

Tesis

**EVALUASI MEKANISME ANTIDIABETIK EKSTRAK ETANOL KUNYIT
HITAM (*Curcuma caesia*) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM α -
AMILASE DAN ENZIM α -GLUKOSIDASE**

**EVALUATION OF ANTIDIABETIC MECHANISM OF BLACK TURMERIC
ETANOL EXTRACT (*Curcuma caesia*) THROUGH INHIBITION OF α -
AMILASE ENZYME AND α -GLUCOSIDASE ENZYME**

ANDHIKA PRATAMA KARYA

P062202011



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

Tesis

**EVALUASI MEKANISME ANTIDIABETIK EKSTRAK ETANOL KUNYIT
HITAM (*Curcuma caesia*) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM α -
AMILASE DAN ENZIM α -GLUKOSIDASE**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Magister pada
Program Studi Biomedik Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin Makassar

Program Studi
Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**ANDHIKA PRATAMA KARYA
P062202011**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EVALUASI MEKANISME ANTIDIABETIK EKSTRAK ETANOL KUNYIT
HITAM (*Curcuma caesia*) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM α -
AMILASE DAN ENZIM α -GLUKOSIDASE**

Disusun dan diajukan oleh

**Andhika Pratama Karya
P062211003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 22 Desember 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Elly Wahyudin., DEA. Apt
NIP. 19560114 198601 2 001

Pembimbing Pendamping

Prof. dr. Peter Kabo., Ph.D., Sp.FK., Sp.JP
NIP. 19500329 197612 1 001

**Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik**

Prof. dr. Rahmawati Minfajati, Ph.D., Sp.PD., K-HOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andhika Pratama karya

Nomor Pokok : P062202011

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini, benar-benar adalah hasil tulisan saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun dikemudian hari tesis ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil tulisan orang lain, maka saya bersedia mendapatkan sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, 22 Desember 2023

Yang menyatakan,



Andhika Pratama karya

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah Puji Syukur kehadiran Allah SWT., yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan berkat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul “**EVALUASI MEKANISME ANTIDIABETIK EKSTRAK ETANOL KUNYIT HITAM (*Curcuma caesia*) MELALUI PENGHAMBATAN ENZIM α -AMILASE DAN ENZIM α - GLUKOSIDASE**” yang sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan studi di Program Studi Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritikan yang membangun dari segala pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih yang tulus kepada **Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.**, selaku Pembimbing Utama dan **Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D.,Sp.FK., Sp.JP.**, selaku Pembimbing Damping, serta kepada Tim Penguji tesis saya, **Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si., Apt.**, **Prof. dr. Rosdiana Natsir, Ph.D., Sp.Biok.**, dan **Prof. Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.**, yang telah memberi kesediaan waktu, saran serta bimbingan sejak masa perkuliahan hingga penyusunan hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

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. **Prof. dr.Rahmawati.,Ph.D.Sp.PD.,K-HOM.,FINASIM** selaku Kepala Program Studi ilmu Biomedik yang telah memberikan bantuan selama penyelesaian tesis.
4. **Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.,** selaku pembimbing utama sekaligus ketua konsentrasi kimia klinik yang senantiasa memberikan bantuan, bimbingan, motivasi dan dukungan kepada penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
5. **Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D.,Sp.FK., Sp.JP.,** selaku pembimbing damping yang senantiasa memberikan bantuan, bimbingan, motivasi dan dukungan kepada penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

6. Semua Dosen dan Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran serta bantuan selama penulis menjalani masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini.
7. Orang tua tercinta Ayahanda **Muh. Hasyim Basir, S.Pd.**, dan Ibunda **Chatrina Sikku**, serta Istri tercinta **Rismayanti S**, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini.
8. Kepala Laboratorium Biokimia, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin, beserta staf dan laboran yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
9. Kepala Laboratorium Penelitian dan Pengujian, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, beserta staf dan laboran yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
10. Seluruh kerabat dan keluarga tercinta yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, yang senantiasa memberikan semangat, bantuan, motivasi pada penulis dalam menyelesaikan proses pendidikan magister ini.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan dan bantuan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhir kata penulis ucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Penulis berharap tesis ini dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Biomedik khususnya konsentrasi Kimia Klinik di masa mendatang.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 22 Desember 2023

Penulis

ABSTRAK

Andhika Pratama Karya. *Evaluasi Mekanisme Antidiabetes Ekstrak Etanol Kunyit Hitam (*Curcuma caesia*) Melalui Penghambatan Enzim α -Amilase dan Enzim α -Glukosidase (Di bimbing oleh **Elly Wahyudin** Dan **Peter Kabo**)*

Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati bahan alam. *Curcuma caesia* atau kunyit hitam merupakan tanaman yang mempunyai banyak khasiat dan memiliki banyak senyawa kimia yang baik untuk tubuh. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi penghambatan ekstrak kunyit hitam (*Curcuma caesia*) pada enzim α -amilase dan α -glukosidase. Preparasi sampel kunyit hitam dilakukan dengan teknik ekstraksi maserasi dengan pelarut etanol 96%. Analisis penghambatan enzim α -amilase ditentukan dengan spektrofotometer UV-VIS dan penghambatan enzim α -glukosidase ditentukan dengan ELISA menggunakan akarbose sebagai pembanding. Aktivitas penghambatan ekstrak kunyit hitam mendekati nilai IC50 pada konsentrasi 800 mg/L dapat menghambat aktivitas α -amilase sebesar 45,68% dengan nilai IC50 sebesar 918,0108 mg/L; aktivitas penghambatan ekstrak kunyit hitam mendekati nilai IC50 pada konsentrasi 250 mg/L mampu menghambat aktivitas α -glukosidase sebesar 51,967% dengan nilai IC50 sebesar 224,292 mg/L. Ekstrak kunyit hitam menunjukkan kemampuan menghambat α -amilase (45,68% pada 800 mg/L, IC50: 918.0108 mg/L) dan α -glukosidase (51,967% pada 250 mg/L, IC50: 224.292 mg/L). Potensinya sebagai penghambat enzim ini menandakan potensi manfaat dalam pengendalian kadar gula darah.

