



BAPIN

Badan Analisis dan Pengembangan
Ilmiah Nasional Indonesia



Jimki

Bapin Medical Publisher

e-ISSN : 2721 - 1924

P-ISSN : 2302-6391



BOOK OF WINNERS

Archive of Scientific Champions
on National Competition

2026

Competition Host:
14th IMSS (ISMKI X UPNVJ)

Scientific Collaboration



UNIVERSITY PARTNERSHIP



Executive Bureau of
Scientific Research



Identitas & Informasi

Keterangan	Detail
Judul	<i>Archive of Scientific Paper (AoS)</i>
Sub-Judul	Kompilasi Karya Esai Ilmiah Terbaik Indonesia Medical Students' Summit (IMSS) 2026
Jenis Terbitan	Edisi Suplemen Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI)
Penyelenggara Lomba	Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (BAPIN ISMKI)
Penerbit	Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (BAPIN ISMKI)
Penyusun / Editor	1. Nathania Ella Sudiono 2. Kadek Melda Rossy Erwina 3. Elizabeth 4. Zahra Ramadhani
Jumlah Halaman	50 halaman
Volume	Vol. 1, No. 1, 2026
Seri	Esai Ilmiah

Hak Cipta

Hak cipta atas masing-masing karya esai ilmiah dalam terbitan ini tetap menjadi milik penulis. Hak penerbitan dan pengelolaan kompilasi berada pada penerbit sebagai penyelenggara. Dilarang memperbanyak, menggandakan, atau mengutip sebagian maupun seluruh isi terbitan ini tanpa izin tertulis dari penerbit dan/atau penulis, kecuali untuk keperluan pendidikan dan penelitian dengan mencantumkan sumber secara benar.

Cara sitasi yang disarankan:

Nama Penulis. Judul Esai. Archive of Scientific Paper (AOS): Supplementary JIMKI. 2026;1(1):no. halaman.



Tentang AoS

Archive of Scientific Paper (AoS) merupakan kompilasi karya esai ilmiah terbaik yang lahir dari kompetisi ilmiah, salah satunya Indonesia Medical Students' Summit (IMSS). Terbitan ini menghimpun gagasan, hasil telaah, dan inovasi mahasiswa kedokteran Indonesia yang dituangkan melalui penulisan ilmiah yang kritis, sistematis, dan berbasis bukti.

AoS diterbitkan sebagai Edisi Suplemen Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia (JIMKI) dalam dua volume terpisah. Volume 1 memuat karya esai ilmiah terbaik, sedangkan Volume 2 memuat karya literature review terbaik dari rangkaian kompetisi IMSS.

Penerbitan AOS bertujuan mengabadikan karya-karya unggulan agar tidak berhenti pada ajang kompetisi, melainkan menjadi rujukan, inspirasi, dan dokumentasi ilmiah yang bermanfaat bagi pembaca yang lebih luas. Melalui terbitan ini, diharapkan tumbuh budaya menulis ilmiah yang kuat serta semangat kontribusi mahasiswa kedokteran terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan di Indonesia.

Setiap karya yang termuat dalam AoS telah melalui proses seleksi dan penilaian oleh dewan juri sesuai kaidah penulisan ilmiah. Susunan karya, identitas penulis, serta hasil penilaian disajikan pada halaman-halaman berikut sebagai bentuk apresiasi atas dedikasi dan prestasi para penulis.

Visi AoS

Menjadikan karya ilmiah mahasiswa kedokteran sebagai warisan pengetahuan yang terdokumentasi, terpublikasi, dan menginspirasi generasi berikutnya untuk terus berkarya, berinovasi, dan berkontribusi bagi kemajuan bangsa.



LEMBAR PENGESAHAN

Archive of Scientific Paper (AOS): Kompilasi Karya Ilmiah Terbaik Indonesia Medical Students' Summit (IMSS) 2026 telah disusun, diseleksi, dan disahkan sebagai terbitan resmi Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional (BAPIN) ISMKI.

Edisi suplemen ini disahkan untuk diterbitkan dan disebarluaskan sebagai bentuk dokumentasi dan apresiasi atas karya ilmiah terbaik para peserta IMSS.

Disahkan di : Jakarta

Pada tanggal : 17 Juli 2026

Mengesahkan,	Menyetujui,
 (Ni Putu Kaori Prajaniti) President of BAPIN 2026/2027	 (Bulan Cahyani Wibowo) Ketua Panitia IMSS 2026
 (Noberus Marcell Prayogi) Penanggung Jawab Kompetisi Ilmiah IMSS 2026	 (Nathania Eka Sudiono) Ketua Tim Editor AoS 2026/2027

Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga *Archive of Scientific Paper* (AOS) ini dapat diterbitkan sebagai Edisi Suplemen JIMKI yang berisikan kompilasi karya esai ilmiah terbaik dalam rangkaian Indonesia Medical Students' Summit (IMSS).

AoS merupakan wujud nyata komitmen BAPIN ISMKI dalam menumbuhkan budaya riset dan penulisan ilmiah di kalangan mahasiswa kedokteran Indonesia. Setiap karya yang termuat di dalamnya mencerminkan kerja keras, ketekunan, dan semangat intelektual para penulis dalam menyikapi berbagai persoalan kesehatan melalui pendekatan ilmiah yang kritis dan solutif.

Kami menyampaikan apresiasi setinggi-tingginya kepada seluruh peserta yang telah berpartisipasi, para pemenang atas prestasi yang diraih, serta dewan juri yang telah menilai setiap karya dengan penuh dedikasi dan objektivitas. Tidak lupa, ucapan terima kasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang telah mendukung terselenggaranya kegiatan ini hingga terbitnya AoS.

Kami menyadari bahwa penyusunan AoS masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat kami harapkan demi penyempurnaan pada penerbitan berikutnya. Semoga AoS dapat memberikan manfaat, inspirasi, dan kontribusi nyata bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan di Indonesia.

Surakarta, 7 Juli 2026



(Nathania Ella Sudiono)

Ketua Tim Editor AOS 2026/2027





14th Indonesia Medical Student Summit (IMSS)

14th Indonesia Medical Student Summit (IMSS) merupakan pertemuan nasional mahasiswa kedokteran Indonesia yang diselenggarakan sebagai wadah pengembangan keilmiah, penelitian, dan kepemimpinan. IMSS menjadi ajang bertemunya mahasiswa kedokteran dari berbagai institusi untuk berkompetisi, berdiskusi, dan berkolaborasi dalam bidang kedokteran.

Melalui rangkaian kompetisi ilmiah, seminar, dan forum diskusi, IMSS mendorong tumbuhnya budaya riset, penulisan ilmiah, serta pemikiran kritis di kalangan mahasiswa kedokteran. *Archive of Scientific Paper* (AOS) ini merupakan salah satu luaran resmi yang mengabadikan karya-karya terbaik dari ajang tersebut.

Informasi Umum Kegiatan

Keterangan	Detail
Nama Kegiatan	14th Indonesia Medical Student Summit (IMSS)
Tema Kegiatan	Metabolink: Mendayagunakan Sistem Metabolisme untuk Menjembatani Kesenjangan Tatalaksana Penyakit Kronis
Penyelenggara	Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional (BAPIN) ISMKI
Institusi Tuan Rumah	Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta
Tanggal Pelaksanaan	3-5 April 2026
Tempat Pelaksanaan	Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta
Kota, Provinsi	Jakarta Selatan, DKI Jakarta
Jumlah Peserta	18 peserta (tim)
Jumlah Institusi	15 institusi



Penyelenggara

IMSS diselenggarakan oleh Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional (BAPIN) — Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI), sebuah badan yang menaungi dan mengembangkan kegiatan keilmiah mahasiswa kedokteran di seluruh Indonesia.

Keterangan	Detail
Organisasi Penyelenggara	BAPIN ISMKI
Tenderisasi	Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta
Ketua Umum BAPIN 2025/2026	Qanita Saifana
Ketua Panitia IMSS	Bulan Cahyani Wibowo
Penanggung Jawab Kompetisi Ilmiah IMSS 2026	Nobertus Marcell Prayogi

Ajang Lomba dalam IMSS

IMSS menyelenggarakan sejumlah cabang kompetisi ilmiah. Berikut daftar ajang lomba (silahkan sesuaikan dengan cabang yang dilombakan pada penyelenggaraan ini):

No	Cabang Lomba	Keterangan
1	Lomba Esai Ilmiah	Kompetisi penulisan esai ilmiah (karya yang dimuat dalam AOS volume dan nomor ini).
2	Poster Publik	Kompetisi Poster Publik

Ringkasan Penyelenggaraan

Ringkasan capaian dan statistik penyelenggaraan Lomba Esai Ilmiah IMSS:

Indikator	Jumlah
Total karya yang masuk	18 karya
Total institusi yang berpartisipasi	15 institusi
Jumlah karya yang lolos ke AOS	3 karya
Jumlah pemenang	3 pemenang
Jumlah dewan juri	3 dewan juri



Daftar Juara Lomba Esai Ilmiah IMSS

Berikut daftar pemenang Lomba Esai Ilmiah pada 14th Indonesia Medical Student Summit (IMSS). Selamat kepada para juara atas prestasi dan kontribusi ilmiahnya.

Peringkat	Nama Penulis	Universitas	Judul Esai
Juara 1	Ikhwandi Chandra Nugraha	Universitas Muhammadiyah Makassar	Reposisi Inhibitor <i>Sodium-Glucose Cotransporter-2</i> (SGLT2) Sebagai Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui Pendekatan <i>Network Pharmacology</i> Dan Pemodelan Molekuler Sebagai Strategi Inovatif Terapi Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS)
Juara 2	1. De Farras King 2. Farhan Naufal Adiyatma 3. Syarifah Aisyah	Universitas Airlangga	SYNAPTIX: Pemantauan Risiko Stroke Dini Menggunakan Wearable Internet of Things dan Analisis Multimodal Fisiologis Visual Berbasis Long Short Term Memory
Juara 3	1. Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian 2. Afyah Nahdah Khairunnisa 3. Rania Radfan Fuhaid	Universitas Jember	Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai Aktivator <i>Mitophagy</i> melalui Optimalisasi Jalur Pink1-Parkin pada Penderita <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)

Apresiasi

Segenap penyelenggara menyampaikan apresiasi dan terima kasih kepada seluruh peserta, pemenang, dewan juri, serta seluruh pihak yang telah mendukung terselenggaranya Lomba Esai Ilmiah dalam rangkaian 14th Indonesia Medical Student Summit (IMSS). Semoga karya-karya yang terhimpun dalam buku *Archive of Scientific Paper* (AOS) ini dapat memberikan manfaat dan menginspirasi mahasiswa kedokteran Indonesia untuk terus berkarya.



Testimoni Pemenang



Ikhwandi Chandra Nugraha
(Universitas Muhammadiyah Makassar)
- Juara 1 Esai Ilmiah IMSS 2026 -

Mengikuti IMSS Scientific Essay Competition menjadi salah satu pengalaman yang paling berkesan dalam perjalanan akademik saya. Kompetisi ini tidak hanya menantang saya untuk menyusun karya ilmiah, tetapi juga melatih cara berpikir kritis, analitis, dan solutif terhadap berbagai isu khususnya di bidang kesehatan. Terlebih, hanya di IMSS kita bisa ketemu beberapa teman dari organisasi bidang yang berbeda ada dari BAPIN, dan ISMKI sehingga membuat atmosfer menjadi lebih menantang. Saya sangat bersyukur dapat meraih Juara 1, sebuah pencapaian yang semakin memotivasi saya untuk terus berkarya dan berkontribusi melalui penelitian. Terima kasih kepada seluruh panitia IMSS yang telah menghadirkan kompetisi yang profesional, inspiratif, dan penuh semangat kolaborasi. Saya berharap IMSS terus menjadi wadah bagi mahasiswa untuk mengembangkan potensi, berbagi ide, dan menciptakan inovasi yang berdampak bagi masyarakat.

Testimoni Pemenang



De Farras King
(Universitas Airlangga)

- Juara 2 Esai Ilmiah IMSS 2026 -

Bagi saya, menulis merupakan cara untuk menjembatani data ilmiah dengan dampak klinis nyata bagi pasien. Meraih Juara 2 Kategori *Scientific Essay* pada IMSS 2026 menjadi pencapaian yang sangat berharga, karena kompetisi ini memberi kesempatan untuk mendalami tantangan dalam diagnostik medis sekaligus mengeksplorasi solusi inovatif yang berpotensi meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan di masa depan.

Lebih dari sekadar penghargaan, IMSS 2026 memberikan pengalaman belajar yang inspiratif bersama mahasiswa kedokteran berbakat dari berbagai institusi. Pencapaian ini semakin memperkuat komitmen saya untuk terus belajar, berinovasi, dan berkontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran sebagai seorang *physician-scientist*, dengan dukungan dosen pembimbing dan rekan-rekan yang selalu mendorong saya untuk berkembang.

Testimoni Pemenang



Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian
(Universitas Jember)

- Juara 3 Esai Ilmiah IMSS 2026 –

Saya bersyukur dapat meraih juara dalam kompetisi ini. Kompetisinya berlangsung cukup kompetitif dengan banyak peserta yang memiliki kualitas presentasi yang sangat baik. Namun, saya berharap apresiasi bagi pemenang ke depannya dapat lebih sebanding dengan biaya pendaftaran dan perjalanan yang telah dikeluarkan peserta. Saya berharap penyelenggaraan kompetisi tahun berikutnya dapat dipersiapkan dengan lebih baik, terutama dari segi teknis, kesiapan panitia, dan fasilitas. Dengan evaluasi yang baik, saya yakin kompetisi ini dapat berkembang menjadi ajang yang semakin profesional dan membanggakan BAPIN ISMKI.

