

**EVALUASI MEKANISME ANTI DIABETIK FRAKSI EKSTRAK ETANOL
DAUN PALIASA (*Kleinhovia hospita* L) MELALUI PENGHAMBATAN
ENZIM α -GLUKOSIDASE DAN α -AMILASE**

**EVALUATION OF ANTIDIABETIC MECHANISM ETHANOL EXTRACT OF
PALIASA LEAF (*Kleinhovia hospita* L) THROUGH INHIBITION OF α -
GLUCOSIDASE AND α -AMILASE ENZYMES**

SARNIATI R.R

P062202003



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDIN MAKASSAR
2023**

**EVALUASI MEKANISME ANTI DIABETIK FRAKSI EKSTRAK ETANOL
DAUN PALIASA (*Kleinhovia hospita* L) MELALUI PENGHAMBATAN
ENZIM α -GLUKOSIDASE DAN α -AMILASE**

SARNIATI R.R

P062202003



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2023**

**EVALUATION OF ANTIDIABETIC MECHANISM ETHANOL EXTRACT OF
PALIASA LEAF (*Kleinhovia hospita* L) THROUGH INHIBITION OF α -
GLUCOSIDASE AND α -AMILASE ENZYMES**

SARNIATI R.R

P062202003



BIOMEDICAL SCIENCE PROGRAM

GRADUATE SCHOOL

HASANUDIN UNIVERSITY

MAKASSAR, INDONESIA

2023

HALAMAN PENGAJUAN

EVALUASI MEKANISME ANTI DIABETIK FRAKSI EKSTRAK ETANOL
DAUN PALIASA (*Kleinhovia hospita* L) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM
 α -GLUKOSIDASE DAN α -AMILASE

Tesis

Sebagai salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi

Disusun dan diajukan oleh

SARNIATI R.R

P062202003

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

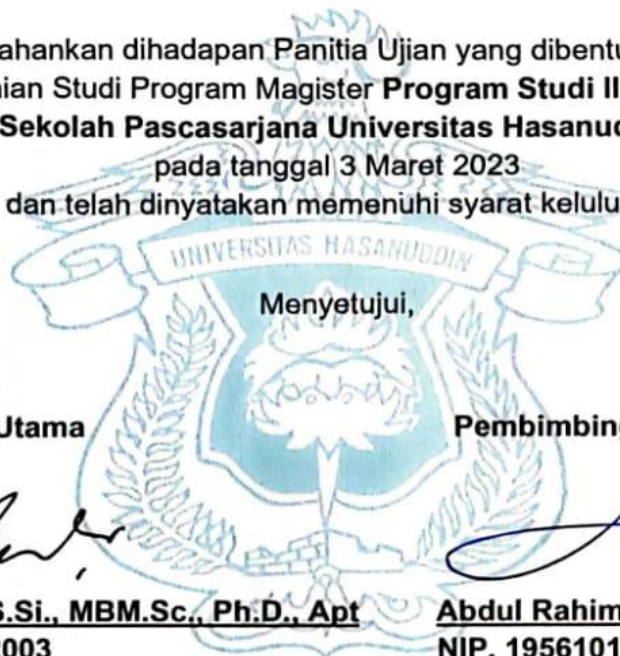
**EVALUASI MEKANISME ANTI DIABETIK FRAKSI EKSTRAK ETANOL DAUN
PALIASA (*Kleinhovia hospita* L.) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM
 α -GLUKOSIDASE DAN α -AMILASE**

Disusun dan Diajukan oleh

SARNIATI R.R

Nomor Pokok: P062202003

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 3 Maret 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt
NIP.197807282002122003

Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 195610111986032002

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik**

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**

dr. Rahmawati, Ph.D. Sp. PD-KHOM., FINASIM
NIP. 196802181999032002

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul "Evaluasi Mekanisme Anti Diabetik Fraksi Ekstrak Etanol Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita L*) Melalui Penghambatan Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. dan Abdul Rahim, M.Si.,Ph.D Apt.). Karya ilmiah ini belum dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan oleh penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka ini. Sebagian dari tesis ini telah dipublikasi di jurnal (Jurnal Ilmiah Kesehatan, ISSN 2686-2883, Vol 5) sebagai artikel dengan judul "Evaluasi Mekanisme Anti Diabetik Fraksi Ekstrak Etanol Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita L*) Melalui Penghambatan Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase".

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 03 Maret 2023

Yang membuat pernyataan,



Sarniati R.R.
- II -
Sarniati R.R
P062202003

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Evaluasi Mekanisme Anti Diabetik Fraksi Ekstrak Etanol Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita* L) Melalui Penghambatan Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase”.

Dalam pembuatan Tesis penulis tidak terlepas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, secara khusus penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada suruh pihak yang turut memberikan dukungan selama proses penyelesaian tesis ini:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc. selaku rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis serta memberikan fasilitas untuk mendukung proses akademik dalam menempuh pendidikan Program Magister di Universitas Hasanuddin.
2. Prof. dr. Budu, Ph.D,Sp.M(K), M.MedEd selaku dekan sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin beserta dosen dan karyawan Program Pascsarjana yang telah memberikan bantuan dalam proses penyelesaian tesis ini.
3. dr. Rahmawati.,Ph.D.Sp.PD-KHOM.,FINASIM selaku Kepala Program Studi ilmu Biomedik yang telah memberikan bantuan selama penyelesaian tesis.

4. Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah sangat banyak meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis selama proses penyusunan tesis sampai penulis berhasil menyelesaikan pendidikan.
5. Abdul Rahim, M.Si.,Ph.D Apt selaku pembimbing pendamping yang telah sangat banyak meluangkan waktunya untuk memberikan ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis selama proses penyusunan tesis sampai penulis berhasil menyelesaikan pendidikan.
6. Prof dr. Peter Kabo., Ph.D.Sp.FK, Prof dr Rosdiana Natzir Ph.D,S.p.Biok dan Dr. dr. Anna Khuzaimah., M.Kes selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
7. Dr.dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku penasehat akademik yang selalu memberikan arahan dan saran mulai dari perkuliahan sampai penyusunan tesis.
8. Mutmainah Arif, S.Farm., M.Biomed, yang telah banyak membantu dan memberikan arahan kepada penulis dalam penelitian.
9. Mamaku tercinta Rut Mattu serta kakak-kakakku yang selalu mendoakan yang dan mendukung penulis baik dari segi moril maupun materil.
10. Adikku tercinta Yesica Saalino dan Brisa Nestia Kiranawati yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tesis.

11. Thomas Tammu S.Pi., M.Si yang telah banyak membantu dan mensupport penulis selama perkuliahan sampai penyelesaian tesis.
12. Teman-teman pascasarjana ilmu biomedik khususnya konsentrasi farmakologi yang telah memberikan banyak kenangan, dukungan, dan pengalaman yang tidak terlupakan selama menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
13. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, Maret, 2023



Penulis

ABSTRAK

Sarniati R.R. *Evaluasi Mekanisme Anti Diabetik Fraksi Ekstrak Etanol Daun Paliasa (Kleinhovia Hospita L.) Melalui Penghambatan Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase.* (Dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Abdul Rahim)

Kleinhovia hospita merupakan salah satu tumbuhan herbal yang telah lama digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya yaitu diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek penghambatan aktivitas enzim α -amilase dan α -glikosidase dari ekstrak dan fraksi *K. hospita*. Daun *K. hospita* diekstraksi dengan etanol 96% kemudian dilakukan partisi cair-cair menggunakan pelarut *n*-heksana, etil asetat, dan air. Daya hambat ekstrak etanolik dan fraksinya terhadap aktivitas enzim α -amilase dan α -glikosidase ditentukan melalui reaksi enzimatik yang diukur secara spektrofotometrik pada panjang gelombang masing-masing, 540 nm dan 405 nm untuk memperoleh % inhibisi berdasarkan persamaan garis linear dan nilai IC_{50} . Acarbose digunakan sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai IC_{50} dari ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air masing-masing adalah 1496,8 $\mu\text{g/mL}$, 1266,7 $\mu\text{g/mL}$, 12577,5 $\mu\text{g/mL}$, dan 5217,0 $\mu\text{g/mL}$ terhadap aktivitas enzim α -amilase. Sedangkan untuk aktivitas α -glukosidase, nilai IC_{50} berturut-turut adalah 1341,2 $\mu\text{g/mL}$, 25470,0 $\mu\text{g/mL}$, 64450,0 $\mu\text{g/mL}$, dan 1291,4 $\mu\text{g/mL}$. Nilai-nilai ini jauh lebih besar daripada acarbose yaitu masing-masing 7,4 $\mu\text{g/mL}$ terhadap aktivitas enzim α -amilase dan 5,5 $\mu\text{g/mL}$ terhadap aktivitas enzim α -glukosidase. Nilai IC_{50} yang tinggi dari ekstrak dan fraksi *K. hospita* menunjukkan bahwa *K. hospita* tidak memberikan efek anti diabetes melalui aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dan α -amilase.

