

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tanaman Singawalang (*Petiveria alliacea* L.)

2.1.1. Klasifikasi Tanaman Singawalang

Tanaman singawalang dikategorikan menurut tata nama atau sistematika (taksonomi) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Caryophyllidae
Ordo : Caryophyllales
Famili : Phytolaccaceae
Genus : *Petiveria*
Spesies : *Petiveria alliacea* L.
(Artha *et al.*, 2017)



Gambar 2. 1 Tanaman Singawalang (Chalk, 2021)

2.1.2. Morfologi Tanaman Singawalang

Singawalang juga dikenal sebagai *Petiveria alliacea* adalah anggota famili Phytolaccaceae. Di Indonesia tanaman ini jarang digunakan tetapi banyak digunakan di karibia, Amerika Latin, dan Afrika Barat sebagai pereda nyeri, demam, pilek, antibakteri, antijamur, antimalaria, antikanker, insektisida, dan abortifisien (Elis *et*

al., 2016). Singawalang adalah tanaman golongan parental yang berbentuk semak dan merunduk dengan tinggi sekitar 70 cm, memiliki bunga kecil yang membentuk gugusan, berdaun yang meruncing atau lancip dengan ujung yang tajam, dan tunas untuk berkembang biak (Duarte & Lopes, 2005).

2.1.3. Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Singawalang

Ekstrak dari daun *Petiveria alliacea* mengandung banyak polifenol, triterpene, tanin, flavonol (astilbi), flavonol (myricitrin), flavonol (leridal isoarborinol), alkaloid (allantoin), dan flavonoid lainnya. Karena taninnya, *Petiveria alliacea* mungkin memiliki efek hipoglikemik (Gunawan *et al.*, 2020).

2.1.4. Manfaat Tanaman Singawalang

Di Indonesia *Petiveria alliacea* telah digunakan sebagai analgetik, antiinflamasi dan sebagai salah satu tanaman obat yang digunakan untuk mengurangi panas yang disebabkan oleh infeksi (Yani *et al.*, 2011). Uji toksisitas akut dan subkronis ekstrak daun Singawalang terhadap hewan coba juga menunjukkan bahwa ekstrak etanolnya dapat menurunkan glukosa darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun singawalang tidak menunjukkan efek toksisitas akut maupun subkronis pada ginjal dan hati. Dengan demikian, tumbuhan ini cocok untuk digunakan sebagai pengobatan DM tipe 2 karena memiliki kemampuan untuk mengontrol kadar gula dalam darah (Mustika *et al.*, 2017).

2.1.5. Golongan Senyawa

1. Alkaloid

Alkaloid adalah golongan senyawa organik yang paling banyak ditemukan di alam, dan dapat ditemukan dalam berbagai bagian tumbuhan seperti biji, daun, ranting, dan kulit kayu. Hampir semua alkaloid yang ada di alam memiliki sifat fisiologis tertentu. Ada yang berbahaya, tetapi ada juga yang bermanfaat sebagai obat (Rachmawan & Dalimunthe, 2017). Ada bukti bahwa alkaloid memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel- β pankreas yang telah rusak. Alkaloid juga dapat merangsang saraf simpatik (simpatomimetik) yang mengubah sekresi insulin. Selain itu, alkaloid dapat mengurangi kadar gula dalam darah (Larantukan *et al.*, 2014).

2. Flavonoid

Daun, bunga, buah, biji-bijian, kacang-kacangan, bulir padi, rempah, dan tumbuhan mengandung flavonoid yang berguna untuk mengobati kanker, antioksidan, bakteri patogen, radang, disfungsi kardiovaskular, dan memiliki kemampuan antioksidan untuk mencegah luka akibat radikal bebas (Bustanul & Sanusi, 2018). Fungsi zat flavonoid yang ditemukan dalam tumbuhan adalah glikosida dan glikogen flavonoid. Flavonoid berfungsi sebagai analgesik, anti inflamasi, dan antioksidan karena kemampuan fitokimia mereka untuk menghancurkan mikroba terutama bakteri gram positif. Dengan menghentikan fungsi mikroorganisme, flavonoid melakukan fungsi antibiotik mereka (Fitria *et al.*, 2022).

