

Diacerein: Struktur, Biosintesis, dan Aktivitas Biologis

(Diacerein: Structure, Biosynthesis, and Biological Activities)

Baharuddin Yusuf Habiby Harahap^{1*}

¹Politeknik Tanjungbalai, Sumatera Utara, Indonesia; baharuddinyusufhabibyharahap@gmail.com

* Correspondence: baharuddinyusufhabibyharahap@gmail.com; Tel.: 081376599797

Abstract: *Diacerein is an anthraquinone derivative with broad pharmacological activities, particularly as an anti-inflammatory, antioxidant, and antidiabetic agent. This study aims to analyze the chemical characteristics, biosynthesis, structure–activity relationship (SAR), and its potential from natural sources such as Arabica coffee husks (Coffea arabica L.). A qualitative literature review was conducted by screening national and international studies published over the past decade through databases including Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed. The results show that diacerein possesses acetoxy, hydroxyl, carbonyl, and methoxy groups that play critical roles in its bioactivity. The acetoxy groups enhance lipophilicity and anti-inflammatory activity, while hydroxyl groups reinforce antioxidant capability and redox stability. Moreover, the natural presence of anthraquinone precursors such as rhein and chrysophanol in coffee husks opens opportunities for diacerein biosynthesis through green biotechnology approaches. Overall, diacerein represents a multifunctional model compound suitable for the development of sustainable, natural-based therapeutic agents*

Keywords: anti-inflammatory, anthraquinone, diacerein, structure–activity, coffee husk

Abstrak: Diacerein merupakan turunan antrakinon yang memiliki aktivitas farmakologis luas, terutama sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan antidiabetik. Kajian ini bertujuan menganalisis karakter kimia, biosintesis, hubungan struktur–aktivitas (*structure–activity relationship*, SAR), serta prospek pemanfaatannya dari sumber alami seperti kulit kopi Arabika (*Coffea arabica* L.). Metode yang digunakan berupa *literature review* dengan menelaah publikasi nasional dan internasional dalam 10 tahun terakhir melalui basis data Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Hasil menunjukkan bahwa diacerein memiliki gugus asetoksi, hidroksil, karbonil, dan metoksi yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Gugus asetoksi meningkatkan lipofilisitas dan aktivitas antiinflamasi, sedangkan gugus hidroksil memperkuat kemampuan antioksidan dan stabilitas redoks. Sementara itu, potensi bahan alami seperti kulit kopi yang mengandung senyawa prekursor rhein dan chrysophanol membuka peluang biosintesis diacerein melalui pendekatan bioteknologi hijau. Kajian ini menegaskan bahwa diacerein merupakan model senyawa multifungsi yang dapat dikembangkan untuk terapi berbasis bahan alam berorientasi keberlanjutan.

Kata kunci: antiinflamasi, antrakinon, diacerein, struktur–aktivitas, kulit kopi

Citation: Harahap BYB. 2025. Diacerein: struktur, biosintesis, dan aktivitas biologis.

Current Biochemistry. 12(2),11-20

Received: November 9th, 2025

Revised: December 16th, 2025

Accepted: December 30th, 2025

Published: December 30th, 2025



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

pISSN: 2355-7877

eISSN: 2355-7931

1. Pendahuluan

Diacerein merupakan salah satu turunan senyawa antrakinon yang banyak diteliti karena memiliki aktivitas biologis yang luas dan stabilitas kimia yang tinggi. Senyawa ini telah digunakan secara klinis sebagai agen antiinflamasi untuk pengobatan osteoarthritis dan terbukti efektif tanpa menimbulkan efek samping gastrointestinal yang biasa terjadi pada obat antiinflamasi nonsteroid (Fidelix *et al.*, 2014). Mekanisme kerja utama diacerein berhubungan dengan penghambatan mediator inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang berperan penting dalam patogenesis inflamasi kronis (Martorell *et al.*, 2021), serta diakui sebagai bagian dari kelompok hidroksiantracen yang memiliki profil bioaktivitas luas (EFSA, 2018).

Selain aktivitas antiinflamasi, diacerein juga menunjukkan efek antioksidan, antidiabetik, antifibrotik, dan antiviral (Carmo *et al.*, 2024; Farouk *et al.*, 2025). Aktivitas biologis yang luas ini menjadikan diacerein sebagai senyawa multifungsi yang potensial untuk pengembangan

obat baru dalam bidang farmasi dan bioteknologi medis. Aktivitasnya yang kompleks dikaitkan dengan struktur antrakinon yang dapat berinteraksi dengan berbagai target molekuler, sebagaimana dilaporkan pula pada beberapa spesies *Coffea* yang mengandung antrakinon bioaktif (Patay *et al.*, 2016).

Diacerein merupakan hasil asetilasi dari senyawa rhein, yang secara alami terbentuk melalui jalur biosintesis antrakinon pada beberapa tanaman seperti *Cassia angustifolia*, *Rheum palmatum*, dan *Aloe vera* (Laddha & Mehta, 2009; Alqarni *et al.*, 2022). Penemuan terkini juga menunjukkan bahwa kulit kopi Arabika (*Coffea arabica*) mengandung senyawa antrakinon aktif (Cangussu *et al.*, 2021; Harahap *et al.*, 2021). Temuan ini memberikan peluang besar dalam pemanfaatan limbah pertanian, khususnya kulit kopi, sebagai sumber bahan aktif alami untuk pengembangan diacerein yang lebih berkelanjutan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian ini bertujuan untuk menelaah secara mendalam struktur kimia, jalur biosintesis, aktivitas biologis, serta hubungan struktur–aktivitas (structure–activity relationship/SAR) dari senyawa diacerein. Selain itu, penelitian ini juga mengkaji potensi bahan alam, terutama kulit kopi, sebagai sumber alternatif senyawa antrakinon yang dapat digunakan dalam sintesis diacerein alami.

