

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah istilah untuk glukosa darah tinggi. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit Diabetes Melitus (DM), meskipun mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain.<sup>1,2</sup> Glukosa darah tinggi terjadi ketika tubuh memiliki insulin terlalu sedikit atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan benar.<sup>1</sup> DM merupakan suatu penyakit kronis yang disebabkan oleh genetik dan/atau defisiensi produksi insulin oleh pankreas, atau inefektivitas produk insulin. Ada dua bentuk utama diabetes yaitu Diabetes tipe-1 dan Diabetes tipe-2. Diabetes tipe-1 (sebelumnya dikenal sebagai ketergantungan insulin) merupakan suatu keadaan dimana pankreas gagal menghasilkan insulin yang penting untuk kelangsungan hidup. Bentuk ini berkembang paling sering pada anak-anak dan remaja. Diabetes tipe-2 (sebelumnya bernama *non-insulin-dependent*) merupakan ketidakmampuan tubuh untuk merespon dengan baik terhadap kerja insulin yang diproduksi oleh pankreas. Diabetes tipe-2 jauh lebih umum dan menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes di seluruh dunia. Diabetes tipe-2 terjadi paling sering pada orang dewasa dan semakin meningkat pada remaja.<sup>3</sup>

Pada tahun 2013, sejumlah 382 juta orang di dunia mengidap DM dan 46% di antaranya tidak terdiagnosis. Setiap wilayah di dunia memiliki jumlah penderita DM yang berbeda-beda, di Pasifik Barat terdapat lebih dari 138 juta orang menderita DM. Kadar gula darah yang tinggi dapat meningkatkan angka kematian hingga 2,2 juta kematian di dunia dan dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya. Persentase kematian lebih tinggi pada negara dengan pendapatan rendah-sedang daripada negara dengan pendapatan tinggi.<sup>4</sup> Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2013 Indonesia menempati peringkat ke-7 sebagai negara dengan penderita DM terbanyak di dunia dengan 7,6 juta orang penyandang DM.<sup>2</sup>

DM dapat diatasi dengan pemberian terapi farmakologis berupa obat oral dan suntikan, seperti sulfonilurea, metformin, dan penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (*acarbose*). Terapi ini bila diberikan dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping berupa hipoglikemia, peningkatan berat badan dan gangguan pencernaan.<sup>2,5</sup> Hal tersebut menyebabkan perhatian medis pada penggunaan bahan herbal yang berasal dari tumbuh-tumbuhan karena kandungan nutrisi dan karakter farmakologisnya yang dapat mencegah ataupun sebagai agen terapi berbagai macam jenis penyakit termasuk DM.<sup>5,6</sup> Penggunaan bahan herbal dapat mencegah terjadinya efek samping yang ditimbulkan oleh obat kimia karena lebih aman.<sup>7</sup>

Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berperan dalam proses akhir hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa pada usus halus. Jika hidrolisis ini terhambat maka akan terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah. Inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase seperti *acarbose*, 5 mglitol dan voglibose dapat mengurangi *postprandial* hiperglikemia dan berpengaruh terhadap pencernaan karbohidrat sehingga memperlambat absorpsi glukosa. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dapat digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah pada pasien penderita DM tipe-2.<sup>5</sup>  $\alpha$ -glukosidase di epitel usus halus memainkan peran dalam mengkatalisis pemecahan dan penyerapan glukosa oleh usus halus, dengan penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase di organ pencernaan, penyerapan glukosa dapat tertunda sehingga dapat mengobati DM.<sup>6</sup>

Pada penderita DM, kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif.<sup>51</sup> Radikal bebas yang dihasilkan dalam tubuh dengan berbagai sistem endogen atau akibat paparan bahan kimia dapat menyebabkan stres oksidatif.<sup>6</sup> Semakin banyak *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terbentuk, maka stres oksidatif semakin meningkat. Stres oksidatif adalah salah satu penyebab utama berbagai penyakit degeneratif dan penyakit kronis lainnya, antara lain DM. Stres oksidatif dapat menginduksi resistensi insulin pada jaringan perifer dan merusak sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas.<sup>51</sup> Antioksidan adalah zat yang muncul dalam konsentrasi rendah dan

secara signifikan dapat menunda atau mencegah proses oksidasi. Antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang berkontribusi pada patogenesis DM.<sup>5,6</sup> Kandungan fitokimia, seperti polifenol, pada bahan alami berpotensi sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. *Ferric Reducing Antioxidant Power assay* (FRAP) merupakan salah satu pengujian untuk mengukur aktivitas antioksidan, metode ini dapat menentukan kandungan anti oksidan total dari suatu bahan berdasarkan kemampuan senyawa anti oksidan untuk mereduksi ion  $Fe^{3+}$  menjadi  $Fe^{2+}$ .<sup>8</sup>

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk terapi DM adalah tumbuhan Yakon. Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) merupakan tumbuhan asal Andes, biasa dimanfaatkan sebagai makanan di daerah Amerika Selatan.<sup>6</sup> Tanaman Yakon sudah banyak dibudidayakan oleh masyarakat Indonesia dan tanaman ini mudah untuk tumbuh dan berkembang biak di Indonesia. Tanaman Yakon disebut juga sebagai tanaman insulin karena dapat menyembuhkan penyakit DM.<sup>9</sup> Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada ekstrak daun dan umbi Yakon mengandung senyawa fenolik dalam jumlah besar, terutama *chlorogenic acid*, *protocatechuic acid*, *ferulic acid*, *rosmarinic acid*, *gallic acid*, *gentisic acid*, dan *caffeic acid* serta turunannya. Terdapat bukti yang menunjukkan akan adanya aktivitas antioksidan, efek perlindungan pada kerusakan oksidatif dan metabolisme glukosa terhadap hepatosit, dan efek seperti insulin pada ekstrak daun dan umbi Yakon.<sup>6</sup> Dari latar belakang tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun yakon (EEDY) dan ekstrak etanol umbi yakon (EEUY) sebagai antioksidan dan anti DM secara *in vitro*, meliputi uji total, fenol, aktivitas antioksidan FRAP, dan penghambatan  $\alpha$ -glukosidase.