3. Saponin

Saponin adalah glikosida yang umum dalam tumbuhan dan buah-buahan. Ketika mereka direaksikan dengan air dan dikocok mereka membentuk busa yang mengandung aglikon polisiklik yang terikat dengan salah satu atau lebih gula untuk membuat busa yang tahan lama (Triwahyuni, 2019). Saponin bertindak sebagai antidiabetes dengan meregenerasi pankreas yang menghasilkan peningkatan jumlah sel β pankreas dan pulau Langerhans sehingga peningkatan sekresi insulin akan membantu penurunan kadar glukosa darah. Adanya sel quiescent pada pankreas yang memiliki kemampuan beregenerasi memungkinkan regenerasi sel β pankreas (Subarti, 2023).

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi

Penyakit DM adalah kondisi yang berlangsung lama dan dapat bertahan seumur hidup. Peningkatan gula darah atau kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh penurunan jumlah insulin yang dihasilkan pankreas adalah tanda gangguan metabolisme yang menyebabkan DM (Lestari, 2021). DM juga disebut sebagai ibu penyakit karena merupakan induk dari penyakit lainnya. Jika tidak terkendali penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi yang membahayakan kesehatan seperti gangren, neuropati, hipertensi, jantung koroner, retinopati, nefropati, dan lainnya (Qonitah & Satyabakti, 2013).

DM terbagi menjadi dua kategori yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 2 disebabkan oleh kelainan pada reseptor insulin permukaan sel yang tidak sensitif terhadap sensitivitas atau resistensi insulin. Sebaliknya, DM tipe 1 disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan jumlah insulin yang cukup yang seringkali disebabkan oleh faktor genetik (Prawitasari, 2019).

2.2.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Dalam DM tipe 1, sistem imun menghancurkan sel beta pankreas yang menghentikan produksi insulin. Tetap ada glukosa dari makanan di dalam darah yang menyebabkan hiperglikemia postprandial (setelah makan) tetapi hati tidak dapat menyimpan semua glukosa yang disaring. Akibatnya, jika konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi, hati tidak dapat menyimpan semua glukosa yang telah disaring. Akibatnya, kencing manis muncul dalam urine. Ini terjadi setelah glukosa yang berlebihan diekskresikan dalam urine, dan ekskreta dan elektrolit yang berlebihan juga akan muncul bersamanya. Istilah untuk kondisi ini adalah diuresis osmotik. Mengeluarkan terlalu banyak cairan dapat menyebabkan buang air kecil yang lebih banyak yang disebut polyuria, dan haus yang disebut polydipsia (Lestari *et al.*, 2021).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Obesitas, pola makan yang tidak sehat, kurang aktivitas fisik, bertambahnya usia, tekanan darah tinggi, faktor genetik diabetes, toleransi glukosa yang buruk, dan diabetes gestasional sebelumnya adalah penyebab utama diabetes tipe 2 (Arimbi *et al.*, 2020). Dengan mempertimbangkan hal-hal ini, diabetes tipe 2 dapat dicegah dengan meningkatkan kesadaran publik tentang penyakit tersebut. DM juga merupakan penyakit kronis yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita. Komplikasi DM dapat menjadi masalah hidup bagi penderita DM jika perawatan tidak dilakukan dengan benar. Untuk mengurangi prevalensi DM masyarakat harus lebih memahami pencegahan dan perawatan diabetes (Luthfa & Fadhilah, 2019). Penanganan DM, khususnya DM tipe 2, biasanya berfokus pada pengaturan pola makan, olahraga, perubahan sikap, penggunaan obat-obatan, dan pengontrolan gula darah, sedangkan penyelesaian masalah psikologis kurang dibahas (Setyorini *et al.*, 2017).

3. Diabetes Gestasional

DM gestasional adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada wanita hamil yang tidak pernah mengalami DM sebelumnya dan lenyap setelah persalinan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan jumlah hormon yang menentang insulin seperti kortisol, progesterone, esterogen, dan human plasenta lactogen yang menyebabkan peningkatan gula darah (Adli, 2021). Keadaan ini biasanya muncul pada trimester ketiga kehamilan, dan sebagian besar penderita akan kembali normal setelah melahirkan. Ibu yang menderita DM gestasional memiliki risiko penambahan berat badan berlebih, preklamsia, eklamsia, bedah sesar, gangguan perinatal seperti makrosomia, hipoglikemia neonatos, ikterus neonatorum, dan komplikasi kardiovaskuler hingga kematian (Rianti *et al.*, 2023).

