

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Penelitian Terdahulu

Menurut Djalil *et al.* (2017) fraksi etil asetat dari daun mahoni dengan dosis 200 mg/kg dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada mencit yang telah diinduksi dengan glukosa hingga 198 mg/dl selama 150 menit. Aktivitas antidiabetes ini dapat dibandingkan dengan perlakuan pemberian glibenklamid dengan dosis 1 mg/kg. Beberapa penelitian mengenai aktivitas tumbuhan mahoni sebagai antidiabetes semakin terfokuskan pada bagian biji. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Suryani *et al.* (2013) Pemberian ekstrak metanol biji mahoni pada mencit yang telah diinduksi *Multiple Low Dose-Streptozotocin* (MLD-STZ) dengan dosis 250 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar insulin hingga 275,68%. Penelitian selanjutnya dilakukan dengan memberikan biji mahoni terhadap 34 responden dengan kadar glukosa darah 90-199 mg/dl selama 20 hari memberikan efek penurunan hingga 81,5 mg/dl dari 85,3% responden (Astuti *et al.*, 2017)

Ekstrak metanol biji mahoni mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan saponin yang memiliki aktivitas antihiperlipemik. Berdasarkan elusidasi struktur, ekstrak metanol mengandung senyawa flavonoid berupa 7-hidroksi-2-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-kroman-4-on), tiga buah senyawa alkaloid yaitu 3,6,7-trimetoksi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolon; 3,4,5,6,7-pentaetil-1-metoksi-1H-indazol; dan 5-etil-6-metoksimetil-2-metil-1,2-dihidro-piridin; 3,4,5,-trietil-6-metoksi-2-metil-1,2-dihidropiridin, serta satu senyawa saponin yaitu 1,4-Bis-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-tetrahydrofuro(3,4-c)furan (Mursiti *et al.*, 2016). Berdasarkan laporan Kadota *et al.* (1990) didapatkan hasil isolasi biji mahoni berupa senyawa swietenin B,C,D,E, dan F, 3-*O*-acetylswietenolide, 6-*O*-acetylswietenolide, dan 3-*O*-tigloyl-6-acetylswietenolide yang termasuk golongan triterpenoid. Kandungan utama dari minyak ester yang telah dimetilasi adalah asam linoleat, asam elaidic, asam stearat, asam palmitat, 10-metil-10-nonadekanol, asam ekosanoat, 3-heptina-2,5-diol, 6-metil-5-(1-metiletil), asam

oktadekanoat 9,10,12-trimetoksi, 1,3-dioksalan, 4 etil-4-metil-2-pentadesil, dan asam 2-furapentanoat (Mostafa *et al.*, 2011).

## 2.2 Landasan Teori

### 2.2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit kelainan metabolik yang dikarakteristikan dengan hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Penderita diabetes mellitus memiliki potensi mengalami komplikasi antara lain gangguan pada sistem kardiovaskuler seperti arteriosklerosis, retinopati, gangguan fungsi ginjal dan kerusakan syaraf. Orang yang menderita diabetes mellitus mempunyai resiko amputasi dua puluh kali lipat lebih besar daripada yang tidak menderita penyakit diabetes mellitus (Wazaify *et al.*, 2011). Diagnosis diabetes melitus dapat diketahui melalui tingginya kadar glukosa dalam plasma darah. Seseorang didiagnosa diabetes mellitus jika kadar gula darah sewaktu  $<200$  mg/dl dan kadar gula puasa  $>126$  mg/dl (ADA, 2014). Menurut Perkeni. (2015) klasifikasi diabetes mellitus meliputi 4 klinis, yaitu:

#### 1. Diabetes mellitus tipe 1

DM yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel  $\beta$  di pankreas dan mengakibatkan keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Faktor penyebab terjadinya hal tersebut antara lain karena autoimun dan idiopatik.

#### 2. Diabetes mellitus tipe 2

Penyebabnya adalah resistensi insulin. Insulin tidak bekerja secara optimal sehingga kadar gula dalam darah meningkat. Defisiensi insulin relatif terjadi pada DM tipe 2 bahkan hingga bersifat absolut.

#### 3. Diabetes mellitus tipe lain

Penyebabnya sangat bervariasi antara lain karena defek genetik fungsi sel  $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan

immunologi, dan sindrom genetik lain yang memiliki hubungan dengan DM.

