

Eksplorasi Jejaring Farmakologi pada Tanaman Yacon Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2)

Fatimah Azzahra*¹, Ayun Dwi Astuti², Ayu Masyita^{3,4}

¹Program Studi Herbal, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

^{2,3} Departemen Farmasi SAINS, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Pusat Riset Vaksin dan Obat, Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Tangerang Selatan, Indonesia

e-mail: *fatimah.azzahra23@ui.ac.id, ayundwiasuti@unhas.ac.id, ayumasyita@unhas.ac.id

Abstract

Diabetes Mellitus remains a pressing concern due to a significant surge in cases, driving the continuous exploration of natural substances as potential drugs and nutraceuticals. Notably, insulin leaves or yacon are among the promising natural candidates. Previous in vitro and in vivo studies have established the antidiabetic effects of insulin leaves, and in silico investigations have also been conducted to assess their impact on DPP-4. Nonetheless, the exploration of the hypoglycemic or antidiabetic effects of this plant remains extensive and offers room for further investigation. In light of this research, PPI analysis and oncology gene enrichment were carried out on target compounds and diseases using bioinformatics databases, Venn diagrams, Cytoscape, and ShinyGO. The findings unveiled 9 high-priority targets from the analysis, and the KEGG pathway that elucidates the disease mechanism is the EGFR inhibitor resistance pathway.

Keywords : Diabetes, insulin leaf, in silico, exploration

Abstrak

Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang hingga saat ini terus menjadi perhatian karena angka kenaikan kasus yang cukup tinggi sehingga bahan alam sebagai kandidat obat maupun sebagai nutrasetika terus dikembangkan. Di antara bahan alam yang potensial adalah daun insulin atau yacon. Berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo* sebelumnya diketahui bahwa daun insulin memiliki efek antidiabetes serta telah dilakukan pula studi *in silico* terkait efeknya terhadap DPP-4. Namun eksplorasi tentang efek

hipoglikemik atau antidiabetes tanaman ini masih sangat luas dan dapat dieksplorasi lebih jauh. Berdasarkan penelitian ini, dilakukan analisis PPI dan gene oncology enrichment terhadap target senyawa dan penyakit menggunakan database bioinformatika, diagram Venn, Cytoscape, dan ShinyGO. Hasil berupa 9 target dengan nilai analisis tertinggi diperoleh dan jalur KEGG yang menjelaskan skema penyakit adalah jalur EGFR inhibitor resistance.

Kata Kunci: Diabetes, daun insulin, *in silico*, eksplorasi

PENDAHULUAN

Diabetes termasuk di antara penyakit degeneratif yang menjadi perhatian karena jumlah kenaikan kasusnya yang tinggi baik secara jumlah penderita maupun tingkat mortalitas (World Health Organization, 2023). Penelitian bahan alam untuk menjadi salah satu alternatif pengobatan juga telah banyak diteliti dan di kembangkan. Di antara bahan alam yang potensial terkait aktivitas antidiabetesnya yaitu daun yacon (*Smallanthus sonchifolius*) atau yang memiliki nama lain daun insulin. Penamaan ini menjadi menarik terutama jika dikaitkan terhadap penyakit diabetes yang dipengaruhi kadar insulin. Yacon adalah tumbuhan asli Andes, spesies dari famili Asteraceae (Compositae), dengan nama botani *Smallanthus sonchifolius*. Secara morfologis, yacon adalah herba tahunan setinggi 1,5 hingga 3 m, dengan sistem akar terdiri dari 4 hingga 20 umbi berdaging oval atau fusiform. Bagian permukaan tanah (*aerial*) terdiri dari daun besar dan bunga dengan kelopak kuning yang tersusun secara radial (Baroni et al., 2008). Umbi bawah tanahnya yang rasanya manis telah digunakan selama berabad-abad sebagai obat rakyat tradisional oleh penduduk asli Peru untuk mengobati hiperglikemia, masalah ginjal, dan peremajaan kulit. Daun yacon mengandung

empat lakton seskuiterpen asam entkaurenik, senyawa diterpenoid (ester ent-kaur-16-en-19-OIC 15-angeloiloksi), dan kandungan utama lainnya (katekol, terpen, dan flavonoid). Meskipun tanaman Yakon bukan tanaman asli Indonesia, namun telah dibudidayakan di daerah Lembang (provinsi Jawa Barat), serta di daerah Wonosobo (Provinsi Jawa Tengah) (Aziz et al., 2021).

Beberapa penelitian tentang efek anti-diabetes tanaman yakon telah dilakukan. Efek hipoglikemik dari ekstrak air daun *Smallantus sonchifolius* (yakon) diperiksa pada tikus diabetes normal yang diinduksi hiperglikemik dan streptozotocin (STZ). Rebusan yakon sepuluh persen menghasilkan penurunan kadar glukosa plasma yang signifikan pada tikus normal bila diberikan melalui injeksi intraperitoneal atau tabung lambung (Aybar et al., 2001). (Habib et al., 2015) mempelajari suplementasi akar Yakon pada tikus diabetes menghasilkan penurunan kadar malondialdehid yang signifikan baik di hati (30,97%) dan ginjal (19,15%). Aktivitas dismutase dan katalase superoksida hati secara signifikan lebih rendah pada tikus yang diobati dengan diabetes (masing-masing 13,46 dan 64,33%) dibandingkan dengan kontrol diabetes. Hasil serupa diamati pada ginjal. Perlakuan tikus diabetes menghasilkan peningkatan kadar glutathione peroksidase dan glutathione di hati (masing-masing 172,50 dan 35,91%) dan ginjal (masing-masing 177,78 dan 57,76%). Kolesterol plasma dan kadar triasilgliserol dan komposisi asam lemak hati, yang diubah pada tikus diabetes, kembali mendekati normal dengan mengkonsumsi yakon. Jadi, penelitian *in vivo* dan *in vitro* sebelumnya telah dilakukan terhadap tanaman yakon baik pada daun, akar, maupun umbinya dan terbukti bahwa tanaman yakon menurunkan kadar gula darah atau memberikan perbaikan pada penderita diabetes.

