

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme dari beberapa etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan gangguan karbohidrat, lemak, dan metabolisme protein, yang dihasilkan dari cacat pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Efek diabetes mellitus meliputi kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ (WHO, 1999). Diabetes melitus adalah penyakit yang umum dijumpai di masyarakat. Buruknya kesehatan di seluruh dunia bersumber dari diabetes mellitus. Menurut International Diabetes Federation, terdapat 10 negara dengan tingkat penderita diabetes mellitus paling tinggi yaitu China pada peringkat pertama, kemudian diikuti oleh India, USA, Brazil, Rusia, Meksiko, Indonesia, Jerman, Mesir dan Jepang. Indonesia menempati peringkat ke 7 dengan penderita diabetes melitus paling banyak (International Diabetes Federation, 2013).

Berbagai upaya pengobatan diabetes mellitus sudah banyak dilakukan. Obat hipoglikemik oral mempunyai berbagai macam mekanisme pengobatan, salah satunya adalah sebagai inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase. Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa pada saluran pencernaan (Subroto, 2006). Enzim ini dapat meningkatkan kadar gula darah. Akarbosa adalah obat antidiabetik yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase (Dipiro *et al.*, 2008). Penggunaan obat tradisional antihiperglikemik juga dapat dijadikan terapi agar terhindar dari diabetes mellitus. Obat tradisional mempunyai efek samping lebih kecil dibandingkan dengan penggunaan insulin atau obat hipoglikemik oral yaitu overdosis selama pengobatan (Niwa *et al.*, 2011). Disisi lain, kebanyakan obat antidiabetes lebih mahal dibandingkan dengan obat tradisional.

Banyak tanaman obat yang sudah dimanfaatkan untuk pengobatan diabetes mellitus. *Allium cepa* L (bawang merah), *Allium sativum* L (bawang putih), *Aloe vera* (L) Burm adalah contoh obat herbal yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus (Bordoloi and Dutta, 2014). Spesies *Ipomoea* yang memiliki efek sebagai antidiabetes adalah *Ipomoea batatas* dan *Ipomoea aquatica* (Meira *et al.*, 2011). Enzim alfa glukosidase dapat dihambat oleh berbagai macam tumbuhan Indonesia dengan nilai  $IC_{50}$  rendah. Jambu mete, tapak dara, daun sembung, mahoni, gadung (Mashita, 2011) dan daun ubi jalar (Sirvastava *et al.*, 2015) adalah contoh dari tumbuhan tersebut.

Penelitian antidiabetes pada daun ubi jalar masih kurang sehingga perlu diadakan studi manfaat ekstrak daun ubi jalar ungu sebagai penghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. Berdasarkan uraian diatas maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak etanol daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut maka rumusan penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol daun ubi jalar ungu memiliki aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase?
2. Berapa nilai  $IC_{50}$  ekstrak daun ubi jalar ungu yang dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase?
3. Bagaimana kinetika penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak daun ubi jalar ungu?

## **C. Tujuan penelitian**

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah tersebut maka tujuan dilakukannya penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak etanol daun ubi jalar ungu.
2. Mengetahui nilai  $IC_{50}$  ekstrak daun ubi jalar ungu yang dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.

3. Mengetahui kinetika penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak daun ubi jalar ungu

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Diabetes Melitus**

Diabetes melitus adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penurunan sekresi dan atau resistensi insulin karena kelainan metabolik. Hal tersebut menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh naik (hiperglikemia) pada kondisi normal akibat metabolisme glukosa di dalam darah tidak berjalan dengan baik (Mun'im dan Hanami, 2011)

Diabetes melitus digolongkan menjadi beberapa macam, yaitu :

- a. Diabetes melitus tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*)

