

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), Indonesia menduduki peringkat ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia. Pada tahun 2019, jumlah penderita DM di dunia mencapai 463 juta orang berusia 20-79 tahun, yaitu sekitar 9,3% dari total populasi. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat seiring bertambahnya usia, menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada usia 65-79 tahun. Menurut Riskesdas 2018, angka peningkatan DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada usia 15 tahun ke atas adalah 2%. Ini menunjukkan peningkatan dari tahun 2013, di mana angka peningkatan pada usia 15 tahun ke atas adalah 1,5%. Peningkatan diabetes berdasarkan tes gula darah juga meningkat dari 6,9% pada tahun 2013, menjadi 8,5% pada tahun 2018. Penanganan dan pencegahan yang efektif diperlukan untuk mengurangi jumlah kasus DM di Indonesia (Khadafi et al, 2022). Pada tahun 2021, IDF menyatakan bahwa sebanyak 537 juta orang di seluruh dunia menderita DM (Arfania Maya, 2022). Hal ini seiring dengan pertambahan jumlah penduduk, penuaan, gaya hidup tidak sehat, pola makan yang buruk, diet yang tidak seimbang, dan obesitas (Hasdiana, 2018).

DM (Diabetes Melitus) adalah salah satu penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia), diakibatkan oleh adanya gangguan sekresi insulin, dan resistensi insulin atau keduanya (Nugroho et al., 2019). DM dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan banyak keluhan, itulah sebabnya penyakit ini disebut sebagai (*the silent killer*). karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan (Restyana, 2015).

Ada beberapa jenis DM diantaranya DM Tipe I, DM Tipe II, DM Tipe Gestasional, dan DM Tipe Lainnya (Marzel, 2020). Pada DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pada sel beta di pankreas akibat respons autoimun. Karakteristik utama dari DM tipe ini adalah ketidakmampuan total sel beta pankreas untuk berfungsi dengan baik. Sedangkan pada penderita DM tipe 2, terjadi penurunan fungsi sel beta di pankreas dan peningkatan resistensi terhadap insulin, yang pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia kronis dan memperburuk kerusakan sel beta

pankreas (Yuniarti et al., 2020). DM gestasional didefinisikan sebagai ketidakmampuan tubuh mengolah glukosa dengan baik selama kehamilan, baik pada wanita yang sehat maupun yang memiliki masalah toleransi glukosa setelah melahirkan. DM tipe lain disebabkan oleh kelainan genetik yang mempengaruhi kerja insulin, disfungsi sel- $\beta$ , penyakit pada pankreas, endokrinopati, infeksi, penggunaan obat atau zat kimia tertentu, serta sindrom penyakit lainnya (Marzel, 2020). Ginjal memainkan peran penting dalam mengatur glukosa. Pada orang sehat tanpa diabetes, glomerulus ginjal mengfiltrasi 180 gram glukosa setiap hari, yang kemudian diabsorpsi kembali di tubulus proksimal (Hendrajaya, 2021). Proses ini dicapai oleh co-transporter aktif bernama *sodium-glucose co-transporter* (SGLT) dan *transporter glukosa terfasilitasi* (GLUT). Karena aktivitas SGLT-2, yang mereabsorpsi glukosa dan dapat menghalangi normalisasi kadar glukosa plasma, disarankan bahwa penghambatan terhadap SGLT-2 dapat mengurangi ambang glukosuria dan mengurangi kondisi hiperglikemia (Besmaya & Laksono, 2023). Macam-macam obat inhibitor SGLT-2 yang telah disetujui dan umum untuk digunakan di beberapa negara eropa dan amerika, seperti dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin (Hendrajaya, 2021). Beberapa obat ini digunakan untuk meningkatkan ekskresi glukosa melalui ginjal, obat ini berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah (Made & Dharma Pathni, 2019). Efek samping yang paling sering dilaporkan akibat inhibitor SGLT-2 adalah infeksi mikotik genital wanita, infeksi saluran kemih, peningkatan buang air kecil, mual, dan konstipasi. Oleh karena itu sangat penting dikembangkan obat dari bahan herbal untuk mengurangi efek sampingnya (Halimi & Vergès, 2014).

