

## BAB II

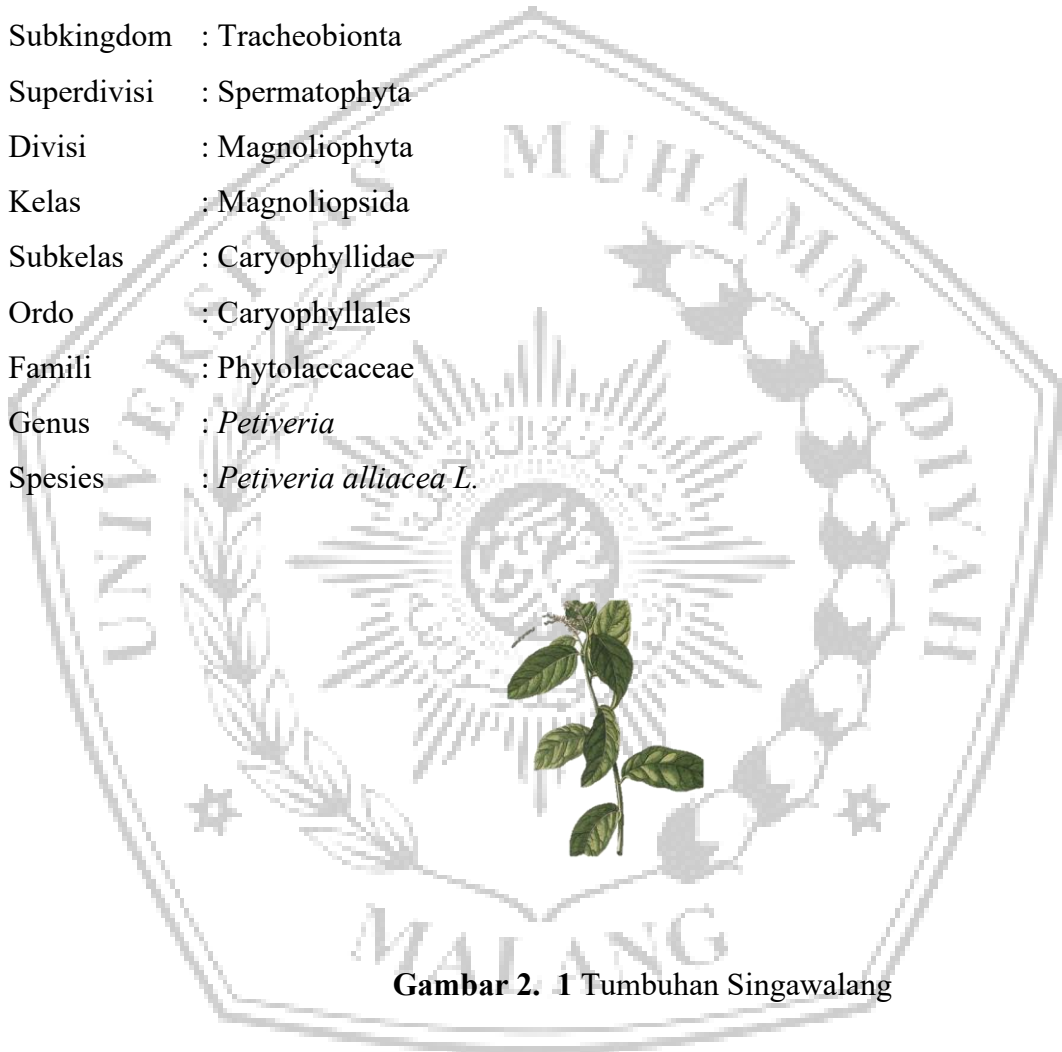
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tanaman Singawalang (*petiveria alliacea*)

##### 2.1.1 Klasifikasi

Tanaman Singawalang di klasifikasikan secara tatanama sebagai berikut (Putri et al., 2022).

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Tracheobionta  
Superdivisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Subkelas : Caryophyllidae  
Ordo : Caryophyllales  
Famili : Phytolaccaceae  
Genus : *Petiveria*  
Spesies : *Petiveria alliacea L.*