Namun demikian, meskipun diacerein telah banyak diteliti dan digunakan secara klinis, kajian yang ada masih menunjukkan fragmentasi informasi antara aspek struktur kimia, jalur biosintesis, aktivitas biologis, dan hubungan struktur–aktivitas (structure–activity relationship/SAR). Sebagian besar studi cenderung berfokus secara terpisah pada efek farmakologis atau aplikasi klinis, sementara integrasi komprehensif antara karakteristik molekuler diacerein dengan mekanisme biologisnya masih terbatas. Kondisi ini menyulitkan pemahaman menyeluruh mengenai bagaimana modifikasi struktur kimia diacerein memengaruhi spektrum bioaktivitasnya serta potensi optimasi senyawa ini untuk aplikasi terapeutik yang lebih luas.

Selain itu, meskipun sumber alami antrakinon telah banyak dilaporkan, kajian yang secara sistematis membahas potensi bahan alam alternatif—khususnya limbah pertanian seperti kulit kopi—sebagai prekursor atau sumber senyawa terkait diacerein masih sangat terbatas. Sebagian besar penelitian masih berfokus pada tanaman obat konvensional, sementara pendekatan berbasis keberlanjutan dan pemanfaatan limbah biomassa belum banyak diintegrasikan dalam diskursus pengembangan diacerein. Kesenjangan ini menjadi penting mengingat meningkatnya kebutuhan akan sumber bahan aktif alami yang ramah lingkungan dan bernilai tambah ekonomi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian ini bertujuan untuk menelaah secara mendalam struktur kimia, jalur biosintesis, aktivitas biologis, serta hubungan struktur–aktivitas (structure–activity relationship/SAR) dari senyawa diacerein. Selain itu, artikel ini secara khusus mengkaji potensi bahan alam, terutama kulit kopi, sebagai sumber alternatif senyawa antrakinon yang dapat dimanfaatkan dalam sintesis diacerein berbasis sumber alami. Dengan demikian, artikel review ini diharapkan dapat menjembatani kesenjangan pengetahuan yang ada, sekaligus memberikan perspektif baru mengenai pengembangan diacerein yang berkelanjutan dan berbasis sumber daya hayati.

2. Metodologi

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif melalui narrative literature review yang disusun secara sistematis untuk memastikan ketertelusuran dan konsistensi proses pengumpulan serta analisis data. Meskipun tidak sepenuhnya mengikuti protokol systematic review (seperti PRISMA), kajian ini menerapkan alur kerja (workflow) yang terstruktur dalam proses identifikasi, seleksi, dan analisis literatur.

Proses penelusuran literatur dilakukan pada publikasi ilmiah dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2015–2025), dengan pengecualian terhadap literatur klasik yang relevan dan fundamental terkait biosintesis antrakinon, aktivitas biologis, serta hubungan struktur–aktivitas (structure–activity relationship/SAR) diacerein. Sumber literatur diperoleh dari basis data ilmiah bereputasi, yaitu Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, dan Scopus, guna menjamin kualitas dan kredibilitas referensi.

Kata kunci utama yang digunakan meliputi “diacerein,” “anthraquinone,” “rhein,” “biosynthesis,” “biological activity,” dan “structure–activity relationship.” Untuk menjangkau literatur yang berkaitan dengan sumber bahan alam dan keberlanjutan, digunakan pula kata kunci tambahan seperti “coffee husk,” “natural anthraquinone source,” dan “plant-based diacerein.” Penelusuran dilakukan secara kombinatorial menggunakan operator Boolean (AND/OR) untuk memperluas dan mempersempit hasil pencarian secara relevan.

Workflow kajian literatur dalam penelitian ini meliputi beberapa tahapan utama, yaitu:

- (1) identification, berupa penelusuran awal artikel berdasarkan kata kunci yang telah ditentukan;
- (2) screening, yaitu penyaringan judul dan abstrak untuk mengeliminasi artikel yang tidak relevan, duplikasi, atau tidak sesuai dengan fokus kajian;
- (3) eligibility, berupa penelaahan teks penuh (full-text) untuk memastikan kesesuaian metodologi, validitas data, dan kontribusi ilmiah; serta
- (4) analysis and synthesis, yaitu pengelompokan dan analisis tematik artikel terpilih berdasarkan aspek struktur kimia, jalur biosintesis, aktivitas biologis, hubungan struktur–aktivitas (SAR), dan potensi sumber bahan alam diacerein.

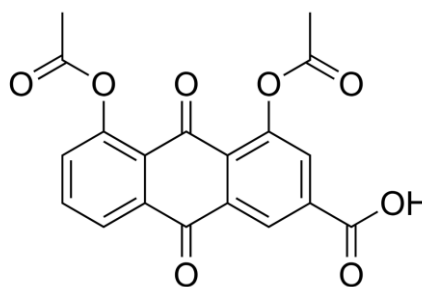
Artikel yang disertakan dalam kajian ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi, meliputi relevansi langsung dengan topik diacerein dan antrakinon, kejelasan metodologi penelitian, serta kontribusi terhadap pemahaman mekanisme biologis atau pengembangan sumber bahan alami. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup artikel dengan data tidak lengkap, metodologi tidak jelas, atau pembahasan yang bersifat spekulatif tanpa dukungan eksperimen atau analisis yang memadai.

Melalui workflow ini, artikel review disusun secara sistematis dan terstruktur, sehingga mampu memberikan gambaran komprehensif mengenai perkembangan riset diacerein serta mengidentifikasi kesenjangan pengetahuan yang masih terbuka untuk penelitian selanjutnya.

3. Hasil

3.1. Struktur Kimia dan Sifat Fisikokimia Diacerein

Struktur molekul diacerein tersusun atas sistem cincin antrakinon dengan dua gugus asetoksi pada posisi C-1 dan C-8, serta dua gugus karbonil pada posisi orto yang berperan dalam aktivitas biologis (Li *et al.*, 2022). Dua gugus asetoksi tersebut meningkatkan lipofilisitas molekul, yang mendukung kemampuan diacerein menembus membran lipid dan mempertahankan kestabilan kimianya. Secara umum, sifat ini memberikan keuntungan dibandingkan rhein yang memiliki polaritas lebih tinggi dan aktivitas karbonil yang lebih reaktif sebagaimana dijelaskan pada senyawa antrakinon lain (Zhou *et al.*, 2015). Gambar 1 menunjukkan struktur kimia diacerein, yang memperlihatkan dua gugus asetoksi pada cincin aromatik dan sistem konjugasi karbonil yang kuat.



