

Potensi Senyawa Fitokimia pada Tanaman dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus

Potential of Phytochemical Compounds in Plants in Lowering Blood Glucose Levels in Diabetes

**Raymond Elbert Budianto¹, Ni Made Linawati^{2,*}, I Gusti Kamasan Nyoman Arijana²,
Ida Ayu Ika Wahyuniari², I Gusti Nyoman Sri Wiryawan²**

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

*Email Korespondensi: md.linawati@unud.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia atau tingginya glukosa dalam darah karena gangguan dalam sekresi maupun respons terhadap hormon insulin. Menurut data dari International Diabetes Federation, prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia sudah sangat tinggi, yaitu 537 juta pada tahun 2021. Akan tetapi, sudah ada berbagai obat alternatif alami yang dapat digunakan untuk menangani penyakit tersebut. Dalam beberapa penelitian, banyak tanaman yang sudah teruji khasiatnya sebagai obat antidiabetes alami karena kandungan fitokimianya. Studi *literature review* ini dilakukan dengan pencarian data melalui *Google Scholar* dan *Science Direct* dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2013-2022). Dari 29 artikel yang sesuai diperoleh hasil bahwa beberapa kandungan fitokimia pada tumbuhan seperti alkaloid dengan kemampuannya memperbaiki sel beta pankreas, flavonoid sebagai astringen, saponin dengan kemampuannya menstimulasi sekresi insulin dari sel beta pankreas, dan tanin sebagai antioksidan alami berpotensi menurunkan glukosa darah pada diabetes melitus tipe 1 dan 2.

Kata Kunci: Diabetes melitus, fitokimia, glukosa darah

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia or high glucose in the blood due to disturbances in the secretion and response to the insulin. According to data from the International Diabetes Federation, the prevalence of diabetes mellitus in the worldwide is already

high, reaching 537 million in 2021. However, there are various natural alternative medicines that can be used to treat the disease. In several studies, many plants have been tested for their efficacy as natural antidiabetic drugs because of their phytochemical content. This study was conducted by searching data through Google Scholar and Science Direct for the last 10 years (2013-2022). From 29 articles, it was found that some phytochemicals in plants such as alkaloids with its ability to repair pancreatic beta cell, flavonoids as astringent, saponins with their ability to stimulate insulin secretion from pancreatic beta cells, and tannins as natural antioxidant have the potential to reduce blood glucose in diabetes mellitus type 1 and 2.

Keywords: Diabetes mellitus, phytochemical, blood glucose

Submitted: 01 July 2022

Revision: 04 September 2022

Accepted: 14 October 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>

1 Pendahuluan

Hiperglikemia telah menjadi masalah di dunia, dimana salah satu penyakit yang paling berhubungan erat dengan hiperglikemia adalah diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh adanya hiperglikemia atau tingginya glukosa dalam darah sebagai akibat dari adanya kelainan pada sekresi hormon insulin [1]. Menurut International Diabetes Federation pada tahun 2019, jumlah kasus diabetes melitus di Indonesia adalah sekitar 10,7 juta kasus [2]. Cara yang paling efektif untuk menangani diabetes melitus sampai saat ini adalah dengan mengurangi hiperglikemia postprandial dengan menghambat enzim hidrolisis karbohidrat dalam sistem pencernaan. Akan tetapi, metode ini belum terbukti mampu menyembuhkan diabetes melitus sepenuhnya [3]. Selain sulit untuk disembuhkan, diabetes melitus yang sudah kronis tergolong berbahaya karena dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti serangan jantung, gagal ginjal, buruknya penglihatan, dan kerusakan saraf [1]. Diabetes juga menjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan keparahan dari gejala Covid-19 yang menjadi pandemi sejak tahun 2019 [4]. Pengobatan berbagai penyakit yang berkaitan dengan hiperglikemia dengan menggunakan bahan kimia sudah umum digunakan pada kehidupan sehari-hari. Namun, sebagian besar obat sintesis berasal dari bahan kimia yang

banyak menimbulkan efek samping merugikan untuk kesehatan dibandingkan pengobatan menggunakan ekstrak dari tumbuh-tumbuhan [5]. Dengan alasan tersebut, perlu dikembangkan suatu pengobatan alternatif alami yang mudah dicari, memiliki efek samping minimal, tetapi tetap memiliki khasiat yang sama, bahkan lebih baik. Tanaman-tanaman tersebut dapat digunakan sebagai agen anti diabetes karena kandungan senyawa fitokimianya. Beberapa senyawa fitokimia tersebut, diantaranya alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin.

