

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

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

2.1.1. Klasifikasi Tanaman Singawalang

Menurut tata nama atau sistematika (taksonomi) dari tanaman Singawalang adalah sebagai berikut:

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



Gambar 2.1 Tanaman Singawalang (Chalk, 2021)

2.1.2. Morfologi Tanaman Singawalang

Anggota famili Phytolaccaceae yang dikenal dengan singawalang, Atau juga disebut *Petiveria alliacea*. Tanaman ini jarang digunakan di Indonesia, tetapi banyak digunakan di Amerika Latin, Afrika Barat, dan Karibia sebagai pereda

nyeri, demam, pilek, antibakteri, antijamur, antimalaria, antikanker, dan insektisida (Elis et al., 2016). Adapun ciri fisik dari Tanaman singawalang adalah tanaman golongan parental yang berbentuk semak dan merunduk. Dengan tinggi sekitar 70 cm dan 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. Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Singawalang

Dalam ekstrak daun singawalang, Terdapat banyak flavonoid, termasuk polifenol, triterpene, tanin, flavonol (astilbi), flavonol (myricitrin), flavonol (leridal isoarborinol), alkaloid (allantoin), dan lebih banyak lagi. Singawalang mungkin memiliki efek hipoglikemik karena taninnya (Gunawan et al., 2020).

2.1.4. Manfaat Tanaman Singawalang

Di Indonesia, singawalang telah digunakan sebagai analgetik dan antiinflamasi serta 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 etanolnya dapat menurunkan glukosa darah. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun Singawalang tidak berdampak pada ginjal atau hati dalam toksisitas akut atau subkronis. Tumbuhan ini dapat mengontrol gula darah, yang menjadikannya pilihan yang baik untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 (Mustika et al., 2017).

2.1.5. Senyawa Yang Terkandung Dalam Singawalang

Berbagai bahan aktif yang ditemukan dalam singawalang termasuk benzaldehyde, benzyl 2-hydroxyethyl trisulphide, isoarborinol coumarin, isoarborinol acetate, isoarborinol cinnamate, isothiocyanates, polifenol, senfol, tanin, dan trithiolaniacine (Mustika et al., 2017). Adapun dalam ekstrak daun singawalang, Terdapat banyak flavonoid, termasuk polifenol, triterpene, tanin, flavonol (astilbi), flavonol (myricitrin), flavonol (leridal isoarborinol), alkaloid (allantoin), dan lebih banyak lagi. singawalang mungkin memiliki efek hipoglikemik karena taninnya (Gunawan et al., 2020).

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi Diabetes Melitus

Hiperglikemia, peningkatan gula darah di atas batas normal, adalah gejala penyakit tidak menular dari diabetes mellitus, yang tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol. Jika tidak dikontrol dengan baik, penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi yang lebih parah pada saraf dan pembuluh darah (Prabowo et al., 2021). Beberapa penyebab diabetes termasuk gangguan metabolisme pankreas, penggunaan insulin yang tidak efektif, atau keduanya (Juwita & Wiwit, 2018).

2.2.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan etiologinya, diabetes mellitus dibedakan menjadi 3 bagian, yaitu :

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah diabetes yang biasanya muncul pada usia sebelum berumur 30 tahun dan sekitar 5–10% dari semua kasus diabetes (ADA, 2018). Dalam diabetes tipe 1, hiperglikemia kronik disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas, yang seringkali disebabkan oleh proses autoimun atau idiopatik, yang mengurangi sekresi insulin dan bahkan menghentikannya. Insulin dapat digunakan untuk mengobati diabetes jenis ini (Yati & Tridjaja, 2017). Peradangan pada sel beta menyebabkan pembentukan antibodi terhadap sel beta yaitu Islet Cell Antibody (ICA). Reaksi antara antigen sel beta dan antibodi ICA menghasilkan penghancuran sel beta (Marzel, 2021).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah diabetes yang muncul pada usia dewasa dan terjadi pada 90% hingga 95% penderita diabetes. Ini disebabkan oleh dua faktor: resistensi insulin atau penurunan sekresi insulin sebagai akibat dari konsumsi glukosa yang berlebihan (Layuk, 2021). Sebagian besar kasus diabetes jenis ini dimulai dengan obesitas, yang menyebabkan sel beta pankreas menanggapi dengan meningkatkan sekresi insulin, yang menyebabkan hiperinsulinemia. Kemudian, reseptor insulin mengatur untuk mengurangi respons terhadap insulin yang menumpuk, yang dapat menyebabkan resistensi insulin (Setiyorini et al., 2018).

c. Diabetes Gestasional

Diabetes mellitus tipe lain ialah diabetes yang disebabkan oleh berbagai macam penyebab selain yang telah disebutkan diatas. Ini termasuk penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, infeksi, gangguan fungsi sel beta, gangguan kerja insulin, obat atau zat kimia, dan sindrom genetik lain yang terkait dengan diabetes (Kurniawaty & Yanita, 2016).