Gambar 1. Struktur kimia diacerein (4,5-diasetoksi-9,10-diokso-9,10-dihidroantrasena-2-asam karboksilat). Diacerein tersusun atas kerangka dasar antrasena yang terdiri dari tiga cincin aromatik terfusi (cincin A, B, dan C). Cincin pusat (cincin B) mengalami oksidasi pada posisi C-9 dan C-10, membentuk gugus 9,10-antrakuinon yang berperan penting dalam aktivitas biologis senyawa ini. Pada cincin A dan C, masing-masing terdapat gugus asetoksi ($-\text{OCOCH}_3$) yang terikat pada posisi C-4 dan C-5, hasil dari asetilasi gugus hidroksil pada senyawa prekursor rhein. Selain itu, gugus asam karboksilat ($-\text{COOH}$) terletak pada posisi C-2 pada salah satu cincin aromatik, yang berkontribusi terhadap sifat polar dan interaksi molekuler diacerein dengan target biologis. Penomoran posisi atom karbon mengikuti sistem penomoran standar antrakuinon, yang digunakan untuk memudahkan analisis hubungan struktur–aktivitas (structure–activity relationship/SAR).

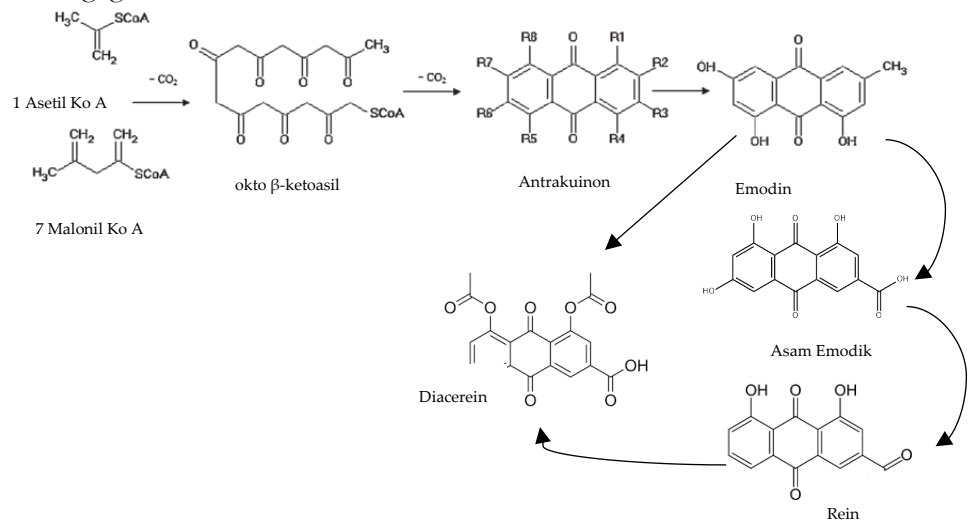
Perbandingan sifat fisikokimia antara diacerein dan rhein disajikan pada **Tabel 1**. Data menunjukkan bahwa diacerein memiliki berat molekul yang lebih besar dan nilai log P lebih tinggi, menandakan karakter lipofilik yang kuat. Perbedaan ini berimplikasi pada peningkatan bioavailabilitas oral dan kestabilan metabolik.

Tabel 1. Sifat fisikokimia diacerein dan rhein

Parameter	Diacerein	Rhein
Rumus molekul	C ₁₉ H ₁₂ O ₈	C ₁₅ H ₈ O ₆
Berat molekul (g/mol)	368.31	284.23
Titik leleh (°C)	230	320
Kelarutan air	Sangat rendah	Rendah
Log P	2.72	1.56

3.2. Jalur Biosintesis Diacerein dan Sumber Alami Diacerein

Proses biosintesis diacerein mengikuti jalur poliketida yang melibatkan kondensasi asetil-KoA dan malonil-KoA untuk membentuk emodin anthrone, yang kemudian dioksidasi menjadi rhein dan diasetilasi menghasilkan diacerein (Li *et al.*, 2019). Gambar 2 memperlihatkan jalur biosintesis antrakinon tersebut, di mana tahapan asetilasi berperan penting dalam pembentukan gugus asetoksi khas diacerein.



Gambar 2. Jalur biosintesis antrakinon menuju rhein dan diacerein

Senyawa antrakinon banyak ditemukan di berbagai tanaman obat yang dapat menjadi sumber alami diacerein. Tabel 2 menunjukkan beberapa spesies tanaman penghasil senyawa antrakinon utama, termasuk *Cassia angustifolia*, *Rheum palmatum*, *Aloe vera*, dan *Coffea arabica*. Kulit kopi Arabika mengandung rhein dan chrysophanol, yang berpotensi menjadi prekursor alami diacerein (Cangussu *et al.*, 2021).