2 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam menulis kajian ini adalah dengan menggunakan metode *literature review* di mana penulis mengumpulkan hasil-hasil penelitian sebelumnya dan merangkumnya. Pencarian sumber literatur dilakukan mulai bulan Februari 2022 menggunakan *Google Scholar* dan *Science Direct*. Beberapa kata kunci yang digunakan dalam mencari literatur ini di antaranya adalah: “diabetes melitus”, “kandungan fitokimia”, dan “kadar glukosa darah”. Studi yang digunakan adalah studi yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Dari pencarian yang telah dilakukan, didapatkan 29 artikel yang relevan.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Diabetes Melitus dan Terapi Standar

Diabetes melitus telah menjadi suatu gangguan metabolisme yang tergolong serius dan kronis yang dihasilkan dari interaksi kompleks faktor genetik dan lingkungan. Penyakit ini sudah menjadi salah satu gangguan metabolisme paling umum yang terus meningkat hingga mencapai tingkat yang mengkhawatirkan di seluruh dunia. Penyebab paling umum dari diabetes melitus adalah tingginya kadar gula darah atau hiperglikemia, polidipsi, dan polifagia [5]. Diabetes melitus yang tidak ditangani dengan baik dapat mengarah pada berbagai penyakit yang berbahaya, seperti penyakit jantung, vaskuler, gagal ginjal, amputasi bagian tubuh, dan kebutaan [6]. WHO sendiri memperkirakan bahwa penyakit ini akan menjadi penyakit ke-7 paling fatal di dunia pada tahun 2030 [5].

Diabetes merupakan suatu penyakit kronis pada sistem endokrin dengan ciri-ciri utama berupa kadar glukosa dalam darah yang tinggi diikuti gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein dikarenakan tubuh tidak mampu untuk menghasilkan jumlah hormon insulin yang cukup menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, ataupun keduanya sekaligus [7], [8], [9].

Diabetes Melitus telah menjadi salah satu penyakit yang tergolong paling mendesak dan umum terjadi dalam beberapa tahun terakhir, bersamaan dengan krisis obesitas. Penyakit ini juga telah menjadi salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di seluruh dunia [10]. Hal ini semakin diperparah dengan adanya pandemic COVID-19 di mana diabetes melitus menjadi salah satu komorbid dari pandemi [11].

Menurut *World Health Organization* (WHO), Diabetes Melitus dengan jenis apapun terus meningkat di seluruh dunia. Hal ini bisa dilihat dari angka prevalensi diabetes melitus yang menunjukkan angka 108 juta pada tahun 1980 dan kemudian melonjak menjadi 425 juta di tahun 2017 [10]. Selain itu, menurut studi yang telah dilakukan pada tahun 2017, *International Diabetes Federation* memperkirakan ada lebih dari 96.000 kasus diabetes tipe 1 baru setiap tahunnya yang terjadi pada anak-anak dan remaja berusia kurang dari 15 tahun [12]. Dengan jumlah

pertambahan tiap tahunnya yang begitu besar, diabetes tipe 1 hanya meliputi 5-10% dari total kasus diabetes. Sedangkan diabetes melitus tipe 2 meliputi 90-95% kasus diabetes di seluruh dunia. Selain kedua jenis diabetes ini, ada pula yang disebut sebagai diabetes melitus gestasional yang hanya terjadi pada wanita hamil. Diabetes tipe ini menimpa sekitar 5-15% dari seluruh wanita hamil di seluruh dunia [5]. Menurut studi yang telah dilakukan oleh *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah kasus diabetes mencapai 537 juta pada tahun 2021 diperkirakan bisa mengalami peningkatan hingga 46% pada tahun 2045. Adapun jumlah kasus terbesar berada di *Western Pacific* dan diikuti oleh Asia Tenggara. Sedangkan jumlah pertambahan kasus diabetes melitus terbesar dipegang oleh benua Afrika.

