

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

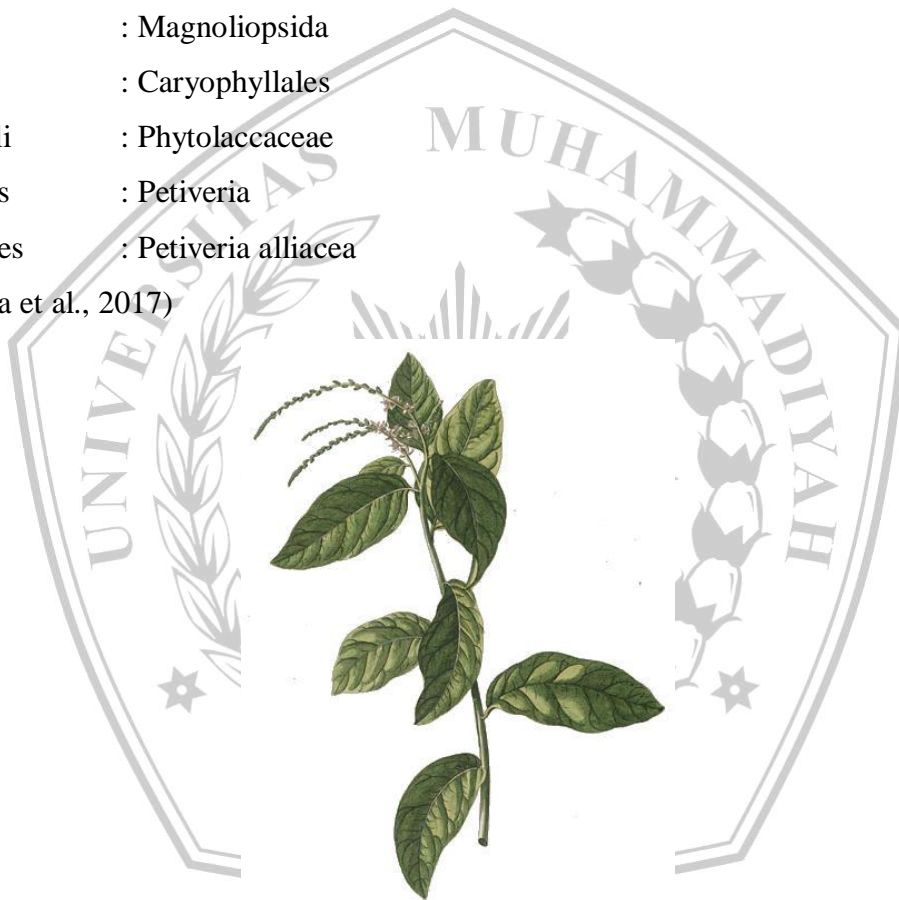
2.1 Daun Singawalang (*Petiveria alliacea*)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman *Petiveria alliacea*

Klasifikasi dari tanaman singawalang secara tata nama atau sistematika (taksonomi) adalah:

Kingdom : Plantae
Divisi : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Caryophyllales
Famili : Phytolaccaceae
Genus : *Petiveria*
Spesies : *Petiveria alliacea*

(Artha et al., 2017)



Gambar 2.1. Daun Singawalang

2.1.2 Morfologi Singawalang (*Petiveria alliacea*)

Singawalang (*Petiveria alliacea*) adalah tanaman yang termasuk kedalam famili Phytolaccaceae. Tanaman tersebut cukup jarang digunakan di Indonesia namun sampai sekarang masih banyak dimanfaatkan di Karibia, Amerika Latin, dan Afrika Barat sebagai pereda nyeri, demam, anti-inflamasi, antibakteri, antijamur,

antimalaria, antikanker, insektisida, abortifisien, antidiabetes dan banyak penyakit lainnya (Elis et al., 2016). Singawalang berbentuk seperti semak, merunduk, tingginya sekitar 70 cm, merupakan tanaman dalam golongan parental, memiliki bunga kecil membentuk gugusan, berdaun jorong meruncing atau lancip, serta ujungnya tajam dan memiliki tunas untuk berkembang biak (Duarte & Lopes, 2005)

