 banyak ditemukan pada jaringan adiposa, enteroendocrine, hati, tulang, paru-paru, serta sel imun (Al Mahri *et al.*, 2022).

2.1.10. HXA Docosa-4,7,10,13,16,19-Hexaenoic Acid

Docosa-4,7,10,13,16,19-Hexanoic Acid memiliki struktur kimia $C_{22}H_{32}O_2$ dengan berat molekul sebesar 328.488 memiliki nama lain yang lebih dikenal sebagai DHA (RCSB Protein Data Bank, n.d.). DHA merupakan salah satu golongan asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang Omega-3 yang berasal dari laut, dan biasa ditemukan pada minyak ikan dalam konsentrasi minimal (Cholewski *et al.*, 2018; Mozaffarian & Wu, 2011; Shahidi & Ambigaipalan, 2018). Asam lemak tak jenuh Omega-3 dikenal memiliki kegunaan dalam bidang kesehatan. Mereka membantu pengaturan level kadar gula darah dan profil lipid pada individu dengan segala jenis diabetes dengan mengarahkan tindakan anti-inflamasi, antioksidan, dan antilipidemik (Bayram & Kızıltan, 2024). DHA menunjukkan potensi dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin pada model hewan, sepekanrti tikus dengan cara memodulasi mikorbioma usus dan metabolit yang terkait dengan organ seperti hati dan pankreas (Pan *et al.*, 2021). DHA dapat mempengaruhi metabolisme lipid dan inflamasi melalui aktivasi

reseptor PPAR γ , yang berperan dalam regulasi gen terkait metabolisme lipid (Mansoori *et al.*, 2015).

2.1.11. Sumber Bahan Ajar

Keberhasilan proses pembelajaran ditentukan oleh tiga aspek utama yaitu peserta didik, pendidik dan bahan ajar (materi). Penggunaan media pembelajaran sebagai bahan ajar diarahkan pada peningkatan hasil belajar dalam proses pembelajaran sehingga proses pembelajaran dapat berlangsung secara optimal antara pendidik dengan peserta (Sinaga *et al.*, 2023). Selain itu, keberadaan media pembelajaran dapat menjadi solusi inovatif dalam untuk mengatasi keterbatasan guru dalam hal ruang dan waktu, sehingga guru tidak perlu menghabiskan banyak waktu untuk menjelaskan materi kepada siswa (Puspitarini & Hanif, 2019; Wulandari, 2020). Menanggapi berbagai masalah di lapangan, peningkatan kualitas pembelajaran di sekolah menengah, khususnya dalam mata pelajaran biologi, sangat diperlukan. Salah satu inovasi yang dapat diterapkan adalah mengembangkan media pembelajaran digital berbasis *flipbook* (Arifin & Lestari, 2020; Rusli & Antonius, 2019). *Flipbook* sebagai alat multimedia memberikan akses yang lebih fleksibel bagi siswa untuk belajar sesuai dengan gaya belajar mereka, fleksibilitas ini mendukung pembentukan pengetahuan baru dan memberikan dampak positif pada pencapaian akademis siswa (Weng *et al.*, 2018).

2.2. Hasil Penelitian yang Relevan

Penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Syamson & Fakta (2021) menunjukkan adanya efektifitas daun sirsak dalam menurunkan kadar gula darah setelah intervensi selama beberapa waktu. Dalam penelitian tersebut, kadar Gula Darah Sewaktu (GDS) rata-rata sebelum intervensi sebesar 245,18 mg/dl turun menjadi 203,96 mg/dl setelah diberikan terapi air rebusan daun sirsak, dengan nilai p-value sebesar 0,000 yang menunjukkan perbedaan signifikan. Peneliti dalam penelitian ini menguji daun sirsak secara umum melalui intervensi langsung, sementara penelitian ini akan lebih menekankan pada studi *in silico* untuk menganalisis senyawa metabolit sekunder daun sirsak yang berpotensi sebagai

antidiabetes. Penelitian *in silico* yang dilakukan nantinya akan mengevaluasi interaksi senyawa tersebut dengan reseptor GPR120, yang dikenal berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid.

Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Putri *et al.* (2023) menyoroti perbedaan jenis pelarut terhadap kadar flavonoid total dalam ekstrak daun sirsak. Hasil menunjukkan bahwa kadar flavonoid tertinggi sebesar 9,25 mg QE/g. Penelitian ini menggunakan metode maserasi dan analisis kualitatif flavonoid dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan Spektrofometri UV-Vis untuk kuantifikasi flavonoid. Dalam konteks penelitian ini, analisis senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid yang berperan dalam mekanisme antidiabetes melalui interaksi *in silico* dengan reseptor GPR120.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ji *et al.* (2021a\)) menunjukkan bahwa GPR120 merupakan target yang potensial sebagai agen terapi diabetes tipe 2. GPR120 yang diaktifkan oleh asam lemak bebas dapat merangsang pelepasan hormon yang meningkatkan produksi insulin. Hal ini membantu menurunkan kadar gula darah tanpa menyebabkan efek samping seperti hipoglikemia (penurunan gula darah berlebih). Temuan ini memberikan dukungan bagi penelitian mengenai senyawa dari daun sirsak yang berpotensi mengikat dan mengaktifkan GPR120 sebagai alternatif terapi untuk diabetes tipe 2 berbasis interaksi molekuler.

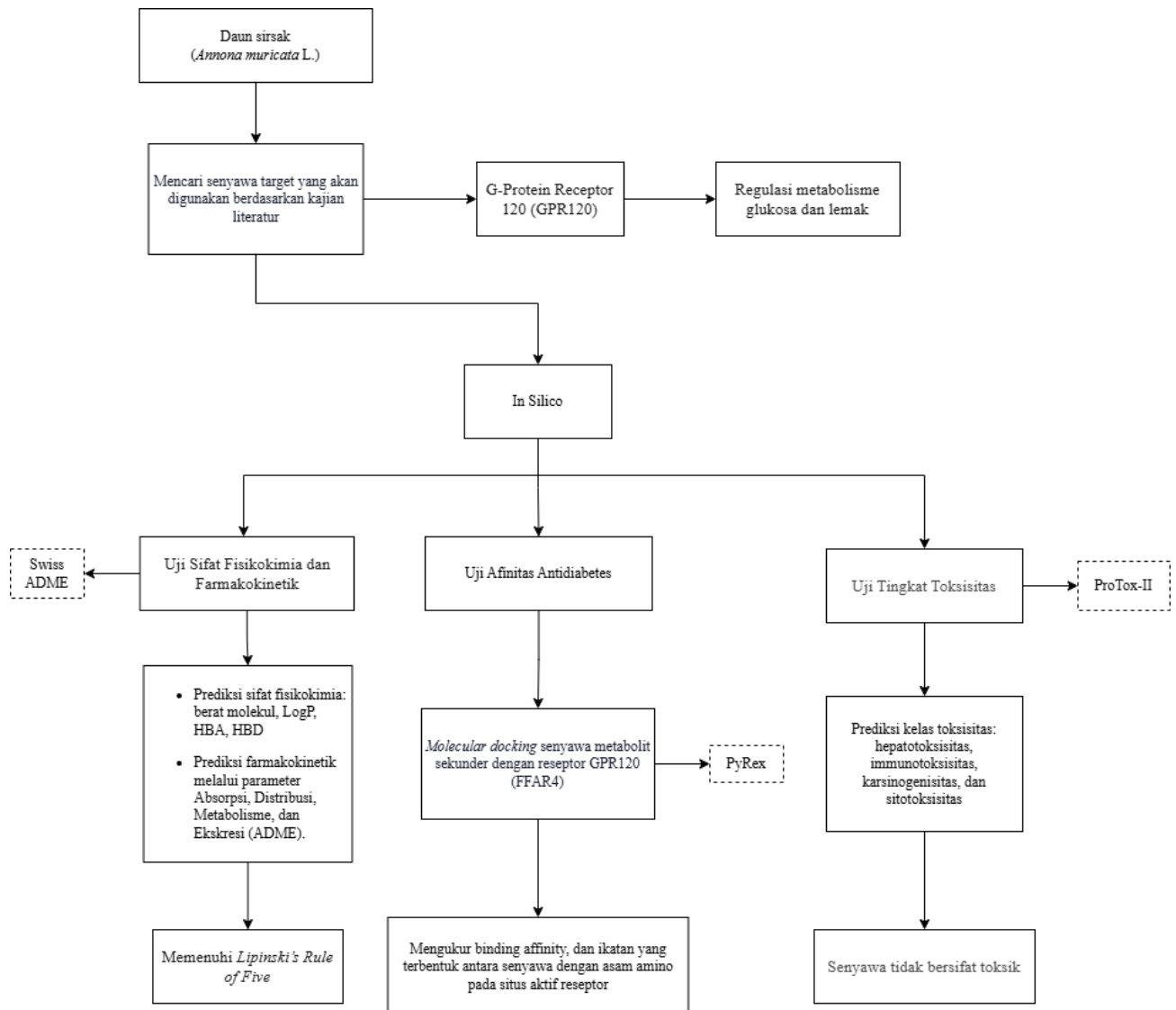
2.3. Kerangka Konseptual

Penelitian ini berfokus pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang dikenal memiliki potensi sebagai antidiabetes, terutama di tengah tingginya prevalensi diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Alasan utama penelitian ini dilakukan adalah untuk mencari alternatif obat alami yang lebih aman dibandingkan dengan obat sintetik yang sering kali menimbulkan efek samping dalam penggunaannya. Dalam konteks ini, daun sirsak telah digunakan secara empiris dalam pengobatan tradisional dan mengandung senyawa aktif seperti golongan flavonoid dan alkaloid yang memiliki potensi dalam menurunkan kadar gula darah.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi senyawa aktif daun sirsak dengan reseptor GPR120, yang memiliki peran penting dalam regulasi