4. Diabetes Tipe Lain

DM jenis lain yang disebabkan oleh berbagai macam penyebab selain yang telah disebutkan di atas. Ini termasuk gangguan fungsi sel beta, gangguan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, penggunaan obat atau zat kimia, infeksi, diabetes, dan sindrom genetik lainnya (Yulianita, 2023).

2.2.3. Terapi Antidiabetes

Pengobatan DM dengan metode non-farmakologis dan farmakologis dapat dilakukan untuk menjaga kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi yang dapat menyebabkan penyakit berkelanjutan (Nugrahenny, 2021). Edukasi, terapi nutrisi medis, dan latihan jasmani adalah contoh terapi non farmakologis. Di sisi lain, terapi farmakologis terdiri dari pemberian obat antidiabetes (Perkeni, 2021).

Pasien DM menerima terapi farmakologis bersamaan dengan pengaturan pola makan dan penerapan gaya hidup sehat. Obat oral dan suntikan adalah komponen terapi ini. Penurunan sekresi insulin, peningkatan sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa (inhibitor a-glukosidase), penghambat enzim SGLT-2 (*sodium glucose co-transporter-2*), dan penghambat enzim DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*) adalah lima bagian dari pengobatan oral (Perkeni, 2021).

1. Pemicu sekresi insulin

- Sulfonilurea

Obat sulfonilurea adalah jenis obat yang paling banyak digunakan untuk pasien dengan berat badan normal atau kurang dan bertujuan untuk meningkatkan produksi insulin (Saputri et al., 2016). Golongan obat ini dikenal sebagai insulin secretagogues dan berfungsi untuk merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel langerhans pankreas. Rangsangannya terjadi saat berinteraksi dengan kanal K yang sensitif terhadap ATP pada membran sel β . Ini menyebabkan depolarisasi membrane yang membuka kanal Ca. Ion Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel beta saat kanal Ca terbuka merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dalam jumlah yang sebanding dengan peptida-C. Sulfonilurea terbagi menjadi golongan pertama dan kedua. Potensi, efek samping potensial, dan tingkat ikatan protein yang berbeda menentukan klasifikasi tersebut. Dibandingkan dengan sulfonilurea generasi pertama, sulfonilurea generasi kedua memiliki potensi yang lebih besar, efek samping yang lebih ringan, dan interaksi yang lebih sedikit. Contoh obat sulfonilurea seperti glibenclamide, glimepiride, dan gliquidone (Laely, 2020).

- Glinid

Glinid yaitu salah satu jenis obat antidiabetes oral dan bekerja dengan cara yang hampir sama dengan sulfonilurea. Golongan glinid yang mengikat reseptornya bekerja lebih cepat karena ada di tempat lain. Efek samping penggunaan glinid, seperti peningkatan berat badan dan risiko hiperglikemia. Contoh obat antidiabetik yang termasuk dalam golongan glinid adalah repaglinide (Nabila, 2023).

2. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

- Metformin

Jika kadar glukosa darah tidak dapat dikontrol dengan modifikasi gaya hidup maka disarankan menggunakan metformin untuk pengobatan dini diabetes melitus tipe 2. Penderita DM tipe 2 disarankan untuk menggunakan metformin sesudah makan dan dengan dosis awal rendah yang dititiasi perlahan untuk mengurangi dan menghindari efek samping mual dan perut kembung (Riwu, 2015). Mekanisme kerja metformin terdiri dari aktivasi kinase sel yang meningkatkan

sensitifitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin serta mengurangi produksi glukosa di hepar (Kusuma et al., 2022).

- Tiazolidindion (TZD)

Kelompok obat yang dikenal sebagai tiazolidindion memiliki kemampuan untuk meningkatkan kontrol gula darah dengan meningkatkan kepekaan jaringan perifer terhadap insulin (Indra, 2010). Tiazolidindione sebagian besar bekerja dengan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Selain itu, obat ini juga dapat mengurangi produksi glukosa hepatic. Tiazolidindion meningkatkan sintesis dan translokasi tipe tertentu dari transporter glukosa. Hal ini meningkatkan transportasi glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa. Tiazolidindion juga mengaktifkan gen yang mengatur metabolisme asam lemak di jaringan perifer (Ifitahul, 2020).