2.1.3 Kandungan Senyawa *Petiveria alliacea*

Ekstrak daun *P.alliacea* memiliki kandungan senyawa yang melimpah seperti flavonoid (astilbi), flavonol (myricitrin), flavonol (leridal, isoarborinol), alkaloid (allantoin), triterpen, tannin, dan polifenol. *P.alliacea* cenderung memiliki efek hipoglikemik karena taninnya. (Gunawan et al., 2020). Senyawa dengan afinitas antidiabetik pada tanaman ini diantaranya :

- Alkaloid

Alkaloid dapat merangsang saraf simpatik, juga dikenal sebagai saraf simpatik, yang cukup berdampak pada peningkatan sekresi insulin (Larantukan et al., 2014). Alkaloid dapat menurunkan glukosa dalam darah melalui peningkatan transportasi glukosa di dalam darah, penghentian absorpsi glukosa oleh usus, pengaktifan sintesis dari glikogen dan penghentian sintesis glukosa, dan peningkatan oksidasi glukosa (Munawwaroh et al., 2022).

- Flavonoid

Salah satu senyawa antioksidan yang dikenal sebagai flavonoid memiliki kemampuan untuk mengembalikan sensitifitas reseptor insulin sel, yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa pada darah (Indrayani & Mustarichie, 2020). Flavonoid, yang ditemukan di hampir semua bagian tanaman, berfungsi untuk mengurangi absorpsi glukosa, meningkatkan sensitasi insulin, dan mengontrol enzim-enzim yang bertanggung jawab atas metabolisme karbohidrat (Pratiwi & Santika, 2023).

- Tannin

Telah terbukti bahwa senyawa tannin yang terkandung dapat menurunkan kadar glukosa darah. Tanin berfungsi sebagai antidiabetes karena memiliki kemampuan untuk mengganti sel pankreas yang rusak dan melawan resistensi insulin (Adirinarso, 2023). Tanin menurunkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme. Pertama, tanin menghambat absorpsi nutrisi dengan cara

menghentikan penyerapan glukosa di usus besar. Selain itu, tanin dapat memicu regenerasi sel pankreas, yang mempengaruhi sel adiposa dan meningkatkan aktifitas insulin. Tanin mengambil radikal bebas dan meningkatkan uptake glukosa dalam darah melalui aktifitas mediator insulin, tetapi menurunkan glukosa dalam system peredaran darah (Syaputri, 2013).

2.1.4 Manfaat Tanaman *Petiveria alliacea*

Petiveria alliacea yang tumbuh di Indonesia telah digunakan sebagai analgetik, antiinflamasi dan sebagai salah satu tanaman obat yang digunakan untuk menurunkan panas karena infeksi (Yani et al., 2011). Ekstrak etanol pada daun Singawalang mempunyai kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah juga telah dilakukan uji toksisitas baik akut maupun subkronis dari ekstrak daun Singawalang terhadap hewan coba. Hasil dari uji tersebut telah menunjukkan bahwa ekstrak daun Singawalang tidak menunjukkan tanda toksisitas akut maupun subkronis pada fungsi ginjal dan hati yang memungkinkan bahwa tumbuhan tersebut mempunyai potensi untuk mengontrol kadar gula dalam darah sehingga memungkinkan untuk digunakan sebagai terapi DM tipe 2 (Mustika et al., 2017).

2.2 Diabetes Melitus

Peningkatan kadar glukosa darah yang dikarenakan oleh penurunan sekresi insulin progresif sebabkan oleh resistensi insulin menyebabkan timbulnya diabetes mellitus (Azizah et al., 2019). Diabetes mellitus ditandai dengan kadar glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dl (Petersmann et al., 2018).

