

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes

Diabetes adalah kelainan metabolisme yang mempengaruhi kemampuan tubuh untuk memproduksi atau menggunakan insulin. Ciri utama penyakit diabetes melitus adalah peningkatan kadar glukosa darah. Faktor yang menyebabkan diabetes salah satunya ialah stres oksidatif yang memegang peran penting dalam perkembangan diabetes dan komplikasinya (Juanda *et al.*, 2018).

Diabetes melitus adalah suatu penyakit multikausal atau kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat kurangnya fungsi insulin. Penyebab tidak berfungsinya insulin adalah kurangnya produksi insulin oleh sel β -pankreas atau kurangnya respon sel tubuh terhadap insulin (Meila *et al.*, 2017).

Diabetes merupakan penyakit kronis yang dapat menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Dua jenis diabetes yang paling umum adalah diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 terjadi karena proses autoimun, sel β -pankreas rusak sehingga bergantung pada insulin untuk bertahan hidup. Diabetes tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin dan produksi insulin yang cenderung tidak mencukupi. Selain itu, diabetes juga dapat menimbulkan komplikasi seperti retinopati, penyakit ginjal, neuropati, penyakit jantung koroner, hipertensi, dan penyakit pembuluh darah perifer (AK *et al.*, 2019).

Diabetes merupakan penyakit degeneratif yang tidak dapat disembuhkan namun dapat dikontrol atau dikelola, artinya jika seseorang terdiagnosis diabetes maka pasien harus mengidap penyakit tersebut seumur hidupnya (Toharin, 2015). Komplikasi dari diabetes melitus dapat berdampak pada semua aspek kehidupan individu yang mengidapnya, meningkatkan risiko terjadinya masalah serius seperti penyakit jantung, stroke, neuropati kaki yang dapat menyebabkan ulkus dan infeksi, bahkan mungkin memerlukan tindakan amputasi. Selain itu, diabetes juga dapat menyebabkan retinopati, gagal ginjal (Wulan *et al.*, 2020).

2.1.1 Klasifikasi diabetes melitus

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1997, diabetes dikelompokkan menjadi empat jenis, yaitu:

- a) Diabetes melitus tipe 1: Dikenali dengan kerusakan pada sel beta di pankreas. Diabetes melitus tipe 1 merupakan gangguan metabolisme yang muncul akibat kekurangan insulin, meningkatnya kadar gula darah, serta gangguan pemecahan lemak dan protein dalam tubuh.
- b) Diabetes melitus tipe 2: Ditandai oleh produksi insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis, tetapi tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan tubuh.
- c) Diabetes pada kehamilan: Bisa terjadi akibat intoleransi glukosa yang terdeteksi selama kehamilan pertama. Wanita dengan riwayat diabetes melitus saat hamil berisiko mengalami peningkatan risiko diabetes melitus 5-10 tahun setelah melahirkan.
- d) Diabetes melitus tipe lain: Gangguan endokrin yang dapat meningkatkan kadar gula darah karena peningkatan produksi glukosa di hati atau penurunan penggunaan glukosa oleh sel darah putih.

2.2 *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli.

2.2.1 Tinjauan Botani

Lobelia angulata var. *papuana* (S.Moore) Gilli. merupakan tumbuhan berbunga yang berada di seluruh dunia, namun pusat keanekaragamannya tumbuh di daerah beriklim tropis hingga sedang, dan lebih sedikit ditemukan di daerah yang lebih dingin (Li *et al.*, 2018). Hal tersebut diperkuat dengan penelitian yang menyatakan bahwa tumbuhan *Lobelia angulata* tersebar luas dan melimpah di banyak tempat lembab mulai dari dataran rendah hingga subalpin, ditemukan di Pulau Stewart dan di sekitar tepi sungai dan danau dan daerah basah padang rumput, hutan terbuka dan padang rumput (Folquitto *et al.*, 2019).