Gambar 2. 1 Tumbuhan Singawalang

##### 2.1.2 Morfologi

Singawalang (*Petiveria alliacea*) adalah tumbuhan yang memiliki morfologi yang menarik. Tumbuhan ini memiliki batang yang tegak dan berwarna hijau, dengan daun yang berbentuk oval dan berwarna hijau muda. Daunnya tumbuh berkelompok dan memiliki ujung yang meruncing. Bunga Singawalang tumbuh berkelompok dan memiliki ujung yang meruncing. Bunga Singawalang tumbuh dalam bentuk malai yang panjang dan berwarna putih, dengan benang sari yang panjang dan berwarna kuning. Buahnya berbentuk kapsul yang berisi biji

kecil. Tumbuhan ini sering ditemukan di hutan dan daerah terbuka di Indonesia, dengan ketinggian 0-1000 meter di atas permukaan laut (Mustika et al., 2017). Genus *Petiveria* termasuk dalam keluarga Phytolaccaceae, yang dianggap sebagai salah satu keluarga tertua dari Caryophyllales. Keluarga ini terdiri dari sekitar 17 genera dan 120 spesies pantropis, yang umumnya tersebar di benua Amerika. Anggotanya meliputi tumbuhan dan semak, jarang sekali pohon, dengan daun sederhana yang bergantian dan bunga kecil yang biasanya berkumpul dalam bentuk bunga racemose atau spicate. *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) adalah tanaman herba abadi yang tingginya bisa mencapai sekitar 70 cm dan memiliki bunga kecil yang membentuk rangkaian bunga racemose panjang serta achenes berbentuk baji yang berduri untuk membantu penyebaran. Tanaman ini berasal dari wilayah Amazon dan sering dibudidayakan untuk tujuan hias dan pengobatan di berbagai daerah tropis (Duarte & Lopes, 2005).

### **2.1.3 Senyawa Metabolit Sekunder**

Daun singawalang mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin. Selain berfungsi sebagai antioksidan, senyawa-senyawa ini juga memiliki mekanisme lain yang membantu mengurangi kadar kolesterol LDL dalam darah (Artha et al., 2017).

### **2.1.4 Manfaat Tanaman**

*Petiveria alliacea* digunakan sebagai pereda rasa sakit, obat flu, antiinflamasi, antitumor, antibakteri, antijamur, antihiperlipidemia, antidiabetes, serta untuk mengobati berbagai penyakit lainnya. Di Indonesia, secara tradisional, *P. alliacea* digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi, dan obat untuk batuk berdarah. Penelitian sebelumnya pada *P. alliacea* menunjukkan aktivitas antibakteri dan antijamur yang baik (Yani et al., 2011).

### **2.1.5 Senyawa yang Terkandung**

- **Flavonoid**

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol yang banyak ditemukan pada tumbuhan serta makanan, dan memiliki berbagai efek bioaktif seperti antivirus, anti-inflamasi, kardioprotektif, antidiabetes, dan antikanker. Flavonoid bioaktif dianggap sebagai fitokimia paling penting dalam makanan karena memberikan manfaat biologis yang luas bagi manusia. Metode biotransformasi mikroba untuk menghasilkan flavonoid telah menjadi perhatian besar karena dapat menghasilkan

flavonoid baru yang tidak ada di alam. (Arifin & Ibrahim, 2018). Fitokimia flavonoid cenderung memiliki sifat antidiabetes karena adanya sifat antioksidan, adapun mekanismenya adalah dengan cara menurunkan radikal bebas dan menghambat terjadinya oksidasi penderita DM (Pasaribu et al., 2022).

- **Alkaloid**

Alkaloid adalah senyawa metabolit sekunder yang paling umum ditemukan, mengandung atom nitrogen, dan ditemukan dalam jaringan tumbuhan. Alkaloid berperan dalam metabolisme dan mengendalikan perkembangan dalam sistem kehidupan tumbuhan. Sebagian besar alkaloid berasal dari tumbuh-tumbuhan, terutama angiospermae. Alkaloid dapat ditemukan pada berbagai bagian tanaman, seperti bunga, biji, daun, ranting, akar, dan kulit batang. Alkaloid biasanya ditemukan dalam jumlah kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa yang kompleks yang berasal dari jaringan tumbuhan (Maisarah et al., 2023). Senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid terdapat pada berbagai tanaman yaitu *annonaine* dan *moringine* memiliki aktivitas antidiabetes (Anugrahini & Wahyuni, 2021). Alkaloid pada tumbuhan Singawalang (*Petiveria alliacea*) memiliki berbagai fungsi yang penting dalam interaksi dengan lingkungan dan manusia. Alkaloid ini berperan sebagai agen antidiabetik (Mustika et al., 2017).

- **Tanin**

Senyawa tanin dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi peningkatan stres oksidatif pada penderita DM, sehingga membantu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi (Novalinda et al., 2021). Tanin mengurangi penyerapan lemak di usus dengan bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus (Artha et al., 2017).

## 2.2. Diabetes Mellitus

DM adalah sindrom klinis yang melibatkan gangguan metabolik, ditandai oleh hiperglikemia akibat defisiensi sekresi insulin, gangguan fungsi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia adalah salah satu ciri utama DM, meskipun kondisi ini juga dapat terjadi pada beberapa keadaan lainnya. DM memiliki tingkat kematian dini yang lebih tinggi, cacat fungsional, dan penyakit penyerta seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke, dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita DM (Prasetyo, 2020). Saat ini, populasi Indonesia berjumlah 240 juta,

dengan perkiraan jumlah pasien DM mencapai 10,3 juta orang menurut IDF. Tantangan lain dalam penanganan DM mencakup keragaman geografis, budaya, dan sosial (KEMENKES RI, 2018).