2.2.3. Terapi Antidiabetes

Tujuan terapi pada pasien diabetes mellitus adalah untuk mempertahankan kadar glukosa darah dan menghindari komplikasi yang dapat menyebabkan penyakit menjadi lebih parah. Diabetes dapat diobati dengan dua jenis terapi: farmakologis dan non farmakologis. (Nugrahenny, 2021). Pendidikan atau 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 diabetes menerima terapi farmakologis bersamaan dengan pengaturan pola makan dan penerapan gaya hidup sehat. Obat oral dan suntikan adalah komponen terapi ini. Menurut cara kerjanya, pengobatan oral terdiri dari lima bagian: pemicu sekresi insulin, peningkat sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa (inhibitor α -glucosidase), penghambat enzim SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter-2), dan penghambat enzim DPP-4 (Perkeni, 2021).

a. Pemicu sekresi insulin

- Sulfonilurea

Golongan obat sulfonilurea bekerja dengan berikatan pada reseptor selektif sulfonilurea pada sel β -pankreas. Ikatan ini akan memicu tertutupnya ion potassium K^+ yang bergantung pada adenosine triphosphate dan menyebabkan depolarisasi membran. Ca^{2+} memasuki kanal Ca , melewati membran, membawa insulin ke permukaan sel, menyebabkan eksositosis (DiPiro, et al., 2020). Menurut potensi efek terapi, efek samping selektif, dan penempalan protein serum, sulfonilurea dibagi menjadi generasi pertama dan kedua. Generasi kedua memiliki risiko hipoglikemia yang lebih tinggi jika digunakan dalam jumlah

besar. Glibenclamide, gliquidone, dan glimepiride adalah contoh obat dari kategori ini (Yunita et al., 2022).

- Glinid

Obat klinis Glinid memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan sulfonilurea, tetapi tempat pengikatan reseptornya berbeda. Peningkatan produksi insulin fase pertama adalah hasil dari terapi. Repaglinid, yang merupakan derivat asam benzoat, dan nateglinid, yang merupakan derivat fenilalanin, adalah dua contoh klasifikasi obat glinid (Perkeni, 2021). Obat golongan glinid lebih lama berpengaruh pada tubuh daripada sulfonilurea, sehingga risiko hipoglikemia juga lebih rendah (Anggreini, 2021).

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

- Metformin

Jika pasien DM tipe 2 tidak memiliki kontraindikasi dengan metformin dan mereka tidak berlebihan berat badan, metformin adalah pilihan pertama mereka. Jenis obat ini mengurangi resistensi insulin untuk meningkatkan kinerja insulin tubuh (Meryta et al., 2023). Selain itu, metformin bekerja dengan mengurangi oksidasi asam lemak, meningkatkan penggunaan glukosa usus, dan menghambat produksi glukosa hati (Yunita et al., 2022).

- Tiazolidindion (TZD)

Golongan tiazolidindion (TZD) bekerja dengan berikatan dengan Peroxisome Proliferator Activator Receptor- γ (PPAR- γ), reseptor yang ditemukan di sel otot, lemak, dan hati (Anggreini, 2021). Obat-obatan jenis ini dapat meningkatkan kepekaan sel terhadap insulin, yang mengakibatkan peningkatan penyerapan glukosa ke dalam jaringan otot, lemak, dan hati. Selain itu, obat-obatan ini juga dapat mengurangi jumlah trigliserida atau asam lemak bebas dan mengurangi jumlah glukoneogenesis yang terjadi dalam hati. Pioglitazone adalah salah satu obat dalam kategori ini (Malihah & Emelia, 2022).

c. Penghambat absorpsi glukosa (inhibitor α -glucosidase)

Obat golongan α -glucosidase adalah enzim saluran pencernaan usus. Enzim ini menghidrolisis glikosida alfa 1-4 karbohidrat menjadi glukosa sebelum masuk ke sirkulasi darah. Jika enzim ini terhambat, usus halus akan mengurangi penyerapan karbohidrat dari makanan, sehingga kadar glukosa darah tetap stabil