Lobelia angulata termasuk tumbuhan penutup tanah yang ditemukan pada ketinggian 1600 m dpl meski memiliki Indeks Nilai Penting (INP) terendah yaitu sebesar 2,17%. Mengenai keberadaannya dalam suatu komunitas tumbuhan, dapat

dikatakan bahwa semakin tinggi suatu tempat maka semakin sedikit tumbuhan yang tumbuh. Meskipun tanaman penutup tanah tersebar luas dan sangat tahan terhadap faktor lingkungan, namun penyebaran tanaman penutup tanah selanjutnya semakin berkurang (Triastinurmiatiningsih *et al.*, 2012).

2.2.2 Klasifikasi

Herba lobelia diklasifikasikan sebagai berikut (Moeliono & Tuyn, 1960):

Kingdom : Plantae
 Divisi : Tracheophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Ordo : Asterales
 Famili : Campanulaceae
 Spesies : *Lobelia nummularia* Lam.
 Sinonim : *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli.

2.2.3 Sinonim dan Nama Lain

Lobelia angulata var. *papuana* (S.Moore) Gilli. memiliki nama lain *Lobelia nummularia* Lam. *Lobelia angulata* juga dikenal sebagai tembakau India, gulma asma, *pokeweed*, dan *vomit wort* yang berasal dari Amerika Utara (Aththorick & Berutu, 2018). *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli. pertama kali ditemukan di Indonesia tepatnya di kawasan Taman Nasional Gunung Gede Pangrango dengan sebutan tanaman cacabea atau cabe-cabea. Namun oleh masyarakat Suku Karo Sumatera Utara disebut sebagai sigarang-garang (Folquitto *et al.*, 2019).

2.2.4 Morfologi

Lobelia angulata var. *papuana* (S.Moore) Gilli. termasuk dalam herba (*asterales*) umumnya tumbuhan ini memiliki susunan herba yang tersebar atau berhadapan. Tepi herbanya bergerigi dan tidak memiliki stipula. Dasar bunganya berbentuk bulat. Pembungaan dalam kapitulium dan memiliki banyak bunga (*floret*) yang terletak di dasar bunga bersama yang dikelilingi oleh involukrum. Setiap kapitulium memiliki pseudantium atau bunga yang terlihat seperti satu bunga. Setiap bunga memiliki selaput pelindung (*palea*) dan berbulu. Sepal atau kelopak dimodifikasi menjadi pappus atau sisik seperti rambut. Herba mahkota atau corolla

terdiri dari 5 kelopak bunga yang menyatu. Bunganya seperti pita dan memiliki 3-5 gigi di ujungnya. Bunga pita memiliki 3 lobus pada bibir atas dan 2 lobus pada bibir bawah (Silalahi & Wahyuningtyas, 2020).



Gambar 2.1 Morfologi *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli.
(Sumber: dokumentasi penulis, 2023)

Lobelia angulata var. *papuana* (S.Moore) Gilli. memiliki morfologi yaitu tumbuhan yang memiliki batang merambat dan bercabang sekitar 12-55 cm, bervili, jarang gundul, berakar nodus; herba berbentuk bulat terpotong seperti hati miring dengan pinggir bergerigi dan lebat, tangkai herba berukuran 2-14 mm; memiliki bunga dengan kelopak berjumlah 5 atau lebih dan berbentuk segitiga, herba bergonta-ganti, berwarna ungu-merah, ungu pucat, merah muda, hijau, atau kuning-putih, benang sari bersambung di atas bagian tengah, tabung filamen gundul, kepala sari berduri dan berada di puncak; memiliki buah berbentuk berry berwarna ungu-merah, lonjong atau bulat sekitar 0,7-1,5 cm; serta memiliki biji suborbicular, sedikit terkompresi, dan retikulat.

2.2.5 Kandungan Kimia

Lobelia angulata var. *papuana* (S.Moore) Gilli. termasuk tanaman herba (*asterales*). Rerumputan atau semak-semak menyimpan karbohidrat dalam bentuk polifruktan inulin, yang menghasilkan poliasetilen (dalam saluran resin tetapi tidak dalam Lactuceae dan Senecionae), seskuiterpen pahit (terutama lakton seskuiterpen), minyak triterpenoid, dan berbagai alkaloid (Senecio). beberapa Eupatorieae), terkadang sianida (turunan dari valin atau turunan dari fenilalanin), tanpa iridoid dan tanpa tanin, umumnya bebas dari asam elegat dan *proanthocyanin*.