Tabel 2. Sumber tanaman penghasil senyawa antrakinon

Spesies Tanaman	Senyawa Utama	Bagian Tanaman	Referensi
<i>Cassia angustifolia</i>	Rhein, Emodin	Daun, buah panjang	Laddha & Mehta (2009)
<i>Rheum palmatum</i>	Rhein, Chrysophanol	Akar, rimpang	Alqarni <i>et al.</i> (2022)
<i>Aloe vera</i>	Aloe-emodin, Physcion	Getah daun	Merino <i>et al.</i> (2025)
<i>Coffea arabica</i>	Rhein, Chrysophanol	Kulit kopi	Cangussu <i>et al.</i> (2021)

3.3. Aktivitas Biologis dan Mekanisme Aksi

Diacerein merupakan turunan antrakinon yang memperlihatkan aktivitas biologis luas melalui pengaturan berbagai jalur sinyal seluler yang berperan dalam patogenesis penyakit inflamasi dan metabolik. Mekanisme aksi senyawa ini bersifat pleiotropik—menjangkau lintasan inflamasi, metabolisme lipid dan glukosa, stres oksidatif, hingga homeostasis mikrobiota usus, sejalan dengan temuan bahwa ekstrak kaya antrakinon lain juga menunjukkan modulasi kuat terhadap jalur proinflamasi dan antioksidan (Maslov *et al.*, 2024). Pendekatan mekanistik ini memperlihatkan bahwa diacerein bekerja tidak hanya sebagai agen antiinflamasi, tetapi juga sebagai molekul yang menyeimbangkan sistem metabolik dan energi seluler, konsisten dengan

laporan mengenai aktivitas molekuler rhein—prekursor diacerein—yang berinteraksi dengan berbagai target sinyal seluler (Nguyen *et al.*, 2022).

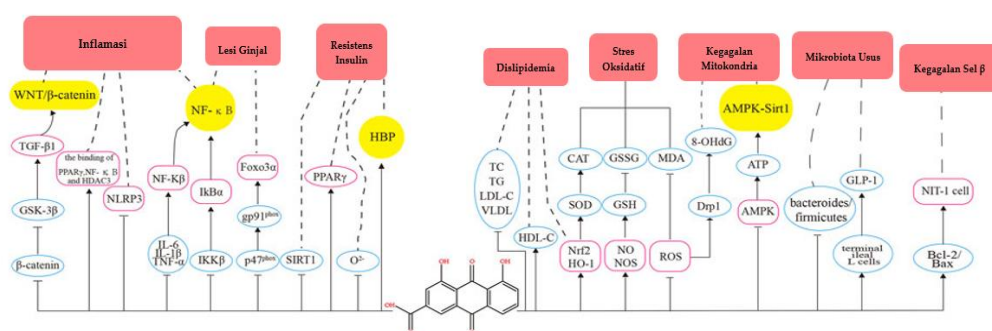
Sebagaimana divisualisasikan pada Gambar 3, diacerein menghambat beberapa jalur inflamasi utama melalui pengaturan ekspresi gen dan protein kunci. Penghambatan Wingless-related Integration site/ β -catenin (WNT/ β -catenin) dan Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1) menurunkan aktivitas Glycogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 β) serta mengurangi aktivasi fibroblast yang berkontribusi pada pembentukan jaringan fibrotik. Jalur ini secara langsung menekan proses inflamasi sistemik yang sering menjadi penyebab lesi ginjal kronis (renal lesions). Selain itu, diacerein juga memblokir aktivasi Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) dengan menstabilkan protein penghambat Inhibitor of kappa B alpha (I κ B α) dan menekan ekspresi inflammasom NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3), yang menyebabkan penurunan kadar sitokin pro inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α (Martorell *et al.*, 2021; Carmo *et al.*, 2024).

Pada tingkat metabolik, diacerein mempengaruhi Forkhead box O3a (FoxO3a) dan Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR γ), dua regulator transkripsi penting yang berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan hiperglikemia. Efek ini menekan pembentukan *high blood pressure* (HBP) akibat resistensi insulin dan disfungsi endotel. Diacerein juga menyeimbangkan profil lipid melalui pengaturan PPAR γ dan AMP-activated Protein Kinase-Sirtuin 1 (AMPK-Sirt1), yang bersama-sama menurunkan kadar TG, TC, LDL-C, serta meningkatkan HDL-C—mencegah terjadinya dislipidemia yang memperburuk sindrom metabolik (Deng *et al.*, 2023).

Dalam konteks stres oksidatif dan disfungsi mitokondria, diacerein bekerja dengan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH, serta menurunkan biomarker oksidatif MDA dan ROS. Aktivasi AMPK-Sirt1 berperan dalam mempertahankan homeostasis energi sel melalui peningkatan kadar ATP dan pengaturan ekspresi *Drp1*, yang berperan dalam dinamika mitokondria. Jalur ini penting dalam mempertahankan keseimbangan antara produksi energi dan pencegahan kerusakan oksidatif pada jaringan perifer.

Efek sistemik diacerein juga tampak pada mikrobiota usus, di mana senyawa ini meningkatkan populasi *Bacteroides* dan *Firmicutes* yang berperan dalam metabolisme lipid dan glukosa. Aktivitas ini mendorong sekresi GLP-1 dari sel L-terminal usus, yang pada gilirannya melindungi dan meregenerasi sel β pankreas. Diacerein menghambat apoptosis sel β melalui peningkatan rasio *Bcl-2/Bax*, sehingga mencegah *β -cell failure* yang menjadi ciri khas diabetes tipe 2 (Deng *et al.*, 2023).

Secara keseluruhan, mekanisme diacerein memperlihatkan integrasi kompleks antara pengaturan inflamasi, redoks, lipid, dan homeostasis energi. Pola kerja multifungsi ini menjadikan diacerein kandidat potensial untuk terapi komorbiditas yang melibatkan inflamasi kronis, resistensi insulin, dan disfungsi mitokondria, sejalan dengan bukti bahwa senyawa antrakinon lain dari kopi juga berperan dalam modulasi jalur metabolik dan inflamasi (Machado *et al.*, 2024). Selain itu, aktivitas biologis rhein sebagai prekursor diacerein dalam menstabilkan stres oksidatif dan fungsi mitokondria semakin memperkuat potensi terapeutiknya pada kondisi metabolik kompleks (Aviello *et al.*, 2010).