Sinurat et al., (2021) sebelumnya pun telah meneliti daun yakon secara *in silico* dengan membandingkannya terhadap sirtagliptin yang bekerja sebagai inhibitor DPP4. Sinurat et al. melakukan docking terhadap kandungan bioaktif daun yakon terhadap enzim DPP-4 dan hasil docking molekuler dapat disimpulkan bahwa senyawa baru daun Yakon berpotensi penuh untuk menghambat aktivitas enzim DPP-4 sebagai antidiabetes berdasarkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan ikatan kimia. Penelitian *in silico* lain dilakukan oleh Aziz et al., (2021) yang juga meneliti metabolomic daun yakon terhadap efek inhibitor α -glukosidase. Setelah melakukan ekstraksi dan menemukan kandungan bioaktif dari ekstrak daun yakon menggunakan LC-MS/MS dan FTIR, penelitian ini menemukan Berdasarkan skor docking yang diperoleh dari studi *in silico*, senyawa yang poten ditemukan sebagai penghambat α -glukosidase: nystose, 1-kestose, luteolin-3'-7-di-O-glucoside, dan 1,3-O- asam dicaffeoilquinic. Informasi tentang

Eksplorasi Jejaring Farmakologi pada....

senyawa aktif yang bertanggung jawab untuk aktivitas antidiabetes daun yakon.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya tersebut, eksplorasi aktivitas antidiabetes daun yakon masih dapat terus dikembangkan. Pada studi kali ini, akan dilakukan *screening* secara umum terhadap interaksi protein-protein antara diabetes dan senyawa aktif dari tanaman yakon yang terdata pada *database* untuk memprediksi potensi lainnya dari tanaman ini dan kemungkinan target yang dapat dianalisis selanjutnya.

METODE PENELITIAN

Pengumpulan dan penyaringan komponen bioaktif

Kandungan bahan aktif pada tanaman yakon diperoleh dari database KNApSACk kemudian dianalisis prediksi sifat farmakokinetik yang diperoleh dari pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) dan dipilih senyawa atau metabolit yang memenuhi kriteria aturan Lima Lipinski atau aturan lima Pfizer. Gambar struktur menggunakan situs *SwissTarget*.

Prediksi target terkait senyawa dan jaringan gen target komponen

Setelah itu, kandungan bahan aktif yang terpilih kemudian dikumpulkan target senyawanya dari database *SwissTarget* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) dengan memilih spesies "homo sapiens". Aplikasi Cytoscape 3.8.1 digunakan untuk analisis visual, dan komponen kimia di atas dan hubungan target diimpor ke dalam aplikasi, dan diagram jaringan pengaturan "komponen aktif obat-target terapi potensial penyakit" ditarik, hasil yang diperoleh kemudian diolah kemudian divisualisasikan.

Prediksi Target yang terkait penyakit

Database yang dipilih untuk melihat target penyakit adalah Genecards dengan nilai skor > 50. Hasil yang diperoleh kemudian dimasukkan ke dalam diagram Venn untuk dibandingkan dengan hasil dari target komponen senyawa.

Pembangunan Jaringan Regulasi (*regulation network*) dan Jaringan Interaksi Protein-Protein (PPI)

Target terapi potensial (persilangan) yang telah didapatkan dari diagram venn diimpor ke platform jaringan STRING (<https://string-db.org/>), spesies penelitian ditetapkan sebagai "Homo sapiens," keandalan tertinggi (skor > 0,9) dipilih oleh penilaian komprehensif, target diskrit disembunyikan, diagram jaringan interaksi protein-

protein (PPI) dibangun, dan file format TSV diekspor. File TSV diimpor ke perangkat lunak Cytoscape 3.8.1, dan analisis topologi dilakukan oleh plug-in CytoNCA. Hasil analisis network dinilai berdasarkan *betweenness*, *closeness*, dan *degree*, kemudian 9 nilai total tertinggi dijadikan core gene network.

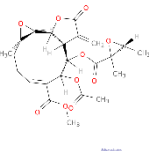
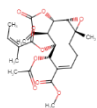
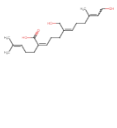
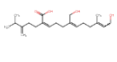
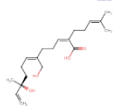
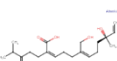
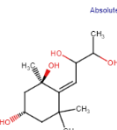
Analisis GO Function dan KEGG Pathway Enrichment

Analisis fungsi go dan analisis pengayaan (enrichment) jalur KEGG dilakukan menggunakan platform ShinyGO ([//bioinformatics.sdstate.edu/go/](http://bioinformatics.sdstate.edu/go/)). Dalam analisis fungsi GO, 30 item teratas dari proses biologis (BP), komponen selular (CC) dan fungsi molekuler (MF)

dipilih untuk visualisasi. Dalam analisis pengayaan (enrichment) jalur KEGG, 50 item teratas dipilih untuk visualisasi dan dipilih jalur (pathway) yang paling sesuai terkait penyakit yang diteliti. Barplot digunakan untuk menggambar histogram, dan dotplot digunakan untuk membuat diagram titik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan metabolit sekunder yakon merupakan salah satu hal yang menarik terutama dari hasil penelusuran data berdasarkan KNApSACk dan literatur yang menguji tentang kandungan tanaman yakon. Berdasarkan hasil KNApSACk, ada 7 metabolit sekunder yang terkandung di dalam yakon (Tabel 1), 3 di antaranya merupakan asam diterpene (smaditerpenic acid).