Pengembangan obat antidiabetes didorong oleh peningkatan jumlah penderita DM di Indonesia. Salah satu obat ini berasal dari tumbuhan tradisional. Karena lebih murah dan memiliki efek samping yang rendah, sehingga masyarakat umumnya menggunakannya sebagai pengobatan alternatif untuk penderita DM. Sambiloto (*Andrographis paniculata*), johar (*Cassia siamea*), dandang gendis (*Clinacanthus nutans*), bawang putih (*Allium sativum*), dan cecendet (*Physalis minima*) adalah beberapa contoh tanaman obat yang mengandung senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai antihiperglikemik. Beberapa tanaman ini

dianggap sebagai sumber bahan baku obat hiperglikemik (Margono, R. S., & Sumiati, 2019).

Tanaman Singawalang (*Petiveria alliacea*) tumbuh melimpah di Indonesia namun belum optimal pemanfaatannya. Di habitat asalnya, (hutan Amazon), Singawalang digunakan sebagai ramuan obat tradisional dengan nama anamu atau apacin. Ekstrak daun Singawalang mengandung beragam zat aktif yang memberikan efek farmakologis, seperti *benzaldehyde*, *benzyl 2-hydroxyethyl trisulphide*, *coumarin*, *isoarborinol*, *isoarborinol acetate*, *isoarborinol cinnamate*, *isothiocyanates*, *polifenol*, *senfol*, *tanin*, dan *trithiolaniacine* (Abednego Kristande et al., 2021). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun singalawang dan fraksinya memiliki efek antidiabetes pada model hewan yang diuji terhadap toleransi glukosa. dengan metode defisiensi insulin dan penghambatan aktivitas alfa glukosidase (Susilawati et al., 2017).

Metode *in silico* adalah teknik yang meningkatkan kalkulasi dan efisiensi dalam desain obat dengan menggunakan program khusus untuk memperkirakan kondisi atau situasi nyata ke dalam simulasi komputer. Proses skrining *in silico* melibatkan penambatan struktur molekul yang sesuai ke target protein. Selanjutnya, hasil penilaian tersebut digunakan untuk mengidentifikasi struktur yang memiliki aktivitas fisiologis mengikat dan potensial. Aktivitas ini kemudian dapat dievaluasi secara *in vitro* dan *in vivo* untuk menentukan potensi senyawa sebagai kandidat obat. Dengan demikian, penggunaan teknik molecular docking diperlukan untuk menemukan obat antidiabetes karena mereka dapat memprediksi bagaimana senyawa bekerja melalui interaksi protein tertentu dengan bahan lain (Shofi, 2022).

Studi penambatan molekul (*molecular docking*) adalah proses komputasi yang mencari ligan yang sesuai secara geometris dan energetik ke situs pengikatan protein. Metode ini digunakan untuk mensimulasikan interaksi antara ligan molekul dengan protein targetnya di uji *in vitro* melalui model komputer. Penambatan molekul berguna untuk memprediksi bagaimana molekul kecil akan berikatan dengan protein targetnya, memperkirakan afinitas dan aktivitas molekul tersebut. Oleh karena itu, penambatan molekul memainkan peran penting dalam penemuan obat dan desain obat secara terencana (Prasetiawati et al., 2021). Dalam penelitian

ini protein target yaitu, SGLT2 akan disimulasikan dengan senyawa aktif *P. alliacea*.