(Nurfajriah et al., 2021). Selain itu, inhibitor α -glucosidase berjuang untuk menghentikan sukrose, maltase, dan isomaltase. Obat yang disetujui FDA dari kategori ini adalah acarbose dan miglitol (DiPiro, et al.,2020).

d. Penghambat enzim SGLT-2

Obat antidiabetes golongan SGLT-2 tidak bergantung pada insulin. Obat ini, di sisi lain, membantu ginjal menyeimbangkan glukosa darah. Dalam kebanyakan kasus, tubulus mereabsorpsi semua glukosa yang telah difiltrasi. Namun, jika tingkat glukosa melebihi batas normal, maka glukosuria akan terjadi secara otomatis (Simatupang, 2019). SGLT-2 ada pada epitel tubulus proksimal dan bertanggung jawab atas reabsorpsi glukosa. Jika SGLT-2 dihambat, reabsorpsi glukosa pada tubuh manusia sehat akan turun menjadi 30% hingga 50%, dan glukosa yang tidak diserap akan dibuang ke urin, yang mengakibatkan peningkatan ekskresi glukosa urin (Gusti et al., 2018)

e. Penghambat enzim DPP-4

Dengan Glucagon Like Peptide (GLP-1) dan Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP), obat antidiabetes golongan inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) berhubungan. GLP-1 adalah hormon incretin yang melakukan banyak hal, termasuk meningkatkan sekresi glukagon, meningkatkan massa sel pankreas, dan mengurangi pengosongan lambung (Putu et al., 2022). Sebaliknya, obat-obatan jenis ini menghambat lokasi pengikatan DPP-4, menghentikan inaktivasi GLP-1. Ini mencegah degradasi cepat GLP-1 karena penghambatan ini mempertahankan kadar GLP-1 dan GIP yang aktif dalam darah. Salah satu obat dalam kategori ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, dan alogliptin (Perkeni, 2021). Sehingga risiko hipoglikemia juga lebih rendah dibandingkan sulfonilurea (Anggreini,2021).

2.3. Farmakokinetik Obat

Farmakokinetik suatu obat adalah semua proses pergerakan obat, mulai dari penyerapan (absorpsi), distribusi (distribusi), metabolisme (metabolisme), dan pengeluaran (ekskresi). Proses ini dimulai saat obat masuk ke dalam tubuh dan berakhir saat obat keluar dari tubuh (Novianty, 2023). Pada suatu penelitian, analisis farmakokinetik dilakukan untuk mengetahui kondisi senyawa selama proses ADME dalam tubuh. Ini dapat dilakukan baik secara in vivo dengan hewan

uji maupun secara *in silico* menggunakan komputasi *in silico* (Kholifah & Endah, 2022).

2.3.1. Drug-Likeness

Suatu istilah yang digunakan adalah Drug-likeness digunakan untuk menjelaskan sifat kemiripan suatu obat. Sifat fisikokimia yang diperoleh dari struktur molekuler digunakan untuk mengevaluasi nilai kemiripan obat. Sifat-sifat ini dibandingkan dengan obat yang telah ada sebelumnya (Makatita & Wardhani, 2020). Aturan Lipinski atau drug-likeness, adalah analisis sifat kemiripan obat yang banyak digunakan untuk mengevaluasi sifat kemiripan antara farmakokinetik suatu kandidat obat dan sifat obat oral pada manusia (Lailiyyah & Lisdiana, 2023)

Menurut aturan ini, suatu senyawa memiliki tingkat absorpsi yang baik jika memiliki berat molekul (BM) kurang dari 500 g/mol, nilai koefisien partisi LogP kurang dari 5, dan jumlah donor ikatan hidrogen (hydrogen bond donor) kurang dari 10. (Nusantoro & Fadlan, 2020). Nilai hidrofilitas yang lebih rendah serta penurunan penyerapan dan permeasi dapat disebabkan oleh nilai Log P yang tinggi. Laju penyerapan senyawa meningkat dengan berat molekulnya yang lebih rendah. Apabila suatu senyawa memenuhi semua kriteria Lipinski dengan maksimal, tetapi tidak memenuhi satu kriteria, maka senyawa tersebut dianggap memiliki penyerapan dan permeabilitas yang baik (Fadlan et al., 2021).

2.4. Patofisiologi Obat

Dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2, terdapat beberapa faktor yang berkontribusi, yaitu: Resistensi terhadap insulin, Gangguan fungsi sel B pankreas Diabetes melitus tipe 2 tidak disebabkan oleh rendahnya produksi insulin, tetapi karena sel-sel yang seharusnya merespons insulin tidak dapat melakukannya dengan baik. Kondisi ini umumnya dikenal sebagai resistensi insulin, yang sering kali muncul akibat obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta faktor usia. Pada individu dengan diabetes melitus tipe 2, juga dapat terjadi peningkatan produksi glukosa di hati, namun tidak ada kerusakan pada sel-sel B Langerhans secara autoimun seperti yang terlihat pada diabetes melitus tipe 1 (Restyana, 2015).