Metabolit	Struktur	CID	Bobot molekul	log P	Acceptors	Donors	Surface Area	Torsion
Enhydrin		C00003255	464,17	1,1558	10	0	190,693	4
Fluctuanin		C00011880	448,17	1,9446	9	0	185,895	4
1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid		C00056390	336,23	4,1615	3	3	145,459	12
Smaditerpenic acid C		C00057749	322,445	3,7714	3	3	139,094	12
Smaditerpenic acid B		C00057759	336,472	4,1599	3	3	145,459	12
Smaditerpenic acid D		C00057760	350,499	4,4059	3	3	151,824	13
Sonchifolol		C00057799	244,331	0,5864	4	4	102,600	2

Tabel 1. Metabolit sekunder berdasarkan KNApSACk dan profil aturan 5 lipinski (Diolah oleh penulis, 2023)

Berdasarkan aturan 5 lipinski yaitu bobot molekul kurang dari 500 Da, HB donor kurang dari 5, HB acceptor kurang dari 10, dan Log P tidak lebih dari 5 maka ketujuh metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman yakon memenuhi persyaratan. Sedangkan penelitian sebelumnya yang melakukan

ekstraksi terhadap tanaman yakon menemukan kandungan tanaman yakon berupa FOS (fruktooligosakarida) yang juga berperan dalam mekanisme antidiabetes (Cao et al., 2018; Sinurat et al., 2021). Bentuk FOS yang umum dalam akar yakon adalah nystose, 1-kestose, dan 1-fructofuranosyl nystose (Cao et al., 2018; Roberfroid

et al., 2010). Selain FOS, dalam akar yakon terdapat pula asam klorogenat, asam kafeat, asam ferulat. Sedangkan pada daun mengandung asam klorogenat, asam kafeat, asam ferulat, myricetin, rutin, ρ -Coumaric acid, asam galat, enhydrin, dan tryptophan, sedangkan pada bunga adalah asam galat dan myricetin (Cao et al., 2018).

Metabolit lainnya yang sesuai dengan hasil KNApSAcK dijelaskan oleh Lachman et al., (2003), kandungan asam ent-kaurenic dan turunannya yang tinggi pada daun yakon menunjukkan bahwa diterpen memainkan peran fisiologis penting dalam mekanisme pertahanan eksudat trikoma grandular. Selain itu, melampolide antijamur, 8-angeloyl-1(10),4,11(13)-germacatriene-12,6-olid-14-oic acid methyl ester, disebut sonchifolin (Inoue et al. 1995), serta tiga melampolida (lakton seskuiterpen) yang diketahui - polimatin B, uvedalin dan enhydrin diisolasi dari ekstrak daun yakon dalam metanol

Eksplorasi Jejaring Farmakologi pada....

70% dalam fraksi yang larut dalam etil asetat menggunakan kromatografi kolom pada silika gel oleh HPLC. Namun, senyawa 1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid dan sonchifolol merupakan 2 senyawa yang masih kurang diteliti atau belum banyak dieksplorasi baik pada tanaman yakon maupun lainnya. Dengan demikian, masih banyak senyawa yang terkandung pada tanaman yakon yang dapat dianalisis lebih spesifik dibandingkan database pada KNApSAcK.

Penelitian yang dilakukan oleh (Aziz et al., 2021) juga dapat menjadi referensi dalam melakukan molekular docking yang realistis yaitu dengan menentukan terlebih dahulu kandungan senyawa pada ekstrak yakon yang diperoleh secara ril, baru kemudian dilakukan analisis molekular docking berdasarkan kadar metabolit sekunder pada ekstrak tersebut terhadap target penyakit.

Metabolit	Kelarutan dalam air	Absorpsi usus (manusia)	VD _{ss} (manusia)	Permeabilitas sawar darah otak (BBB)	substrat CYP2D6	substrat CYP3A4	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Total Clearance
Enhydrin	-4,461	100	0,22	-1,395	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0,863
Fluctuanin	-4,476	100	-0,041	-1,198	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1,382
1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid	-3,023	94,823	-1,033	-0,928	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1,977
Smaditerpenic acid C	-3,536	92,482	-1,275	-0,813	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	2,002
Smaditerpenic acid B	-2,782	96,896	-0,85	-0,913	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1,959
Smaditerpenic acid D	-2,988	96,215	-0,926	-0,896	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	1,976
Sonchifolol	-1,589	58,613	-0,378	063	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1,274

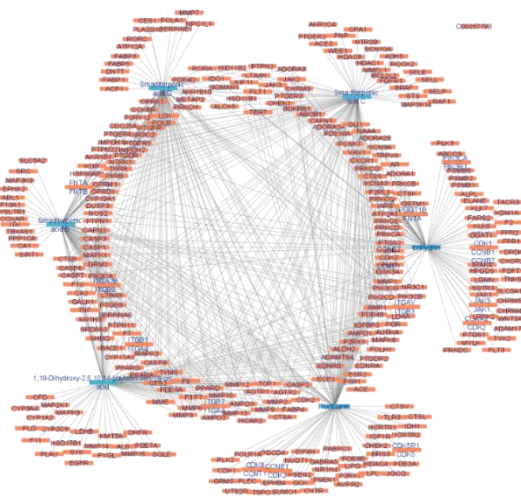
Metabolit	Renal OCT2 substrate	Max. tolerated dose (human)	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)
Enhydrin	Tidak	0,051	4,451
Fluctuanin	Tidak	0,131	4,075
1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid	Tidak	-1,347	2,518
Smaditerpenic acid C	Tidak	-0,685	1,909
Smaditerpenic acid B	Tidak	-1,196	2,413
Smaditerpenic acid D	Tidak	-1,808	2,471
Sonchifolol	Tidak	1,201	1,744

Tabel 2. Profil fisikokimia metabolit sekunder tanaman yakon berdasarkan profil ADMET