Pada diabetes tipe ini terjadi kekurangan insulin absolut yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas. Penyebab IDDM belum begitu jelas, tetapi diduga kuat disebabkan oleh infeksi virus dan dapat juga disebabkan oleh faktor keturunan. Penderita IDDM tidak dianjurkan mengkonsumsi obat antidiabetika oral, tetapi tergantung pada terapi insulin. Diabetes tipe ini tidak dapat disembuhkan dan tergantung pada injeksi insulin selama hidupnya (Subroto, 2006)

- b. Diabetes melitus tipe 2 (*Non Insulin Dependent Diabetes Melitus*)

Pada diabetes tipe ini terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif karena insulin mengalami resistensi. Penyebab NIDDM adalah faktor genetik dan pola hidup yang tidak sehat. Terapi yang dilakukan untuk diabetes tipe ini adalah dengan penggunaan obat antidiabetika oral dan diimbangi dengan perubahan gaya hidup, seperti mengatur pola makan yang baik, olahraga secara teratur, tidak merokok dan tidak mengkonsumsi minuman beralkohol (Subroto, 2006).

- c. Diabetes melitus kehamilan

Diabetes tipe ini terjadi pada wanita hamil selama masa kehamilannya dan dapat normal kembali setelah kehamilan. Penderita diabetes tipe ini harus ditangani dan dikontrol dengan baik karena dapat berkembang lebih lanjut setelah masa kehamilan serta dapat berakibat buruk pada janin (Subroto, 2006).

d. Diabetes melitus tipe lain

Penyebab diabetes tipe ini adalah faktor lain seperti penyakit pankreas eksokrin, efek genetik pada fungsi sel beta pankreas pada kerja insulin atau karena penggunaan obat (Subroto, 2006).

## 2. Pengobatan Diabetes Mellitus

Tujuan utama dari manajemen DM adalah untuk mengurangi risiko mikrovaskuler dan komplikasi penyakit kardiovaskular, untuk memperbaiki gejala, mengurangi angka kematian, dan untuk meningkatkan kualitas hidup.

a. Terapi tanpa obat

Pada individu dengan DM tipe 1, fokusnya adalah mengatur pemberian insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Penderta DM tipe I dianjurkan konsumsi karbohidrat yang cukup dan rendah lemak (<7% dari total kalori) dengan fokus pada makanan seimbang. Pasien harus memahami hubungan antara asupan karbohidrat dan kontrol glukosa. Selain itu, pasien dengan DM tipe 2 dengan obesitas sering membutuhkan pembatasan kalori dan tidak makan makanan ringan saat menjelang tidur. Secara umum, kebanyakan pasien dengan DM bisa mendapatkan keuntungan dari peningkatan aktivitas. Hal-hal yang dapat dilakukan antara lain dengan latihan aerobik untuk meningkatkan resistensi insulin dan kontrol glikemik, mengurangi faktor risiko kardiovaskular, memberikan kontribusi untuk penurunan atau pemeliharaan berat badan, dan meningkatkan kesejahteraan (Dipiro *et al.*, 2008).

b. Terapi Obat

Pengobatan farmakologis yang tersedia untuk pasien diabetes adalah dengan menggunakan obat hipoglikemik oral dan menggunakan insulin.

1) Obat hipoglikemik Oral

a) Sulfonilurea

Mekanisme utama dari aksi sulfonilurea adalah peningkatan sekresi insulin. Obat-obat yang termasuk dalam golongan sulfonilurea adalah asetoheksamid, klorpropamid, tolazamid, tolbutamid, glipizid, gliburid, glimepirid (Dipiro *et al.*, 2008).

b) Biguanida

Metformin adalah obat golongan biguanida. Mekanisme kerja metformin adalah meningkatkan sensitivitas insulin baik (otot) jaringan hati dan perifer. Hal ini menyebabkan peningkatan penyerapan glukosa ke dalam jaringan (Dipiro *et al.*, 2008).

c) Tiazolidindion

Obat-obat yang termasuk dalam golongan tiazolidindion adalah pioglitazon dan rosiglitazon. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot, hati, dan lemak secara tidak langsung (Dipiro *et al.*, 2008).

