

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang beragam, yang semuanya ditandai dengan peningkatan kronis glukosa darah. Selain hiperglikemia, DM juga berkaitan dengan gangguan metabolisme lemak dan protein (Dipiro et al., 2023). Diabetes melitus (DM) yang disebabkan oleh hiperglikemia, akan menyebabkan gangguan metabolik jangka pendek dalam metabolisme karbohidrat. Sementara itu, pada metabolisme protein, gangguan metabolik jangka panjang dapat terjadi, yang menyebabkan perubahan kadar yang tidak dapat dipulihkan. Diabetes melitus (DM) memiliki beberapa gejala khas, antara lain rasa haus berlebihan, penurunan berat badan, sering munculnya bisul, gatal-gatal pada tubuh, dan impotensi (Adawiyah, Studi, and Pelita Mas Palu 2019).

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Definisi
DM Tipe 1	Diabetes Melitus Tipe 1 memerlukan asupan insulin dari luar karena pankreas tidak berfungsi dengan baik dalam memproduksi insulin.
DM Tipe 2	Diabetes tipe 2 dapat terjadi karena kurangnya insulin dan resistensi terhadap insulin, yang berarti tubuh masih memproduksi insulin, tetapi tidak dapat mengatur kadar gula darah dengan efektif, sehingga menyebabkan peningkatan gula darah.
DM Gestasional	DM gestasional adalah diabetes yang muncul selama kehamilan.

DM Tipe Lain	DM tipe lainnya disebabkan oleh faktor genetik yang memengaruhi fungsi sel beta, kelainan genetik dalam kerja insulin, penggunaan obat tertentu, atau penyakit lainnya (ADA 2018).
--------------	--

2.2. Patofisiologi Diabetes Melitus

Menurut Perkeni (2021), resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kerusakan sel beta pankreas, merupakan bagian dari patofisiologi diabetes melitus. Selain otot, hati, dan sel beta, ada sebelas organ lainnya yang berkontribusi dalam proses ini, yang dikenal sebagai "The Egregious Eleven". Berikut adalah penjelasan tentang masing-masing:

Tabel 2.2 The Egregious Eleven

Kegagalan Sel Beta Pankreas	Sel beta mengalami kerusakan akibat proses autoimun, sehingga pankreas gagal memproduksi insulin.
Kegagalan Sel Alfa Pankreas	Sel alfa, yang memproduksi glukosa selama puasa, menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah dan hati.
Sel Lemak	Kekurangan insulin mengganggu metabolisme lemak, yang bisa menyebabkan penurunan berat badan.
Otot	Gangguan insulin menghambat masuknya glukosa ke dalam sel otot, akibat gangguan fosforilasi tirosin, yang dapat menyebabkan kelemahan atau kelumpuhan otot.
Hati	Resistensi insulin berat di hati memicu pembentukan glukosa berlebih, meningkatkan kadar gula darah.

Otak	Insulin menekan nafsu makan; pada obesitas dengan resistensi insulin, peningkatan asupan makanan terjadi karena otak mengira tubuh kekurangan energi.
Kolon	Perubahan mikrobiota usus berhubungan dengan hiperglikemia dan risiko diabetes melitus, terutama pada individu dengan berat badan berlebih.
Usus Halus	Usus halus berfungsi dalam penyerapan glukosa, tetapi asupan glukosa berlebih dapat menghambat penyerapan optimal.
Lambung	Penurunan produksi amilin akibat kerusakan sel beta pankreas mempercepat pengosongan lambung dan penyerapan glukosa, meningkatkan kadar glukosa.
Sistem Imun	Sitokin memicu respons imun yang menyebabkan peningkatan glukosa darah (Soelistijo 2021).
Ginjal	Ketika kadar glukosa darah tinggi, ginjal tidak mampu menyerap seluruh glukosa yang difiltrasi, menyebabkan glukosa berlebih dalam urin atau kencing manis.