metabolisme glukosa dan lipid. Untuk mencapai tujuan tersebut, penelitian ini akan menggunakan pendekatan analisis *in silico*, yang memungkinkan pemahaman lebih mendalam terkait mekanisme molekular interaksi senyawa aktif dengan target protein. Penelitian ini juga akan mengeksplorasi potensi toksisitas dari senyawa tersebut sehingga dapat menilai keamanannya sebagai terapi alternatif.

Selain aspek ilmiah, penelitian ini juga berupaya untuk mengembangkan *flipbook* digital sebagai sumber belajar biologi yang menarik. Hal ini bertujuan untuk memfasilitasi pemahaman siswa ataupun pembaca terkait potensi daun sirsak dalam pengobatan diabetes. Dengan memahami hubungan antara konsep-konsep yang ini, peneliti dapat merumuskan pertanyaan penelitian yang jelas, seperti identifikasi senyawa aktif yang efektif, serta efektivitas daun sirsak sebagai terapi alternatif diabetes berdasarkan analisis *in silico*. Berikut ini (**Gambar 2.3**) merupakan skema dari kerangka pemikiran skema dari kerangka konseptual penelitian yang akan dilakukan.



Gambar 2. 3. Kerangka Konseptual
(Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Keterangan:

- : Fokus Penelitian
 : Webserver/Aplikasi Penunjang yang digunakan

2.4. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah disusun, terdapat pertanyaan penelitian yang dikaji pada penelitian ini, diantaranya:

- 1) Bagaimana profil fisikokimia dan farmakokinetik dari senyawa dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang berpotensi sebagai antidiabetes secara *in silico*?
- 2) Bagaimana potensi toksisitas senyawa metabolit sekunder dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang berpotensi sebagai antidiabetes ditentukan secara *in silico*?
- 3) Bagaimana mekanisme interaksi senyawa aktif dalam daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan reseptor GPR120 yang dapat berkontribusi terhadap pengendalian kadar gula darah secara *in silico*?