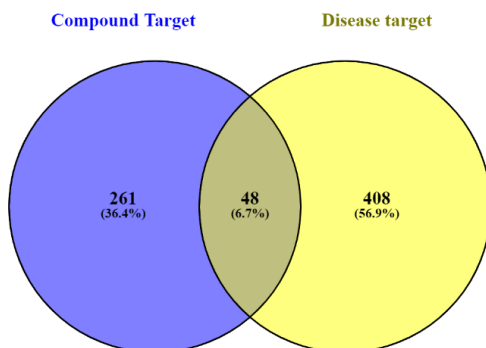
Berdasarkan hasil profil fisikokimia masing-masing metabolit sekunder yang diperoleh, secara umum hasilnya cukup baik yaitu kelarutan dalam air, absorpsi di lumen usus, serta tidak toksik terhadap hati kecuali sonchifolol yang memiliki absorpsi usus yang kurang baik namun masih dalam persentase dapat diserap. Di antara semua senyawa dalam daun yakon pula, hanya sonchifolol yang tergolong siap atau dapat menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) dengan nilai $> 0,3$ sedangkan yang tidak

menembus sawar darah otak adalah enhydrin dan fluctuanin dengan nilai < -1 . Senyawa lainnya seperti smaditerpenic acid dan 1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid masih dalam kategori lebih dekat untuk tidak menembus sawar darah otak dengan nilai minus (-). Hasil nilai VD_{ss} menunjukkan nilai di bawah 0,71 L/kg yang menunjukkan bahwa distribusi obat lebih banyak di plasma daripada jaringan.

Berdasarkan hasil analisis pula bahwa semua metabolit sekunder tanaman yakon terpilih bukan merupakan substrat OCT2 dan total klirens tertinggi adalah samditerpenic acid C. Berdasarkan dosis maksimum yang dapat ditoleransi, hasil menunjukkan $\leq 0,477$ yang menunjukkan bahwa toksisitas rendah. Hasil analisis fisikokimia menunjukkan potensi metabolit sekunder tanaman yakon sebagai kandidat obat secara umum, kecuali untuk sonchifolol maka butuh dikaji lebih lanjut karena efeknya terhadap Sistem Saraf Pusat yang dapat menjadi kandidat obat untuk penyakit SSP.

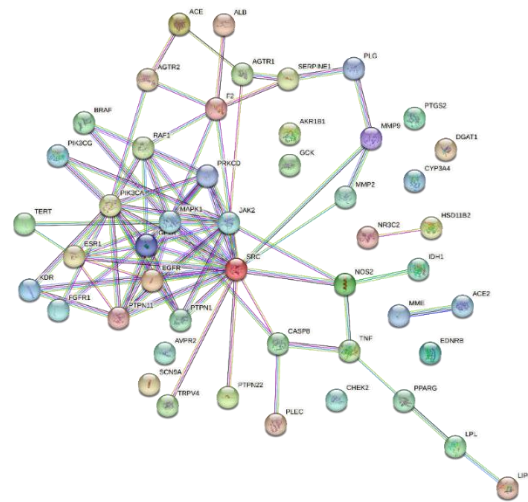


Gambar 1. Interaksi antara Senyawa dan Target senyawa. Yang berwarna biru adalah senyawa dan warna oranye adalah target senyawa (Diolah Penulis, 2023)



Gambar 2. Hasil diagram Venn antara target senyawa dan target penyakit

Berdasarkan hasil diagram Venn (Gambar 2) dengan memilih seluruh target senyawa diperoleh 261 target senyawa dan pada penyakit dipilih skor lebih dari 50 dengan prediksi bahwa skor >50 menunjukkan tingkat kecenderungan yang tinggi terhadap target yang dipilih dan diperoleh 408 target penyakit. Hasil diagram Venn menunjukkan ada 48 target yang beririsan dan selanjutnya diolah untuk analisis PPI. Hasil analisis PPI menunjukkan 47 target yang saling berinteraksi dengan jumlah nodus 48, jumlah edges 82, nilai-P dari PPI enrichment $<0,001$ menunjukkan signifikansi interaksi antar protein yang terjaring dalam diagram Venn. Berdasarkan hasil analisis KEGG dari string-db dengan pengurutan skor jumlah jejaring yang paling tinggi menunjukkan bahwa jalur persinyalan langsung untuk penyakit diabetes Mellitus ada pada urutan ke-60 dan persinyalan insulin pada urutan ke-48 sehingga berdasarkan hasil tersebut, mekanisme antidiabetes tanaman yakon berdasarkan kandungan senyawa di atas memungkinkan namun bukan jalur utama. Namun, jika dilakukan analisis KEGG di string-db dengan mengurutkan skor kekuatan, maka diperoleh jalur diabetes Mellitus tipe 2 berada di urutan ke-4 menunjukkan bahwa interaksi antar protein yang terkait memiliki interaksi yang tinggi.



Gambar 3. Hasil PPI dari string-db (Diolah Penulis, 2023)

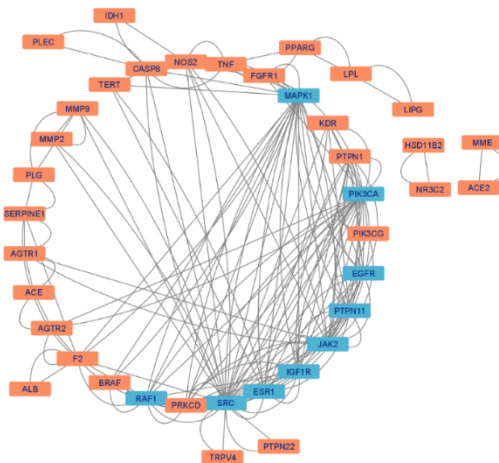
Nama	Degree	Closeness Centrality	Betweenness	Total
SRC	36	0,596	0,432	37,03
PIK3CA	26	0,486	0,171	26,66
MAPK1	26	0,531	0,169	26,70
JAK2	22	0,515	0,157	22,67
IGF1R	18	0,453	0,153	18,61
PTPN11	16	0,447	0,140	16,59
RAF1	14	0,447	0,127	14,57
EGFR	14	0,442	0,114	14,56