2.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1 (DM1)

Diabetes Melitus yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pancreas kerusakan ini berakibat pada defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik (Lestari et al., 2021). Insidens DM tipe-1 sangat bervariasi baik antar negara maupun di dalam suatu negara. Insidens tertinggi di Finlandia dengan 43 per 100.000 anak per tahun dan terendah di Jepang dengan 1,5-2 per 100.000 anak per tahun pada anak di bawah usia 15 tahun. 1 Berdasarkan dari data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2018, tercatat 1.220 anak penyandang DM tipe-1 di Indonesia; 38 kasus

anak dirawat di RSUP Haji Adam Malik Medan pada periode 2012- 2016, dengan rentang usia terbanyak pada kelompok usia antara 12-17 tahun (Adelita et al., 2020).

2.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2 (DM2)

Diabetes mellitus tipe-2 merupakan jenis yang paling umum dari diabetes mellitus. Diabetes tipe-2 ditandai dengan cacat progresif dari fungsi sel- β pankreas yang menyebabkan tubuh kita tidak dapat memproduksi insulin dengan baik (Antari, 2017). Tipe diabetes ini disebabkan oleh kegagalan relatif sel beta oleh jaringan perifer untuk menghambat produksi glukosa oleh hati (Lestari et al., 2021). DM tipe 2 merupakan 90% dari seluruh kategori diabetes mellitus. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain yakni gangguan sistem kardiovaskular seperti atherosklerosis, retinopati, gangguan fungsi ginjal dan kerusakan saraf (Milita et al., 2021).

2.2.3 Diabetes Gestasional

Diabetes yang terjadi pada saat hamil biasa disebut diabetes tipe gestasi atau gestational diabetes. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa 11 hormon pada wanita hamil yang menyebabkan kondisi resistensi insulin (Margareth, 2017). Keadaan ini biasanya terjadi pada saat 24 minggu pada usia kehamilan dan sebagian penderita akan kembali normal pada setelah kehamilan (Ferdinand, 2015).

2.2.4 Etiologi

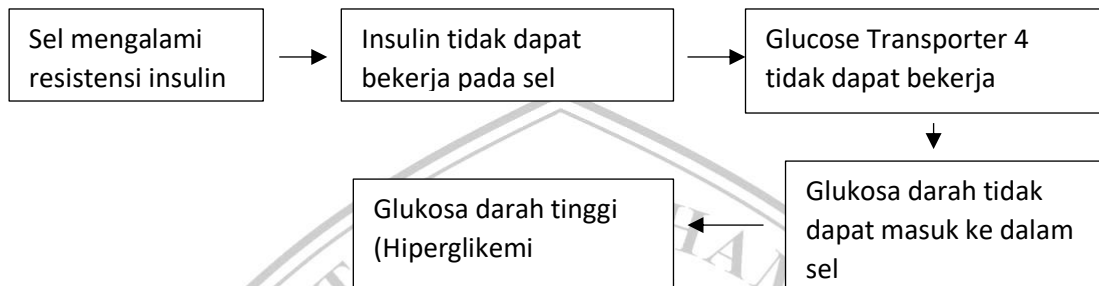
Etiologi dari penyakit diabetes yaitu terdiri dari gabungan antara faktor genetik dan factor lingkungan. Etiologi lain dari diabetes yaitu sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes mellitus dapat muncul akibat penyakit eksokrin pankreas ketika terjadi kerusakan pada mayoritas islet dari pankreas. Hormon yang bekerja sebagai antagonis insulin juga dapat menjadi penyebab diabetes (Lestari et al., 2021)

2.2.5 Epidemiologi

Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia telah mencapai 1,9 persen. Pada tahun 2013, jumlah penderita sebanyak 382 juta orang, tetapi pada tahun 2015, jumlah penderita meningkat lagi menjadi 415 juta orang, menjadikannya penyakit tertinggi ke-7 di

dunia (Aniska, 2022). Menurut World Health Organization (WHO), setidaknya 366 juta orang akan mengalami diabetes pada tahun 2030 (Rondonuwu, Rompas et al. 2016).

