

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Botani

2.1.1 Tanaman Katuk (*Breynia androgyna* (L) Chakrab. & V.P.Balacr)



Gambar 1. Tanaman katuk
(Sumber: Dokumen Pribadi)

2.1.2 Taksonomi tanaman katuk

Tumbuhan katuk diklasifikan sebagai berikut: (Cronquist, 1981)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Malpighiales
Famili	: Phyllanthaceae
Genus	: <i>Breynia</i>
Spesies	: <i>Breynia androgyna</i> (L) Chakrab. & N.P.Balacr.
Sinonim	: <i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.

2.1.3 Nama daerah tanaman katuk

Nama katuk berbeda-beda di setiap daerah, seperti mamata (dalam bahasa Melayu), simani (dalam bahasa Minangkabau), katuk (dalam bahasa Sunda), babing, katukan, katu (Jawa), kerakur (dalam bahasa Madura), katuk (dalam Bahasa Bengkulu), cekur manis (Malaysia), kayu manis (Bali), binahian (Filipina/Tagalog), ngub (Kamboja) (Santoso, 2016).

2.1.4 Morfologi tanaman katuk

Daun katuk memiliki satu daun bertangkai dan panjang tangkai 3-5 mm. Daun katuk juga memiliki bentuk bundar memanjang atau bundar telur hingga lonjong, dengan panjang berkisar antara 2 hingga 4 cm dan lebar antara 1,5 hingga 2,5 cm. Daun memiliki ujung dan pangkal yang meruncing, dan pinggirnya rata. Bentuk tulang daun menonjol pada permukaan bawah, dengan permukaan atas dan bawah rata, licin, dan hijau kecoklatan (Depkes RI, 1989).

2.1.5 Manfaat tanaman katuk

Katuk termasuk dalam kelompok sayuran hijau yang memiliki potensi etnomedisin, antara lain sebagai antitusif, tonikum, antipiretik, pelancar ASI, dan lainnya (Petrus, 2013).

2.2 Tinjauan Kimia

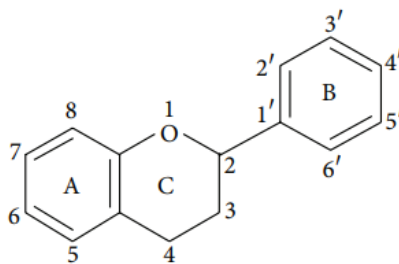
2.2.1 Kandungan daun katuk

Katuk mengandung berbagai zat seperti tanin, saponin, flavonoid, alkaloid, protein, kalsium, fosfor, serta vitamin A, B, dan C. Oleh karena itu, katuk memiliki potensi besar sebagai pilihan pengobatan alternatif (Mustarichie *et al.*, 2019).

2.2.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan metabolit sekunder tanaman yang diperoleh dari prekursor metabolisme dan dihasilkan melalui berbagai jalur biosintetik. Flavonoid terdapat pada tumbuhan dalam bentuk bebas (aglikon) atau berkaitan dengan gula

(flavonoid terglukosilasi). Selain itu, flavonoid dapat diklasifikasikan sebagai flavanon, dihidroflavonol, flavon, isoflavon, flavonol, dan antosianin.



Gambar 2. Struktur flavonoid

(Kumar & Pandey, 2013)

Senyawa flavonol merupakan bagian dari golongan flavonoid. Flavonol dihidroksilasi pada posisi C-3 cincin C oleh flavonol sintase. Adapun senyawa flavonol diantaranya kuersetin, rutin, mirisetin, kaempferol, dan morin yang dapat ditemukan pada tanaman. Senyawa kuersetin dapat melindungi tubuh terhadap stress oksidatif dengan menurunkan regulasi tingkat malondialdehid dan menangkal radikal bebas (Liga *et al.*, 2023).

Berdasarkan penelitian Hidayat dkk. mengatakan bahwa senyawa antioksidan pada daun katuk yaitu kuersetin dan kaempferol (Azzahra, 2022). Senyawa kuersetin dapat menghambat enzim pencernaan karbohidrat yaitu alfa glukosidase (Ansari *et al.*, 2022).