ESR1	14	0,436	0,100	14,54
------	----	-------	-------	-------

Tabel 3. Hasil Analisis jaringan (network) dari PPI

dengan nilai total tertinggi (Diolah penulis, 2023)

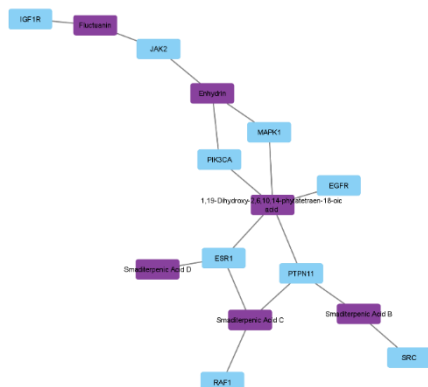
Hasil analisis PPI (Gambar 3) dari Cytoscape dengan mengurutkan nilai total degree, betweenness dan closeness menunjukkan bahwa SRC (Tyrosine-protein kinase SRC), PIK3CA (PI3-kinase p110-alpha), MAPK1 (MAP kinase ERK2), JAK2 (Tyrosine-protein kinase JAK2), IGF1R (Insulin-like growth factor I receptor), PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11), RAF1 (Serine/threonine-protein kinase RAF), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), dan ESR1 (Estrogen Receptor 1) sebagai protein target dengan nilai total tertinggi seperti pada Tabel 3 dan Gambar 4. Kesembilan protein target ini merupakan target dari senyawa enhydrin, fluctuanin, smaditerpenic acid B, smaditerpenic acid C, smaditerpenic acid D, dan 1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid dengan interaksi seperti pada gambar 5.



Gambar 4. Hasil analisis interaksi protein-protein.

Hasil dari total degree, betweenness, dan closeness

9 tertinggi diwarnai dengan biru



Eksplorasi Jejaring Farmakologi pada....

Gambar 5. Interaksi 9 target hasil PPI tertinggi

terhadap senyawa. Warna ungu adalah senyawa,

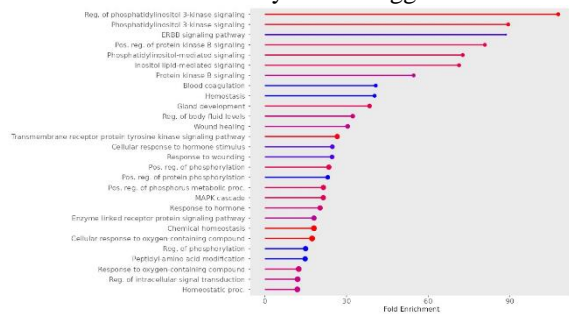
warna biru adalah 9 target tertinggi hasil PPI

Berdasarkan hasil analisis, enhydrin memiliki target yang beririsan dengan target penyakit pada protein MAPK1, PIK3CA, dan JAK2. Serra-Barcellona et al., (2015) meneliti tentang efek hipoglikemik enhydrin pada tikus diabetes secara in vitro dan menunjukkan bahwa 10% dekok daun yakon dan enhydrin secara signifikan menghambat aktivitas enzim α -glucosidase ragi dengan nilai IC_{50} yang dose-dependant masing-masing menjadi 50,40 dan 134,17 μ g/ml. Maka molecular docking antara protein target dan enhydrin dapat mengkonfirmasi hasil in vitro dan in vivo yang telah dilakukan untuk menjelaskan jalur aktivitas antidiabetes yang mungkin pada senyawa enhydrin. Penelitian lain yang telah dilakukan terkait metabolit sekunder tanaman yakon yaitu smaditerpenic acid, namun yang ada yaitu smaditerpenic acid A. (Ran et al., 2017) meneliti tentang efek smaditerpenic A pada tanaman yakon terhadap penurunan kadar gula darah dibandingkan dengan acarbose. baik asam smaditerpenat A dan acarbose secara signifikan dapat menurunkan kadar asam lemak non-esterifikasi, kolesterol total, dan trigliserida, serta memperbaiki hiperlipidemia dan hiperglikemia dengan dosis 40 mg/kg berat badan pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak. Penelitian ini adalah yang pertama kalinya melaporkan efek hipoglikemik dan hipolipidemik asam smaditerpenic A dan acarbose pada tikus obesitas.

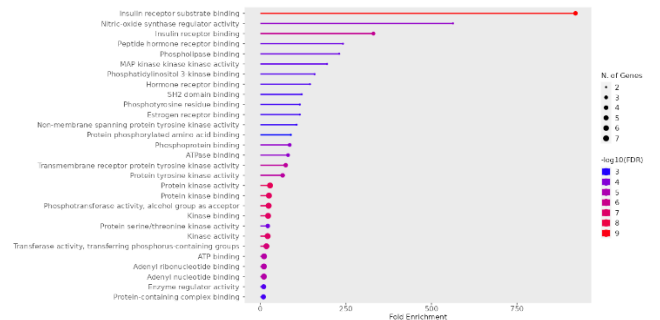
Yang menarik dari hasil PPI ini ketika dihubungkan dengan senyawa adalah adanya target protein IGF1R yang terkait regulasi insulin oleh fluctuanin. Fluctuanin atau memiliki nama lain Longipilin acetate sendiri masih belum banyak dieksplorasi terkait efek antidiabetesnya sehingga masih memungkinkan untuk dilakukan eksplorasi lebih lanjut tentang senyawa ini. Hanya saja, berdasarkan studi hasil ekstraksi sebelumnya, senyawa fluctuanin ini jarang ditemukan dalam ekstrak yakon jika dibandingkan dengan enhydrin dan smaditerpenic acid. Mirip dengan fluctuanin, 19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid yang memiliki target yang cukup banyak yaitu PIK3CA, MAPK1, PTPN11, EGFR, dan ESR1 juga masih belum banyak dieksplorasi. Kami sendiri menemui kesulitan dalam menemukan database yang memuat senyawa ini selain dari KNApSack. Dengan demikian, kedua senyawa ini dan juga Sonchifolol dapat diteliti terkait hubungannya dengan diabetes atau komplikasi yang disebabkan oleh diabetes.