Sebagian *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli. memiliki kristal kalsium oksalat (Silalahi & Wahyuningtyas, 2020). Namun penelitian lainnya mengakumulasi bahwa *Lobelia angulata* var. *papuana* (S.Moore) Gilli. mengandung senyawa metabolit sekunder penting seperti alkaloid dan senyawa organik lainnya yang disimpan dalam vakuola (Aththorick & Berutu, 2018).

2.2.6 Aktivitas Farmakologi

Lobelia angulata memiliki aktivitas biologis seperti antimikroba, antiinflamasi, sitotoksik, dan efek neuroprotektif. *Lobelia angulata* banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional sehingga tanaman ini dianggap efektif dalam menghilangkan gangguan di saluran pernapasan atau sistem saraf pusat (Ju *et al.*, 2019). Selain itu, tanaman tersebut dilaporkan sebagai obat yang berharga untuk pengobatan penyakit manusia termasuk asma bronkial, batuk rejan dan juga membantu menghentikan kebiasaan merokok. Bagi masyarakat Suku Karo Sumatera Utara, herba dan buah *Lobelia angulata* dikenal sebagai salah satu tanaman herba yang bermanfaat untuk mengobati atau mengurangi gejala influenza (Aththorick & Berutu, 2018). Lain halnya dengan masyarakat Mizoram, India Timur Laut yang memanfaatkan *Lobelia angulata* sebagai tanaman obat tradisional antidiabetes. *Lobelia angulata* juga dipercaya memiliki kandungan flavanoid sehingga memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik, dan antikanker (Folquitto *et al.*, 2019).

2.3 Simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Pengeringan dapat dilakukan dengan penjemuran di bawah sinar matahari, diangin-angin, atau menggunakan oven kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan dengan oven tidak lebih dari 60° (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2.4 Ekstrak dan Ekstraksi

Ekstrak merupakan bentuk konsentrat yang dihasilkan melalui proses mengekstraksi zat aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang sesuai. Setelah

itu, seluruh atau hampir seluruh pelarut diuapkan, dan massa atau serbuk yang tersisa diolah sedemikian rupa sehingga memenuhi standar yang telah ditetapkan. (Departemen Kesehatan RI, 2020).

Proses ekstraksi adalah kegiatan untuk mengekstraksi kandungan kimia yang dapat larut dari simplisia, sehingga terpisah dari bahan-bahan yang tidak larut dengan menggunakan pelarut cair. Simplisia yang mengalami ekstraksi mengandung berbagai senyawa aktif yang dapat larut, serta senyawa aktif yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan lainnya (Maryani, 2015).

Ada beberapa metode yang dapat diterapkan untuk mengekstraksi bahan alam, menggunakan pelarut organik atau pelarut yang mengandung air. Dalam metode ekstraksi cair-padat, bahan tanaman berinteraksi dengan pelarut. Proses ini bersifat dinamis dan dapat disederhanakan menjadi beberapa tahap. Beberapa metode umum yang sering digunakan dalam proses ekstraksi bahan alam antara lain (Maryani, 2015).

A. Cara Dingin

1. Maserasi: Maserasi adalah suatu metode yang sederhana namun tetap digunakan secara luas. Prosedurnya melibatkan merendam simplisia tanaman dalam pelarut yang sesuai, yang ditempatkan dalam wadah tertutup pada suhu kamar.