2.2.6 Patofisiologi



Dalam kondisi normal, konsentrasi glukosa plasma dijaga ketat secara fisiologis oleh efek insulin, hormon perantara yang mengatur metabolisme tubuh. Dalam keadaan puasa konsentrasi insulin rendah dalam darah dan berfungsi untuk memodulasi produksi glukosa endogen, terutama yang bersumber di dalam hati. Efek ini juga diimbangi oleh berbagai hormon regulator lain, terutama glukagon.

Pada diabetes melitus tipe 2, yang ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot. Awalnya resistensi insulin masih belum dapat menyebabkan diabetes secara klinis karena sel β pankreas masih mengkompensasi keadaan ini dan terjadi hiperinsulinemia sehingga glukosa dalam darah masih dalam batas normal atau mengalami peningkatan sedikit. Setelah lama-kelamaan, maka terjadi ketidaksanggupan sel β pankreas sehingga terjadi diabetes secara klinis yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah. Otot sebagai pengguna glukosa terbesar tidak bisa mengambil glukosa dalam darah akibat resistensi insulin (Prawirasatra, 2018).

2.2.7 Drug Likeness

Konsep “kemiripan obat” dari suatu senyawa adalah faktor kunci selama tahap awal penemuan obat. Ini dapat didefinisikan sebagai kesamaan antara senyawa dan

obat. Kemiripan obat dapat dikelompokkan oleh sifat molekuler, termasuk 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 berbentuk secara kualitatif dan telah menjadi salah satu aturan emas untuk menemukan senyawa kandidat (Wei et al., 2020).

2.2.8 Farmakodinamika

Farmakodinamika adalah bidang yang menyelidiki bagaimana pengaruh obat bagi tubuh (Mohammad et al., 2003). Secara khusus, farmakodinamika adalah studi mengenai bagaimana suatu obat berpengaruh pada organisme dimana dapat melihat respons obat terhadap tubuh manusia, apakah respon yang dapat menyebabkan efek fisiologis primer atau sekunder atau kedua-duanya (Friska, 2024). Efek primer adalah efek yang diinginkan, sementara efek sekunder dapat menjadi baik atau buruk (Nabila, 2020).

2.2.9 Tata Laksana Diabetes Melitus

Meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes adalah tujuan utama penatalaksanaan. Ini mencakup tujuan jangka pendek, yaitu menghilangkan keluhan dari diabetes mellitus, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut. Tujuan jangka panjang, yaitu mencegah dan menghambat perkembangan serta penyulit terjadinya mikroangiopati dan makroangiopati, dan tujuan akhir yaitu penurunan angka morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus, dapat dicapai melalui pengendalian glukosa (Mamun, 2020). Tatalaksana dari non farmakologis terdiri atas edukasi, nutrisi medis, dan Latihan fisik. Edukasi dilakukan dengan tujuan untuk promosi kesehatan, sebagai bagian dari upaya pencegahan dan pengelolaan DM secara holistik. Selanjutnya nutrisi medis, sama seperti anjuran makan untuk masyarakat umum, anjuran makan bagi penderita DM adalah makanan seimbang yang menyesuaikan dengan zat gizi dan kebutuhan kalori dari masing-masing individu (Widiasari et al., 2021).

Terapi dengan obat anti diabetes (OAD) merupakan pengobatan farmakologis yang bertujuan untuk menurunkan resiko jangka panjang dan mengontrol kadar gula. Terdapat sekitar 85% pasien diabetes tipe 2 obesitas, yang menjadi pemicu resistensi insulin. Terapi tambahan seperti obat anti diabetes oral atau suntikan

diperlukan untuk mengontrol kadar gula darah pada pasien diabetes (Katzung, 2021). Saat ini, enam jenis obat yang dapat digunakan untuk terapi DM telah disetujui: inhibitor glukosidase, biguanida, meglitinid, sulfonil urea, DPP-IV inhibitor, dan peroxisome proliferasi-activated receptor γ -agonists (Tiazolidindion) (Ii, 2013).