3. Penghambat α -glukosidase

Obat dari kelompok penghambat α -glukosidase secara kompetitif menghentikan enzim α -glukosidase di usus dan mengurangi peningkatan kadar gula darah setelah makan dengan memperlambat pencernaan dan absorpsi pati dan disakarida. Dengan menghalangi enzim α -glukosidase, penyerapan karbohidrat di saluran pencernaan dapat tertunda sehingga dapat mencegah tingkat glukosa darah meningkat setelah makan. Miglitol dan *acarbose* adalah obat dari kelompok penghambat enzim α -glukosidase ini (Oriza, 2016).

4. Penghambat enzim SGLT-2

Obat golongan SGLT-2 mencegah reabsorpsi glukosa dari urin pada ginjal tubulus proksimal yang menjadikannya salah satu pengobatan yang relatif baru untuk DM tipe 2. Kadar glukosa turun dengan efek resiko hipoglikemia rendah melalui SGLT-2. Konsumsi obat ini dapat menyebabkan penurunan berat badan, perbaikan resistensi insulin, dislipidemia, dan penyakit liver. Dengan meningkatkan ekskresi glukosa urin, SGLT-2 mengurangi kadar gula darah. Akibatnya sekresi insulin dari sel beta pankreas berkurang (Arwanda, 2018).

5. Penghambat enzim DPP-4

Hormon inkreatin yang terdiri dari *glucagon like peptide* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) adalah substrat enzim DPP-4 di dalam tubuh. Pecahan gen pre-glukagon yang diekspresikan pada sel α pankreas,

sel L usus, dan neuron di hipotalamus dan kaudal batang otak dikenal sebagai GLP-1 (Prasetyo et al., 2023). Namun, enzim yang bertanggung jawab atas degradasi cepat GLP-1 yaitu DPP-4. Obat-obatan jenis ini dapat mencegah inaktivasi GLP-1 dengan menghalangi tempat pengikat DPP-4. Penghambat ini dapat mempertahankan kadar aktif GLP-1 dan GIP dalam darah. Obat-obatan seperti sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin, dan alogliptin termasuk dalam kategori ini (Johan, 2021).

2.3. Farmakokinetik Obat

Farmakokinetika adalah bidang yang mempelajari bagaimana obat bekerja dalam tubuh. Absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi adalah proses yang menentukan bagaimana obat bekerja dalam tubuh. Farmakokinetika sangat penting dalam bidang farmasi klinik untuk memilih rute pemberian obat yang paling tepat, menetapkan dosis yang tepat untuk setiap individu (dosage regimen individualization), dan menjelaskan bagaimana obat berinteraksi dengan makanan atau minuman (Julita, 2012).

2.3.1. Drug-Likeness

Selama tahap awal penemuan obat, konsep "kemiripan obat" suatu zat sangat penting. Ini dapat digambarkan sebagai hubungan antara zat dan obat. Sifat molekuler obat dapat menentukan kemiripannya dengan obat lain, seperti ukuran hidrofobiknya, ukuran molekul dan fleksibilitas, distribusi elektron, dan fitur pharmacophoric, seperti stabilitas metabolik, bioavailabilitas, afinitas untuk protein, toksisitas, sifat transportasi, dan reaktivitas. Konsep ini kualitatif dan telah menjadi salah satu aturan emas untuk mengidentifikasi senyawa potensial (Wei et al., 2020).

2.4. Farmakodinamik Obat

Farmakodinamik adalah bidang yang menyelidiki mekanisme kerja obat mempengaruhi tubuh. Farmakodinamik secara khusus adalah penelitian tentang bagaimana suatu obat mempengaruhi suatu organisme, terutama dengan melihat bagaimana obat mempengaruhi tubuh manusia, apakah respons tersebut dapat menyebabkan efek fisiologis primer atau sekunder atau kedua-duanya. Efek primer adalah efek yang diinginkan, sementara efek sekunder dapat berupa efek yang baik atau buruk (Friska, 2024).

