

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam peredaran darah. Gangguan ini mengganggu kerja metabolisme tubuh dalam mencerna karbohidrat, lemak dan protein (Kazi and Blonde, 2001; Palmer and Strippoli, 2018). Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe, namun kasus tipe diabetes 2 mendominasi pada orang dewasa. Diabetes melitus tipe 1 diakibatkan karena sel beta pankreas rusak, sehingga terjadinya defisiensi insulin (WHO, 2019). Sedangkan, diabetes melitus tipe 2 terjadi karena adanya resistensi insulin atau oleh defisiensi sekresi insulin. Insulin berfungsi dalam pengendalian gula darah. Defisiensi sekresi insulin pada tubuh mengakibatkan terganggunya pendendalian absorpsi glukosa ke dalam hati, otot, dan sel lemak, sehingga kadar gula dalam darah meningkat (Shouhip, 2005).

II.1.1 Glukosa dan Insulin

Glukosa atau gula darah merupakan bahan utama tubuh dalam mendapatkan energi melalui proses glikolisis dan siklus krebs, dimana hasil dari proses tersebut menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) yang berguna sebagai energi untuk sel-sel dalam melakukan kerjanya. Sel beta pankreas bekerja dalam produksi dan sekresi insulin. Dalam kondisi normal, insulin akan disekresikan dari sel beta pankreas ketika makanan mulai diabsorpsi di dalam usus halus. Usus halus akan mengirimkan sinyal hormon *incretin* (GLP-1 & GIP) ke pankreas untuk mensekresikan insulin. Insulin merupakan hormon peptida yang berikatan dengan reseptor insulin pada sel-sel tubuh. Sel akan menerima glukosa dari peredaran darah ketika reseptor insulin teraktivasi. Insulin juga berperan dalam penyimpanan glukosa yang berlebih ke dalam sel-sel otot dan hati dalam bentuk glikogen. Jika kadar glukosa darah rendah, sel *alpha* dari *islet* pankreas akan mensekresikan hormon glukagon untuk mengubah glikogen menjadi glukosa dan mensekresikannya ke aliran darah untuk menjaga kestabilan kadar gula darah (Kazi dan Blonde, 2001; Valaiyapathi et al., 2019).

II.1.2 Diabetes melitus tipe 2

Insulin pada tubuh dengan kondisi diabetes melitus tipe 2 tidak dapat mengontrol kadar gula darah. Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 dapat disebabkan oleh adanya resistensi

insulin yang diakibatkan oleh adanya kelainan pada reseptor insulin. Resistensi dapat disebabkan oleh genetik, gaya hidup yang tidak sehat, dan faktor obesitas. Sel tidak dapat menerima glukosa karena reseptor insulin pada membran selnya hancur. Hal ini dapat menyebabkan kadar glukosa dalam darah tinggi atau hiperglikemia. Diabetes melitus tipe 2 juga dapat disebabkan karena adanya defisiensi *beta-cell* pankreas yang dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin (Valaiyapathi et al., 2019). Diabetes melitus tipe 2 umumnya diresepkan obat yang memiliki aktivitas dalam penurunan glukosa darah. Salah satu contoh golongan obat diabetes adalah DPP-4 inhibitors (Petrovick, 2018; Sanchez-Rangel and Inzucchi, 2017).

II.2 *Musa acuminata*

Musa sp. atau lebih dikenal dengan tanaman pisang merupakan sebuah tanaman herba yang banyak dikultivasi oleh negara asia bagian tenggara, asia selatan, hingga amerika selatan. Tanaman ini tumbuh dalam iklim tropis dan subtropis. Pisang secara empiris sudah digunakan sebagai obat tradisional. Senyawa yang terkandung dalam pisang dapat mengobati berbagai macam gejala penyakit seperti diare, antinyeri, antiinflamasi hingga disentri. Senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, tannin, phlobatanin, fenol, glikosida, terpenoid, steroid dihipotesiskan memiliki potensi efek farmakologi (Mathew and Negi, 2017)