Metode ini cocok baik untuk ekstraksi awal maupun untuk volume yang besar. Pada proses ini, pengadukan sesekali atau secara terus-menerus (menggunakan alat pengocok mekanik untuk memastikan kehomogenan) dapat mempercepat proses ekstraksi. Ekstraksi dihentikan ketika keseimbangan antara konsentrasi metabolit dalam ekstrak dan dalam bahan tanaman tercapai. Setelah ekstraksi, residu tanaman (maserat) harus dipisahkan dari pelarut. Tahap ini melibatkan proses pemisahan kasar melalui dekantasi, biasanya diikuti oleh penyaringan. Sentrifugasi mungkin diperlukan jika serbuk terlalu halus untuk disaring. Untuk memastikan ekstraksi yang komprehensif, seringkali dilakukan maserasi pendahuluan, diikuti oleh pemisahan dan penambahan pelarut baru ke dalam maserat. Ini bisa dilakukan secara berkala dengan mengumpulkan semua filtrat.

Maserasi bertingkat diterapkan dengan prinsip menggantikan pelarut secara berurutan, dimana pergantian tersebut terjadi ketika seluruh senyawa pada sampel telah maksimal terlarut. Pendekatan maserasi bertingkat menghasilkan ekstrak dengan senyawa spesifik yang terkonsentrasi pada setiap pelarut, sedangkan ekstraksi non-bertingkat menghasilkan ekstrak total yang melibatkan semua senyawa yang dapat terlarut dengan pelarut tersebut.

Kelebihan dari metode maserasi melibatkan penggunaan peralatan yang sederhana dan efektif untuk senyawa yang tidak tahan panas, karena prosesnya dilakukan pada suhu kamar, menghindari degradasi senyawa yang sensitif terhadap panas. Namun, kelemahannya terletak pada durasi waktu yang cukup lama, dengan proses yang bisa berlangsung dari beberapa jam hingga beberapa minggu. Metode ini juga dapat mengonsumsi sejumlah besar pelarut dan berisiko kehilangan metabolit. Selain itu, beberapa senyawa mungkin tidak terlarut secara efisien jika kurang larut pada suhu kamar.

2. Perkolasi : Pada metode perkolasi, serbuk tanaman direndam dalam pelarut menggunakan alat perkulator. Teknik perkolasi cocok untuk ekstraksi awal maupun dalam skala besar. Seperti dalam metode maserasi, ekstraksi menyeluruh dicapai dengan menambahkan pelarut baru (pelarut segar), dan seluruh ekstrak dikumpulkan. Untuk memastikan perkolasi telah mencapai kesempurnaan, perkolat dapat diuji keberadaan metabolit menggunakan reagen spesifik.

B. Cara Panas

1. Soxhlet: merupakan metode ekstraksi yang menggunakan pelarut baru secara terus menerus, biasanya dilakukan dengan perangkat khusus untuk mencapai ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut yang relatif tetap, disertai dengan pendingin balik.
2. Reflux: Ekstraksi dengan pelarut pada suhu titik didihnya untuk durasi waktu tertentu dan jumlah pelarut yang terbatas, yang tetap relatif konstan dengan pendingin balik. Kekurangan utama dari metode ini adalah potensi degradasi bagi komponen yang tidak tahan panas.

3. Digesti: merupakan maserasi kinetik dengan pengadukan kontinu pada suhu di atas suhu kamar, umumnya dilakukan pada suhu antara 40°C–50°C.
4. Infusa: merupakan metode ekstraksi menggunakan pelarut air pada suhu air mendidih, dengan bejana infus tercelup dalam penangas air yang mempertahankan suhu terukur (96°C – 98°C) selama periode waktu tertentu, kira-kira (15-20 menit).
5. Dekok: Dekok adalah metode infusa yang diperpanjang dengan suhu mencapai titik didih air.