2.4.1. Asam Amino

Asam amino adalah struktur yang membentuk protein. Ini terdiri dari atom karbon (C), gugus amin (NH₂), gugus asam karboksilat (COOH), dan rantai tambahan (R) yang membedakan jenis asam amino (Persagi *et al.*, 2022). Asam amino essensial dan non-essensial adalah kategori yang membedakan asam amino. Asam amino non-essensial dapat diproduksi tubuh sendiri, tetapi asam amino essensial harus ditambahkan ke dalam makanan secara teratur (Liputo *et al.*, 2013).

2.4.2. Jenis Ikatan Obat dengan Target

1. Ikatan Hidrogen

Interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif dengan atom elektronegatif lainnya dikenal sebagai ikatan hidrogen. Atom Hidrogen biasanya terikat dengan atom Nitrogen, Oksigen, dan Gula. Singkatnya interaksi ini ditulis D-H-A. Donor proton (D) yaitu atom elektronegatif yang mengikat hidrogen dan membuat hidrogen mempunyai parsial positif, sementara itu Akseptor proton (A) adalah atom elektronegatif lain yang berinteraksi dengan parsial positif atom hidrogen (Azeotropik *et al.*, 2016). Ikatan hidrogen dianggap lebih kuat daripada ikatan hidrofobik, tetapi masih lebih lemah daripada ikatan ion dan kovalen. Suatu molekul memiliki ikatan hidrogen karena gaya tarik menarik yang terjadi antara atom H dan atom lain dengan keelektronegatifan yang lebih tinggi (Imanudin *et al.*, 2022).

2. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen yaitu ikatan yang terbentuk ketika pasangan elektron digunakan bersama oleh dua atom yang berikatan. Hal ini membuat senyawa kovalen memiliki sifat polar dan nonpolar. Unsur-unsur non logam yang sejenis biasanya membentuk ikatan kovalen. Selain itu, hasil *docking* biasanya tidak menunjukkan hasil ikatan kovalen karena ikatan ini bersifat irreversible walaupun ikatan kovalen menghasilkan afinitas yang kuat dan interaksi yang konsisten (Widiastuti, 2019).

3. Ikatan Ionik

Ikatan ionik terbentuk antara ion logam dan non-logam melalui gaya tarik-menarik elektrostatik antara dua ion muatan berbeda. Dalam ikatan ionik, elektron berpindah dari satu atom ke atom lainnya. Atom yang menerima elektron menjadi

bermuatan negatif, atau anion, sedangkan atom yang melepaskan elektron menjadi bermuatan positif, atau kation. Ion positif dan negatif akan saling tarik menarik oleh gaya elektrostatik karena perbedaan muatan mereka (Widiastuti, 2019).

4. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Kumpulan atom dengan keelektronegatifitas yang lebih tinggi daripada atom karbon seperti oksigen, sulfur, atau halogen akan memengaruhi ikatan obat reseptor. Suatu dipol atau kutub akan dibentuk karena ikatan kedua atom ini mengalihkan elektron dengan cara yang berbeda. Interaksi ion-dipol atau interaksi dipol-dipol dapat terjadi antara dipol obat dengan muatan berlawanan dengan reseptor (Pratiwi, 2019).

5. Interaksi Hidrofobik

Interaksi hidrofobik terjadi ketika molekul air berinteraksi dengan molekul non polar yang tidak dapat berikatan dengan hidrogen. Ikatan hidrofobik lebih kuat daripada ikatan van der Waals meskipun lemah. Karena tidak terakumulasi dalam protein yang berbentuk globular dan menjauhi lingkungan berair, interaksi hidrofobik dapat berfungsi sebagai pengukur kestabilan antara ligan dan reseptor (Ekawasti et al., 2021).

6. Ikatan Van der Waals

Ikatan Van der Waals adalah ikatan di mana gaya tarik molekul terjadi karena kedudukan kumpulan kimia yang berdekatan (Indharto & Caryana, 2019). Ikatan ini merupakan jenis ikatan antar molekul yang terlemah, namun sering dijumpai diantara semua zat kimia terutama gas. Ketika muatan negatif berada di sisi tertentu, molekul dapat berada dalam fase dipol. Muatan negatif ada di satu sisi. Molekul dapat menarik atau menolak elektron lain dalam keadaan dipol ini menyebabkan atom lain menjadi dipol, ikatan tarik menarik yang muncul sesaat ini yaitu ikatan Van der Waals (Widiastuti, 2019).