Menurut *World Health Organization*, diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi : diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes jenis lain. Klasifikasi ini berdasarkan perbedaan patogenesis, gejala, faktor resiko, dan beberapa faktor lainnya [13]. Diabetes tipe 1 atau T1DM disebabkan oleh proses autoimun di mana sistem imun tubuh menyerang hormon insulin yang bertugas untuk memproduksi sel β -pankreas. Hal ini mengakibatkan tubuh hanya memproduksi sedikit hormon insulin [9]. Diabetes tipe ini dapat dialami oleh semua orang, tetapi lebih banyak dijumpai pada anak-anak dibandingkan orang dewasa. Hingga kini, kasus T1DM terus bertambah secara global hingga menyentuh angka pertambahan 3-4% setiap tahunnya [13].

Beberapa gejala dari diabetes tipe 1, yaitu kehausan dan kelaparan berlebihan, sering buang air, mudah lelah, berat badan yang turun secara tiba-tiba, ketoasidosis diabetik, dan penglihatan yang memburuk. Pada diabetes tipe 1, konsentrasi glukosa dalam darah akan meningkat sehingga penderita diabetes tipe ini akan membutuhkan injeksi insulin secara rutin [9]. Beberapa factor yang mempengaruhi terjadinya T1DM, yaitu faktor genetik (HLA, insulin-VNTR, CTLA-4), faktor epigenetik, faktor lingkungan (infeksi virus, pola makan, microbiota usus), dan faktor imunologis (toleransi imun, imunitas seluler, dan imunitas humoral). Meskipun demikian, sebagian besar T1DM tidak dipengaruhi oleh faktor genetik atau riwayat keluarga, hanya sekitar 10-15% saja yang dipengaruhi oleh hal ini [14].

Diabetes tipe 2 atau T2DM merupakan jenis diabetes yang paling sering ditemui dengan jumlah lebih dari 90% dari seluruh kasus diabetes di dunia. T2DM terjadi akibat adanya resistensi insulin, yaitu keadaan di mana sel-sel tubuh menjadi tidak responsif terhadap insulin sehingga menyebabkan hiperglikemia. Di fase awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel beta pankreas mengalami gangguan dalam melakukan sekresi insulin sehingga insulin tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin. Kegagalan kompensasi insulin yang terjadi secara terus-menerus tanpa penanganan khusus dapat merusak sel-sel beta pankreas. Kerusakan sel beta pankreas yang terjadi secara progresif akan mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin. Hal ini mengakibatkan pasien memerlukan insulin dari luar atau insulin eksogen [15]. Gejala dari T2DM hampir sama dengan T1DM, tetapi umumnya lebih ringan, bahkan dalam beberapa kasus, tidak ada gejala yang muncul sama sekali [10]. Diabetes melitus tipe 2 memiliki beberapa faktor resiko yang perlu diwaspadai. Faktor terkait *lifestyle* yang dapat meningkatkan resiko diabetes tipe 2 di antaranya obesitas, *overweight*, bertambahnya umur, jumlah aktivitas, lingkungan tempat tinggal, kualitas tidur, dan riwayat keluarga. Sedangkan, faktor metabolik yang mempengaruhi T2DM, di antaranya *biomarkers*, *adiponectin*, *pro-inflammatory cytokines*, *sex hormone*, dan sindrom metabolik [16].

Diabetes gestasional dapat didefinisikan sebagai adanya intoleransi karbohidrat atau toleransi glukosa yang abnormal dari berbagai tingkat keparahan dengan onset atau deteksi pertama pada masa kehamilan. Kadar gula darah yang abnormal ini akan kembali menjadi normal setelah ibu melahirkan. Namun, dalam beberapa kasus, yaitu jika ibu hamil tidak bisa mengontrol gula darahnya dengan baik, diabetes gestasional ini dapat berkembang menjadi T2DM atau dalam beberapa kasus yang sangat jarang dapat menjadi T1DM. Diabetes tipe ini biasa terdiagnosis pada masa kehamilan trimester kedua ataupun trimester ketiga [17]. Diabetes gestasional dapat disebabkan oleh karena adanya beberapa perubahan dalam regulasi glukosa yang terjadi dalam masa kehamilan. Dalam sebuah studi klem hiperinsulinemia-euglikemik pada wanita yang sehat, dibandingkan dengan masa *pre-pregnancy*, sensitivitas insulin berkurang

sebesar 56% dan produksi glukosa endogen basal meningkat 30% pada trimester ketiga. Pada ibu hamil dengan toleransi glukosa yang normal, sel beta pankreas akan beradaptasi dengan perubahan ini dengan cara memproduksi lebih banyak hormone insulin untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah yang normal [17].