Gambar 3. Mekanisme biologis diacerein dalam pengaturan inflamasi, stres oksidatif, dislipidemia, resistensi insulin, dan disfungsi mitokondria

Tabel 3. Aktivitas farmakologis utama diacerein dan mekanisme molekuler yang terlibat

Aktivitas Biologis	Target Molekuler Utama	Mekanisme Aksi	Efek Farmakologis	Referensi
Antiinflamasi	IL-1 β , TNF- α , NF- κ B, NLRP3, WNT/ β -catenin	Menghambat aktivasi NF- κ B dan inflammasom NLRP3, menurunkan sitokin proinflamasi, menekan TGF- β 1 dan GSK-3 β	Menurunkan peradangan jaringan dan mencegah fibrosis	Martorell <i>et al.</i> (2021); Carmo <i>et al.</i> (2024)
Antidiabetik / Anti-hiperglikemik	PPAR γ , GLUT4, Foxo3a,	Meningkatkan sensitivitas insulin dan uptake glukosa, menurunkan resistensi insulin dan kadar HBP	Memperbaiki kontrol glukosa darah dan tekanan darah	Deng <i>et al.</i> (2023)
Antidislipidemia	AMPK–Sirt1, PPAR γ	Mengatur metabolisme lipid melalui peningkatan oksidasi asam lemak dan penurunan lipogenesis; menurunkan TG, TC, LDL-C, VLDL-C	Menurunkan risiko aterosklerosis dan sindrom metabolik	Deng <i>et al.</i> (2023); Farouk <i>et al.</i> (2025)
Antioksidan & Anti stres Oksidatif	AMPK–Sirt1, Nrf2, CAT, SOD, GSH	Meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, menurunkan MDA dan ROS, menjaga keseimbangan redoks	Mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas	Deng <i>et al.</i> (2023)
Proteksi Mitokondria	AMPK, Drp1, ATP	Mengatur biogenesis mitokondria dan mempertahankan produksi ATP	Mencegah disfungsi mitokondria dan kelelahan sel	Deng <i>et al.</i> (2023)
Antifibrotik	TGF- β 1, Smad3	Menghambat ekspresi gen fibrotik dan proliferasi fibroblas	Mengurangi fibrosis pada paru, hati, dan ginjal	Farouk <i>et al.</i> (2025)
Antiviral	NLRP3 inflammasome	Menghambat replikasi SARS-CoV-2 melalui penekanan inflammasom dan respon sitokin	Aktivitas antiviral potensial	Carmo <i>et al.</i> (2024)
Regulasi Mikrobiota Usus	Bacteroides, Firmicutes, GLP-1	Menyeimbangkan populasi mikrobiota, meningkatkan sekresi GLP-1 dari sel L usus	Meningkatkan metabolisme glukosa dan fungsi pencernaan	Deng <i>et al.</i> (2023)
Proteksi Sel β Pankreas	GLP-1, Bcl-2/Bax	Meningkatkan kelangsungan hidup sel β melalui jalur antiapoptosis	Mencegah penurunan fungsi sel β (β -cell failure)	Deng <i>et al.</i> (2023)

3.4. Hubungan Struktur–Aktivitas (SAR)

Hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis (*structure–activity relationship*, SAR) pada diacerein menjelaskan bagaimana modifikasi kecil pada gugus fungsional dapat menghasilkan perbedaan besar dalam efek farmakologisnya. Sebagai turunan antrakinon, diacerein dan metabolit aktifnya, rhein, memiliki kerangka aromatik planar dengan sistem konjugasi karbonil yang memungkinkan transfer elektron efisien. Kerangka ini mendukung kemampuan redoks serta interaksi hidrofobik dengan protein target yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi dan antioksidan (Zhou *et al.*, 2015).

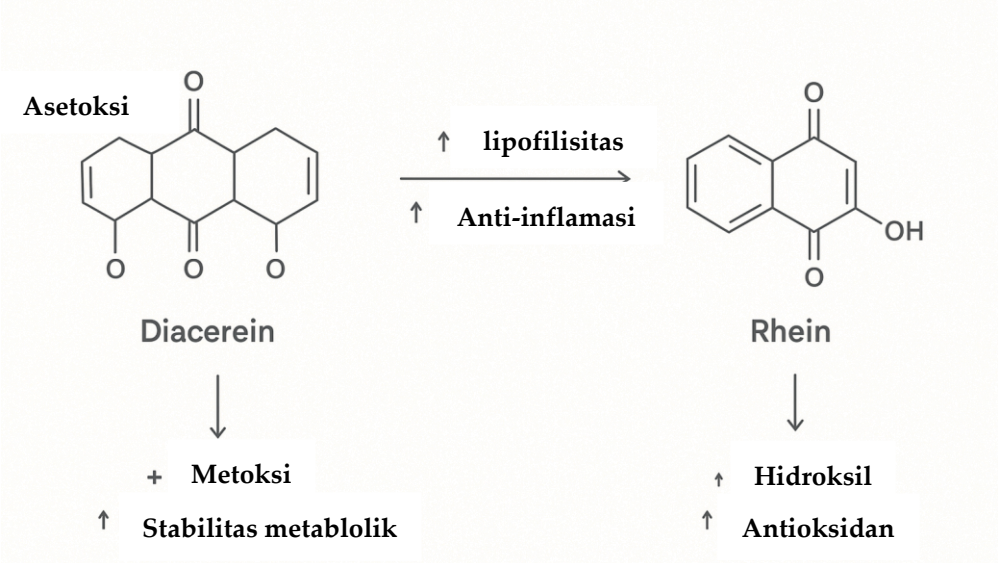
Sebagaimana diperlihatkan pada Gambar 4, dua gugus asetoksi pada posisi C-1 dan C-8 meningkatkan lipofilisitas serta kemampuan diacerein untuk menembus membran sel. Peningkatan lipofilisitas ini memperkuat ikatan hidrofobik dengan protein membran, mendukung penghambatan jalur NF- κ B dan IL-1 β , serta menurunkan aktivasi inflammasom NLRP3 (Martorell *et al.*, 2021; Carmo *et al.*, 2024). Gugus ini juga menstabilkan struktur karbonil dari oksidasi spontan sehingga meningkatkan stabilitas kimia di lingkungan fisiologis.