Kata kunci: *Kleinhovia hospita*, antidiabetes, α -amylase, α -glycosidase.



 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal: _____	

ABSTRACT

Sarnlati R.R. *In Vitro Study on The Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase Activity by *Kleinhovia Hospita* Linn Leaf Extract And Fractions.* (Supervised by **Yulia Yusrini Djablr** and **Abdul Rahim**)

Kleinhovia hospita is a herbal plant that has long been used to treat various diseases, one of which is diabetes mellitus. This study aims to evaluate the inhibitory effect of α -amylase and α -glycosidase enzyme activity by *K. hospita* ethanolic extract and its fractions. *K. hospita* leaves were extracted with 96% ethanol then liquid-liquid partitioning was carried out using *n*-hexane, ethyl acetate, and water as solvents. The inhibition of the ethanolic extract and its fractions on the activity of the α -amylase and α -glycosidase was determined using an enzymatic reaction that was measured spectrophotometrically at 540 nm and 405 nm, respectively, to obtain % inhibition based on the linear equation and the IC₅₀ value. Acarbose was used as the positive control.. The results showed that the IC₅₀ values of the ethanol extract, *n*-hexane fraction, ethyl acetate fraction, and water fraction were 1496.8 μ g/mL, 1266.7 μ g/mL, 12577.5 μ g/mL, and 5217.0 μ g/mL, respectively, against α -amylase activity. As for α -glucosidase activity, the IC₅₀ values were 1341.2 μ g/mL, 25470.0 μ g/mL, 64450.0 μ g/mL, and 1291.4 μ g/mL, respectively. These values were far greater than acarbose, namely 7.4 μ g/mL for α -amylase activity and 5.5 μ g/mL for α -glucosidase activity. The high IC₅₀ values of the extracts and fractions of *K. hospita* indicated that *K. hospita* did not have an anti-diabetic effect through the activity of inhibiting the α -glucosidase and α -amylase.

Keyword: *Kleinhovia hospita*, antidiabetic, α -amylase, α -glucosidase.

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN Sampul	i
HALAMAN Pengajuan Tesis	iii
HALAMAN Pengesahan	iv
LEMBAR Pernyataan Keaslian Penelitian	v
PRAKATA	vi
ABTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Militus	5
2.1.1 Klasifikasi Diabetes Militus	5
2.1.2 Penyebab Diabetes Militus	6
2.1.3 Penata Laksanaan Diabetes Militus	9
2.1.4 Terapi Non-Farmakologi	9
2.1.5 Terapi Farmakolgi	10
2.2 Daun Palliasa (<i>Kleinhovia hospita</i> L)	15
2.2.1 Morfologi	16
2.2.2 Khasiat	18
2.2.3 Senyawa Metabolit Sekunder Paliasa	19
2.2.4 Kandungan Kimia <i>Kleinhovia hospita</i>	20
2.2.5 Penelitian Terkait Paliasa	21
2.3 Enzim	22
2.3.1 Enzim Amilase	23
2.3.2 Enzim Glukosidase	25
2.3.3 Mekanisme Penghambatan Enzim	26
2.4 Kerangka Teori	28
2.5 Kerangka Konsep	29
2.6 Hipotesis Penelitian	29

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian.	30
3.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	30
3.3 Instrumen Penelitian.	30
3.4 Teknik Pengumpulan Data.	31
3.4.1 Proses Ekstrasi Paliasa (<i>Kleinhovia hospital L.</i>)	31
3.4.2 Penghambatan Alfa Amilase	31
3.4.3 Kromatografi Lapis Tipis.....	32
3.4.4 Penghambatan Alfa Glukosidase	32
3.4.5 Penghambatan Alfa Amilase	33
3.5 Alur Penelitian.....	34

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian.	35
4.1.1 Rendamen Ekstrak Etanol 96% daun paliasa.....	35
4.1.2 Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase	35
4.1.3 Aktivitas Penghambatan Enzim α -amilase	36
4.1.4 Grafik Aktivitas Penghambatan Enzim α -amilase	38
4.1.5 Grafik Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase	39
4.1.6 Uji Identifikasi Kandungan Senyawa Fraksi Air Ekstrak.....	40
4.2 Pembahasan.....	41

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan	48
5.2 Saran	48

DAFTAR PUSTAKA.....	49
----------------------------	-----------

DAFTAR GAMBAR

<i>No.</i>	<i>Teks</i>	<i>Hal</i>
1.	Gambar 1. Daun Palliasa (<i>Kleinhovia hospita</i> L)	17
2.	Gambar 2. Jalur hubungan pembentukan senyawa metabolit primer dan sekunder	20
3.	Gambar 3. Senyawa Kimia <i>Kleinhovia hospita</i>	21
4.	Gambar 4. Kerangka Teori	28
5.	Gambar 5. Kerangka Konsep	29
6.	Gambar 6. Alur Penelitian	34
7.	Gambar 7. Lampiran.....	57

DAFTAR TABEL

<i>No.</i>	<i>Teks</i>	<i>Hal</i>
1.	Tabel 1. Penelitian Terkait Paliasa	21
2.	Tabel 2. Persen Rendamen Ekstrak Daun Paliasa	35
3.	Tabel 3. Berat Ekstrak Hasil Fraksi Daun Paliasa.....	35
4.	Tabel 4. Perhitungan Persen Inhibisi dan IC ₅₀ Enzim α -glukosidase	36
5.	Tabel 5. Perhitungan Persen Inhibisi dan IC ₅₀ Enzim α -amilase	37
6.	Tabel 6. Hasil Identifikasi Kandungan Senyawa pada Ekstrak.....	40

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah salah satu penyakit yang umum terjadi di dunia termasuk Indonesia. Berdasarkan data dari Organisasi *Interntional Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan jumlah penderita diabetes pada rentang usia 20-79 tahun di dunia pada tahun 2019 sebanyak 463 juta dengan prevalensi 9,3%. Indonesia termasuk kedalam sepuluh besar negara dengan penderita diabetes terbesar di Dunia dan menempati urutan ketujuh dengan jumlah penderita diabetes sekitar 10,7 juta jiwa (Infodatin, 2020). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi DM di Indonesia pada umur 15 tahun meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2%. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, yang dikumpulkan dari laporan rutin PTM puskesmas di Provinsi Sulawesi Selatan ditemukan bahwa jumlah kasus penderita diabetes tertinggi ada di Kota Makassar dengan jumlah 5322 kasus (Suhartini *at al*, 2021).

Diabetes Mellitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, perubahan dalam sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan pada beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, jantung, dan pembuluh darah (Cabric & Carlos, 2014). Umumnya DM dibedakan menjadi beberapa tipe, salah satunya adalah diabetes mellitus tipe dua (DM tipe 2) atau biasa disebut *non insulin dependent diabetes*. DM tipe dua disebabkan oleh kegagalan sel-sel target dalam merespon insulin secara normal yang biasa disebut dengan resistensi insulin. Resistensi insulin umumnya terjadi akibat obesitas dan kurangnya aktifitas fisik. Selain itu diabetes tipe dua juga dapat timbul akibat gangguan sekresi insulin dan produksi berlebihan dari glukosa hepatic (Departemen Kesehatan, 2005). DM tipe dua lebih banyak ditemukan dibandingkan

dengan diabetes tipe lain yang mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi pasien diabetes (Cabric & Carlos, 2014).

Upaya penanganan DM tipe dua terus berkembang baik secara farmakologi maupun secara non farmakologi. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah mengontrol kadar glukosa postprandial dengan cara menghambat enzim yang berperan dalam pemecahan pati atau karbohidrat seperti enzim amilase dan glukosidase. Enzim amilase merupakan enzim yang diproduksi oleh kelenjar liur dan pankreas yang berfungsi untuk memecah karbohidrat kompleks menjadi oligosakarida yang selanjutnya dihidrolisis oleh enzim glukosidase di usus halus menjadi glukosa. Penghambatan salah satu atau kedua enzim tersebut dapat menghambat reabsorpsi glukosa sehingga mengurangi kadar glukosa postprandial (Astawan *et al.*, 2017). Saat ini penghambatan enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase telah menjadi target pengobatan DM tipe 2 contohnya adalah Acarbose. Acarbose digunakan untuk memperlambat laju pencernaan polisakarida kompleks dan sukrosa yang selanjutnya menunda penyerapan glukosa (Clissold, 2012).

