

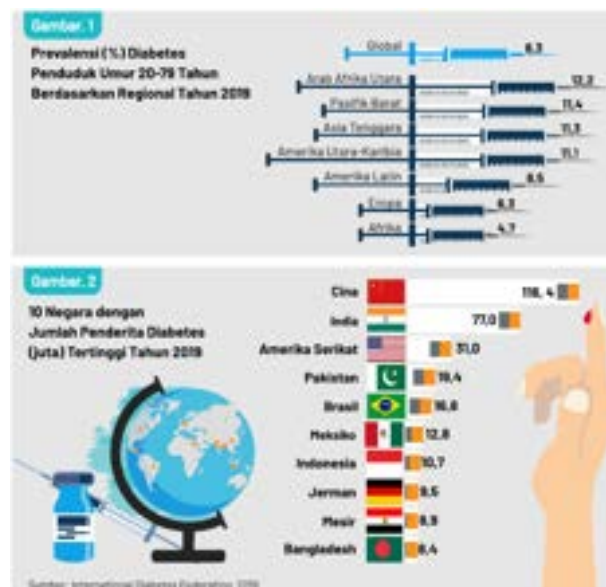
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes mellitus, yang lebih sering disebut sebagai diabetes, adalah kondisi serius, jangka panjang (atau "kronis") yang terjadi ketika kadar glukosa darah meningkat karena tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin atau menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efektif. Pankreas memproduksi insulin, hormon penting yang memungkinkan glukosa dari aliran darah masuk ke dalam sel-sel tubuh untuk diubah menjadi energi atau disimpan. Insulin juga diperlukan untuk metabolisme lemak dan protein. Hiperglikemia, yang merupakan tanda klinis diabetes, disebabkan oleh kekurangan insulin atau ketidakmampuan sel untuk menanggapi insulin. Selang waktu yang lama, defisit insulin dapat menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh, yang dapat menyebabkan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa. Ini termasuk penyakit kardiovaskular (CVD), kerusakan saraf (neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), amputasi tungkai bawah, dan penyakit mata (terutama yang mempengaruhi retina) yang dapat menyebabkan kebutaan dan kehilangan penglihatan. Namun, komplikasi berbahaya ini dapat ditunda atau dicegah sama sekali jika diabetes dikelola dengan benar (IDF, 2021).

2.1.1 Prevalensi Diabetes Melitus

Federasi Diabetes Internasional memperkirakan bahwa hingga 463 jt manusia antara usia 20 dan 79 tahun terkena diabetes di beberapa bagian dunia pada tahun 2019. Telah diperkirakan oleh IDF bahwa prevalensi diabetes pada tahun 2019 adalah 9,65% pada pria dan 9% pada wanita jika dianalisis berdasarkan jenis kelamin. Diperkirakan seiring dengan bertambahnya usia penduduk, prevalensi diabetes akan mengalami peningkatan menjadi 19,9 persen atau 111,2 juta penduduk berusia 65-79 tahun. Jumlah tersebut diproyeksikan akan terus meningkat menjadi 578 juta di tahun 2030 serta 700 juta di tahun 2045.



Gambar 2.1 Prevalensi Diabetes di Indonesia

Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia pada usia 15 tahun setelah diagnosis medis adalah 2%. Dilaporkan dalam Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa angka tersebut meningkat 1,5% dibandingkan dengan prevalensi diabetes melitus pada penduduk berusia di atas 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013. Prevalensi diabetes meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018, menurut hasil tes glukosa darah. Angka ini menunjukkan bahwa hanya sekitar 25% penderita diabetes yang sadar bahwa mereka mengidap diabetes (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

2.1.2 Klasifikasi dan Etiologi

Tabel 2.1 Klasifikasi Dan Etiologi Diabetes Melitus (Soelistijo, 2021).

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut. - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

Diabetes Melitus Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe Spesifik Yang Berkaitan Dengan Penyebab Lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, maturity onset diabetes of the young [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.1.2.1 Diabetes Tipe 1

DM tipe 1, yang sebelumnya dikenal sebagai diabetes yang bergantung pada insulin, adalah akibat dari kerusakan autoimun sel pankreas. Pada individu yang rentan secara genetik, DM tipe 1 diyakini dimulai oleh paparan pemicu lingkungan. Penanda genetik untuk autoimunitas dan perkembangan DM tipe 1 berkorelasi satu sama lain. Penderita DM tipe 1 ini memerlukan suntikan insulin setiap harinya untuk dapat menjaga kadar glukosa darah dalam kisaran jumlah yang sama. Gejala yang khas pada DM tipe 1 ini rasa haus yang berlebihan (polydipsia), sering buang air kecil (polyuria), atau bahkan dapat terjadi penurunan berat badan (DiPiro *et al.*, 2020).

2.1.2.2 Diabetes Tipe 2

Disfungsi sel dan sedikit resistensi insulin menyebabkan DM tipe 2. Kehilangan sel β yang progresif terjadi seiring waktu. Mayoritas orang dengan diabetes tipe 2 kelebihan berat badan atau obesitas. Resistensi insulin terutama disebabkan oleh obesitas perut. Karena pola pewarisan yang kuat, gen memainkan peran penting dalam perkembangan DM tipe 2. Tekanan darah tinggi dan dislipidemia, yang ditunjukkan oleh trigliserida serum yang tinggi dan kadar kolesterol HDL yang rendah, adalah kondisi komorbid yang sangat umum pada pasien DM tipe 2. Selain itu, sering terjadi peningkatan serum plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), yang berkontribusi pada kondisi hiperkoagulasi. Banyak faktor risiko yang berpotensi menyebabkan DM tipe 2 (DiPiro *et al.*, 2020).