### **2.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1**

DM tipe 1, yang sebelumnya dikenal sebagai Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas karena reaksi autoimun. Sel beta pankreas adalah satu-satunya sel dalam tubuh yang menghasilkan insulin untuk mengatur kadar glukosa. Gejala DM mulai muncul ketika kerusakan sel beta pankreas mencapai 80-90%. Kerusakan ini terjadi lebih cepat pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Sebagian besar kasus DM tipe 1 disebabkan oleh proses autoimun, sementara sebagian kecilnya bersifat non-autoimun (Marzel, 2020).

### **2.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2**

DM tipe-2 adalah jenis diabetes yang paling umum. Tipe-2 ditandai oleh penurunan fungsi sel- $\beta$  pankreas secara progresif, yang menyebabkan tubuh tidak mampu memproduksi insulin dengan baik. DM tipe-2 terjadi ketika tubuh tidak lagi memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi penurunan kemampuan produksi insulin. Pada DM tipe-2, tubuh baik menolak efek insulin atau tidak memproduksi cukup insulin untuk mempertahankan kadar glukosa normal.

Beberapa pasien dengan tipe DM ini mungkin tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena gejalanya berkembang secara bertahap dan bervariasi antar individu. DM tipe-2 sering terjadi pada usia paruh baya dan lanjut usia, tetapi juga lebih umum pada orang obesitas dengan aktivitas fisik yang rendah (Antari, 2017).

### **2.2.3 Diabetes Mellitus Gestasional**

DM gestasional adalah intoleransi glukosa yang muncul selama kehamilan pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki masalah glukosa atau yang mengembangkan gangguan toleransi glukosa setelah kehamilan berakhir. Kondisi ini terjadi pada sekitar 5-7% dari seluruh kehamilan (Antari, 2017).

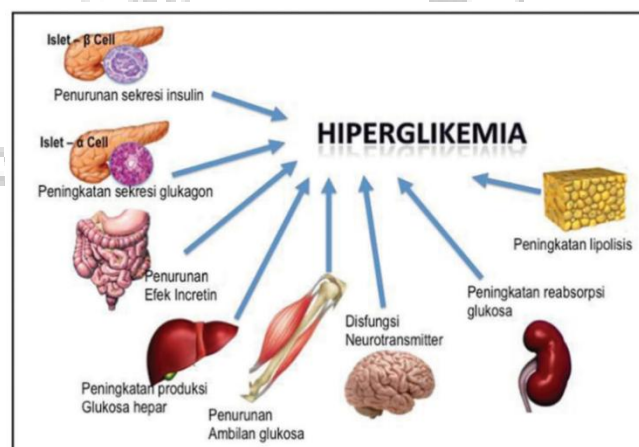
### **2.2.4 Etiologi Diabetes Mellitus**

Etiologi DM melibatkan kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Penyebab lain termasuk gangguan pada sekresi atau kerja insulin, kelainan metabolik yang mempengaruhi sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa. DM juga dapat terjadi akibat

kerusakan pada mayoritas islet pankreas yang mempengaruhi fungsi eksokrin pankreas. Hormon yang bersifat antagonis terhadap insulin juga dapat memicu diabetes. Kekurangan insulin dapat mengganggu metabolisme protein dan lemak, menyebabkan penurunan berat badan. Tanpa insulin, protein berlebih dalam darah tidak akan tersimpan di jaringan, dan metabolisme lemak akan meningkat secara drastis. Biasanya, ini terjadi antara waktu makan ketika sekresi insulin minimal, tetapi pada DM metabolisme lemak meningkat secara signifikan. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah peningkatan glukosa darah, sel beta pankreas harus meningkatkan sekresi insulin. Pada penderita gangguan toleransi glukosa, sekresi insulin yang berlebihan menyebabkan kadar glukosa tetap normal atau sedikit meningkat. Namun, jika sel beta tidak dapat memenuhi permintaan insulin yang meningkat, kadar glukosa akan meningkat dan DM tipe II akan berkembang (Lestari et al., 2021).

### 2.2.5 Patofisiologi Diabetes Mellitus

DM ditandai oleh tingginya kadar gula darah yang disebabkan oleh gangguan dalam produksi, sekresi, dan resistensi insulin. Insulin adalah hormon yang mengontrol kadar gula darah. Dalam tubuh, insulin berperan dalam proses glikogenesis, menghambat ketogenesis, dan glukoneogenesis. Radikal bebas dapat merusak sel-sel beta pankreas, tempat utama produksi insulin, sehingga tubuh kekurangan insulin. Kekurangan insulin ini mengganggu kontrol gula darah dan dapat menyebabkan diabetes. Selain itu, risiko tinggi DM juga dipengaruhi oleh riwayat keluarga penderita DM (Yahya & Perdana, 2022).