2.3 Simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang telah dikeringkan dan digunakan untuk pengobatan tanpa melalui proses pengolahan lebih lanjut. Pengeringan dapat dilakukan dengan cara dijemur di bawah sinar matahari, diangin-anginkan, atau menggunakan oven. Kecuali jika menggunakan suhu pengeringan dengan oven tidak boleh melebihi 60°. Simplisia terbagi atas tiga jenis diantaranya: (Kementerian Kesehatan RI, 2017)

1. Simplisia segar, adalah bahan alami yang masih segar dan belum mengalami proses pengeringan.
2. Simplisia nabati, adalah simplisia yang berasal dari tumbuhan utuh, bagian tumbuhan, atau eksudat tumbuhan.
3. Serbuk simplisia nabati, adalah bentuk serbuk dari simplisia nabati dengan tingkat kehalusan tertentu. Berdasarkan derajat kehalusannya, dapat berupa serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus.

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi atau penyarian merujuk pada langkah pemisahan senyawa yang berasal dari matriks atau simplisia dapat diekstraksi dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ketika pemilihan metode ekstraksi harus disesuaikan dengan jenis, sifat fisik, dan sifat kimia senyawa yang akan dianalisis, sedangkan pemilihan pelarut ditentukan oleh polaritas senyawa yang akan diekstraksi, yang sering disebut sebagai ekstraksi bertingkat (Hanani, 2015).

Ekstraksi bertingkat dilakukan dengan cara merendam sampel dalam pelarut yang digunakan secara berurutan disesuaikan dengan derajat polaritasnya. Penggunaan pelarut nonpolar, semipolar, dan polar pada tahapan yang berbeda menghasilkan ekstrak kasar, di mana setiap ekstrak mengandung senyawa yang sesuai dengan sifat polaritasnya. Sebaliknya, ekstraksi tunggal dilakukan dengan merendam sampel dalam satu jenis pelarut khusus (Harborne, 1987).

Adapun metode-metode dari ekstraksi diantaranya:

2.4.1 Maserasi

Maserasi merupakan teknik ekstraksi sederhana dimana simplisia direndam dalam pelarut pada suhu kamar. Tujuannya adalah untuk meminimalisir potensi kerusakan atau degradasi metabolit. Hal ini diperlukan karena selama proses ini, pelarut harus digantikan berulang kali untuk mencapai keseimbangan konsentrasi larutan di dalam dan di luar sel. Kekurangan utama dari metode ini mencakup waktu yang relatif lama, penggunaan pelarut yang signifikan, dan risiko potensial kehilangan beberapa senyawa. Meskipun demikian, metode ini dapat melindungi senyawa yang sensitif terhadap panas (termolabil) (Tetti, 2014).

2.4.2 Perkolasi

Perkolasi dikenal sebagai metode yang pelarutnya selalu baru. Pendekatan ini melibatkan aliran pelarut melalui simplisia sehingga senyawa dapat terlarut sepenuhnya, membutuhkan waktu ekstraksi yang relatif lama dan menggunakan pelarut yang lebih banyak (Hanani, 2015).

2.4.3 Refluks

Metode ini merupakan metode ekstraksi dimana pelarut dipanaskan pada suhu titik didihnya untuk periode tertentu dan dalam jumlah yang relatif konstan, dengan pendinginan balik. Proses refluks terhadap residu biasanya diulang beberapa kali (3-6 kali) untuk memastikan penyarian yang optimal atau sempurna. Senyawa yang tidak tahan panas dapat diuraikan dengan cara ini (Hanani, 2015).

2.4.4 Soxhletasi

Metode ekstraksi yang dikenal sebagai soxhletasi melibatkan penggunaan alat soxhlet untuk mendidihkan pelarut organik. Metode pemanasan ini mengakibatkan pelarut mengalami penguapan, di mana uapnya kemudian memasuki labu pendingin (kondensasi). Proses kondensasi menyebabkan penurunan ke bagian simplisia, memungkinkan ekstraksi berlanjut secara kontinu dengan jumlah pelarut yang tetap relatif stabil (Hanani, 2015).