2.1.2.3 Diabetes Melitus Gestasional

GDM berkembang selama kehamilan. Jika GDM telah didiagnosis sebelum kehamilan, itu bukan GDM, melainkan kehamilan dari DM sebelumnya. Resistensi insulin meningkat sebagai akibat dari perubahan hormon selama kehamilan. Selain itu, jika ibu tidak dapat meningkatkan sekresi insulin untuk mengkompensasi secara cukup untuk mempertahankan normoglikemia, GDM dapat muncul. Wanita dengan GDM cenderung mengalami DM tipe 2 di kemudian hari. Kemungkinan besar penyebab etiologis GDM dan DM tipe 2 serupa. Intoleransi glukosa biasanya muncul pada awal trimester ketiga. Meskipun demikian, penilaian risiko dan tindakan harus dimulai pada kunjungan prenatal pertama. Sangat penting untuk melakukan deteksi karena terapi akan mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (DiPiro *et al.*, 2020).

2.1.2.4 Diabetes Tipe Lain

Dengan resistensi insulin minimal atau tanpa resistensi insulin, maturity onset diabetes of youth (MODY) ditandai dengan gangguan sekresi insulin sebagai respons terhadap stimulus glukosa. Pada usia dini, pasien biasanya menunjukkan hiperglikemia ringan dan diagnosis sering tertunda. Hingga saat ini, telah ditemukan setidaknya enam mutasi yang berbeda yang menyebabkan penyakit ini diwariskan dalam pola autosomal-dominan. MODY 2 dan 3 adalah yang paling banyak didiagnosa (DiPiro *et al.*, 2020).

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi penyakit ini menyatakan bahwa umpan balik yang salah antara aksi insulin dan sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi yang tidak normal (Stumvoll *et al.*, 2010). Pada disfungsi sel β , sekresi insulin berkurang, membatasi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin meningkatkan produksi glukosa di hati dan menurunkan penyerapan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa. Meskipun kedua proses tersebut terjadi pada awal patogenesis dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, disfungsi sel β biasanya lebih parah daripada IR. Namun, ketika terjadi disfungsi sel β dan resistensi insulin, hiperglikemia memburuk, menyebabkan berkembangnya diabetes tipe 2. (Cerf, 2013; Y. Zheng *et al.*, 2017).

2.2 α -glukosidase

Glikosidase (EC 3.2.1.-) adalah sekelompok enzim pemroses karbohidrat yang penting secara biologis yang mengkatalisis hidrolisis ikatan glikosidik untuk melepaskan oligosakarida dan monosakarida. Glikosidase mengkatalisasi hidrolisis ikatan glikosidik untuk melepaskan oligosakarida dan monosakarida melalui dua mekanisme di mana konfigurasi karbon anomerik produk dibalik/inverted ($\alpha \rightarrow \beta$ atau $\beta \rightarrow \alpha$) atau dipertahankan/retained ($\alpha \rightarrow \alpha$ atau $\beta \rightarrow \beta$). *Retaining* glikosidase membutuhkan residu *acid/base* dan *nucleophilic* yang mengkatalisasi reaksi melalui mekanisme perpindahan ganda (*double-displacement*). Tetapi, enzim *inverting* hanya membutuhkan residu katalitik *acid* dan *base*, dan reaksi berlangsung melalui perpindahan tunggal (*single-displacement*) (Thuan & Sohng, 2013).

Pada *inverting* glikosidase, satu residu karboksilat bertindak sebagai basa umum dan mengaktifkan molekul air untuk serangan nukleofilik di pusat anomerik substrat. Pada saat yang sama, fungsi residu asam karboksilat kedua memfasilitasi pelepasan gugus pergi melalui katalisis asam umum. Reaksi terjadi melalui keadaan transisi seperti ion oksokarbenium.

Pada *retaining* glikosidase, langkah pertama (sering disebut langkah glikosilasi), satu residu berperan sebagai *catalytic nucleophile*, menyerang pusat anomerik untuk menggantikan aglikon dan membentuk perantara enzim glikosil. Pada saat yang sama residu lain berfungsi sebagai katalis acid dan memprotonasi oksigen glikosidik saat ikatan terputus. Pada langkah kedua (dikenal sebagai langkah deglikosilasi), enzim glikosil dihidrolisis oleh air, dengan residu lainnya sekarang bertindak sebagai katalis base yang mendeponasi molekul air saat menyerang (Chiba, 1997).

Enzim α -glukosidase adalah salah satu enzim di dalam membran brush border lumen usus yang mengkatalisis pencernaan karbohidrat (de Sales *et al.*, 2012; Sim *et al.*, 2010). α -glukosidase (maltase, α -glukopiranosidase, α -glukosida hidrolase, α -1,4-glukosidase) adalah hidrolase glikosida yang terletak di usus kecil. α -glukosidase memecah karbohidrat kompleks seperti pati dan glikogen menjadi monomernya, sehingga berperan dalam penyerapan glukosa. Pembelahan terjadi pada ikatan α -1,4-glikosidik antara residu glukosil individu dari berbagai glikokonjugat, termasuk polimer glukosa yang terhubung dengan α - atau β (Hiyoshi *et al.*, 2019).