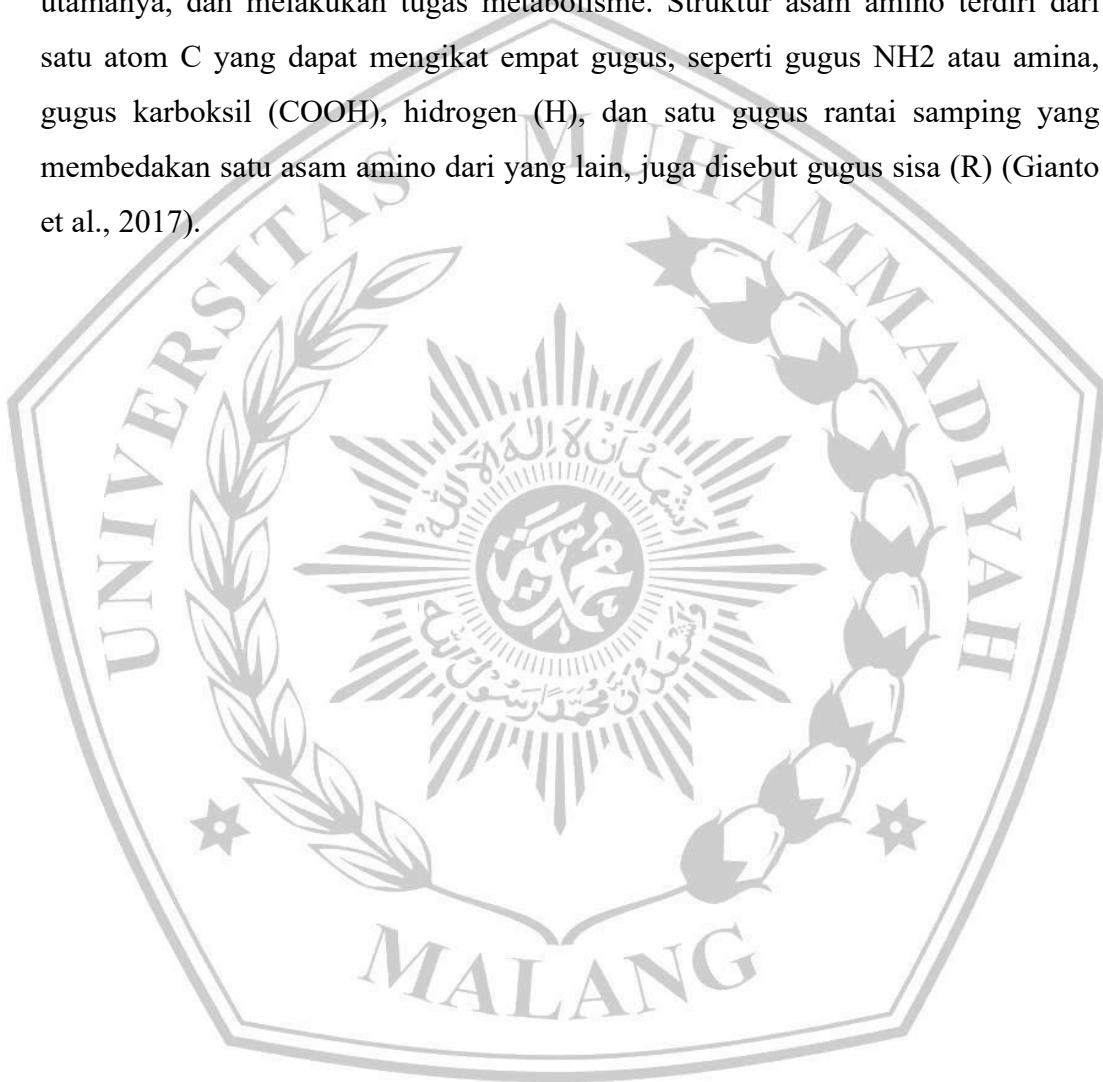
2.4. Farmakodinamik Obat

Tubuh menanggapi obat farmakodinamik. Secara farmakodinamik, interaksi obat menunjukkan bahwa obat bertindak pada reseptor atau tempat kerja

yang sama dan memiliki efek sinergis (saling memperkuat) atau antagonis (saling menghilangkan) tanpa mengubah kadar obat dalam plasma (Afrilianto et al., 2020). Dengan menggunakan komputasi, potensi, afinitas, kemanjuran, dan selektivitas suatu obat dapat dimodelkan untuk menguji sifat farmakodinamiknya (Novian et al., 2019).