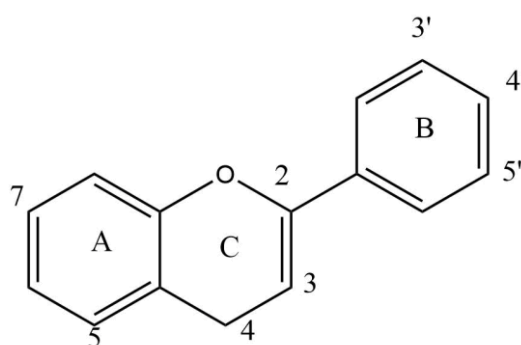
Pisang juga populer sebagai objek penelitian, karena aktivitas antioksidannya yang sudah diuji dan dikenal luas oleh para peneliti. Kelompok peneliti melakukan uji *in vivo* antidiabetes terhadap kelompok tikus yang diinduksi dengan streptozotocin. Tikus setelah diinduksi diberi ekstrak jantung pisang menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi ekstrak (Vilhena et al., 2020). Dilanjut dengan pengujian *in vitro* ekstrak batang pisang Vietnam dan batang pisang Czech. Kedua sampel diuji dengan alpha-amilase dan alpha-glukosidase. Hasil yang didapat adalah kedua sampel memberikan efek antidiabetes yang baik, dengan inhibitor alpha-glukodase terbaik dimiliki oleh pisang Czech (Dong et al., 2017). Selanjutnya seorang peneliti melakukan *docking* molekuler berbagai senyawa flavonoid yang berasal dari jantung pisang terhadap reseptor insulin tirosin kinase. Mereka berhasil menemukan interaksi antara senyawa flavonoid terhadap insulin reseptor tirosin kinase (Ganugapati et al., 2012).

II.3 Senyawa flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki struktur utama dua cincin benzene yang terpisahkan oleh satu unit propana (C₆-C₃-C₆). Flavonoid umumnya bersifat semi polar atau

polar karena memiliki banyak gugus OH. Karena hal ini flavonoid termasuk ke dalam kelompok polifenol (Sarian et al., 2017).

Flavonoid banyak ditemukan pada banyak tanaman, salah satunya pisang. Flavonoid banyak digunakan sebagai tumbuhan untuk pertumbuhan selnya dan untuk perlindungan diri dari predator tumbuhan. Jenis flavonoid pada pisang umumnya adalah *flavonones*. Contohnya seperti Hesperitin, Narigin, Naringenin, Eriodictyol dan Hesperidin (Ganugapati et al., 2012). Flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Gedük and Zengin, 2021; Mathew and Negi, 2017), antibakteri (Gedük and Zengin, 2021), dan antidiabetes (de Oliveira Vilhena et al., 2018; Dong et al., 2017; Gedük dan Zengin, 2021; Ramu et al., 2016; Vilhena et al., 2020).



Gambar 1. Struktur Utama Flavonoid

Menurut Proença dkk (2021) aktivitas inhibisi dari flavonoid terhadap DPP-4 ditentukan dari posisi gugus -OH dalam strukturnya. Gugus -OH pada posisi 3 dari cincin karbon atau pada posisi 3' (lihat gambar 2.1) pada cincin karbon B dapat menurunkan efek inhibisinya. Namun jika terdapat hidroksilasi pada posisi 4' pada cincin B dapat meningkatkan efek inhibisinya. Mereka juga menyebutkan bahwa penggantian katekol pada cincin B (pada posisi 3' dan 4') dengan gugus -OCH₃ dan gugus -Cl pada posisi 3 dari cincin C dan/atau pada posisi 8 pada cincin A juga dapat meningkatkan aktivitas inhibisinya. Metoksilasi dan asetoksilasi dapat menurunkan aktivitas inhibitorinya. Sedangkan glikosilasi diperkirakan dapat meningkatkan efek tersebut.

II.4 GLP dan GLP-1 Dalam Stimulasi Insulin

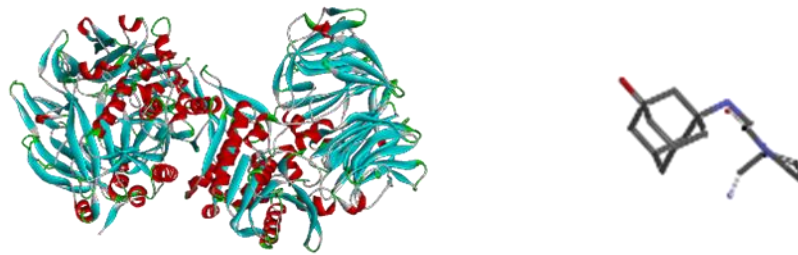
GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) dan GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) adalah hormon yang disekresikan dari sel epitel endokrin (*L-Cells*) melalui proses *differential processing of proglucagon*, yang merupakan gen yang diekspresikan pada sel-sel tersebut. *L-cell* terletak pada usus halus (*ileum*) dan usus besar (*colon*). Pada saat postprandial,

L-cell akan mensekresi *incretin* GLP-1 (Holst, 2007). Peran GLP-1 adalah mengatur kadar gula dalam darah dengan cara menstimulasi sekresi insulin dan inhibisi sekresi glukagon saat adanya pengosongan lambung (*gastric emptying*). GIP disekresikan dari sel-sel duodenal yang berkontribusi dalam metabolisme glukosa dengan meningkatkan sekresi insulinnya (Berger et al., 2018; Prasannaraja et al., 2020). GIP dan GLP-1 masuk ke dalam pankreas melalui G-protein-coupled receptors untuk menstimulasi reaksi perubahan ATP menjadi cAMP (adrenaline cyclist pathway). Reaksi ini menghasilkan cAMP (pesan sekunder) yang mempromosi protein kinase A (suatu enzim fosforilasi). Enzim ini akan mempromosikan kalsium ke dalam sel beta melalui kanal kalsium. Kalsium tersebut akan menstimulasi proses eksositosis (transport aktif) yang mensekresikan insulin keluar dari sel beta (Seino et al., 2010).