2.4.5 Infusa

Ekstraksi infusa memanfaatkan pelarut berupa air pada suhu 96-98°C dalam rentang waktu 15-20 menit. Pendekatan ini sangat cocok digunakan untuk simplisia yang memiliki tekstur lunak, seperti bunga dan daun (Hanani, 2015).

2.5 Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan dalam bentuk kering, kental atau cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati menggunakan metode yang tepat, tanpa terpapar sinar matahari langsung (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2.6 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kumpulan masalah metabolisme yang dicirikan oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan ketidaknormalan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein (Dipiro *et al.*, 2015). Selain itu, Diabetes melitus merupakan kondisi yang disertai dengan hiperglikemik kronis dan berbagai gangguan metabolik yang disebabkan oleh gangguan hormonal. Dampaknya mencakup berbagai komplikasi jangka panjang pada organ seperti mata, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah. Selain itu, ketika diperiksa dengan mikroskop elektron, terlihat adanya kerusakan pada membran basal (Mansjoer *et al.*, 2001).

2.6.1 Klasifikasi diabetes melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi empat bagian, meliputi: (American Diabetes Association, 2010)

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 menyumbang 5-10% dari penderita diabetes yang tercakup dalam istilah diabetes yang bergantung pada insulin. Diabetes pada masa remaja muncul akibat penghancuran autoimun yang disebabkan oleh sel β -pankreas. Indikator kerusakan pada sel β -pankreas melibatkan autoantibodi terhadap GAD (GAD65), serta autoantibodi terhadap tirosin fosfatase IA-2 dan IA-2 β .

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 hanya menyumbang ~90-95% dari penderita diabetes yang sebelumnya disebut sebagai diabetes tidak bergantung pada insulin. Diabetes tipe ini terjadi pada orang dewasa dan melibatkan individu yang mengalami resistensi insulin, umumnya disertai dengan kekurangan insulin yang bersifat relatif (bukan mutlak). Meskipun penyebab spesifiknya tidak diketahui, tidak terjadi kerusakan autoimun pada sel β , dan pasien tidak memiliki faktor pemicu diabetes lainnya.

c. Diabetes Gestasional

Diabetes Gestasional adalah komplikasi kehamilan yang paling umum dan tren peningkatannya menjadi perhatian global (International Diabetes Federation, 2019). Denney dan Queen mengatakan bahwa diabetes jenis ini dapat meningkatkan risiko pertumbuhan janin yang berlebihan, sindrom gangguan pernapasan, hipoglikemia neonatal, kelahiran prematur, hiperbilirubinemia dan polihidramnion (Ahmed *et al.*, 2023).

d. Diabetes Jenis Lain

Diabetes jenis ini jarang terjadi dan umumnya disebabkan oleh infeksi, efek samping obat, endokrinopati, kerusakan pankreas, dan kelainan genetik (American Diabetes Association, 2010).

2.6.2 Terapi non farmakologi

Semua pasien disarankan untuk menjalani terapi nutrisi. Dalam DM tipe 1, tujuan utamanya adalah untuk mengontrol pemberian insulin secara fisiologis bersama dengan diet yang seimbang untuk mempertahankan berat badan yang optimal. Fokusnya harus pada makanan yang seimbang dan karbohidrat dengan tingkat lemak jenuh yang rendah. Untuk membantu pasien dengan DM tipe 2 dengan menurunkan berat badan, dan perlu mengurangi konsumsi kalori. Latihan aerobik memiliki potensi untuk meningkatkan respons insulin dan pengendalian kadar gula darah, mengurangi risiko kardiovaskular, mendukung penurunan berat badan, serta meningkatkan kesejahteraan (Dipiro *et al.*, 2015).