2.4.1. Asam Amino

Tubuh membuat protein dengan asam amino, yang merupakan bagian utamanya, dan melakukan tugas metabolisme. Struktur asam amino terdiri dari satu atom C yang dapat mengikat empat gugus, seperti gugus NH₂ atau amina, gugus karboksil (COOH), hidrogen (H), dan satu gugus rantai samping yang membedakan satu asam amino dari yang lain, juga disebut gugus sisa (R) (Gianto et al., 2017).



Tabel II. 1 Macam-macam Asam Amino

No.	Nama	Singkatan (Simbol)	
		3 Huruf	1 Huruf
1.	Alanin	Ala	A
2.	Valin	Val	V
3.	Leusin	Leu	L
4.	Iso-leusin	Ile	I
5.	Prolin	Pro	P
6.	Penilalanin	Fen	F
7.	Triptofan	Trp	W
8.	Metionin	Met	M
9.	Glisin	Gli	G
10.	Serin	Ser	S
11.	Treonin	Tre	T
12.	Sistein	Sis	C
13.	Tirosin	Tiv	Y
14.	Asparagin	Asn	N
15.	Glutamin	Gln	G
16.	Asam Aspartat	Asp	D
17.	Asam Glutamat	Glu	E
18.	Lisin	Lis	K
19.	Arginin	Arg	R
20.	Histidin	His	H

Ada dua kategori asam amino: asam amino esensial dan asam amino nonesensial.

1. Ada dua puluh asam amino esensial, dengan sepuluh di antaranya sangat penting untuk pembentukan protein tubuh; asam amino esensial ini tidak dibuat oleh tubuh dan harus dikonsumsi melalui makanan dan minuman (Putra et al., 2020)
2. Asam amino nonesensial adalah asam amino yang tubuh dapat membuat sendiri sehingga tidak perlu mendapatkan dari luar. Ini termasuk asam

aspartat, asam glutamat, alanin, asparagin, dan lainnya (Purwaningsih et al., 2013).

2.4.2. Jenis Ikatan Obat dengan Target

1. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen bertanggung jawab atas penambatan molekuler antara ligan dan reseptor. Ikatan ini unik dan membantu molekul menjadi lebih dekat dengan protein target, yang menghasilkan interaksi elektrostatik (donor dan akseptor hidrogen) (Gholam, 2023). Contoh ikatan hidrogen dapat ditemukan pada senyawa yang memiliki gugus seperti OH-O, NH-O, dan OH-N, antara lain. Ikatan hidrogen dianggap lebih kuat daripada ikatan hidrofobik; namun, jika dibandingkan dengan ikatan ion dan kovalen, ikatan ini tidak lebih kuat. Ada gaya tarik menarik antara atom H dan atom lain dengan keelektronegatifan yang lebih tinggi yang menyebabkan molekul memiliki ikatan hidrogen (Imanudin et al., 2022).

2. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terbentuk antar sesama atom non-logam melalui pemakaian bersama pasangan elektron antara dua atau lebih atom yang terikat, sehingga senyawa senyawa kovalen ada yang bersifat polar dan nonpolar (Widiastuti, 2019). Selain itu, hasil docking biasanya tidak menunjukkan hasil ikatan kovalen karena ikatan ini tidak dapat dipulihkan. Namun, ikatan kovalen sebenarnya menghasilkan afinitas yang kuat dan interaksi yang konsisten (Shofi, 2021).

3. Interaksi Ionik

Ikatan ionik, juga dikenal sebagai ikatan ionik, terbentuk antara ion logam dan ion nonlogam karena gaya elektrostatik mereka saling tarik menarik. Dalam interaksi ionik, atom yang menerima elektron disebut anion yang bermuatan negatif, dan atom yang melepaskan elektron disebut kation yang bermuatan positif. Reaksi saling tarik menarik akan terjadi karena ada perbedaan ion positif dan negatif ini (Widiastuti, 2019).

4. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Atom yang memiliki keelektronegatifitas yang lebih tinggi daripada atom karbon, seperti oksigen, sulfur, atau halogen, dapat memengaruhi ikatan obat-reseptor dengan menghasilkan dipol, atau kutub. Dipol pada obat dapat

berinteraksi dengan ion, yang disebut interaksi ion-dipol, atau dengan dipol lain, yang memiliki muatan beragam (Rollando, 2017).