**Gambar 2. 2** Patofisiologi DM

### **2.2.6 Epidemiologi Diabetes Mellitus**

Berdasarkan keterangan International Diabetes Federation (IDF) kejadian diabetes melitus di dunia mencapai 1,9%. World Health Organization (WHO) mengatakan bahwa akan terjadi peningkatan kejadian diabetes melitus minimal 366 juta jiwa pada tahun 2030. Diabetes melitus menjadi permasalahan kesehatan, apabila tidak dicegah dan ditangani secara dini akan mengakibatkan komplikasi hingga kematian. bahwa usia, jenis kelamin, mengonsumsi makanan/minuman berisiko, perilaku merokok dan aktivitas fisik merupakan faktor risiko terhadap kejadian diabetes melitus (Aniska, 2022).

### **2.2.7 Tatalaksana Terapi Diabetes Mellitus**

Tujuan terapi DM adalah untuk mengurangi risiko komplikasi jangka pendek dan jangka panjang. Meskipun terapi obat memiliki efek menguntungkan dalam mengurangi risiko komplikasi, terapi tersebut tidak cukup untuk sepenuhnya membalikkan kondisi. Pedoman terbaru dan dokumen konsensus tentang pengelolaan diabetes menekankan pentingnya penerapan gaya hidup yang benar dan personalisasi terapi. Hal ini mencakup adaptasi farmakologis dan non-farmakologis (seperti terapi nutrisi dan latihan fisik) yang disesuaikan dengan profil metabolik dan klinis masing-masing pasien.

a. Penanganan non-farmakologis terdiri dari edukasi, nutrisi medis, dan latihan fisik. Edukasi bertujuan untuk promosi kesehatan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan pengelolaan DM secara menyeluruh. Contohnya termasuk cara merawat luka pada kaki yang memiliki ulkus dan selalu menggunakan alas kaki. Nutrisi medis, sama seperti anjuran makan untuk masyarakat umum, bagi penderita DM mencakup makanan seimbang yang disesuaikan dengan kebutuhan zat gizi dan kalori individu. Penderita DM perlu diberikan edukasi mengenai pentingnya keteraturan dalam jenis makanan, jadwal makan, dan jumlah kalori yang dikonsumsi, terutama bagi mereka yang mengonsumsi obat peningkat sekresi insulin atau menjalani terapi insulin. Komposisi makanan yang dianjurkan adalah 45-65% karbohidrat, 20-25% lemak, dan 30-35% protein, dengan menggunakan pemanis tanpa kalori. Latihan fisik yang dianjurkan adalah program latihan fisik teratur selama 30-45 menit per hari, 3-5 hari per minggu, dengan total 150 menit per minggu. Usahakan tidak ada jeda lebih dari 2 hari berturut-turut antara dua

latihan. Latihan fisik yang direkomendasikan untuk penderita DM meliputi aktivitas aerobik dengan intensitas sedang seperti jogging, jalan cepat, bersepeda santai, dan berenang.

b. Terapi farmakologis untuk DM tipe 2 diberikan bersamaan dengan pengaturan pola makan, olahraga, dan gaya hidup sehat. Terapi ini mencakup obat-obatan yang diminum secara oral dan dalam bentuk suntikan. Salah satu obat antidiabetes non-insulin yang umum adalah dari golongan biguanida. Biguanida, termasuk metformin, merupakan salah satu kelas utama obat antidiabetes. Metformin adalah obat yang paling umum digunakan dan menjadi pilihan pertama untuk penderita DM tipe 2. Obat ini terbukti efektif dalam mengurangi angka kematian akibat DM tipe 2 karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar glukosa darah, mengurangi risiko hipoglikemia dan masalah kardiovaskular, serta merupakan satu-satunya agen hipoglikemik yang meningkatkan hasil makrovaskular (Widiasari et al., 2021).

### **2.2.8 Drug-Likeness**

Kemiripan obat mengacu pada kesamaan antara suatu molekul dan obat yang diketahui. Konsep ini sangat penting dalam pengembangan obat-obatan baru. Aturan Lima Lipinski adalah pedoman yang banyak digunakan untuk mengevaluasi kemiripan obat. Pernyataan tersebut menyatakan bahwa suatu molekul kemungkinan menjadi obat jika berat molekulnya kurang dari 500 Dalton, koefisien log partisi ( $\log P$ ) kurang dari 5, mempunyai kurang dari lima donor ikatan hidrogen, dan kurang dari sepuluh akseptor ikatan hidrogen. Aturan ini membantu memprediksi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu molekul, menjadikannya alat yang berharga dalam penemuan obat baru. Mengetahui drug-likeness sangat penting dalam pengembangan obat baru karena memungkinkan analisis sifat kemiripan suatu molekul dengan obat yang telah ada. Dengan demikian, dapat diprediksi sifat farmakokinetika dan farmakodinamikanya, seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADMET) (Nusantoro & Fadlan, 2020).