2.3.Terapi Farmakologi dan Non Farmakologi

a. Terapi Farmakologi

1. Insulin

Insulin sebagai pengobatan diabetes melitus (DM) memiliki kelebihan dibandingkan metode lain, terutama dalam mencapai target glukosa tertentu. Dosisnya dapat disesuaikan berdasarkan kadar glukosa individu. Namun, kekurangannya meliputi risiko hipoglikemia, kebutuhan insulin dalam jumlah besar, peningkatan berat badan, dan beban perawatan yang tinggi (Chung et al. 2023).

2. Biguanid

Biguanid (Metformin, Fenformin, Buformin) berfungsi menurunkan produksi glukosa di hati sekaligus meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer, termasuk otot rangka. Metformin adalah obat utama untuk penderita diabetes melitus tipe 2 (Hardianto 2021).

3. Sulfonilurea

Sulfonilurea (glibenklamid, gliklazid, glimepirid, gliburid, glipizid, tolbutamid) adalah obat antihiperglikemik oral pertama yang digunakan dan sering menjadi pilihan kedua dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Obat ini sering diberikan pada pasien lanjut usia dan bekerja dengan merangsang sekresi insulin melalui saluran KATP di sel β pankreas (Hardianto 2021).

4. Meglitinide

Meglitinide (Repaglinid dan Nateglinid) bekerja dengan merangsang produksi insulin oleh pankreas. Mekanismenya melibatkan penutupan saluran kalium dan pembukaan saluran lain di sel β pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin (Hardianto 2021).

5. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione (Rosiglitazon, Pioglitazon, Troglitazon) bekerja dengan mengikat reseptor peroxisome proliferasi-activated receptor-gamma (PPAR- γ), yang mengatur metabolisme glukosa dan lemak serta

meningkatkan sensitivitas insulin. Obat ini juga dapat menurunkan komplikasi mikrovaskular sebesar 2,6% (Hardianto 2021).

6. Agonis reseptor peptida-1 seperti glukagon (GLP1-RA)

GLP1-RAs (lixisenatide, exenatide, liraglutide, exenatide XR, semaglutide) merangsang sel beta pankreas untuk sekresi insulin dengan mekanisme yang bergantung pada kadar glukosa. Selama hiperglikemia, obat ini menurunkan kadar glukagon yang tidak teratur, mengurangi produksi glukosa di hati (Chung et al. 2023).

7. Inhibitor peptidase-4 dipeptidyl (Inhibitor DPP-4)

DPP-4 Inhibitors (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) menghambat enzim DPP-4 yang bertanggung jawab atas degradasi GLP-1 dan GIP, sehingga memperpanjang efek hormon-hormon tersebut. Akibatnya, terjadi peningkatan sekresi insulin berdasarkan kadar glukosa serta pengurangan sekresi glukagon postprandial yang tidak normal (Chung et al. 2023).

8. Inhibitor kotransporter natrium-glukosa-2 (SGLT-2 Inhibitors)

SGLT-2 Inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozi) mengurangi kadar glukosa plasma dengan mencegah reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin (Chung et al. 2023).

9. Agonis dopamin

Dopamine agonists (bromokriptin) bekerja meningkatkan kadar dopamin yang diyakini dapat meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan mengurangi produksi glukosa (Chung et al. 2023).

10. Analog Amilin

Amylin Analogs (Pramlintide) meniru hormon amylin, yang membantu mengatur kadar glukosa dengan mengurangi sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang (Chung et al. 2023).

11. Inhibitor Alfa Glukosidase

Akan dijelaskan pada point 2.5.

b. Terapi Non-Farmakologi**1. Terapi nutrisi Medis (MNT)**

MNT adalah pendekatan berbasis bukti yang melibatkan perencanaan nutrisi individu. Diet ini rendah kalori, karbohidrat, dan lemak jenuh (<7% dari total kalori), dilengkapi vitamin dan mineral esensial (Chung et al. 2023).