#### 4. Diabetes Mellitus Gestational.

##### 2.2.2 Tanaman Mahoni (*Swietenia mahagoni*)

Tanaman mahoni tergolong ke dalam famili Meliaceae dan terdapat dua jenis spesies yang cukup dikenal yaitu *Swietenia macrophylla* (mahoni daun lebar) dan *Swietenia mahagoni* (mahoni daun sempit). Mahoni memiliki beberapa nama sinonim secara taksonomi seperti *Swietenia mahagoni* Lam, *Swietenia mahogani* C. DC., *Swietenia mahagoni* var. *praecociflora* Hemsl., *Swietenia acutifolia* Stokes, *Cedrela mahagoni* L. Tanaman mahoni memiliki tinggi hingga 40 m dengan lebar diameter batang mencapai lebih dari 100 cm. Daun berwarna hijau muda hingga hijau tua dengan panjang daun 10-30 cm. Bunga diproduksi di tangkai bunga dan ukuran tiap bunganya kecil. Buah mahoni berbentuk kapsul dengan panjang buah mencapai 8-20 cm, benihnya bersayap dengan panjang 5-9 cm yang terdapat di dalam buah.

Tanaman mahoni memiliki akar tunggang, mernatang bulat, percabangan banyak, dan berkayu serta memiliki getah. Daunnya majemuk menyirip genap, jelaian daun berbentuk bulat telur, ujung pangkalnya runcing dan tulang daunnya menyirip. Bunga tanaman ini majemuk tersusun dalam karangan yang keluar dari ketiak daun. Buahnya berbentuk bulat, berkeluk lima, berwarna coklat, didalam buah ada terdapat biji yang terbentuk pipih degnan ujung agak tebal dan berwarna kehitaman. Tanaman mahoni termasuk jenis tanaman yang mampu bertahan hidup di tahan gersang sekalipun. Syarat lokasi untuk budidaya mahoni diantaranya adalah ketinggian lahan maksimum 1.500 mdpl, curah hujan 1.524-5.085 mm/tahun, dan suhu udara 11-36°C (Ahmad *et al.*, 2019).

*Swietenia sp* mempunyai nama daerah atau nama lain di setiap negara. Di Belanda dikenal sebagai mahok, di Perancis disebut dengan acajou atau acajou pays, di Malaysia disebut cheriamagany, di Spanyol

dikenal dengan caoba atau caoba de santi/domingo, dan di Indonesia dapat disebut dengan mahoni, mahagoni, maoni atau moni (Parasibu, 2007).

Tanaman mahoni dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae (tumbuhan)  
Divisi : Magnoliophyta (tumbuhan berbunga)  
Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua/dikotil)  
Ordo : Sapindales  
Famili : Meliaceae  
Genus : Swietenia  
Spesies : *Swietenia sp* (Ahmad *et al.*, 2019).



**Gambar 2.1** Tumbuhan Mahoni (Ahmad *et al.*, 2019)

Biji mahoni mengandung saponin, flavonoid, alkaloid, terpenoid, antrakinon, glikosida jantung dan minyak volatil (Naveen *et al.*, 2014). Di dalam biji mahoni terdapat swietenin yang berfungsi sebagai agen anti hiperglikemik (Preedy *et al.*, 2011).

### **2.2.3 Reseptor PPAR $\gamma$ (*Peroxisome Proliferator-Activated Reseptor Gamma*)**

PPAR adalah anggota dari famili reseptor inti dengan beragam fungsi biologis. Fungsi reseptor PPAR setelah diaktivasi oleh obat adalah mencakup peningkatan metabolisme lipid dan metabolisme kolesterol, diferensiasi adiposit, dan peningkatan sensitivitas insulin.

