

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia adalah salah satu negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia, setelah China, India, Pakistan, dan Amerika Serikat. Jumlah orang yang menderita diabetes diperkirakan akan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045 (Lestari & Mundriyastutik, 2023). Selama tiga dekade terakhir, jumlah orang yang mengidap penyakit diabetes tipe 2 telah meningkat sangat pesat di negara-negara dengan berbagai tingkat pendapatan ekonomi. Sekitar 422 juta orang di seluruh dunia terkena penyakit diabetes, dengan kebanyakan tinggal di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Penyakit ini juga menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian setiap tahunnya secara langsung (WHO). Penyakit ini terjadi karena peningkatan kadar gula darah di atas normal (Norma Lalla & Rumatiga, 2022). Kadar gula darah normal dalam tubuh adalah 70-110 mg/dl. Kadar gula darah di bawah 70 mg/dl disebut hipoglikemia, sedangkan di atas 110 mg/dl masih bisa dianggap normal jika diukur 2-3 jam setelah makan (Ii & Pustaka, 2004). Hal ini disebabkan oleh kurangnya sensitivitas jaringan atau otot terhadap insulin, yang dikenal sebagai resistensi insulin, dan kurangnya hormon insulin, juga dikenal sebagai defisiensi insulin. Hal ini dapat menyebabkan banyak komplikasi serius dan tingkat kematian yang tinggi (Sri Harvita Sari Marpaung, 2019).

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi diabetes meningkat seiring bertambahnya usia. Sekitar 50% dari lansia mengalami gangguan intoleransi glukosa, yaitu kadar gula darah puasa normal. Diabetes sering berkembang setelah usia 45 tahun, ketika sensitivitas insulin menurun (Antari, 2017). Diabetes secara umum diklasifikasikan menjadi diabetes melitus tipe 1 (T1DM), diabetes melitus tipe 2 (T2DM), diabetes gestasional, dan diabetes spesifik lainnya. Gejala umum diabetes termasuk polidipsia, polifagia, gula darah, poliuria, dehidrasi, kelelahan, penurunan berat badan, penglihatan kabur, kram, sembelit, dan infeksi kandida (Hardianto, 2021).

Pada penelitian kali ini akan berfokus pada diabetes melitus tipe 2 (T2DM) umum terjadi, mencakup sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes di

seluruh dunia (Sugiarta & Darmita, 2020). DPP-4 inhibitor dapat diberikan pada situasi-situasi tertentu untuk kondisi dari pasien DMT2, penting untuk memberikan perhatian lebih dalam memilih DPP-4 inhibitor sebagai terapi antihiperqlikemi oral. DPP-4 inhibitor sebaiknya dihindari pada pasien dengan gagal ginjal tingkat menengah hingga berat, gagal jantung kongestif, gangguan fungsi hati yang ditandai dengan peningkatan GOT dan GPT lebih dari tiga kali lipat nilai normal, dan selama penggunaan jangka panjang, disarankan untuk memeriksa kadar GOT dan GPT setiap tiga bulan. DPP-4 inhibitor juga dapat memicu terjadinya angioedema (Manaf et al., 2008). Pada tahun 2006, inhibitor dipeptidyl peptidase 4 (DPP- 4) diperkenalkan untuk pengobatan diabetes tipe 2. Penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) merupakan jenis obat yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Obat ini sering diberikan kepada pasien yang tidak mendapatkan hasil positif dari metformin atau sulfonilurea. Sesuai dengan fungsinya, penghambat DPP-4 berperan dalam menghambat enzim DPP-4 yang merusak hormon inkretin, di mana hormon tersebut berfungsi untuk merangsang produksi insulin dan menurunkan kadar glukagon dari hati. Beberapa efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan obat ini antara lain masalah pencernaan, seperti mual dan diare, serta reaksi kulit yang dapat menyebabkan rasa sakit, seperti ruam (Mayasari & Indahyati, 2021). Obat ini meningkatkan konsentrasi glukagon-like peptida 1 (GLP-1) endogen, merangsang sekresi insulin, dan menghambat glukagon tanpa risiko hipoglikemia. Ini memiliki profil keamanan yang baik dan dapat mengurangi HbA1c sebesar 0,5-1,0%. Penelitian menunjukkan bahwa efeknya pada jantung dan berat badan seimbang. Beberapa bahan kimia dapat mempengaruhi cara kerja ginjal. Setelah pengobatan dengan metformin gagal, dokter merekomendasikan penggunaan obat tambahan jika tidak ada manfaat yang jelas bagi jantung. Saat ini terdapat kombinasi metformin/DPP-4 dosis tetap, dan penggunaan DPP-4 semakin banyak dipilih sebagai pilihan kedua setelah kegagalan metformin (Gallwitz, 2019). Adapun untuk kondisi khusus penggunaan obat ini dapat

digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien DM tipe 2 yang tidak toleran, memiliki kontraindikasi, atau tidak terkontrol pada penggunaan metformin, SU, atau TZD. Ini adalah fakta bahwa penghambat DPP-4 tidak digunakan sebagai terapi awal untuk pasien DM tipe 2 (Kristin , 2016).