Penggunaan bahan alam sebagai obat atau yang umum dikenal sebagai obat herbal relatif lebih aman dibandingkan dengan obat sintesis karena memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetik (Sari, 2006). Salah satu tumbuhan obat yang telah lama digunakan oleh masyarakat khususnya suku makassar di Sulawesi Selatan adalah *Kleinhovia hospita* L (Suku Malvaceae) atau dikenal secara lokal dengan sebutan paliasa. Daun paliasa telah dilaporkan mengandung senyawa kimia seperti seperti sianogenin, alkaloid, sianidin, flavonol kaemferol dan kuersetin (Gaffar & Lexie P. Mamahit, 2010). Uji fitokimia daun Paliasa terbukti mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid dan saponin (Yunita *et al.*, 2009). Penelitian terbaru Rahim *et al.* (2018) menemukan kandungan *Kleinhovia hospita* L seperti kleinhospitin E dan sikloartana triterpenoid.

Tumbuhan paliasa telah lama digunakan oleh masyarakat Sulawesi Selatan untuk mengobati beberapa penyakit termasuk diabetes. Sebelumnya, Yuliana & Herawati (2016) menemukan bahwa ekstrak etanol daun paliasa memiliki efek protektif terhadap sitotoksitas pankreas. Selanjutnya Pratiwi *et al.* (2021) menemukan bahwa ekstrak etanol 96% *Kleinhovia hospita* dapat menurunkan kadar gula darah dan dapat memperbaiki organ pankreas yang rusak. Ekstrak Etanol dipilih sebagai pelarut karena memiliki batas residu yang tinggi dan lebih aman digunakan untuk mengekstraksi tanaman yang akan digunakan sebagai obat herbal (BPOM, 2019).

Ekstrak etanol suatu tanaman seringkali mengandung berbagai jenis senyawa, sehingga untuk mendapatkan senyawa yang lebih spesifik yang bersifat antihiperlikemia dapat dilakukan melalui proses fraksinasi atau isolasi dengan metode yang sesuai. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan fraksinasi senyawa dari ekstrak etanol daun paliasa sehingga bisa diperoleh kelompok senyawa yang lebih spesifik, yang bersifat antidiabetik, dengan menguji efek inhibisi fraksi ekstrak etanol daun paliasa terhadap enzim α -amilase dan α -glikosidase.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

- a. Bagaimanakah fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dapat menghambat enzim α -amilase secara in-vitro?
- b. Bagaimanakah fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dapat menghambat enzim α -glikosidase secara in-vitro?

1.3 Tujuan

- a. Untuk mengevaluasi mekanisme penghambatan fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa terhadap aktivitas enzim α -amilase secara in-vitro
- b. Untuk mengevaluasi mekanisme penghambatan fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa terhadap aktivitas enzim α -glikosidase secara in-vitro

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Manfaat klinis

Penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan bagi tenaga medis tentang pemanfaatan daun paliasa (*Kleinhovia hospita*) dalam menurunkan gula darah

- b. Manfaat akademis

Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang mekanisme antidiabetik daun paliasa (*Kleinhovia hospita*) melalui penghambatan enzim α -amilase dan α -glikosidase sebagai dasar dalam melakukan penelitian selanjutnya.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus atau singkatan DM yang sebagian masyarakat melayu menyebutnya kencing manis adalah sekumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan hormon insulin (Betteng *et al.*, 2014; Qanita, 2019; Soelistijo *et al.*, 2021).

Diabetes militus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat (Setyorogo & Trisnawati, 2013). Diabetes militus juga merupakan penyakit yang muncul saat terjadi gangguan dalam fungsi tubuh yang mengatur karbohidrat, lemak, dan protein yang ada dalam makanan untuk menghasilkan energi (Fatimah, 2015). Diabetes militus atau gula darah tinggi merupakan penyakit kronis yang berkaitan dengan defisiensi atau resistensi insulin relatif atau absolut, dan ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, lemak (Astawan *et al.*, 2017).

2.2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes militus sampai saat ini di gunakan oleh berbagai ilmuan sebagai acuan dalam menulis karya ilmiah bahkan dalam bidang farmakologi berdasarkan pengetahuan mengenai pathogenesis sindrom diabetes dan gangguan toleransi glukosa. Klasifikasi diabetes melitus terbagi 4 yaitu (WHO, 1999):

Berikut Klasifikasi klinis gangguan toleransi glukosa:

- a. Diabetes mellitus tipe I, hasil interaksi genetik, lingkungan dan faktor imunologis seperti adanya indikasi autoimun yang mengakibatkan destruksi sel beta pankreas dan defisiensi insulin.

- b. Diabetes mellitus tipe II, merupakan diabetes yang terjadi akibat resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak normal.
- c. Diabetes kehamilan (diabetes gestasional) adalah diabetes yang terjadi pada ibu hamil dan biasanya terjadi pada usia kehamilan 3 sampai 9 bulan.
- d. Diabetes tipe lain, adalah diabetes yang terjadi akibat sindrom monogenik serta biasanya terjadi akibat penggunaan obat-obat tertentu.

2.2.2 Penyebab Diabetes

Menurut WHO (1999) ada beberapa hal yang menjadi faktor pencetus terjadinya diabetes mellitus, seperti:

- a. Terjadinya kerusakan fungsi sel β pankreas akibat penyakit turunan. Biasanya dapat diturunkan dari orangtua yang menderita diabetes melitus.
- b. Faktor lingkungan dapat menjadi faktor yang menyebabkan terjadinya diabetes karena lingkungan dapat mengubah fungsi dari sel β pankreas.
- c. Gangguan sistem imunitas, pasien yang memiliki gangguan imunitas tertentu biasanya dapat terserang penyakit diabetes. Hal ini disebabkan oleh autoimun yang disertai dengan pembentukan antibodi terhadap sel β pankreas sehingga dapat merusak sel yang menghasilkan insulin.

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diabetes melitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang seiring waktu menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Lebih dari 90% kasus diabetes melitus adalah Diabetes melitus tipe 2, suatu kondisi yang ditandai dengan defisiensi sekresi insulin oleh sel β pulau pankreas, resistensi insulin jaringan (IR) dan respon sekresi insulin

yang tidak normal. Perkembangan penyakit membuat sekresi insulin tidak mampu mempertahankan homeostasis glukosa, menghasilkan hiperglikemia. Pasien dengan DM tipe 2 sebagian besar ditandai dengan obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terdistribusi terutama di daerah perut. Pada kondisi ini, jaringan adiposa memicu IR melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dan deregulasi adipokin. Pendorong utama dari epidemi DM tipe 2 adalah kenaikan global dalam obesitas, gaya hidup menetap, diet tinggi kalori dan penuaan populasi (Garcia *et al.*, 2020).

Organ yang terlibat dalam perkembangan DM tipe 2 meliputi pankreas (sel β dan sel α), hati, otot rangka, ginjal, otak, usus kecil, dan jaringan adiposa. Data yang berkembang menunjukkan peran disregulasi adipokin, peradangan, dan kelainan pada mikrobiota usus, disregulasi imun, dan peradangan merupakan faktor patofisiologi penting dalam DM tipe 2. Faktor risiko DM tipe 2 meliputi kombinasi kompleks faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain yang berkontribusi terhadap prevalensinya. Meskipun kecenderungan individu untuk DM tipe 2 karena faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnisitas dan riwayat keluarga/predisposisi genetik) memiliki dasar genetik yang kuat, bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa banyak kasus DM tipe 2 dapat dicegah dengan memperbaiki faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi (obesitas, aktivitas fisik yang rendah dan diet yang tidak sehat (Garcia *et al.*, 2020).

1. Genetik

Kecenderungan genetik memainkan peran penting dalam risiko mengembangkan DM tipe 2. Selama dekade terakhir, beberapa studi asosiasi genom DM tipe 2 telah menunjukkan sifat poligenik kompleks

DM tipe 2 di mana sebagian besar lokus ini meningkatkan risiko DM tipe 2 melalui efek primer pada sekresi insulin, dan tindakan minoritas melalui pengurangan aksi insulin (Garcia *et al.*, 2020).