α -glucosidases dari usus kecil, *maltase-glucoamylase* (MGAM) dan *sucrase-isomaltase* (SI), memainkan peran dominan dalam pelepasan monomer glukosa dari produk pati postamilase. Masing-masing polipeptida MGAM dan SI mencakup 2 unit enzim terpisah, menghasilkan total empat enzim α -glukosidase dalam sistem ini, yaitu maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase. Ke-4 enzim berkaitan erat secara struktural, mungkin berevolusi dari nenek moyang yang sama. Semua 4 enzim ini diklasifikasikan dalam keluarga hidrolase glikosida GH31 (Rose *et al.*, 2018).

2.3 Inhibitor α -glukosidase

Sebagian besar AGI dapat menempel pada tempat pengikatan karbohidrat dari α -glukosidase karena strukturnya mirip dengan disakarida atau oligosakarida. Kompleks ini memiliki afinitas yang jauh lebih kuat daripada kompleks karbohidrat-glukosidase. Sebagai hasil dari penghambatan kompetitif ini, aktivitas alfa glukosidase di selaput lendir usus kecil terhambat. Oleh karena itu, karbohidrat yang tidak diserap di tenue usus dapat dihidrolisis secara bertahap di duodenum, jejunum, dan ileum, dan akibatnya, penyerapan glukosa tertunda. Dilaporkan bahwa obat AGI khas, seperti miglitol dan acarbose, dapat meningkatkan sekresi GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), yang secara teoritis dapat mengurangi rasa lapar dan asupan makanan (Liu & Ma, 2017).

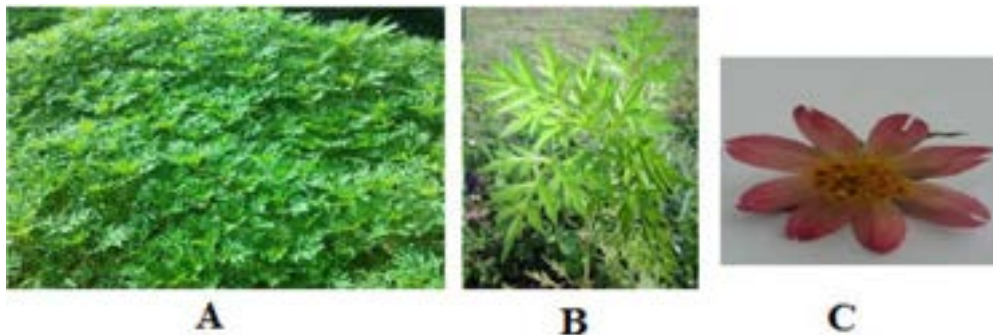
Acarbose adalah obat yang paling umum digunakan di kelas ini dan juga yang paling banyak dipelajari. Lainnya termasuk voglibose dan miglitol. *Acarbose* menghambat alfa-amilase, maltase, sukrase, dan dekstranase dan paling efektif melawan glukamilase. Itu tidak mempengaruhi laktase, yang merupakan beta-glukosidase. *Acarbose* dan *voglibose* diserap dengan buruk dari usus, memiliki bioavailabilitas rendah, dan diekskresikan dalam tinja. *Miglitol*, di sisi lain, diserap sepenuhnya dari usus dan diekskresikan melalui jalur ginjal. *Acarbose* mengalami metabolisme di usus besar, sedangkan miglitol dan voglibose tidak memiliki metabolit (Derosa & Maffioli, 2012; Göke *et al.*, 1995; Kumar *et al.*, 2011).

Efek terapi inhibitor α -glukosidase adalah konsentrasi glukosa *postprandial* berkurang (40 sampai 50 mg/dL), sedangkan kadar glukosa puasa relatif tidak berubah (~10% pengurangan). Kemanjuran pada kontrol glikemik sederhana (pengurangan rata-rata HbA1c dari 0,3% menjadi 1%), terutama mempengaruhi glikemik *postprandial*. Dengan demikian pasien yang mendekati

kadar HbA1c target dengan kadar glukosa plasma puasa yang mendekati normal, tetapi kadar *postprandial* yang tinggi, dapat menjadi kandidat untuk terapi (DiPiro *et al.*, 2020).

Namun obat golongan ini dilaporkan menimbulkan efek samping gastrointestinal berupa kembung, nyeri perut dan diare pada 50% pasien. Efek samping GI ini adalah hasil dari karbohidrat kompleks yang tidak tercerna yang mencapai usus besar setelah penggunaan AGI. Bakteri usus memfermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna. Hal ini menyebabkan produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) dan pembentukan gas H₂ berlebih (Joshi *et al.*, 2015).

2.4 Tinjauan Tentang Kenikir



Gambar 2.2 Tanaman Kenikir (*Cosmos caudatus*) (Murugesu *et al.*, 2020).

A : Tanaman Utuh, B : Daun, C : Bunga

2.4.1 Klasifikasi

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Marga	: Cosmos
Jenis	: <i>Cosmos caudatus</i> H.B.K. (Departemen Kesehatan RI, 2001).

- Nama umum/dagang : Kenikir
- Nama daerah :
- Sumatera : Ulam Raja (Melayu)
 - Jawa : Kenikir (Jawa Tengah) (Departemen Kesehatan RI, 2001).

