

4. KADAR SENYAWA ANTIDIABETES

Salah satu aspek senyawa dapat dikatakan sebagai senyawa antidiabetes adalah jika nilai IC_{50} dan persentase aktivitas inhibitor α -amilase diketahui. IC_{50} adalah nilai konsentrasi yang menunjukkan penghambatan enzim α -glukosidase sebesar 50%. Nilai IC_{50} menunjukkan kemampuan/potensi suatu senyawa/ekstrak sebagai penghambat enzim α -glukosidase. Nilai IC_{50} berbanding terbalik dengan kemampuan penghambatannya, maka semakin besar nilai IC_{50} , semakin lemah senyawa tersebut sebagai penghambat enzim α -glukosidase (Tabel 5). Kekuatan tersebut dinilai sebagai berikut: (1) Nilai $IC_{50} \leq 25 \mu\text{g/mL}$ dikategorikan sangat aktif, (2) Nilai $IC_{50} 25 < IC_{50} \leq 50$ dikategorikan aktif, (3) Nilai $IC_{50} 50 < IC_{50} \leq 100$ dikategorikan kurang aktif, dan (4) Nilai $IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ dikategorikan sebagai tidak aktif (Atmajani *et al.*, 2018). Persentase aktivitas inhibitor adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui efek hambat suatu bahan terhadap enzim α -amilase berdasarkan pada pemecahan substrat. Substrat yang telah pecah ini kemudian akan menghasilkan warna, yang kemudian absorbansinya diukur dan dibandingkan antara selisih absorbansi kontrol dan absorbansi sampel dengan absorbansi kontrol (Pujiyanto & Raharja, 2019).

Tabel 5. Indikator Aktivitas Inhibitor α -amilase

Indikator Inhibitor	Brotowali	Daun Sirsak	Mahkota Dewa	Jahe
IC ₅₀	34,61 μ g/mL (Atmajani <i>et al.</i> , 2018)	25 μ g/mL (Justino <i>et al.</i> , 2018)	26,5 μ g/mL (Nadri <i>et al.</i> , 2014) 7,4 μ g/mL (Easmin <i>et al.</i> , 2017) 1,9 \pm 0,5 μ g/mL (Sabina <i>et al.</i> , 2016) 1,3 \pm 0,2 μ g/mL (Sabina <i>et al.</i> , 2016)	5,766 μ l/ml (Barki <i>et al.</i> , 2017)
Persentase Aktivitas Inhibitor α -amilase	95,06% (Pujiyanto & Raharja, 2019) 94,41% (Pujiyanto & Raharja, 2019) 92,84% (Pujiyanto & Raharja, 2019) 81,31% (Rosidah <i>et al.</i> , 2015) 74,79% (Pujiyanto & Raharja, 2019) 65% (Rosidah <i>et al.</i> , 2015) 68.822 \pm 1.53% (Atmajani <i>et al.</i> , 2018)	90% (Justino <i>et al.</i> , 2018)	67,5% (Nadri <i>et al.</i> , 2014)	

Penelitian mengenai kadar ekstrak brotowali, daun sirsak, mahkota dewa, dan jahe yang telah terbukti efektif menurunkan kadar gula darah sudah banyak dilakukan oleh banyak peneliti (Tabel 6). Untuk mengetahui efektivitas kadar bahan terhadap aktivitas penurunan kadar gula darah, maka dilakukanlah uji kepada tikus seberat 200 gram sebagai hewan uji. Hal ini dilakukan untuk memenuhi kaidah etika dalam penelitian.

Tabel 6. Kadar Ekstrak Bahan Yang Terbukti Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Tikus 200 g

Brotowali	Daun Sirsak	Mahkota Dewa	Jahe
250 mg/kg (Roestamadji <i>et al.</i> , 2017)	25,2 mg/kg (Asmonie, 2013)	3 g/200 g (Arjadi & Mustofa, 2017)	1 g/kg (Yanto <i>et al.</i> , 2016)
161 mg/kg (Kuswati <i>et al.</i> , 2017)	50,4 mg/kg (Asmonie, 2013)	1 g/200 g (Sinaga & Harsono, 2013)	500 mg/kg (Srinivasan, 2017)
	30 mg/200 g (Setiadi <i>et al.</i> , 2019)		200 mg/kg (Kondeti Ramudu <i>et al.</i> , 2011)
	200 mg/kg (Tobat <i>et al.</i> , 2016)		500 mg/kg (Zahrotin <i>et al.</i> , 2018)
	150 mg/kg (Suastuti <i>et al.</i> , 2015)		

Kadar ekstrak bahan yang digunakan pada tikus juga dapat diaplikasikan ke manusia dengan menyesuaikan pada dosis *acarbose*. *Acarbose* adalah obat penurun gula darah pada manusia yang memiliki dosis 100 mg/hari. Menurut tabel konversi konversi Laurence dan Bacharach (Lampiran 1), konversi dosis *Acarbose* manusia dengan berat badan 70 kg menjadi tikus putih dengan berat 200 gram adalah 0,018 (Setiadi *et al.*, 2019). Namun, karena kadar yang

tersedia adalah kadar untuk tikus dengan berat 200 gram, maka untuk mengubah kadar ke manusia dengan berat 70 kg harus dikalikan dengan 56.