Kata kunci: *Curcuma Caesia*, α -amilase, α -glukosidase, Acarbose.

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

ABSTRACT

Andhika Pratama Karya. Evaluation of the Antidiabetic Mechanism of Black Turmeric Ethanol Extract (*Curcuma caesia*) Through Inhibition of α -Amilase and α -Glucosidase (Supervised by **Elly Wahyudin** and **Peter Kabo**)

Indonesia is a tropical country that has biodiversity of natural materials. *Curcuma caesia* or black turmeric is a plant that has many properties and has many chemical compounds that are good for the body. The objective of this research is to investigate the inhibitory potential of the extract from black turmeric (*Curcuma caesia*) on α -amylase and α -glucosidase enzymes. Preparation of black turmeric samples was carried out by maceration extraction technique with 96% ethanol solvent. Inhibition analysis on α -amylase enzyme was determined by UV-VIS spectrophotometer and inhibition on α -glucosidase enzyme was determined by ELISA reader using acarbose as comparison. Inhibition activity of black turmeric extract close to IC50 value at a concentration of 800 mg / L can inhibit α -amylase activity by 45.68% with IC50 value of 918.0108 mg / L; inhibitory activity of black turmeric extract close to IC50 value at a concentration of 250 mg / L can inhibit α -glucosidase activity by 51.967% with IC50 value of 224.292 mg / L. Black turmeric extract showed the ability to inhibit α -amylase (45.68% at 800 mg/L, IC50: 918.0108 mg/L) and α -glucosidase (51.967% at 250 mg/L, IC50: 224.292 mg/L). Its potential as an inhibitor of this enzyme signifies potential benefits in the control of blood sugar levels.

Keywords: *Curcuma Caesia*, α -amylase, α -glucosidase, Acarbose.

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

DAFTAR ISI

| | Hal |
|-----------------------------------|------|
| HALAMAN JUDUL ----- | ii |
| LEMBAR PENGESAHAN TESIS ----- | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI ----- | iv |
| KATA PENGANTAR ----- | v |
| ABSTRAK----- | ix |
| ABSTRACT ----- | x |
| DAFTAR ISI ----- | xi |
| DAFTAR TABEL ----- | xii |
| DAFTAR GAMBAR ----- | xiii |
| BAB I PENDAHULUAN----- | 1 |
| A. Latar Belakang ----- | 1 |
| B. Rumusan Masalah ----- | 5 |
| C. Tujuan Penelitian ----- | 6 |
| 1. Tujuan Umum ----- | 6 |
| 2. Tujuan Khusus ----- | 6 |
| D. Manfaat Penelitian ----- | 6 |
| 1. Manfaat Praktis ----- | 6 |
| 2. Manfaat Teoritis----- | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA ----- | 7 |
| A. Diabetes Melitus ----- | 7 |
| 1. Definisi ----- | 7 |
| 2. Epidemiologi ----- | 8 |
| 3. Klasifikasi DM ----- | 8 |
| 4. Diagnosis ----- | 10 |
| 5. Penatalaksanaan ----- | 11 |
| B. Kunyit Hitam ----- | 12 |

| | |
|--|----|
| 1. Definisi ----- | 12 |
| 2. Morfologi----- | 13 |
| 3. Farmakoterapi----- | 14 |
| 4. Metabolit Sekunder Kunyit Hitam----- | 15 |
| C. Enzim----- | 17 |
| 1. Enzim α -glukosidase----- | 18 |
| 2. Enzim α -amilase ----- | 20 |
| D. Kerangka Teori ----- | 23 |
| E. Kerangka Konsep ----- | 24 |
| F. Hipotesis ----- | 25 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN ----- | 26 |
| A. Rancangan Penelitian----- | 26 |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian ----- | 26 |
| 1. Lokasi Penelitian----- | 26 |
| 2. Waktu Penelitian----- | 27 |
| C. Alat dan Bahan Penelitian ----- | 27 |
| D. Teknik Pengumpulan Data----- | 28 |
| 1. Proses Ekstraksi Kunyit Hitam ----- | 28 |
| 2. Proses Partisi Kunyit Hitam ----- | 28 |
| 3. Uji Fitokimia----- | 31 |
| 4. Penghambatan Enzim α -Amilase ----- | 31 |
| 5. Penghambatan Enzim α -Glukosidase----- | 34 |
| E. Alur Penelitian----- | 39 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN----- | 40 |
| A. Hasil Penelitian ----- | 40 |
| B. Pembahasan ----- | 44 |
| BAB V PENUTUP----- | 51 |
| A. Kesimpulan ----- | 51 |
| B. Saran ----- | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA ----- | 52 |

DAFTAR TABEL

| | Hal |
|---|-----|
| Tabel 1 The taxonomy of <i>Curcuma caesia</i> Roxb----- | 14 |
| Tabel 2 Identifikasi Metabolit Sekunder Kunyit Hitam----- | 16 |
| Tabel 3 %Rendemen Ekstrak Kunyit Hitam ----- | 40 |
| Tabel 4 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Kunyit Hitam ----- | 40 |
| Tabel 5 Aktivitas Penghambatan Ekstrak Kunyit Hitam pada α -Amilase ----- | 41 |
| Tabel 6 Aktivitas Penghambatan Acarbose pada α -Amilase----- | 42 |
| Tabel 7 Aktivitas Penghambatan Ekstrak Kunyit Hitam pada α -glukosidase ----- | 42 |
| Tabel 8 Aktivitas Penghambatan Acarbose pada α -glukosidase- | 43 |

DAFTAR GAMBAR

| | | Hal |
|----------|--|-----|
| Gambar 1 | Kerangka Teori ----- | 23 |
| Gambar 2 | Kerangka Konsep ----- | 24 |
| Gambar 3 | Alur Penelitian ----- | 39 |
| Gambar 4 | Reaksi Enzimatik α -glukosidase dan p-nitrofenil- α - D-glukopiranososa ----- | 43 |

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan sebagai penyakit metabolik kronis yang mengakibatkan kadar glukosa darah meningkat, dan ini akan dapat secara berangsur-angsur mengakibatkan kerusakan terhadap ginjal, mata, saraf, pembuluh darah dan jantung (*World Health Organization.*, 2022).

