

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang paling umum dan menimbulkan beban kesehatan global yang signifikan. Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin, serta menyumbang lebih dari 90% dari seluruh kasus diabetes yang ada di dunia¹. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF, 2022), jumlah penderita diabetes diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta orang pada tahun 2045 yang menunjukkan perlunya strategi terapi yang lebih efektif dan aman².

Salah satu pendekatan dalam pengendalian hiperglikemia pada T2DM adalah dengan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase dan Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Enzim α -glukosidase berperan dalam tahap akhir pencernaan karbohidrat menjadi glukosa di usus halus, sedangkan DPP-4 bertanggung jawab atas inaktivasi hormon inkretin yang mengatur sekresi insulin. Inhibitor α -glukosidase seperti acarbose dan inhibitor DPP-4 seperti sitagliptin telah terbukti menurunkan kadar glukosa darah secara efektif³. Namun, penggunaannya seringkali menimbulkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal, *indigestion*, ruam kulit (*rash*), serta risiko hipoglikemia, sehingga mendorong perlunya pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan selektif. Upaya untuk mengatasi tantangan tersebut umumnya dengan menargetkan jalur-jalur molekuler penting dalam regulasi glukosa darah dengan senyawa bioaktif dari bahan alam⁴.

Sumber daya hayati berupa senyawa bioaktif dari bahan alam telah lama menjadi fokus dalam pencarian kandidat obat antidiabetes baru yang lebih aman dan efektif. Berbagai kelompok fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan glikosida telah dilaporkan memiliki aktivitas hipoglikemik melalui beragam mekanisme, termasuk penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti α -glukosidase, peningkatan sensitivitas insulin, serta aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang mendukung regulasi metabolisme glukosa⁴. Produk alam yang berasal dari berbagai sumber, terutama tumbuhan, telah menjadi sumber penting senyawa bioaktif antidiabetes dan banyak dimanfaatkan dalam sistem pengobatan tradisional maupun modern. Berbagai spesies tumbuhan seperti *Curcuma longa*, *Momordica charantia*, *Gymnema sylvestre*, *Trigonella foenum-graecum*, dan *Orthosiphon aristatus* telah dilaporkan mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi mengendalikan kadar glukosa darah melalui mekanisme yang berbeda-beda⁵. Meskipun telah dilaporkan aktivitas antidiabetes secara umum, interaksi senyawa spesifik dengan enzim target seperti α -glukosidase dan DPP-4 melalui pendekatan molekuler masih minim diidentifikasi secara sistematis. Hal ini menunjukkan perlunya pendekatan komputasional untuk mengeksplorasi potensi farmakologis senyawa alami secara lebih terarah dan sistematis.

Seiring kemajuan teknologi, pendekatan komputasi molekuler atau *in silico* telah menjadi alat penting dalam proses penemuan obat⁶. Metode ini memungkinkan pemodelan

interaksi senyawa dengan target protein secara efisien dan cepat melalui proses *virtual screening*, *molecular docking*, simulasi dinamika molekuler, dan kalkulasi *Density Functional Theory* (DFT). Salah satu sumber data yang relevan dan terbuka untuk eksplorasi senyawa alami adalah COCONUT (*Collection of Open Natural Products*) yang menyediakan lebih dari 700.000-an struktur senyawa alami dari berbagai sumber, termasuk tanaman, mikroba, dan laut⁷. Pemanfaatan *database* seperti COCONUT dan pendekatan *in silico* dapat memungkinkan secara sistematis mengidentifikasi dan mengevaluasi potensi aktivitas biologis senyawa alami sebelum melanjutkan ke tahap eksperimental, sehingga menghemat waktu, biaya, dan sumber daya dalam proses penemuan obat.

Melalui pemanfaatan database COCONUT dan teknik *in silico*, penelitian ini bertujuan untuk melakukan penyaringan virtual senyawa bioaktif sebagai inhibitor potensial enzim α -glukosidase dan DPP-4. Hasil dari studi ini diharapkan dapat mengidentifikasi senyawa kandidat dengan afinitas pengikatan tinggi serta prediksi profil farmakokinetik yang mendukung, sehingga dapat dijadikan dasar untuk studi lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* dalam pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat diperoleh rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Senyawa bioaktif mana dari *database* COCONUT yang menunjukkan potensi terbaik sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dan DPP-4 berdasarkan pendekatan *virtual screening*?
2. Bagaimana pola interaksi molekuler antara senyawa terpilih terhadap sisi aktif enzim target berdasarkan hasil *molecular docking*, serta bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitasnya berdasarkan prediksi ADMET?
3. Bagaimana kestabilan kompleks ligan-protein senyawa terpilih berdasarkan simulasi dinamika molekuler dan bagaimana profil elektroniknya berdasarkan kalkulasi DFT?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi senyawa bioaktif dari database COCONUT yang memiliki potensi terbaik sebagai inhibitor α -glukosidase dan DPP-4 berdasarkan pendekatan *virtual screening*.
2. Menganalisis pola interaksi molekuler, serta memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dari senyawa terpilih untuk mengkaji potensi pengembangannya sebagai kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam.
3. Mengevaluasi kestabilan kompleks ligan-protein senyawa terpilih berdasarkan simulasi dinamika molekuler, serta menganalisis profil elektronik senyawa melalui kalkulasi DFT.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai potensi senyawa bioaktif dari database COCONUT sebagai kandidat inhibitor enzim α -glukosidase dan DPP-4, sehingga dapat menjadi dasar pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam serta acuan untuk penelitian lanjutan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

