

BERBERIN KUNYIT SEBAGAI REGULATOR MITOGENESIS DAN MITOFAGI DIABETES MELLITUS TIPE 2 DALAM PENCEGAHAN PENYAKIT INFEKSIUS PADA PESERTA IBADAH HAJI : STUDI *IN SILICO*

Noah Jefferson Permana^{1*}

Universitas Padjadjaran¹

*Corresponding Author : noahjpermana@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Mellitus merupakan salah satu masalah kesehatan global yang memiliki prevalensi, insidensi, dan mortalitas yang tinggi, baik secara global maupun nasional Indonesia. Individu pengidap diabetes berpotensi memiliki komplikasi kesehatan yang meliputi makroangiopati, mikroangiopati, serta gangguan sistem imun yang meningkatkan risiko infeksi. Indonesia, sebagai negara dengan jumlah Muslim terbesar, memiliki banyak peserta ibadah haji yang berisiko tinggi terhadap penyakit infeksi akibat diabetes. Hal ini memiliki efek domino pada peningkatan beban pengobatan individu maupun pemerintah. Di sisi lain, Indonesia merupakan penghasil kunyit dalam skala besar. Zat aktif berberin dari kunyit (*Fibraurea tinctoria lour*) memiliki implikasi dalam penanganan disrupsi sistem imun akibat diabetes. Studi ini bertujuan menggali potensi hubungan berberin dalam restorasi mitogenesis dan mitofagi melalui metode *in silico* dengan melakukan penambatan molekular menggunakan Autodock Tools. Hasil penambatan molekular menunjukkan ΔG binding rata-rata dengan PGC1 α bernilai -6.79kJ/mol, sedangkan untuk berberine dan AMPK bernilai -7.68kJ/mol serta root mean square deviation (RMSD) tertinggi sebesar 0.95 untuk PGC1 α dan 0,47 untuk AMPK. Studi *in silico* mengindikasikan berberin merupakan senyawa yang memiliki potensial untuk memodulasi kerja PGC1 α dan AMPK melalui interaksi biokimianya yang *energetically favorable* dan akurat. Keseluruhan hal tersebut memvalidasi secara lebih lanjut efek dari restorasi disregulasi sistem imun dalam menurunkan risiko infeksi pada peserta ibadah haji dengan diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci : berberin kunyit, diabetes mellitus tipe 2, *in silico*, sistem imun

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is one of the global health problems that has a high prevalence, incidence, and mortality, both globally and nationally in Indonesia. Individuals with diabetes have the potential to have health complications including macroangiopathy, microangiopathy, and immune system disorders that increase the risk of infection. Indonesia, as a country with the largest Muslim population, has many hajj pilgrims who are at high risk of infectious diseases due to diabetes. This has a domino effect on increasing the burden of individual and government treatment. On the other hand, Indonesia is a large-scale producer of turmeric. The active substance berberine from turmeric (*Fibraurea tinctoria lour*) has implications in handling immune system disruption due to diabetes. This study aims to explore the potential relationship of berberine in the restoration of mitogenesis and mitophagy through the *in silico* method by conducting molecular docking using Autodock Tools. Molecular docking results showed an average ΔG binding with PGC1 α of -6.79kJ/mol, while for berberine and AMPK it was -7.68kJ/mol and the highest root mean square deviation (RMSD) was 0.95 for PGC1 α and 0.47 for AMPK. *In silico* studies indicate that berberine is a compound that has the potential to modulate the work of PGC1 α and AMPK through its energetically favorable and accurate biochemical interactions. All of these further validate the effect of restoring immune system dysregulation in reducing the risk of infection in hajj pilgrims with type 2 diabetes mellitus.

Keywords : turmeric berberine, type 2 diabetes mellitus, immune system, *in silico*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang menjadi suatu permasalahan global yang tidak kunjung mencapai resolusi hingga saat ini. Diabetes merupakan penyakit metabolik dengan

etiologi kompleks yang memiliki karakteristik kadar glukosa abnormal di dalam tubuh. Diabetes mellitus (DM) diklasifikasikan menjadi tiga tipe berdasarkan etiologi dan manifestasi klinis, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, dan diabetes gestasional. Di luar itu, terdapat beberapa jenis diabetes lain yang jarang ditemukan, di antaranya diabetes sekunder dan diabetes monogenik (Regina et al., 2021). Di antara keseluruhan tipe diabetes, DM tipe 2 merupakan diabetes dengan prevalensi terbanyak yang merupakan kontributor 90% dari total kasus diabetes. Sejak penemuan diabetes pada abad ke-2, ribuan penelitian telah diupayakan untuk mengeradikasi diabetes (Karamanou, 2016). Akan tetapi, hingga saat ini diabetes masih menjadi penyakit yang tidak dapat disembuhkan secara total.