Diabetes melitus gestasional memiliki beberapa faktor resiko yang sama dengan T2DM, seperti umur, riwayat penyakit diabetes keluarga, etnis, dan obesitas. Di antara faktor-faktor tersebut, obesitas adalah jenis faktor yang paling mendominasi. Pada sebuah meta analisis yang dilakukan di Amerika Utara, Eropa, dan Australia, ditemukan bahwa secara berturut-turut, orang yang *overweight*, obesitas, dan obesitas parah memiliki resiko dua, empat, dan delapan kali lebih besar untuk terkena diabetes melitus tipe 2 dibandingkan wanita dengan tubuh normal [17].

Selain ketiga jenis diabetes di atas, ada juga diabetes yang digolongkan dalam diabetes tipe lain. Diabetes monogenik merupakan salah satu jenis diabetes yang digolongkan dalam kategori ini. Berbeda dengan T1DM atau T2DM yang poligenik, diabetes monogenik ini disebabkan oleh adanya mutasi dari satu gen. Diabetes monogenik ini dapat disebabkan karena adanya kerusakan pada fungsi sel β ataupun karena resistensi insulin. Selain diabetes monogenik, masih ada diabetes tipe lain yang disebabkan oleh beberapa faktor, seperti penyakit eksokrin pancreas, kelainan endokrin, induksi obat atau zat kimia, dan infeksi [13].

Komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi dua, yakni akut dan kronis. Komplikasi akut dari diabetes melitus, yakni hipoglikemia dan hiperglikemia. Hipoglikemia adalah keadaan di mana kadar glukosa dalam darah penderita berada di bawah normal (<50 mg/dl). Kondisi ini lebih sering terjadi pada pengidap T1DM. Kondisi kadar glukosa darah yang terlalu rendah ini dapat mengurangi pasokan energi yang disalurkan ke sel-sel otak sehingga mengakibatkan sel-sel tersebut tidak berfungsi dengan baik. Sedangkan, hiperglikemia adalah keadaan di mana kadar gula dalam darah penderita meningkat dan dapat membahayakan metabolisme penderita jika penyakit ini terus-menerus berkembang tanpa adanya penanganan. Beberapa keadaan metabolisme berbahaya yang dapat diakibatkan

oleh hiperglikemia, di antaranya ketoasidosis metabolik, kemolakto asidosis, dan koma hiperosmoler non ketotik [15].

Selain komplikasi akut, ada juga komplikasi yang tergolong kronis. Komplikasi jenis ini dibagi lagi menjadi komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Kedua jenis komplikasi ini cenderung terjadi secara bersamaan dan berkaitan satu sama lain. Beberapa komplikasi yang tergolong mikrovaskuler adalah *diabetic kidney disease* (DKD) atau nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik [8]. Sedangkan, komplikasi yang tergolong makrovaskuler adalah trombotik otak, gagal jantung kongestif, penyakit jantung koroner, dan stroke [15].

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), ada beberapa penatalaksanaan yang dapat dilakukan terhadap pengidap diabetes melitus. Penatalaksanaan DM dapat diawali dengan mengedukasi masyarakat untuk memulai pola hidup sehat dengan menjaga pola makan dan berolahraga teratur untuk menghindari berat badan yang berlebih, baik overweight ataupun obesitas yang dapat meningkatkan resiko terkena diabetes [18]. Penurunan berat badan dapat mengurangi kemungkinan munculnya diabetes melitus sebanyak 5-10%. Pola makan yang sehat dapat dicapai dengan menjaga jumlah kalori yang dikonsumsi, mengurangi asupan lemak jenuh, dan meningkatkan asupan serat larut. PERKENI juga menegaskan bahwa karbohidrat kompleks harus diberikan secara seimbang sehingga tidak menimbulkan glukosa darah menyentuh angka yang tinggi atau puncak setelah makan [19].

Berolahraga juga merupakan salah satu faktor penting untuk mencegah diabetes melitus. Berolahraga secara teratur dapat membantu tubuh untuk mengontrol kadar glukosa darah dan mempertahankan serta menurunkan berat badan supaya ideal. Latihan jasmani yang direkomendasikan oleh PERKENI adalah minimal 150 menit tiap minggunya dengan latihan sedang (50- 70% denyut jantung) atau latihan berat (>70% denyut jantung) dan pelaksanaannya dibagi menjadi 3-4 hari dalam seminggu. Selain itu, merokok juga memiliki andil terhadap diabetes melitus [19].