2.3 Ligan

Ligan merupakan suatu molekul atau ion yang terikat langsung pada atom pusat dan berfungsi sebagai donor elektron atau basa Lewis. Ligan ini juga memiliki orbital kosong tetapi memiliki pasangan elektron bebas non-ikatan (Sudjana, 2002). Ligan dapat berupa molekul netral atau bermuatan, atau ion. Molekul donor memiliki atom yang dapat mendonorkan pasangan elektron bebasnya untuk membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan atom pusat (Budi, 2016). Beberapa faktor ligan yang mempengaruhi kestabilan kompleks termasuk besar dan muatan ligan, sifat basa ligan, faktor dari pembentukan khelat, ukuran ligan, dan faktor geometri. Beberapa faktor mempengaruhi stabilitas kompleks, termasuk dari sifat ion logam sebagai atom pusat dan sifat ligan sebagai atom donor (Salamat, 2023).

2.4 Asam Amino

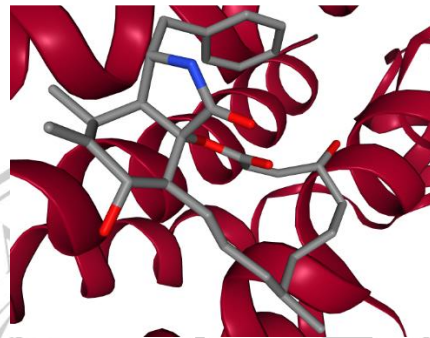
Asam amino merupakan protein yang telah dipecah oleh metabolisme menjadi molekul kecil yang digunakan untuk proses biosintesis. Umumnya terdapat lebih dari dua puluh jenis asam amino yang digunakan dalam proses biosintesis (Umar, 2023). Asam amino adalah bagian penting dari protein, dan terbagi menjadi dua kelompok yaitu asam amino esensial dan non-esensial. Asam amino esensial tidak dapat dibuat sendiri oleh tubuh, sehingga harus ditambahkan ke dalam makanan. Lysine, methionine, valin, histidin, fenilalanin, arginine, isoleusin, , dan triptofan adalah asam amino esensial. Asam amino non-esensial seperti asam aspartat, asam glutamat, alanine, tirosin, sistin, glisin, serin, prolin, hidroksilin, glutamin, dan hidroksiprolin (Kurniawati, 2017).

2.5 Glucose Transporter 4 (GLUT4)

GLUT 4 merupakan suatu protein transporter yang cukup berperan dalam penyerapan glukosa pada darah ke dalam sel (Laksmana et al., 2022). GLUT4 memfasilitasi difusi pasif glukosa sirkulasi apabila konsentrasi glukosa menurun pada jaringan otot rangka dan adiposa (Kaunang, 2013). GLUT 4 pada sel adiposa

dan sel otot memerlukan insulin dan konsentrasi glukosa yang tinggi. Resistensi insulin dapat menyebabkan penurunan ekspresi glukosa-4 (GLUT-4) pada sel-sel jaringan otot. Penurunan glucose transporter 4 (GLUT-4) dan akan menyebabkan uptake glukosa terganggu sehingga glukosa tetap dipertahankan di sirkulasi (WILUJENG, 2015).

2.6 Metode *Uji In Silico*



Gambar 2.2 Sktur kimia protein dan ligan dari GLUT4

Metode *in silico* merupakan salah satu pendekatan untuk menemukan obat baru yang cukup efisien dan akurat. Keuntungan dari metode *in silico* yakni murah dan hasilnya cepat didapat. Salah satu metode *in silico* yang digunakan diantaranya adalah molecular docking (Effendi et al., 2023). Penggunaan lain dari metode *in silico* adalah untuk sebagai informasi awal yang diduga memiliki sifat farmakologis serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas senyawa. Tahapan analisis *in silico* dimulai memprediksi, memberi hipotesis, dan memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi dari hasilnya (Bare, Rophi, et al., 2019).