Kejadian DM di seluruh dunia telah dilaporkan sebanyak 537 juta orang dewasa dengan usia 20 – 79 tahun. Jumlah tersebut ada kemungkinan akan terus meningkat pada tahun 2030 menjadi sebesar 643 juta dan pada tahun 2045 menjadi 783 juta. Kebanyakan kasus orang dewasa yang menderita diabetes hidup di negara berpenghasilan rendah dan menengah (*International Diabetes Federation.*, 2022).

Sebanyak 80,5%, atau 20,4 juta orang di Indonesia, terkena DM, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Penyakit ini sering menyebabkan komplikasi akut dan kronik yang serius, bahkan dapat menyebabkan kematian. Variabel sosial, budaya, dan geografis adalah tantangan tambahan dalam pengobatan diabetes melitus (PB PERKENI, 2021).

Menurunkan kadar glukosa dalam darah ialah sebagai metode untuk terapi yang dapat dilakukan terhadap pasien diabetes melitus. Hal ini dapat dilakukan dengan menghentikan enzim pencernaan untuk

menghidrolisis karbohidrat, yang memperlambat penyerapan glukosa. Enzim seperti alfa glukosidase dan alfa amilase adalah enzim yang dapat memecah polisakarida, oligosakarida, dan disakarida menjadi monosakarida. Akibatnya, pencernaan dan penyerapan glukosa akan melambat dan kadar glukosa yang terdapat dalam darah akan menurun (Bhutkar, M.A & Bhise, S.B., 2012).

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).

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).

Dalam dinding halus usus terdapat enzim α -glukosidase seperti sukrase, isomaltase, maltase dan glukomaltase yang dapat menghidrolisis

disakarida dan oligosakarida. Seseorang yang menderita diabetes melitus dapat secara efektif mengurangi peningkatan glukosa postprandial dengan cara menghentikan kinerja enzim tersebut (Shinde et al., 2008). Satu dari berbagai inhibitor yang secara klinis dapat dipergunakan ialah berupa miglitol dan akarbosa, yang mampu menyebabkan glikosidase berhenti, dalam hal ini sebagai contohnya ialah α -glukosidase. Akan tetapi, penggunaan inhibitor α -glukosidase memiliki efek samping seperti flatulensi, diare, mual dan kembung. Dengan demikian, inhibitor α -glukosidase alami yang munculnya dari bahan alam yang dapat berguna untuk menjadi metode pengobatan terhadap hiperglikemia postprandial (Sudha et al., 2011; Rahmadhani, OS. 2016).

Tumbuhan sudah banyak dimanfaatkan oleh manusia sebagai sumber utama herbal atau obat-obatan. Saat ini, sudah banyak obat yang tersedia yang berasal dari tanaman baik secara langsung ataupun tidak langsung (Akhmad Jaizzur, et al. 2018).

Senyawa kimia alami yang bermanfaat sebagai antioksidan dan antidiabetes sedang dicari. Karena tanaman obat lebih aman daripada obat sintesis, tanaman obat adalah pilihan alternatif untuk pengobatan. Secara turun temurun, beberapa tanaman obat telah digunakan sebagai obat diabetes. Di antara senyawa antioksidan yang terkandung di dalamnya adalah kunyit. Air rimpang kunyit dan ekstrak etanol memiliki sifat antioksidan yang kuat (Tanvir EM, et al. 2017).

Rempah-rempah bukan hanya sumber inhibitor α -glukosidase, tetapi juga sumber antioksidan yang aman dan dapat dimasukkan ke dalam diet harian. Akibatnya, banyak penelitian dilakukan untuk menemukan berbagai rempah yang berguna menjadi inhibitor α -glukosidase. Lebih lanjut, rempah-rempah yang ada di Negara Indonesia menjadi sasaran penelitian untuk pengobatan DM, dalam hal ini mencakup dengan kayu manis, jahe, dan kunyit. Penelitian ini dapat menaikkan peranan fisiologis makanan dalam pengobatan diabetes mellitus (Gao *et al.*, 2008; Rahmadhani, OS. 2016).

Famili Zingiberaceae terdiri dari kunyit hitam, atau *Curcuma caesia*. Kunyit hitam dikenal di Indonesia karena berasal dari Timur Laut dan India Tengah. Pada tahun 2013, Baghel menyatakan bahwa kunyit hitam memiliki spektrum aktivitas yang luas yang dapat menyembuhkan banyak penyakit. Sejauh ini, banyak penelitian telah dilakukan tentang kandungan fitokimia kunyit hitam, tetapi penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan. (Baghel, 2013; Udayani, NNW. 2016).

Kunyit hitam (*Curcuma caesia Roxb.*) dari keluarga *Zingiberaceae* adalah ramuan abadi dengan nilai obat yang beragam (Soumya T, et al. 2019). Kunyit hitam adalah suatu jenis tumbuhan yang memiliki berbagai potensi pemanfaatan dalam bidang kesehatan karena di dalamnya terdapat kandungan senyawa kimia yang bermanfaat. Kunyit hitam mengandung berbagai senyawa mulai dari flavonoid, alkaloid, dan fenol dengan aktivitas bioaktif sebagai antibakteri dalam pengobatan

secara herbal (Desire et al., 2016). Dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antikoagulan, hipoglikemik (Jose dan Thomas. 2014), aktivitas anti-diabetes (Jain dan Parihar. 2018), aksi pembersihan radikal bebas terhadap oksigen reaktif, aktivitas antitumor (Karmakar et al. 2013), aktivitas anti-mutagenik (Devi et al. 2015), aktivitas anti-mikobakteri (Gupta et al. 2018) dan antitoksisitas terhadap siklofosamid (Devi dan Mazumder. 2016; Monika Chaturvedi, et al.2019).

Penelitian yang terkait dengan hal ini belum banyak dilakukan di Indonesia termasuk di Makassar, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk melihat mekanisme antidiabetik ekstrak etanol kunyit hitam (*Curcuma caesia*) dalam penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase.