2.4.3. Jenis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

Bagaimana obat berinteraksi satu sama lain adalah masalah apabila obat lain, makanan, atau minuman mempengaruhi efek terapi yang diharapkan dari pemberian obat. Hal ini dapat menyebabkan efek terapi yang kurang, toksisitas yang lebih tinggi, atau terapi yang tidak diantisipasi. Farmakokinetik dan farmakodinamik adalah dua kategori interaksi obat yang berbeda. Interaksi

farmakokinetik yaitu interaksi yang terjadi ketika dua obat berinteraksi satu sama lain. Proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dipengaruhi oleh interaksi ini yang mengurangi efek farmakologisnya. Interaksi farmakodinamik terjadi ketika dua obat memiliki efek farmakologis, antagonis, atau efek samping hampir identik (Agustin & Fitriyaningsih, 2021).

2.4.4. Efek Akibat Adanya Interaksi Secara Farmakodinamik

Interaksi pada sisi reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang serupa dapat memiliki dampak yang berbeda pada interaksi farmakodinamika. Hal ini dapat menyebabkan hasil seperti berikut (Setyoningsih & Zaini, 2022):

1. Efek Sinergis

Saat pasien mengonsumsi dua obat atau lebih, baik dengan mekanisme terapi yang sama maupun tidak, efek sinergis berpengaruh, kemudian dikonsumsi bersama yang menghasilkan hasil yang lebih baik daripada hanya mengonsumsi satu obat saja.

2. Efek Adisi

Jika dua obat atau lebih dikonsumsi dengan cara yang sama dan memiliki mekanisme kerja yang sama, efek gabungan dari kedua obat tersebut akan terkumpul dalam dosis yang sama. Hal ini dikenal sebagai efek adisi. Efek adisi ini dapat bermanfaat maupun berbahaya bagi pasien.

3. Efek Antagonis

Pasien yang menggabungkan berbagai obat memiliki efek antagonis seperti efek sinergis, tetapi hasilnya lebih rendah daripada saat obat dikonsumsi secara terpisah. Interaksi ini menunjukkan bahwa pasangan obat bekerja berlawanan satu sama lain.

2.4.5. Reseptor

Reseptor yaitu makromolekul protein yang hanya terikat langsung pada bahan kimia seperti hormon, obat, atau neurotransmitter. Karena kemampuan mereka untuk memicu proses biokimia dalam sel, reseptor digunakan sebagai target aksi obat yang efektif (Fransiska *et al.*, 2022). Singkatnya, reseptor mengikat suatu ligan dan meneruskan sinyal ligan tersebut dalam berbagai cara seperti mengubah permeabilitas membran, menghasilkan second messenger seperti cAMP, atau memengaruhi transkrip gen (Ma'ani, 2022).

2.4.6. Ligan

Ligan adalah senyawa organik atau anorganik yang bekerja pada domain pengikatan ligan protein dan dapat mengubah aktivitas protein. Substrat, regulator, inhibitor, kofaktor, dan efektor lainnya dapat menjadi bagian dari ligan (Mulyati, 2019). Molekul yang memicu sinyal adalah ligan yang terhubung ke reseptor yang akan menyalurkan sinyal ke dalam sel dengan mengaktifkan jalur persinyalan yang dapat memengaruhi sitosol atau mentransfer sinyal ke nukleus, yang mengatur transkripsi (Yanti, 2023).

2.5. Enzim

2.5.1. Definisi Enzim

Enzim adalah molekul protein yang kompleks yang dibuat oleh sel hidup dan berfungsi sebagai katalisator untuk berbagai proses kimia yang terjadi di dalam tubuh. Reaksi yang tidak dikatalisis menghasilkan produk yang tidak spesifik, tetapi reaksi yang dikatalisis enzim menghasilkan produk yang spesifik tergantung pada substrat tertentu yang diberikan (Awaludin Prihanto et al., 2018). Enzim adalah bagian protein yang berfungsi yang memicu reaksi tubuh. Enzim memiliki daya katalitik yang tinggi, dan spesifikasinya terhadap substrat sangat tinggi, yang memungkinkan reaksi kimia berjalan lebih cepat tanpa menghasilkan produk samping. Suhu, pH, konsentrasi enzim, konsentrasi substrat, dan inhibitor adalah beberapa variabel yang memengaruhi harga aktivitas enzim (Syahidah *et al.*, 2021)