2.4.2 Morfologi

Cosmos caudatus Kunth adalah tumbuhan ramuan aromatik tahunan hingga berumur pendek, dari keluarga *Compositae*. Tingginya antara 0,5-2 m, daun hampir tidak berbulu, bipinnatisect dan sedikit *tripinnatisect*, *petiolate*, panjang sekitar 5 sampai 15 cm, lanset, dan puncak apikulat. Warna bijinya adalah coklat tua atau hitam, panjang 0,75-1,5 cm (Dassanayake & Fosberg, 1980). Semaknya biasa ditemukan sebagai individu atau dalam kelompok, bunga bertangkai di sepanjang tangkai bunga di kepala tambahan, berbunga merah muda, merah, kuning atau putih kuntum pari (Hassan & Mahmood, 2007). Pohon Kenikir tidak membutuhkan tanah yang subur atau pupuk untuk tumbuh, hanya perlu tanah yang dikeringkan dengan baik, lembab, disinari matahari, dan suhu 50-55°C sudah cukup untuk pertumbuhan normal, jika ditambahkan pupuk, ia tumbuh lebih besar tetapi dengan sedikit bunga (Taylor, 1961). Pengambilan tunas muda dalam delapan minggu penanaman, menghasilkan lebih banyak cabang dan membuat pohon tumbuh lebih tinggi, tetapi dapat menunda proses pembungaan (Hassan & Mahmood, 2007)

2.4.3 Khasiat

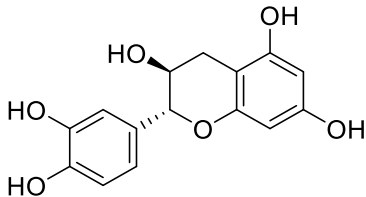
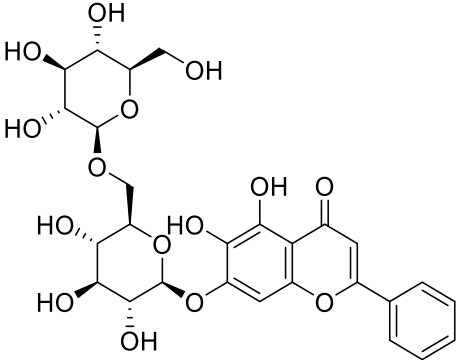
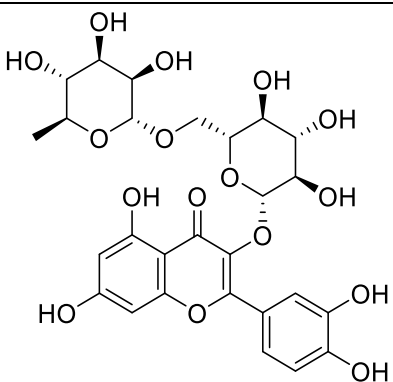
Kenikir adalah salah satu jenis sayuran lokal yang telah sulit ditemukan di kota-kota besar, bahkan pada pasar tradisional. Kenikir berkhasiat sebagai tanaman obat yakni untuk memperkuat tulang serta memperlancar sirkulasi darah (Moshawih *et al.*, 2017). Secara tradisional daun kenikir telah digunakan untuk menurunkan suhu tubuh, memperlancar peredaran darah, mengobati diabetes, mencegah penuaan dan menjaga kekuatan tulang (karena kandungan kalsiumnya), mengobati infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen dan melindungi saluran pernapasan (Amna *et al.*, 2013). Kenikir telah diidentifikasi sebagai salah satu dari

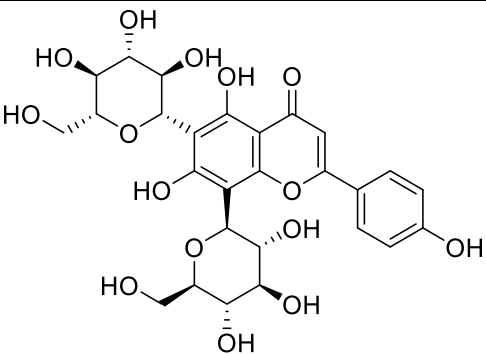
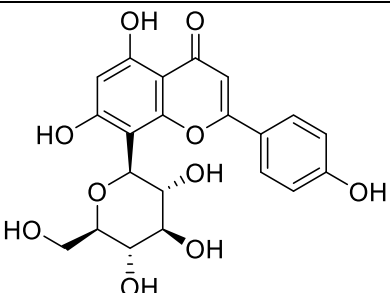
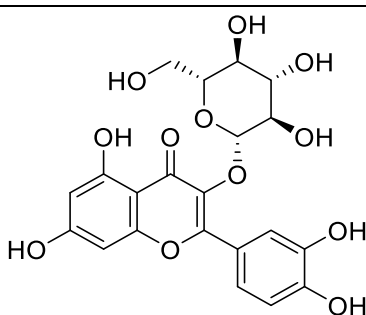
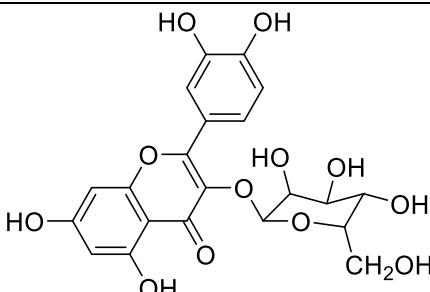
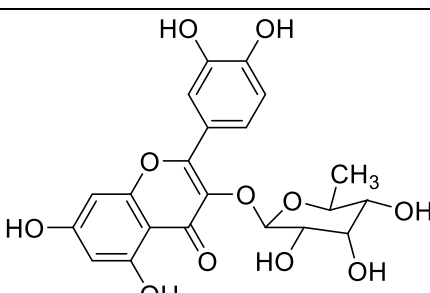
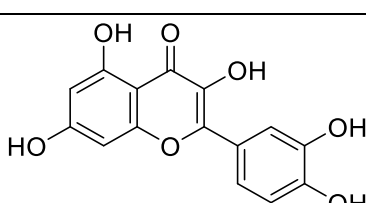
sepuluh tanaman obat yang umum digunakan di Malaysia untuk pengobatan diabetes tipe 2 (Sekar *et al.*, 2014)