### **2.3. Farmakodinamika Obat**

Farmakodinamika mempelajari bagaimana obat mempengaruhi fisiologi dan biokimia sel serta mekanisme kerjanya. Respons terhadap obat dapat

menghasilkan efek fisiologis primer atau sekunder, atau keduanya. Efek primer adalah efek yang diinginkan, sementara efek sekunder bisa diinginkan atau tidak diinginkan. Contoh obat dengan efek primer dan sekunder adalah difenhidramin (Benadryl), sebuah antihistamin. Efek primer difenhidramin adalah meredakan gejala alergi, sedangkan efek sekundernya adalah penekanan sistem saraf pusat yang menyebabkan rasa kantuk. Efek sekunder ini tidak diinginkan saat pengguna mengendarai mobil atau melakukan aktivitas lain, tetapi diinginkan saat tidur karena memberikan sedasi ringan (Nabila, 2020).

### **2.3.1 Asam Amino**

Asam amino adalah komponen penyusun protein. Secara kimia, asam amino terdiri dari atom karbon (C), gugus amin ( $\text{NH}_2$ ), gugus asam karboksilat ( $\text{COOH}$ ), dan rantai samping (R) yang membedakan jenis-jenis asam amino. Asam amino diklasifikasikan menjadi esensial dan non-esensial. Asam amino esensial harus diperoleh dari makanan karena tubuh tidak dapat mensintesisnya sendiri. Contoh asam amino esensial termasuk fenilalanin, valin, threonine, metionin, triptofan, histidin, isoleusin, leusin, dan lisin.

Proses penyerapan asam amino dimulai ketika protein dari makanan dipecah oleh enzim pepsin menjadi asam amino. Asam amino dari suplemen biasanya sudah dalam bentuk tunggal, sehingga tidak perlu dipecah lagi oleh saluran pencernaan dan langsung diserap oleh usus halus untuk didistribusikan ke jaringan tubuh untuk metabolisme lebih lanjut.

Asam amino yang diperoleh dari makanan atau disintesis dalam tubuh digunakan untuk anabolisme atau pembentukan senyawa lain. Beberapa contoh anabolisme asam amino meliputi: (1) histidin menjadi prekursor histamin, yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh; (2) triptofan menjadi prekursor hormon serotonin dan melatonin; (3) glutamin dan aspartat terlibat dalam pembentukan purin dan pirimidin, yang merupakan basa nitrogen dalam DNA dan RNA; (4) arginin menjadi prekursor kreatin, yang penting dalam olahraga anaerobik untuk pembentukan energi; (5) glutamat berperan dalam pembentukan GABA (gamma-aminobutyric acid), neurotransmitter yang mengatur fungsi otak (Persagi et al., 2022).

### 2.3.2 Jenis Ikatan Obat dengan Target

Ikatan antara obat dan target molekuler terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk interaksi farmasetik, farmakokinetik, dan farmakodinamik. Berikut adalah penjelasan lebih lanjut:

1. **Interaksi Farmasetik:** Interaksi ini terjadi sebelum obat dikonsumsi, seperti perubahan warna atau pembentukan endapan. Contoh: obat antihistamin berinteraksi dengan reseptor histamin untuk menghambat efek histamin dalam tubuh.
2. **Interaksi Farmakokinetik:** Interaksi ini terjadi ketika obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) obat lain. Contoh: obat antihistamin berinteraksi dengan reseptor histamin untuk menghambat efek histamin dalam tubuh.
3. **Interaksi Farmakodinamik:** Interaksi ini terjadi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis, atau efek samping yang serupa. Contoh: obat antihistamin berinteraksi dengan reseptor histamin untuk menghambat efek histamin dalam tubuh.

Interaksi obat dengan target molekuler sangat penting untuk memahami cara kerja obat dan bagaimana interaksi obat dapat mempengaruhi efek farmakologisnya. Contoh: obat antihistamin berinteraksi dengan reseptor histamin untuk menghambat efek histamin dalam tubuh. Oleh karena itu, memahami ikatan antara obat dan targetnya sangat penting untuk memahami mekanisme kerja obat dan dampak interaksi obat terhadap efek farmakologisnya (Agus et al., 2022).