## 1.2 Identifikasi Masalah

1. Apakah EEDY dan EEUY mengandung senyawa fenol.
2. Apakah EEDY dan EEUY memiliki aktivitas antioksidan FRAP.
3. Apakah EEDY dan EEUY memiliki aktivitas inhibitor  $\alpha$ -glukosidase.

### **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

Mengetahui kadar fenol, aktivitas antioksidan FRAP, dan penghambatan  $\alpha$ -glukosidase pada EEDY dan EEUY.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Manfaat akademis penelitian ini adalah untuk mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang farmakologi dan endokrinologi.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis penelitian ini adalah dapat menggunakan EEDY dan EEUY sebagai bahan antioksidan dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang dapat digunakan sebagai terapi DM.

### **1.5 Kerangka Pemikiran**

Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida dan disakarida pada dinding usus halus. Penghambatan kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa postprandial pada penderita diabetes. Aktivitas penghambatan  $\alpha$ -glukosidase bermanfaat dalam mengatasi hiperglikemia pada pasien DM dengan cara mengurangi jumlah monosakarida yang dapat diserap oleh usus. Senyawa-senyawa inhibitor  $\alpha$ -glukosidase bekerja menghambat enzim glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus.<sup>6</sup>

Pada penderita DM, terjadi kondisi hiperglikemia yang menyebabkan terjadinya autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif.<sup>51</sup> Radikal bebas

merupakan senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan sehingga menyebabkan kondisi yang tidak stabil. Jumlah radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan jika stres oksidatif berlangsung secara terus-menerus akan menyebabkan disfungsi sel tubuh.<sup>30</sup> Reaksi inflamasi pada DM dapat disebabkan karena terjadinya stres oksidatif. Reaksi inflamasi akan melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan IL-1 berperan dalam patogenesis DM. Sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-1 menyebabkan kerusakan sel  $\beta$ -pankreas. Selain merusak sel  $\beta$ -pankreas, TNF- $\alpha$  juga menyebabkan gangguan fungsi insulin.<sup>55</sup> Antioksidan dianggap efektif dalam mencegah stres oksidatif karena dapat menyumbangkan elektronnya untuk radikal bebas sehingga radikal bebas memiliki pasangan elektron dan menjadi lebih stabil.<sup>31</sup> Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi DM, yaitu dapat menghambat komplikasi mikrovaskular, penurunan insidens penyakit jantung koroner, perbaikan sistem saraf otonom jantung, dan perbaikan vasodilatasi.<sup>45</sup>

Tanaman Yakon merupakan sumber yang kaya akan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase. Pada daun yakon ditemukan senyawa *ferulic acid*, *coumaric acid*, *caffeic acid*, *chlorogenic acid*, *protocatechuic acid*, dan *quercetin*. *Quercetin* dapat meningkatkan regulasi glukosa dan menurunkan peroksidasi lipid pada hewan coba model DM. *Quercetin* juga dapat menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase.<sup>52</sup> *Chlorogenic acid* dan *caffeic acid* berguna sebagai antioksidan dan mampu memerang radikal bebas. Selain sebagai antioksidan, *chlorogenic acid* dan *caffeic acid* dapat berperan sebagai anti diabetes dengan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. *Caffeic acid* secara umum dapat menurunkan glukosa darah.<sup>6,49</sup> Daun yakon mengandung fenol yang dapat menghambat  $\alpha$ -glukosidase di hepatosit sehingga dapat menurunkan produksi glukosa. Enzim  $\alpha$ -glukosidase seperti maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida dan disakarida pada dinding usus halus. Penghambatan kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar gula darah. Komponen fenol dapat memperbaiki sel  $\beta$  di pankreas sehingga dapat meningkatkan sekresi insulin dan

meningkatkan sensitifitas reseptor insulin.<sup>10</sup> Umbi yakon mengandung polifenol terutama *chlorogenic acid* yang dapat berperan sebagai antioksidan.<sup>11</sup> Selain itu, umbi yakon mengandung *Fructooligosakarida* (FOS) yang memiliki efek hipoglikemik.<sup>12</sup> FOS merupakan gula dengan kandungan kalori lebih rendah dibandingkan gula lainnya.  $\beta$ -fruktooligosakarida mampu memodulasi sindrom metabolik dan dislipidemia.<sup>8</sup>

Dari kerangka pemikiran tersebut maka dilakukan penelitian uji kandungan fenol, uji aktivitas antioksidan FRAP dan uji inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dari EEDY dan EEUY.

### 1.6 Hipotesis Penelitian

- EEDY dan EEUY mengandung fenol.
- EEDY dan EEUY memiliki aktivitas antioksidan FRAP.
- EEDY dan EEUY memiliki aktivitas inhibitor  $\alpha$ -glukosidase.