Secara global, prevalensi dari diabetes mellitus tipe 2 pada tahun 2017 berada pada angka 462 juta yang berarti sejumlah 6,28% dari total populasi dunia. Prevalensi tinggi DM tipe 2 disertai dengan insidensi progresif yang terus meningkat dari tahun 1990. Berdasarkan studi, diperoleh data yang menyatakan bahwa insidensi pada tahun 2017 ialah 6.029 per 100.000 jiwa. Data tersebut membuktikan peningkatan signifikan dibandingkan insidensi tahun 1990 yang hanya memiliki prevalensi sekitar 4.000 per 100.000 jiwa. Di luar itu, DM tipe 2 merupakan faktor penyebab kematian kesembilan tertinggi dengan jumlah mortalitas lebih dari 1 juta jiwa pada tahun 2017 (Khan et al., 2019). Tingkat prevalensi, insidensi, dan mortalitas yang tinggi dari diabetes berkaitan pula dengan keterhambatan pencapaian *Sustainable Development Goals* (SDGs), khususnya nomor tiga terkait kehidupan yang sehat dan sejahtera (United Nation, 2022).

Di Indonesia, berdasarkan survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, didapatkan data bahwa prevalensi DM adalah 8,5% dari keseluruhan populasi. Data tersebut menunjukkan peningkatan prevalensi sejumlah 1,6% dalam kurun waktu lima tahun. Hal ini berarti insidensi DM di Indonesia sejalan dengan peningkatan insidensi secara global. Dengan total prevalensi DM 8,5 juta jiwa, Indonesia menempati peringkat empat total prevalensi DM tertinggi di dunia (Sasongko et al., 2020). Dalam berbagai survei di Indonesia, belum terdapat data yang adekuat terkait prevalensi diabetes mellitus tipe dua secara spesifik.

Bahaya diabetes tidak berhenti hanya pada prevalensi, insidensi, dan mortalitas yang tinggi, melainkan potensi komplikasi sistemik yang mengakibatkan kerusakan multiorgan. Berdasarkan World Health Organization (WHO), diabetes adalah salah satu penyakit kronis yang dapat berdampak sistemik terhadap berbagai organ yang meliputi jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf (WHO, 2022). Komplikasi dari diabetes secara umum dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati. Sementara komplikasi makrovaskular mencakup penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer (Papatheodorou et al., 2018). Selain itu, terdapat beberapa komplikasi lainnya yang berdampak pada tulang, seperti osteoporosis, pada gigi, seperti penyakit periodontal dan gingivitis, serta muskuloskeletal, seperti sarkopenia dan keiroartropati (Reddy & Tan, 2020). Keseluruhan potensi komplikasi berbahaya ini akan mengakibatkan penurunan kualitas kehidupan dikarenakan adanya nyeri yang berkepanjangan serta kesulitan melakukan aktivitas sehari-hari.

Indonesia sebagai negara dengan populasi muslim terbesar di dunia dengan jumlah pemeluk agama Islam sejumlah 231.000 pada tahun 2021 terkena dampak yang cukup signifikan dari diabetes. Pemeluk agama Muslim memiliki kegiatan ibadah haji yang merupakan kegiatan religious di Mekkah sebagai perwujudan rukun Islam kelima dan diwajibkan bagi seluruh penganut agama Muslim apabila dalam keadaan dan kesehatan yang memungkinkan untuk melakukan perjalanan. Ibadah haji merupakan kegiatan dalam skala besar yang melibatkan partisipan dari 183 negara berbeda dengan kondisi temperatur lingkungan tinggi dan kemungkinan penggunaan fasilitas umum bersama. Hal-hal tersebut menjadikan lingkungan tempat ibadah haji dilaksanakan rentan akan paparan penyakit

infeksius. Dalam hal ini, penderita diabetes yang akan melakukan perjalanan haji memiliki risiko besar akan paparan penyakit infeksius ataupun risiko manifestasi gejala diabetes yang berpotensi mengganggu perjalanan haji. Penderita diabetes mellitus tipe 2 memiliki kondisi hiperglikemia yang meningkatkan potensi disfungsi sistem imun, penurunan fungsi antioksidan endogen, hingga penurunan aktivitas antibakteri pada urin. Situasi padat dengan kontak erat antar satu individu dengan individu lainnya mengarah pada peningkatan potensi transmisi penyakit infeksius. Salah satu contoh penyakit infeksi yang paling umum ditemukan pada peserta haji ialah infeksi pernafasan, seperti infeksi virus influenza dan *rhinovirus*. Hal ini dibuktikan dari data survei nasional yang dilaksanakan oleh institusi Austria yang menyatakan bahwa pada tahun 2014, sejumlah 28,6% peserta ibadah haji terinfeksi influenza A- H3N2, 42,9% terinfeksi influenza B, dan 26,6% terinfeksi *rhinovirus* (Loebig et al., 2010). Keseluruhan hal tersebut meningkatkan kerentanan bagi peserta haji yang mengidap diabetes untuk terkena infeksi dan mentransmisikan infeksi tersebut kepada individu lainnya.