Daftar Isi

Identitas & Informasi	i
Hak Cipta	i
Tentang AoS	ii
Visi AoS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
Kata Pengantar.....	iv
Informasi Umum Kegiatan	v
Penyelenggara.....	vi
Ajang Lomba dalam IMSS	vi
Ringkasan Penyelenggaraan	vi
Daftar Juara Lomba Esai Ilmiah IMSS.....	vii
Apresiasi	vii
Testimoni Pemenang	viii
Testimoni Pemenang	ix
Testimoni Pemenang	x
Daftar Isi	xi
JUARA 1	1
Inhibitor <i>Sodium-Glucose Cotransporter-2</i> (SGLT2) sebagai Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui Pendekatan <i>Network Pharmacology</i> dan Pemodelan Molekuler Sebagai Strategi Inovatif Terapi Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS). 1	
JUARA 2	22
SYNAPTIX: Pemantauan Risiko Stroke Dini Menggunakan <i>Wearable Internet of Things</i> dan Analisis Multimodal Fisiologis Visual Berbasis <i>Long Short Term Memory</i>	22



JUARA 3 36

Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai Aktivator *Mitophagy*
Melalui Optimalisasi Jalur Pink1–Parkin pada Penderita *Non-Alcoholic Fatty Liver*
Disease (NAFLD) 36



BADAN ANALISIS DAN PENGEMBANGAN ILMIAH NASIONAL

Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI)

JUARA 1

ESAI ILMIAH



**Inhibitor *Sodium-Glucose Cotransporter-2* (SGLT2)
sebagai Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui
Pendekatan *Network Pharmacology* dan Pemodelan
Molekuler Sebagai Strategi Inovatif Terapi Sindrom
Ovarium Polikistik (PCOS)**

Penulis:

Ikhwandi Chandra Nugraha

“Scientific Competition” — Lomba Ilmiah Nasional

14th Indonesian Medical Student Summit
Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

2026



**Reposisi Inhibitor *Sodium-Glucose Cotransporter-2* (SGLT2) Sebagai
Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui Pendekatan *Network
Pharmacology* Dan Pemodelan Molekuler Sebagai Strategi Inovatif
Terapi Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS)**

Ikhwandi Chandra Nugraha

PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik atau *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) merupakan gangguan endokrin dan metabolik kompleks yang ditandai oleh hiperandrogenisme, gangguan ovulasi kronis, serta morfologi ovarium polikistik yang mempengaruhi perempuan usia reproduktif¹. PCOS tidak hanya berdampak pada fungsi reproduksi, tetapi juga berkaitan dengan gangguan metabolik seperti resistensi insulin, obesitas, dislipidemia, serta peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular². Secara patofisiologis, PCOS melibatkan interaksi kompleks antara gangguan hormonal, inflamasi kronis, serta resistensi insulin yang menyebabkan disfungsi ovarium dan gangguan metabolisme sistemik³.

PCOS termasuk salah satu gangguan endokrin paling umum pada perempuan usia reproduktif di seluruh dunia, Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa sekitar 10–13% perempuan usia reproduktif secara global mengalami PCOS, menjadikannya penyebab utama gangguan ovulasi dan infertilitas pada perempuan⁴. Analisis *Global Burden of Disease* (GBD) 2021 menunjukkan bahwa beban PCOS global terus meningkat secara bermakna selama tiga dekade terakhir. Secara global, jumlah perempuan yang hidup dengan PCOS meningkat dari 36,7 juta kasus pada tahun 1990 menjadi 69,5 juta kasus pada tahun 2021. Pada periode yang sama, insidensi PCOS juga meningkat dari 1,5 juta menjadi 2,3 juta kasus, disertai peningkatan years lived with disability (YLD) dari 323.799 menjadi 607.757. Temuan ini menegaskan bahwa PCOS bukan hanya masalah reproduksi, tetapi juga beban kesehatan masyarakat global⁵.



Pada populasi Asia, PCOS diketahui memengaruhi sekitar 4–20% perempuan usia reproduktif dan tetap menjadi salah satu penyebab utama anovulasi serta infertilitas perempuan⁶. Ringkasan pedoman nasional Indonesia melaporkan bahwa pada studi di rumah sakit rujukan nasional, kasus PCOS paling banyak ditemukan pada kelompok usia 26–30 tahun, yaitu sebesar 45,7%, dengan gangguan menstruasi sebagai manifestasi ginekologis yang paling sering dijumpai. Selain menimbulkan gangguan reproduksi, perempuan dengan PCOS diketahui memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami obesitas, resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, serta sindrom metabolik yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular selama usia reproduksi^{7,8}. Terapi PCOS saat ini umumnya berfokus pada pengendalian gejala melalui modifikasi gaya hidup dan penggunaan obat seperti metformin, kontrasepsi oral kombinasi, serta agen antiandrogen untuk memperbaiki resistensi insulin dan gangguan hormonal⁹.

Namun demikian, efektivitas terapi konvensional tersebut masih terbatas karena sebagian pasien menunjukkan respons terapi yang tidak optimal, terutama pada kasus yang disertai obesitas dan resistensi insulin berat¹⁰. Keterbatasan terapi tersebut mendorong eksplorasi pendekatan terapeutik baru yang dapat menargetkan mekanisme metabolik yang mendasari patogenesis PCOS secara lebih komprehensif. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah reposisi obat (*drug repurposing*), yaitu pemanfaatan kembali obat yang telah digunakan untuk penyakit lain sebagai terapi baru untuk penyakit berbeda¹¹. Dalam konteks ini, penghambat Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2 inhibitors) yang awalnya dikembangkan sebagai terapi diabetes melitus tipe 2 mulai menarik perhatian sebagai kandidat terapi potensial pada PCOS^{12,13}. Obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa dan natrium di tubulus proksimal ginjal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin serta memperbaiki sensitivitas insulin¹³.

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 mampu menurunkan berat badan, memperbaiki resistensi insulin, serta meningkatkan profil metabolik pada perempuan dengan PCOS¹⁴. Meskipun



demikian, mekanisme molekuler yang mendasari efek terapeutik penghambat SGLT2 pada patogenesis PCOS masih belum sepenuhnya dipahami. Sebagian besar penelitian yang ada masih berfokus pada uji klinis atau analisis metabolik tanpa mengeksplorasi secara sistematis interaksi molekuler antara obat, target protein, serta jalur biologis yang berperan dalam patogenesis PCOS¹⁵. Oleh karena itu, pendekatan komputasional seperti *network pharmacology* dan pemodelan molekuler menjadi strategi yang penting untuk mengidentifikasi target biologis potensial serta menjelaskan mekanisme aksi obat secara sistematis dalam terapi PCOS¹⁶.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tulisan ini bertujuan untuk mengeksplorasi apakah penghambat SGLT2 memiliki target molekuler yang relevan dengan patogenesis sindrom ovarium polikistik melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Analisis ini diharapkan dapat mengidentifikasi interaksi antara senyawa obat, protein target, serta jalur biologis yang berperan dalam perkembangan PCOS, sehingga membuka peluang reposisi obat sebagai strategi terapi yang lebih efektif.

MEKANISME POTENSIAL SGLT2 INHIBITOR DALAM PATOGENESIS PCOS

SGLT2i menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik yang tidak hanya bekerja pada regulasi glukosa, tetapi juga pada modulasi sistem biologis yang lebih luas. Secara klinis, SGLT2i terbukti mampu menurunkan resistensi insulin, berat badan, serta parameter metabolik dan hormonal pada pasien PCOS, bahkan menunjukkan efektivitas yang kompetitif dibandingkan terapi konvensional seperti metformin¹⁷. Secara molekuler, efek ini berkaitan dengan aktivasi jalur pensinyalan fosfatidil inositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt), yang berperan sebagai regulator utama sensitivitas insulin. Disfungsi jalur ini merupakan salah satu mekanisme sentral dalam PCOS, sehingga restorasi aktivitasnya berkontribusi terhadap perubahan homeostasis glukosa dan penurunan hiperinsulinemia¹⁸.

Selain itu, inhibitor SGLT2 juga diketahui memodulasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK) sebagai sensor utama status energi seluler.



Aktivasi AMPK tidak hanya meningkatkan oksidasi asam lemak dan menekan proses lipogenesis, tetapi juga berkontribusi terhadap penurunan akumulasi lemak tubuh yang menjadi faktor risiko penting pada PCOS. Lebih lanjut, aktivasi AMPK memiliki hubungan erat dengan jalur AMPK–SIRT1, di mana AMPK dapat meningkatkan aktivitas SIRT1 melalui peningkatan rasio NAD^+ intraseluler. SIRT1 kemudian berperan dalam regulasi metabolisme energi, stres oksidatif, dan inflamasi melalui deasetilasi berbagai faktor transkripsi. Sinergi antara AMPK dan SIRT1 ini tidak hanya memperbaiki sensitivitas insulin, tetapi juga membantu mengembalikan keseimbangan metabolik dan fungsi seluler pada kondisi PCOS yang ditandai oleh disfungsi metabolik kronis^{17,19}. Lebih lanjut, PCOS ditandai oleh peningkatan mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-6 yang memperparah resistensi insulin, seperti pada gambar 1.

PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN PEMODELAN MOLEKULER

Untuk memahami mekanisme kerja inhibitor SGLT2 (SGLT2i) secara komprehensif pada PCOS, digunakan pendekatan *network pharmacology* yang mampu memetakan interaksi kompleks antara senyawa obat, protein target, serta jalur biologis dalam suatu sistem terintegrasi. Berbeda dengan pendekatan konvensional yang cenderung berfokus pada satu target spesifik, *network pharmacology* mengadopsi konsep *multi-target drugs*, di mana satu senyawa dapat memodulasi berbagai protein sekaligus dalam satu jaringan biologis²⁰. Pendekatan ini menjadi sangat relevan pada PCOS yang merupakan penyakit multifaktorial dengan keterlibatan jalur metabolik, inflamasi, dan reproduksi secara simultan. Melalui analisis jaringan, hubungan antara SGLT2i dengan target kunci seperti AKT1, TNF, IL6, dan PPAR- γ dapat diidentifikasi, sehingga memberikan gambaran menyeluruh mengenai potensi mekanisme aksi obat dalam konteks sistem biologis yang kompleks²¹. Dalam meningkatkan validitas temuan dari analisis jaringan, penulis ingin mengintegrasikan dengan pendekatan *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation* sebagai bentuk verifikasi pada tingkat molekuler.



PENGUMPULAN DAN KARAKTERISASI SENYAWA OBAT

Senyawa golongan inhibitor SGLT2 dikumpulkan melalui database PubChem untuk memperoleh informasi kimia dasar yang komprehensif, meliputi struktur molekul dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D), PubChem ID, notasi SMILES, serta nama IUPAC sebagai identitas kimia yang terstandarisasi²². Data ini menjadi pondasi penting dalam analisis komputasional lanjutan karena menentukan akurasi prediksi interaksi molekuler. Detail senyawa SGLT2i tersedia pada Tabel 1. Selanjutnya, informasi mengenai target protein yang telah tervalidasi secara eksperimental dikumpulkan dari DrugBank untuk memastikan dasar biologis yang kuat. Untuk memperluas cakupan identifikasi target, dilakukan prediksi tambahan menggunakan *Swiss Target Prediction* dan *Super-PRED* yang memanfaatkan kesamaan struktur kimia dan *ligand-based approach* dalam memetakan kemungkinan interaksi dengan protein manusia²³. Hasil dari target yang telah diketahui (*known targets*) dan target hasil prediksi (*predicted targets*) kemudian digabungkan dan disaring menggunakan *Cytoscape* untuk menghilangkan duplikasi, sehingga menghasilkan daftar target yang lebih representatif. Pendekatan ini terbukti mampu meningkatkan cakupan identifikasi target obat secara signifikan, terutama dalam studi *drug repurposing* berbasis *in silico*.

PREDIKSI AKTIVITAS BIOLOGIS DAN PROFIL FARMAKOLOGI

Analisis aktivitas biologis senyawa inhibitor SGLT2 dilakukan menggunakan PASS Online (Way2Drug), yang memprediksi potensi aktivitas farmakologis berdasarkan pendekatan *structure-activity relationship* (SAR) dari struktur kimia ligan²⁴. Platform ini menghasilkan nilai probabilitas aktivitas (Pa) yang memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan suatu senyawa menunjukkan efek biologis tertentu sebelum dilakukan validasi eksperimental. Berdasarkan hasil prediksi, ligan SGLT2i menunjukkan spektrum aktivitas yang luas dan relevan dengan patogenesis PCOS, meliputi efek antidiabetic, yang berperan dalam meningkatkan ekskresi glukosa urin



dan memperbaiki kontrol glikemik; aktivitas antioxidant, yang membantu menurunkan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan metabolik; efek antiinflamasi, melalui modulasi mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang sering meningkat pada PCOS; serta modulasi terhadap insulin, khususnya dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin sebagai mekanisme kunci dalam sindrom ini. Penulis telah melakukan uji coba prediksi aktivitas ini secara langsung menggunakan platform PASS Online, yang hasilnya dapat dilihat secara rinci pada Tabel 2.

PEMILIHAN PROTEIN TARGET RELEVAN BERBASIS *NETWORK PHARMACOLOGY*

Pemilihan protein target dilakukan secara sistematis dengan mempertimbangkan keterkaitannya terhadap patogenesis PCOS melalui pendekatan integratif berbasis *network pharmacology*. Tahap awal dimulai dengan identifikasi target gen/protein yang berasosiasi dengan PCOS menggunakan database GeneCards untuk memperoleh daftar gen yang memiliki relevansi tinggi berdasarkan skor asosiasi penyakit. Selanjutnya, Seluruh target yang diperoleh kemudian dianalisis dalam jaringan *protein-protein interaction* (PPI) menggunakan database STRING untuk memetakan hubungan fungsional antar protein dalam konteks biologis yang lebih luas. Proses ini telah di uji coba penulis yang divisualisasikan pada gambar 2.