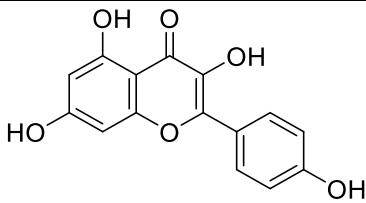
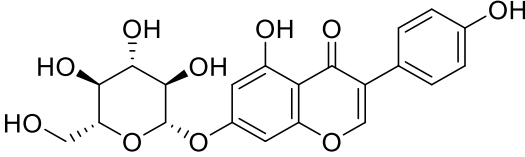
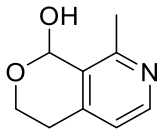
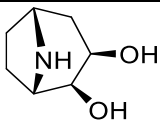
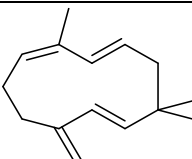
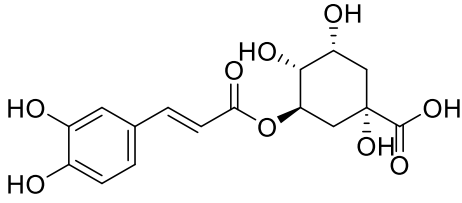
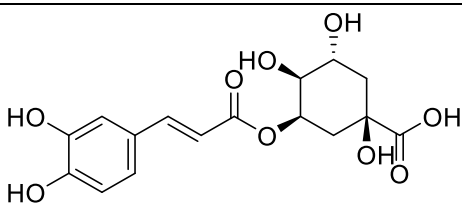
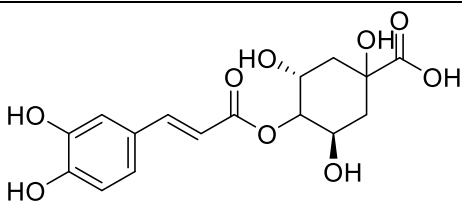
2.4.4 Kandungan Kimia

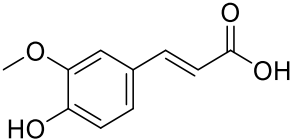
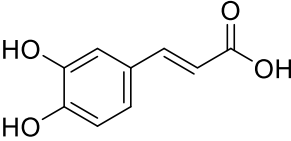
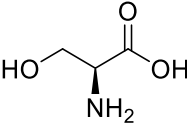
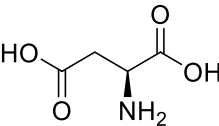
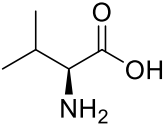
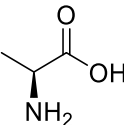
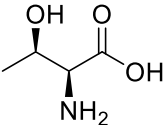
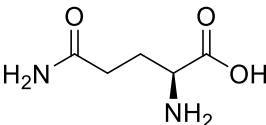
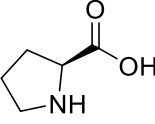
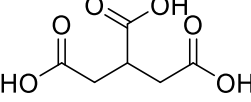
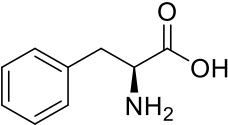
Studi yang dilakukan pada *C. caudatus* telah mengungkapkan berbagai macam fitokimia. Fitokimia dalam *C. caudatus* termasuk asam fenolik, flavonoid, tanin, karotenoid, terpen, saponin, seskuiterpen lakton, sterol dan fenilpropanoid. Semua konstituen ini terutama tersedia di daun dan batang, hanya fenilpropanoid yang diekstraksi dari akar (Moshawih *et al.*, 2017).

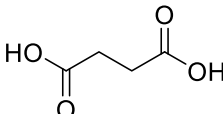
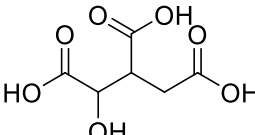
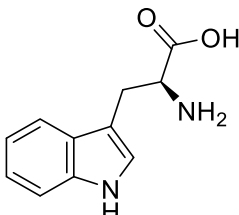
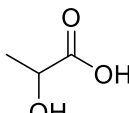
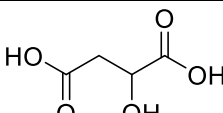
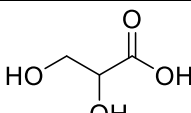
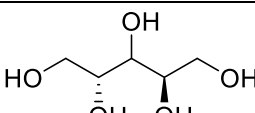
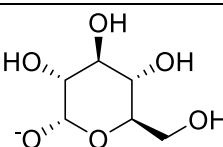
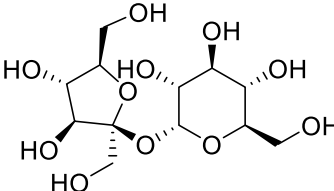
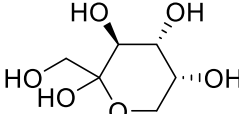
Tabel 2.2 Kandungan Kimia Daun Kenikir