d)  $\alpha$ -glukosidase inhibitor

Mekanisme obat golongan  $\alpha$ -glukosidase inhibitor adalah dengan menghambat penguraian sukrosa dan kompleks karbohidrat di usus kecil. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat enzim (maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase) di usus kecil. Contoh obat dengan mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah akarbosa dan miglitol (Dipiro *et al.*, 2008).

e) DPP IV inhibitor

Mekanisme kerja DPP IV inhibitor adalah meningkatkan kadar GLP-1, meningkatkan sekresi insulin serta menghambat pelepasan glukagon. Obat yang termasuk dalam golongan DPP IV inhibitor adalah sitagliptin (Dipiro *et al.*, 2008).

2) Terapi Insulin

Insulin diperlukan bagi penderita diabetes mellitus tipe 1. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, penggunaan insulin diperlukan jika gula darahnya tidak dapat dikendalikan dengan diet dan antidiabetik oral, diabetes mellitus pada kondisi khusus misalnya pada kehamilan dan komplikasi akut (Sukandar *et al.*, 2013).

### 3. Ubi Jalar

Ubi jalar merupakan salah satu tanaman yang mempunyai indeks glikemik rendah. Indeks glikemik yang ada pada ubi jalar bermanfaat bagi pasien diabetes

yang mengkonsumsi ubi jalar. Pengontrolan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan memprediksi diet sehari-hari dengan menggunakan indeks glikemik. Serat yang cukup tinggi dalam ubi jalar bermanfaat untuk saluran pencernaan (Allen *et al.*, 2012)

Taksonomi ubi jalar menurut Tjitrosoepomo (2004):

Kerajaan : Plantae  
 Divisi : Spermatophyta  
 Sub divisi : Angiospermae  
 Kelas : Dicotyledonae  
 Bangsa : Solanales  
 Suku : Convolvulaceae  
 Marga : *Ipomoea*  
 Jenis : *Ipomoea batatas* L.

a. Komponen ubi jalar

Komponen antinutrisi pada tanaman ubi jalar diantaranya alkaloid, tanin, saponin, antosianin, steroid, flavonoid, asam askorbat, glikosida jantung, fenolik flavonoid, antrakuinon, kumarin, dan triterpenoid (Anbuselvi dan Muthumani, 2014). Empat komponen yang diisolasi dan teridentifikasi ada dalam ubi jalar adalah sitrusin, asam kafeat, *3,4-di-O-caffeoylquinic acid*, *1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid* (Yin *et al.*, 2008). Daun merupakan bagian tanaman dari ubi jalar yang memiliki komponen dasar kalsium, magnesium, besi, seng, potasium, mangan, fosfor, garam, vitamin A dan vitamin C. Komponen lain seperti sianida, tannin, oksalat juga terdapat di daun ubi jalar (Antia *et al.*, 2006). Enam komponen yang diisolasi dari ekstrak etanol 90% menghasilkan senyawa yang teridentifikasi adalah tetrakosane, asam miristat, beta sitosterol, beta karotene, daukosterol dan kuersetin (LY *et al.*, 2009). Hasil isolasi fraksi metanol dan butanol daun ubi jalar ungu teridentifikasi tiga senyawa flavonoid, yaitu kuersetin 3-O- $\beta$ -D-soforosida, kuersetin 3 $\beta$ -O-glukosida dan kuersetin, satu derivat asam kafeat, yaitu asam 3,4-di-O-kafeoil isokuinik, tiga seskuiterpenes, yaitu ananosmosida, kariolane-1,9 $\beta$ -diol, dan klovane-2 $\beta$ ,9 $\alpha$ -diol, satu iridoid glukosida, yaitu 8-O-asetil-harpagide, satu monoterpenoid triol, dua