Hasil jaringan tersebut selanjutnya divisualisasikan dan dianalisis lebih lanjut menggunakan Cytoscape untuk mengidentifikasi protein kunci (*hub genes*) berdasarkan parameter topologi jaringan, khususnya *degree centrality* yang menunjukkan tingkat konektivitas suatu protein dalam jaringan. Tahap akhir dilakukan proses *screening* untuk memilih sekitar 5-10 protein terbaik yang memiliki nilai *degree centrality* tinggi serta didukung oleh literatur ilmiah yang menunjukkan peran signifikan dalam patogenesis PCOS, sehingga target yang dipilih tidak hanya relevan secara komputasional tetapi juga memiliki dasar biologis yang kuat untuk dianalisis lebih lanjut dalam studi *molecular docking* dan *molecular dynamics*.



TARGET PREDICTION TEMUAN LITERATUR PADA METABOLIK DAN REPRODUKSI PCOS

Protein target yang berperan sebagai modulator metabolik dan reproduksi pada PCOS menunjukkan keterkaitan yang erat antara disfungsi metabolik dan gangguan hormonal yang menjadi karakteristik utama sindrom ini. Beberapa protein kunci seperti AKT1 dalam jalur PI3K-Akt berperan penting dalam regulasi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa, yang diketahui terganggu pada pasien PCOS²⁵. Selain itu, AMPK sebagai sensor energi seluler berinteraksi dengan SIRT1 dalam jalur AMPK-SIRT1 untuk mengatur homeostasis energi, serta menekan stres oksidatif dan inflamasi kronis yang berkontribusi terhadap resistensi insulin²⁶. Dari sisi reproduksi, androgen receptor (AR) memainkan peran sentral dalam mediasi hiperandrogenisme yang menyebabkan gangguan ovulasi, sementara FSHR dan IGF-1 terlibat dalam regulasi perkembangan folikel dan interaksi antara sinyal metabolik dan fungsi ovarium²⁷. Lebih lanjut, protein seperti PPAR- γ dan mTOR memperkuat hubungan antara metabolisme lipid, pertumbuhan sel, dan fungsi reproduksi melalui jalur yang saling terintegrasi²⁸. Secara keseluruhan, keterlibatan protein-protein ini menunjukkan bahwa PCOS merupakan sindrom sistemik yang melibatkan *crosstalk* kompleks antara jalur metabolik dan reproduksi, sehingga pendekatan terapi berbasis multi-target seperti SGLT2 inhibitor menjadi strategi yang rasional dan berpotensi memberikan efek terapeutik yang lebih komprehensif.

PENENTUAN *BINDING SITE*

Penentuan lokasi pengikatan (*binding site*) dilakukan menggunakan perangkat lunak BIOVIA untuk mengidentifikasi residu asam amino aktif pada protein target yang berpotensi berinteraksi dengan ligan SGLT2 inhibitor²⁹. Analisis ini bertujuan untuk memetakan kantong aktif (*active site*) maupun *binding pocket* yang memiliki karakteristik kimiawi sesuai dengan ligan, seperti polaritas, muatan, dan konfigurasi spasial. Penentuan *binding site* yang akurat menjadi langkah krusial dalam studi *molecular docking*, karena kesalahan dalam penentuan lokasi interaksi dapat menyebabkan



prediksi afinitas dan orientasi ligan yang tidak valid. Dengan mengidentifikasi residu kunci yang terlibat dalam interaksi, proses docking dapat difokuskan pada area biologis yang relevan, sehingga meningkatkan reliabilitas hasil simulasi dan memperkuat interpretasi mekanisme interaksi molekuler antara SGLT2i dan protein target.

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

Analisis interaksi molekuler antara ligan SGLT2 inhibitor dan protein target dilakukan melalui pendekatan *molecular docking* yang diintegrasikan dengan *molecular dynamics simulation* untuk memperoleh gambaran yang komprehensif dan realistis. Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan PyRx dengan mesin AutoDock Vina untuk memprediksi orientasi dan afinitas ikatan antara ligan dan protein target pada *binding site* yang telah ditentukan³⁰. Parameter utama yang digunakan adalah nilai *binding affinity*, di mana nilai energi ikatan yang lebih rendah (lebih negatif) menunjukkan interaksi yang lebih stabil dan memiliki potensi biologis yang lebih kuat. Namun, karena docking hanya merepresentasikan kondisi statis, maka dilakukan *molecular dynamics simulation* menggunakan YASARA Dynamics untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein dalam kondisi dinamis yang menyerupai lingkungan biologis sebenarnya. Dalam simulasi ini, parameter seperti *Root Mean Square Deviation* (RMSD) digunakan untuk menilai kestabilan struktur kompleks waktu, *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) untuk mengidentifikasi fleksibilitas residu asam amino, serta analisis energi untuk mengevaluasi kestabilan sistem secara keseluruhan³¹. Integrasi kedua metode ini memungkinkan validasi yang lebih kuat terhadap hasil interaksi molekuler, sehingga memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai potensi efektivitas SGLT2i sebagai kandidat terapi berbasis *drug repurposing* pada PCOS.

POTENSI REPOSISI SGLT2 INHIBITOR PADA PCOS



Reposisi SGLT2i sebagai terapi pada PCOS menunjukkan potensi yang menjanjikan karena kemampuannya dalam menargetkan berbagai aspek patofisiologi secara simultan. Sebagai obat yang telah memiliki profil keamanan klinis yang mapan pada diabetes melitus tipe 2, SGLT2i memberikan keuntungan dalam mempercepat penerapan ke penggunaan baru. Selain itu, efek pleiotropiknya memungkinkan modulasi jalur metabolik, inflamasi, dan hormonal yang saling berkaitan dalam PCOS. Studi terkini juga menunjukkan bahwa penggunaan SGLT2i, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan agen lain seperti metformin, dapat memberikan efek sinergis dalam memperbaiki resistensi insulin, profil metabolik, serta keseimbangan hormonal³². Pendekatan reposisi ini mencerminkan strategi inovatif dalam pengobatan penyakit kompleks, di mana obat yang telah tersedia dimanfaatkan kembali untuk mencapai efek terapeutik, sekaligus membuka peluang menuju pengembangan terapi yang lebih terarah dan berbasis *precision medicine* pada PCOS.

KERANGKA PEMIKIRAN STRATEGI INOVATIF REPOSISI SGLT2I PADA PCOS

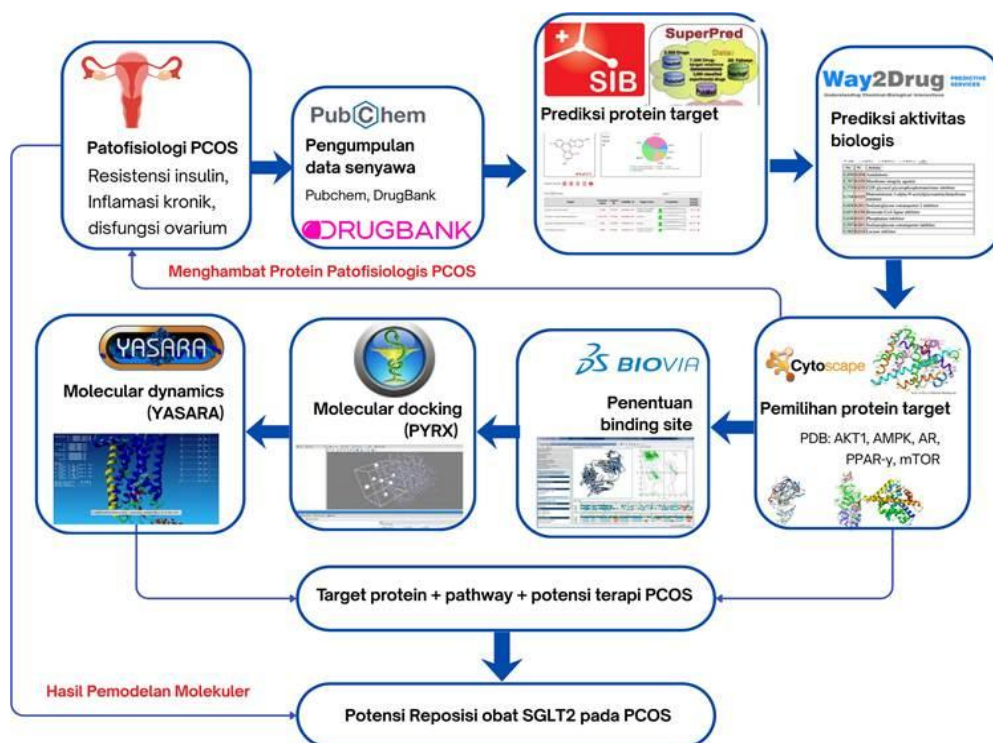


Diagram 1. Kerangka Pemikiran

Diagram di atas menggambarkan alur kerangka pemikiran strategi inovatif penulis terhadap reposisi inhibitor SGLT2 (SGLT2i) sebagai terapi inovatif pada sindrom ovarium polikistik (PCOS) melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Bagian awal diagram menunjukkan alur patofisiologi PCOS yang meliputi resistensi insulin, inflamasi kronis, dan disfungsi ovarium sebagai dasar terjadinya gangguan metabolik dan reproduksi. Untuk mengatasi kompleksitas tersebut, penulis mengintegrasikan pendekatan *in silico* yang dimulai dari pengumpulan data senyawa, prediksi target, hingga analisis aktivitas biologis, yang kemudian dilanjutkan dengan pemilihan protein target kunci seperti AKT1, AMPK, SIRT1, AR, PPAR- γ , dan mTOR. Tahapan selanjutnya mencakup penentuan *binding site*, *molecular docking*, dan *molecular dynamics simulation* untuk mengevaluasi interaksi serta stabilitas kompleks ligan-protein secara komprehensif. Output yang diharapkan dari kerangka ini adalah identifikasi target protein dan jalur biologis utama yang terlibat, serta penentuan potensi terapeutik SGLT2i sebagai agen *multi-target* yang mampu memodulasi jalur metabolik dan reproduksi secara simultan pada PCOS.

LIMITASI DAN REKOMENDASI

Meskipun pendekatan ini sangat menjanjikan dan dapat dilakukan, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, hasil *in silico* masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan relevansi biologisnya dengan memerlukan waktu yang cukup lama. Kedua, prediksi target berbasis database berpotensi menghasilkan *false positive*, sehingga diperlukan proses seleksi dan verifikasi yang lebih komprehensif. Ketiga, belum adanya standar baku dalam integrasi berbagai platform bioinformatika dapat memengaruhi konsistensi hasil analisis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini serta mengevaluasi potensi klinis SGLT2i pada PCOS secara lebih mendalam.

PCOS merupakan sindrom kompleks dengan keterlibatan interaksi antara disfungsi metabolik dan reproduksi yang membutuhkan pendekatan terapi yang lebih komprehensif. Dalam kajian ini, penulis mengusulkan



reposisi SGLT2 inhibitor sebagai strategi terapi inovatif berbasis multi-target melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Mekanisme kerja SGLT2i yang mampu memodulasi jalur PI3K-Akt, AMPK–SIRT1, serta jalur inflamasi menunjukkan potensi dalam memperbaiki resistensi insulin, menekan inflamasi, dan mengembalikan fungsi ovarium secara simultan. Pendekatan komputasional yang digunakan memperkuat pemahaman terhadap interaksi ligan-protein serta stabilitas kompleks secara dinamis, sehingga memberikan dasar ilmiah yang kuat dalam eksplorasi *drug repurposing*. Reposisi SGLT2 inhibitor berpotensi menjadi langkah strategis dalam pengembangan terapi berbasis sistem dan menuju *precision medicine* pada PCOS.

REFERENSI

1. Gao X, Zhao S, Du Y, Yang Z, Tian Y, Zhao J *et al*. Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes. *Nat Med* 2025; 31: 4214–4224.
2. Pililis S, Lampsas S, Kountouri A, Pliouta L, Korakas E, Livadas S *et al*. The Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Medicina (B Aires)* 2024; 60: 1656.
3. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol* 2022; 151: 103628.
4. World Health Organization. Polycystic ovary syndrome. 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome?utm_source= (accessed 19 Mar2026).
5. Wang Y, Shen D, Zhu C, Sun W, Qian Y, Yang H. Global Trends in Polycystic Ovary Syndrome Burden, 1990–2021: Insights from the Global Burden of Disease Study. *Women's Health Reports* 2025; 6: 1216–1227.
6. Yang Q, Benny P, Lee JJN, Nadjaja DN, Sashidharan SP, Yong E-L *et al*. Asian women with PCOS have enhanced ovarian reserve and ART outcomes, even at an advanced maternal age: a model for reproductive longevity? *Hum Reprod Open* 2025; 2025. doi:10.1093/hropen/hoaf062.