Berdasarkan hasil analisis *Gene Ontology Enrichment Analysis*, gen yang terpilih dari hasil PPI terbanyak berperan pada regulasi persinyalan

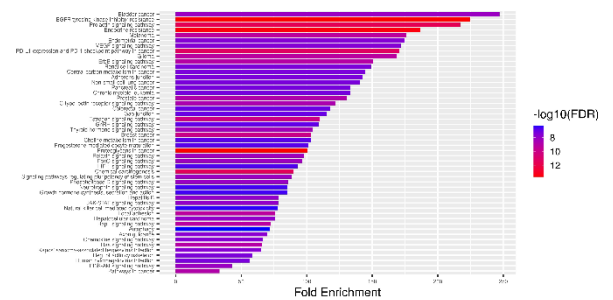
fosfatidilinositol-3-kinase dan jalur persinyalan ERBB namun rendah para ERBB. Sedangkan pada analisis Fungsi molekular, gen terbanyak dan tertinggi berperan dalam ikatan substrat reseptor insulin, aktivitas regulator NO sintase, dan ikatan reseptor insulin. Pada analisis Fungsi molekular ini dapat dilihat secara nyata hubungan antara protein terhadap insulin yang merupakan hormon yang berkaitan erat dengan penyakit diabetes. Jika melihat diagram KEGG, persinyalan terhadap penyakit terbanyak ada pada kanker kandung kemih namun rendah, sedangkan pada jalur resistensi inhibitor EGFR tirosin kinase banyak dan tinggi.