Pada manusia terdapat tiga isoform dari reseptor inti PPAR : PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , dan PPAR $\gamma$ . Isoform ini dibedakan berdasarkan distribusi dan fungsi spesifiknya. PPAR juga mengatur apoptosis, pertumbuhan dan migrasi sel, memodulasi stress oksidatif dan penyakit radang pada system kardiovaskular khususnya terlihat dalam regulasi tonus vascular. PPAR $\gamma$  merupakan PPAR yang telah diteliti dengan sangat baik. Gen untuk protein PPAR $\gamma$  terlokalisir di genom manusia pada kromosom 3p25 yang disintesis dalam kisaran tinggi terutama di jaringan adiposa. PPAR $\gamma$  memainkan peran penting dalam regulasi metabolisme glukosa, diferensiasi adiposa, akumulasi lipid karena PPAR $\gamma$  dapat memantau aktivitas transkripsi dari sejumlah gen yang terlibat dalam proses metabolisme (Kvandova dan Dovinova, 2017). PPAR $\gamma$  seperti PPAR lainnya, membentuk heterodimer dengan anggota *subfamily* reseptor inti lain, yaitu Reseptor X Retinoat (RXR), yang merupakan receptor asam 9-cis-retinoat. Setelah membentuk ikatan heterodimer, PPAR $\gamma$  mengikat unsur *Proliferator Peroxisom Reseptor Elemen* (PPRE) yang terletak pada DNA target untuk mengatur transkripsi dan diaktifkan oleh ligan spesifik sehingga menimbulkan efek biologis (Shirley, 2009). Ligan yang berbeda memiliki potensi berikatan dengan co-aktivator yang berbeda pula sehingga dapat menimbulkan efek biologi yang berbeda. Salah satunya yang termasuk ligan alami PPAR $\gamma$  yaitu prostaglandin J2(PG-J2) dan ligan sintesisnya yaitu tiazolindion (TZD) (Bonfield *et al*, 2003).

#### **2.2.4 Docking molekuler**

*Docking* molekuler adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk memprediksi dengan tingkat akurasi yang substansial, konformasi ligan molekul kecil di dalam situs pengikatan target yang sesuai. *Docking* menjadi alat penting dalam penemuan obat baru. Algoritma *docking* melakukan prediksi kuantitatif energi yang mengikat dan memberikan peringkat senyawa yang berikatan berdasarkan pada nilai afinitas *docking* molekuler terdapat dua komponen yaitu *searching* dan *scoring*. *Searching* berarti bahwa setiap metode *docking* harus

mengeksplorasi setiap konfigurasi yang dapat dijangkau untuk interaksi antara dua molekul. Sedangkan *scoring* yaitu suatu proses serta pengurutan pada setiap konfigurasi yang telah dihasilkan pada proses *searching*. Beberapa jenis *docking* molekuler berdasarkan sifat ligan dan reseptornya yaitu *rigid body docking*, *flexible ligand docking*, dan *flexibe docking*. Jenis *docking* yang sering dipakai yaitu *flexible ligand docking* dimana reseptor diperlakukan kaku dan ligan dapat digerakkan dengan bebas (Kroemer, 2007).

### 2.2.5 Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas bertujuan untuk menilai kemungkinan munculnya efek yang tidak diinginkan dari suatu zat kimia atau toksikan. Prediksi toksisitas dapat dilakukan dengan cara komputasi menggunakan program Toxtree berdasarkan pendekatan *decision tree*. Beberapa parameter pada program Toxtree adalah toksisitas berdasarkan *Cramer Rules*, *Verhaar Scheme*, estimasi iritasi kulit dan potensi korosi, estimasi iritasi *structure alert*, dan *cramer rules* dengan ekstensi mata dan potensi korosi, karsinogenisitas mutagenesis, serta biodegradasi. Struktur kimia senyawa yang dianalisis dapat diinput dengan menggunakan editor interaktif 2D, atau disalin melalui format CSV, TXT, atau SDF beserta penjelasan mengenai alur klasifikasinya. Dengan demikian alur pengambilan kesimpulan dapat diikuti dan dipahami (Djalil., *et al.*, 2012). Berikut merupakan parameter toksisitas yang dapat dalam program Toxtree:

**Tabel 2.1 Parameter Toksisitas dalam Program Toxtree (Sumber: Toxtree., 2010)**

<i>Toxtree</i>	<i>Classes</i>
<i>Cramer rules</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Low</i></li> <li>2. <i>Intermediate</i></li> <li>3. <i>High</i></li> </ol>
<i>Verhaar scheme</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Narcosis or baseline toxicity</i></li> <li>2. <i>Less inert compounds</i></li> <li>3. <i>Unspecific reactivity</i></li> <li>4. <i>Compounds and groups of compounds acting by specific mechanism</i></li> <li>5. <i>Not possible to classify according to these rules</i></li> </ol>
<i>START biodegradability</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Easily biodegradable chemical</i></li> <li>2. <i>Persistent chemical</i></li> <li>3. <i>Unknown biodegradability</i></li> </ol>