7. Maidarti M, Harzif AK, Shadrina A, Ummah N, Permadi W. Executive summary: indonesian guidelines on polycystic ovary syndrome management. *Obstet Gynecol Sci* 2025; 68: 221–236.
8. Çelik Ö, Köse MF. An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 2021; 22: 326–333.
9. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A *et al.* Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61: 40–50.
10. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med* 2023; 12: 1454.
11. Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russ J Bioorg Chem* 2023; 49: 157–166.
12. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T *et al.* The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines* 2023; 11: 998.
13. Porth R, Oelerich K, Sivanandy MS. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *J Clin Med* 2024; 13: 1056.
14. Ahsan M, Mallick AK. Efficacy & safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Indian J Med Res* 2025; 162: 313.
15. Sinha B, Ghosal S. A Meta-Analysis of the Effect of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13. doi:10.3389/fendo.2022.830401.
16. Li L, Kar S. Leveraging network pharmacology for drug discovery: Integrative approaches and emerging insights. *Med Drug Discov* 2025; 27: 100220.
17. Mahmoud MM, Rashed LA, Soliman SA, Sayed SM, Kamel O, Kamar SS *et al.* SGLT-2 inhibitors enhance the effect of metformin to ameliorate hormonal changes and inflammatory markers in a



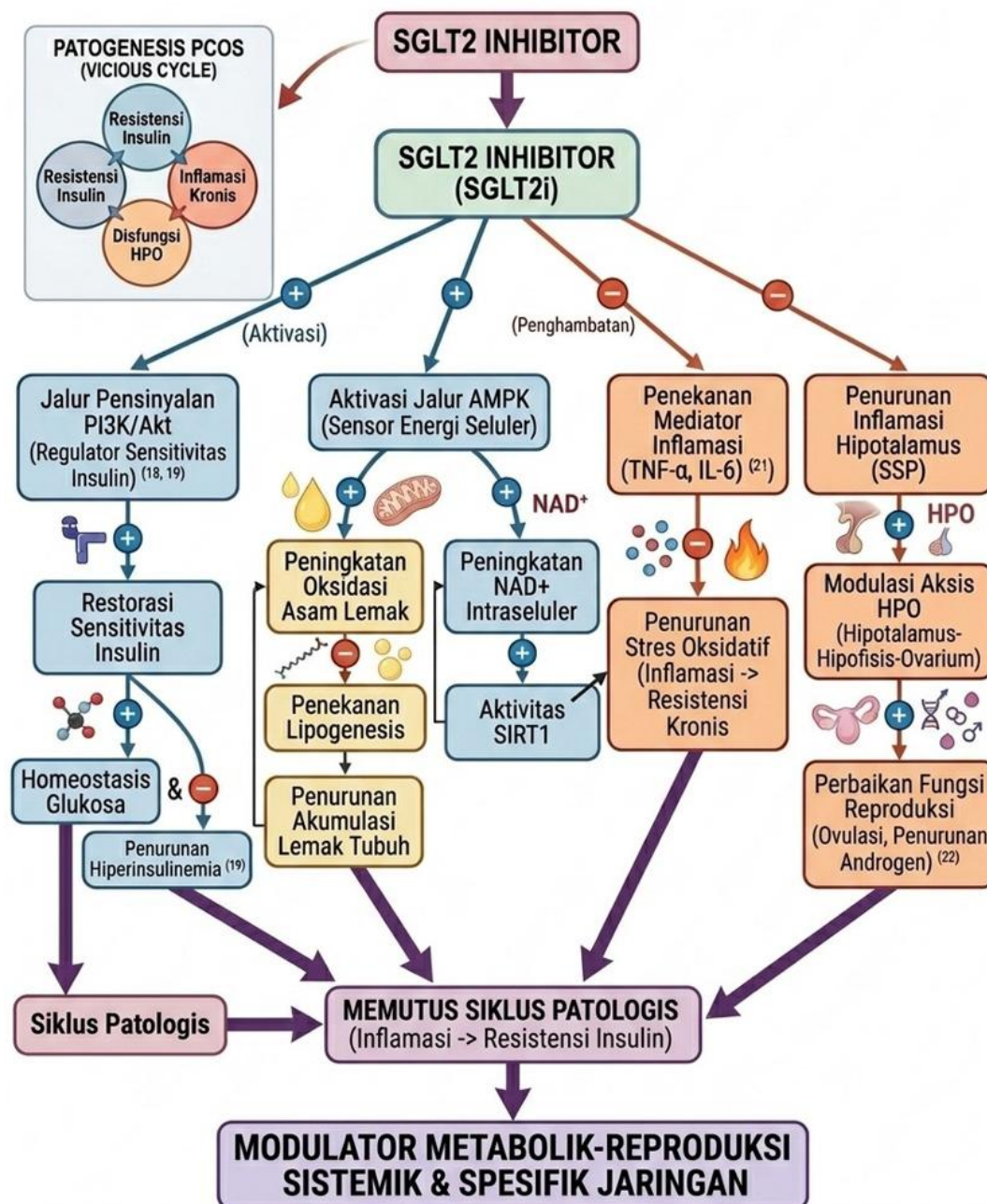
- rat<scp>PCOS</scp> model. *Physiol Rep* 2023; 11. doi:10.14814/phy2.15858.
18. Chen J, Zhang L, Gan J, Teng X, Huang X, Lv J *et al.* Modulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by combined stem cell and phytochemical treatment improves metabolic and reproductive outcomes in PCOS. *J Ovarian Res* 2025; 19: 56.
 19. Banerjee S, Jaidee W, Rujanapun N, Duangyod T, Maneerat T, Phuneerub P *et al.* Network pharmacology and metabolomics reveal mathurameha, a Thai traditional Anti-Diabetic formula, enhances glucose metabolism through PI3K-AKT/AMPK/GLUT4 pathway modulation. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-15556-x.
 20. Wicik Z, Nowak A, Jarosz-Popek J, Wolska M, Eyileten C, Siller-Matula JM *et al.* Characterization of the SGLT2 Interaction Network and Its Regulation by SGLT2 Inhibitors: A Bioinformatic Analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13. doi:10.3389/fphar.2022.901340.
 21. Troise D, Mercuri S, Infante B, Losappio V, Cirolla L, Netti GS *et al.* mTOR and SGLT-2 Inhibitors: Their Synergistic Effect on Age-Related Processes. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 8676.
 22. Hähnke VD, Kim S, Bolton EE. PubChem chemical structure standardization. *J Cheminform* 2018; 10. doi:10.1186/s13321-018-0293-8.
 23. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: W357–W364.
 24. Akhmal Muslikh F, Nahdhia N, Susilawati D, Sari F, Adi Nugroho S, Werdiningsih W *et al.* Prediksi Druglikeness Dan Potensi Aktivitas Biologis Senyawa Metabolit Sekunder Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica*) Prediction Of Drug-Likeness And Potential Biological Activities Of Secondary Metabolites From Tamarind (*Tamarindus indica*) Le]aves. 2025https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.
 25. Wu C, Jiang F, Wei K, Jiang Z. Exercise activates the PI3K-AKT signal pathway by decreasing the expression of 5 α -reductase type 1 in PCOS rats. *Sci Rep* 2018; 8. doi:10.1038/s41598-018-26210-0.
 26. Hong L, Xiao S, Diao L, Lian R, Chen C, Zeng Y *et al.* Decreased AMPK/SIRT1/PDK4 induced by androgen excess inhibits human



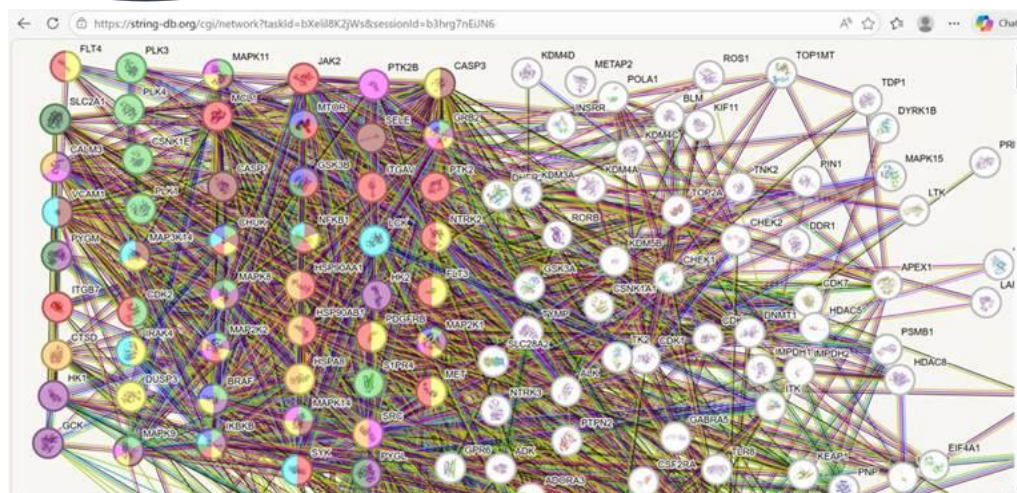
- endometrial stromal cell decidualization in PCOS. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2024; 81: 324.
27. Nabi M, Rasool SUA, Ashraf S, Andrabi SM, Amin S. Overexpression of androgen receptor signalling transactivator lncRNAs PRNCR1 and PCGEM1 are associated with the increased risk of PCOS. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-16655-5.
 28. Hao K, Wang J, Yu H, Chen L, Zeng W, Wang Z *et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulates Lipid Metabolism in Sheep Trophoblast Cells through mTOR Pathway-Mediated Autophagy. *PPAR Res* 2023; 2023: 1–13.
 29. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci Rep* 2023; 13: 13398.
 30. Roy A, Anbarasu A. Unveiling Berberine analogues as potential inhibitors of Escherichia coli FtsZ through machine learning molecular docking and molecular dynamics approach. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-98835-x.
 31. Yuli Astuti PD, Fadilah F, Promsai S, Bahtiar A. Integrating molecular docking and molecular dynamics simulations to evaluate active compounds of Hibiscus schizopetalus for obesity. *J Appl Pharm Sci* 2024. doi:10.7324/JAPS.2024.158550.
 32. Singh AK, Unnikrishnan AG, Zargar AH, Kumar A, Das AK, Saboo B *et al.* Evidence-Based Consensus on Positioning of SGLT2i in Type 2 Diabetes Mellitus in Indians. *Diabetes Therapy* 2019; 10: 393–428.



LAMPIRAN



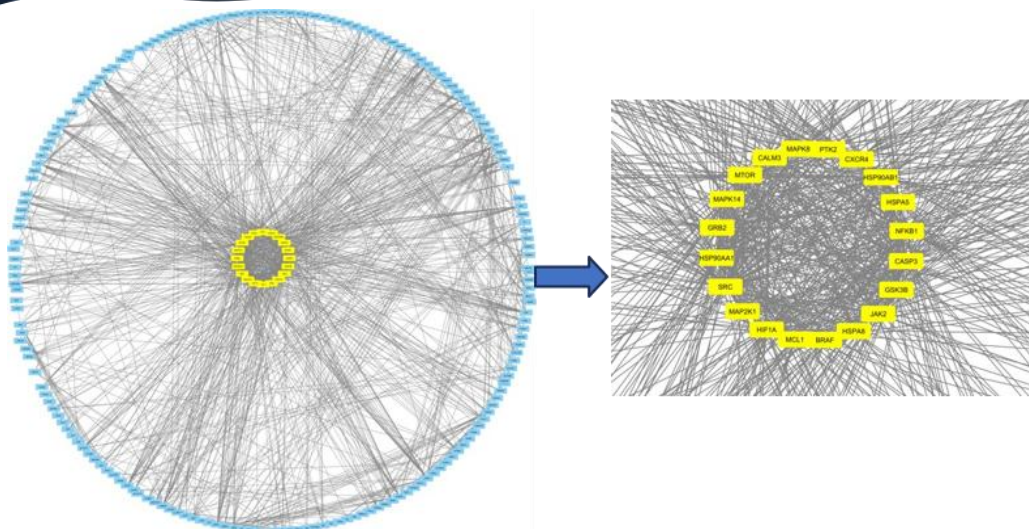
Gambar 1. Alur Mekanisme Terapeutik SGLT2 Inhibitor dalam Modulasi Jalur Patogenesis PCOS



Gambar 2. Jaringan *protein–protein interaction* (PPI) dari 209 gen target divisualisasikan dalam bentuk 3D.

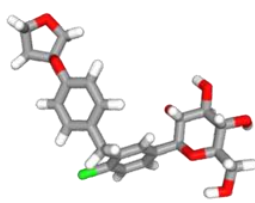
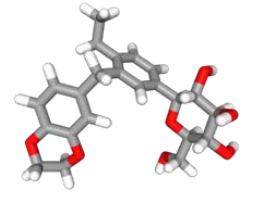
Keterangan:

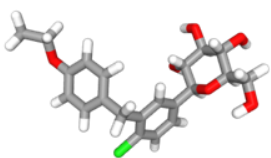
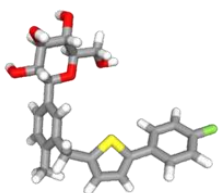
- | | |
|--------|---------------------------------------|
| Ungu | = Insulin <i>signaling pathway</i> |
| Coklat | = TNF <i>signaling pathway</i> |
| Kuning | = MAPK <i>signaling pathway</i> |
| Merah | = PI3K-Akt <i>signaling pathway</i> |
| Pink | = GnRH <i>signaling pathway</i> |
| Biru | = NF-Kappa B <i>signaling pathway</i> |
| Oren | = Estrogen <i>signaling pathway</i> |
| Taro | = mTOR <i>signaling pathway</i> |
| Hijau | = FoXo <i>signaling pathway</i> |



Gambar 3. Jaringan *protein-protein interaction* (PPI) dari Top 20 gen target

Tabel 1. List Senyawa dan Struktur 3D SGLT2i

Ligan	Pubchem ID	SMILES	Struktur 3D
Empagliflozin	11949646	<chem>C1COC[C@H]1OC2=CC=C(C=C2)CC3=C(C=CC(=C3)[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)C1</chem>	
Licogliflozin	52913524	<chem>CCC1=C(C=C(C=C1)[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)CC3=CC4=C(C=C3)OCCO4</chem>	

Dapagliflozin	9887712	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=C(C=CC(=C2)[C@H]3[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O3)CO)O)O)O)C1</chem>	
Canagliflozin	24812758	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)C3=CC=C(S3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	

Tabel 2. Aktifitas biologis SGLT2 pada way2drug website

Ligand	Pa	Pi	Activity	Key word
empagliflozin	0,850	0,004	Antidiabetic	Antidiabetic
	0,290	0,033	Antidiabetic (type 2)	
	0,203	0,121	Antidiabetic symptomatic	
	0,300	0,023	Antioxidant	Antioxidant
	0,416	0,087	Antiinflammatory	
	0,159	0,150	Non-steroidal antiinflammatory agent	
	0,416	0,087	Antiinflammatory	Antiinflammatory