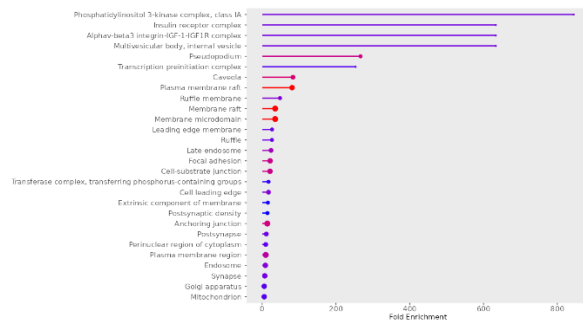
Gambar 6. GO Biological Process



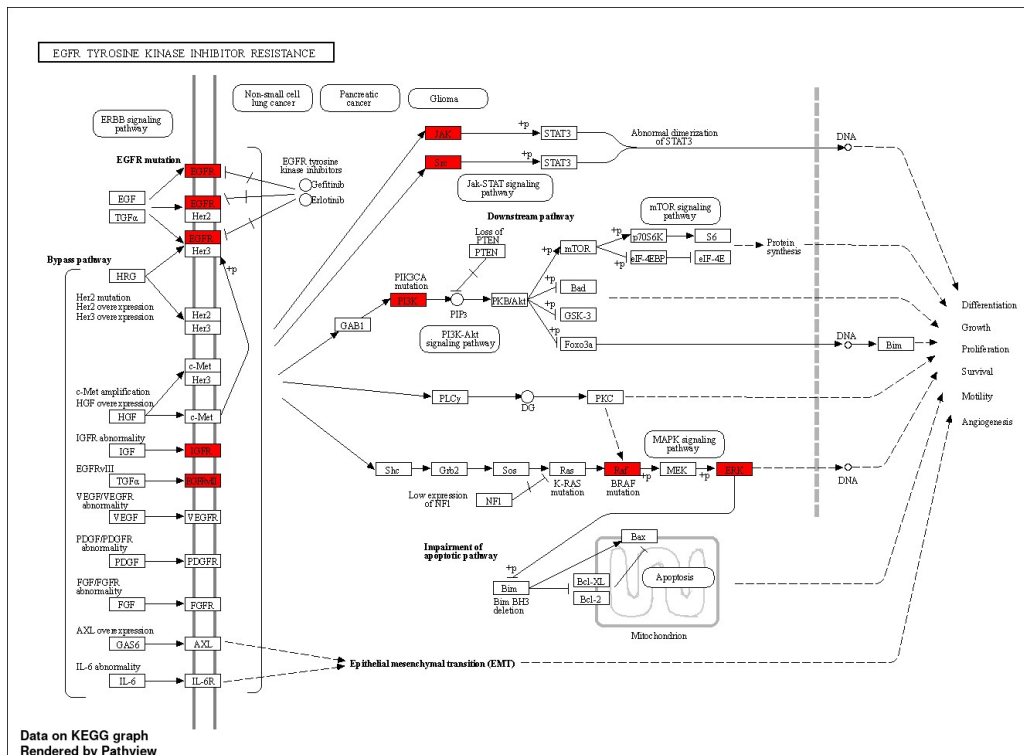
Gambar 8. GO Molecular Function



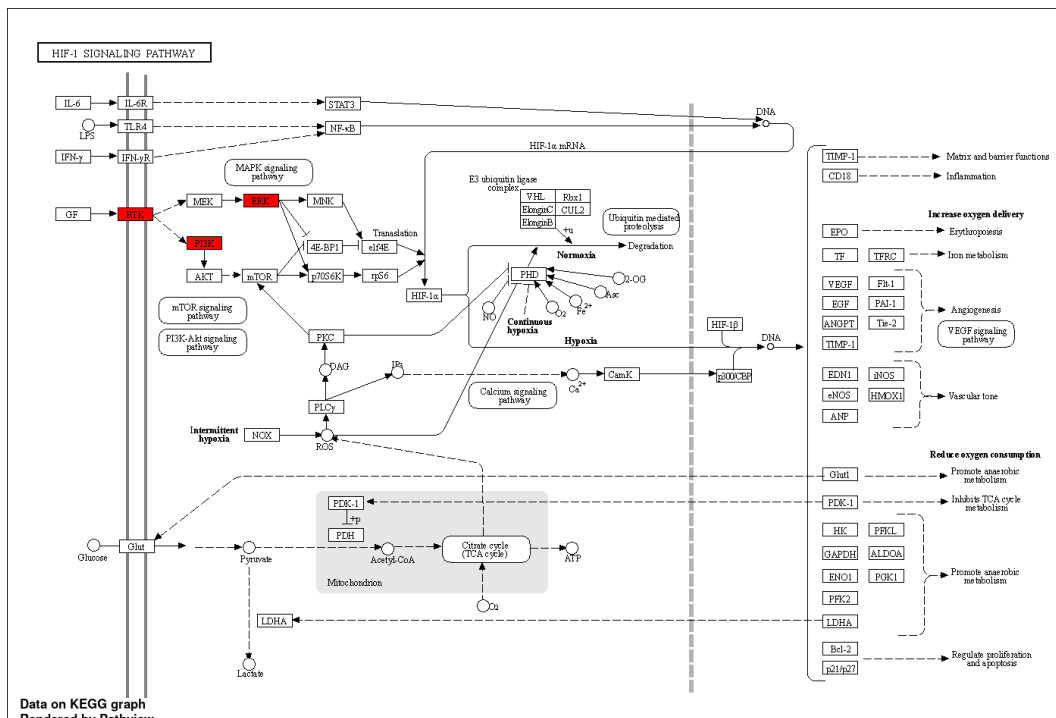
Gambar 9. Chart KEGG



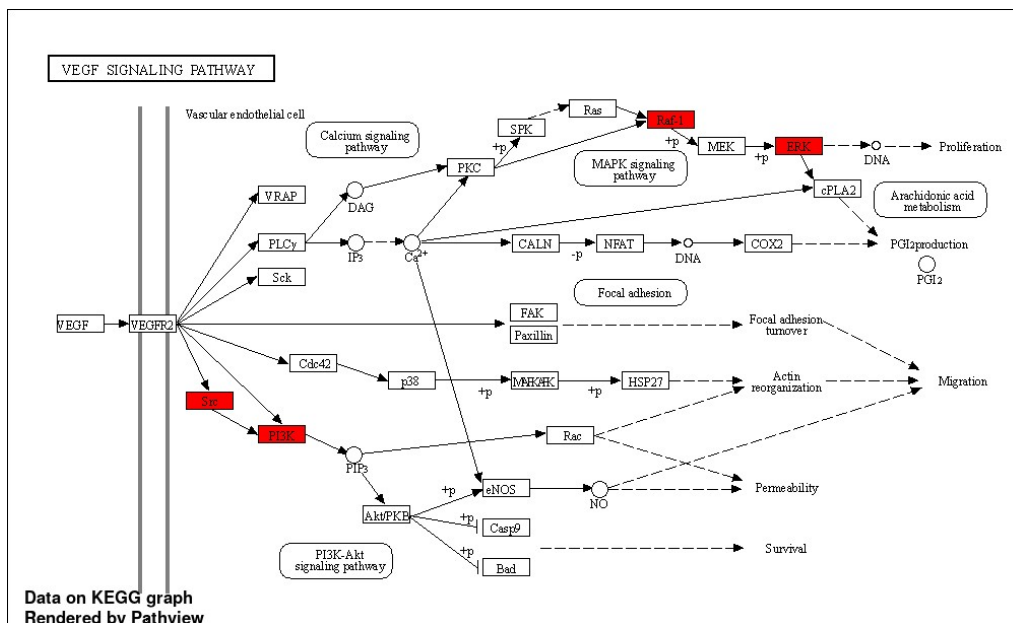
Gambar 7. GO Cellular Component



Gambar 10. EGFR Tyrosine Kinase Pathway yang berhubungan dengan Diabetes

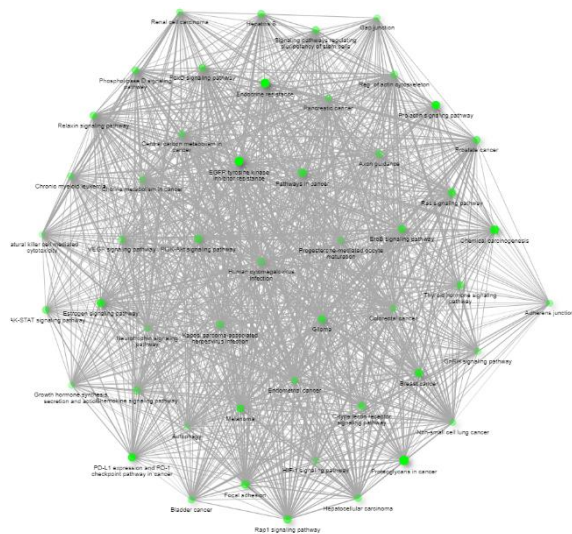


Gambar 11. KEGG pathway untuk HF-1 yang berhubungan dengan komplikasi diabetes



Gambar 12. KEGG pathway untuk VEGF yang berhubungan dengan komplikasi diabetes

Sedangkan HIF- α dan VEGF terkait komplikasi pada diabetes (Bucolo et al., 2021; Li et al., 2021). Jika melihat analisis KEGG, mekanisme terjadinya diabetes akibat inflamasi juga sangat mungkin sehingga dapat pula dijadikan jalur terjadinya diabetes. Namun, dari semua jalur, EGFR inhibitor inilah yang paling menjelaskan skema terjadinya diabetes dan potensinya sebagai target.