B. RUMUSAN MASALAH

Mengacu uraian latar belakang penelitian, peneliti dengan ini menyusun rumusan masalah penelitian, sebagaimana di bawah ini:

1. Apakah fraksi ekstrak etanol 96% kunyit hitam dapat menghambat enzim α -amilase secara in vitro?
2. Apakah fraksi ekstrak etanol 96% kunyit hitam dapat menghambat enzim α -glukosidase?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui dan membandingkan bagaimana fraksi ekstrak etanol 96% kunyit hitam dalam menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase.

2. Tujuan Khusus

Untuk penelitian ini, tujuan khususnya ialah:

- a. Diketuainya aktivitas fraksi ekstrak etanol 96% kunyit hitam dalam menghambat enzim α -amilase.
- b. Diketuainya aktivitas fraksi ekstrak etanol 96% kunyit hitam dalam menghambat enzim α -glukosidase.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk tenaga medis dan tenaga kesehatan dalam memberikan penanganan dan edukasi terkait kejadian diabetes melitus.

2. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi atau rujukan untuk penelitian selanjutnya yang terkait dengan penelitian ini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS

1. Definisi

Diabetes melitus mengacu pada sekelompok penyakit metabolik yang secara umum ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, hiperglikemia. Gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan dengan cara lain, gangguan penglihatan, dan kerentanan terhadap infeksi ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar non-ketoasidosis dengan risiko koma adalah hasil dari hiperglikemia berat. Hipoglikemia kronis menyebabkan kerusakan dan disfungsi jaringan dan organ seperti ginjal, saraf, mata, jantung, dan pembuluh darah. Ini juga mengganggu sekresi dan kerja insulin (Roden, Michael. 2016).

Diabetes melitus menjadi salah satu masalah penyakit kronis di dunia kesehatan (Zheng *et al.*, 2018). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Diabetes melitus (DM) merupakan sebagai penyakit metabolik kronis yang mengakibatkan kadar glukosa darah meningkat, dan ini akan dapat secara berangsur-angsur mengakibatkan kerusakan terhadap ginjal, mata, saraf, pembuluh darah dan jantung (WHO, 2022).

2. Epidemiologi

Diperkirakan 21,3 juta orang di Indonesia akan menderita diabetes pada tahun 2030. Pada tahun 2007, Risesda mengungkapkan bahwa proporsi penyebab kematian karena DM pada kelompok usia 45 hingga 54 tahun menduduki peringkat ke-2 yaitu 14,7% di daerah perkotaan, dan peringkat ke-6 yaitu 5,8% di daerah pedesaan (Departemen Kesehatan, 2013).

Penyakit tidak menular atau biasa disingkat PTM telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, regional, dan lokal. DM adalah salah satu PTM yang paling diperhatikan (Departemen Kesehatan, 2013).

3. Klasifikasi DM

Diabetes melitus (DM) digolongkan menjadi dua bagian, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Proporsi kejadian diabetes melitus paling banyak pada DM tipe 2 yaitu 85% - 90% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus (Decroli, 2019).

Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 4 jenis antara lain sebagai berikut :

a. Diabetes tipe 1

Gangguan sekresi insulin karena manifestasi penghancuran sel beta pankreas yang dimediasi oleh imunologis, sebagian besar dengan defisiensi insulin absolut. Diabetes onset dewasa autoimun

laten ditandai dengan onset di masa dewasa dan hilangnya sekresi insulin lebih lambat.

b. Diabetes tipe 2

Gangguan kerja insulin (resistensi insulin) dengan defisiensi insulin relatif pada awalnya (biasanya gangguan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa). Gangguan fungsional sudah ada jauh sebelum manifestasi klinis diabetes, baik sendiri atau sebagai bagian dari sindrom metabolik dengan peningkatan risiko konsekuensi makrovaskular. tabel1daftar informasi tentang diagnosis banding klinis diabetes tipe 1.

c. Bentuk spesifik lain dari diabetes

Penyebab seperti penyakit eksokrin pankreas misalnya pankreatitis, trauma, operasi, tumor, *hemochromatosis*, *cystic fibrosis*, organ endokrin misalnya sindrom *cushing*, akromegali, bahan kimia terkait obat misalnya glukokortikoid, interferon, diabetes pasca transplantasi, terapi HIV/AIDS, defek genetik pada sekresi insulin misalnya, bentuk *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) dan kerja insulin misalnya, diabetes lipoatrofik, sindrom genetik lainnya misalnya, *down*, *klinefelter*, sindrom turner, infeksi misalnya, bawaan rubella dan bentuk langka dari diabetes yang dimediasi autoimun misalnya sindrom "*Stiffman*".

d. Diabetes gestasional (GDM)

Pertama kali selama kehamilan terjadi/didiagnosis Gangguan toleransi glukosa, meskipun onset diabetes sebelum minggu ke-20 kehamilan tidak menunjukkan GDM melainkan diabetes mellitus prakonseptual manifes (*American Diabetes Association. 2015*).

4. Diagnosis

Berbagai keluhan yang didapatkan pada penderita DM antara lain sebagai berikut:

a. Keluhan klasik DM seperti:

- 1) Poliuria,
- 2) Polidipsia,
- 3) Polifagia,
- 4) Penurunan berat badan secara drastis, yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya,

b. Keluhan lain seperti:

- 1) Badan lemas,
- 2) Kesemutan,
- 3) Penglihatan kabur,
- 4) Gatal
- 5) Disfungsi ereksi pada pria, dan
- 6) Pruritus vulva pada wanita (PB PERKENI., 2021).

5. Penatalaksanaan

Salah satu cara dalam penatalaksanaan DM tipe 2 non nefropati adalah latihan jasmani atau olahraga. Dalam kehidupan sehari-hari, pasien diabetes melitus disarankan untuk berolahraga sebanyak 3 hingga 5 kali seminggu selama sekitar 30 hingga 45 menit, dengan total 150 menit per minggu. Tidak ada waktu yang dihabiskan untuk berolahraga selama lebih dari dua hari berturut-turut (Pramayudi, Nanang, 2021).