II.5 Enzim DPP-4

DPP-4 merupakan suatu enzim yang terdapat pada beberapa jenis sel. Enzim ini diekspresikan dari sel endotelium dalam dinding usus (Deacon, 2004). DPP-4 umumnya diekspresikan dalam jaringan ginjal dan beberapa jaringan lainnya (Hasan and Hoher, 2017). DPP-4 secara fisiologis akan mendegradasi *incretin* GLP-1 pada hati dan pankreas untuk meregulasi kadar gula dengan menghentikan produksi insulin. Sehingga insulin tidak sampai mengakibatkan hipoglikemia. Pada obat antidiabetes golongan DPP-4 inhibitor, enzim DPP-4 akan diinhibisi oleh senyawa obat yang meningkatkan aksi kerja *incretin* GIP dan GLP-1 lebih lama. Menurut penelitian yang dilakukan pada tahun 2018, semua obat antidiabetes golongan DPP-4 Inhibitor berikatan melalui molekul air (ikatan hidrogen) dengan residu asam amino Tyr547 (Berger et al., 2018). Contohnya, Vildagliptin akan bekerja secara kompetitif dengan GLP-1. Maka dari itu GLP-1 dapat bekerja lebih lama dalam mensekresikan insulin dan menghambat glukagon (Deacon, 2004)

Dalam beberapa tahun terakhir sudah ditemukan obat-obatan DPP-4 inhibitor seperti sitagliptin yang disetujui oleh FDA Amerika Serikat pada tahun 2006. Lalu dilanjutkan oleh pembuatan obat baru seperti vildagliptin, saxagliptin, anagliptin, linagliptin, trelagliptin, gemigliptin, alogliptin, teneligliptin, dan omarigliptin. Obat-obat tersebut bekerja dengan menghambat DPP-4 yang akan memperlama waktu kerja hormon *incretin* GLP-1 dan GIP. Kedua hormon akan mempromosi sekresi insulin dari sel beta pankreas dan menghambat sekresi glukagon dari sel alfa pankreas. Hal ini menimbulkan kadar glukosa darah menurun, karena insulin akan memberikan jalan untuk glukosa agar dapat masuk ke dalam jaringan sel tubuh (Cox et al., 2016; Prasannaraja et al., 2020).



Gambar 2. Enzim DPP-4 Kode PDB 6b1e (kiri) dan ligand alami Vildagliptin (kanan)

Nama Protein	: DPP-4 kode pdb 6b1e
Klasifikasi	: Protein: <i>Hydrolase</i>
Organisme	: <i>Homosapiens</i>
Metode	: Difraksi <i>X-ray</i>
Resolusi	: 1,62Å

Gambar Enzim dan Ligan diambil dari <https://www.rcsb.org/structure/6b1e> divisualisasikan dengan aplikasi *Discovery Studio*.

II.5 Studi Penambatan molekul

Penambatan molekul merupakan suatu metode yang menganalisa orientasi dan konformasi dari molekul ligan yang berikatan dengan *binding site* dari target makromolekul. Metode ini menggunakan program pada computer yang memiliki dua aspek, yaitu pencarian algoritma dan fungsi skoring (*search algorithms & scoring function*). Pencarian algoritma dan *scoring function* fungsi penilaian merupakan parameter dari metode ini. Pencarian algoritma menganalisis dan menampilkan bentuk serta pose ligan pada binding site (Torres et al., 2019). Pencarian ini berfungsi dalam menentukan konformasi optimal dari suatu ligan terhadap target makromolekul dan mengetahui kompleks dari ikatan ligan dengan makromolekul (Meng et al., 2012). Sedangkan fungsi penilaian digunakan untuk mengetahui energi kompleks dari hasil interaksi yang terbentuk. Fungsi penilaian juga berguna untuk menghitung afinitas antara protein dan ligan (Meng et al., 2012).

Strategi pencarian algoritmanya sering diklasifikasikan sebagai pencarian sistematis, pencarian stokhastik (*stochastic*) atau pencarian determinasi. Pencarian algoritma sistematis dilakukan dengan menelusuri masing-masing tingkat derajat kebebasan ligan secara bertahap. *Stochastic search algorithm* menjalankan penelusuran masing-masing tingkat derajat kebebasan ligan secara acak. Dalam *deterministic search* orientasi dan konformasi dari ligan dari masing-masing iterasi ditetapkan oleh *lower energy value* (Torres et al., 2019).