2. obesitas, Aktivitas Fisik Rendah, dan Pola Makan Tidak Sehat

Obesitas (indeks massa tubuh [BMI] \geq 30kg/m²) dan Gaya hidup merupakan faktor risiko pada DM tipe 2. Aktivitas fisik tidak hanya meningkatkan pengambilan glukosa dan sensitivitas insulin tetapi juga dapat meningkatkan atau bahkan membalikkan peradangan dan stres oksidatif, yang merupakan faktor predisposisi DM tipe 2 (Garcia *et al.*, 2020).

3. Disfungsi Sel β

Sel β bertanggung jawab untuk produksi insulin, yang disintesis sebagai pra-proinsulin. Selama proses pematangan, pre-proinsulin mengalami modifikasi konformasi yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di retikulum endoplasma (ER) untuk menghasilkan proinsulin. Selanjutnya, proinsulin ditranslokasi dari ER ke aparatus Golgi (GA), masuk ke dalam vesikel sekretorik yang belum matang dan dibelah menjadi C-peptida dan insulin. Setelah matang, insulin disimpan dalam bentuk butiran sampai pelepasan insulin dipicu (Garcia *et al.*, 2020).

4. Resistensi insulin

Resistensi insulin mengacu pada penurunan respon metabolik sel yang responsif insulin terhadap insulin atau, pada tingkat sistemik, gangguan/respon yang lebih rendah terhadap sirkulasi insulin oleh kadar glukosa darah. Ada tiga kategori luas Resistensi insulin atau kondisi kekurangan insulin: (1) berkurangnya sekresi insulin oleh sel β ; (2) antagonis insulin dalam plasma, karena hormon kontra-regulasi atau badan non-hormonal yang mengganggu reseptor atau pensinyalan insulin; dan (3) gangguan respon insulin pada jaringan

target. Mengenai kategori terakhir, ada tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang memainkan peran utama dalam proses tersebut di atas: otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Tindakan insulin yang rusak dalam jaringan ini sering mendahului perkembangan Resistensi insulin sistemik, sehingga secara progresif mengarah ke DM tipe 2 (Garcia *et al.*, 2020).

2.2.3 Penata Laksanaan Diabetes Mellitus

Tatalaksana diabetes melitus memiliki tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dari pasien DM, dimana memiliki 2 target utama, yaitu: (Soelistijo *et al.*, 2021):

1. Menjaga supaya kadar glukosa plasma selalu dalam kadar normal.
2. Mencegah dan meminimalisir akan terjadinya penyakit komplikasi akibat DM.

Tatalaksana DM dilakukan dengan pengobatan secara farmakologi maupun pengobatan non farmakologi.

2.2.4 Terapi Non-Farmakologi

Terapi farmakologi yang dapat mendukung terapi DM ialah sebagai berikut: (PERKENI, 2015):

a. Diet

Pengaturan konsumsi makanan atau diet yang sehat dan aman adalah salah satu faktor yang sangat penting dalam mencapai keberhasilan pengobatan DM. Selama melakukan diet, makanan yang masuk kedalam tubuh diberikan dengan komposisi yang pas baik karbohidrat, protein maupun lemak. Jumlah makanan yang masuk harus disesuaikan berdasarkan kondisi dari pasien, umur, dan status gizi. Pada dasarnya diet dilakukan guna mencapai dan mempertahankan

berat badan yang ideal sehingga dapat mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan respon sel beta terhadap rangsangan glukosa.

b. Olahraga

Selain mengatur pola makan yang sehat dan bergizi, faktor lain yang menjadi terapi non farmakologi pendukung pengobatan DM yaitu dengan rajin berolahraga. Kadar gula darah akan teratur dan mengalami penurunan jika tubuh melakukan banyak aktivitas fisik. Selain itu, dengan melakukan aktivitas fisik dapat meningkatkan aktivitas insulin sehingga menyebabkan peningkatan penggunaan glukosa. Dengan melakukan olahraga dengan baik dan teratur bisa menjaga kadar glukosa darah dalam keadaan normal dan dapat menurunkan kadar gula darah. Karena dengan melakukan olahraga maka akan memperbanyak dan meningkatkan aktivitas sehari-hari sehingga terjadi peningkatan sensitivitas dan aktivitas dari reseptor insulin. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olah raga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya.

2.2.5 Terapi Farmakologi

Ketika terapi non farmakologi tidak dapat membantu penurunan kadar glukosa darah maka dari itu dilakukan pemberian terapi farmakologi. Dimana terapi farmakologi ini berupa pemberian obat-obatan yang dapat membantu penurunan kadar glukosa darah yang dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi. Berikut terapi farmakologi yang dapat digunakan: (Soelistijo *et al.*, 2021).

a. Terapi Insulin

Penggunaan insulin merupakan hal yang wajib bagi setiap penderita DM tipe 1. Penderita DM tipe 1 adalah pasien yang mengalami kerusakan pada sel-sel beta pancreas sehingga tidak dapat memproduksi insulin. Maka dari itu dibutuhkan insulin dari luar untuk membantu proses metabolisme karbohidrat dapat berjalan normal. Terapi insulin merupakan salah satu keharusan bagi penderita DM Tipe I. Selain penderita DM Tipe I, pasien DM Tipe II juga ada yang membutuhkan insulin ketika kadar HbA1c > 7 sebagai pendamping obat oral (PERKENI, 2015).

Insulin adalah protein kecil yang banyak mengandung asam amino, sekitar 52 jenis asam amino yang terkandung dalam insulin. Asam amino tersebut tersusun dari 2 rantai yaitu rantai A dan rantai B yang dihubungkan oleh jembatan sulfida. Sel beta pancreas melepaskan insulin ke daerah terdapat dari rangsangan yang ada. Insulin mampu meningkatkan penyimpanan lemak dan glukosa di dalam sel target dan insulin dapat mempengaruhi pertumbuhan beberapa sel yang terdapat pada jaringan (PERKENI, 2015).

b. Obat Antidiabetes Oral

Obat-obat antidiabetes oral yang ditujukan guna membantu penanganan pasien DM Tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang pas sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Tergantung pada tingkat keparahan penyakit serta kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral bisa dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan atau penentuan rejimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) dan kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang terjadi (PERKENI, 2015).

Terdapat 5 golongan obat antidiaptika oral yang bisa digunakan adalah golongan: sulfonilurea, meglitinid, biguanida, penghambatan α -glukosidase, serta tiazoloneldion. Kelima golongan ini bisa diberikan pada DM tipe 2 yang tidak dapat dikontrol dengan cara diet dan latihan fisik saja (Indrianingsih *et al.*, 2015).

1) Sulfonileurea

Ada 2 generasi golongan sulfonil urea, yaitu: generasi I diantaranya tolbulamid, tolazamid, asetoheksimid serta klorpropamid, sementara itu, untuk generasi II yang berpotensi hipoglikemik lebih besar antara lain: glibenklamid, glipizid, gliklazid, serta glimepiride (Fatimah, 2015). Sulfonilurea diindikasikan pada pasien (terutama pasien yang mendekati berat badan yang idelanya) yang dietnya gagal mengendalikan hiperglikemianya. Terapi pada 30% kontrol tidak dapat dicapai dengan obat ini (Neal, 2006). Golonga obat sulfonirea memiliki mekanisme kerja merangsang sekresi insulin dari granuls sel-sel β langerhans pankreas (Indrianingsih *et al.*, 2015). Efek samping dari penggunaan sulfonilurea adalah hipoglikemia, jika diderita oleh usia lanjut dapat menyebabkan terjadinya kerusakan fungsi ginjal (Hardianto, 2020)

2) Meglitinid

Repanglinid dan neteglinid adalah obat golongan meglitinid, yang memiliki cara kerja yang hampir sama dengan sulfonylurea tetapi memiliki struktur kimia yang berbeda. Obat golongan ini bekerja dengan merangsang insulin dengan cara menurup kanal K ATP independent pada sel pancreas (Suharti, 2007). Absorbs dari obat ini mencapai waktu 1 jam dan memiliki waktu paruh 1 jam. Oleh karena itu obat ini diberikan dalam beberapa dosis dalam sehari dan diberikan

sebelum makan. Obat ini ditebolimse di hati dan menghasilkan metabolit yang tidak aktif. Selain dimetabolisme dihati, obat golongan ini juga mengalami metabolisme ginjal sekitar 10%.