Sementara itu, gugus hidroksil (-OH) yang terdapat pada rhein berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan karena kemampuannya mentransfer proton dan menetralkan radikal bebas. Aktivitas ini berhubungan langsung dengan aktivasi jalur AMPK–Sirt1, yang berfungsi menjaga homeostasis energi sel serta memperkuat pertahanan terhadap stres oksidatif (Deng *et al.*, 2023). Di sisi lain, gugus karbonil (C=O) berperan sebagai pusat penerima elektron, mendukung kestabilan redoks dan memperkuat aktivitas biologis diacerein dalam menekan ROS (*reactive oxygen species*).

Sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 4, setiap modifikasi gugus fungsional menghasilkan efek farmakologis yang berbeda. Penambahan gugus asetoksi meningkatkan lipofilisitas dan

aktivitas antiinflamasi, sedangkan keberadaan hidroksil memperkuat efek antioksidan. Gugus metoksi terbukti menambah stabilitas metabolik dengan menurunkan degradasi enzimatis di hati, tanpa mengorbankan efektivitas biologis. Kombinasi antara asetoksi dan hidroksil menghasilkan aktivitas multifungsi—menggabungkan efek antiinflamasi, antioksidan, dan proteksi mitokondria secara simultan (Dhaneshwar *et al.*, 2013; Deng *et al.*, 2023).

Secara keseluruhan, hubungan SAR ini menunjukkan bahwa keberhasilan desain turunan diacerein terletak pada keseimbangan antara polaritas, lipofilisitas, dan kestabilan redoks. Gugus asetoksi menjadi kunci untuk efek antiinflamasi dan permeabilitas membran, sementara gugus hidroksil dan karbonil menopang kemampuan antioksidan dan kestabilan redoks. Modifikasi tambahan seperti metoksi dapat diarahkan untuk memperpanjang waktu paruh senyawa serta meningkatkan bioavailabilitas. Dengan demikian, diacerein dapat berfungsi sebagai *lead compound* yang menjanjikan dalam pengembangan obat multifungsi berbasis antrakinon alami.



Gambar 4. Hubungan struktur–aktivitas (SAR) diacerein dan rhein

Tabel 4. Hubungan struktur kimia dan efek biologis utama diacerein

Gugus Struktur	Efek Biologis	Mekanisme Molekuler	Referensi
Asetoksi (-OCOCH ₃)	↑ Aktivitas antiinflamasi	Inhibisi <i>NF-κB</i> , <i>IL-1β</i> , <i>NLRP3</i>	Martorell <i>et al.</i> , 2021; Carmo <i>et al.</i> , 2024
Hidroksil (-OH)	↑ Aktivitas antioksidan	Aktivasi <i>AMPK-Sirt1</i> , peningkatan SOD/CAT	Deng <i>et al.</i> , 2023
Karbonil (C=O)	↑ Stabilitas redoks	Regulasi ROS dan homeostasis energi	Zhou <i>et al.</i> , 2015
Metoksi (-OCH ₃)	↑ Stabilitas metabolik	Mengurangi degradasi enzimatis	Dhaneshwar <i>et al.</i> , 2013
Kombinasi asetoksi + hidroksil	↑ Aktivitas multifungsi	Sinergi efek antioksidan & antiinflamasi	Deng <i>et al.</i> , 2023

4. Pembahasan.

Hasil kajian menunjukkan bahwa diacerein merupakan salah satu turunan antrakinon yang memiliki profil farmakologis sangat luas karena kemampuannya memengaruhi berbagai jalur biologis secara simultan. Struktur molekul diacerein yang ditunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 4 memperlihatkan sistem konjugasi karbonil dan dua gugus asetoksi pada posisi C-1 dan C-8 yang menjadi kunci utama terhadap aktivitas biologisnya. Sifat ini menjelaskan mengapa diacerein memiliki lipofilisitas dan stabilitas metabolik yang lebih baik dibandingkan rhein, seperti yang terlihat pada Tabel 1. Peningkatan lipofilisitas memperkuat kemampuan diacerein menembus membran sel dan berinteraksi dengan reseptor target, menjadikannya lebih efektif secara farmakokinetik (Li *et al.*, 2022; PubChem, 2025).

Proses biosintesis diacerein dari rhein yang berlangsung melalui tahapan asetilasi (Gambar 2) memperlihatkan bahwa modifikasi struktural alami berperan penting dalam pembentukan aktivitas farmakologis. Enzim asetiltransferase yang terlibat dalam proses ini memunculkan gugus asetoksi yang menambah stabilitas molekul terhadap degradasi oksidatif.

Fakta ini memberi dasar bagi strategi sintesis semi-biotik di masa depan, di mana enzimatis atau fermentatif dapat dimanfaatkan untuk memproduksi derivat diacerein dari bahan alam seperti kulit kopi, yang terbukti mengandung senyawa antraknon prekursor (Cangussu *et al.*, 2021).

Aktivitas biologis diacerein yang diuraikan pada Gambar 3 dan Tabel 3 menegaskan bahwa senyawa ini tidak hanya berfungsi sebagai antiinflamasi klasik, tetapi juga sebagai agen multimodal dengan efek terhadap metabolisme energi, stres oksidatif, dan imunitas seluler. Penghambatan jalur *NF- κ B* dan inflammasom *NLRP3* merupakan dasar aktivitas antiinflamasi diacerein, yang secara langsung menekan produksi IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 (Martorell *et al.*, 2021; Carmo *et al.*, 2024). Efek ini menjadikan diacerein relevan tidak hanya untuk penyakit sendi seperti osteoarthritis, tetapi juga untuk kondisi inflamasi kronis sistemik.

Selain efek antiinflamasi, diacerein menunjukkan kemampuan signifikan dalam memperbaiki resistensi insulin melalui pengaktifan jalur *AMPK–Sirt1* dan *PPAR γ* . Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi GLUT4 dan memperbaiki penyerapan glukosa di jaringan otot, sekaligus menurunkan lipogenesis hepatis. Dengan demikian, diacerein berperan ganda sebagai pengatur metabolisme glukosa dan lipid (Deng *et al.*, 2023). Peningkatan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik ini juga berdampak pada perbaikan tekanan darah dan keseimbangan energi seluler, menjadikan diacerein kandidat terapeutik potensial untuk sindrom metabolik.