2. Aktivitas Fisik

Olahraga seperti aerobik meningkatkan sensitivitas insulin, membantu kontrol glikemik, dan mendukung kesehatan tubuh. Dianjurkan melakukan aktivitas dengan intensitas sedang minimal 150 menit per minggu, dibagi dalam tiga hari, dengan jeda tidak lebih dari dua hari antar sesi (Chung et al. 2023).

3. Pendidikan dan dukungan manajemen diri diabetes (DSME/S)

Program ini bertujuan meningkatkan manajemen diri melalui tujuh perilaku: makan sehat, tetap aktif, pemantauan, minum obat, menurunkan risiko, penyelesaian masalah, dan pengelolaan kesehatan secara keseluruhan (Chung et al. 2023).

2.4. Tanaman Pacing (*Costus Speciosus*)

Gambar 2.1 Tanaman Pacing (*Costus Speciosus*) (Erlangga 2020).

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Monocotyledonae
Ordo : Zingiberales
Famili : Zingiberaceae
Genus : *Costus*
Spesies : *Costus speciosus*

Tanaman pacing adalah tumbuhan tahunan yang dapat tumbuh hingga mencapai tinggi 3–4 meter. Batangnya kaya akan kandungan air, membantu tanaman tetap lembab. Daunnya tunggal dengan bentuk lonjong, berwarna hijau, ujungnya meruncing, serta memiliki tepi dan pangkal yang rata. Panjang daun berkisar antara 11–28 cm. Bunga tanaman ini berbentuk bulir besar yang tumbuh di ujung batang. Bunganya berwarna putih, dengan mahkota berbentuk tabung sepanjang sekitar 1 cm dan diameter 5 mm. Benang sarinya memiliki panjang 6 cm, berujung runcing, serta berwarna hijau. Putiknya tampak menonjol di atas kepala sari dan berwarna putih (Erlangga 2020).

Tanaman pacing mengandung beragam senyawa fitokimia, termasuk steroid (diosgenin, tigogenin), saponin, terpenoid, flavonoid, dan fenol. Selain itu, terdapat pula senyawa lain seperti asam lemak, lendir, dan hormon tumbuhan (asam absisat). Senyawa diosgenin pada rimpang pacing memiliki sifat antidiabetes. (Nurfazri Istiqomah, Septi Lestari, and Fauzya Zahra 2024)

Tanaman pacing adalah salah satu tumbuhan herbal yang bermanfaat untuk mengobati berbagai penyakit. Tumbuhan ini diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk sebagai antibakteri, antijamur, antikolinesterase, antioksidan, antihiperglikemik, antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antidiuretik, larvisida, antistres, dan aktivitas estrogenik. (Rudini Mahmud et al. 2022).

2.5. Inhibitor Alfa Glukosidase

Inhibitor alfa-glukosidase adalah obat antidiabetik oral lini pertama yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus tipe 2. Obat ini bekerja dengan cara menghambat pemecahan karbohidrat kompleks, sehingga penyerapan glukosa berkurang karena karbohidrat tidak diubah menjadi molekul glukosa. Salah satu contoh obat antidiabetik oral yang termasuk dalam kelompok inhibitor alfa-glukosidase adalah akarbosa, yang berfungsi untuk mengontrol efek glikemik terkait dengan hiperglikemia setelah makan (Riyanti et al. 2020). Inhibitor ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase yang memecah pati di usus halus, sehingga memperlambat penyerapan glukosa dari hasil pemecahan karbohidrat. Proses ini dapat membantu menurunkan kadar gula darah postprandial (Findrayani et al. 2024). Inhibitor alfa glukosidase bekerja secara kompetitif dengan menghambat enzim maltase, isomaltase, sucrase, dan glukamilase di usus halus, sehingga menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks (Chung et al. 2023).