fenilpropanoid, yaitu eugenil *O*- $\beta$ -D-glukopiranosida dan eugenol, satu ligand, yaitu finoresinol- $\beta$ -d-glukosida, tiga derivat benzena, yaitu benzil  $\beta$ -D-glukosida, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dan metil 4-hidroksi-3-metoksibenzoat, satu alkaloid, yaitu indole-3-aldehid, satu kumarin, yaitu 6-metoksi-7-hidroksikumarin, satu amida, yaitu *trans-N*-feruloiltiramin, satu derivat isoprene yaitu 2-metil-1,2,3,4-butanetetrol, satu diterpen yaitu andrografolid dan satu steroid, yaitu sitosterol-3- $\beta$ -D-glukosa (Lee *et al.*, 2016). Ekstraksi daun ubi jalar menunjukkan adanya total flavonoid dan total fenolik (Hue *et al.*, 2012).

b. Kegunaan ubi jalar

Tanaman ubi jalar dalam masyarakat telah banyak digunakan sebagai obat tradisional. Ubi jalar sering dimanfaatkan sebagai antioksidan, antikarsinogen, antimutagen, antimikroba, antiinflamasi, antihipertensi, anti-HIV, antidiabetes, mengatasi sembelit, mengurangi luka hati, dan efek perlindungan ultraviolet (Subroto, 2006). Antioksidan yang tinggi terdapat dalam ubi jalar (Ji *et al.*, 2015) dan efek neuroinflamatori terdapat dalam ubi jalar ungu (Kang *et al.*, 2014). Ubi jalar memiliki efek antihiperlikemia pada tikus melalui penghambatan aktivitas maltase (Matsui *et al.*, 2002). Daun yang merupakan komponen dari ubi jalar mempunyai berbagai manfaat. Kegunaan daun ubi jalar adalah untuk obat antidiabetes, antioksidan, antimutagen antikarsinogen serta antibakteri (Islam, 2006). Efek hipoglikemik pada daun ubi jalar dengan cara merangsang sekresi insulin (Lien *et al.*, 2011) dan ekstrak daun ubi ungu mempunyai efek antioksidan (Rahayu, 2014)

#### 4. Enzim $\alpha$ -Glukosidase

Enzim yang berperan dalam saluran pencernaan untuk memecah karbohidrat menjadi glukosa adalah enzim  $\alpha$ -glukosidase. Nasi, kentang, dan pasta merupakan contoh makanan sehari-hari yang dicerna oleh enzim di dalam mulut dan usus yang diubah menjadi gula yang sederhana. Gula tersebut akan diserap oleh tubuh sehingga mengakibatkan kadar gula dalam darah naik. Karbohidrat yang dicerna menyebabkan lepasnya enzim  $\alpha$ -amilase dari pankreas menuju ke dalam usus, kemudian di dalam usus karbohidrat dicerna menjadi oligosakarida dan dirombak

lagi menjadi glukosa oleh enzim  $\alpha$ -glukosidase. Sel-sel usus kecil akan mengeluarkan glukosa dan tubuh akan menyerap glukosa tersebut. Penghambatan kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal (Subroto, 2006). Mempertahankan kadar glukosa darah dalam kisaran yang normal adalah tujuan utama dari pengobatan diabetes melitus. Tumbuhan obat mempunyai mekanisme yang hampir sama dengan obat konvensional dalam mengontrol glukosa darah. Lebih dari satu mekanisme aksi yang dimiliki oleh tumbuhan obat sehingga tumbuhan obat memiliki keunggulan. Obat herbal dalam mengontrol kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme yaitu dengan cara menghambat hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa pada saluran cerna yang mengakibatkan penurunan jumlah glukosa yang diserap ke dalam darah, menghambat pembentukan gula di hati, dan meningkatkan sekresi insulin dan sensitivitasnya (Mun'im dan Hanami, 2011)

$\alpha$ -glukosidase inhibitor kompetitif menghambat enzim (maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase) di usus kecil, menunda pemecahan sukrosa dan kompleks karbohidrat.  $\alpha$ -glukosidase inhibitor tidak menyebabkan malabsorpsi nutrisi. Efek dari mekanisme ini adalah untuk mengurangi kenaikan glukosa darah postprandial. Contoh obat dengan mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah akar bosa dan miglitol (Dipiro *et al.*, 2008).