Aspek penting lain dari hasil ini adalah efek diacerein terhadap sistem antioksidan endogen. Aktivasi *AMPK–Sirt1* meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH, serta menekan kadar biomarker stres oksidatif seperti MDA dan ROS (Deng *et al.*, 2023). Efek ini tidak hanya menurunkan kerusakan oksidatif pada jaringan, tetapi juga memperbaiki fungsi mitokondria dengan meningkatkan produksi ATP dan mengatur protein Drp1 yang berperan dalam fisiologi mitokondria. Dengan demikian, diacerein memiliki potensi sebagai agen **antistres oksidatif dan protektor mitokondria**, yang relevan untuk pencegahan penyakit degeneratif dan penuaan dini sel.

Menariknya, diacerein juga mempengaruhi **mikrobiota usus**, yang secara tidak langsung mengatur metabolisme sistemik. Data menunjukkan peningkatan proporsi *Bacteroides* dan *Firmicutes* yang berperan dalam produksi asam lemak rantai pendek dan sekresi *GLP-1*. Hormon *GLP-1* memiliki efek regeneratif terhadap sel β pankreas dan mencegah apoptosis melalui peningkatan rasio *Bcl-2/Bax*, sehingga mengurangi risiko *β -cell failure* (Deng *et al.*, 2023). Hasil ini memperluas cakupan manfaat diacerein dari antiinflamasi menuju pengendalian penyakit metabolik berbasis usus–pankreas–hati.

Hubungan antara struktur dan fungsi biologis diacerein yang dirangkum dalam Gambar 4 dan Tabel 4 menunjukkan keterkaitan erat antara gugus asetoksi, hidroksil, karbonil, dan metoksi dalam menentukan profil farmakologis senyawa ini. Gugus asetoksi meningkatkan permeabilitas dan efek antiinflamasi; gugus hidroksil memperkuat aktivitas antioksidan; gugus karbonil mendukung kestabilan redoks dan regulasi ROS; sedangkan gugus metoksi memperpanjang waktu paruh biologis dan meningkatkan bioavailabilitas. Kombinasi struktural ini menciptakan sinergi yang mendukung fungsi farmakodinamik diacerein yang kompleks dan adaptif terhadap berbagai kondisi fisiologis (Dhaneshwar *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2015).

Bila dikaitkan dengan pengembangan obat modern, pola SAR (structure–activity relationship) diacerein memberikan arah bagi pengembangan turunan sintesis baru dengan aktivitas selektif terhadap target spesifik. Misalnya, derivat yang mengandung substituen metoksi tambahan dapat memiliki waktu paruh lebih panjang, sementara turunan dengan gugus hidroksil ganda dapat memperkuat efek antioksidan. Pengembangan berbasis SAR seperti ini penting untuk menciptakan *second-generation anthraquinone derivatives* dengan efikasi lebih tinggi dan toksisitas lebih rendah.

Dari perspektif bioteknologi, pemanfaatan sumber alami seperti limbah kulit kopi sebagai bahan baku biosintesis diacerein membuka peluang ekonomi sirkular di sektor pertanian dan farmasi. Kulit kopi yang kaya akan senyawa rhein dan chrysophanol dapat diolah melalui jalur biorefinery menjadi prekursor diacerein (Cangussu *et al.*, 2021). Pendekatan ini tidak hanya menurunkan limbah organik, tetapi juga menciptakan rantai pasok farmasi yang berkelanjutan dan ramah lingkungan.

Dengan demikian, hasil penelitian ini menegaskan bahwa diacerein merupakan senyawa multifungsi yang tidak hanya bekerja melalui satu mekanisme tunggal, tetapi melalui sistem biologis yang saling terhubung—mulai dari pengaturan inflamasi, homeostasis redoks, metabolisme energi, hingga keseimbangan mikrobiota. Kombinasi karakter kimia yang stabil,

mekanisme aksi yang kompleks, dan potensi sumber alami yang melimpah menjadikan diacerein sebagai model ideal untuk pengembangan obat berbasis senyawa alami berorientasi terapi sistemik dan berkelanjutan.

5. Kesimpulan

Kajian ini menegaskan bahwa diacerein merupakan turunan antrakinon dengan potensi farmakologis luas yang ditentukan oleh hubungan erat antara struktur kimia dan aktivitas biologisnya. Keberadaan gugus asetoksi, hidroksil, karbonil, dan metoksi pada kerangka aromatik diacerein membentuk profil aktivitas yang sinergis, mencakup efek antiinflamasi, antioksidan, serta pengaturan metabolisme energi seluler. Gugus asetoksi meningkatkan lipofilisitas dan efektivitas penghambatan jalur *NF- κ B* dan inflammasom *NLRP3*, sedangkan gugus hidroksil dan karbonil memperkuat kestabilan redoks melalui aktivasi jalur *AMPK-Sirt1* dan pengendalian ROS. Kombinasi struktural ini menjadikan diacerein lebih stabil dan bioaktif dibandingkan rehin, serta mampu memperbaiki sensitivitas insulin, fungsi mitokondria, dan keseimbangan mikrobiota usus. Di sisi lain, potensi sumber alami seperti kulit kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) yang kaya senyawa antrakinon membuka peluang pengembangan biosintesis diacerein melalui pendekatan bioteknologi hijau dan konsep biorefinery yang berkelanjutan. Berdasarkan temuan ini, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengoptimalkan proses biokonversi rehin menjadi diacerein menggunakan enzim asetiltransferase atau sistem fermentasi mikroba, mengembangkan turunan struktural baru berbasis prinsip SAR untuk meningkatkan bioavailabilitas dan selektivitas, serta mengevaluasi keamanan dan efektivitas jangka panjang pada model biologis yang lebih luas. Pendekatan interdisipliner yang menggabungkan kimia bahan alam, farmakologi molekuler, dan bioteknologi berpotensi memperkuat posisi diacerein sebagai kandidat utama dalam pengembangan obat multifungsi berbasis sumber daya alam, mendukung penerapan ekonomi sirkular dan inovasi farmasi berkelanjutan di masa depan.