2.6.3 Terapi farmakologi

Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan suntikan serta dapat diiringi dengan pengaturan diet dan latihan jasmani. Berikut merupakan obat antidiabetes oral diantaranya: (Perkeni, 2015)

a. Sulfonilurea

Obat golongan ini bekerja dengan cara merangsang pelepasan insulin oleh sel β pankreas. Efek samping yang dapat timbul dari golongan ini mencakup

hipoglikemia dan penambahan berat badan. Penggunaan obat golongan ini tidak disarankan pada pasien yang berisiko tinggi mengalami hipoglikemia.

b. Glinid

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan sulfonilurea yaitu menekankan penghambatan peningkatan sekresi insulin pada fase awal. Setelah diminum, obat ini secara cepat dan dieliminasi dengan kecepatan melalui hati. Efek samping dari obat ini yaitu hipoglikemia. Termasuk dalam kategori ini adalah dua jenis obat yaitu repaglinide yang berasal dari turunan asam benzoat, dan nateglinid yang merupakan derivat fenilalanin.

c. Metformin

Obat ini bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas terhadap insulin. Dua efek utama dari metformin yaitu mengurangi produksi glukosa oleh hati, yang dikenal sebagai glukoneogenesis, dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer. Efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan obat ini adalah gejala dispepsia.

d. Tiazolidindion (TZD)

Obat-obat kategori ini dapat meningkatkan jumlah protein pembawa glukosa, meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer, dan mengurangi resistensi insulin. Contoh obat yang termasuk golongan ini adalah pioglitazone.

e. Penghambat α -glukosidase

Obat ini bekerja dengan mengurangi tingkat glukosa dalam darah setelah makan melalui penghambatan absorpsi glukosa di usus halus. Salah satu efek samping yang mungkin timbul adalah *bloating*, yang merupakan akumulasi gas di dalam usus dan dapat menyebabkan seringnya pelepasan gas. Biasanya, obat ini diberikan dalam dosis rendah untuk mengurangi efek samping. Akarbose merupakan contoh obat golongan penghambat α -glukosidase (Perkeni, 2015).

f. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan ini bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim DPP-IV, sehingga GLP-1 (*glucose like peptide-1*) dapat tetap dalam konsentrasi tinggi. Dengan demikian, obat ini dapat meningkatkan produksi insulin dan mengurangi produksi glukagon, keduanya bergantung pada kadar glukosa dalam darah. Sitagliptin dan Linagliptin adalah contoh obat dari kategori ini (Perkeni, 2015).

g. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter 2*)

Obat yang termasuk dalam golongan ini merupakan jenis obat oral terbaru yang menghentikan penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan menginaktivasi fungsi transporter glukosa SGLT-2. Beberapa contoh obat golongan ini yaitu Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin, dan Canagliflozin.

h. Insulin

Insulin regular memiliki onset kerja lebih lama ketika diberikan secara subkutan (SC). Obat ini diberikan tiga puluh menit sebelum makan untuk menjaga kontrol glukosa postprandial yang baik dan mencegah hipoglikemia pascamakan (Dipiro *et al.*, 2015). Tujuan terapi insulin yaitu untuk mencapai ketersediaan insulin yang memadai dalam tubuh sepanjang 24 jam, memenuhi kebutuhan metabolisme melalui insulin basal dan mengatasi peningkatan kadar insulin yang dipicu oleh respons glikemik makanan (Hakim *et al.*, 2022).

Insulin terbagi menjadi lima jenis berdasarkan lamanya kerjanya meliputi insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*), insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*), insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*), insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*), dan insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*), insulin campuran tetap (Perkeni, 2015).

Tabel 1. Jenis insulin dan onset kerjanya

Jenis	Tipe Insulin	Awitan (jam)	Puncak Kerja (jam)	Lama Kerja (jam)
Kerja ultra pendek	Insulin, Lispro, Insulin Aspart	5-15 menit	1-1,5	3-4
Kerja pendek	Regular, Velosulin	15-50 menit	1-3	5-7
Kerja menengah	Lente, Neutral Protamine Hagedorn (NPH)	2-4	8-10	18-24
Kerja panjang	Ultralente, Insulin Glargine	4-5 6-8	8-14	25-36 24

(Asli *et al.*, 2007)

Pada diabetes tipe 1, sel β langerhans dalam pankreas mengalami kerusakan sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Oleh karena itu, individu dengan diabetes tipe 1 memerlukan pemberian insulin eksternal untuk mendukung fungsi metabolisme karbohidrat tubuh.