Pasien yang memiliki gangguan fungsi hati harus dimonitoring dengan baik dan teratur. Efek samping yang terjadi utamanya hipoglikemia dan gangguan saluran pencernaan. Reaksi alergi juga pernah dilaporkan (Fatimah, 2015).

3) Biguanid

Ada beberapa jenis obat golongan biguanid salah satunya metformin yang memiliki fungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat pembentukan glukosa pada hati, dan dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL dan trigliserida. Efek yang sering ditimbulkan adalah menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di dalam jaringan. Karena kerjanya hanya terjadi apabila ada insulin endogen, maka dari itu hanya efektif bila masih ada fungsi sebagian sel islet pankreas. Metformin adalah obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebihan dimana diet ketat tidak berhasil untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa juga digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal (PERKENI, 2015). Obat ini tidak bisa diberikan kepada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal. Penggunaan pada usia lanjut dapat menyebabkan terjadinya asidosis.

4) Tiazolidinedion

Pada dasarnya senyawa golongan tiazolidinedion bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang berikatan dengan *Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma* (PPAR γ) di otot, jaringan lemak, dan hati guna menurunkan resistensi insulin.

Senyawa-senyawa tiazolodinedion bisa menurunkan kecepatan glikogenesis (PERKENI, 2015). Tiazolidinedion memiliki efek samping yang dapat meningkatkan risiko kematian bagi penderita kardiovaskular, edema, patah tulang, gagal jantung dan kanker (Olokoba *at.,al* 2012).

5) Inhibitor enzim α -glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase (akarbose, miglitol, voglibose) bekerja dengan cara menghambat enzim α -glukosidase yang ada didalam dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, dalam dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif bisa mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga bisa mengurangi peningkatan kadar glukosa postprandial pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga dapat menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida pada lumen usus halus. Obat ini adalah obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dL (PERKENI, 2015).

Obat ini hanya dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan namun tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Obat-obat inhibitor α -glukosidase bisa diberikan sebagai obat tunggal dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Obat ini biasanya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama dengan suapan pertama setiap kali makan (PERKENI, 2015). Inhibitor α -glukosidase tidak dapat digunakan pada

penderita gangguan ginjal, selain itu juga dapat menyebabkan diare dan kembung (Olokoba *et al.*, 2012).

2.2. Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita* L)

Kleinhovia hospita L adalah satu-satunya spesies dalam genus *Kleinhovia*. *Kleinhovia hospita* L adalah sebagai berikut (Tayeb *et al.*, 2012):

Kerajaan : Plantae
Devisi : Spermatophyta
Anak Devisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Malvales
Suku : Malvaceae
Marga : *Kleinhovia*
Jenis : *Kleinhovia hospita* L.

Tumbuhan *Kleinhovia hospita* L tumbuh di daerah tropis dan subtropis, sehingga ditemukan tersebar luas di beberapa pulau di Indonesia. *Kleinhovia hospita* L ini banyak dikenal, tetapi dengan nama yang cukup bervariasi berdasarkan daerah tempat habitatnya seperti beberapa daerah diantaranya; Ambon dikenal dengan nama kinar; di Bali dengan nama kalimaha; di Makassar paliasa atau kauwas, di daerah Bugis dengan aju pali atau paliasa; Flores dengan nama kadangan; Jawa kayu tahun, kutamaha, timanga, katimanggu, atau timaha; sementara itu di Lampung dan Madura dengan nama manggar; di Papua dengan noton; di Sunda dengan tangkele atau tangkolo; di Sumba dengan nundang; Ternate dengan nama ngaru; serta di Timor dengan nama binak (Raflizar, 2009). Sementara itu di Sulawesi Selatan, nama paliasa selain dipakai untuk *Kleinhovia hospita* L, juga digunakan untuk *Melochia umbellata* (Houtt.) Stapf (Erwin *et al.*, 2010).

2.2.1. Morfologi

Kleinhovia hospita L. adalah tanaman tumbuhan dengan ketinggian rata-rata 5-20 m. Umumnya daunnya bertangkai panjang, berbentuk jantung, panjang 4,5-27 cm dan lebar 3-24 cm, bagian pangkalnya bertulang daun menjari. Sementara untuk bunga dalam malai di ujung lebar dan berambut halus. Bagian daun pelindung berbentuk oval. Tajuk kelopak berbentuk lanset, panjang 6-10 mm, warna kemerahan, berambut berbentuk bintang. Pada bagian daun mahkota berbentuk pita lebar dengan pangkal berbentuk kantong duduk, panjang 6 mm, berwarna merah, yang lainnya lebih pendek, oval melintang dengan tepi melipat ke dalam yang melengket satu sama lain dengan ujung berwarna kuning (Mo *et al.*, 2014).

Pada bagian dasar bunga berbentuk memanjang membentuk tiang yang tipis, bagian pangkalnya dikelilingi oleh tonjolan dasar bunga yang berbentuk cawan. Bagian benang sari tersusun dalam 5 berkas tiga-tiga. Bagian berkas kecil berbentuk gigi. Kepala sari tertancap secara perisai. Bakal buah terdiri dari 5 ruang, tangkai putik 1. Buah kotak berbentuk pir, menggelembung seperti selaput, bersudut 5, panjang lebih kurang 2 cm, membuka menurut ruang. *Kleinhovia hospita* L tumbuh secara liar atau ditanam sebagai tanaman hias pada ketinggian kurang dari 500 m di atas permukaan laut, biasanya di tepian berair atau tempat lembab (Zhou *et al.*, 2013; Gan *et al.*, 2009).



Gambar 1. Daun Paliasa (*Kleinhovia hospita* L) (Koleksi Pribadi, 2022)

Daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L.) biasa digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan penyakit hati dan diabetes (Paramita, 2016). Tanaman ini biasanya ditemukan di Sulawesi Selatan. Namun, informasi ilmiah mengenai khasiat daun paliasa untuk mengobati diabetes mellitus belum banyak didapatkan (Mo *et al.*, 2014; Ilyas, 2014). Tanaman paliasa dapat ditemukan di seluruh kabupaten dan kota di Sulawesi Selatan (Suryani *et al.*, 2019). Paliasa merupakan salah satu tumbuhan tropis diyakini dapat memetabolisme senyawa kimia sebagai metabolit sekunder yang berkhasiat sebagai obat (Raflizar, 2009). Metabolisme ini terjadi sebagai faktor pertahanan diri dari ancaman lingkungan, termasuk perubahan iklim dan gangguan hama (Alqamari *et al.*, 2017).

Hal biasanya terjadi dengan bantuan enzim dan metabolisme sekunder yang rumit serta dapat berubah-ubah setiap saat tergantung situasi dan kondisi lingkungan suatu tumbuhan (Budiarti & Jokopriyambodo, 2020).

Senyawa-senyawa antibakteri yang terkandung dalam daun paliasa (*Kleinhovia hospita* L) adalah alkaloid, flavonoid, terpenoid, tanin dan saponin

(Mo *et al.*, 2014). Pemanfaatan anti mikroba yang tepat dapat memperpanjang umur simpan sekaligus menjamin keamanan produk pangan. Beberapa jenis mikroba yang dapat dihambat seperti *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus mutans*. Antimikroba alami merupakan antimikroba yang bersumber dari tumbuhan ataupun mikroba. Seperti halnya dalam daun paliasa. Daun paliasa salah satu contoh antimikroba alami yang bisa dimanfaatkan sebagai pengawet (Permenkes, 2016).

2.2.2 Khasiat

Daun paliasa merupakan daun yang memiliki senyawa-senyawa kimia seperti fenol dan turunan-turunannya. Tumbuhan ini dapat mensintesa berbagai jenis senyawa fenol melalui metabolisme sekunder yang ditujukan sebagai mekanisme pertahanan terhadap serangan mikroba, insekta, maupun herbivora. Jenis senyawa fenol dalam tumbuhan sangat banyak, dan saat ini telah terisolasi sekitar 12000 jenis. Jumlah ini diperkirakan baru mencakup sekitar 10% dari jumlah yang ada. Beberapa senyawa fenol yang mempunyai daya antimikroba diantaranya fenol sederhana dan asam fenolat, kuinon, ksanton, flavonoid, tanin, serta kumarin (Permenkes, 2016).