Saat ini, perawatan dan obat-obatan yang tersedia untuk penderita DM tipe dua utamanya ialah obat antihiperglikemia, baik yang diberikan secara oral maupun suntik. Akan tetapi, obat-obatan tersebut hanya bersifat meningkatkan sekresi insulin atau menurunkan kadar glukosa. Hingga saat ini, belum ada obat yang berpotensi dapat mengintervensi patogenesis DM tipe 2 melalui restorasi kerusakan sel beta yang menjadi dasar perkembangan penyakit diabetes mellitus tipe 2 serta secara simultan meningkatkan fungsi sistem imun. Selain itu, perlu diperhatikan pula bahwa beban biaya pelayanan kesehatan diabetes turut menjadi tanggungan pemerintah karena termasuk dalam program Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan.

Prevalensi dan insidensi progresif disertai dengan tingkat mortalitas tinggi menjadikan diabetes menjadi penyakit yang memiliki urgensi penting untuk intervensi yang lebih baik. Terlebih dengan adanya dorongan pemenuhan SDGs, terutama terkait kesehatan dan kesejahteraan individu untuk dicapai pada tahun 2030 meningkatkan kebutuhan inovasi solusi kesehatan yang lebih baik. Penggalan mekanisme biomolekular dalam rangka mencari metode penanganan yang lebih baik dari diabetes menjadi krusial. Untuk itu, disusun gagasan inovasi Berberin Kunyit sebagai Regulator Mitogenesis dan Mitofagi dalam Pencegahan Penyakit Infeksius pada Peserta Ibadah Haji. Gagasan ini ditujukan untuk mengungkap dan mengkompilasi keseluruhan mekanisme kerja berberin dalam mengintervensi patogenesis diabetes mellitus dan memperbaiki respon sistem imun. Inovasi ini juga berpotensi menjadi acuan penggunaan berberin bagi masyarakat secara umum serta pasien diabetes secara umum dan peserta haji secara khusus dalam aspek pencegahan penyakit infeksius.

Secara spesifik, karya ilmiah ini ditujukan untuk mengetahui efektivitas berberin kunyit dalam berikatan dengan molekul target untuk merestorasi kerusakan mitogenesis serta mengetahui perancangan produk berberin kunyit dengan dosis optimal sehingga dapat digunakan oleh peserta haji dari Indonesia dengan diabetes untuk mencegah penyakit infeksius.

METODE

Metode penelitian yang diterapkan dalam eksplorasi potensi berberin kunyit sebagai regulator mitogenesis dan mitofagi diabetes mellitus tipe 2 pada peserta haji ini adalah melalui studi literatur dan studi *in silico*. Seluruh data dan informasi literatur yang disertakan diperoleh dari laman resmi lembaga pemerintahan serta jurnal ilmiah terbaru dengan indeks baik. Sementara studi *in silico* dilaksanakan dengan memanfaatkan perangkat lunak *autodock* pada perangkat komputer. Dalam memvalidasi mekanisme kerja berberin, dilakukan pengambilan *preliminary data* dengan penambatan molekular menggunakan *autodock 4.0*. Makromolekul yang digunakan merupakan PGC1 α dan AMPK. Struktur PGC1 α diperoleh dari PDB dengan ID 3CS8, sedangkan AMPK dengan PDB ID 7MYJ. Kemudian, *grid box docking* disesuaikan

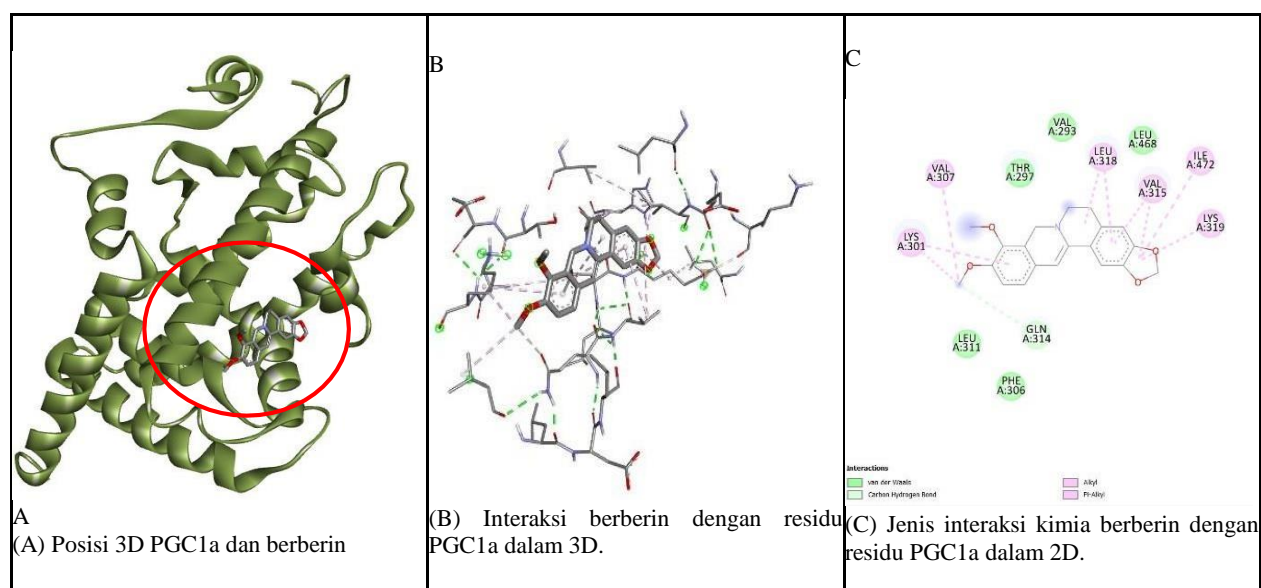
dengan posisi ligan asli protein. Ligan uji merupakan berberin yang mana diperoleh struktur kimiawinya dari pubchem dengan CID 2353. Penambatan molekular dilakukan menggunakan *genetic algorithm*.