### 2.3.3 Jenis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

Ikatan obat dapat dibedakan menjadi tiga mekanisme utama berdasarkan cara kerjanya. Pertama, interaksi farmasetik terjadi di luar tubuh, sebelum obat diberikan, antara obat-obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat dapat menyebabkan interaksi fisika atau kimia langsung, seperti pembentukan endapan atau perubahan warna, yang dapat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektivitas obat. Kedua, interaksi dalam proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH oleh obat pertama, seperti pengurangan waktu huni di saluran pencernaan atau pembentukan kompleks. Ketiga, interaksi dalam proses metabolisme dapat terjadi dengan dua kemungkinan: pemacu enzim atau

penghambat enzim, seperti pemacu metabolisme obat lain oleh obat presipitan. Oleh karena itu, interaksi obat dapat mempengaruhi efek obat lain dan menyebabkan variasi dalam sifat-sifat farmakokinetiknya (Ningsih, 2020).

#### **2.3.4 Efek Akibat Adanya Interaksi Secara Farmakodinamik**

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat-obat yang memiliki efek farmakologis atau efek samping yang serupa atau berlawanan. Interaksi ini bisa terjadi karena kompetisi pada reseptor yang sama atau karena obat-obat tersebut bekerja pada sistem fisiologis yang sama. Biasanya, interaksi ini dapat diperkirakan berdasarkan sifat farmakologis dari obat-obat yang terlibat. Umumnya, jika satu obat mengalami interaksi, obat sejenisnya juga akan mengalami interaksi serupa. Interaksi ini terjadi dengan intensitas yang bervariasi pada sebagian besar pasien yang mengonsumsi obat-obat yang saling berinteraksi. Contohnya adalah interaksi antara candesartan, yang meningkatkan kadar kalium, dan furosemid, yang menurunkan kadar kalium, sehingga dapat menghasilkan efek yang berlawanan. Dengan demikian, interaksi farmakodinamik dapat mempengaruhi efek terapeutik dan menunjukkan variasi dalam sifat-sifat farmakologis dari obat-obat yang dikonsumsi bersama (Winata et al., 2019).

#### **2.3.5 Ligan**

Ligan adalah molekul yang berinteraksi dengan logam transisi untuk membentuk kompleks yang memiliki aktivitas biologis. Dalam proses sintesis senyawa yang efisien, ligan digunakan untuk mengembangkan kompleks logam yang berpotensi memiliki aktivitas biologis. Proses ini melibatkan simulasi geometri ligan dan memprediksi posisi ligan yang terikat pada situs aktif protein. Oleh karena itu, ligan dapat diprediksi memiliki aktivitas biologis yang lebih baik dan memiliki potensi (Agus et al., 2022).

### **2.4. Enzim**

#### **2.4.1 Definisi Enzim**

Enzim adalah biomolekul berbentuk globular yang terdiri dari satu atau lebih rantai polipeptida. Enzim berfungsi sebagai katalis, mempercepat reaksi tanpa ikut habis dalam proses tersebut. Enzim mempercepat perubahan molekul awal yang disebut substrat menjadi molekul lain yang disebut produk. Keunggulan enzim sebagai biokatalisator meliputi spesifisitas tinggi, mempercepat reaksi kimia tanpa

menghasilkan produk samping, produktivitas tinggi, dan kemampuan menghasilkan produk akhir yang bersih, sehingga mengurangi biaya pemurnian dan dampak lingkungan. Enzim bersifat spesifik terhadap substrat dan produk reaksinya. Semua enzim adalah protein, yang terkadang dilengkapi dengan komponen non-protein yang disebut kofaktor. Kofaktor dapat berupa molekul organik (koenzim) atau ion logam. Apoenzim adalah protein inaktif yang kehilangan kofaktor, sedangkan holoenzim adalah enzim aktif yang terdiri dari apoenzim dan kofaktor. Gugus prostetik adalah kofaktor yang terikat erat pada enzim dan sulit dipisahkan tanpa merusak aktivitas enzim. Hanya holoenzim yang aktif sebagai katalis (Isnaeni, 2020).