Penghambatan (DPP-4) merupakan pengobatan potensial untuk diabetes tipe 2 karena meningkatkan kadar aktif (GLP-1), yang mengatur gula darah dengan meningkatkan atau menurunkan sekresi insulin. Vildagliptin dan sitagliptin termasuk contoh obat di antara inhibitor DPP-4 yang diuji dalam uji klinis. Kedua obat oral ini biasanya diminum sekali sehari. Kombinasi penghambatan DPP-4 dan metformin mungkin merupakan pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2, terutama pada tahap awal penyakit ini (Ahren, 2007).

Obat tradisional dibuat dari bahan mentah seperti tumbuhan, hewan, dan mineral dan telah digunakan secara turun-temurun untuk memberikan pengobatan berdasarkan pengalaman dan resep tradisional. Bagian tanaman seperti akar, batang, buah, daun, dan bunga sering dimanfaatkan. Oleh karena itu, penggunaan obat herbal dapat membantu penderita diabetes mengontrol kadar gula darah (Astuti et al., 2022). Singawalang merupakan tanaman populer yang telah digunakan secara empiris untuk mengobati diabetes dan penyakit lainnya di Indonesia. Tanaman ini memiliki beragam manfaat bagi kesehatan antara lain kanker, nyeri, penyakit kulit, penyakit sistem saraf pusat, infeksi saluran pernapasan, pneumonia, dan malaria (Gunawan et al., 2020). Pemanfaatan tanaman ini belum optimal walaupun di Indonesia tersebar luas. Ekstrak daun singawalang banyak mengandung bahan aktif dengan efek farmakologis yang dapat mengurangi resistensi insulin salah satunya adalah polifenol, Adapun bahan aktif tanin dapat meningkatkan kinerja insulin dengan memperlambat penyerapan gula di saluran pencernaan. Bahan aktif lain yang terkandung termasuk benzaldehida, benzil- 2-hidroksietil trisulfida, kumarin, isoarborinol, isoarborinol asetat, isoarborinol sinamat, isothiocyante, mustard, dan trithiolaniacin (Sagitasa et al., 2021).

Penggunaan komputer untuk skrining obat baru telah beberapa lama dilakukan, Peningkatan daya komputasi secara eksponensial memberikan peluang

untuk mengembangkan simulasi dan perhitungan dalam desain obat. Komputer menyediakan metode *in silico* yang melengkapi metode *in vitro* dan *in vivo* yang biasa digunakan dalam pengembangan obat (Sari et al., 2020). Salah satu uji *in silico* adalah menggunakan molekuler docking yang digunakan dalam penelitian ini untuk memprediksi aktivitas molekuler senyawa bioaktif tanaman singawalang pada protein DPP4 (Rendi et al., 2021).

Penulis berharap dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai urgensi dan relevansi penelitian terkait pengembangan obat baru untuk pasien diabetes mellitus (DM), dengan fokus pada penghambatan dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Untuk menyoroti pentingnya penyakit ini, untuk menunjukkan tingginya prevalensi DM dan dampaknya yang luas terhadap kesehatan masyarakat global, untuk menyoroti perlunya pengobatan yang lebih efektif dan inovatif, dan untuk menyoroti kandidat obat. Serta potensi tanaman obat singawalang sebagai pengobatan tradisional dan potensinya sebagai sumber kandidat obat baru, dengan fokus khusus pada tanaman singawalang. Dengan mengungkapkan harapan ini, penulis berharap dapat merangsang minat pembaca terhadap penelitian yang diusulkan dan menyoroti pentingnya penelitian ini dalam konteks pengobatan DM tipe 2 yang berkualitas dan inovatif.