Sebelum berolahraga, disarankan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah. Penderita DM harus mengonsumsi karbohidrat jika kadar glukosa darah kurang dari 100 mg/dL. Jika kadar glukosa darah lebih dari 250 mg/dL, berolahraga harus ditunda selama beberapa saat (Pramayudi, Nanang, 2021).

a. Terapi farmakologis

1) Obat anti-hiperglikemia oral

- a) Pemacu sekresi insulin yaitu sulfonilurea dan glinid.
- b) Peningkat sensitifitas terhadap insulin yaitu metformin dan tiazolidindion (TZD).
- c) Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan yaitu acarbose
- d) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*) yaitu sitagliptin dan linagliptin.

e) Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*) yaitu canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin.

2) Obat anti-hiperglikemia suntikan

Beberapa yang termasuk anti hiperglikemia suntik antara lain: insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1 (Pramayudi, Nanang., 2021)

B. KUNYIT HITAM (*Curcuma caesia*)

1. Definisi

Kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb.) adalah varian baru dari curcuma yang digunakan dalam pengobatan herbal, terutama di Turki, Pakistan, dan India. Di Indonesia, kunyit hitam dianggap berasal dari spesies curcuma yang kurang dikenal (Sudewo. 2012; Asdedi D,J. et al. 2016).

Kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb.) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenol dan alkaloid, yang membuatnya berpotensi sebagai tumbuhan obat (Fong, 2012; Asdedi D,J. et al. 2016).

Curcuma caesia umumnya dikenal sebagai kunyit hitam adalah ramuan abadi, milik keluarga zingiberaceae. Tanaman ini adalah ramuan yang tumbuh terutama di India, Malaysia, Thailand dan Indonesia. Di India, jarang ditemukan di Timur Laut dan India Tengah

seperti Bukit Papi di Godavari Timur, Godavari Barat dan Distrik Khammam di Andhra Pradesh (Donipati, et al. 2015).

Kunyit hitam mengandung senyawa seperti keton sesquiterpen, tumeon 60%, turmeron, feladre, zingiberen 25%, borneol, sineil, dan sabinen yang merupakan gabungan dari senyawa bioaktif minyak atsiri. Kandungan senyawa lain seperti karbohidrat rendah, protein, vitamin C, pati, mineral, dan lemak rendah. Senyawa tersebut sangat penting dan bagus bagi kesehatan khususnya dalam proses pemulihan (Dinkes Yogyakarta. 2021).

2. Morfologi

Batang kunyit hitam berbeda dengan tanaman kunyit lainnya karena memiliki batang semu yang terdiri dari banyak helaian daun yang dapat dikelupas sampai habis. Batang kunyit hitam berukuran 33 hingga 55 sentimeter panjang dan memiliki daun berbentuk lonjong dan memanjang dengan tepi kemerahan. Daunnya sebagian besar berwarna hijau cerah, dengan bagian yang lebih pucat berwarna hijau. Bunga kunyit berwarna putih dengan lidah berwarna ungu yang menjulur ke bawah, dan tangkai daunnya berwarna putih gading yang cukup panjang. Bunga kunyit tidak mudah ditemukan karena cukup jarang berbunga. Rimpang kunyit merupakan tempat penyimpanan persediaan makanan di dalamnya, rimpang kunyit tersebut mempunyai ukuran yang berbeda-beda satu sama lainnya tergantung pada

beberapa faktor penentu pembentuk rimpang (Dinkes Yogyakarta, 2021).

Klasifikasi taksonomi dan nomenklatur dari *Curcuma caesia* ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. The taxonomy of *Curcuma caesia* Roxb. (Fong, 2012).

| | |
|----------------|-----------------------------|
| Kingdom | Plantae |
| <i>Phylum</i> | <i>Tracheophyta</i> |
| <i>Class</i> | <i>Liliopsida</i> |
| <i>Order</i> | <i>Zingiberales</i> |
| <i>Family</i> | <i>Zingiberaceae</i> |
| <i>Genus</i> | <i>Curcuma</i> |
| <i>Species</i> | <i>Curcuma caesia</i> Roxb. |

3. Farmakoterapi

Kunyit hitam memiliki banyak sifat farmakologi, termasuk sifat antibakteri, antioksidan, sitotoksik, dan antimutagenik, serta kemampuan untuk mencegah aktivitas faktor nuklir kappa B (NF-B). Oleh karena itu, diharapkan bahwa kunyit hitam dapat bermanfaat sebagai obat herbal dan sebagai alternatif pengobatan untuk mengurangi efek samping yang disebabkan oleh bahan obat yang dibuat secara sintesis (Udayani, NNW. 2022).

Dari zaman kuno, kunyit hitam terkenal dengan penggunaan tradisional serta pengobatan. Hingga saat ini, tanaman ini belum dieksplorasi secara lengkap untuk aktivitas farmakologinya, namun penelitian masih terus dilakukan untuk menyelidiki semua khasiatnya. Beberapa aktivitas yang dilaporkan adalah penggunaannya dalam

pengobatan aktivitas relaksan otot polos, wasir, kusta, asma, kanker, epilepsi, demam, luka, muntah, gangguan menstruasi, obat cacing, afrodisiak, peradangan, pelepasan gonore, dan lain-lain (Arulmozhi DK, et al.2006; Sasikumar B. 2005).

Pengakuan luas tanaman dan manfaatnya adalah karena adanya kandungan fitokimia seperti flavonoid, glikosida, fenol, polisterol, alkaloid, karbohidrat, minyak, asam amino, terpenoid, saponin, tanin, karbohidrat. bertanggung jawab atas sifat farmakologis yang berbeda yang ditimbulkan oleh *C. caesia* yaitu antioksidan, antimutagenik, antijamur, antiinflamasi, antibakteri, antiasma, analgesik, ansiolitik, antiulcer, depresan SSP dan relaksan otot (Madhuri Grover, et al. 2019).