5. Interaksi Hidrofobik

Karena molekul air tidak terakumulasi dalam lingkungan berair dan sedikit terakumulasi dalam struktur protein yang bentuknya globular, interaksi hidrofobik terjadi antara molekul air dengan molekul nonpolar yang tidak dapat berikatan dengan ikatan hidrogen. Oleh karena itu, ikatan hidrofobik memiliki ikatan yang lemah, tetapi lebih kuat daripada ikatan van der Waals, dan berfungsi sebagai tolak ukur untuk menentukan kestabilan antara ligan dan reseptor (Ekawasti et al., 2021).

6. Ikatan Van der Waals

Ikatan Van der Waals adalah energi tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan. Ini terjadi dalam dua situasi: antara bidang datar reseptor dengan cincin benzen dan antara rantai hidrokarbon dengan reseptor (Ramadhan, 2021).

2.4.3. Jenis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

Salah satu masalah dalam pemberian obat adalah interaksi obat, yang terjadi ketika efek terapi yang diharapkan dari obat diubah oleh obat lain, makanan, atau minuman. Ini dapat menyebabkan efek terapi yang lebih rendah, peningkatan toksisitas, atau efek terapi yang tidak diharapkan. Dua jenis interaksi obat adalah farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika dua obat bekerja sama untuk mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat (ADME) sehingga mengurangi efek farmakologis satu obat. Sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi ketika dua obat bekerja sama untuk memiliki efek farmakologis, antagonis, atau efek samping (Agustin & Fitrianiingsih, 2020).

2.4.4. Efek Akibat Adanya Interaksi Secara Farmakodinamik

Interaksi pada sisi reseptor yang sama dapat memiliki dampak yang berbeda pada interaksi farmakodinamika, yang dapat menyebabkan dampak berikut (Setyoningsih & Zaini, 2022):

1. Efek Sinergis

Jika pasien mengonsumsi dua obat atau lebih, yang memiliki efek terapi yang sama atau tidak, kemudian digunakan bersamaan, maka efeknya lebih baik daripada hanya mengonsumsi satu obat saja. Ini dikenal sebagai efek sinergis.

2. Efek Adisi

Efek yang terjadi ketika dua obat atau lebih dikonsumsi dengan efek terapi yang sama sehingga jumlah efek obat digabungkan sesuai dosis yang dikonsumsi dikenal sebagai efek adisi. Efek adisi ini dapat menjadi baik maupun buruk bagi pasien.

3. Efek Antagonis

Ketika pasien mengambil kombinasi obat, seperti efek sinergis, mereka mengalami efek antagonis, tetapi hasilnya lebih rendah daripada saat obat diambil secara terpisah. Interaksi ini menunjukkan bahwa pasangan obat tersebut melakukan aktivitas bertentangan satu sama lain.

2.4.5. Reseptor

Reseptor adalah makromolekul protein yang memiliki sifat khusus untuk berikatan langsung dengan suatu ligan dan meneruskan sinyal ligan tersebut dengan berbagai cara, seperti mengubah permeabilitas membran, membentuk secon, dan mengubah hormon, obat, atau neurotransmitter (Fransiska et al., 2022). Secara singkat, reseptor mengikat suatu ligan dan meneruskan sinyal ligan tersebut dengan berbagai cara, seperti mengubah permeabilitas membran, menghasilkan second messenger seperti cAMP, atau mempengaruhi transkrip gen (Ma'ani, 2022).

2.4.6. Ligan

Ligan adalah molekul atau atom yang dapat melekat pada permukaan molekul protein penerima atau reseptor secara irreversible. Melalui adanya gaya antarmolekul seperti ikatan hidrogen, ikatan ion, atau gaya van der Waals, ligan yang terikat pada reseptor berfungsi sebagai molekul pemicu sinyal. Molekul ini dapat menyampaikan sinyal ke dalam sel dalam dua cara: pertama, dengan mengaktifkan jalur persinyalan yang mempengaruhi sitosol; atau kedua, dengan mentransfer sinyal langsung ke nukleus untuk mengatur proses penyalinan atau transkripsi (Annisa, 2023).