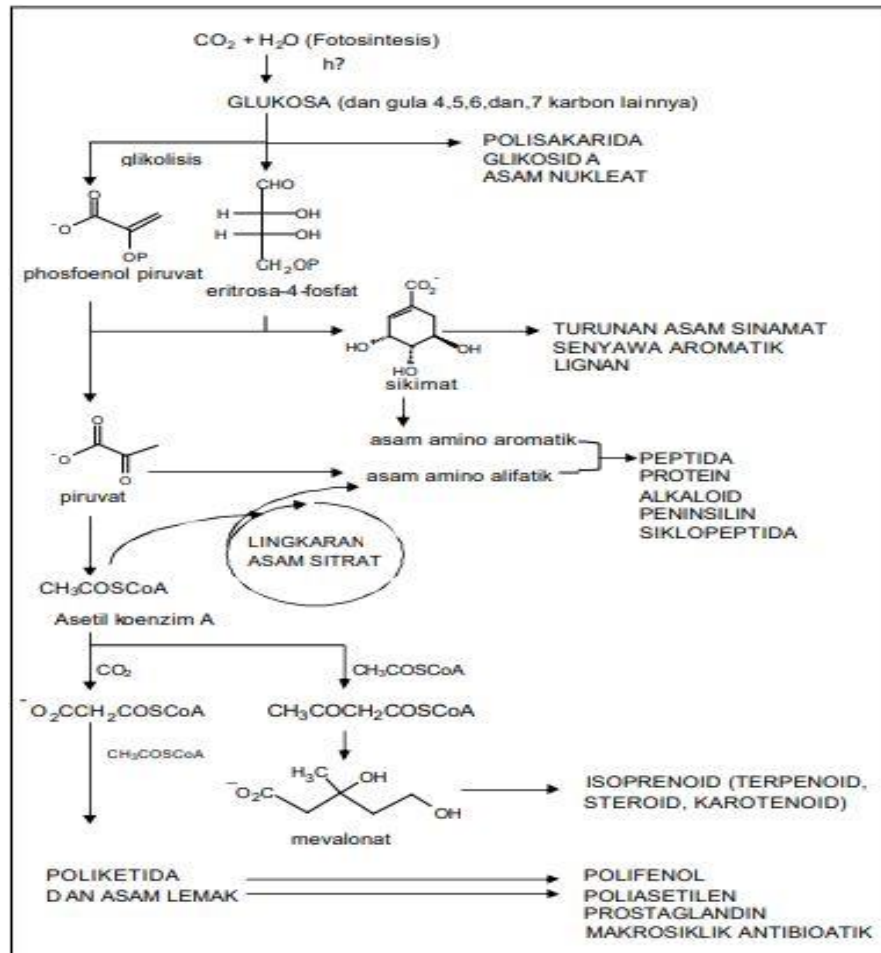
Ekstrak daun *Kleinhovia hospita* L dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus Wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan. Efek hipoglikemia yang dihasilkan tergantung pada dosis (Tayeb *et al.*, 2012). Yuliana *et al.* (2013) menemukan, semakin tinggi dosis ekstrak *Kleinhovia hospita* L yang diberikan pada tikus, maka akan semakin kuat efeknya terhadap penurunan kadar gula darah. Berdasarkan hal tersebut maka pemberian ekstrak *Kleinhovia hospita* L dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik. Mekanisme penurunan ini diperkirakan akibat kandungan triterpenoid dalam ekstrak daun *Kleinhovia hospita* L. Triterpenoid

memiliki aktivitas antidiabetes yang berkaitan dengan aktivasi jalur enzim *AMP-activated* protein kinase, yang dapat mengatur translokasi glukosa, sehingga dapat memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel.

2.2.3 Senyawa Metabolit Sekunder Paliasa

Setiap tumbuhan yang tumbuh sebagai salah satu jenis atau spesies tertentu, maka senyawa metabolit yang disintesisnya akan spesifik, termasuk pada tumbuhan paliasa *Kleinhovia hospita* L. Senyawa metabolit sekunder umumnya digunakan oleh tumbuhan yang bersangkutan guna mempertahankan diri agar tetap tumbuh pada lingkungannya, biasanya bersifat toksik atau beracun bagi makhluk hidup lainnya tetapi aman terhadap dirinya, dan merupakan salah satu senyawa kimia yang spesifik pada tumbuhan tersebut (Mo *et al.*, 2014).

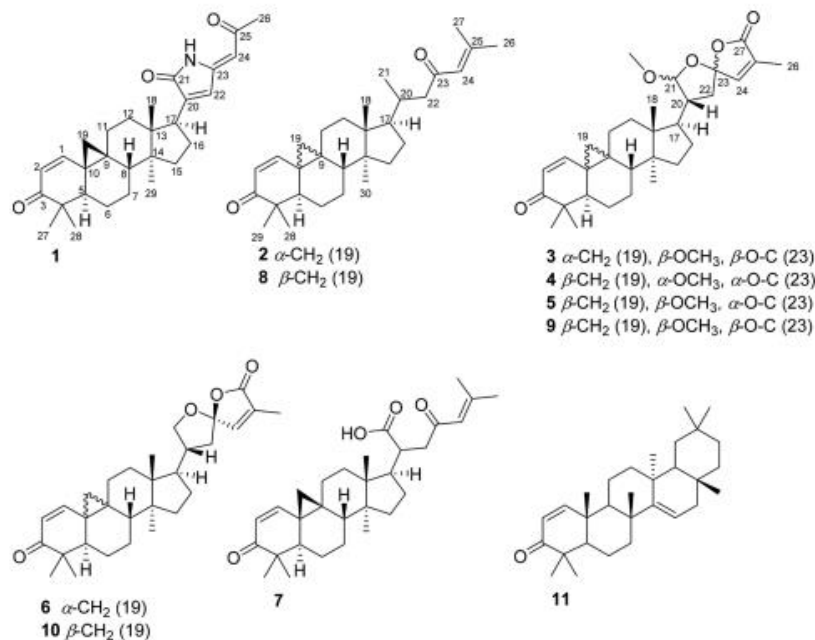
Senyawa metabolit terdiri dari dua kelas utama yaitu senyawa metabolit primer dan sekunder. Metabolit primer merupakan senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme dasar untuk pertumbuhan atau perkembangan organisme yang bersangkutan (Paramita, 2016). Metabolit ini biasanya tersebar secara alamiah sebagai bahan dasar pada setiap organisme termasuk tumbuhan, terdiri dari protein, karbohidrat, lemak, asam nukleat dan bahan pendukung lainnya seperti vitamin dan mineral (Suryani *et al.*, 2019). Tumbuhan tingkat tinggi, seperti paliasa, memiliki potensi untuk mensintesis beberapa senyawa metabolit sekunder (Permenkes, 2017). Jalur pembentukan senyawa metabolit primer dan hubungannya dengan pembentukan metabolit sekunder ditunjukkan oleh Gambar 2.



Gambar 2. Jalur hubungan pembentukan senyawa metabolit primer dan sekunder (Suryani *et al.*, 2019).

2.2.4. Kandungan Kimia *Kleinhovia hospita*

Daun *K. hospita* kaya akan berbagai macam senyawa sikloartan dan alkaloid triterpenoid kleinhospitin A–E (Rahim *et al.*, 2018). Tumbuhan ini juga dilaporkan mengandung senyawa saponin, cardenolin, bufadienol, dan antrakinon (Alqamari *et al.*, 2017; Mo *et al.*, 2014). Beberapa asam lemak disertai cincin *cyclopropenylic* (*scopoletin*, *kaempferol*, dan *quercetin*) berhasil diisolasi dari tanaman paliasa (zhou *et al.*, 2013; Gan *et al.*, 2009). Empat *cycloartane triterpenoids*, serta *gardenolic acid* B, juga diisolasi dari ekstrak daun *Kleinhovia hospita* L (Suryani *et al.*, 2019).



Gambar 3. Senyawa kimia *K. hospita* (Rahim *et al.*, 2018)

Penelitian lain yang dilakukan sebelumnya, ditemukan bahwa didalam daun tumbuhan *Kleinhovia hospita* L mengandung minyak atsiri, triterpenoid dan ester (Yuliana *et al.*, 2013). Sementara itu penelitian yang dilakukan oleh Budiarti & Jokopriyambodo (2020) berhasil mengidentifikasi beberapa senyawa seperti triterpenoid, steroid, asam karboksilat, fenil propanoid, alkaloid, dan ester pada jaringan kulit batang *Kleinhovia hospita* L.

2.2.5. Penelitian Terkait Paliasa

Penelitian mengenai pemanfaatan obat herbal terutama paliasa dalam menangani DM dapat dilihat pada tabel berikut:

Pengarang	Judul	Hasil
Yuliana., Widarsa, Tangking., Wiranatha, Gede (2013)	Pemberian ekstrak methanol daun paliasa menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik	Daun paliasa dapat menurunkan kadar glukosa darah dan efektifitasnya semakin kuat sesuai dengan peningkatan dosis.