#### **2.4.2 Inhibisi Enzim**

Inhibisi enzim adalah proses di mana suatu molekul, seperti obat, menghambat aktivitas enzim dalam tubuh. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ligan seperti senyawa turunan tiourea dapat digunakan untuk mengembangkan kompleks logam yang berpotensi memiliki aktivitas antidiabetes dengan toksisitas rendah. Sebagai contoh, senyawa 1-benzoyl-3-methylthiourea telah terbukti memiliki energi ikat bebas yang lebih baik dibandingkan hidroksiurea, serta menunjukkan absorpsi dan distribusi yang baik dengan toksisitas rendah. Dalam penelitian, ligan dipreparasi dengan cara menghilangkan molekul air dan memisahkan ligan alami menggunakan perangkat lunak AutodockTools dan Molegro. Penelitian ini membantu meningkatkan akurasi dalam mengklasifikasikan interaksi farmakodinamik obat dan memprediksi potensi efek samping yang mungkin terjadi saat obat-obatan berinteraksi. Dalam sintesis senyawa yang efisien, ligan digunakan untuk mengembangkan kompleks logam yang berpotensi memiliki aktivitas biologis. Proses ini melibatkan simulasi geometri ligan dan memprediksi posisi ligan yang terikat pada situs aktif protein, sehingga ligan dapat diprediksi memiliki aktivitas biologis yang lebih baik dan potensi sebagai obat yang efektif dan aman (Kurniawan & Medan, 2023).

#### **2.4.3 Inhibitor SGLT2**

Protein sodium-glukosa kotransporter (SGLT) adalah kelompok protein transporter glukosa aktif dengan dua isoform utama: SGLT1 dan SGLT2. SGLT1 ditemukan di jantung, hati, usus kecil, paru-paru, dan ginjal, sedangkan SGLT2

dominan di ginjal. Meskipun SGLT2 lebih banyak terdapat di ginjal, ia juga ditemukan di sel  $\alpha$ -pankreas dan serebelum. Di pankreas, SGLT2 menghambat sekresi glukagon, sedangkan fungsinya di serebelum belum sepenuhnya diketahui. SGLT2 di ginjal berada di tubulus proksimal dan bertanggung jawab atas reabsorpsi glukosa hingga 80-90% dalam kondisi fisiologis. Energi untuk resorpsi glukosa berasal dari pompa  $\text{Na}^{+}/\text{ATPase}$  di membran basolateral tubulus proksimal, sehingga reabsorpsi glukosa juga disertai resorpsi natrium. Penyerapan natrium yang tinggi mengaktifkan sistem renin-angiotensin, menyebabkan vasokonstriksi arteriola eferen dan dilatasi arteriola aferen, yang meningkatkan tekanan intraglomerular dan laju filtrasi glomerulus. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan ginjal. SGLT2 inhibitor (SGLT2-i) adalah obat antidiabetik baru yang bekerja dengan memblokir transporter SGLT2 di tubulus proksimal ginjal. Tiga obat dari golongan ini yang disetujui oleh FDA dan European Medicines Agency adalah dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin. Di Indonesia, yang terdaftar di BPOM adalah dapagliflozin dan empagliflozin. SGLT2-i kompatibel dengan hampir semua agen penurun glukosa lainnya dan dapat digunakan pada pasien dengan beragam komorbiditas, termasuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, dan gagal ginjal (Besmaya & Laksono, 2023).

#### **2.4.4 Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT2**

Reabsorpsi glukosa terjadi melalui SGLT dan GLUTs. Energi untuk transport glukosa secara aktif yang dimediasi SGLT melewati membran sel adalah berasal dari gradient potensial  $\text{Na}$  elektro-kimia. Ini dipertahankan dengan transport ion  $\text{Na}$  intraseluler ke dalam darah melalui pompa sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) yang terletak di membran basolateral. GLUTs mengikat glukosa, glukosa secara pasif ditransport lewat membran sel dari kompartemen intraseluler ke dalam plasma. Pada bagian tubulus proksimal, dua sub tipe SGLT dan GLUT berperan terhadap penyerapan kembali glukosa dan diekpresikan berturut-turut pada luminal brush border dan membran basolateral sel epitel. SGLT2, kotransporter dengan kapasitas-tinggi dan afinitas-rendah, bertanggung jawab terhadap sebagian besar reabsorpsi glukosa ginjal. Rasio ikatan transport aktif  $\text{Na}$  dan glukosa 1:1 di dalam tubulus proksimalis awal. Glukosa kemudian

direabsorpsi ke dalam sirkulasi melalui GLUT2. Sisa glukosa diserap oleh SGLT 1, transporter afinitas tinggi yang diekspresikan di tubulus proksimalis bagian distal (Na-glukosa rasio adalah 2:1) dan kemudian diserap ke dalam darah melalui GLUT1 (Hendrajaya, 2021).

## **2.5. Metode *In Silico***

### **2.5.1 Definisi *In Silico***

Secara umum, istilah *in silico* merujuk pada eksperimen yang dilakukan menggunakan bantuan komputer. Interaksi antara senyawa dan reseptor dapat divisualisasikan melalui metode komputasi, yang memungkinkan penentuan farmakofor dari suatu senyawa (Farmasi & Dan, 2015). Studi *in silico* adalah langkah awal sebelum melanjutkan dengan metode lain seperti *in vivo* dan *in vitro*. Metode ini membantu memprediksi dan memberikan hipotesis mengenai aktivitas suatu senyawa atau ligan, karena proses *in vivo* dan *in vitro* seringkali sulit menjelaskan mekanisme ligan dan target secara sederhana, serta memerlukan waktu lebih lama dan biaya yang lebih tinggi (Achyar et al., 2021).