2.5.2. Inhibisi Enzim

Inhibitor dibagi menjadi dua kategori berdasarkan cara kerjanya: inhibitor kompetitif dan nonkompetitif. Inhibisi enzim terjadi ketika suatu inhibitor menghalangi kerja enzim. Inhibitor kompetitif menghentikan enzim dengan cara yang mirip dengan struktur substrat. Akibatnya, kedua inhibitor dan substrat bersaing untuk menempati sisi aktif enzim. Apabila inhibitor berikatan dengan enzim terlebih dahulu, substrat tidak dapat dikatalis oleh enzim (Hasrawati, 2019). Inhibitor nonkompetitif berikatan dengan enzim bersamaan dengan substrat, tetapi mereka berada di sisi yang berbeda dari ikatan sehingga enzim tidak dapat bekerja (Alfiani, 2022).

2.5.3. Enzim Alfa-Glukosidase

Enzim alfa-glukosidase adalah enzim yang membantu tubuh menyerap glukosa. Enzim alfa-glukosidase mempercepat penyerapan glukosa oleh usus halus dengan menghentikan hidrolisis oligosakarida menjadi monosakarida. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat setelah makan. Inhibitor enzim alfa-glukosidase dibutuhkan untuk menghentikan atau memperlambat absorpsi glukosa usus yang dapat mencegah tingkat glukosa darah meningkat setelah makan (Syachriyani & Firmansyah, 2022).

2.6. Metode *In Silico*

2.6.1. Definisi *In Silico*

Metode komputasi dapat digunakan untuk divisualisasikan interaksi antara senyawa dan molekul target setelah uji *in silico* dilakukan (Res et al., 2019). Selain itu, teknik *in silico* digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa. Hal ini dilakukan dengan menghitung jumlah energi bebas ikatan yang dihasilkan oleh interaksi senyawa dengan protein yang digunakan (Beny et al., 2020).

2.6.2. *Homology Modeling*

Model homologi digunakan untuk memprediksi struktur 3D dengan menggunakan webserver. Tujuan pembuatan model ini adalah kemudahan penggunaan dan hasil yang lebih akurat. Model homologi terdiri dari sejumlah proses seperti mengidentifikasi template, menjajar sekuens target, membuat model yang dimaksud dengan struktur 3D dari ukuran yang telah diidentifikasi, membuat model yang sempurna, dan mengevaluasi (Dwininda et al., 2023)

2.6.3. Jenis Metode Uji Aktivitas secara *In Silico*

1. Uji Farmakodinamik

Uji farmakodinamik secara *in silico* menggunakan metode komputasi yang mengamati interaksi *molecular docking* antara ligan dan reseptor. Tujuannya adalah untuk memprediksi bagaimana ligan berinteraksi dengan reseptor menggunakan data dari studi *in vivo* dan *in vitro* (Macdonald, 2004). Uji farmakodinamik dilakukan untuk melihat data fisikokimia dan obat serupa. Hal ini mencakup potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas obat yang dilakukan sesuai dengan aturan Lipinski (Novian et al., 2019).

2. Uji Farmakokinetik

Uji farmakokinetik secara *in silico* adalah teknik komputasi yang menggunakan indikator absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Metode ini menggunakan permodelan fisiologis pada manusia untuk memprediksi bagaimana obat bekerja pada tubuh manusia (Macdonald, 2004).

2.6.4. Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji *In Silico*

1. *Autodock*

Komputasi yang digunakan untuk memprediksi hubungan antara senyawa dan aktifitasnya dikenal sebagai *molekul docking*. Software seperti *Autodock* dapat digunakan untuk *molecular docking* (Saputri *et al.*, 2016). Alat yang digunakan untuk menambatkan molekul dengan otomatis disebut *autodock*. Terdiri dari dua fungsi utama yaitu untuk menghitung jumlah energi yang dihasilkan saat ligan selesai ditambatkan ke protein target dan proses penambatan ligan ke protein target (Zuchrian, 2010).