Suwardi, Jessy (2013)	Pemeriksaan mutu ekstrak etanol 70% daun paliasa (<i>Kleinhovia hospita</i> L.) dan uji penghambatan α -glukosidase secara in-vitro	Hasil uji penghambatan α -glukosidase dengan konsentrasi 270 μ g/mL memiliki persen inhibisi sebesar 91,4990%
Yuliana, Herawati (2016)	<i>Phytochemical Content and Protective Effect of Kleinhovia hospita Leaves Extract on Pancreatic Cytotoxicity in Hyperglycemic Rats</i>	ekstrak paliasa mengandung alkaloid, terpenoid dan flavonoid. Ekstrak paliasa memiliki efek protektif pada sitotositis pankreas
Pratiwi, Rosy., Herlina., Solihah, Indah (2021)	Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol 96% Daun Tahongai (<i>Kleinhovia Hospita</i> L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan	Hasil rata-rata dari %PKGD yang didapatkan untuk kontrol positif sebesar 35,12% dan kelompok perlakuan dosis 200, 400, dan 800 mg/kgBB didapatkan sebesar 26,77%, 33,47%, dan 43,66%. Pada dosis tertinggi menghasilkan efek tertinggi dibandingkan insulin karena pada ekstrak etanol 96% daun tahongai mengandung metabolit seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.

2.3 Enzim

Enzim merupakan suatu katalisator biologis dalam reaksi-reaksi kimia yang sangat dibuthka dalam kehidupan sehari-hari (Handoko & Miryanti, 2009). Bahan dasar enzim adalah protein, yang disintesis didalam sel dan dapat dikeluarkan dari sel yang membentuknya melalui proses eksositosis. Menurut Pratiwi *et al.*, (2014) enzim merupakan protein katalisatar yang dapat meningkatkan laju reaksi kimia setidaknya 10^6 kali dibandingkan tidak dikatalisasi dan tidak ikut bereaksi serta tidak mengalami perubahan selama

proses berlangsungnya reaksi tersebut. Enzim biasanya bersifat spesifik untuk tipe reaksi yang dikatalisis maupun substrat, atau substrat-substrat yang berhubungan erat satu sama lain (Jamailahmadi *et al.*, 2011).

Enzim memiliki molekul kantung khusus yang disebut sebagai sisi aktif. Sisi aktif tersebut biasanya mengandung rantai samping asam amino yang membentuk permukaan tiga dimensi yang bersifat komplementer pada substrat. Peningkatan substrat pada bagian sisi aktif membentuk kompleks enzim-substrat (ES) yang selanjutnya dikonversi menjadi enzim-produk (EP) yang terpisah (Jamailahmadi *et al.*, 2011).



Keterangan : E = enzim; S = substrat; ES = kompleks enzim-substrat; P = produk/hasil reaksi.

2.3.1 Enzim Amilase

Enzim amilase diklasifikasikan sebagai saccharidase (enzim yang memotong polisakarida). Enzim Amilase adalah enzim pencernaan, terutama dilakukan oleh pankreas dan kelenjar ludah. Enzim amilase memiliki fungsi utama sebagai pemecah pati dalam makanan sehingga dapat digunakan oleh tubuh. Enzim amilase juga disintesis langsung dalam buah tanaman selama pematangan, menyebabkan buah menjadi lebih manis. Enzim amilase banyak digunakan di dalam industri-industri seperti pembuatan dan fermentasi bir untuk konversi pati menjadi gula terfermentasi. Pada industri tekstil, enzim amilase digunakan untuk merancang tekstil, kemudian pada industri deterjen, amilase tercampur dengan enzim protease dan lipase sebagai pencuci noda pakaian dan di industri makanan digunakan untuk pembuatan sirup manis, guna meningkatkan konten diastase tepung, untuk dimodifikasi makanan bayi, dan menghilangkan pati dalam produksi jelly (Ariandi 2016).

Enzim amilase adalah salah satu jenis enzim pencernaan yang diproduksi oleh kelenjar liur, pankreas, dan usus halus. Enzim biasanya bertugas memecah zat pati atau karbohidrat menjadi gula (glukosa). Disaat seseorang mengonsumsi dengan cara mengunyah makanan yang mengandung karbohidrat maka kelenjar liur di dalam mulut akan menghasilkan amilase (Fitriani *et al.*, 2013).

Makanan yang telah di telan bisa dicerna lebih lanjut di usus halus dengan enzim amilase yang dihasilkan dari pankreas. Di dalam usus, amilase terus memecah molekul zat pati sampai menjadi glukosa, yang nantinya akan diserap ke dalam sirkulasi darah melalui dinding usus halus (Hill, 2015).

Enzim amilase memiliki fungsi sebagai agen yang bisa mempercepat pemecahan karbohidrat menjadi gula. Keberadaannya sangat penting pada sistem pencernaan manusia. Bahkan kelebihan dan kekurangan enzim amilase, bisa menjadi sebuah pertanda gangguan kesehatan di sistem pencernaan. Sebelum fungsi enzim amilase memainkan peran, kelenjar air liur, pankreas, dan usus halus terlebih dahulu memproduksinya. Beberapa penyakit yang dapat ditandai dengan naik atau turunnya fungsi enzim amilase yaitu sebagai berikut (Obloh *et al.*, 2016):

1. Pankreatitis akut
2. Abses pancreas
3. Kanker pancreas
4. Gastroenteritis dan tukak lambung
5. Kolesistitis
6. Makroamilasemia
7. Kehamilan di luar kandungan (kehamilan ektopik)
8. Penyumbatan usus dan usus buntu
9. Infeksi pada kelenjar ludah

10. Pengaruh obat-obatan tertentu
11. Pankreatitis kronis
12. Preeklamsia
13. Penyakit ginjal
14. Fibrosis kistik

2.3.2 Enzim Glukosidase

Dalam saluran pencernaan Enzim α -glukosidase berperan sebagai memecah karbohidrat menjadi glukosa. Nasi, kentang, dan pasta adalah contoh makanan sehari-hari yang dicerna oleh enzim di dalam mulut dan usus yang diubah menjadi gula yang sederhana. Gula yang telah di cerna akan terserap oleh tubuh sehingga mengakibatkan kadar gula dalam darah menjadi naik. Karbohidrat yang biasanya dicerna menyebabkan lepasnya enzim α -amilase dari pankreas menuju ke dalam saluran usus, kemudian di dalam usus karbohidrat dicerna menjadi oligosakarida dan dirombak lagi menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase. Bagian sel-sel usus kecil kemudian akan mengeluarkan glukosa dan tubuh akan menyerap glukosa tersebut. Penghambatan kerja enzim α -glukosidase dapat mengendalikan kadar glukosa darah didalam batas yang normal (Sujono & Munawaroh, 2009).

Kadar glukosa darah yang di pertahankan didalam kisaran yang normal merupakan tujuan utama dari pengobatan diabetes melitus (Kemenkes, 2020). Tumbuhan obat yang 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. Mekanisme obat herbal dalam mengontrol kadar glukosa darah diantaranya 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 (Permenkes, 2016).

pNPG atau biasanya disebut p-nitrofenil α -D-glukopiranosida adalah substrat yang digunakan untuk pengujian α -glukosidase inhibitor. Untuk mengetahui aktivitas antihiperlikemik dari ekstrak daun ubi jalar ungu maka perlu dilakukan uji penghambatan enzim α -glukosidase. Mekanisme inhibitor enzim α -glukosidase dengan cara menghidrolisis p-nitrofenil α -D-glukopiranosida dan akan mengubahnya menjadi p-nitrofenol dengan warna kuning dan glukosa. Ukuran aktivitas enzim didasarkan pada hasil absorbansi p-nitrofenil dalam warna kuning (Sugiwati *et al.*, 2009).