2.6. Computer-Aided Drug Design (CADD)

Computer-Aided Drug Design (CADD) adalah pendekatan desain obat modern yang mendukung pengembangan obat berdasarkan informasi yang telah tersedia mengenai obat dan penyakit, termasuk Structure-Based Drug Design (SBDD) dan Ligand-Based Drug Design (LBDD). CADD menggunakan alat komputasi dan perangkat lunak untuk mensimulasikan interaksi antara obat dan reseptor. Kemajuan pesat di bidang ini mempermudah pencarian data struktur protein target. CADD digunakan untuk mengidentifikasi calon obat aktif, memilih senyawa induk, serta mengoptimalkan senyawa tersebut dengan cara meningkatkan sifat kimia fisika, farmasetika, dan farmakokinetika melalui modifikasi struktur senyawa aktif biologis (Farida Suhud 2015).

SBDD dan LBDD adalah dua metode utama dalam CADD. Pendekatan ini dinilai sebagai teknik yang sangat efisien dan andal dalam penemuan serta pengembangan obat. Metode ini dapat diterapkan melalui penggabungan molekuler dan skrining virtual untuk mengidentifikasi serta mengoptimalkan

model ligan-reseptor tertentu, sehingga memungkinkan pengamatan interaksi calon obat-reseptor secara komputasi (Jain 2017).

Structure-Based Drug Design (SBDD) berfokus pada desain obat berdasarkan informasi target reseptor yang telah diketahui bertanggung jawab terhadap aktivitas senyawa di dalam tubuh. SBDD memanfaatkan struktur reseptor target untuk mengidentifikasi sisi aktif protein yang mampu berikatan dengan senyawa obat. Dengan memprediksi sisi aktif protein, senyawa dapat dirancang agar mampu berikatan dengan reseptor dan menunjukkan aktivitas biologis yang diinginkan (Sydow et al. 2019).

2.7.Optimasi Geometri

Optimasi geometri bertujuan untuk menentukan energi minimal atau terendah dari suatu molekul, di mana struktur dengan energi terendah dapat diartikan sebagai sistem yang berada dalam kondisi stabil. Pemilihan metode optimasi disesuaikan dengan kebutuhan penelitian. Model mekanika molekul (MM) digunakan untuk memprediksi energi yang terkait dengan pose tertentu dari molekul, memberikan gambaran tentang interaksi antaratom dalam molekul. Sementara itu, metode mekanika kuantum (MK) memperhitungkan molekul sebagai sistem yang terdiri dari elektron dan inti atom, memungkinkan analisis yang lebih rinci. Metode MK dapat digunakan untuk memprediksi energi *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) dan *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO), memiliki tingkat akurasi yang tinggi, serta mampu memprediksi spektrum spektroskopi yang melibatkan elektron, seperti spektrum UV dan jenis spektrum lainnya (Rohmani, ade; Windarti, Tri; Siahaan 2011).

2.8.Sifat Fisiko Kimia

Parameter sifat fisiko-kimia adalah faktor yang mencerminkan karakteristik suatu senyawa baik dari segi fisik maupun kimia. Beberapa parameter yang memengaruhi aksi suatu senyawa meliputi :

1. Bobot Molekul (BM)

Bobot molekul menjadi aspek penting bagi obat yang mengalami proses absorpsi, misalnya obat oral yang harus menembus membran sebelum berinteraksi dengan reseptor. Bobot molekul yang besar juga sulit melewati sawar darah otak.

2. Koefisien Partisi

LogP merupakan parameter yang mencerminkan lipofilisitas atau hidrofobisitas suatu senyawa, serta kemampuannya larut dalam lemak atau menembus membran biologis (Amalia and Ruswanto 2019). Nilai LogP yang semakin negatif menunjukkan senyawa bersifat hidrofilik, sedangkan nilai LogP yang semakin positif menunjukkan sifat hidrofobik. Berdasarkan aturan Lipinski, nilai LogP yang disarankan adalah < 5 (Lipinski et al. 2012)

3. Refraktivitas Molar (CMR)

CMR mencerminkan kemampuan senyawa untuk mengisi situs pengikatan (binding site) reseptor dalam tubuh, yang merepresentasikan volume molekul. Semakin tinggi nilai CMR suatu senyawa, semakin besar kemampuannya memenuhi binding site reseptor (Widiandini T. et al. 2013)

4. HOMO-LUMO

Orbital molekul terpenting adalah Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) dan Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO). HOMO bertindak sebagai donor elektron, sedangkan LUMO sebagai akseptor elektron. Jarak energi antara HOMO dan LUMO adalah parameter kunci dalam menentukan transport elektron suatu molekul (Suhasini et al. 2015).