1.2. Rumusan Masalah

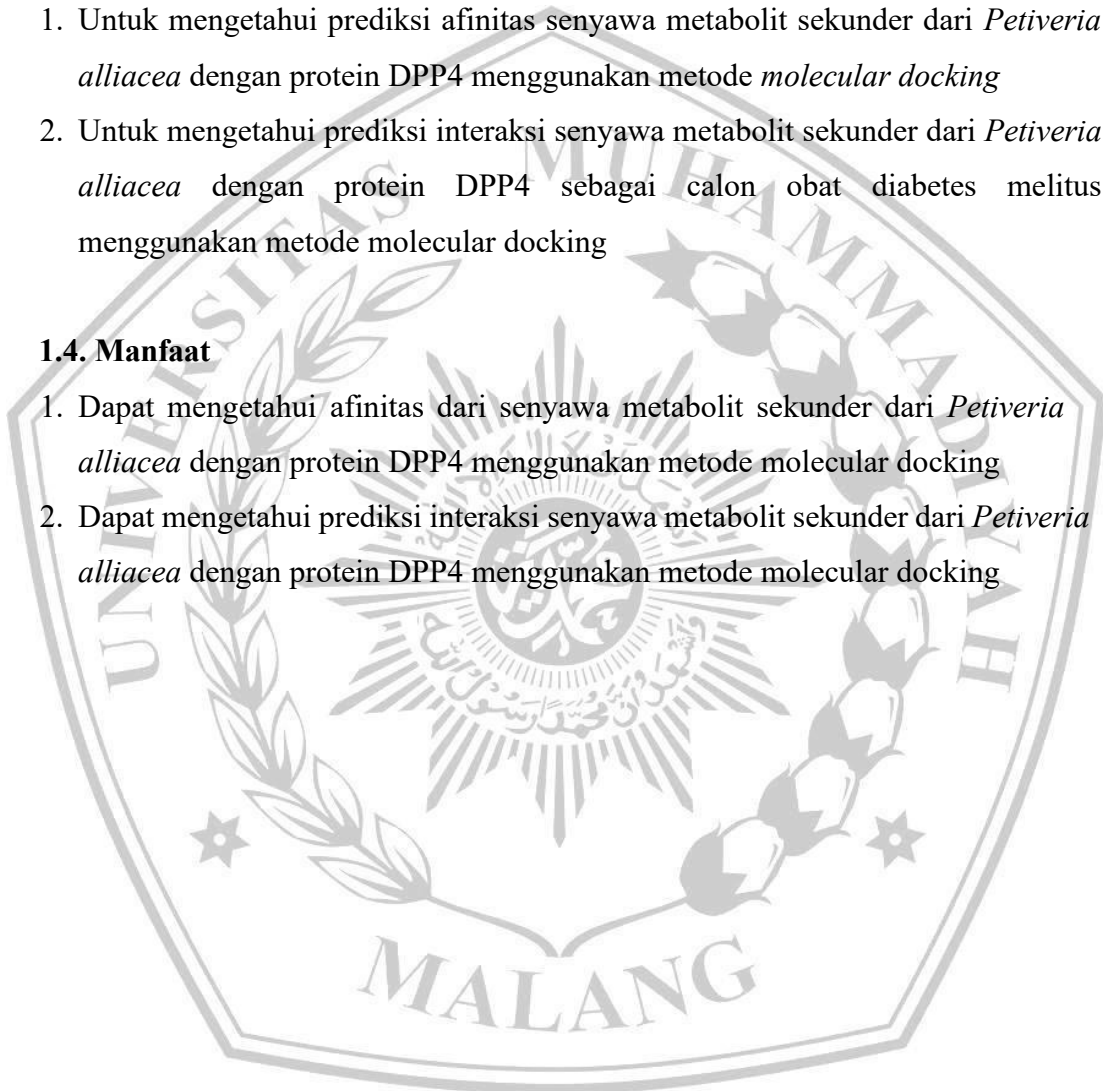
1. Bagaimana prediksi afinitas senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 menggunakan metode molecular docking
2. Bagaimana prediksi interaksi senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 menggunakan metode molecular docking

1.3. Tujuan

1. Untuk mengetahui prediksi afinitas senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 menggunakan metode *molecular docking*
2. Untuk mengetahui prediksi interaksi senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 sebagai calon obat diabetes melitus menggunakan metode molecular docking

1.4. Manfaat

1. Dapat mengetahui afinitas dari senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 menggunakan metode molecular docking
2. Dapat mengetahui prediksi interaksi senyawa metabolit sekunder dari *Petiveria alliacea* dengan protein DPP4 menggunakan metode molecular docking



1.5. Kebaruan Penelitian

Tabel I. 3 Kebaruan Penelitian

Nama	Judul	Tujuan Penelitian	Indikator	Pengumpulan Data
(Chen <i>et al.</i> , 2024)	Efficacy and Safety of DPP-4 Inhibitors and Metformin Combinations Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis	Untuk mengobati diabetes melitus tipe 2, salah satunya adalah inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	Efek inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) untuk diabetes melitus tipe 2	DPP-4 yang dikombinasikan dengan metode berkhasiat dan memiliki profil keamanan yang baik dibandingkan dengan obat tradisional lainnya
(Mohajan, 2024)	Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: New Oral Medications for the Treatment of Type 2 Diabetes	Untuk mencapai keamanan yang lengkap semaksimal mungkin dalam menjaga glukosa plasma, dan konsentrasi glukosa postprandial	Efek obat oral baru Inhibitor dipeptidyl peptidase-4 untuk diabetes melitus tipe-2	Metabolit sekunder tersebut memiliki kemampuan untuk menghambat kerja enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)