<i>Eye irritation and corrosion</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Not skin corrosion R34 or R35</li> <li>2. Not lesions R34, R35, R36, or R41</li> <li>3. Not eye irritation R41</li> <li>4. Not eye irritation R36</li> <li>5. Not corrosion R34, R35 or R41</li> <li>6. Not lesions R34, R35, or R36</li> <li>7. Not eye irritation R36 or R41</li> <li>8. Serious lesions to the eye</li> <li>9. Moderate reversible irritation to the eye</li> <li>10. Skin corrosion</li> <li>11. Unknown</li> </ol>
<i>Structure alert for the in vivo micronucleus assay in redents</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. At least one positive structural alert for the micronucleus assay</li> <li>2. No alert for the micronucleus assay</li> </ol>
<i>Michael acceptors</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Michael acceptor</li> <li>2. Not reactive via Michael addition</li> </ol>
<i>Benigni / Bossa rulebase (for mutagenicity and carcinogenicity)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Structural alert for genotoxic carcinogenicity</li> <li>2. Structural alert for non-genotoxic carcinogenicity</li> <li>3. Potential Salmonella Typhimurium TA100 mutagen based on QSAR</li> <li>4. Unlikely to be a Salmonella Typhimurium TA100 mutagen based on QSAR</li> <li>5. Potential carcinogen based on QSAR</li> <li>6. Unlikely to be a carcinogen based on QSAR</li> <li>7. For a better assessment a QSAR calculation could be applied</li> <li>8. Negative for genotoxic carcinogenicity</li> <li>9. Negative for non genotoxic carcinogenicity</li> <li>10. Error when applying the decision tree</li> </ol>
<i>Skin irritation / skin corrosion</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Not corrosive to skin</li> <li>2. Not irritating or corrosive to skin</li> <li>3. Not irritating</li> <li>4. Irritating to skin</li> <li>5. Corrosive to skin</li> <li>6. Irritating or corrosive to skin</li> <li>7. Unknown</li> </ol>
<i>Cytochrome P450-mediated drug metabolism</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SMARTCyp.Rank1.sites</li> <li>2. SMARTCyp.Rank2.sites</li> <li>3. SMARTCyp.Rank3.sites</li> <li>4. SMARTCyp.Rank=.sites</li> </ol>
<i>Skin sensitisation alerts</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alert for SNAr identified</li> <li>2. Alert for Schiff base formation identified</li> <li>3. Alert for Michael acceptor identified</li> <li>4. Alert for acyl transfer agent identified</li> <li>5. Alert for SN2 identified</li> <li>6. No skin sensitisation alerts identified</li> </ol>
<i>Kroes TTC decision tree</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substance would not be expected to</li> </ol>

- be a safety concern*
2. *Negligible risk (low probability of a life time cancer risk greater than 1 in 10)*
  3. *Risk assessment requires compound-specific toxicity data*
- 