	0,159	0,150	<i>Non-steroidal antiinflammatory agent</i>	
	0,244	0,236	<i>Insulin promoter</i>	<i>Insulin</i>
licogliflozin	0,819	0,005	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,203	0,058	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,210	0,113	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,345	0,017	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,294	0,165	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>
	0,107	0,076	<i>Insulin secretagoues</i>	<i>Insulin</i>
dapagliflozin	0,866	0,004	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,427	0,016	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,238	0,087	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,350	0,017	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,391	0,101	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>
	0,190	0,110	<i>Non-steroidal antiinflammatory agent</i>	
	0,308	0,130	<i>Insulin promoter</i>	<i>Insulin</i>
	0,147	0,026	<i>Insulin secretagoues</i>	

canagliflozin	0,857	0,004	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,277	0,036	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,183	0,155	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,275	0,028	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,338	0,130	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>

Keterangan:

Pa = *Probably active*

Pi = *Probably inactive*

Pa>Pi = Berpotensi aktif

Pa>0,3 = Aktivitas moderat

Pa>0,7 = Aktivitas tinggi



BADAN ANALISIS DAN PENGEMBANGAN ILMIAH NASIONAL

Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI)

JUARA 2

ESAI ILMIAH



14th IMSS
NATIONAL MEDICAL MEETING



**SYNAPTIX: Pemantauan Risiko Stroke Dini
Menggunakan *Wearable Internet of Things* dan Analisis
Multimodal Fisiologis Visual Berbasis *Long Short Term
Memory***

Penulis:

De Farras King, Farhan Naufal Adiyatma, Syarifah Aisyah

“Scientific Competition” — Lomba Ilmiah Nasional

14th Indonesian Medical Student Summit

Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

2026



SYNAPTIX: Pemantauan Risiko Stroke Dini Menggunakan *Wearable Internet of Things* dan Analisis Multimodal Fisiologis Visual Berbasis *Long Short Term Memory*

De Farras King, Farhan Naufal Adiyatma, Syarifah Aisyah

PENDAHULUAN

Strok masih menjadi salah satu penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia. Namun, hingga kini masih sering dipersepsikan sebagai kejadian yang muncul secara tiba-tiba. Padahal, strok merupakan hasil akhir dari proses patologis sistemik yang berkembang secara perlahan, terutama yang berkaitan dengan disfungsi metabolik seperti hipertensi, dislipidemia, dan instabilitas hemodinamik. Proses ini berlangsung dalam jangka panjang hingga sering tidak terdeteksi hingga timbulnya suatu kondisi kritis¹.

Perubahan pada pembuluh darah seperti peningkatan variabilitas tekanan darah, ketidakstabilan plak aterosklerotik, hingga perdarahan intra-plak (intraplaque hemorrhage/IPH), berlangsung diam-diam sebelum akhirnya memicu terjadinya kejadian klinis yang lebih besar. Kini, IPH dipandang sebagai indikator risiko yang lebih sensitif dibandingkan derajat stenosis. Namun, keberadaannya masih jarang teridentifikasi dalam praktik klinis sehari-hari².

Dalam ruang global, beban strok masih sangat besar. Data dari Global Burden of Disease 2019 menunjukkan sekitar 12,2 juta kasus baru setiap tahun, dengan strok menempati posisi sebagai penyebab kematian kedua dan disabilitas ketiga³. Di Indonesia, situasinya bahkan lebih mengkhawatirkan. Risesdas 2018 mencatat prevalensi 10,9 per 1.000 penduduk, dengan strok sebagai penyebab kematian tertinggi⁴. Besarnya angka ini tidak hanya mencerminkan tingginya insiden, tetapi juga menunjukkan bahwa banyak kasus baru terdeteksi ketika kondisi sudah memasuki fase lanjut.



Kondisi tersebut menunjukkan bahwa tantangan utama dalam penanganan stroke tidak hanya terletak pada terapi saat fase akut, tetapi juga pada kemampuan mengenali risiko sejak fase yang masih reversibel. Tanpa deteksi yang lebih awal dan berkelanjutan, proses patologis yang sebenarnya dapat diintervensi justru terus berkembang hingga mencapai titik yang tidak lagi dapat diperbaiki⁵. Hal ini menjadi landasan penting untuk memahami mengapa pendekatan terhadap stroke perlu bergeser, tidak hanya berfokus pada penanganan kejadian, tetapi juga pada identifikasi risiko yang muncul jauh sebelumnya.

RUMUSAN MASALAH

1. Bagaimana inovasi sistem monitoring berbasis wearable IoT dan *deep learning* LSTM dapat meningkatkan deteksi dini kondisi pra-stroke sebagai manifestasi krisis metabolik secara lebih akurat dan kontinu?
2. Bagaimana penerapan sistem monitoring yang bersifat real-time dan tidak bergantung pada konektivitas internet dapat memperluas akses deteksi dini stroke di wilayah dengan keterbatasan infrastruktur kesehatan?

ANALISIS PERMASALAHAN

Permasalahan tingginya angka mortalitas dan morbiditas akibat stroke di Indonesia berakar pada interaksi kompleks antara keterbatasan dimensi waktu penanganan, kurangnya infrastruktur monitoring yang kontinu, dan ketimpangan akses terhadap teknologi diagnostik presisi. Meskipun kemajuan medis telah menetapkan protokol penanganan stroke akut yang jelas, implementasinya di lapangan masih menghadapi hambatan sistemik yang signifikan, terutama dalam memenuhi prinsip "*Time is Brain*". Di banyak wilayah, akses terhadap fasilitas kesehatan yang mampu melakukan reperfusi, seperti pemberian trombolisis intravena (rt-PA), sering kali terlambat karena pasien tidak menyadari gejala awal yang bersifat halus atau subklinis. Studi kuantitatif⁶ mengungkapkan bahwa tanpa tindakan reperfusi segera, otak pasien kehilangan rata-rata 1,9 juta neuron dan 14 miliar sinaps setiap menitnya, sehingga keterlambatan deteksi secara langsung akan menutup peluang pasien untuk mendapatkan intervensi kuratif.



Kesenjangan dalam deteksi dini ini diperparah oleh keterbatasan alat monitoring konvensional yang umumnya bersifat statis dan hanya tersedia di fasilitas kesehatan sekunder atau tersier. Perangkat pemantauan risiko stroke yang ada saat ini tidak mampu menangkap dinamika risiko yang berubah setiap saat, seperti fenomena *Transient Ischemic Attack* (TIA) atau instabilitas hemodinamik yang sering mendahului stroke masif. Selain itu, sebagian besar teknologi kesehatan digital yang tersedia masih sangat bergantung pada koneksi internet stabil untuk analisis citra dan data, sehingga kurang efektif jika digunakan secara *real-time* di daerah dengan infrastruktur digital yang terbatas. Akibatnya, banyak kasus stroke yang tidak terdeteksi sejak dini dan baru teridentifikasi saat sudah terjadi kerusakan jaringan permanen atau infark ireversibel.

Faktor lain yang memperburuk kondisi ini adalah konsentrasi tenaga spesialis neurologi yang masih terpusat di kota-kota besar, sehingga beban deteksi dini seringkali jatuh pada tenaga kesehatan di layanan primer yang mungkin belum terlatih secara visual mendalam untuk mengenali indikator neurologis yang halus. Tanpa dukungan alat diagnostik yang objektif, penilaian risiko sering kali menjadi subjektif dan rentan terhadap misdiagnosis. Padahal, dalam literatur kedokteran mutakhir⁷, parameter kritis stroke telah mengalami redefinisi, di mana fokus kini bergeser pada variabilitas tekanan darah (*Blood Pressure Variability*) dan kerentanan plak (*plaque vulnerability*) dibandingkan sekadar derajat penyempitan pembuluh darah semata. Keberadaan perdarahan intra-plak (IPH) terbukti menjadi prediktor stroke yang jauh lebih kuat, namun biomarker ini sulit dipantau tanpa teknologi pencitraan tingkat tinggi yang kontinu⁷.

Oleh karena itu, diperlukan sebuah inovasi alat diagnostik baru yang mampu meningkatkan akurasi, efisiensi, dan objektivitas pemeriksaan melalui pendekatan multimodal. Sistem ini idealnya harus dapat bekerja secara mandiri tanpa ketergantungan penuh pada internet, mampu memproses data fisiologis seperti detak jantung dan saturasi oksigen secara *on-device*, serta mengintegrasikan analisis visual untuk mendeteksi tanda-tanda klinis seperti



asimetri wajah. Sebagai jawaban atas tantangan sistemik tersebut, dikembangkanlah SYNAPTIX sebagai sistem monitoring risiko stroke dini berbasis *wearable* Internet of Thing (*IoT*) dan *deep learning* Long Short Term Memory (LSTM). Inovasi ini hadir untuk menjembatani celah antara fase pra-stroke yang sering terabaikan dan fase akut yang mematikan, guna mewujudkan pemerataan pelayanan kesehatan yang lebih inklusif dan responsif.

URGENSI GAGASAN INOVATIF

Stroke merupakan komplikasi berupa krisis metabolik akut hasil dari akumulasi jangka panjang disfungsi endotel sistem vaskular otak dan gangguan metabolik kronis⁸. Sebuah studi multinasional melibatkan 22 negara menemukan bahwa 90% faktor risiko stroke dapat dimodifikasi dan dikelola⁹. Faktor tersebut adalah hipertensi, perilaku merokok, obesitas, pola makan, aktivitas fisik, diabetes mellitus, konsumsi alkohol, stres mental, riwayat penyakit kardiovaskular, dan rasio apolipoprotein B/A1. Temuan ini juga konsisten pada pasien stroke di populasi muda usia 18–45 tahun¹⁰. Pencegahan stroke dapat dilakukan dengan pemantauan jangka panjang terhadap faktor risiko tersebut. Oleh karena itu, diperlukan alat khusus yang dapat melakukan pemantauan jangka panjang berdasarkan tingkat risiko individual.

SYNAPTIX SEBAGAI INOVASI PEMANTAUAN HEMODINAMIK, PROFIL METABOLIK, SERTA DETEKSI DINI KEGAWATDARURATAN STROKE

SYNAPTIX merupakan alat pemantauan faktor risiko stroke dan sistem peringatan dini serangan stroke berbasis Internet of Things (*IoT*) berupa gelang pintar. Integrasi dengan *deep learning* dengan algoritma Long-Short Term Memory (LSTM) memungkinkan pencegahan stroke berdasarkan parameter fisiologis yang dinamis guna memberikan deteksi perubahan patofisiologis secara real-time. Inovasi ini juga dilengkapi fitur deteksi asimetri wajah, deteksi posisi jatuh, serta panggilan darurat otomatis bagi pengguna dengan risiko tinggi stroke. SYNAPTIX mengintegrasikan parameter hemodinamik



(tekanan darah, detak jantung, heart rate variability, AFib) dan profil metabolik kronis (glukosa darah, profil lipid, dan indeks massa tubuh) dengan deteksi dini stroke yang menjembatani manajemen penyakit metabolik dengan penanganan komplikasi neurovaskular dari krisis metabolik.

SYNAPTIX mengadopsi pendekatan pemantauan hemodinamik yang komprehensif dengan berfokus pada blood pressure variability (BPV) atau fluktuasi tekanan darah. Studi oleh Lattanzi et al. (2020) membuktikan akurasi BPV sebagai prediktor strok dibandingkan dengan tekanan darah¹¹. Selain BPV, pemantauan heart rate (HR) dan heart rate variability (HRV) dilakukan untuk menilai mekanisme homeostasis sistem saraf otonom. Deteksi aritmia berupa atrial fibrilasi (AFib) ditambahkan sebagai salah satu penyebab utama strok iskemik akibat tromboemboli¹².

Paradigma patomekanisme strok modern berubah dari hanya stenosis menjadi berfokus pada mekanisme plak aterosklerosis yang tidak stabil¹³. Meta analisis oleh Finn et al. (2018) menjelaskan kasus pasien silent brain infarction dengan derajat stenosis minimum yang memiliki plak tidak stabil memiliki risiko strok yang tinggi¹⁴. SYNAPTIX mengintegrasikan data metabolik yang diinput oleh pengguna secara berkala berupa kadar kolesterol, kadar LDL, HDL, glukosa darah, dan indeks massa tubuh (IMT), yang mana merupakan faktor penyebab pembentukan plak aterosklerosis. Pedoman ESC/EAS 2020 menetapkan ambang batas LDL < 55 mg/dL pada populasi risiko tinggi dengan rekomendasi pengecekan rutin dalam 6 bulan^{15,16}. SYNAPTIX dapat memberikan pengingat secara berkala untuk melakukan asesmen profil metabolik secara rutin.

SYNAPTIX menggunakan stratifikasi risiko individu berdasarkan pedoman National Strok Association berupa risiko rendah, waspada, dan tinggi tertera pada tabel 2¹⁷. Pasien dengan kategori risiko tinggi akan mendapatkan pemantauan khusus berupa saturasi oksigen (SpO2) untuk memantau penurunan perfusi oksigen menuju otak pada fase prodromal strok. Integrasi deep learning LSTM pada kamera perangkat dapat mengidentifikasi pola asimetri wajah berupa deviasi sudut nasolabial dan/atau asimetri wajah, yang



merupakan tanda klinis umum dari serangan stroke. Sensor giroskop juga ditambahkan untuk mendeteksi kejadian jatuh tiba-tiba yang juga meningkatkan risiko stroke hemoragik. Jika parameter kegawatdaruratan terpenuhi, sistem dapat otomatis mengaktifkan protokol panggilan darurat pada hotline instalasi gawat darurat (IGD) rumah sakit dan kontak darurat yang telah ditambahkan, untuk memastikan terapi trombolitik atau trombektomi dilakukan dalam masa golden period hingga 4,5 jam¹⁸. Dengan alat ini, TIA juga dapat dideteksi sebagai salah satu faktor risiko serangan stroke.

Kelebihan SYNAPTIX adalah pada penggunaan algoritma LSTM. Model deep learning ini dirancang untuk data waktu serial, yang mana mampu mengenali korelasi data hemodinamik dan metabolik secara dinamis^{19,20}. Algoritma ini mampu mengidentifikasi pola patomekanisme stroke berdasarkan faktor risiko sebelum mencapai ambang batas klinis. Hal ini memungkinkan terapi preventif pada profil metabolik sebelum terjadinya serangan stroke.