Penelitian dieksplorasi menggunakan studi *in silico* dengan perangkat lunak Autodock Tools (ADT), Chemdraw Ultra 12.0, Chem 3D Pro, dan BIOVIA Discovery Studio 2016 dengan menggunakan reseptor protein PGC1 α dan AMPK. Hal ini ditujukan untuk mengetahui jenis reseptor yang paling sesuai dalam menjalankan mekanisme mitofagi dan mitogenesis dari berberin. Studi *in silico* dilaksanakan melalui tahapan berikut. Struktur reseptor akan dipisahkan dengan ligannya dengan BIOVIA Discovery Studio 2016 sehingga didapatkan reseptor tanpa ligan pembawa dan molekul air. Kemudian reseptor disimpan dalam file penyimpanan dengan format .pdb. Reseptor yang sudah dipisahkan pada prosedur persiapan reseptor, dijalankan pada perangkat lunak Autodock Tools. Kemudian tambahkan molekul hidrogen dan muatan kollman pada reseptor tersebut. Selanjutnya menyimpan reseptor tersebut dalam format .pbqt untuk dilakukan simulasi penambatan.

Ligan yang akan digunakan nantinya dipreparasi di Autodock Tools. Ligan ditambahkan muatan Gasteiger dan ditambahkan parameter torsi pada ligan. Selanjutnya ligan disimpan dalam format .pdbqt. Validasi metode dilakukan dengan menambatkan ulang (*redocking*) ligan standar dengan reseptor dengan hasil berupa *Root Mean Square Deviation* (RMSD) < 2Å. Proses studi dilanjutkan dengan simulasi penambatan molekular yang kemudian dianalisis menggunakan *software* Autodock Tools.

HASIL

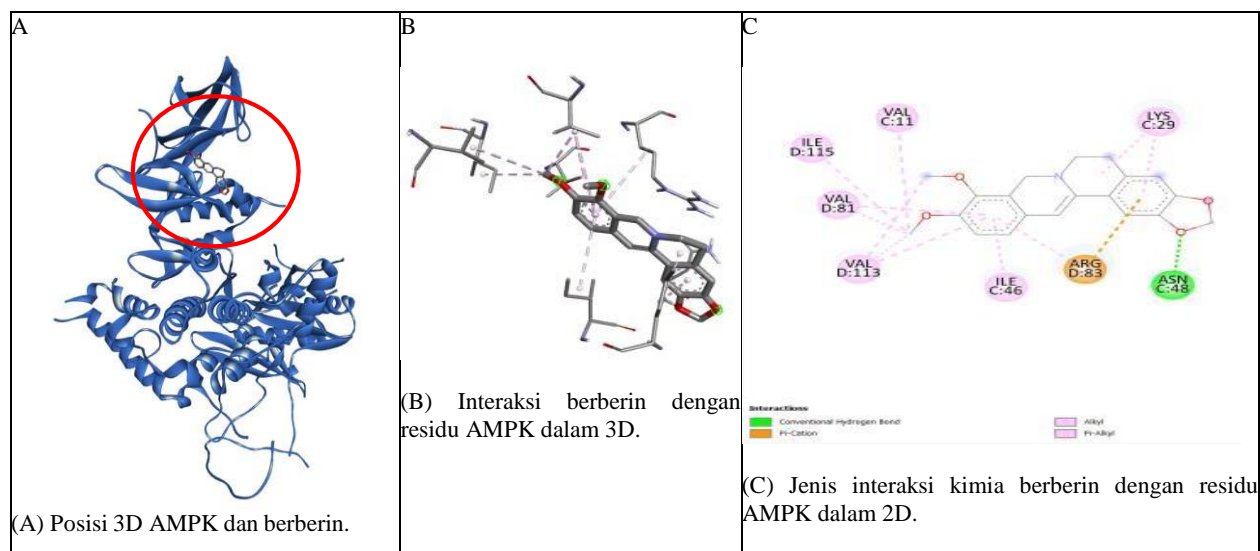
Penambatan Molekular



Gambar 1. Interaksi Berberine dan PGC1 α

Hasil penambatan molekular antara berberin dengan PGC1 α dan AMPK ditunjukkan pada gambar 1 dan gambar 2. Interaksi berberine dan PGC1 α menunjukkan ΔG *binding* rata-rata bernilai -6.79kJ/mol, sedangkan untuk berberine dan AMPK bernilai -7.68kJ/mol. Hal ini berarti bahwa ikatan antara berberin baik dengan PGC1 α maupun AMPK bersifat *energetically favorable*. Sementara itu, seluruh ikatan terjadi hanya dalam 1 *cluster* dengan nilai *root mean square deviation* (RMSD) tertinggi sebesar 0.95 untuk PGC1 α . Hal ini menunjukkan bahwa berberin dapat berikatan dengan PGC1 α konstan pada tempat yang sama. Sementara itu, hasil penambatan molekular pada AMPK menghasilkan 2 *cluster* dengan RMSD tertinggi *cluster* 1