## 2.2.6 Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi

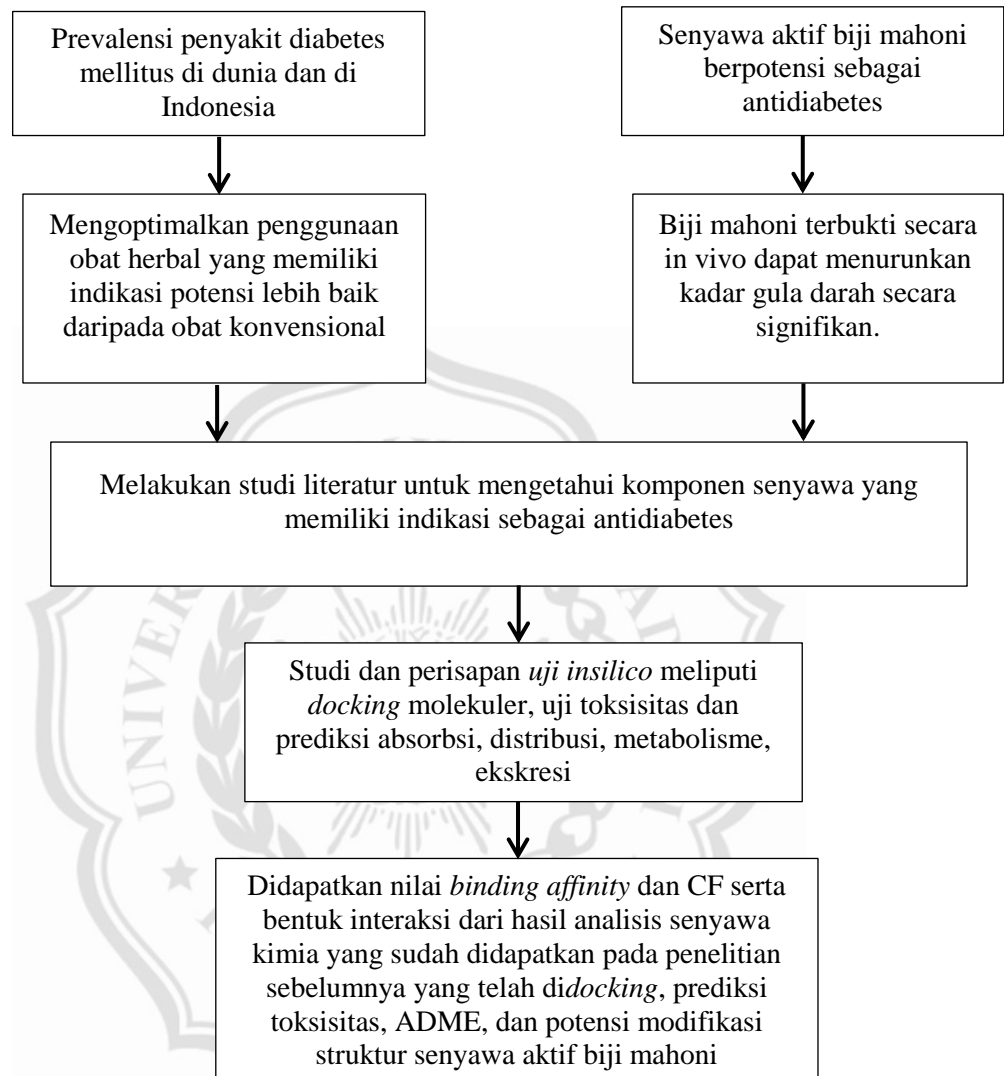
Parameter farmakokinetik dapat digunakan untuk mempelajari kinetika absorpsi, distribusi dan ekskresi suatu zat eksogen di dalam tubuh. Prediksi sifat farmakokinetika ini dilakukan secara komputasi. Karakteristik fisikokimiawi yang dimiliki oleh lebih dari 2000 jenis obat-obatan diwajibkan memenuhi “*The Rule of Five*”. Senyawa dapat dianggap *bioavailable* atau dapat digunakan jika donor yang berikatan dengan hidrogen kurang dari 5, akseptor hidrogen kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500, serta memiliki lipofilitas (logP) kurang dari 5 (Lipinski *et al.*, 1997). Analisis itu disebut dengan hukum lima Lipinski karena hasil nilai dari prediksi tersebut berupa kelipatan angka lima. Kesimpulan dari interpretasi yang dihasilkan dapat digunakan untuk membuktikan bahwa senyawa yang diuji mudah diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik (Kesuma *et al.*, 2018).

Suatu obat atau senyawa yang sedang diuji sebagai salah satu kandidat obat harus merupakan sebuah molekul yang kuat dan dapat mencapai targetnya dalam tubuh dengan jumlah konsentrasi yang cukup sehingga dapat menghasilkan efek terapi yang diharapkan. Pengembangan suatu obat pasti melibatkan penilaian mengenai penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dalam penemuan awalnya. Swiss ADME merupakan sebuah program berbasis *website* yang dapat digunakan untuk memprediksi sifat ADME suatu obat berdasarkan sifat fisikokimia, farmakokinetik, kemiripan obat serta keamanan obat dengan interpretasi data yang mudah diolah dan sangat efisien (Daina *et al.*, 2017).

SwissADME merupakan salah satu aplikasi program komputer berbasis *online* yang dapat diakses oleh publik untuk mempermudah dalam membantu pemilihan senyawa yang memenuhi “*The Rule of*

Five”. Penggunaan SwissADME dapat dilakukan dengan mengakses <http://www.swissadme.ch>.

### 2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

### 2.4 Hipotesis

Senyawa aktif biji mahoni (*Swietenia sp*) memiliki aktivitas sebagai agonis reseptor PPAR $\gamma$  sehingga berpotensi sebagai antidiabetes. Terdapat interaksi antara keduanya melalui *docking* molekuler dengan Pxr-Vina, serta memiliki potensi sebagai obat antidiabetes yang efektif dan aman digunakan.