ANALISIS FISIBILITAS TEKNIKAL

Implementasi alat SYNAPTIX di Indonesia memiliki kelayakan tinggi mengingat telah beredarnya gelang pintar yang telah memperoleh sertifikasi oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia²¹. Sensor photoplethysmography (PPG) mampu melakukan deteksi tekanan darah, detak jantung, dan SpO₂. Sensor elektrokardiogram pada gelang pintar juga dapat melakukan deteksi AFib. Penggunaan sensor ini dan LSTM mampu mengolah data waktu serial untuk mendeteksi pola pencetus serangan stroke melalui HRV dan BPV. Stratifikasi risiko dikombinasikan dengan teknologi computer vision dan giroskop memungkinkan pemantauan dini serangan stroke pada populasi risiko tinggi.

Secara efisiensi ekonomi, SYNAPTIX mampu menawarkan solusi bagi sistem asuransi kesehatan (BPJS) untuk menekan beban biaya pengobatan akibat stroke melalui pencegahan primer yang mencapai Rp7,21 triliun dengan 9,53 juta kasus pada 2025²². Perangkat portabel seperti SYNAPTIX dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam memantau kondisi hemodinamik dan profil metabolik pasien melalui notifikasi pengingat. Integrasi data dengan IGD



rumah sakit memastikan penanganan gawat darurat yang cepat. SYNAPTIX dapat berperan dalam pencegahan stroke melalui intervensi preventif pada pemantauan hemodinamik dan metabolik.

SIMPULAN

Pemilihan protein target dilakukan secara sistematis dengan mempertimbangkan keterkaitannya terhadap patogenesis PCOS melalui pendekatan integratif berbasis *network pharmacology*. Tahap awal dimulai dengan identifikasi target gen/protein yang berasosiasi dengan PCOS menggunakan database GeneCards untuk memperoleh daftar gen yang memiliki relevansi tinggi berdasarkan skor asosiasi penyakit. Selanjutnya, Seluruh target yang diperoleh kemudian dianalisis dalam jaringan *protein–protein interaction* (PPI) menggunakan database STRING untuk memetakan hubungan fungsional antar protein dalam konteks biologis yang lebih luas. Proses ini telah di uji coba penulis yang divisualisasikan pada gambar 2.

Hasil jaringan tersebut selanjutnya divisualisasikan dan dianalisis lebih lanjut menggunakan Cytoscape untuk mengidentifikasi protein kunci (*hub genes*) berdasarkan parameter topologi jaringan, khususnya *degree centrality* yang menunjukkan tingkat konektivitas suatu protein dalam jaringan. Tahap akhir dilakukan proses *screening* untuk memilih sekitar 5-10 protein terbaik yang memiliki nilai *degree centrality* tinggi serta didukung oleh literatur ilmiah yang menunjukkan peran signifikan dalam patogenesis PCOS, sehingga target yang dipilih tidak hanya relevan secara komputasional tetapi juga memiliki dasar biologis yang kuat untuk dianalisis lebih lanjut dalam studi *molecular docking* dan *molecular dynamics*.

SARAN

Sebagai langkah strategis dalam mengoptimalkan potensi SYNAPTIX sebagai instrumen preventif stroke yang inklusif, disarankan adanya penguatan kolaborasi interdisipliner yang melibatkan tenaga medis spesialis neurologi, ahli teknologi informasi (khususnya pengembang AI), serta pakar teknik biomedis. Sinergi ini krusial untuk mentransformasi konsep menjadi



prototipe yang matang melalui serangkaian uji validasi model dan uji klinis pada populasi berisiko tinggi guna memastikan reliabilitas algoritma dalam berbagai kondisi riil. Di sisi lain, diharapkan pula adanya kerja sama yang proaktif dengan pihak akademisi dan instansi pemerintah terkait untuk merumuskan standarisasi pedoman operasional serta regulasi yang mendukung distribusi alat secara bertahap di fasilitas kesehatan primer. Implementasi ini harus disertai dengan program pelatihan bagi tenaga kesehatan di lini terdepan agar mereka mampu mengoperasikan sistem *early warning* ini secara efektif, sehingga SYNAPTIX benar-benar dapat menjadi katalis dalam mewujudkan pemerataan layanan kesehatan yang proaktif, efisien, dan tepat sasaran bagi seluruh lapisan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

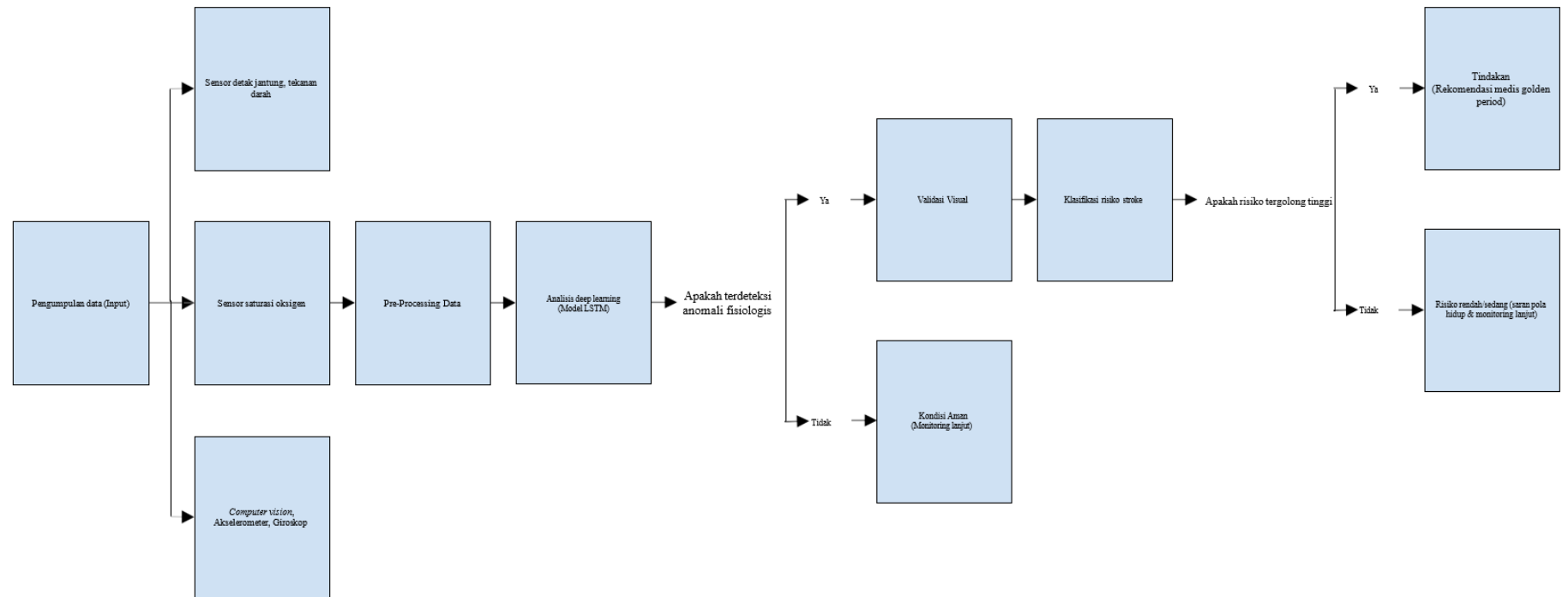
33. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
34. Costabile A, Sree SV, Lip GYH, et al. Carotid Plaque Vulnerability and Cerebrovascular Events: A Contemporary Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(4):1125. doi:10.3390/jcm13041125
35. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0
36. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
37. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*. 2018;38(2):208-211. doi:10.1055/s-0038-1649503
38. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
39. Schindler A, et al. Intraplaque Hemorrhage on High-Resolution MR Vessel Wall Imaging as a Predictor of Stroke. *Radiology*. 2020.
40. Zhang C, Xiong T, Ren K, Wu H, Cai S, Wang L. The interplay between metabolic health factors and stroke incidence in aging populations.

[30]

- Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2025 Sep 3 [cited 2025 Oct 21];16.
Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12440720/>
41. 1. O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M. J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G. J., Dans, A. L., Yusuf, K., Truelsen, T., Diener, H.-C., Sacco, R. L., ... Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and
 42. Khan M, Wasay M, O'Donnell MJ, Iqbal R, Langhorne P, Rosengren A, et al. Risk Factors for Stroke in the Young (18–45 Years): A Case-Control Analysis of INTERSTROKE Data from 32 Countries. *Neuroepidemiology*. 2023 May 17;1–9.
 43. Lattanzi S, Brigo F, Silvestrini M. Blood pressure variability and stroke: A risk marker of outcome and target for intervention. 2020 Oct 30;23(1):103–5.
 44. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *Journal of Family & Community Medicine* [Internet]. 2019;26(2):92–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515763/>
 45. Libby P. The Changing Landscape of Atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr 21;592(7855):524–33.
 46. Finn C, Giambrone AE, Gialdini G, Delgado D, Baradaran H, Kamel H, et al. The Association Between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Nov 25];26(7):1594–601. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474126/>
 47. Lui DT, Tan KC. Low-density lipoprotein cholesterol and stroke: How low should we go? *Journal of Diabetes Investigation*. 2020 Jul 7;11(6):1379–81.
 48. Ko A, Choi S, Chang J, Park SM. Effect of Lipid-Testing Interval on Stroke Risk among Newly Diagnosed Dyslipidemia Patients Initiated on Statins. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 May 24;8(5):742.



LAMPIRAN



Gambar 1. Diagram alur kerja SYNAPTIX

Tabel 1. SWOT SYNAPTIX

<i>Strengths</i>	<i>Weaknesses</i>
Monitoring Kontinu 24/7 <i>On-device AI</i>	Validasi Klinis Fokus Non-Diagnostik
<i>Opportunities</i>	<i>Threats</i>
Integrasi ekosistem kesehatan Penurunan biaya jangka panjang	Persaingan Global Keamanan data & privasi

Tabel 2. Stratifikasi Risiko Strok berdasarkan National Stroke Association

www.stroke.org

Faktor Risiko	Risiko Tinggi	Risiko Waspada	Risiko Sedang
Tekanan Darah	>140/90 mmHg atau tidak diketahui	120–139/80–89 mmHg	<120/80 mmHg
Atrial Fibrilasi	Detak jantung tidak reguler	Tidak tahu	Detak jantung reguler
Perilaku Merokok	Perokok	Berusaha berhenti	Bukan perokok
Kolesterol	>240 mg/dL atau tidak diketahui	200–239 mg/dL	<200 mg/dL
Diabetes Melitus	Ya	Prediabetes	Tidak
Aktivitas Fisik	Sedenter	Sedikit aktif	Aktif
Status Gizi	Obesitas	Berat badan lebih	Normal
Riwayat Strok Keluarga	Ya	Tidak diketahui	Tidak
Risiko Tinggi ≥ 3	Risiko tinggi mengalami serangan strok		
Risiko Waspada = 4–6	Waspada serangan strok		
Risiko Rendah = 6–8	Risiko rendah mengalami serangan strok		

BADAN ANALISIS DAN PENGEMBANGAN ILMIAH NASIONAL

Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI)

JUARA 3

ESAI ILMIAH



14th IMSS
NATIONAL MEDICAL MEETING



Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai Aktivator *Mitophagy* Melalui Optimalisasi Jalur Pink1–Parkin pada Penderita *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Penulis:

Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian, Afyah Nahdah Khairunnisa, Rania Radfan Fuhaid

“Scientific Competition” — Lomba Ilmiah Nasional

14th Indonesian Medical Student Summit
Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

2026



Nano-Heparestore: Nanopartikel Berbasis Hesperetin sebagai Aktivator *Mitophagy* Melalui Optimalisasi Jalur Pink1– Parkin Pada Penderita *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

Muhammad Raffa Ramadhan Rahardian, Afiyah Nahdah Khairunnisa,
Rania Radfan Fuhaid

Dewasa ini, perkembangan pesat dalam ilmu kesehatan modern justru berjalan beriringan dengan anomali gaya hidup masyarakat yang semakin mengkhawatirkan. Dominasi pola hidup *sedentary lifestyle*, konsumsi makanan tinggi lemak dan gula, serta minimnya aktivitas fisik turut berkontribusi terhadap lonjakan prevalensi penyakit-penyakit metabolik, salah satunya *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan salah satu penyakit hati kronis yang prevalensinya meningkat secara signifikan, sejalan dengan peningkatan angka obesitas dan sindrom metabolik di seluruh dunia¹. Secara global, NAFLD diperkirakan mempengaruhi sekitar 32% populasi dewasa, dengan tren peningkatan yang konsisten terutama di negara berkembang seperti Indonesia dengan prevalensi sekitar 51,04%². Hal ini semakin mengkhawatirkan mengingat progresivitas dari penyakit ini yang bersifat “*silent but deadly*”, di mana sering tidak terdeteksi pada tahap awal, tetapi mampu berkembang menjadi penyakit kronis. NAFLD sendiri mampu berkembang dari steatosis sederhana menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), kemudian berlanjut menjadi fibrosis hingga sirosis yang berpotensi menyebabkan gagal hati dan karsinoma hepatoseluler pada penderitanya³.



Patogenesis dari NAFLD berfokus pada disregulasi proses eliminasi mitokondria (*mitophagy*) yang berperan penting sebagai penghubung antara akumulasi lipid dan kerusakan hepatosit. Dalam konteks ini, *mitophagy* muncul sebagai mekanisme protektif seluler yang berfungsi untuk mengeliminasi mitokondria yang rusak guna menjaga homeostasis sel melalui jalur PINK1-Parkin sebagai mediator utama. Pada kondisi NAFLD, jalur ini terganggu akibat peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif sebagai konsekuensi dari akumulasi lipid dan inflamasi kronis⁴. Akibatnya, mitokondria yang rusak tidak dapat dieliminasi secara efektif dan justru dapat mempercepat progresivitas penyakit.