2.5 Pelarut

Pelarut yang dipilih untuk proses pembuatan ekstrak sebaiknya merupakan pelarut yang optimal atau sesuai dengan senyawa kandungan bahan aktif yang memiliki efek terapeutik. Dengan demikian, senyawa tersebut dapat terpisah dengan baik dari bahan lain dan senyawa kandungan lainnya, sehingga menghasilkan ekstrak yang mengandung sebagian besar senyawa yang diinginkan. Dalam konteks ekstrak total, pelarut cair dipilih sedemikian rupa sehingga dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung dalam bahan. Beberapa faktor utama yang menjadi pertimbangan saat memilih pelarut meliputi: (1) selektivitas, (2) kemudahan penggunaan dan proses dengan pelarut tersebut, (3) aspek ekonomis, (4) dampak lingkungan, dan (5) aspek keamanan (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Pelarut yang diizinkan berdasarkan peraturan yang berlaku meliputi air dan alkohol (etanol) beserta campurannya. Jenis pelarut lain seperti metanol dan pelarut turunannya, heksana, toluen, kloroform dan turunannya, serta aseton, umumnya digunakan sebagai pelarut pada tahap preparasi dan tahap pemurnian (fraksinasi) (Departemen Kesehatan RI, 2000).

2.6 Enzim α -glukosidase

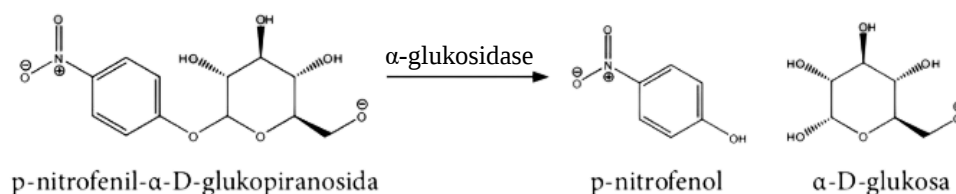
Enzim α -glukosidase memegang peran penting dalam proses konversi karbohidrat menjadi glukosa. Proses pencernaan karbohidrat dimulai di dalam mulut dan usus, di mana enzim tersebut mencerna karbohidrat menjadi gula yang

lebih sederhana. Gula yang terbentuk kemudian diserap ke dalam tubuh, meningkatkan kadar gula darah. Pankreas merespons proses pencernaan karbohidrat dengan melepaskan enzim α -glukosidase ke dalam usus. Enzim ini bertanggung jawab mencerna karbohidrat menjadi oligosakarida, yang selanjutnya diubah menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase yang dihasilkan oleh sel-sel usus halus. Glukosa yang terbentuk kemudian diserap ke dalam tubuh. Dengan menghambat aktivitas α -glukosidase, dapat mengembalikan kadar glukosa dalam darah ke dalam batas normal (Bosenberg, 2008).

Senyawa-senyawa penghambat α -glukosidase bekerja dengan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase yang terlokalisasi pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase, seperti maltase, isomaltase, glukomaltase, dan sukrase, berperan dalam menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus. Penghambatan efektif terhadap kinerja enzim ini dapat secara signifikan mengurangi pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks, sehingga mengakibatkan penurunan kadar glukosa post-prandial pada individu yang mengidap diabetes. Selain itu, senyawa penghambat α -glukosidase juga mempengaruhi enzim α -amilase pankreas yang bertugas menghidrolisis polisakarida dalam lumen usus halus (Dirjen Binfar, 2005). Efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan penghambat α -glukosidase melibatkan gejala seperti kembung, produksi gas berlebih, dan diare. Untuk meningkatkan efektivitas, disarankan untuk mengonsumsi senyawa ini bersamaan dengan makanan (Bosenberg, 2008).

2.6.1 Uji Aktivitas Penghambatan α -glukosidase

Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dapat dilakukan secara *in vivo* dan *in vitro*. Metode *in vivo* yaitu pengujian yang dilakukan pada hewan uji sedangkan metode *in vitro* yaitu dengan menggunakan substrat seperti p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (pNPG) (Matsumoto *et al.*, 2002).