Intervensi farmakologis ataupun terapi nutrisi medis juga dapat diberikan kepada pengidap diabetes melitus jika diperlukan.

Intervensi farmakologis dapat diberikan dalam bentuk obat antihiperglikemik oral maupun suntikan. Sedangkan, yang dimaksud dengan terapi nutrisi medis adalah segala hal terkait pola makan dan jenis makanan yang dikonsumsi [18].

Beberapa agen hipoglikemik yang sering digunakan dalam penanganan diabetes melitus, yaitu insulin, inhibitor *sodium- glucose cotransporter type 2*, biguanida, *thiazolidinediones*, *sulfonylureas*, *glucagon like peptide-1 receptor agonist* (GLP- 1RA), dan inhibitor dipeptidyl peptidase-4. Agen-agen antidiabetes ini ditinjau dari kemampuannya dalam mengatasi hiperglikemia. Yang pertama adalah insulin, yakni hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas sebagai respons adanya glukosa. Hormon ini memfasilitasi pengangkutan glukosa ke dalam sel otot, lemak/lipid, dan hati. Terapi menggunakan insulin efektif untuk penanganan diabetes melitus tipe 1 dan 2 [20]. Insulin adalah protein hormonal di mana satu rantainya terdiri dari 21 amino asam sedangkan rantai keduanya terdiri dari 30 asam amino. Ini membentuk suatu struktur oligomer yang kompleks seperti heksamer dan dimer yang mengontrol kerja insulin, serta bentuk monomer yang paling efektif untuk mengurangi *blood glucose level* (BGL) [21]. *Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor* (SGLT2i) memiliki efek normoglikemik kuat yang menghambat langsung *co-transporter* glukosa natrium di tubulus proksimal ginjal dan meningkatkan ekskresi glukosa urin. SGLT2i menurunkan kadar glukosa darah ke tingkat yang hampir normal dan karena itu dikategorikan sebagai agen antidiabetes yang sangat efektif. Pemberian SGLT2i dapat mengurangi HbA1C (Hemoglobin A1c/glycated hemoglobin) secara signifikan [20]. Dalam sebuah survei multi-nasional, ditemukan bahwa pengobatan dengan SGLT2i pada pasien diabetes mengurangi resiko berbagai kejadian sistem kardiovaskular dan kematian [22]. Biguanida berasal dari guanidin (guanilguanidin) serta memiliki kemampuan hipoglikemik kuat. Golongan biguanide yang paling banyak digunakan adalah metformin. Metformin sebagai pilihan lini pertama sebagai agen antidiabetes, memberikan efek hipoglikemik dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan penyerapan glukosa perifer, menghambat gluconeogenesis hepatic dan

upregulasi transporter glukosa tipe 4 (GLUT-4) [20], serta meningkatkan kinerja fungsi sel beta pancreas [23]. *Thiazolidinediones* (TZDs) berikatan selektif pada *peroxisome proliferator-activated receptors* dan meregulasi beberapa protein kunci serta enzim yang terlibat dalam metabolisme lipid dan glukosa. TZDs memberikan pengaruh normoglikemik dengan meningkatkan sensitivitas insulin serta penyerapan glukosa di jaringan perifer [20]. TZDs meningkatkan sensitivitas insulin pada individu yang *insulin-resistant* sebanyak 25 hingga 68% tergantung dengan teknik yang digunakan [24]. *Sulfonylureas* sebagai agen antidiabetes terdiri dari *glimepiride*, *glibenclamide*, dan *gliclazide* yang biasa digunakan sebagai terapi lini pertama diabetes melitus tipe 2, bekerja dengan menginduksi sekresi pro-insulin dalam sel beta pankreas dengan memblokir saluran K^+ yang sensitif terhadap ATP, mendepolarisasi sel target, dan membuka saluran Ca^{2+} [20]. *Inhibitor dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) mengurangi kadar glukosa darah dengan mencegah inaktivasi *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sehingga menyebabkan peningkatan jumlah GLP-1 [20].