Meskipun prevalensi dan kompleksitas NAFLD terus meningkat seiring waktu, hingga saat ini belum ada terapi farmakologis yang spesifik dan benar benar efektif, sehingga penatalaksanaan penyakit ini masih berfokus pada modifikasi gaya hidup seperti diet rendah lemak dan aktivitas fisik⁵. Pendekatan ini seringkali sulit dipertahankan dalam jangka panjang dan belum mampu menargetkan akar patogenesis penyakit, khususnya disfungsi mitokondria dan gangguan *mitophagy*. Selain itu, keterbatasan bioavailabilitas senyawa alami serta rendahnya spesifisitas penghantaran obat ke hati dan mitokondria menjadi hambatan utama dalam pengembangan terapi yang optimal. Akibatnya, proses stres oksidatif, inflamasi, dan akumulasi lipid terus berlanjut, sehingga mempercepat progresivitas NAFLD menuju tahap yang lebih berat.

Berdasarkan permasalahan tersebut, esai ini bertujuan untuk mengembangkan inovasi Nano-HepaRestore, yaitu nanopartikel berbasis hesperetin yang dirancang untuk mengoptimalkan aktivasi *mitophagy* melalui jalur PINK1–Parkin. Sistem ini mengadopsi pendekatan *targeted*, *responsive*, dan *synergistic*, sehingga mampu menghantarkan hesperetin secara spesifik ke hepatosit dan mitokondria serta melepaskan obat secara selektif pada kondisi stres oksidatif. Dengan demikian, Nano-HepaRestore diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi dalam menurunkan stres oksidatif, memperbaiki fungsi mitokondria, serta menghambat progresivitas NAFLD secara efektif dan efisien.

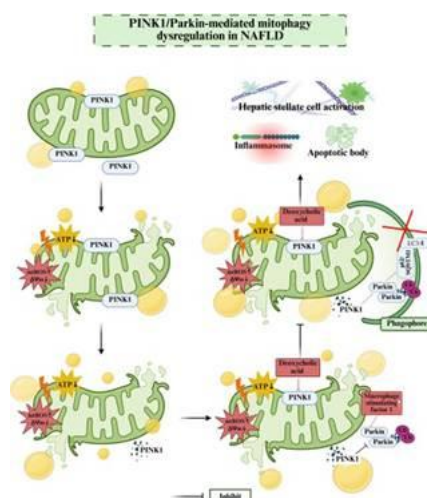
Sindrom metabolik merupakan kondisi yang ditandai oleh kombinasi obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan hiperglikemia yang pada dasarnya berakar pada resistensi insulin sebagai mekanisme utama⁶. Dalam keadaan ini, jaringan adiposa, terutama lemak *visceral* yang menjadi sangat aktif secara metabolik dan melepaskan asam lemak bebas serta sitokin proinflamasi yang memicu inflamasi kronis derajat rendah. Peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi kemudian berperan penting dalam mengganggu homeostasis metabolik, termasuk meningkatkan produksi glukosa di hati dan menurunkan sensitivitas insulin lebih lanjut. Kondisi ini tidak hanya memperburuk kontrol glikemik, tetapi juga menciptakan lingkungan metabolik yang mendukung akumulasi lemak di berbagai organ, termasuk hati.

Dalam konteks tersebut, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) muncul sebagai manifestasi hepatis dari sindrom metabolik. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis di jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan aliran asam lemak bebas ke hati⁷. Hati kemudian mengakumulasi asam lemak tersebut dalam bentuk trigliserida, yang mengakibatkan terjadinya steatosis hepatis. Selain itu, resistensi insulin juga merangsang lipogenesis *de novo* dan menghambat oksidasi asam lemak, sehingga memperparah penumpukan lemak di hepatosit. Seiring waktu, akumulasi lipid ini dapat memicu stres oksidatif dan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel hati, yang pada tahap lanjut akan berkembang menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), fibrosis, hingga sirosis.

Hubungan antara sindrom metabolik dan NAFLD bersifat dua arah dan saling memperburuk. NAFLD tidak hanya merupakan akibat dari gangguan metabolik, tetapi juga berkontribusi dalam memperparah resistensi insulin dan disfungsi metabolik secara sistemik. Hal ini terjadi karena hati yang mengalami steatosis dan inflamasi akan melepaskan berbagai faktor proinflamasi dan hepatokinik yang semakin mengganggu regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Akibatnya, terbentuk suatu siklus patologi yang mempercepat progresivitas penyakit. Dalam kondisi ini, disfungsi mitokondria mulai berperan penting, terutama karena akumulasi lemak dan stres oksidatif dapat merusak fungsi mitokondria hepatosit. Oleh karena itu,

mekanisme kontrol kualitas mitokondria seperti *mitophagy* menjadi krusial untuk menjaga homeostasis seluler, dan gangguan pada proses ini diduga berkontribusi terhadap progresivitas NAFLD.

Mitophagy merupakan bentuk spesifik dari autofagi yang bertujuan untuk menandai, menghilangkan, dan mendaur ulang mitokondria yang rusak dan mengalami depolarisasi⁸. Mitokondria memiliki peran penting dalam pengaturan pemanfaatan lipid, proses pembelahan sel dan keseimbangan redoks dalam sel hati, sehingga gangguan fungsi mitokondria dianggap sebagai salah satu ciri khas dalam patogenesis NAFLD⁹. Oleh karena itu, pemeliharaan kualitas mitokondria melalui *mitophagy* menjadi mekanisme penting dalam menjaga homeostasis sel hati.



Gambar 1. Mekanisme molekuler *mitophagy* yang dimediasi jalur PINK1-Parkin pada NAFLD¹⁰.

Ketika mitokondria mengalami kerusakan, terjadi depolarisasi yang menjadi sinyal awal gangguan fungsi mitokondria. Dalam kondisi ini, PINK1 akan terakumulasi pada membran luar mitokondria dan bertindak sebagai sensor kerusakan. Selanjutnya, PINK1 merekrut Parkin, suatu ligase ubiquitin E3 yang dikodekan oleh gen PARK2, untuk memberi label ubiquitin pada mitokondria yang rusak. Penandaan ini memungkinkan mitokondria dikenali oleh sistem autofagi, di mana LC3 akan terakumulasi membentuk autofagosom yang kemudian membungkus dan mengarahkan mitokondria rusak ke lisosom untuk didegradasi.

Namun, pada kondisi NAFLD, jalur ini akan mengalami gangguan. Asam deoksikolat yang meningkat pada hati berlemak terbukti menghambat *mitophagy* yang dimediasi PINK1, sehingga proses penambahan Parkin dan pembentukan autofagosom menjadi tidak optimal. Selain itu, *Macrophage Stimulating Protein 1* (MSP1) sebagai regulator hulu juga meningkat dan menghambat aktivitas Parkin. Akibatnya, mitokondria yang rusak tidak dapat dieliminasi dan justru menumpuk dalam sel. Penumpukan mitokondria yang rusak ini menyebabkan peningkatan produksi ROS dan penurunan ATP, yang kemudian memicu aktivasi *inflammasome* NLRP3 serta apoptosis hepatosit. Dampak lanjutannya adalah aktivasi sel stellata hati yang berkontribusi terhadap fibrosis dan progresi NAFLD. Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa penurunan ekspresi PINK1 atau Parkin memperburuk kerusakan mitokondria, sedangkan peningkatan *mitophagy* dapat menghambat perkembangan penyakit. Oleh karena itu, jalur PINK1-Parkin memiliki peran kunci dalam menjaga kesehatan hati, dan disfungsi jalur ini sangat berkaitan dengan patogenesis NAFLD (Gambar 1)¹⁰.

Dalam upaya untuk mengembangkan terapi berbasis biomolekuler pada penderita NAFLD, perhatian peneliti mulai diarahkan pada pemanfaatan senyawa bioaktif yang memiliki efek protektif terhadap sel hati. Salah satu kandidat yang menjanjikan adalah hesperetin, flavonoid aglikon turunan hesperidin yang memiliki bioaktivitas tinggi, terutama sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan modulator fungsi mitokondria¹¹. Secara biomolekuler, hesperetin bekerja dengan menurunkan produksi ROS melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen, seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx) pada membran sel¹². Selain itu, hesperetin juga dapat menekan jalur inflamasi dengan menghambat aktivasi faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), sehingga dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang berkontribusi terhadap progresivitas NAFLD.

Poin utama dari hesperetin terletak pada kemampuannya untuk mengoptimalkan proses *mitophagy* yang terganggu akibat NAFLD melalui aktivasi jalur PINK1-Parkin¹¹. Dalam kondisi stres seluler, hesperetin membantu mempertahankan stabilitas protein PINK1 pada membran luar



mitokondria yang mengalami depolarisasi, sehingga memungkinkan terjadinya rekrutmen dan aktivasi Parkin sebagai E3 ubiquitin ligase. Parkin kemudian akan melakukan ubiquitinasi protein pada membran mitokondria, yang berfungsi sebagai sinyal untuk pembentukan autofagosom dan degradasi mitokondria yang rusak. Selain itu, hesperetin juga dilaporkan mampu meningkatkan ekspresi gen-gen terkait autofagi seperti LC3-II dan Beclin-1, yang mampu memperkuat proses *mitophagy* secara keseluruhan¹¹. Namun, dari banyaknya kelebihan tersebut, hesperetin memiliki sejumlah kelemahan, yaitu bioavailabilitas yang rendah, cepat dimetabolisme, dan sukar larut dalam air. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu zat yang mampu menjadi *carrier* agar dapat mengoptimalkan efek terapeutik dari hesperetin, salah satunya adalah nanopartikel.

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat berukuran sangat kecil (1–100 nm) yang dirancang untuk membawa senyawa terapeutik secara lebih efektif ke target tertentu¹³. Dalam konteks NAFLD, nanopartikel berkembang sebagai solusi inovatif karena mampu mengatasi berbagai keterbatasan terapi konvensional, khususnya pemberian oral biasa yang sering mengalami degradasi di saluran cerna, kelarutan rendah, serta bioavailabilitas yang terbatas. Melalui proses enkapsulasi, nanopartikel dapat melindungi obat dari degradasi enzimatik dan lingkungan asam, sehingga meningkatkan stabilitas senyawa serta memperpanjang waktu sirkulasi dalam tubuh. Selain itu, sistem ini juga mampu meningkatkan bioavailabilitas melalui peningkatan kelarutan, absorpsi, dan retensi obat dalam tubuh, sehingga konsentrasi terapeutik yang dicapai menjadi lebih optimal dibandingkan terapi konvensional.

Keunggulan lain yang menjadi nilai utama nanopartikel adalah kemampuannya dalam melakukan *targeted drug delivery*, khususnya ke organ hati. Struktur unik hati dengan sinusoid berpenestrasi memungkinkan nanopartikel untuk lebih mudah terakumulasi di jaringan hepatic, bahkan hingga puluhan kali lebih tinggi dibandingkan obat bebas dalam sirkulasi¹³. Selain itu, modifikasi permukaan nanopartikel dengan ligan spesifik, seperti galaktosa atau manosa, memungkinkan pengikatan selektif pada reseptor

hepatosit maupun sel hati lainnya, sehingga meningkatkan spesifisitas penghantaran obat dan mengurangi efek samping sistemik. Mekanisme ini tidak hanya meningkatkan efikasi terapi, tetapi juga memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah karena obat langsung mencapai target utama.

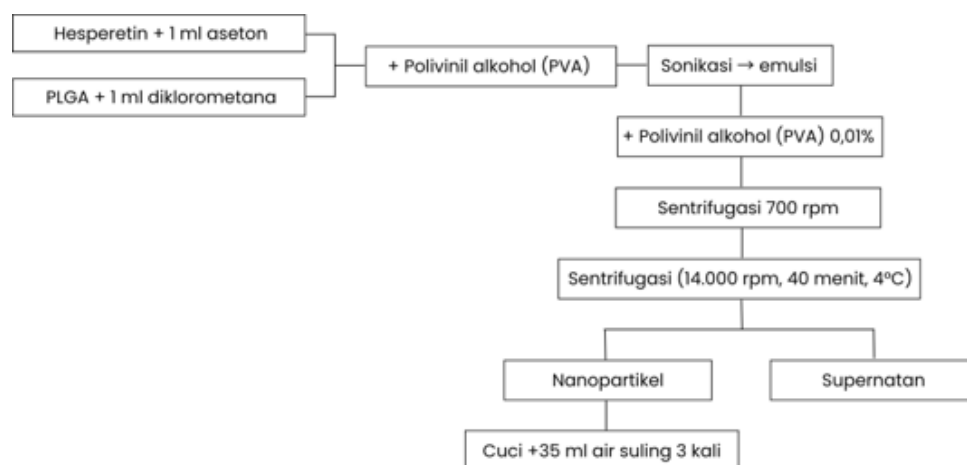
Jika dibandingkan dengan terapi konvensional, nanopartikel menawarkan pendekatan yang lebih presisi dan efisien. Pada terapi oral konvensional, obat sering kali mengalami *first-pass metabolism*, degradasi sebelum mencapai target, serta distribusi yang tidak spesifik sehingga menimbulkan efek samping pada organ lain. Sebaliknya, nanopartikel mampu memberikan pelepasan obat secara terkontrol, meningkatkan penetrasi ke dalam sel melalui mekanisme seperti endositosis, serta mempertahankan konsentrasi obat pada jaringan target dalam jangka waktu lebih lama. Dalam konteks NAFLD, pendekatan ini terbukti berpotensi mengurangi akumulasi lipid dan memperbaiki fungsi metabolik hepatosit, sehingga menjadi strategi terapi yang menjanjikan di masa depan¹³. Dengan berbagai keunggulan tersebut, nanopartikel tidak hanya berfungsi sebagai sistem penghantaran obat, tetapi juga membuka peluang untuk terapi yang lebih terarah dan berbasis mekanisme penyakit, termasuk dalam kaitannya dengan disfungsi seluler seperti gangguan mitokondria dan proses *mitophagy* pada NAFLD.