Gambar 13. KEGG Network

(Fountas et al., 2015) menjelaskan bahwa penghambatan Abelson tyrosine kinase (c-Abl) menghasilkan kelangsungan hidup sel β dan peningkatan sekresi insulin, sementara reseptor faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGFR) dan penghambatan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) mengarah pada peningkatan sensitivitas insulin. Berdasarkan hal ini, *pathway* atau jalur penyakit diabetes yang paling mungkin terjadi dari gen-gen yang dianalisis adalah melalui inhibisi EGFR seperti pada gambar 10.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penyaringan metabolit sekunder tanaman Yakon, fluktuantin dan 1,19-Dihydroxy-2,6,10,14-phytatetraen-18-oic acid merupakan 2 senyawa yang potensial untuk dieksplorasi. Hasil PPI menunjukkan 9 target dengan total analisis tertinggi dan di antaranya EGFR dan IGF1R merupakan target yang paling dekat dengan jalur penyakit diabetes. Dengan demikian, dapat dilakukan penelitian selanjutnya untuk docking senyawa dan target berdasarkan hasil analisis dan dapat dilakukan analisis penelitian berbasis ekstrak.

DAFTAR PUSTAKA

Aybar, M. J., Sánchez Riera, A. N., Grau, A., & Sánchez, S. S. (2001). Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallantus sonchifolius* (yacon) leaves in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 74(2), 125–132. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00351-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00351-2)

- Aziz, Z., Yuliana, N. D., Simanjuntak, P., Rafi, M., Mulatsari, E., & Abdillah, S. (2021). Investigation of Yacon Leaves (*Smallanthus sonchifolius*) for α -Glucosidase Inhibitors Using Metabolomics and In Silico Approach. *Plant Foods for Human Nutrition*, 76(4), 487–493. <https://doi.org/10.1007/S11130-021-00926-3/TABLES/2>
- Baroni, S., Suzuki-Kemmelmeier, F., Caparroz-Assef, S. M., Cuman, R. K. N., & Bersani-Amado, C. A. (2008). Effect of crude extracts of leaves of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) on glycemia in diabetic rats. *Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(3), 521–530. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000300024>
- Bucolo, C., Barbieri, A., Viganò, I., Marchesi, N., Bandello, F., Drago, F., Govoni, S., Zerbini, G., & Pascale, A. (2021). Short- and Long-Term Expression of Vegf: A Temporal Regulation of a Key Factor in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.707909/FULL>
- Cao, Y., Ma, Z. F., Zhang, H., Jin, Y., Zhang, Y., & Hayford, F. (2018a). Phytochemical Properties and Nutrigenomic Implications of Yacon as a Potential Source of Prebiotic: Current Evidence and Future Directions. *Foods*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/FOODS7040059>
- Cao, Y., Ma, Z. F., Zhang, H., Jin, Y., Zhang, Y., & Hayford, F. (2018b). Phytochemical properties and nutrigenomic implications of yacon as a potential source of prebiotic: Current evidence and future directions. *Foods*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/FOODS7040059>
- Fountas, A., Diamantopoulos, L. N., & Tsatsoulis, A. (2015). Tyrosine Kinase Inhibitors and Diabetes: A Novel Treatment Paradigm? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(11), 643–656. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2015.09.003>
- Habib, N. C., Serra-Barcellona, C., Honoré, S. M., Genta, S. B., & Sánchez, S. S. (2015). Yacon roots (*Smallanthus sonchifolius*) improve oxidative stress in diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(8), 1183–1193. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.970285>
- Inoue, A., Tamogami, S., Kato, H., Nakazato, Y., Akiyama, M., Kodama, O., Akatsuka, T., & Hashidoko, Y. (1995). Antifungal melampolides from leaf extracts of *Smallanthus sonchifolius*. *Phytochemistry*, 39(4), 845–848. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00023-Z](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00023-Z)
- Lachman, J., Fernández, E. C., & Orsák, M. (2003). Yacon [*Smallanthus sonchifolia* (Poepp. et Endl.) H. Robinson] chemical composition and use - A review. *Plant, Soil and Environment*, 49(6), 283–290. <https://doi.org/10.17221/4126-pse>
- Li, G., Ko, C. N., Li, D., Yang, C., Wang, W., Yang, G. J., Di Primo, C., Wong, V. K. W., Xiang, Y., Lin, L., Ma, D. L., & Leung, C. H. (2021). A small molecule HIF-1 α stabilizer that accelerates diabetic wound healing. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23448-7>
- Ran, X. ku, Aung, K. khin win, & Dou, D.-Q. (2017). (14) *Hypoglycemic and hypolipidemic effect of smaditerpenic acid A on normal and obese mice induced with high fat diet | Request PDF*. Colegio de Farmaceuticos de La Provincia de Buenos Aires. https://www.researchgate.net/publication/316943853_Hypoglycemic_and_hypolipidemic_effect_of_smaditerpenic_acid_A_on_normal_and_obese_mice_induced_with_high_fat_diet
- Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyle, L., McCartney, A. L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M. J., Létourneau, L., Wittrant, Y., Delzenne, N. M., Cani, P. D., ... Meheust, A. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health

- benefits. *The British Journal of Nutrition*, 104 Suppl(SUPPL.2).
<https://doi.org/10.1017/S0007114510003363>
- Serra-Barcellona, C., Habib, & N. C., Honoré, S. M., Sánchez, S. S., & Genta, S. B. (2015). Enhydrin Regulates Postprandial Hyperglycemia in Diabetic Rats by Inhibition of α -Glucosidase Activity. *Plant Foods Hum Nutr*, 72, 156–160. <https://doi.org/10.1007/s11130-017-0600-y>
- Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah*, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smilax sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 5(2), 138–150. <https://doi.org/10.24815/jipi.v5i2.20068>
- World Health Organization. (2023). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>