3.2 Senyawa Fitokimia yang Berpotensi Menurunkan Kadar Gula Darah

Indonesia merupakan suatu negara yang memiliki kekayaan alam yang berlimpah, termasuk sumber daya hayatinya. Dari sekian banyak tanaman yang menyebar di seluruh Indonesia, ada beberapa tanaman yang dapat dikategorikan sebagai tanaman obat. Pengobatan dengan menggunakan bahan alami ini telah banyak digunakan di berbagai belahan dunia, seperti di wilayah Amerika Tengah, Afrika Barat, dan Asia [25]. Salah satu pengobatan menggunakan bahan alami adalah pengobatan diabetes melitus. Hal ini disebabkan oleh kandungan fitokimia pada tanaman tersebut. Beberapa senyawa fitokimia tersebut, yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin.

Alkaloid merupakan senyawa fitokimia yang mengandung nitrogen, memiliki berat molekul rendah serta ditemukan pada bakteri, jamur, tumbuhan, dan hewan. Alkaloid dapat memiliki bentuk sebagai monomer, dimer, trimer, atau tetramer baik berupa *homo* atau *hetero-oligomer* [26]. Flavonoid merupakan senyawa fitokimia terpenting yang tersebar luas di alam serta ada dalam bentuk glikosida atau gugus karbohidrat pada tumbuhan dan sebagian ada dalam bentuk bebas. Kandungan flavonoid pada tanaman memainkan peran penting dalam pertumbuhan, perkembangan, pembungaan, memiliki efek antibakteri, dan pencegahan penyakit. Senyawa ini memiliki struktur 2-fenilkromon (flavon). Struktur kimia flavon adalah kerangka 15-karbon yang terdiri dari dua cincin fenil, bernama A dan B, dihubungkan melalui cincin 4H-piran heterosiklik. Senyawa ini memiliki satu gugus karbonil keton yang dapat membentuk garam dengan asam kuat [27]. Saponin merupakan metabolit utama tanaman yang secara alami terbentuk sebagai glikosida aktif permukaan. Mereka terdiri dari bagian gula yang terkait dengan aglikon hidrofobik yang dikenal sebagai saponin. Beberapa tanaman obat antidiabetes bergantung pada saponin dalam melakukan aktivitasnya [28]. Tanin merupakan biomolekul polifenol yang terkandung dalam produk alami seperti kacang-kacangan, beri, rempah-rempah, cokelat, dan herbal. Tanin terdiri tanin terhidrolisis, seperti asam galat dan tanin terkondensasi, seperti flavon, dan florotanin, seperti floroglukinol. Tanin menjadi salah satu unsur atau agen antidiabetes bioaktif dari beberapa jenis tanaman obat [28].

Berbagai mekanisme kerja senyawa fitokimia seperti alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin dalam menurunkan kadar glukosa darah, dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Mekanisme Kerja Senyawa Fitokimia dalam Menurunkan Glukosa Darah

Golongan Senyawa Fitokimia	Mekanisme Kerja dalam Menurunkan Glukosa Darah
1. Alkaloid [26]	- Inhibisi enzim saluran cerna (α -amilase, α -glukosidase) [26] - Inhibisi <i>aldose reductase</i> (AR) dan protein <i>tyrosine phosphatase-1B</i> (PTB-1B) [26] Menghambat <i>Advanced Glycation End Products</i> (AGEs) [26] Meningkatkan sekresi insulin melalui penghambatan arus saluran kalium, peningkatan ekspresi gen yang mensekresi insulin [26] Inhibisi enzim <i>Dipeptidyl Peptidase</i> (DPP) IV [26]
- Benzilisokuinolin - Lupanin, 13- hidroksi lupinin dan 17 okso lupinin	Menurunkan resistensi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar α -amilase dan α -glukosidase, meningkatkan fungsi sel beta pankreas dalam memproduksi hormon insulin, meningkatkan intoleransi terhadap glukosa, menurunkan absorpsi glukosa, meningkatkan jumlah glikogen intraseluler [27]
- Palmatine dan Berberine	Induksi produksi insulin, meningkatkan akumulasi glikogen, menurunkan penyimpanan triasilgliserol di hati, meningkatkan sinyal insulin dan meningkatkan jumlah GUT-4 [28]
2. Flavonoid [27]	Meningkatkan kadar insulin serum, mengurangi hiperglikemia, menurunkan kadar lipid [28] Menurunkan kadar glukosa Menurunkan kadar lipid, glukosa plasma, ekspresi protein pengikat asam lemak, dan glukosa-6-fosfatase, serta meningkatkan kadar GLUT-4 [28] Menghambat aktivitas disakaridase Menghambat glukoneogenesis Pengambilan glukosa yang dirangsang insulin di adiposit 3T3-L1 Efek anti- diabetes dengan menghambat aktivasi aktivitas α -amilase dan α -glukosidase, merangsang transportasi glukosa dengan fosforilasi reseptor insulin dan translokasi transporter glukosa 4 (GLUT 4) [28]
3. Saponin [28]	
- <i>Enteda phaseoloides</i>	
- <i>Garcinia kola</i>	
- <i>Helicteres isora</i>	
- <i>Mormodica charantia</i>	
- Geinoside (dari Panax notoginseng)	
- <i>Platycodi radix</i>	
4. Tanin [28]	
- Terhidrolisis (asam galat) dan Terkondensasi atau proantocyanidin (flavolan, flortanin, floroglukinol)	