2.5. Enzim

2.5.1. Definisi Enzim

Protein yang dikenal sebagai enzim berfungsi sebagai katalisator dalam berbagai reaksi kimia dalam sistem metabolisme. Jika ada enzim, metabolisme tubuh berjalan lebih cepat 108–1011 kali lipat daripada yang normal (Sahputri, 2018). Dalam reaksi yang dipercepat, enzim hanya membantu mempercepat transformasi substrat menjadi produk, tetapi tidak ikut berubah dalam reaksi. Fungsi enzim adalah untuk mengurangi energi aktivasi, yaitu energi yang diperlukan untuk menjalankan suatu reaksi kimiawi (Saputra & Santri, 2022).

2.5.2. Inhibisi Enzim

Suatu zat yang disebut inhibitor menghentikan kerja enzim, yang dikenal sebagai inhibisi enzim. Menurut cara mereka bekerja, inhibitor dibagi menjadi dua kelompok, Inhibitor kompetitif dan inhibitor nonkompetitif. Inhibitor kompetitif menghambat enzim dengan cara yang mirip dengan struktur substrat. Dalam hal ini, baik substrat maupun inhibitor bersaing untuk menempati sisi aktif enzim. Apabila inhibitor berikatan dengan enzim terlebih dahulu, substrat tidak dapat dikatalis oleh enzim (Hasrawati, 2019). Inhibitor nonkompetitif, di sisi lain, berikatan dengan enzim bersamaan dengan substrat, tetapi berada di sisi yang berbeda dari ikatan, sehingga enzim tidak dapat berfungsi (Alfiani, 2022).

2.5.3. Enzim DPP-4

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) termasuk dalam prolyl oligopeptidase dari protein terkait. Enzim ini juga mengandung banyak eksopeptidase, seperti prolin dipeptidase dan atraktin, selain prolyl oligopeptidase. DPP-4 adalah enzim yang bekerja untuk mengubah incretin menjadi senyawa yang tidak aktif. Enzim ini adalah protein membran penting yang ditemukan di banyak jaringan, seperti endotel vaskular, membran perbatasan usus dan ginjal, hati dan pankreas, sel epitel kelenjar, dan sel sistem kekebalan tubuh. Selain itu, enzim ini juga dikenal sebagai antigen diferensiasi sel T di beberapa jaringan (Deacon, 2019). Incretin dilepaskan oleh sel enteroendokrin sebagai tanggapan terhadap konsumsi nutrisi. Dua komponen inkretin, glucagon like peptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent

insulitropic peptide (GIP), bertanggung jawab untuk merangsang sekresi insulin, yang dipengaruhi oleh tingkat glukosa tubuh.

Namun, kedua hormon ini tidak bertahan lama karena langsung dipecahkan oleh enzim DPP-4 (Olivares et al., 2018). Selain itu, diketahui dalam beberapa penelitian terhadap DPP-4 bahwa enzim ini mengubah reaksi sel β -pankreas terhadap glukosa oral dan glukosa intravena (Andersen et al., 2018). Inhibitor DPP-4 memiliki cara kerja yang secara langsung mempengaruhi pelepasan insulin dan glukagon, memberikan harapan baru dalam pengoptimalan pengaturan gula darah pada diabetes tipe 2

2.6. Metode *In Silico*

2.6.1. Definisi *In Silico*

Studi *in silico* adalah pengujian yang dilakukan dengan menggunakan permodelan komputasi untuk menemukan obat baru yang dinilai cukup efektif. Studi ini juga memerlukan sejumlah prosedur yang divalidasi untuk menentukan adanya interaksi antara senyawa dan ligan yang diuji (R. P. Wulandari et al., 2023). Mengingat bahwa pengujian *in vivo* dan *in vitro* memerlukan lebih banyak waktu dan biaya, penelitian *in silico* saat ini sangat populer dan banyak diminati (Makatita & Wardhani, 2020). Selain itu, metode *in silico* dapat dengan baik menunjukkan bagaimana senyawa uji berinteraksi dengan protein target. Metode ini juga dapat memprediksi afinitas dan interaksi ikatan serta konformasi ikatan antara protein-ligan yang diuji (Akbar et al., 2022).

2.6.2. *Homology Modeling*

Pemodelan homologi adalah pemodelan struktur tiga dimensi protein yang bergantung pada struktur protein yang homolog, yang bentuk strukturnya telah diketahui secara eksperimental (template) dan memungkinkan untuk disejajarkan untuk membuat model berdasarkan sekuens protein yang akan dimodelkan (Junaidin et al., 2019). Skrining obat secara virtual, desain percobaan mutagen, dan penelitian dampak variasi protein adalah semua contoh aplikasi permodelan ini (Komari et al., 2020).