(ΔG terendah) bernilai 0.47. Ini berarti bahwa berberine dapat berinteraksi dengan sisi aktif AMPK. Hasil *preliminary* mengindikasikan berberin merupakan senyawa yang memiliki potensial untuk memodulasi kerja PGC1 α dan AMPK melalui interaksi biokimianya yang *energetically favorable* dan akurat.



Gambar 2. Interaksi Berberine dan AMPK pada Cluster 1

PEMBAHASAN

Potensi Senyawa Berberin Kunyit dalam Intervensi Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe sebagai Modalitas Restorasi Sel Beta Pankreas dan Sistem Imun

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan tipe diabetes dengan prevalensi terbanyak dengan persentase berkisar 90% dari seluruh kejadian diabetes (Regina et al., 2021). DM tipe 2 terjadi secara multifaktorial, yang meliputi resistensi insulin dan inflamasi. Sel yang memiliki signifikansi penting dalam patogenesis dan patofisiologi DM tipe 2 adalah sel beta pankreas. Abnormalitas genetik serta faktor metabolik, seperti obesitas merupakan faktor utama yang mengakibatkan gangguan pada sel beta pankreas. Kombinasi etiologi dan faktor risiko DM tipe 2 dengan berbagai mekanisme akan mengakibatkan resistensi insulin. Resistensi insulin kemudian akan direspon oleh sel beta pankreas melalui peningkatan sekresi insulin. Akan tetapi, resistensi insulin yang bersifat kronis kemudian akan menyebabkan penurunan fungsi sel beta yang mana akan bermanifestasi dalam defisiensi sekresi insulin (Yu, 2013). Penurunan kadar insulin akan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa (hiperglikemia). Hiperglikemia memiliki toksisitas tinggi terhadap sel beta yang mana mengagregasi kerusakan sel beta pankreas, bahkan berpotensi mengakibatkan apoptosis sel. Hiperglikemia terasosiasi dengan gangguan fungsi imun yang meliputi penurunan mobilisasi leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, dan aktivitas fagositik.

Dalam hal glukotoksitas akibat kondisi hiperglikemik, terdapat signifikansi penting dari mekanisme reparasi selular (autofagi) (Shan et al., 2022). Gangguan pada kedua proses tersebut secara simultan akan menimbulkan kerusakan mitokondria yang berefek pada peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS sebagai salah satu bentuk radikal bebas menyebabkan stress oksidatif yang berkontribusi pada peningkatan apoptosis sel beta. Di luar itu, ROS juga dapat menginduksi pembentukan mitokondria resisten mitofagi yang memperparah kerusakan mitofagi yang berefek domino terhadap akumulasi ROS. Keseluruhan proses ini menjadi lingkaran tidak berujung yang terus memperparah kondisi penderita DM tipe 2. Salah satu hal kunci yang dapat memutus lingkaran kerusakan selular ini ialah intervensi

pada autofagi. Autofagi merupakan proses katabolik intraselular yang melibatkan sekuestrasi dari debris selular dan organel rusak melalui reaksi lisosomal (Bhansali et al., 2017). Mekanisme autofagi berfungsi dalam mempertahankan fungsi dan ketahanan dari sel beta serta sensitivitas insulin pada organ target (Kruse et al., 2015). Hal ini dibuktikan dari studi pada pasien DM tipe 2 yang menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor autofagi p62 yang mengindikasikan gangguan autofagi (Bhansali et al., 2017).

Mitokondria memiliki peran krusial dalam metabolisme glukosa, produksi ROS, serta biosintesis insulin (Bhansali et al., 2017). Untuk dapat mempertahankan fungsinya, mitokondria melakukan autofagi melalui proses mitogenesis dan mitofagi. Mitogenesis merupakan mekanisme penyediaan metabolisme energi adekuat untuk mitokondria. Dalam menjalankan mitogenesis, terdapat peran dari beberapa molekul, tetapi pensinyalan utama dijalankan oleh *peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator* (PGC1 α) (Kalfalah et al., 2014). Mitofagi merupakan mekanisme sel yang berfungsi untuk melakukan kontrol kualitas sel melalui degradasi mitokondria disfungsional (Bloemberg & Quadri, 2019). Mitofagi diregulasi oleh beberapa gen, di antaranya *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1), *PARKIN*, *microtubule associated protein light chain 3* (LC3), dan *lysosome-associated membrane protein-2* (LAMP-2) (Ding & Yin, 2012).