2. *Discovery Studio*

Discovery studio adalah program ilmiah yang digunakan untuk mengukur afinitas molekul yang telah tervalidasi sehingga sering digunakan dalam penelitian alam yang berbasis makromolekul. *Discovery studio* menggambarkan mikromolekul hingga makromolekul seperti enzim, antibody, DNA atau RNA. Hasilnya adalah struktur 3D yang dihasilkan dengan menggunakan MODELLER (Accelrys, 2017).

3. *Avogadro*

Software *Avogadro* dikembangkan oleh kelompok peneliti di Universitas Pittsburgh untuk visualisasi molekul dan editor. Fitur visualisasi molekul *Avogadro* membantu dalam menyusun input file dalam bidang komputasi (Yuanita *et al.*, 2018). Bidang komputasi menggunakan *Avogadro* untuk memvisualisasikan struktur kimia. Untuk menggambar struktur kimia dapat dimulai dengan memilih drawtool dan kemudian memulai merancang molekul. Setelah itu, struktur molekul dapat dirapikan dengan memilih ikon geometri terbaik (Rayan & Rayan, 2017).

4. *PubChem*

Pubchem adalah program bagian dari Molekular Libraries Roadmap Initiative yang didanai oleh NIH. Program ini berisi informasi tentang sifat dan tindakan

biologis molekuler. Data dikumpulkan dalam tiga database utama yaitu *PubChem Substance*, *PubChem Compound*, dan *PubChem BioAssay*. *PubChem Substance* database menyediakan informasi umum tentang struktur kimia, sinonim, nomor registrasi, deskripsi, website, referensi terkait yang terhubung ke PubMed, dan juga mencakup struktur protein 3D dan hasil screening biologis. Selain itu, database *PubChem Compound* mengandung gambaran informasi tervalidasi untuk mendeskripsikan substansi secara menyeluruh yang memungkinkan orang untuk mengetahui properti substansi atau molekul tersebut. Selain itu, database *PubChem BioAssay* berisi informasi tentang bioaktivitas dari senyawa yang ditampilkan oleh *PubChem Substance* serta informasi dari setiap hasil tes biologis (Widodo & Miftahhunnafisah, 2012).

5. *Marvin Sketch*

Marvin Sketch merupakan alat untuk menggambarkan bentuk kimia. Alat ini mendukung pengecekan stereokimia, valensi, atom dan ikatan kueri, dan template yang dipilih pengguna. Pengguna dapat memilih kumpulan template Generik, Cincin, Asam Amino atau Polisiklik yang dapat disimpan dalam file SD biasa (Csizmadia, 2019).

6. *GFN XTB*

Melalui interaksi kumulatif multipol atom yang teredam jarak pendek, *GFN XTB* ini memasukkan efek fluktuasi kepadatan orde kedua anisotropik. Selain itu, metode *XTB* sangat cocok untuk digunakan dalam simulasi dinamika molekuler suhu tinggi (elektronik) yang melibatkan penghitungan spektrum massa tumbukan elektron (Asgeirsson *et al.*, 2017). Parameter metode *XTB* telah diuji dengan variabel energi dispersi D3. Selanjutnya, nilai referensi (yaitu, q_A, r) dan parameter D4 ditetapkan sementara semua parameter lainnya tetap (Bannwarth *et al.*, 2019)

2.6.5. Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji Farmakokinetik

Hasil dari memprediksi physicochemical properties, pharmacokinetics, *drug-likeness*, dan medical *chemistry friendliness*, Swiss ADME yang gratis dapat digunakan. Metode yang digunakan termasuk BOILED egg, Ilogp, dan bioavailability radar. Untuk menilai kemiripan dengan obat, penilaian kuantitatif terhadap molekul yang memiliki kemungkinan untuk menjadi obat oral dilakukan dengan menganalisis sifat struktural atau fisikokimiawi senyawa. Molekul yang memiliki

sifat yang tidak sesuai dengan profil farmakokinetik yang dapat diterima tidak dipertimbangkan (Daina *et al.*, 2017). Uji farmakokinetik menggunakan database SMILES dan *PubChem*. SMILES dapat membaca struktur kimia dengan menggunakan basis data kimia (Weininger, 2019).