4. Metabolit Sekunder Kunyit Hitam

Karena sifat pelarutnya yang mudah melarutkan, ekstrak rimpang kunyit hitam dapat dilarutkan dengan metanol. Sifat pelarut ini memungkinkan semua komponen senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenol, dan alkaloid, yang memiliki sifat antibakteri. Hasil penelitian Asdedi, et al (2016) menunjukkan bahwa kunyit hitam mempunyai senyawa metabolit sekunder seperti steroid, saponin, flavonoid, tanin, dan fenol tetapi tidak untuk alkaloid (tabel 2).

Alkaloid adalah golongan senyawa yang bersifat basa, mengandung satu atau lebih atom nitrogen yang seringkali terdapat dalam cincin heterosiklik. Senyawa ini biasanya terdapat dalam

tumbuhan sebagai garam berbagai asam organik (Robinson, 1995). Sebagian besar alkaloid berbentuk kristal padat dan sebagian kecil berupa cairan pada suhu kamar, dan rasanya pahit. Alkaloid dapat dideteksi dengan cara pengendapan menggunakan pereaksi Mayer, Dragendorf, dan Bouchardat (Harborne, 1987). Flavonoid sering terdapat pada seluruh dunia tumbuhan berpembuluh sebagai glikosida. Terdapat lebih dari 4000 flavonoid dalam bentuk glikosida dan hampir 500 flavonoid dalam bentuk aglikon (Robinson, 1995). Dalam menganalisis flavonoid, umumnya yang diperiksa adalah aglikon dalam ekstrak tumbuhan yang sudah dihidrolisis. Proses ekstraksi flavonoid dilakukan menggunakan etanol mendidih untuk menghindari oksidasi enzim (Harborne, 1987).

Tabel 2. Identifikasi Metabolit Sekunder Kunyit Hitam (Asdedi, et al. 2016).

| Metabolit Sekunder | Perlakuan Ekstrak Metanol |
|---------------------------|----------------------------------|
| Steroid | + |
| Saponin | + |
| Flavonoid | + |
| Tanin | + |
| Fenol | + |
| Alkaloid | - |

Keterangan :

Data berupa data kualitatif (-) dan (+), dimana:

(-): Tidak teridentifikasi metabolit sekunder

(+): Teridentifikasi metabolit sekunder

C. ENZIM

Menurut Wirahadikusumah mendefinisikan enzim sebagai biomolekul bulat atau globular yang terdiri dari satu atau lebih rantai polipeptida. Enzim adalah katalis, atau senyawa yang dapat mempercepat reaksi tanpa menghentikannya. Enzim membantu molekul awal, yang disebut substrat, berubah menjadi molekul yang disebut produk dengan lebih cepat. Meskipun demikian, inhibitor dapat mengganggu fungsi enzim sendiri. Ini biasanya dicapai dengan menyerang sisi aktif enzim, membuatnya tidak dapat berikatan dengan substrat, menghentikan enzim dari melakukan reaksi katalitis (Sabarina, Devi. 2016).

Dalam kasus diabetes mellitus (DM), inhibisi terhadap enzim ini dapat menyebabkan absorpsi glukosa menjadi lebih lambat, yang mengakibatkan penurunan tingkat hiperglikemia setelah mengkonsumsi makanan. Salah satu agen antidiabetik yang dikenal sebagai inhibitor adalah enzim α -glukosidase yang berfungsi dengan menghentikan enzim α -glukosidase bekerja, yang mengakibatkan usus menyerap lebih sedikit karbohidrat dari makanan. Hal ini meruoakan metode pengobatan hiperglikemia postprandial. Obat antidiabetes oral yang digunakan untuk mengobati DM tipe 2 adalah inhibitor α -glukosidase (Sarjono, 2010).

Penyakit diabetes melitus dapat diobati dengan menstimulasi pelepasan insulin, menghentikan pembentukan glukoneogenesis, serta menurunkan absorpsi glukosa usus halus. Pengendalian dari kadar glukosa darah pasca makan adalah salah satu obat yang berguna untuk

DM tipe 2. Penurunan kadar gula darah pascamakan dapat dicapai dengan menghalangi enzim penghidrolisis karbohidrat, seperti α -amilase dan α -glukosidase, selama tahap pencernaan. Kadar glukosa darah yang tinggi disebabkan oleh inhibitor enzim ini yang memperlambat absorpsi glukosa tubuh dan memperpanjang waktu cerna karbohidrat pasca makan dapat dikontrol (Geethalaksmi et al. 2010; Fatmawati, Emilia. 2011).

1. Enzim α -Glukosidase

Pada proses pencernaan, karbohidrat kompleks akan dicerna oleh berbagai enzim pencernaan yang terdapat pada usus halus, termasuk enzim α -glukosidase yang merupakan enzim karbohidrolase yang bekerja mengkatalisis pelepasan α -glukosa (Zhang, Zheng, & Shen, 2007). Glukosa yang dilepas tersebut nantinya akan diabsorpsi pada lumen usus dan masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga dapat menyebabkan hiperglikemia postprandial dan berujung pada DM tipe 2 (Luo, Wang, Wang, Ma, & Li, 2012). Penghambatan enzim α -glukosidase merupakan salah satu pendekatan terapeutik untuk menurunkan kadar glukosa darah postprandial (Manaharan, Appleton, Cheng, & Palanisamy, 2011) karena dengan dihambatnya kerja enzim α -glukosidase, maka dapat menunda penguraian oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida (Shinde et al., 2008) sehingga senyawa yang dapat menghambat kerja enzim α -glukosidase tersebut dapat digunakan sebagai obat oral untuk pasien DM Tipe 2.

Pencernaan oligosakarida seperti maltosa, maltotriose, dan dekstrin serta pembuatan monosakarida seperti glukosa, galaktosa, dan fruktosa dilakukan oleh enzim alfa-glukosidase yang terletak di tepi brush usus kecil. Dinding usus kecil menyerap monosakarida seperti glukosa, galaktosa, dan fruktosa dengan cepat. Menghambat aktivitas α -glukosidase adalah strategi penting untuk mengontrol kejadian hiperglikemia postprandial (E. Borges de Melo. 2006; Eko Mugiyanto, et al. 2016).