2.6.3. Jenis Metode Uji Aktivitas secara *In Silico*

1. Uji Farmakodinamik

Dengan menggunakan metode molecular docking, analisis farmakodinamik pada uji *in silico* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara ligan dan reseptor. Untuk melakukan ini, pemodelan 3D digunakan untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kandidat obat yang terikat pada sisi aktif protein (A. A. Pratama et al., 2017).

2. Uji Farmakokinetik

Analisis profil farmakokinetik suatu obat mencakup ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) dan diprediksi menggunakan software online yang disebut SwissADME. Analisis sifat fisikokimia *in silico* ini akan membantu dalam pengembangan obat dan mengurangi senyawa yang gagal dalam uji klinis karena sifat ADME yang tidak baik (Wulandari, 2020).

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

a. *Autodock*

Autodock merupakan program docking otomatis yang dapat memprediksi energi bebas, torsional bebas, dan konformasi ikatan antara ligan dan protein target dengan cepat dan akurat (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Autodock menambatkan molekul dan ligan dengan set grid yang telah dibuat oleh Autogrid. Ini memungkinkan Autodock untuk menemukan lokasi ikatan ligan dengan protein tanpa mengetahui lokasi sebelumnya, dan kemudian mengkonfirmasi ikatan dengan menggunakan torsional bebas (Hetényi & Spoel, 2002).

b. *Discovery Studio*

Aplikasi Discovery Studio memprediksi struktur tiga dimensi protein dan interaksinya dengan ligan. Ini melakukannya dengan algoritma pencarian konformasi sistematis. Ini memungkinkan ligan untuk dipasang secara bebas ke reseptor (Valentine et al., 2021).

c. *Avogadro*

Avogadro adalah program yang digunakan dalam kimia komputasi dan digunakan untuk membangun dan memvisualisasikan struktur molekul. Ini memiliki fitur visualisasi molekul yang sangat baik dalam optimasi geometri,

permodelan molekular, bioinformatika, ilmu material, dan bidang lain (Hanwell et al., 2012).

d. *PubChem*

PubChem adalah sebuah webserver yang berisi literatur tentang zat, senyawa, dan pengujian. *PubChem* menghubungkan bahan kimia hasil penelitian pribadi dengan artikel *PubMed* yang berisi informasi tentang zat yang dicari (Kim et al., 2016). Sebanyak 27 juta catatan struktur kimia dapat ditemukan di basis data *PubChem*. Anda dapat mengunduh struktur kimia suatu senyawa secara gratis di situs ini. Struktur ini akan dibutuhkan dalam studi penambatan (Apriani, 2015).

e. *Marvin Sketch*

Minimalisasi energi dengan aplikasi *Marvin Sketch* yang digunakan untuk membuat konformasi struktur dengan afinitas yang rendah. Selama penambatan molekular, minimalisasi energi dapat membuat ligan lebih stabil. Persamaan *Merck Molecular Force Field* (MMFF94) adalah persamaan yang paling sering digunakan untuk meminimasi energi untuk senyawa organik. MMFF94 adalah minimalisasi energi dengan (force field) medan gaya, atau medan kekuatan, yang juga dapat digunakan untuk menghitung energi potensial dan regangan ikatan (Hanif et al., 2020)

f. *GFNXTB*

Melalui interaksi kumulatif multipol atom yang teredam jarak pendek, *GFNXTB* ini memasukkan efek fluktuasi kepadatan orde kedua anisotropik. Selain itu, metode *XTB* sangat cocok untuk digunakan dalam simulasi dinamika molekular 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, qA,r) dan parameter D4 ditetapkan sementara semua parameter lainnya tetap (Bannwarth et al., 2019)

2.6.5. Perangkat Lunak dan Database Pendukung Bioavailabilitas

Sifat fisikokimia suatu senyawa pada sediaan oral berkorelasi dengan permeabilitas dan kelarutan zat selama proses absorpsi, dan akan berdampak pada bioavailabilitas senyawa di dalam tubuh. Kode *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) dari masing-masing metabolit sekunder tanaman

yang diperoleh dari *PubChem* diperlukan untuk memprediksi bioavailabilitas suatu senyawa secara *in silico*. *SMILES* adalah kode ikatan kimia yang mengenali suatu senyawa melalui ikatan kimia (Alfiyanti et al., 2019).

Metode *Boiled-Egg (Brain or Intestinal Estimate Dpermeation)* digunakan untuk memasukkan kode tiap *SMILES* secara terpisah ke dalam SwissADME. Metode ini dapat memprediksi senyawa dengan menghitung lipofilitas dan kepolarannya dengan nilai *WLogP* dan *TPSA* (Muchlisin et al., 2022).