Mekanisme dari autofagi meliputi penandaan mitokondria disfungsional yang dimediasi oleh NIX dan PINK1. Hal ini kemudian mengarah pada rekrutmen dan aktivasi PARKIN yang berfungsi dalam katalisis ubiquitinasi MFN2. Molekul tersebut kemudian berperan dalam rekrutmen *autophagosome machinery* yang membentuk autofagosom melalui mediasi LC3-II dan fusi lisosom melalui mediasi LAMP 2.^[19] Seluruh proses tersebut akan mengarah pada degradasi lisosomal hidrosilase yang bertujuan untuk mempertahankan kualitas mitokondria. Dengan demikian perbaikan fungsi mitofagi dan pencegahan akumulasi ROS dapat memutus lingkaran patogenesis pada DM tipe 2.

Berberin merupakan komponen aktif utama dari obat tradisional Tiongkok, yaitu *Rhizoma Coptidis*, yang memiliki implikasi manfaat dalam penanganan diabetes dan inflamasi (Yin et al., 2012). Kandungan berberin tidak hanya ditemukan pada tanaman obat Tiongkok, melainkan tanaman obat Indonesia, yaitu *Fibraurea tinctoria* Lour, atau yang umum disebut sebagai kunyit. Penelitian dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas membuktikan bahwa terdapat 25,8% kandungan senyawa berberin pada ekstrak etanol dari batang dan akar kunyit (Utami et al., 2017). Indonesia merupakan negara penghasil kunyit terbesar kedua setelah India. Berdasarkan data dari *Statistica Research Department*, pada tahun 2021, Indonesia berhasil memproduksi 167,2 juta kilogram kunyit (Statistica Research Department, 2021). Produksi yang besar dengan kualitas yang baik dipengaruhi dari kondisi wilayah Indonesia yang memiliki kelembaban, curah hujan, unsur hara tanah, dan pH yang mendukung untuk pertumbuhan tanaman kunyit (Aulia et al., 2022). Pemanfaatan kunyit tidak hanya sekadar obat tradisional menjadi aspek yang dapat dikembangkan. Keseluruhan hal tersebut mengindikasikan potensi tanaman obat Indonesia sebagai obat alternatif diabetes yang aman pada pasien diabetes.

Mekanisme kerja dari berberin dijalankan melalui restorasi homeostasis energi mitokondria. Berberin dapat melakukan aktivasi pensinyalan *peroxisome* PGC1 α (Shan et al., 2022). PGC1 α merupakan komponen penting dalam mitofagi dan mitogenesis. Aktivasi dari PGC1 α dapat menstimulasi mitogenesis yang memungkinkan ketahanan sel terhadap lingkungan tinggi kadar glukosa (Hang et al., 2018). Berberin juga dapat melakukan restorasi abnormalitas mitofagi. Dalam hal ini, berberin bekerja melalui jalur AMPK. Aktivasi AMPK akan mengakibatkan kembalinya kadar LC3 yang normal (Hang et al., 2018). Hal ini kemudian akan menghasilkan degradasi mitokondria disfungsional yang telah ditandai oleh molekul tertentu. Dampak yang diperoleh ialah pencegahan kerusakan mitokondria sehat akibat paparan mitokondria disfungsional yang tidak didestruksi. Restorasi homeostasis energi mitokondria

melalui mitogenesis dan perbaikan mitofagi berfungsi dalam perbaikan resistensi insulin dan penghindaran glukotoksisitas. Kedua hal ini memberikan efek baik terhadap kadar gula darah yang mana meminimalisir abnormalitas pada fungsi komponen sistem imun (Ekins et al., 2007). Dengan demikian, diperoleh penurunan risiko infeksi yang mengarah pula pada penurunan morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes peserta haji.

Analisis Dosis Optimal Berberin Kunyit

Pencarian dosis optimal dilakukan dengan menggunakan panduan dari institusi *Food and Drug Administration* (FDA). Penghitungan dosis ini dapat dilakukan dengan melaksanakan studi *in vivo* pada mencit sebagai hewan coba. Tahapan yang digunakan adalah determinasi *no adverse effect level* (NOAEL) pada hewan yang kemudian dikonversi ke *human equivalent dose* (HED)(Nair & Jacob, 2016). Tahapan selanjutnya adalah memasukkan variabel faktor keamanan sebelum kemudian diaplikasikan sebagai dosis manusia yang aman untuk digunakan.