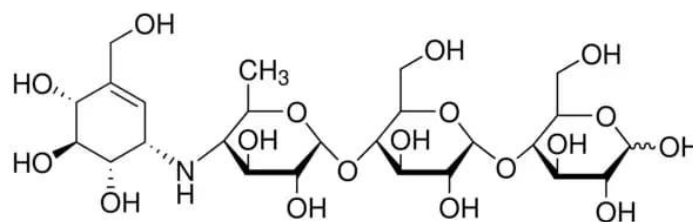
Gambar 2.2 Reaksi p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida dan enzim α -glukosidase

Sumber (Sugiwati *et al.*, 2010)

Prinsip reaksi yang terjadi antara enzim dan substrat adalah hidrolisis substrat *p*NPG oleh enzim α -glukosidase menjadi glukosa dan *p*-nitrofenol sehingga menghasilkan warna kuning. Aktivitas penghambatan diukur dengan absorbansi *p*-nitrofenol kuning pada panjang gelombang 405nm (Juanda *et al.*, 2018; Sugiwati *et al.*, 2010).

2.7 Akarbosa

Akarbosa adalah pengobatan lini pertama untuk pasien yang baru didiagnosis menderita diabetes tipe 2, pasien dengan glukosa darah postprandial yang tinggi, dan untuk pasien yang pengobatan dietnya saja tidak memberikan kontrol glikemik yang tidak memadai. Akarbosa menurunkan glukosa darah bila diberikan sebagai monoterapi dan dikombinasikan dengan obat antidiabetik oral lainnya. Akarbosa secara signifikan mengurangi kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dan juga meningkatkan sensitivitas insulin; Namun, tidak seperti insulin dan sulfonilurea, acarbose tidak dikaitkan dengan penambahan berat badan (Laube, 2002).



Gambar 2.3 Struktur Akarbosa

Akarbosa secara reversibel menghambat alfa-glukosidase usus yang bertanggung jawab untuk metabolisme karbohidrat kompleks menjadi unit monosakarida yang dapat diserap. Tindakan ini mengakibatkan berkurangnya dan tertundanya kenaikan glukosa darah setelah makan, sehingga mengakibatkan penurunan hiperglikemia pasca-prandial. Efek lainnya termasuk penurunan insulin pasca-prandial dan perubahan konsentrasi lipid plasma. Akarbosa berkehasiat dalam meningkatkan kontrol metabolisme pada diabetes melitus yang tidak bergantung pada insulin (Martin & Montgomery, 1996).

2.8 Mekanisme Penghambatan Enzim

Inhibitor, atau zat penghambat, merujuk pada substansi yang mampu mengurangi kecepatan reaksi oleh enzim. Penghambat reversible membentuk ikatan dengan enzim melalui ikatan nonkovalen. Pemutusan dari kompleks enzim-penghambat melalui pengenceran dapat membebaskan ikatan tersebut, mengembalikan aktivitas enzim ke keadaan semula. Sebaliknya, penghambatan irreversible terjadi ketika ikatan pada kompleks enzim-penghambat tidak dapat dilepaskan, atau setelah pelepasan, enzim yang telah dihambat tidak dapat kembali aktif (Champe *et al.*, 2005). Ada dua jenis penghambatan enzim reversible yang paling umum, yaitu:

1) Penghambatan Kompetitif

Prinsip yang mendasari inhibisi kompetitif adalah, pada satu tempat aktif atau tempat pengikatan enzim yang memetabolisme obat, terdapat pengikatan yang saling eksklusif baik pada substrat maupun inhibitor. Kedua obat bersaing untuk berikatan pada satu situs (atau situs pengikatan pada enzim pemetabolisme obat yang pada gilirannya dapat mengubah situs aktif) (Ring *et al.*, 2014).

2) Penghambatan Nonkompetitif

Pada tipe penghambatan ini, inhibitor nonkompetitif reversibel klasik tidak mempengaruhi pengikatan substrat. Pengikatan substrat tidak berpengaruh pada pengikatan inhibitor ke enzim. Dengan demikian, inhibitor nonkompetitif dapat mengikat enzim saja atau kompleks enzim-substrat. Selain penghambat kompetitif dan nonkompetitif, ada juga jenis penghambat yang dikenal sebagai penghambat unkompetitif. Penghambat ini tidak berinteraksi dengan enzim yang tidak memiliki substrat, melainkan berikatan dengan enzim yang sudah terikat dengan substrat (Ring *et al.*, 2014).