2.7 Enzim Alfa Glukosidase

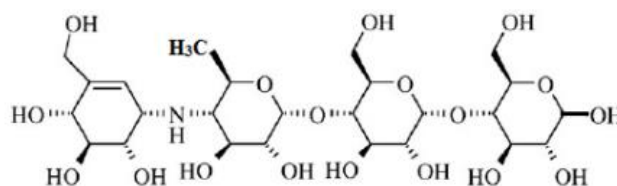
Alfa glukosidase adalah enzim penting dalam sistem pencernaan yang bertanggung jawab untuk pencernaan karbohidrat menjadi monosakarida, seperti glukosa dan fruktosa yang memungkinkan untuk diserap ke dalam aliran darah (Suttithumsatid *et al.*, 2022). α -Glukosidase terdapat pada membran usus halus dan berperan sebagai katalisator untuk mengubah karbohidrat menjadi monosakarida yang dapat diserap pada tahap terakhir proses pencernaan (Deveci *et al.*, 2021).

Dengan menghentikan enzim ini, penyerapan glukosa dapat ditunda, peningkatan kadar glukosa darah yang cepat dapat dihindari, dan pelepasan monosakarida yang dapat diserap dari karbohidrat kompleks makanan dapat ditunda. Salah satu strategi yang telah dikembangkan untuk mengobati diabetes tipe-2 adalah penghambatan aktivitas α -glukosidase dengan menggunakan obat sintetis (Assefa *et al.*, 2019).

2.8 Penghambat Alfa Glukosidase

Salah satu obat antidiabetes adalah penghambat alfa glukosidase, yang bekerja dengan menghambat kerja dari enzim alfa glukosidase. Agen-agen ini dapat menghambat proses pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks di dalam usus kecil, memperlambat penyerapan karbohidrat (Dipiro *et al.*, 2015). Oleh karena itu, senyawa yang memiliki kemampuan menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase dapat digunakan sebagai terapi oral untuk pasien diabetes tipe 2.

Selain itu, pasien *short-bowel* atau inflamasi di usus besar dikontraindikasikan pada obat penghambat α -glukosidase. Efek samping yang sering terjadi dari penghambat α -glukosidase melibatkan gejala perut kembung, kembung, distensi abdomen, ketidaknyamanan perut, dan diare. Walaupun dapat dikurangi dengan penyesuaian dosis yang gradual. Beberapa contoh obat antidiabetik oral yang termasuk dalam penghambat enzim alfa glukosidase adalah akarbose dan miglitol (Dipiro *et al.*, 2015). Namun, di Indonesia, salah satu obat yang tersedia adalah akarbose. Akarbose merupakan jenis oligosakarida yang dihasilkan melalui fermentasi mikroorganisme *Actinoplanes utahensis*. Akarbose berbentuk serbuk putih hingga hampir putih dan memiliki kelarutan dalam air dengan rumus kimia $C_{25}H_{43}NO_{18}$ (Depkes RI, 2020). Berikut struktur kimia dari akarbose pada Gambar 4.



Gambar 3. Struktur kimia akarbose

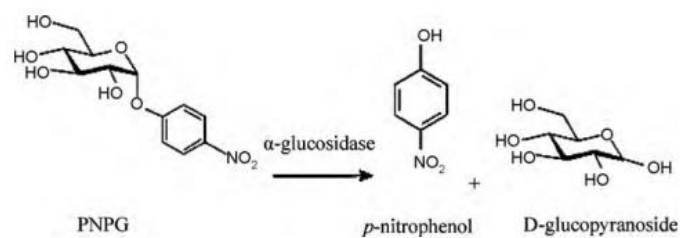
(Depkes RI, 2020)

Akarbose bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim α -glukosidase dan menghambat kerja α -amilase di pankreas. Obat ini diminum bersama segelas air pada saat sarapan atau suapan pertama saat makan. Dosis awal obat ini biasanya

50 mg, lalu ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai kisaran 150-600 mg per hari (Budianto *et al.*, 2017).