Menghentikan enzim α -glukosidase, yang mempercepat perombakan karbohidrat yang belum terserap (oligosakarida dan disakarida) menjadi monosakarida di dalam usus halus, adalah cara farmakologis untuk melakukan intervensi. Akibatnya, asupan glukosa dari usus ke dalam darah dapat dikurangi. Contoh bahan aktif seperti metformin, tiazolidindion, dan penghambat alfa-glukosidase (Dan P. 2015).

Salah satu jenis enzim ekso alfa glukosida, enzim alfa glukosidase, melakukan dua tugas: menghidrolisis ikatan 1,4-glikosik dan melepaskan D-glukosa dari substrat yang dihasilkan. Di pankreas dan air liur, asam amilase memecah polisakarida menjadi oligosakarida. Produk hidrolisis asam amilase kemudian masuk ke usus kecil. Di membran brush border usus kecil, α -glukosidase akan memecah disakarida seperti maltosa dengan ikatan α -1,4-glikosida, isomaltosa dengan ikatan α -1,6-glikosida, dan sukrosa dengan ikatan α -

1,2-glikosida menjadi monosakarida (Kishikawa Y, et al. 2012). Glukosa dan monosakarida lainnya akan diabsorpsi oleh epitelium usus dan masuk ke peredaran darah (Li F et al., 2020), menyebabkan peningkatan jumlah gula darah dalam tubuh. Proses di mana enzim alfa glukosidase mengubah gula

Tiga jenis obat antidiabetes oral yang menghambat aktivitas enzim α -glukosidase adalah akarbosa, magnitol, dan voglibose. Akarbosa adalah obat yang paling banyak digunakan di Indonesia (Astriningtyas S. 2015). Karena usus mengurangi jumlah monosakarida yang diserap, maka dari itu enzim α -glukosidase dapat membantu mengatasi hiperglikemia (Early Febrinda A, et al. 2013; Margono, et al. 2019).

2. Enzim α -Amilase

Amilase adalah enzim yang termasuk dalam hidrolase. Amilase, termasuk glukoamilase, alpha-amilase, pullulanase, dan glukoamilase, memiliki spesifitas untuk memotong ikatan 1,4-glikosida pada pati secara acak, tetapi tidak akan memotong cabang dengan ikatan 1,6-glikosida. Maltodextrin linear yang pendek, yang dapat berupa glukosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, maltopentosa, maltoheksosa, dan maltodekstrin, adalah hasil akhir pencernaan α -amilase pada molekul amilosa dalam dua tahap. Pertama, amilosa dipecahkan dengan sangat cepat menjadi maltosa dan maltotriosa, dan kedua, glukosa dan maltosa dibentuk dari amilosa, yang terjadi secara

tidak acak. Apabila α -amilase bekerja pada molekul amilopektin, ia akan menghasilkan glukosa, maltosa, dan berbagai jenis α -limit dextrin, yaitu oligosakarida yang terdiri dari 4 atau lebih residu gula dengan ikatan α -1,6. Tingkat aktifitas α -amilase dapat diukur dengan mengukur hasil degradasi pati atau dari kadar dekstrinnya (Winarno; Ilul Urifah. 2011).

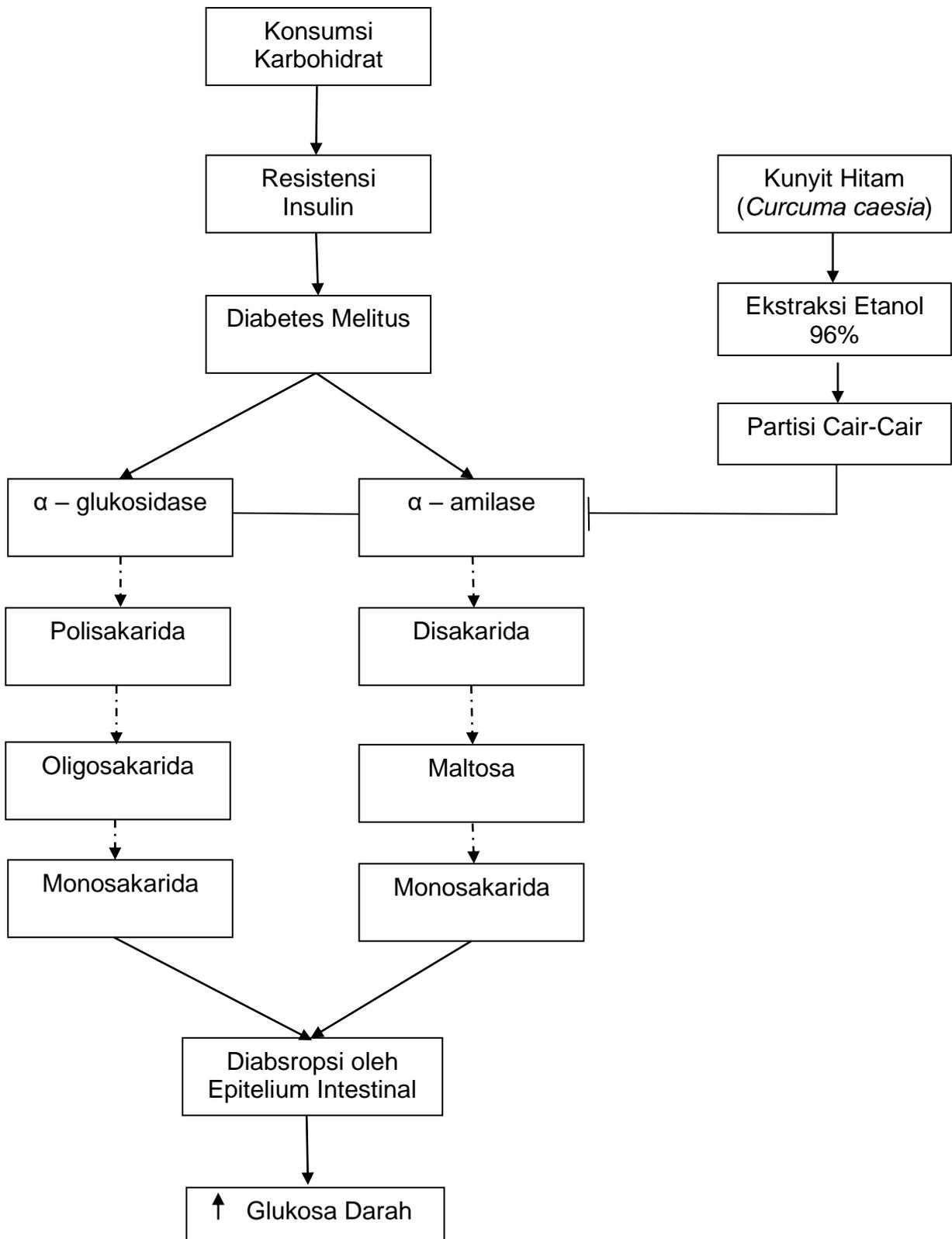
Penghambatan pada enzim α -amilase akan menurunkan kemampuan mencerna pati yang merupakan sarana penyedia energi. Penghambatan enzim juga dapat dilakukan pada enzim pencernaan lain seperti α -glukosidase. *Inhibitory* α -glukosidase menghambat enzim α -glukosidase yang menguraikan pati dalam usus halus sehingga menunda penyerapan glukosa hasil pemecahan karbohidrat di dalam usus halus sehingga dapat menurunkan kadar gula darah postprandial (Rais *et al.*, 2013).