References

- Alqarni, M.H., P. Alam, F. Shakeel, A. Alam, M.A. Salkini and M.M. Muharram. 2022. Simultaneous estimation of rehin and aloemodin in traditional and ultrasound-based extracts of *Rheum palmatum* L. using sustainable reverse-phase and conventional normal-phase HPTLC methods. *Agronomy* 12(6): 1295. <https://doi.org/10.3390/agronomy12061295>
- Aviello, G., I. Rowland, C.I. Gill, A.M. Acquaviva, F. Capasso, M. McCann, R. Capasso, A.A. Izzo and F. Borrelli. 2010. Anti-proliferative effect of rehin, an anthraquinone isolated from *Cassia* species, on Caco-2 human adenocarcinoma cells. *J. Cell. Mol. Med.* 14(7): 2006–2014. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00815.x>
- Cangussu, L.B., J.C. Melo, A.S. Franca and L.S. Oliveira. 2021. Chemical characterization of coffee husks, a by-product of *Coffea arabica* production. *Foods* 10(12): 3125. <https://doi.org/10.3390/foods10123125>
- Carmo, H.R.P., A.R. Castillo, I. Bonilha, E.I.L. Gomes, J. Barreto, F.A. Moura, G.G. Davanzo, L. De Brito Monteiro, S.P. Muraro, G.F. De Souza, J. Morari, F.E. Galdino, N.S. Brunetti, G. Reis-de-Oliveira, V.C. Carregari, W. Nadruz, D. Martins-de-Souza, A.S. Farias and A.C. Sposito. 2024. Diacerein reduces inflammasome activation and SARS-CoV-2 virus replication: A proof-of-concept translational study. *Front. Pharmacol.* 15: 1402032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1402032>
- Deng, T., J. Du, Y. Yin, B. Cao, Z. Wang, Z. Zhang, M. Yang and J. Han. 2023. Rehin for treating diabetes mellitus: A pharmacological and mechanistic overview. *Front. Pharmacol.* 13: 1106260. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1106260>
- Dhaneshwar, S., V. Patel, D. Patil and G. Meena. 2013. Studies on synthesis, stability, release and pharmacodynamic profile of a novel diacerein-thymol prodrug. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23(1): 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.016>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). 2018. Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food. *EFSA J.* 16(1): 5090. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5090>
- Farouk, H., P.E. Moustafa, M.S. Khattab and S.A. El-Marasy. 2025. Diacerein ameliorates amiodarone-induced pulmonary fibrosis via targeting the TGF β 1/ α -SMA/Smad3 pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 398(4): 4111–4122. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03450-8>
- Fidelix, T.S.A., C.R. Macedo, L.J. Maxwell and V.F.M. Trevisani. 2014. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014(2): CD005117. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3>
- Harahap, B.Y.H., H. Hasim and D.N. Faridah. 2021. Antioxidant activities and α -glucosidase inhibition of Gayo Arabica coffee skin (*Coffea arabica* L.). *Curr. Biochem.* 8(1): 37–50. <https://doi.org/10.29244/cb.8.1.4>
- Laddha, K. and N. Mehta. 2009. A modified method for isolation of rehin from *Senna*. *Indian J. Pharm. Sci.* 71(2): 128. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.54275>
- Li, G., Z. Zhang, Y. Ye, H. Li, H. Luo, K. Tang and Y. Lai. 2022. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine* 101(46): e31700. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031700>

13. Li, R.R., X.F. Liu, S.X. Feng, S.N. Shu, P.Y. Wang, N. Zhang, J.S. Li and L.B. Qu. 2019. Pharmacodynamics of five anthraquinones and reciprocal pharmacokinetic interaction in rats with cerebral ischemia. *Molecules* 24(10): 1898. <https://doi.org/10.3390/molecules24101898>
14. Machado, M., H. Ferreira, M.B.P.P. Oliveira and R.C. Alves. 2024. Coffee by-products: An underexplored source of prebiotic ingredients. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 64(20): 7181–7200. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2181761>
15. Martorell, M., N. Castro, M. Victoriano, X. Capó, S. Tejada, S. Vitalini, R. Pezzani and A. Sureda. 2021. An update of anthraquinone derivatives emodin, diacerein and catenarin in diabetes. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2021: 3313419. <https://doi.org/10.1155/2021/3313419>
16. Maslov, O., M. Komisarenko, S. Kolisnyk and L. Derymedvid. 2024. Evaluation of anti-inflammatory, antioxidant activities and molecular docking analysis of *Rubus idaeus* leaf extract. *Jordan J. Pharm. Sci.* 17(1): 105–122. <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808>
17. Merino, J.J., A.G. Durán, N. Chinchilla and F.A. Macías. 2025. Biological activities of hydroxyanthracene derivatives (HADs) from *Aloe* species and their potential uses. *Phytochem. Rev.* 24(3): 2387–2415. <https://doi.org/10.1007/s11101-025-10089-7>
18. Nguyen, L.T.H., S.-H. Ahn, H.-M. Shin and I.-J. Yang. 2022. Anti-psoriatic effect of *Rheum palmatum* L. and its underlying molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 23(24): 16000. <https://doi.org/10.3390/ijms232416000>
19. Patay, É.B., T. Bencsik and N. Papp. 2016. Phytochemical overview and medicinal importance of *Coffea* species from the past until now. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 9(12): 1127–1135. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.11.008>
20. PubChem. 2025. Rhein. Retrieved Oct. 29, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10168>
21. Zhou, Y.X., W. Xia, W. Yue, C. Peng, K. Rahman and H. Zhang. 2015. Rhein: A review of pharmacological activities. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2015: 578107. <https://doi.org/10.1155/2015/578107>