2.9 Uji Aktivitas Penghambatan Enzim Alfa Glukosidase

Pada pengujian dengan penghambatan aktivitas enzim alfa glukosidase dengan menggunakan substrat *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (pNPG), dilakukan pengujian reaksi enzimatik. Substrat pNPG menghasilkan *p*-nitrofenol yang berwarna kuning dan glukosa. Aktivitas enzim diukur melalui absorbansi *p*-nitrofenol yang terbentuk (Sugiwati *et al.*, 2010). Mekanisme reaksi dari pNPG dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme Reaksi pNPG

(Guo *et al.*, 2010)

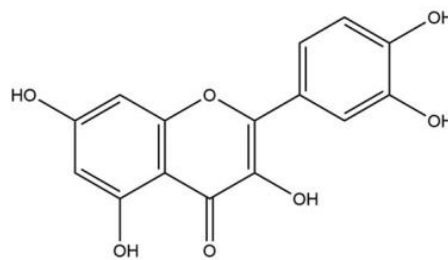
Sugiwati mengatakan bahwa jika memiliki kemampuan untuk menghentikan aktivitas enzim α -glukosidase, produksi *p*-nitrofenol akan berkurang. Pengujian penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan secara *in vitro* menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 410 nm (Nasution *et al.*, 2014).

Disamping itu, penghambatan enzim alfa glukosidase dapat diukur menggunakan instrumen berupa *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA reader). ELISA reader adalah alat yang memiliki fungsi serupa dengan spektrofotometer UV-Vis, tetapi memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi. Umumnya, ELISA digunakan dalam teknik atau metode biokimia yang

melibatkan reaksi kompleks antara antigen dan antibodi, dengan enzim dan substrat berperan sebagai indikator dalam reaksi tersebut (Maryam *et al.*, 2020).

2.10 Penetapan Kadar Kuersetin

Kuersetin adalah flavonoid yang sering terdapat dalam berbagai jenis sayuran dan buah-buahan (Qi *et al.*, 2022). Kuersetin mengandung beberapa gugus hidroksil dan struktur molekulnya terdiri dari empat gugus reaktif, yaitu gugus dihidroksi di antara cincin A, gugus o-dihidroksi B, dan ikatan rangkap C2 dan C3 pada cincin C, dan gugus 4-karbonil yang memiliki aktivitas fisiologis yang mudah mengalami esterifikasi dengan gugus karboksil dan anti penyakit kardiovaskular (Lu *et al.*, 2014).



Gambar 5. Struktur Senyawa Kuersetin

(Wang *et al.*, 2017)

Penetapan kadar kuersetin pada penelitian ini menggunakan Kromatografi Lapis Tipis Densitometri. Untuk mendapatkan sensitivitas yang optimal dalam KLT densitometri harus dimulai dengan panjang gelombang maksimum, yang berada dalam rentang panjang gelombang 250 hingga 450 nm (Ihsan *et al.*, 2019).

2.11 KLT Densitometri

Salah satu cara untuk memisahkan senyawa dari campuran pada lempeng KLT adalah kromatografi lapis tipis. Prinsip dasar kromatografi melibatkan pemisahan senyawa kimia menjadi dua kategori, yaitu fase diam (padat atau cair) dan fase gerak (cair atau gas) (Bittner *et al.*, 2016). Pemilihan instrument analisis dipengaruhi oleh jenis dan karakteristik sampel yang akan diuji (Ramadhani *et al.*,

2023). Sebagai contoh, instrumen KLT banyak digunakan untuk menganalisis senyawa kimia dalam tanaman karena mudah, cepat, dan relatif murah. Selain itu, noda yang timbul setelah proses elusi dapat dianalisis secara kualitatif untuk mendapatkan nilai R_f (Ihsan *et al.*, 2019).

Metode video densitometri, sebuah teknik analitik sederhana yang dapat mengubah gambar visualisator menjadi profil kromatogram. Analisis video densitometri dilakukan dengan menggunakan visualizer untuk mengambil gambar lempeng pada panjang gelombang tertentu, biasanya pada panjang gelombang 254 nm atau 366 nm dan kemudian memindainya dengan perangkat lunak videoscan (Ramadhani *et al.*, 2023). Adapun prinsip video densitometri adalah mengelompokkan piksel gambar pada setiap lintasan pada pelat KLT berdasarkan nilai intensitas visual dari warna yang terbentuk, yang terdiri dari Merah, Hijau, dan Biru (RGB) (Reich & Schibli, 2014).