Keempat metabolit sekunder yang dibahas dalam *literature review* ini, yakni flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin pada dasarnya memiliki potensi dalam mengatasi semua jenis diabetes karena kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah secara umum. Akan tetapi, dari keempat jenis diabetes melitus tersebut, hanya DM tipe 2 yang sudah terbukti mampu diatasi dengan flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin [29]. Sedangkan, penelitian yang secara khusus membahas mengenai metabolit sekunder yang mampu mengatasi diabetes melitus tipe 1, gestasional dan tipe lain masih belum ditemukan. Dalam berbagai penelitian, senyawa metabolit sekunder umumnya bekerja secara sinergis untuk menghasilkan khasiat yang maksimal sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan metabolit sekunder yang memiliki potensi terbesar sebagai agen hipoglikemik.

4 Kesimpulan

Hiperglikemia atau tingginya glukosa darah berhubungan erat dengan diabetes melitus (DM). Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai hiperglikemia akibat kelainan sekresi hormon insulin. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi

diabetes melitus tipe 1 (T1DM), diabetes melitus tipe 2 (T2DM), diabetes melitus gestasional, dan diabetes tipe lain. T1DM disebabkan proses autoimun yang mengakibatkan terhambatnya produksi sel β -pankreas. Sedangkan T2DM terjadi akibat adanya resistensi insulin. DM gestasional terjadi karena perubahan regulasi glukosa pada masa kehamilan. Sedangkan diabetes tipe lain disebabkan beberapa faktor seperti kelainan endokrin, penyakit eksokrin pankreas, induksi obat atau zat kimia, dan infeksi.

Penatalaksanaan diabetes melitus dilaksanakan dengan menjaga pola hidup sehat serta intervensi farmakologis. Beberapa agen antidiabetes yang cukup efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, di antaranya insulin, inhibitor sodium-glucose cotransporter type 2, biguanida, Thiazolidinediones, Sulfonylureas, Glucagon like peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RA), dan inhibitor DPP-4.

Proses pengobatan diabetes melitus memang sudah cukup banyak. Akan tetapi, masih dibutuhkan pilihan obat dalam menanganinya, terutama obat dari bahan alami dengan efek samping minimal. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam berbagai tanaman seperti alkaloid, flavonoid, saponin,

dan tanin memiliki khasiat dalam menurunkan kadar glukosa darah pasien DM tipe 1 dan 2. Beberapa penelitian juga telah membuktikan bahwa keempat senyawa fitokimia tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah jika diberikan dengan dosis yang benar. Akan tetapi, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan metabolit sekunder yang memiliki potensi paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah karena efek dari setiap metabolit sekunder dapat dipengaruhi oleh sinergi kerja antar senyawa dalam suatu ekstrak tanaman.