Hesperetin yang diformulasikan dalam bentuk nanopartikel bertujuan untuk mengatasi keterbatasan utamanya, yaitu kelarutan yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan metabolisme yang cepat di dalam tubuh¹⁶. Dengan menggunakan sistem nanopartikel berbasis PLGA, liposom, kitosan, maupun nanosuspensi, hesperetin dapat dilindungi dari degradasi serta dihantarkan secara lebih efisien ke organ target, terutama hati¹⁷. Selain itu, nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan tertentu, seperti galaktosa untuk menargetkan hepatosit atau triphenyl phosphonium (TPP) untuk menargetkan mitokondria, sehingga memungkinkan penghantaran yang lebih spesifik hingga ke tingkat subseluler¹⁸.

Lebih lanjut, nanopartikel hesperetin dapat dirancang responsif terhadap kondisi patologis pada NAFLD, seperti peningkatan kadar ROS atau *glutathione* (GSH), sehingga pelepasan obat terjadi secara selektif di area

yang mengalami kerusakan²⁰. Menggunakan pendekatan ini, hesperetin dapat bekerja lebih optimal dalam menurunkan stres oksidatif, mengurangi inflamasi, serta memperbaiki metabolisme lipid di hati.

Dalam terapi NAFLD, pengembangan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat molekul kecil umumnya mengikuti prinsip “*targeted + responsive + synergistic*”²¹. Prinsip ini bertujuan agar obat dapat terakumulasi secara spesifik di jaringan hati dan dilepaskan secara efisien di lokasi lesi. Nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan tertentu, seperti galaktosa (Gal), *lipoic acid* (LA), atau *triphenylphosphonium* (TPP), sehingga mampu melakukan penargetan ganda ke hepatosit maupun mitokondria²². Selain itu, nanopartikel juga dapat dirancang responsif terhadap kondisi lingkungan mikro patologis, seperti peningkatan kadar ROS atau *glutathione* (GSH), sehingga obat hanya dilepaskan pada kondisi patologis. Pendekatan ini dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping pada jaringan nontarget²².



Gambar 2. Diagram Pembuatan Nano-HepaRestore

Nanopartikel diformulasikan menggunakan polimer *biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) sebagai matriks pembawa obat melalui metode *single emulsion-solvent evaporation*. Pada tahap awal, hesperetin dilarutkan dalam 1 mL aseton, sedangkan PLGA dilarutkan dalam 1 mL diklorometana (DCM), kemudian kedua larutan dicampur hingga membentuk fase organik homogen. Campuran ini selanjutnya ditambahkan ke dalam

larutan polivinil alkohol (PVA) sebagai penstabil dan disonikasi untuk membentuk emulsi, sehingga fase organik terdispersi dalam fase air. Emulsi yang terbentuk kemudian ditambahkan ke dalam larutan PVA 0,01% dan diaduk pada kecepatan 700 rpm pada suhu ruang untuk menguapkan pelarut organik, sehingga terbentuk suspensi nanopartikel yang stabil. Suspensi tersebut selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan tinggi (14.000 rpm) selama 40 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan nanopartikel dari supernatan. Endapan berupa nanopartikel kemudian dicuci menggunakan air suling sebanyak tiga kali untuk menghilangkan sisa reagen yang tidak terikat, sedangkan supernatan yang diperoleh digunakan untuk menentukan efisiensi enkapsulasi¹⁷ (Gambar 2).

Karakter nanopartikel yang optimal dapat diperoleh melalui optimasi proses menggunakan pendekatan desain eksperimen. Tahap awal dilakukan dengan metode Plackett-Burman untuk mengidentifikasi faktor yang paling berpengaruh, kemudian dilanjutkan dengan Box-Behnken Design untuk menentukan kondisi optimal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasio air terhadap fase organik merupakan faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi, sementara peningkatan *flow rate* dan konsentrasi PVA cenderung menurunkan efisiensi enkapsulasi meskipun dapat memperkecil ukuran partikel¹⁷. Melalui optimasi ini, diperoleh nanopartikel dengan ukuran yang relatif kecil dan efisiensi enkapsulasi yang tinggi, serta menunjukkan peningkatan aktivitas biologis dibandingkan bentuk bebasnya dan bersifat biokompatibel.

Untuk meningkatkan spesifisitas, permukaan nanopartikel dimodifikasi dengan galaktosa (Gal) untuk penargetan hepatosit melalui reseptor asialoglikoprotein (ASGPR), dan *triphenylphosphonium* (TPP) untuk penargetan mitokondria²¹. Selanjutnya, nanopartikel dirancang responsif terhadap ROS, dengan memasukkan *linker* sensitif, sehingga hesperetin dapat dilepaskan secara selektif pada lingkungan hati yang mengalami stres oksidatif tinggi²³. Nanopartikel yang terbentuk kemudian dimurnikan melalui sentrifugasi, dicuci untuk menghilangkan sisa reagen, dan dikeringkan menggunakan *freeze drying* untuk mendapatkan produk akhir yang stabil²⁴.



Setelah diberikan ke dalam tubuh, Nano-HepaRestore akan terdistribusi dalam sirkulasi dan secara pasif maupun aktif terakumulasi di hati. Modifikasi galaktosa memungkinkan nanopartikel dikenali oleh reseptor ASGPR pada hepatosit, sehingga meningkatkan internalisasi ke dalam sel hati melalui endositosis²⁵. Di dalam sel, kondisi stres oksidatif yang tinggi akan memicu pelepasan hesperetin dari nanopartikel²⁶. Selanjutnya, keberadaan TPP akan mengarahkan hesperetin menuju mitokondria dengan memanfaatkan perbedaan potensial membran²⁷.

Hesperetin yang terakumulasi di mitokondria akan menurunkan produksi ROS, memperbaiki keseimbangan redoks, serta mencegah kerusakan lebih lanjut pada mitokondria. Perbaikan kondisi mitokondria ini akan mengaktifkan jalur PINK1–Parkin, di mana PINK1 terakumulasi pada membran mitokondria yang rusak dan merekrut Parkin untuk menandai mitokondria tersebut dengan ubiquitin. Proses ini memicu pembentukan autofagosom yang ditandai oleh LC3 dan eliminasi mitokondria yang rusak melalui *mitophagy*²⁸. Aktivasi *mitophagy* yang optimal akan mengurangi akumulasi mitokondria disfungsional, menurunkan stres oksidatif, serta memperbaiki metabolisme energi sel.

Secara keseluruhan, mekanisme ini berkontribusi pada penurunan inflamasi, pengurangan akumulasi lipid, dan pencegahan progresi NAFLD²⁹. Sebagai terapi berbasis biomolekuler, Nano-HepaRestore tidak hanya menghadirkan pendekatan terapeutik yang inovatif, tetapi juga mampu mengatasi inti permasalahan NAFLD pada tingkat seluler melalui pengoptimalan jalur PINK1-Parkin. Kombinasi antara hesperetin dan teknologi nanopartikel memungkinkan penghantaran senyawa yang lebih presisi menuju hepatosit, sekaligus mampu meningkatkan stabilitas dan efektivitasnya.

Integrasi nanoteknologi dalam terapi NAFLD tidak hanya menawarkan solusi, tetapi juga merepresentasikan evolusi pendekatan medis menuju pengobatan yang lebih terarah dan berbasis pada mekanisme penyakit. Melalui sistem penghantaran berbasis nanopartikel, hesperetin dapat bekerja lebih optimal dalam meningkatkan proses *mitophagy* melalui jalur PINK1–



Parkin, yang berperan penting dalam menjaga kualitas dan fungsi mitokondria. Aktivasi jalur ini tidak hanya membantu memperbaiki disfungsi mitokondria, tetapi juga berkontribusi dalam menurunkan akumulasi lipid di hepatosit serta menekan respons inflamasi yang menjadi kunci progresivitas penyakit. Dengan demikian, pendekatan ini tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi juga menargetkan mekanisme dasar patogenesis NAFLD secara lebih spesifik.

Sebagai upaya untuk memastikan efektivitas dan keamanan inovasi ini secara klinis, diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya, khususnya melalui studi *in vivo* dan uji klinis pada manusia. Selain itu, pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel yang lebih spesifik dan selektif terhadap sel target di hati juga menjadi langkah penting guna meningkatkan efikasi sekaligus meminimalkan efek samping. Ke depannya, integrasi teknologi nanopartikel dengan pendekatan *precision medicine* diharapkan dapat menghasilkan strategi terapi yang lebih personal, efektif, dan berkelanjutan dalam mengatasi NAFLD sebagai bagian dari gangguan metabolik yang kompleks.

DAFTAR PUSTAKA

55. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347.
56. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2022;29(Suppl):S32.
57. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):377–386.
58. Huang Y, Xia X, Xu J, Wang Z, You Y, Du Q. Mitophagy as a pivotal axis in non-alcoholic fatty liver disease: from pathogenic mechanisms to therapeutic strategies. *Mol Med Rep*. 2025;32(5):299.



59. Lauschke VM. Practice guidance documents for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease—recent updates and open questions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(5):780.
60. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome. *Arterial Hypertension.* 2022;26(3):99–122.
61. Adiwinata R, Kristanto A, Christianty F, Richard T, Edbert D. Current management of non-alcoholic fatty liver disease. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2015;2(1):53–60.
62. Picca A, Faltg J, Auwerx J, Ferrucci L, D'Amico D. Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nat Metab.* 2023 Nov 30;5(12):2047–2061.
63. García-Ruiz C, Baulies A, Mari M, García-Rovés PM, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: Cause or consequence? *J Physiol Biochem.* 2013;69(4):854–868.
64. Huang Y, Xia X, Xu J, Wang Z, You Y, Du Q. Mitophagy as a pivotal axis in non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenic mechanisms to therapeutic strategies (review). *Mol Med Rep.* 2025 Nov;32(5):299.
65. Chen S, Lu H, Yin G, Zhang X, Meng D, Yu W, et al. Hesperitin prevents non-alcoholic steatohepatitis by modulating mitochondrial dynamics and mitophagy via the AMPK α -Drp1/PINK1-Parkin signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2025;1870(1):159570.
66. Shaernejad S, Nosrat A, Baeeri M, Hashemi Goradel N, SeyedSadeghi M, Akbariani M, et al. Role of hesperidin/hesperetin against chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review of non-clinical studies. *Cancer Cell Int.* 2025;25(1):186.
67. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology.* 2018;16(1):71.
68. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in NAFLD. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313–27.
69. Kulkarni JA, Witzigmann D, Chen S, Cullis PR, van der Meel R. Lipid nanoparticle technology for clinical translation of siRNA therapeutics. *Acc Chem Res.* 2019;52(9):2435–44.



70. Wu TH, Lan YY, Hsu HE, So PB, Chen YY, Yen FL. Hesperetin nanoparticle powder as a potential antioxidant nutraceutical ingredient: Fabrication, characterization, and comparative dissolution in vegetarian and non-vegetarian capsules. *Pharmaceutics*. 2025 Dec 3;17(12):1558.
71. Duranoğlu D, Uzunoğlu D, Mansuroğlu B, Arasoglu T, Derman S. Synthesis of hesperetin-loaded PLGA nanoparticles by two different experimental design methods and biological evaluation of optimized nanoparticles. *Nanotechnology*. 2018;29(39):395603.
72. Mundekkad D, Cho WC. Mitophagy induced by metal nanoparticles for cancer treatment. *Pharmaceutics*. 2022 Oct 24;14(11):2275.
73. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022 Jun 13;12(6):824.
74. K.Xu, L.Wang, T.Lv, et al. Nanomedicines Against Mitochondrial Dysfunction-Induced Metabolic Diseases. *Adv. Sci.*12, no. 48 (2025): e14522.
75. Huang KW, Lai YT, Chern GJ, Huang SF, Tsai CL, Sung YC, et al. Galactose derivative-modified nanoparticles for efficient siRNA delivery to hepatocellular carcinoma. *Biomacromolecules*. 2018 Jun 11;19(6):2330–2339.
76. Liu Z, Yao Z, Yang H, Wu S, Tang Z. Leveraging the dual role of ROS in liver diseases with nanomaterials: Clearing and amplifying for therapy. *Nanoscale*. 2025;17:3688–3697.
77. Rinaldi A, Caraffi R, Grazioli MV, Oddone N, Giardino L, Tosi G, et al. Applications of the ROS-responsive thioketal linker for the production of smart nanomedicines. *Polymers (Basel)*. 2022 Feb 11;14(4):687.
78. Yati SR. Pengaruh ukuran partikel terhadap profil pelepasan obat nanopartikel berbasis poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) yang mengandung zerumbon = The influence of particle size on the drug release profile of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based nanoparticles containing zerumbone [skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2025
79. Song J, Zhang H, Zhang X, Liu M, Peng D, Ren Y, et al. Galactose-modified erythrocyte membrane fusion liposomes enable the targeted delivery of drug nanoparticles to the liver. *RSC Adv*. 2025;15:17781–17794.



80. Xin X, Li J, Wu W, Zhao P, Yang Y, Zhu Y, et al. ROS-scavenging nanomedicine for “multiple crosstalk” modulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomater Sci.* 2023;11:3709–3725.
81. Zhang Y, Yang H, Wei D, Zhang X, Wang J, Wu X, et al. Mitochondria-targeted nanoparticles in treatment of neurodegenerative diseases. *Exploration (Beijing)*. 2021 Dec 28;[Epub ahead of print].
82. Li W, Cai Z, Schindler F, Afjehi-Sadat L, Montsch B, Heffeter P, et al. Elevated PINK1/Parkin-dependent mitophagy and boosted mitochondrial function mediate protection of HepG2 cells from excess palmitic acid by hesperetin. *J Agric Food Chem.* 2024 May 29;72(23):13039–13053.
83. Li J, Wang T, Liu P, Yang F, Wang X, Zheng W, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD. *Food Funct.* 2021 May 11;12(9):3898–3918.