pNPG atau p-nitrofenil  $\alpha$ -D-glukopiranosida adalah substrat yang digunakan untuk pengujian  $\alpha$ -glukosidase inhibitor. Uji penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dilakukan untuk mengetahui aktivitas antihiperqlikemik dari ekstrak daun ubi jalar ungu. Mekanisme inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan cara menghidrolisis p-nitrofenil  $\alpha$ -D-glukopiranosida dan akan mengubahnya menjadi p-nitrofenil dengan warna kuning dan glukosa. Pengukuran aktivitas enzim didasarkan pada hasil absorbansi p-nitrofenil dalam warna kuning (Sugiwati *et al.*, 2009).

## 5. Kinetika Penghambatan Enzim

Kinetika dilakukan untuk menentukan jenis penghambatan dari inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase. Penentuan jenis penghambatan melalui plot Lineweaver-Burk



dengan menggunakan persamaan regresi linear  $y = ax + b$ ,  $y$  merupakan  $1/v$  dan  $x$  adalah  $1/[S]$ .

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \left(\frac{1}{S}\right) + \frac{1}{V_{max}} \quad (1)$$

Ketika  $1/V$  diplotkan terhadap  $1/[S]$ , akan diperoleh garis perpotongan  $Y = 1/V_{max}$ ; gradien =  $K_m / V_{max}$ ; dan garis lurus perpotongan  $X = -1/K_m$ . Plot Lineweaver-Burk yang paling banyak digunakan untuk melinearkan data dan memberikan perkiraan yang paling tepat untuk  $K_m$  dan  $V_{max}$ .  $K_m$  menunjukkan afinitas enzim untuk substrat.  $V_{max}$  adalah kecepatan maksimum reaksi dalam kondisi tertentu,  $V$  adalah kecepatan awal reaksi (Mohan *et al.*, 2013).  $K_{AP}$  dan  $V_{AP}$  adalah nilai  $K_{max}$  dan  $V_{max}$  pada sistem dengan inhibitor, sedangkan  $K$  dan  $V$  adalah nilai  $K_{max}$  dan  $V_{max}$  pada sistem tanpa inhibitor (Illanes *et al.*, 2008). Klasifikasi inhibitor ada 2 macam yaitu reversibel dan irreversibel. Macam inhibitor reversibel adalah sebagai berikut :

a. Inhibitor Kompetitif

Inhibitor kompetitif biasanya memiliki kesamaan struktural dengan substrat sehingga bersaing untuk menempati sisi aktif enzim. Inhibitor jenis ini hanya dapat mengikat enzim bebas, bukan enzim yang berikatan dengan substrat. Oleh karena itu penghambatan dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi substrat dalam campuran reaksi (Mohan *et al.*, 2013).