2.3.3 Mekanisme Penghambatan Enzim

Sebagaimana senyawa dari tumbuhan ketika ditambahkan dalam reaksi enzimatik dapat berperan sebagai aktivator maupun inhibitor. Senyawa yang bersifat aktivator jika berikatan dengan enzim akan menyebabkan kenaikan kecepatan reaksi enzim, sedangkan senyawa inhibitor jika berikatan dengan enzim akan menyebabkan penurunan kecepatan reaksi enzim. Ikatan senyawa/inhibitor dengan enzim dapat menyebabkan substrat tidak bisa berikatan dengan sisi aktif enzim sehingga enzim tidak bisa mengkatalis reaksinya. Berdasarkan reaksi kimianya, inhibitor dapat dibedakan menjadi inhibitor *reversible* dan *irreversible*. Inhibitor irreversibel biasanya mengikat enzim secara kovalen dimana mekanismenya berjalan satu arah atau tidak dapat balik, artinya setelah inhibitor berikatan dengan enzim, inhibitor tidak dapat dipisahkan dengan sisi aktif enzim. Hal ini akan menyebabkan enzim tidak dapat berikatan dengan substrat (Ikawati, 2018)

Inhibitor reversibel umumnya mengikat enzim secara non kovalen atau mekanisme kimianya berjalan dua arah dimana inhibitor mengikat sisi aktif dari enzim tetapi inhibitor dapat dipisahkan atau dilepaskan kembali dari

ikatannya. Inhibitor reversibel diklasifikasikan menjadi inhibitor kompetitif, inhibitor nonkompetitif, inhibitor inkompetitif, dan inhibitor campuran (Ikawati, 2018)

a. Inhibitor kompetitif

Inhibitor kompetitif adalah senyawa yang mirip dengan substrat dan memiliki tempat ikatan yang sama dengan substrat terhadap enzim, sehingga mereka tidak mungkin berikatan dengan enzim pada saat yang sama. Inhibisi jenis ini dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi substrat. Obat atau senyawa yang termasuk dalam golongan Inhibitor α -amilase dan α -glukosidase adalah acarbose. Inhibitor α -amilase dan α -glukosidase bekerja secara kompetitif dapat menghambat enzim (Maltase, Isomaltase, Sukrase, dan Glukoamilase) diusus kecil, selain itu dapat menunda pemecahan sukrosa serta kompleks karbohidrat. α -glukosidase inhibitor biasanya tidak menyebabkan malabsorpsi nutrisi. Efek dari mekanisme ini biasanya untuk mengurangi kenaikan glukosa darah postprandial. Contoh obat dengan mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase yaitu akarbose dan miglitol (Sy *et al.*, 2019).

b. inhibitor nonkompetitif

inhibitor nonkompetitif adalah senyawa yang bisa berikatan dengan enzim sehingga mengurangi aktifitas enzim, tetapi memiliki tempat ikatan yang berbeda dengan substrat, sehingga kekuatan inhibisinya tergantung dari kekuatan inhibitor.

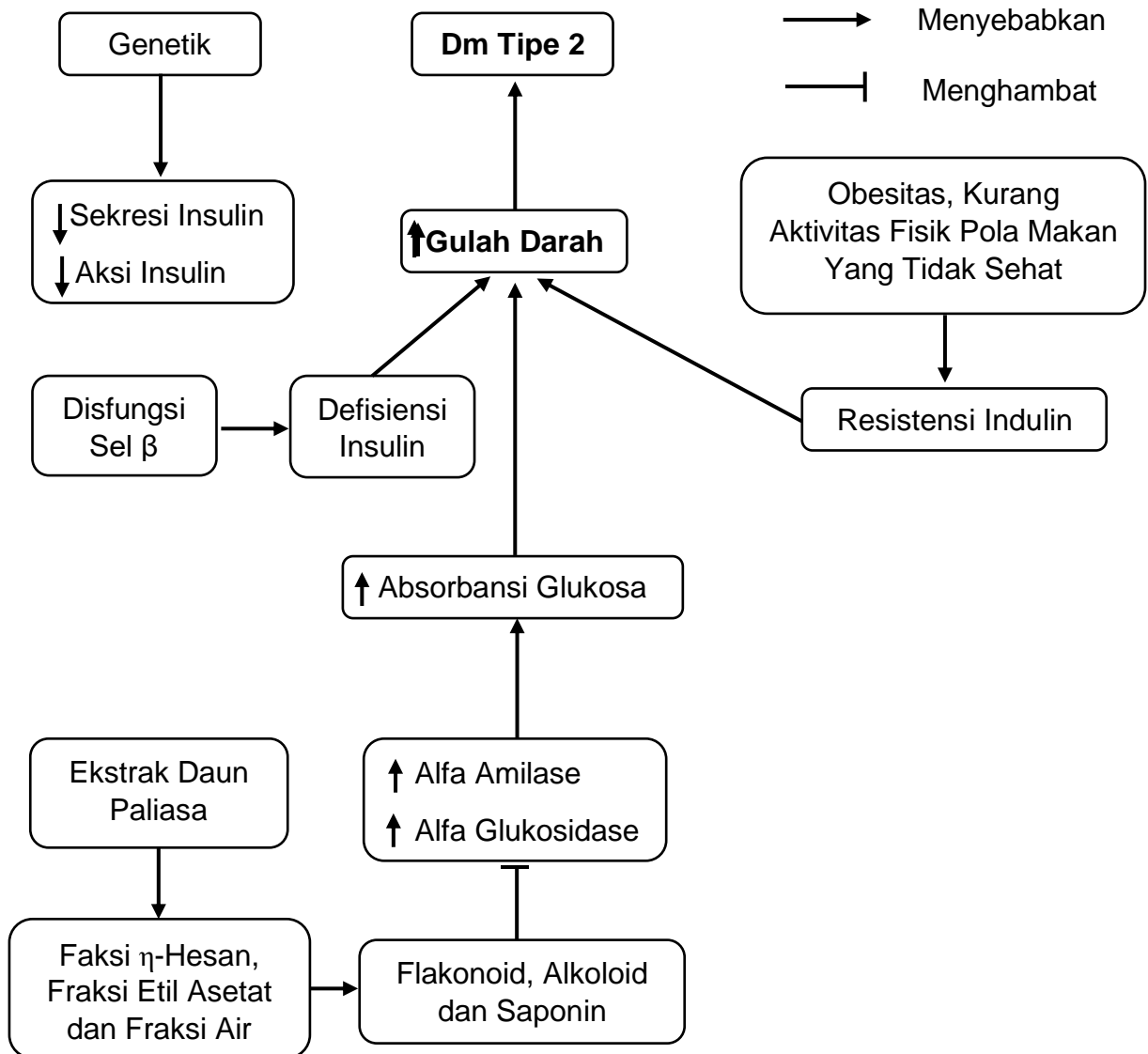
c. inhibitor inkompetitif

inhibitor inkompetitif adalah senyawa yang mengikat ke kompleks enzim-substrat

d. inhibitor campuran

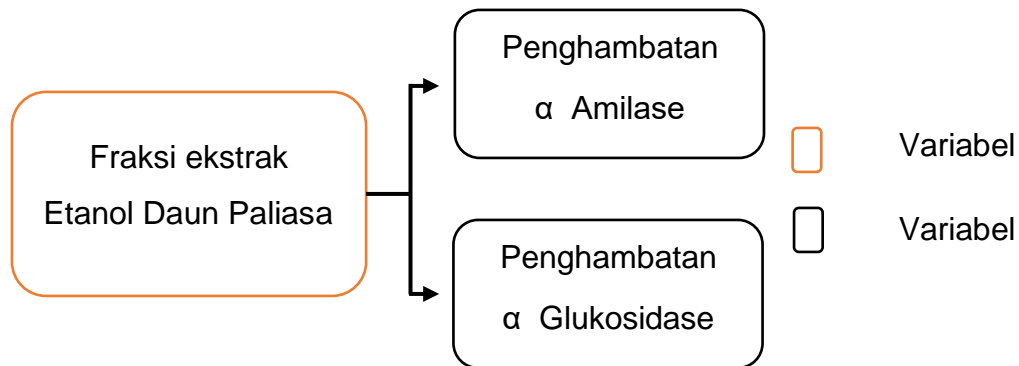
inhibitor campuran adalah inhibitor yang dapat mengikat enzim pada saat yang sama dengan substrat, pada tempat ikatan yang berbeda. Ikatan ini disebut ikatan alosterik.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

1. Pengaruh fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dalam menghambat enzim alfa amilase secara in-vitro.
H₀: fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa tidak dapat menghambat enzim alfa amilase secara in-vitro.
H_a: fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dapat menghambat enzim alfa amilase secara in-vitro.
2. Pengaruh fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dalam menghambat enzim alfa glikosidase secara in-vitro
H₀: fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa tidak dapat menghambat enzim alfa glikosidase secara in-vitro.
H_a: fraksi ekstrak etanol 96% daun paliasa dapat menghambat enzim alfa glikosidase secara in-vitro.