Tabel 1. Panduan Konversi Dosis Hewan Ke Dosis Manusia

Spesies	Referensi berat badan(kg)	Working weight range (kg)	Area permukaan tubuh (m ²)	Konstanta multiplikasi	Konversi dosis	
					Konstanta pembagi	Konstanta multiplikasi
Manusia	60	0.011-0.034	1.62	37	-	-
Tikus	0.02	0.047-0.157	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	0.08-0.27	0.016	5	7.4	0.135
Mencit	0.15	0.16-0.54	0.025	6	6.2	0.162
Kelinci	1.8	5-17	0.15	12	3.1	0.324
Anjing	10	1.4-4.9	0.50	20	1.8	0.541
Monyet	3	0.14-0.72	0.25	12	3.1	0.324
Babon	12	10-33	0.60	20	1.8	0.541

*Data diperoleh dari *FDA draft guidelines* [7] FDA: *Food and Drug Administration*

Efek Bola Salju

Terlepas dari DM tipe 2, berberin juga memiliki signifikansi baik terhadap penyakit kardiometabolik. Berberin terbukti dapat memperbaiki kondisi obesitas dan hyperlipidemia melalui reduksi kadar trigliserol, total kolesterol, *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (LDL) (Ye et al., 2021). Diharapkan ke depannya, melalui konsumsi berberin kunyit dengan dosis yang tepat, perbaikan kesehatan tidak hanya sebatas untuk DM tipe 2, melainkan juga berbagai penyakit kardiometabolik. Melalui hal ini kondisi kesehatan di Indonesia memungkinkan untuk diperbaiki secara efisien hanya dengan penggunaan satu produk. Hal ini secara otomatis pula berdampak pada pengurangan beban biaya pengobatan yang ditanggung oleh individu yang memiliki gangguan kardiometabolik di Indonesia.

KESIMPULAN

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan prevalensi progresif. Indonesia termasuk negara dengan tingkat prevalensi diabetes yang tinggi. Di saat yang bersamaan, Indonesia merupakan negara muslim terbesar di dunia yang menjadikan banyaknya populasi masyarakat Indonesia menjalankan rukun islam kelima, yaitu ibadah haji. Pada ibadah haji, terdapat jutaan partisipan dari berbagai daerah yang memungkinkan persebaran penyakit infeksius. Dalam hal ini, peserta haji dengan diabetes memiliki kerentanan tinggi terpapar infeksi yang mengganggu kegiatan haji dan mengakibatkan komplikasi gangguan patologis.

Pada penderita diabetes, terjadi gangguan pada sel beta pankreas yang terjadi akibat kontribusi alterasi mitogenesis dan mitofagi. Hingga saat ini, belum terdapat obat yang benar-benar efektif untuk mengeradikasi diabetes. Di sisi lain, Indonesia merupakan salah satu negara

penghasil tanaman obat kunyit terbesar di dunia. Kunyit memiliki senyawa aktif berberin yang berpotensi memiliki signifikansi penting dalam memutus rantai patogenesis diabetes mellitus tipe dua sekaligus memperbaiki sistem imun di saat yang bersamaan. Dalam rangka menanggulangi DM tipe 2 pada peserta haji dari Indonesia, disusun gagasan inovasi penggunaan berberin dari sekunyit sebagai regulator mitogenesis dan mitofagi untuk pencegahan infeksi pada peserta haji. Penggunaan sekunyit yang mengandung kadar berberin cukup tinggi berpotensi dapat merestorasi abnormalitas mitogenesis melalui aktivasi PCG1a serta mitofagi melalui jalur AMPK. Hal ini akan berdampak baik pada pencegahan glukotoksitas, persebaran mitokondria disfungsi, dan pencegahan akumulasi ROS. Seluruh dampak tersebut akan menghasilkan perbaikan fungsi insulin yang mana meningkatkan sistem imun sehingga menurunkan risiko infeksi, morbiditas, dan mortalitas.

Dalam implementasi gagasan, dimaksimalkan pula penggunaan metode farmakologi komputasional *in silico* dalam rangka percepatan pelaksanaan program inovasi. Melalui *in silico*, penemuan obat baru potensial dapat dilaksanakan secara lebih efektif dan efisien. Selain itu, diangkat pula konsep kolaborasi interprofesi yang semakin memungkinkan pencapaian yang maksimal dari gagasan penggunaan berberin untuk peserta haji dengan diabetes. Keseluruhan hal ini memungkinkan ketercapaian kebermanfaatan dalam peningkatan kesehatan, khususnya pasien diabetes mellitus yang melaksanakan ibadah haji. Secara simultan, gagasan kreatif ini juga membentuk ketercapaian SDGs nomor tiga terkait kesehatan dan kesejahteraan individu di Indonesia. Untuk penelitian ke depannya diperlukan studi lanjutan yang meliputi studi *in vivo* serta uji standar fitofarmaka. Studi *in vivo* diperlukan untuk memvalidasi secara lebih lanjut penggunaan berberin pada makhluk hidup dan penentuan dosis di kemudian hari. Sementara uji standar fitofarmaka berguna dalam produksi dan distribusi obat herbal yang legal di Indonesia. Diharapkan literatur ini dapat memberikan dampak baik dan berkontribusi terhadap perbaikan kesehatan masyarakat Indonesia pada umumnya dan penderita DM tipe 2 pada khususnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih atas kontribusi dan fasilitasi dari Universitas Padjadjaran dan segenap jajaran civitas akademika kampus.