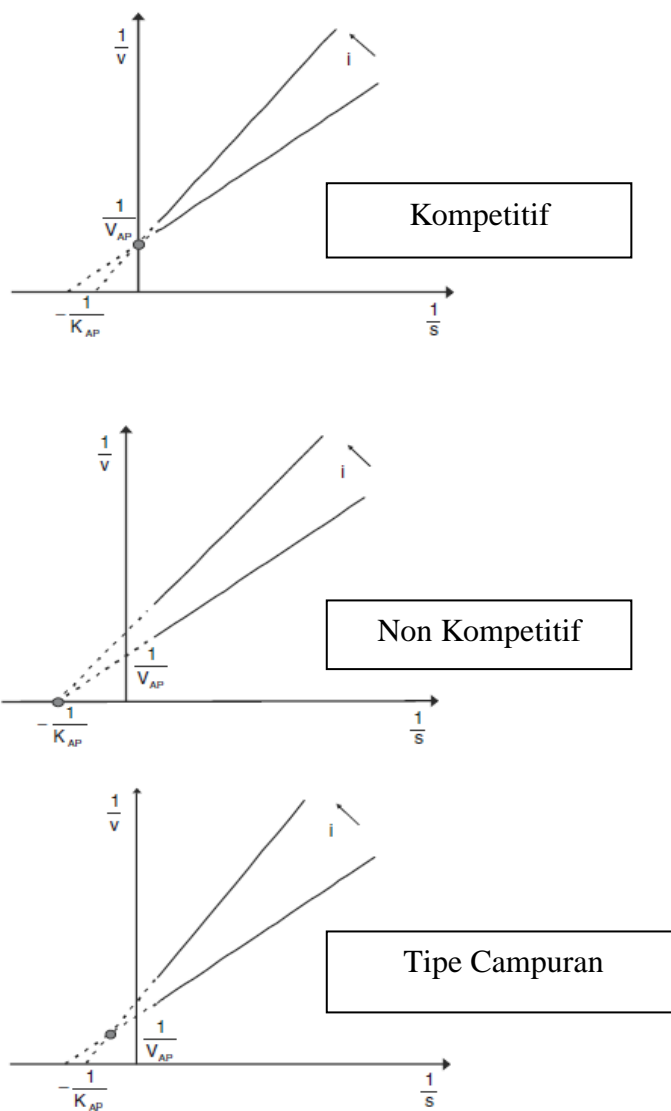
b. Inhibitor Nonkompetitif

Inhibitor nonkompetitif, ikatan inhibitor dapat mengurangi aktivitas enzim, tetapi tidak berpengaruh terhadap ikatan substrat. Oleh karena itu tingkat penghambatan hanya tergantung pada konsentrasi inhibitor. Ikatan inhibitor bukan pada situs enzim yang terikat substrat namun pada sisi yang lain. Oleh karena itu pengikatan substrat dan inhibitor tidak berpengaruh satu sama lain dan penghambatan tidak dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi substrat.  $V_{max}$  berkurang tetapi  $K_m$  tidak berpengaruh (Mohan *et al.*, 2013).

c. Inhibitor tipe campuran (kompetitif dan nonkompetitif)

Inhibitor jenis ini dapat mengikat enzim bebas maupun enzim yang berikatan dengan substrat. Inhibitor dapat dikurangi dengan menambahkan lebih banyak substrat tetapi penambahan tersebut tidak benar-benar bisa mengatasi seperti

dalam penghambatan kompetitif. Jenis inhibitor ini sebagian besar alosterik di alam, dan inhibitor bekerja dengan mengikat ke situs selain sisi aktif enzim yang menyebabkan konformasi perubahan struktur enzim, mengurangi afinitas substrat untuk sisi aktif enzim. Oleh karena itu  $K_m$  meningkat tetapi  $V_{max}$  berkurang (Mohan *et al.*, 2013).



Gambar 1. Grafik macam kinetika penghambatan (Illanes *et al.*, 2008)

## E. Keterangan Empiris

Daun ubi jalar telah digunakan sebagai obat tradisional diabetes mellitus tipe 2 atau diabetes yang tidak tergantung pada insulin (Islam, 2006). Uji secara *in vivo*

yang dilakukan oleh Li *et al* (2009) menjelaskan bahwa ekstrak daun ubi jalar dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi dengan aloksan. Penurunan kadar glukosa darah tikus yaitu sebesar  $22,70 \pm 3,40$  (hari ke 0),  $17,20 \pm 2,34$  (hari ke 7),  $13,83 \pm 2,78$  (hari ke 14),  $9,72 \pm 2,22$  (hari ke 28). Hasil ekstrak daun ubi jalar menunjukkan aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi dengan aloksan dan tidak ada tanda-tanda ketoksikan (Ogunrinola, *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Lien *et al* (2011) menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun ubi jalar mempunyai efek hipoglikemik dan mampu merangsang sekresi insulin.

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan informasi ilmiah tentang pengaruh ekstrak daun ubi jalar ungu terhadap aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.