### **2.5.2 Homology Modelling**

Homology modeling adalah metode dalam kimia komputasi yang digunakan untuk memprediksi struktur 3D dari protein yang strukturnya belum diketahui dengan memanfaatkan struktur 3D dari protein serupa yang sudah diketahui (template). Metode ini didasarkan pada prinsip bahwa protein yang serupa memiliki struktur 3D yang mirip, sehingga struktur 3D protein yang belum diketahui dapat diprediksi menggunakan struktur 3D dari protein serupa sebagai acuan. Dalam homology modeling, protein yang tidak diketahui strukturnya disebut target, sedangkan protein serupa yang digunakan sebagai acuan disebut template. Proses homology modeling melibatkan beberapa tahap, seperti penyelarasan (alignment), pemodelan, dan evaluasi. Penyelarasan dilakukan untuk membandingkan struktur 3D target dengan struktur 3D template, kemudian pemodelan dilakukan untuk memprediksi struktur 3D target berdasarkan struktur 3D template. Evaluasi dilakukan untuk menentukan akurasi prediksi struktur 3D target. Homology modeling sangat penting dalam kimia komputasi karena membantu memahami struktur dan fungsi protein serta dalam desain obat yang efektif dan aman (Aliyusidik & Suhendy, 2022).

### 2.5.3 Jenis Metode Uji Aktivitas secara *In Silico*

Metode pengujian aktivitas secara *in silico* adalah pendekatan yang digunakan dalam kimia komputasi untuk memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa tanpa perlu melakukan eksperimen laboratorium. Metode ini melibatkan simulasi docking, yang memprediksi posisi ligan saat terikat pada situs aktif protein. Simulasi docking dilakukan menggunakan perangkat lunak seperti AutodockTools dan Molegro. Dalam prosedur ini, ligan dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan memisahkan ligan alami, kemudian diuji menggunakan protein sebagai target. Hasil simulasi docking dapat memprediksi energi ikat bebas dan posisi ligan yang terikat pada situs aktif protein. Dengan demikian, metode pengujian aktivitas secara *in silico* sangat berguna untuk mengembangkan obat-obatan yang efektif dan aman tanpa perlu melakukan eksperimen laboratorium yang mahal dan berisiko (Kurniawan & Medan, 2023).

### 2.5.4 Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji *In Silico*

Perangkat lunak sangat penting dalam mempercepat proses uji *in silico* karena memungkinkan analisis dan simulasi yang lebih akurat dan efisien. Berikut beberapa contoh perangkat lunak yang digunakan dalam uji *in silico*:

- *Hyperchem*: Digunakan untuk optimasi geometri dan perhitungan celah energi senyawa.
- *AutodockTools*: Digunakan untuk simulasi docking dan analisis spektra transisi elektronik (UV) senyawa.
- *Molegro*: Digunakan untuk simulasi docking dan analisis spektra transisi elektronik (UV) senyawa.

Perangkat lunak ini membantu memprediksi sifat kimia dan biologis senyawa, seperti energi ikat bebas, struktur 3D, dan spektra transisi elektronik. Dengan menggunakan perangkat lunak ini, penelitian kimia komputasi dapat dilakukan dengan lebih efektif dan efisien, serta mendukung pengembangan obat yang lebih efektif dan aman (Aliyusidik & Suhendy, 2022).

### 2.5.5 Perangkat Lunak dan Database Pendukung Uji Farmakokinetik

Perangkat lunak dan database pendukung sangat penting dalam uji farmakokinetik karena memungkinkan analisis dan simulasi yang lebih akurat dan efisien. Contoh perangkat lunak yang digunakan dalam uji farmakokinetik meliputi

*Hyperchem*, *AutodockTools*, dan *Molegro*. *Hyperchem* digunakan untuk optimasi geometri dan perhitungan celah energi senyawa, sedangkan *AutodockTools* dan *Molegro* digunakan untuk simulasi docking dan analisis spektra transisi elektronik (UV) senyawa. Database pendukung yang sering digunakan antara lain PubChem, ChemSpider, dan SciFinder. PubChem adalah database yang menyediakan informasi tentang sifat kimia dan biologis serta struktur 3D senyawa. ChemSpider juga menawarkan informasi serupa, termasuk sifat kimia dan biologis serta struktur 3D senyawa. SciFinder memberikan data mengenai sifat kimia dan biologis serta struktur 3D senyawa. Dengan menggunakan perangkat lunak dan database ini, penelitian kimia komputasi dapat dilakukan dengan lebih efektif dan efisien (Agus et al., 2022).