DAFTAR PUSTAKA

- Aulia, R., Maulana, H., Filio, Y. L., Shafira, N. A., Anindita, P. A., Suganda, T., Concibido, V., & Karuniawan, A. (2022). Assessment of rhizome yield of local Indonesian turmeric (*Curcuma longa* L.) during two growing seasons. *Biodiversitas*, 23(5), 2534–2543. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d230534>
- Bhansali, S., Bhansali, A., Walia, R., Saikia, U. N., & Dhawan, V. (2017). Alterations in Mitochondrial Oxidative Stress and Mitophagy in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00347>
- Bloemberg, D., & Quadrilatero, J. (2019). Autophagy, apoptosis, and mitochondria: molecular integration and physiological relevance in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 317(1), C111–C130. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00261.2018>
- Ding, W.-X., & Yin, X.-M. (2012). Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Bchm*, 393(7), 547–564. <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0119>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 9–20.

- <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
- Hang, W., He, B., Chen, J., Xia, L., Wen, B., Liang, T., Wang, X., Zhang, Q., Wu, Y., Chen, Q., & Chen, J. (2018). *Berberine Ameliorates High Glucose-Induced Cardiomyocyte Injury via AMPK Signaling Activation to Stimulate Mitochondrial Biogenesis and Restore Autophagic Flux*. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01121>
- Kalfalah, F., Sobek, S., Bornholz, B., Götz-Rösch, C., Tigges, J., Fritsche, E., Krutmann, J., Köhrer, K., Deenen, R., Ohse, S., Boerries, M., Busch, H., & Boege, F. (2014). *Inadequate mito-biogenesis in primary dermal fibroblasts from old humans is associated with impairment of PGC1A-independent stimulation*. *Experimental Gerontology*, 56, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.017>
- Karamanou, M. (2016). *Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors*. *World Journal of Diabetes*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2019). *Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends*. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Kruse, R., Vind, B. F., Petersson, S. J., Kristensen, J. M., & Højlund, K. (2015). *Markers of autophagy are adapted to hyperglycaemia in skeletal muscle in type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 58(9), 2087–2095. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3654-0>
- Loebig, M., Klement, J., Schmoller, A., Betz, S., Heuck, N., Schweiger, U., Peters, A., Schultes, B., & Oltmanns, K. M. (2010). *Evidence for a Relationship between VEGF and BMI Independent of Insulin Sensitivity by Glucose Clamp Procedure in a Homogenous Group Healthy Young Men*. *PLoS ONE*, 5(9), e12610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012610>
- Nair, A., & Jacob, S. (2016). *A simple practice guide for dose conversion between animals and human*. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2), 27. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). *Complications of Diabetes 2017*. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Reddy, S. S. K., & Tan, M. (2020). *Diabetes mellitus and its many complications*. In *Diabetes Mellitus* (pp. 1–18). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820605-8.00001-2>
- Regina, C. C., Mu'ti, A., & Fitriany, E. (2021). *Systematic review tentang pengaruh obesitas terhadap kejadian komplikasi diabetes melitus tipe dua*. *Verdure: Health Science Journal*, 3(1), 8–17.
- Sasongko, M. B., Wardhana, F. S., Febryanto, G. A., Agni, A. N., Supanji, S., Indrayanti, S. R., Widayanti, T. W., Widyaputri, F., Widhasari, I. A., Lestari, Y. D., Adriono, G. A., Sovani, I., & Kartasasmita, A. S. (2020). *The estimated healthcare cost of diabetic retinopathy in Indonesia and its projection for 2025*. *British Journal of Ophthalmology*, 104(4), 487–492. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-313997>
- Shan, Z., Fa, W. H., Tian, C. R., Yuan, C. S., & Jie, N. (2022). *Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment*. *Aging*, 14(6), 2902–2919. <https://doi.org/10.18632/aging.203969>
- Statistica Research Department. (2021). *Indonesia: Production of Turmeric 2021*. Statistica Research Department. <https://www.statista.com/statistics/706479/production-of-turmeric-in-indonesia/>
- United Nation. (2022). *The 17 Goals*. United Nation. <https://sdgs.un.org/goals>
- Utami, R., Fernando, A., Sari, I. P., & Furi, M. (2017). *Penetapan Kadar Berberin dari Ekstrak Etanol Akar dan Batang Sekunyit (Fibraurea Tinctoria Lour) dengan Metode KCKT*. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), 115. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.3.2.84>

- WHO. (2022). *Diabetes*. World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
- Ye, Y., Liu, X., Wu, N., Han, Y., Wang, J., Yu, Y., & Chen, Q. (2021). *Efficacy and Safety of Berberine Alone for Several Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.653887>
- Yin, J., Ye, J., & Jia, W. (2012). *Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment*. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4), 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2012.06.003>
- Yu, Y. (2013). *Pathogenesis of Diabetes mellitus DM), Type II*. Calgary Guide. <https://calgaryguide.ucalgary.ca/pathogenesis-of-diabetes-mellitus-dm-type-ii/dm-ii-pathogenesis/>