### 1.2 Rumusan masalah

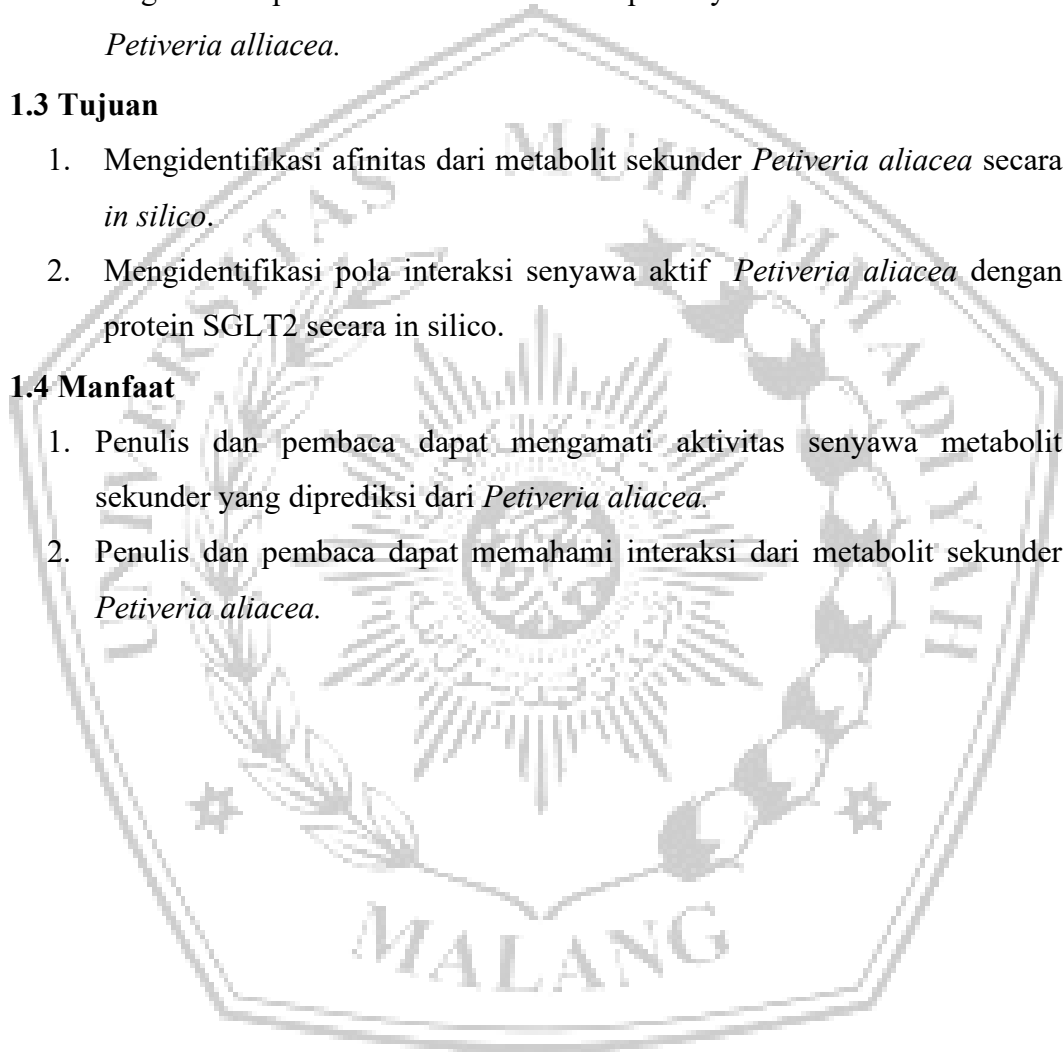
1. Bagaimana afinitas senyawa metabolit sekunder *Petiveria alliacea* terhadap enzim SGLT2 in silico.
2. Bagaimana prediksi interaksi terhadap senyawa metabolit sekunder *Petiveria alliacea*.

### 1.3 Tujuan

1. Mengidentifikasi afinitas dari metabolit sekunder *Petiveria aliacea* secara in silico.
2. Mengidentifikasi pola interaksi senyawa aktif *Petiveria aliacea* dengan protein SGLT2 secara in silico.

### 1.4 Manfaat

1. Penulis dan pembaca dapat mengamati aktivitas senyawa metabolit sekunder yang diprediksi dari *Petiveria aliacea*.
2. Penulis dan pembaca dapat memahami interaksi dari metabolit sekunder *Petiveria aliacea*.



### 1.5 Kebaruan Penelitian

**Tabel I. 1** Kebaruan Penelitian Original research article

Nama	Judul	Tujuan Penelitian	Indikator	Pengumpulan Data
(Aryo Tedjo, 2024)	Studi In Silico Senyawa Acetogenin dari Daun Sirsak ( <i>Annona muricata</i> ) Sebagai Inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2)	Untuk membuktikan eksperimental dan klinis, yang mendukung alasan penggunaan agen penghambat natrium glukosa cotransport-2 (SGLT2) sebagai antidiabetes pada pasien DM	Efek farmakodinamik utama dari penghambatan SGLT2	Meta-analisis Data dari studi mekanik
(Elsiana et al., 2023)	Molecular Docking of Anti Diabetes Mellitus Drugs	Penggunaan molecular docking dalam upaya memprediksi senyawa antidiabetes	Nilai afinitas senyawa mendapat hasil positif karena mirip dengan glibenklamid yaitu salah satu obat antidiabetes	menggunakan database elektronik dan penelusuran jurnal ilmiah