4.1. Brotowali (*Tinospora crispa L*)

Brotowali merupakan tanaman obat yang sudah digunakan sejak zaman dahulu. Bagian batang brotowali adalah yang paling sering dimanfaatkan menjadi obat. Khasiat batang brotowali adalah stimulan sekresi empedu, antidiabetes, antimalaria, mengobati penyakit kulit dan sistem pencernaan (Rosidah *et al.*, 2015). Secara kimiawi, tanaman brotowali mengandung alkaloid, diterpenoid, flavonoid, fenol, lakton dan lignin (Pujiyanto & Raharja, 2019). Senyawa flavonoid adalah kelompok senyawa polifenol. Senyawa polifenol memiliki lebih dari satu kelompok hidroksil fenol yang terikat pada satu atau lebih cincin aromatik. Keberadaan cincin aromatik tersebut akan mempengaruhi kestabilan ikatan atom oksigen dan hidrogen pada kelompok hidroksil. Hal ini menyebabkan aktivitas antioksidan yang tinggi pada senyawa fenolik karena aktivitas antioksidan ini bergantung pada jumlah dan posisi gugus hidroksil hidrogen pada cincin aromatik senyawa fenolik (Rosidah *et al.*, 2015).

Berdasarkan studi pustaka Hafsyah (2021) dan Harwoko & Choironi (2016), kadar flavonoid pada brotowali yaitu $9,937 \pm 0,009$ g QE/100 g dan $32.65 \pm 0.2\%$ RE, sedangkan pada fenolik, Rosidah *et al.* (2015) melakukan penelitian dan menemukan kadar fenolik sebesar 22,74 mg GAE/g, 30,69 mg GAE/g, dan 40,52 mg GAE/g pada brotowali. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian tentang kadar antioksidan sebagai antidiabetes pada brotowali sudah banyak dilakukan oleh para peneliti dan brotowali terbukti memiliki senyawa antioksidan flavonoid dan fenolik.

Selain oleh kadar fenolik dan flavonoid sebagai antioksidan, aktivitas antidiabetes pada brotowali juga dibuktikan dengan IC_{50} dan persentase aktivitas inhibitor enzim α -amilase.

Pada Tabel 5, nilai IC₅₀ brotowali menunjukkan 34,61 µg/mL yang artinya brotowali dikategorikan aktif sebagai tanaman penghambat enzim α-glukosidase. Enzim α-glukosidase adalah enzim yang berperan pada akhir proses metabolisme karbohidrat. Karbohidrat akan dihidrolisis oleh enzim amilase dan akan diproses lebih lanjut menjadi glukosa oleh enzim α-glukosidase sebelum masuk ke peredaran darah (Rachmania *et al.*, 2016). Jika kerja enzim α-glukosidase berjalan dengan semestinya, maka glukosa yang diserap oleh tubuh akan semakin tinggi dan dampaknya adalah kenaikan gula darah. Maka nilai IC₅₀ menunjukkan kemampuan suatu bahan untuk mengendalikan aktivitas enzim α-glukosidase. Selain nilai IC₅₀, persentase aktivitas inhibitor α-glukosidase juga merupakan indikator suatu bahan dapat mengendalikan enzim α-glukosidase. Brotowali memiliki persentase di atas 50% yang membuktikan bahwa brotowali merupakan tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes.

Pada Tabel 6, kadar brotowali yang diujikan pada tikus adalah 250 mg/kg berat badan (BB) dan 161 mg/kg BB. Kedua kadar ekstrak brotowali berdasarkan penelitian Roestamadji *et al.* (2017) dan Kuswati *et al.* (2017) menunjukkan penurunan kadar gula darah secara efektif terhadap hewan uji. Dalam penelitian Kuswati *et al.* (2017), brotowali menunjukkan aktivitas penurunan kadar gula darah puasa pada tikus karena brotowali memiliki kandungan flavonoid dan alkaloid yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga ketika tikus diberi induksi glukosa, brotowali akan merangsang produksi insulin sehingga kadar gula darah pada tikus akan menurun. Roestamadji *et al.* (2017) juga menyatakan bahwa brotowali dapat efektif menurunkan kadar gula darah karena mengandung terpenoid yang terdiri dari borapetosid A yang dapat meningkatkan fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase B serta meningkatkan ekspresi *Glucose Transporter 2* (GLUT2) di hati. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan pemanfaatan glukosa perifer dan penurunan glukoneogenesis kadar heparosglukosa dalam darah akan menurun.