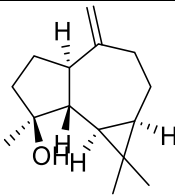
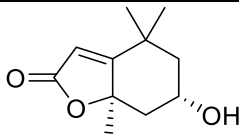
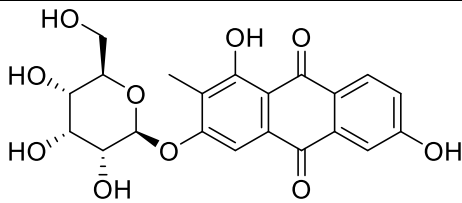
No	Kode	Nama Senyawa	Struktur Kimia	Golongan	Sumber
1.	LU1	<i>Catechin</i>		<i>Flavonoid</i>	(Bunawan <i>et al.</i> , 2014; Javadi <i>et al.</i> , 2014; H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)
2.	LU2	<i>Oroxin B</i>		<i>Flavonoid</i>	(Firdaus <i>et al.</i> , 2021)
3.	LU3	<i>Rutin</i>		<i>Flavonoid</i>	(H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)

4.	LU4	<i>Vicenin-2</i>		<i>Flavonoid 8-c-glycoside</i>	(Azwanida <i>et al.</i> , 2020)
5.	LU5	<i>Vitexin</i>		<i>Flavonoid 8-c-glycoside</i>	(Azwanida <i>et al.</i> , 2020)
6.	LU6	<i>Quercetin 3-O-glucoside</i>		<i>Flavonoid-3-o-glycoside</i>	(Bunawan <i>et al.</i> , 2014)
7.	LU7	<i>Quercetin 3-O-β-glucoside</i>		<i>Flavonoid-3-o-glycoside</i>	(H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)
8.	LU8	<i>Quercetin 3-O-α-rhamnoside</i>		<i>Flavonoid-3-o-glycoside</i>	(H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)
9.	LU9	<i>Quercetin</i>		<i>Flavonol</i>	(Firdaus <i>et al.</i> , 2021; H. A.

					Rahman et al., 2017)
10	LU10	<i>Kaempferol</i>		<i>Flavonol</i>	(H. A. Rahman et al., 2017)
11	LU11	<i>Genistin</i>		<i>Isoflavone</i>	(Firdaus et al., 2021)
12	LU12	<i>Gentiatibetine</i>		<i>Alkaloid</i>	(Firdaus et al., 2021)
13	LU13	<i>2β,3β-Dihydroxynortropane</i>		<i>Tropane Alkaloids</i>	(Firdaus et al., 2021)
14	LU14	<i>δ-Humulene</i>		<i>Terpenoid</i>	(Firdaus et al., 2021)
15	LU15	<i>Chlorogenic Acid</i>		<i>Phenolic Acids</i>	(Bunawan et al., 2014; H. A. Rahman et al., 2017)
16	LU16	<i>Neochlorogenic Acid</i>		<i>Phenolic Acids</i>	(Bunawan et al., 2014)
17	LU17	<i>Cryptochlorogenic Acid</i>		<i>Phenolic Acids</i>	(Bunawan et al., 2014)

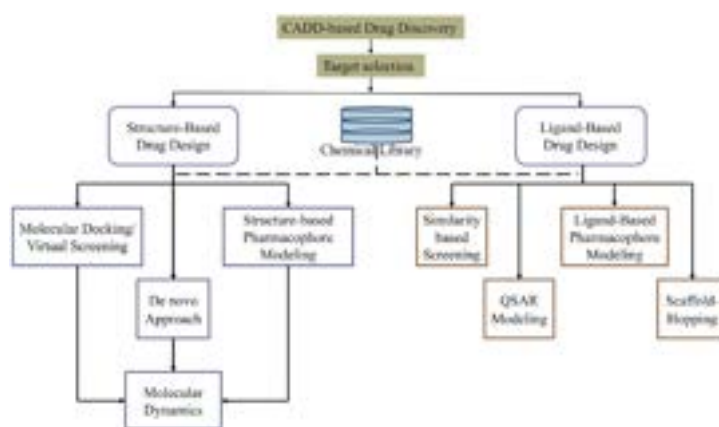
18	LU18	<i>Ferulic Acid</i>		<i>Phenolic Acids</i>	(Bunawan <i>et al.</i> , 2014)
19	LU19	<i>Caffeic Acid</i>		<i>Phenolic Acids</i>	(Bunawan <i>et al.</i> , 2014)
20	LU20	<i>Serine</i>		<i>α-Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
21	LU21	<i>L-Aspartic acid</i>		<i>α-Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
22	LU22	<i>Valine</i>		<i>α-Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014; H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)
23	LU23	<i>Alanine</i>		<i>α-Amino Acid</i>	(H. A. Rahman <i>et al.</i> , 2017)
24	LU24	<i>L-Threonine</i>		<i>Proteinogenic Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
25	LU25	<i>Glutamine</i>		<i>Proteinogenic Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
26	LU26	<i>Proline</i>		<i>Proteinogenic Amino Acid</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
27	LU27	<i>Propane-1,2,3-tricarboxylic acid</i>		<i>Carboxylic Acids</i>	(Javadi <i>et al.</i> , 2014)
28	LU28	<i>Phenylalanine</i>		<i>Carboxylic Acid</i>	(Azwanida <i>et al.</i> , 2020;