Untuk memulai reaksi hidrolisis, enzim pankreatik alfa amilase memecahkan ikatan alfa-1,4 glikosidik dengan amilose, glikogen, pati, dan beberapa maltodekstrin. Ini juga menangani pencernaan pati (Agarwal and Gupta, 2016; de Sales *et al.* 2012).

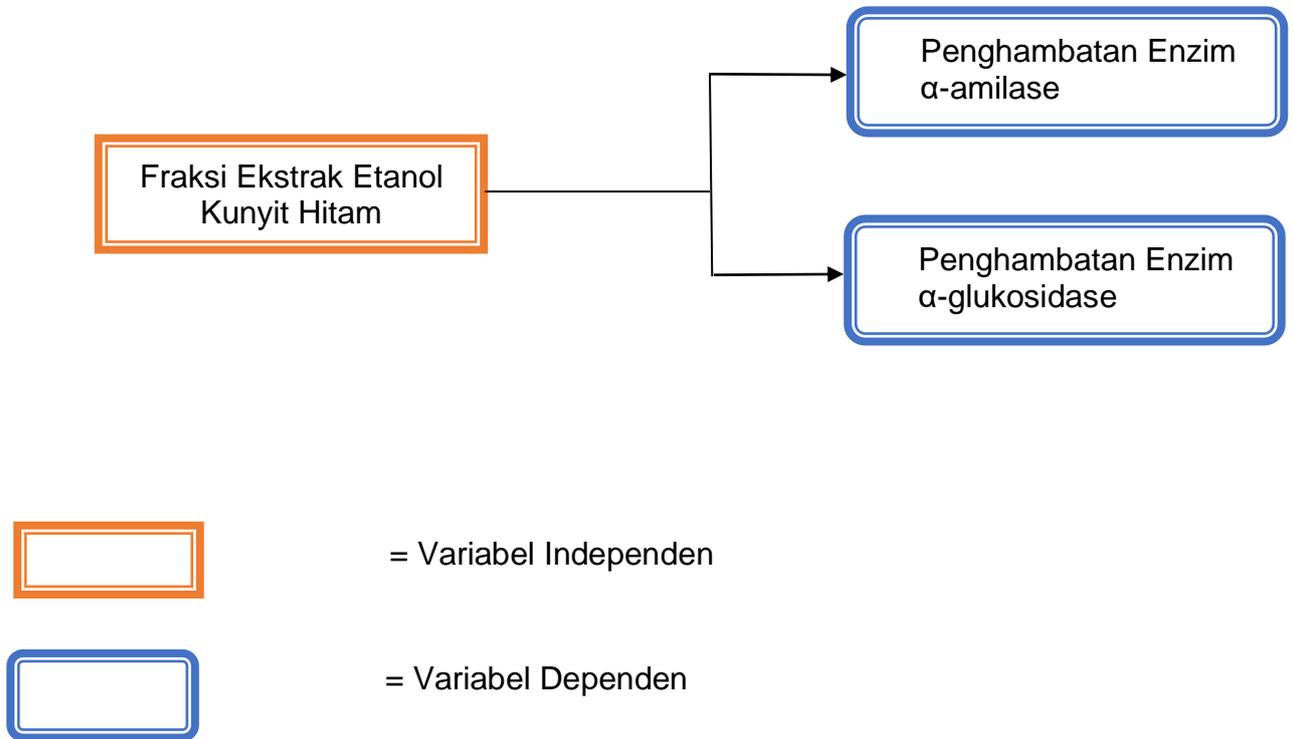
Dengan menghalangi enzim seperti α -amilase dan α -glukosidase, kita dapat memperlambat pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa. Ini sangat relevan dalam pengelolaan diabetes melitus, di mana kontrol gula darah postprandial menjadi krusial. Peningkatan kadar glukosa darah setelah makan dapat menyebabkan

berbagai masalah kesehatan pada penderita diabetes, dan oleh karena itu, memperlambat proses pencernaan karbohidrat dapat membantu mengontrol lonjakan gula darah. Pendekatan ini sering kali terintegrasi dalam strategi pengelolaan diabetes, bersama dengan perubahan gaya hidup, diet, dan penggunaan obat-obatan (Tundis, Loizzo, & Menichini, 2010; Elya et al, 2015; Chrismaurin, Fetiana. 2020).

D. KERANGKA TEORI



Gambar 1. Kerangka Teori Penelitian

E. KERANGKA KONSEP

Gambar 2. Kerangka Konsep Penelitian

F. HIPOTESIS

1. Ada pengaruh ekstrak etanol 96% kunyit hitam dalam penghambatan enzim α -amilase.
2. Ada pengaruh ekstrak etanol 96% kunyit hitam dalam penghambatan enzim α -glukosidase.