4.2. Daun Sirsak (*Annona muricata*)

Daun sirsak dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk berbagai macam penyakit yang berhubungan degradasi karena daun sirsak merupakan salah satu tanaman penyedia antioksidan. Senyawa utama yang terkandung di dalam daun sirsak adalah flavonoid dan fenolik. Berdasarkan Firdausya & Amalia (2020) diketahui bahwa alkaloid, saponin, tanin dan steroid juga terdapat dalam daun sirsak yang membuat sifat antidiabetes pada daun sirsak semakin kuat. Pada studi pustaka, kadar flavonoid sudah ditemukan, yaitu $25,4 \pm 4,6$ mg QE/g, $65,5 \pm 4,5$ mg QE/g (Justino *et al.*, 2018) dan 7,3% QE (Mukhriani *et al.*, 2015). Kadar fenolik pada daun sirsak juga sudah diteliti, yaitu 38,478 mg GAE/g (Wulandari *et al.*, 2020), 5,72% w/w GAE (Wulandari *et al.*, 2019), $4,38 \pm 0,42$ g GAE/100g (Gyesi *et al.*, 2019), 227.0 ± 20.8 mg GAE/g, dan 132.6 ± 5.1 mg GAE/g (Justino *et al.*, 2018). Hal ini menunjukkan daun sirsak sudah menjadi solusi herbal untuk diabetes yang umum digunakan oleh masyarakat awam dan juga diakui oleh para peneliti.

Selain kadar flavonoid dan fenolik, aktivitas antidiabetes pada daun sirsak juga ditunjukkan oleh nilai IC_{50} dan persentase aktivitas inhibitor α -glukosidase. Nilai IC_{50} daun sirsak pada Tabel 5. sebesar 25 μ g/mL yang artinya daun sirsak dikategorikan sangat aktif sebagai tanaman penghambat enzim α -glukosidase. Nilai IC_{50} tersebut juga diperkuat dengan persentase aktivitas inhibitor α -glukosidase yang memiliki nilai 90% yang membuktikan bahwa daun sirsak merupakan tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes.

Pada Tabel 6, kadar ekstrak daun sirsak yang diujikan pada tikus adalah 200 mg/kg (Tobat *et al.*, 2016), 150 mg/kg (Suastuti *et al.*, 2015), 30 mg/200 g (Setiadi *et al.*, 2019), 25,2 mg/kg dan 50,4 mg/kg (Asmonie, 2013) sudah dapat menurunkan kadar gula darah hewan uji. Menurut beberapa penelitian yang disadur oleh Firdausya & Amalia (2020), keberadaan flavonoid terbukti membuat daun sirsak menjadi agen antidiabetes. Lain halnya dengan

Setiadi *et al.* (2019) dan Asmonie (2013) yang selain menyebutkan flavonoid, juga menyebut tannin sebagai agen antidiabetes. Tannin dapat dihidrolisis menjadi gallotannin dan ellagitannin yang memiliki kemiripan sifat dengan insulin, dan flavonoid, terutama quercetin, berfungsi sebagai perangsang sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan pankreas.

4.3. Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff.)

Mahkota dewa merupakan tanaman yang dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional. Secara khusus, buah mahkota dewa digunakan untuk mengobati flu, reumatik, penyakit jantung dan kanker. Namun tanaman ini, terutama bagian bijinya, tidak dapat dikonsumsi secara langsung karena toksisitasnya yang tinggi dapat menyebabkan pembengkakan, mati rasa dan tidak sadarkan diri (Othman *et al.*, 2014). Namun, pada penelitian Sulistiyani *et al.* (2014) dalam Arjadi & Mustofa (2017), daging buah mahkota dewa tidak menimbulkan kematian pada hewan uji sehingga buah mahkota dewa dinyatakan aman. Daging buah mahkota dewa, mengandung senyawa antioksidan seperti alkaloid, saponin, flavonoid, dan glikosida fenolik (Arjadi & Mustofa, 2017). Pada studi pustaka Lay *et al.* (2014) dan Hendra *et al.* (2011), kadar flavonoid pada mahkota dewa ditemukan sebesar $15,62 \pm 0,9$ mg QE/ml dan $161,3 \pm 1,58$ mg RE/g, sedangkan pada pustaka Lay *et al.* (2014), Nadri *et al.* (2014) dan Hendra *et al.* (2011), kadar fenolik yang ditemukan pada mahkota dewa sebesar $16,54 \pm 1,5$ mg GAE/ml, $145,26 \pm 0,25$ GAE/mg dan $60,5 \pm 0,17$ mg GAE/g. Hal ini membuktikan bahwa buah mahkota dewa sudah umum dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk diabetes dan sudah dibuktikan juga oleh para peneliti.