					Firdaus et al., 2021)
29	LU29	<i>Succinic Acid</i> (<i>Butanedioic Acid</i>)		<i>Dicarboxylic Acid</i>	(Javadi et al., 2014)
30	LU30	<i>Isocitric acid</i>		<i>Tricarboxylic acid</i>	(H. A. Rahman et al., 2017)
31	LU31	<i>Tryptophan</i>		<i>Indolyl carboxylic acid</i>	(Azwanida et al., 2020)
32	LU32	<i>Lactic acid</i>		<i>α-Hydroxy Acid</i>	(Javadi et al., 2014)
33	LU33	<i>Malic acid</i>		<i>Beta Hydroxy Acids</i>	(Javadi et al., 2014)
34	LU34	<i>Glyceric Acid</i>		<i>Sugar Acids</i>	(Javadi et al., 2014)
35	LU35	<i>D-(+)-Arabitol</i>		<i>Sugar Alcohols</i>	(Javadi et al., 2014)
36	LU36	<i>α-D-glucopyranoside</i>		<i>o-glycosyl</i>	(Javadi et al., 2014)
37	LU37	<i>Sucrose</i>		<i>o-glycosyl</i>	(H. A. Rahman et al., 2017)
38	LU38	<i>D-Fructose</i>		<i>C-Glycosyl</i>	(Javadi et al., 2014)

39	LU39	<i>Spathulenol</i>		<i>Tricyclic Alcohol</i>	(Firdaus et al., 2021)
40	LU40	<i>Digiprolactone</i>		<i>Benzofuran</i>	(Firdaus et al., 2021)
41	LU41	<i>1,3,6-Trihidroxy-2-methylantraquinone-3-O-β-D-glucopyranoside</i>		<i>Hydroxyanthraquinone</i>	(Firdaus et al., 2021)

2.5 Computer Aided Drug Design (CADD)

CADD atau *Computer Aided Drug Design* adalah suatu pendekatan untuk menganalisis bahan-bahan alam kandidat obat dengan menggunakan komputer. Tujuan penggunaan pendekatan CADD adalah untuk memprediksi senyawa yang menjanjikan yang membawa efek yang diinginkan setelah berikatan dengan target biologis tertentu. Secara konvensional, *high-throughput screening* digunakan untuk menguji sejumlah besar senyawa pada pengujian otomatis untuk mencapai efek yang diperlukan. Dalam hal ini, prosedur pengembangan obat tidak hanya memakan waktu tetapi membutuhkan investasi yang luas. Oleh karena itu, untuk mengurangi beban ini, pendekatan CADD diterapkan sehingga senyawa kimia dapat disaring terlebih dahulu, yang secara signifikan akan mengurangi jumlah senyawa yang digunakan untuk penyaringan eksperimental (Coumar, 2021).



Gambar 2.3 Klasifikasi *Computer Aided Drug Design* (CADD) (Coumar, 2021).

Pendekatan CADD tradisional secara luas dapat dibagi menjadi dua kelompok tergantung pada ketersediaan struktur protein target: (1) desain obat berbasis struktur (SBDD) dan (2) desain obat berbasis ligan (LBDD). Ketersediaan struktur protein target memberikan keunggulan tambahan dalam proses pengoptimalan *direct hit to lead*. SBDD mencakup pendekatan seperti docking molekuler, skrining virtual (VS), pemodelan farmakofor berbasis struktur, dan desain obat *de novo*, sedangkan pendekatan LBDD mencakup skrining berbasis kesamaan, hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas (QSAR), pemodelan farmakofor berbasis ligan, dan *scaffold hopping* (Coumar, 2021).

2.6 Structure Base Drugs Design (SBDD)

Metode SBDD memanfaatkan pengetahuan struktur 3D dari reseptor atau target untuk skrining virtual dan optimalisasi *lead*. Dengan demikian, untuk reseptor/target yang memiliki struktur kristal atau struktur model yang tersedia, metode ini dapat diterapkan. Informasi struktural baik dari kristalografi sinar-X, NMR, atau dari pemodelan homologi. Pendekatan SBDD bertanggung jawab untuk mengevaluasi komplementaritas dan memprediksi kemungkinan mode pengikatan dan afinitas antara molekul kecil dan reseptor makromolekulnya. Jenis metode SBDD meliputi *docking* molekuler, pemodelan farmakofor 3D berbasis struktur, dan metode desain obat *de novo*. Sangat penting untuk memeriksa apakah target yang dipilih adalah perilaku biologisnya dapat diubah dengan mengikat molekul kecil (Coumar, 2021).

2.7 Optimasi Geometri

Optimalisasi geometri adalah metode untuk memprediksi susunan tiga dimensi atom dalam molekul dengan cara meminimalkan energi model. Fenomena pengikatan, yaitu kecenderungan atom dan molekul untuk bercampur menjadi struktur yang lebih stabil dan lebih besar, serta munculnya struktur spesifik yang bergantung pada unsur penyusunnya, dapat dijelaskan, setidaknya secara prinsip, sebagai hasil dari optimasi geometri (Zhou & Kong, 2015).

2.8 Molecular Docking

Docking merupakan suatu metode yang digunakan untuk memprediksi orientasi molekul satu dan yang lainnya ketika terjadi interaksi elektrostatik antara mereka agar terbentuknya ikatan yang stabil. Prinsip penambatan molekul adalah teknik di mana ligan ditempatkan di situs aktif reseptor dan molekulnya kemudian dievaluasi berdasarkan bentuk struktural dan sifat elektrostatiknya. Simulasi *docking* dapat digunakan untuk memudahkan memahami mekanisme kerja senyawa kimia atau makromolekul seperti protein atau peptida pada tingkat molekuler untuk merancang obat berbasis struktur (Syahputra *et al.*, 2014).