2.9. Density Functional Theory (DFT)

Dalam bidang kimia komputasi, perhitungan molekuler yang kompleks dapat diselesaikan menggunakan metode Density Functional Theory (DFT). Metode ini merupakan teknik berbantuan komputer yang mengandalkan kerapatan elektron sebagai parameter utama untuk menyelesaikan persamaan Schrödinger dengan lebih efisien. Pada sistem logam transisi, DFT memberikan

hasil yang lebih akurat dalam menentukan struktur energi dan frekuensi getaran dibandingkan dengan metode Hartree-Fock (HF). Metode DFT juga dapat dimanfaatkan untuk berbagai prediksi molekuler. (Pongajow, Juliandri, and Hastiawan 2017).

2.10. Molecular Docking

Molecular docking, atau penambatan molekul, adalah salah satu metode *in silico* berbasis struktur yang paling populer dan sukses, bertujuan untuk memprediksi interaksi antara molekul dan target biologis. Metode berbasis struktur ini menggunakan informasi dari struktur 3D target, memungkinkan proses docking dilakukan tanpa perlu mengetahui lokasi sisi aktif atau tempat penambatan pada reseptor (Pradani et al. 2021).

Penambatan molekul merupakan pendekatan komputasi untuk memprediksi posisi antara reseptor, yang biasanya berupa protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan guna menentukan afinitasnya. Dengan metode ini, afinitas dan interaksi ikatan antara ligan dan protein dapat diprediksi pada posisi yang paling optimal (Rasyid 2019).

2.11. Validasi Molecular Docking

Validasi penambatan molekul dalam aplikasi AutoDock dilakukan dengan cara melakukan penambatan ulang ligan alami ke protein target. Posisi dan area interaksi ligan ditentukan melalui pengaturan gridbox. Tujuan validasi ini adalah untuk memastikan pengaturan metode yang valid (Muttaqin 2019). Dalam bioinformatika, RMSD (Root Mean Square Deviation) adalah ukuran rata-rata deviasi akar kuadrat dari posisi atom. Dalam studi konformasi, RMSD digunakan untuk mengukur tingkat kesamaan koordinat pada struktur 3D. RMSD biasanya digunakan sebagai ukuran kuantitatif kesamaan antara dua atau lebih molekul. Dalam konteks penambatan molekul, RMSD membantu mempelajari konfigurasi vektor ligan saat berikatan dengan makromolekul, dengan mengevaluasi tumpang tindih hasil penambatan ulang. Semakin rendah nilai RMSD, semakin baik kesesuaian model struktur dengan struktur aslinya (Zubair, Maulana, and Mukaddas 2020).

2.12. Autodock

AutoDock adalah aplikasi untuk penambatan molekul secara otomatis, yang digunakan untuk memprediksi bagaimana ligan berinteraksi dengan reseptor berdasarkan struktur 3D yang diketahui. AutoDock terdiri dari dua program utama autodock, yang bertugas melakukan penambatan ligan pada kisi-kisi yang mewakili protein target, dan autogrid, yang digunakan untuk menghitung kisi-kisi tersebut. Selain digunakan untuk penambatan molekul, kisi-kisi afinitas atom juga dapat divisualisasikan (Narko et al. 2017).

2.13. Dinamika Molecular

Dinamika molekul adalah metode yang digunakan untuk memprediksi kestabilan interaksi antara senyawa dengan reseptor dalam rentang waktu tertentu. Simulasi dinamika molekul dilakukan secara virtual untuk mengamati interaksi antar molekul secara fleksibel. Tujuannya adalah memahami kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor target dalam kondisi yang menyerupai keadaan fisiologis tubuh selama periode tertentu (Rasyid 2019).