Senyawa yang terkandung di dalam mahkota dewa bukan hanya flavonoid dan fenolik, melainkan ada juga flavonol. Flavonol adalah senyawa metabolit sekunder dari mahkota dewa yang memiliki peran penting dalam pengobatan, terutama untuk pengurangan kolesterol dan lemak serta untuk pengurangan risiko penyakit jantung koroner (Lay *et al.*, 2014). Kadar flavonol yang sudah terukur sejauh ini adalah $14,75 \pm 1,5$ mg QE/ml. Selain

melalui kadar antioksidan, aktivitas antidiabetes pada buah mahkota dewa juga ditunjukkan oleh nilai IC_{50} dan persentase aktivitas inhibitor α -glukosidase. Nilai IC_{50} buah mahkota dewa pada Tabel 5 sebesar 26,5 $\mu\text{g/mL}$; 7,4 $\mu\text{g/mL}$; $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$; dan $1,3 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ yang artinya buah mahkota dewa dikategorikan aktif hingga sangat aktif sebagai tanaman penghambat enzim α -glukosidase yang juga diperkuat dengan persentase aktivitas inhibitor α -glukosidase yang bernilai lebih dari 50% membuktikan bahwa buah mahkota dewa merupakan tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes.

Pada Tabel 6, sebanyak 3 g/200 g dan 1 g/200 g diujikan ke mencit sebagai hewan uji. Berdasarkan pustaka Arjadi & Mustofa (2017) dan Sinaga & Harsono (2013), kadar tersebut mampu menurunkan kadar gula darah hewan uji dan tidak menimbulkan kematian selama penelitian berjalan. Arjadi & Mustofa (2017) juga menyebut dalam penelitiannya, bahwa kadar 3 g/200g BB hewan uji sudah mampu menaikkan jumlah rata-rata sel pulau Langerhans pada pankreas, walaupun secara dosis belum mencapai dosis terapi (0,1181g/g BB).

4.4. Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*)

Jahe merupakan rimpang yang sudah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai macam penyakit karena jahe memiliki sifat antidiabetik, antiinflamasi serta antioksidan (Zahrotin *et al.*, 2018). Jahe adalah sumber yang sangat baik dari beberapa komponen bioaktif fenolik, termasuk senyawa yang membuat jahe memiliki sensasi pedas dan tidak mudah menguap seperti gingerol, paradol, shogaol, dan zingerones.

Sebagai tanaman antidiabetes, jahe memiliki kadar flavonoid yang telah diukur yaitu $68.74 \pm 2.58 \text{ mg QE/g}$ (Ozola *et al.*, 2019), $40.25 \pm 0.21 \text{ mg QE/g}$ (Mohammed *et al.*, 2018) dan $14.15 \pm 0.12 \text{ mg QE/g}$ (Mošovská *et al.*, 2015), sedangkan kadar fenoliknya yaitu $104.66 \pm 3.73 \text{ mg GAE/g}$ (Ozola *et al.*, 2019), $60.34 \pm 0.43 \text{ mg GAE/g}$ (Mohammed *et al.*, 2018), $0,626 \pm 0,027 \text{ mg GAE/g}$ (Barki *et al.*, 2017), dan $181.41 \pm 0.07 \text{ mg GAE/g}$

(Mošovská *et al.*, 2015). Keberadaan flavonoid dan fenolik yang sudah terukur semakin menguatkan bukti bahwa jahe adalah tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes. Pernyataan ini juga diperkuat oleh penelitian Barki *et al.* (2017) yang juga menguji aktivitas penghambat enzim α -glukosidase 50% dengan nilai IC_{50} sebesar 5,766 μ l/ml.

Setelah diperkuat dengan bukti kadar flavonoid dan fenolik serta nilai IC_{50} , beberapa peneliti kemudian melakukan penelitian mengenai kadar yang efektif menurunkan kadar gula darah. Pada Tabel 6, penelitian Zahrotin *et al.* (2018), Srinivasan (2017), Yanto *et al.* (2016), dan Kondeti Ramudu *et al.* (2011), secara berturut-turut menunjukkan bahwa kadar 1 g/kg, 500 mg/kg, 200 mg/kg, 500 mg/kg menunjukkan efek penurunan kadar gula darah pada mencit. Menurut Zahrotin *et al.* (2018), jahe dapat meningkatkan jumlah sel trofoblas karena adanya senyawa fenolik, yaitu gingerol. Dengan meningkatnya jumlah sel trofoblas, maka kontrol glukosa membaik sehingga akan menurunkan kadar gula darah. Yanto *et al.* (2016) juga mengatakan, bahwa senyawa fenolik dan flavonoid pada jahe meningkatkan sensitivitas insulin sehingga metabolisme karbohidrat dan lemak akan efektif.