Tujuan dari *docking* adalah untuk membuat kemungkinan konformasi ligan-protein, yang disebut "pose", di *binding pocket* sisi pengikatan protein. Biasanya, program *docking* menggunakan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku (Syahputra *et al.*, 2014).

2.8.1 Parameter Docking

1. Energi bebas Gibbs

Energi bebas Gibbs merupakan suatu parameter yang menunjukkan kestabilan konformasi antara ligan dengan protein target. Energi bebas Gibbs merupakan suatu energi dari interaksi antara ligan dan reseptor. Ligan dengan protein target diketahui mempunyai interaksi bila kompleks tersebut cenderung memiliki energi yang paling rendah untuk berikatan (Arwansyah *et al.*, 2014). Energi bebas Gibbs juga diketahui dapat menunjukkan bahwa suatu reaksi dapat berjalan pada tekanan dengan temperatur yang konstan. Penurunan dari fungsi Gibbs menunjukkan bahwa reaksi kimia ini dapat berjalan dengan spontan. Maka dari itu, dengan menganalisis adanya perubahan dari energi Gibbs, sehingga bisa diketahui bahwa sebuah reaksi akan berjalan spontan maupun tidak secara spontan pada tekanan dengan suhu konstan. Semakin rendah nilai energi Gibbs, maka semakin rendah energi yang dibutuhkan untuk ligan dan protein berikatan sehingga ikatannya berjalan spontan dan afinitasnya semakin baik dan dapat dikatakan ikatannya stabil.

2. Ki (Konstanta Inhibisi)

Ki adalah pengukuran energi ikat per atom ligan ke mitra pengikatannya, seperti reseptor atau enzim. (Ferrari & Patrizio, 2021). Semakin kecilnya nilai Ki, maka semakin tinggi kemampuan suatu senyawa untuk menghambat suatu protein target sehingga semakin kuat ikatan antara ligan dan protein tersebut. Bila afinitas pengikatan semakin kecil, maka energi yang dibutuhkan suatu senyawa untuk berikatan atau berinteraksi dengan sebuah protein target hanya relatif lebih sedikit. (Mardianingruma *et al.*, 2015).

2.9 Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul adalah teknik simulasi komputer yang mengamati gerakan molekul yang berinteraksi dengan mensimulasikan molekul yang menarik, mendorong, dan bertabrakan satu sama lain. Simulasi dinamika molekul memberikan informasi statis dan dinamis pada tingkat atom, yang kemudian dapat diolah menjadi informasi makroskopik seperti tekanan dan temperature (Mardiana & Ruswanto, 2019).

Simulasi dinamika molekul bertujuan untuk mengevaluasi stabilitas interaksi antara ligan dan protein dalam kondisi yang dimodifikasi. Kondisi yang dimaksud adalah kondisi yang semirip mungkin dengan kondisi fisiologis tubuh manusia dalam kurun waktu tertentu. (Muttaqin *et al.*, 2019). Dalam simulasi dinamika molekul, simulasi dilakukan untuk mengetahui bentuk interaksi kompleks protein-ligan yang lebih jelas dalam keadaan fleksibel, karena protein tidak dalam keadaan fleksibel selama proses *docking* dan oleh karena itu pergerakan protein tidak memungkinkan protein untuk menyesuaikan konformasi yang disebabkan oleh pengikatan ligan (Mardiana & Ruswanto, 2019).

2.9.1 Parameter Simulasi Dinamika Molekul

1. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah suatu ukuran yang biasa digunakan untuk membandingkan pergerakan ataupun perubahan konformasi molekul. (Farkhani, 2012). Analisis RMSD yang dilakukan sebagai hasil dari simulasi dinamika molekul ini bertujuan untuk memastikan stabilitas struktur kompleks protein dengan ligan dengan cara menunjukkan perubahan keadaan kompleks protein dengan ligan selama waktu simulasi (Muttaqin *et al.*, 2019)
2. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) adalah suatu ukuran perbedaan diantara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. Berbeda dengan RMSD, RMSF memungkinkan untuk mengukur variasi dari pergerakan masing-masing residu selama simulasi karena dihitung terhadap masing-masing residu protein. Nilai RMSF menunjukkan perubahan konformasi residu asam amino yang memberikan fleksibilitas protein. RMSF dimulai dari 1 nanodetik hingga akhir simulasi dengan kata lain, ditentukan dari waktu ketika energy potensial mengalami fluktuasi minimal. (Karyawati & Ruswanto, 2014). Untuk mengetahui fleksibilitas residu asam amino pada sisi aktif, analisis RMSF dilakukan sebagai hasil dari simulasi dinamika molekul ini. Kestabilan hubungan kompleks antara protein dan ligan ditunjukkan oleh tingkat fleksibilitas yang rendah. (Setiajid, 2012).
3. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MMGBSA) adalah metode yang menggunakan analisis energi bebas total kompleks ligan-reseptor, MMGBSA digunakan untuk menghitung peringkat afinitas pengikatan kompleks ligan-reseptor (Hou *et al.*, 2011). Pada simulasi dinamika molekul, metode kalkulasi MMGBSA menghasilkan energi bebas (ΔG) ikatan sistem ligan-reseptor. Nilai energi bebas (ΔG) yang lebih kecil sebanding dengan kemampuan semakin baiknya suatu senyawa untuk berikatan dengan reseptor (Mardianingrum *et al.*, 2021).