5 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

6 Daftar Pustaka

- [1] Xiao Y, Zheng L, Zou X, Wang J, Zhong J, Zhong T, 2019. Extracellular vesicles in type 2 diabetes mellitus: key roles in pathogenesis, complications, and therapy. *Vol. 8, no. 1, pp. 1625677.*
- [2] Milita F, Handayani S, Setiaji B, 2021. Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Risdas 2018). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan. Vol. 17, no. 1, pp. 9-20.*
- [3] Abd Elkader AM, Labib S, Taha TF, Althobaiti F, Aldhahrani A, Salem HM, Saad A, Ibrahim FM, 2021. Phytochemical compounds from avocado (*Persea americana* L.) extracts; antioxidant activity, amylase inhibitory activity, therapeutic potential of type 2 diabetes. *Saudi Journal of Biological Sciences. Vol. 29, no. 3, pp. 1428-1433.*
- [4] Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A, 2020. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. Vol. 14, No. 4, pp. 535-545.*
- [5] Alam S, Hasan MK, Neaz S, Hussain N, Hossain MF, Rahman T, 2021. Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. *Diabetology. Vol. 2, no. 2, pp. 36-50.*
- [6] Pippitt K, Li M, Gurgle HE, 2016. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American Family Physician. Vol. 93, no. 2, pp. 103-109.*
- [7] Herwin H, 2019. Variasi Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill.) Pada Granul Effervecent Sebagai Antidiabetes. *Jurnal As-Syifaa Farmasi. Vol. 11, no.1, pp. 61-69.*
- [8] Cole JB, Florez JC, 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology. Vol. 16, no. 7, pp. 377-390.*
- [9] Webber S, 2021. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes Research and Clinical Practice.
- [10] Glovaci D, Fan W, Wong ND, 2019. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current cardiology reports. Vol. 21, no. 4, pp. 1-8.*
- [11] Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A, 2020. Diabetes in COVID-19: Prevalence pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. Vol. 14, no. 4, pp. 303-310.*
- [12] Forouhi NG, Wareham NJ, 2019. Epidemiology of diabetes. *Medicine. Vol. 47, no. 1, pp. 22-27.*
- [13] World Health Organization, 2019. Classification of Diabetes Mellitus.
- [14] Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C, 2018. Review on type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections. Vol. 7, no. 1, pp. R38-R46.*
- [15] Fatimah RN, 2015. Diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority. Vol. 4, no. 5.*
- [16] Bonora E, DeFronzo RA, 2018. Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. Springer.
- [17] Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM, 2018. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends in Endocrinology and Metabolism. Vol. 29, no. 11, pp. 743-754.*
- [18] Eliana F, 2015. Penatalaksanaan DM Sesuai Konsensus Perkeni 2015. *PB Perkeni Jakarta.*
- [19] Soelistijo, Soebagijo Adi, 2021. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Pb. Perkeni.*
- [20] Yaribeygi H, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A, 2019. Antioxidative potential of antidiabetic agents: a possible protective mechanism against vascular complications in diabetic patients. *Journal of cellular physiology. Vol. 234, no. 3, pp. 2436-2446.*
- [21] Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulati M, Kumar R, Ramanunni AK, Awasthi A, Dua K, 2019. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European journal of pharmacology. Vol. 862, pp. 172625.*
- [22] Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, Deswal A, Dickson VV, Kosiborod MN, Lekavich CL, McCoy RG, 2019. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of

- America. *Circulation*. Vol. 140, no. 7, pp. e294-e324.
- [23] Yendapally R, Sikazwe D, Kim SS, Ramsinghani S, Fraser-Spears R, Witte AP, La-Viola B, 2020. A review of phenformin, metformin, and imeglimin. *Drug development research*. Vol. 81, no. 4, pp. 390-401.
- [24] Lebovitz HE, 2019. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current diabetes reports*. Vol. 19, no. 12, pp. 1-13.
- [25] Sujana D, Nurul N, Ramdani HT, 2019. Jurnal Review Aktivitas Antidiabetes dan Kandungan Senyawa Kimia dari Berbagai Bagian Tanaman Alpukat (*Persea americana*). *Jurnal Medika Cendikia*. Vol. 6, no. 1, pp. 76-81.
- [26] Adhikari B, 2021. Roles of Alkaloids from Medicinal Plants in the Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Chemistry*. Vol. 2021.
- [27] Bai L, Li X, He L, Zheng Y, Lu H, Li J, Zhong L, Tong R, Jiang Z, Shi J, Li J. Antidiabetic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine: A review. *The American journal of Chinese medicine*. Vol. 47, no. 5, pp. 933-957.
- [28] Aba PE, Asuzu IU, 2018. Mechanisms of actions of some bioactive anti-diabetic principles from phytochemicals of medicinal plants: A review. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. Vol. 9, no. 2, pp. 85-96.
- [29] Malik B, 2018. Pengaruh Frekuensi Pemberian Jus *Sargassum* Sp. Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Peningkatan Tnf- α Pada Mata Dan Otak Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2. *Universitas Brawijaya*.