

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less)

Tanaman beluntas adalah jenis semak tegak yang biasanya memiliki banyak cabang dan dapat tumbuh setinggi 0,5-2 meter. Beluntas adalah tumbuhan berukuran semak dengan banyak cabangnya, memiliki permukaan yang halus, serta dilapisi rambut lembut. Daun dari beluntas memiliki rambut halus, memiliki tangkai yang pendek, tumbuh secara berseling dan memiliki warna hijau muda. Bentuk lembaran daun beluntas adalah oval elips atau menyerupai telur terbalik, dengan bagian dasar daun runcing dan tepi yang bergigi (Henry K Setiawan, 2023).



Gambar 1 Tanaman beluntas
(Sumber: dokumentasi pribadi, 2024)

Berdasarkan (USDA, 2024) klasifikasi tanaman beluntas sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Super Divisi: *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Sub Kelas : *Asteridae*
Ordo : *Asterales*
Famili : *Asteraceae*
Genus : *Pluchea*
Spesies : *Pluchea indica* (L.) Less.

Beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less) yang termasuk dalam keluarga *Asteraceae* adalah tumbuhan yang tumbuh subur di Indonesia dan mengandung banyak senyawa metabolit. Berbagai metode ekstraksi, pemisahan dan karakterisasi digunakan untuk memurnikan dan mengidentifikasi metabolit dari berbagai bagian tumbuhan beluntas. Ditemukan sebanyak 122 senyawa yang telah dipisahkan dan dikarakterisasi (Ibrahim *et al.*, 2022). Senyawa aktif terkandung dalam daun beluntas meliputi tanin, saponin, alkaloid, steroid dan flavonoid sebagai antiinflamasi, antimikroba dan antidiabetes (Suriyah *et al.*, 2019).

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam senyawa bahan alam ditentukan oleh banyak faktor, yaitu geografis/tempat tumbuh, iklim, cara pembudidayaan, cara dan waktu panen, dan perlakuan pasca panen (pengeringan, penyimpanan). Berdasarkan penelitian sebelumnya, dilaporkan bahwa tanaman beluntas mengandung saponin, polifenol, flavonoid, alkaloid, steroid dan minyak atsiri. Kadar polifenol, flavonoid, dan alkaloid dipengaruhi oleh ketinggian tempat tumbuh, curah hujan, dan jenis tanah. Kadar polifenol dan flavonoid tertinggi diperoleh dari daerah dengan curah hujan dan ketinggian

tempat rendah dari ketiga daerah dengan jenis tanah alluvial dan gramosol. Sedangkan, senyawa alkaloid tertinggi didapatkan pada daerah dengan curah hujan dan ketinggian tempat tertinggi dari ketiga daerah (Henry K Setiawan, 2023).

Masing-masing kandungan senyawa aktif tersebut memiliki fungsi sebagai agen diabetes. Senyawa seperti tanin, alkaloid, flavonoid dan saponin memiliki sifat yang mampu melindungi diri dari *stress oksidatif* yang erat kaitannya dengan komplikasi penyakit DM (Vassalle and Gaggini, 2022). Senyawa bioaktif seperti flavonoid dan alkaloid telah dilaporkan memiliki kemampuan untuk melindungi sel β -pankreas dari kerusakan, meningkatkan pertumbuhan sel, dan meningkatkan sekresi insulin (Eguchi *et al.*, 2022). Senyawa seperti flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin berfungsi dengan memodulasi jalur metabolisme yang memungkinkan glukosa berperan sebagai bahan dasar maupun sebagai hasil akhir. Senyawa metabolit sekunder ini mempengaruhi proses glukogenesis, glikogenesis, jalur pentosa fosfat dan glikogenesis. Selain itu senyawa di atas juga dapat menghalangi penyerapan glukosa dan menurunkan aktivitas enzim α -glukosidase dan α -amilase (Un *et al.*, 2022). Tanin memiliki kemampuan sebagai antidiabetes dengan cara mendukung proses pemulihan sel, dan mengurangi penyerapan karbohidrat dengan menginhibisi aktivitas enzim α -glukosidase dan α -amilase (Kifle *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa daun beluntas memiliki potensi sebagai agen antidiabetes. Ekstrak daun beluntas memiliki potensi dalam menghambat α -glukosidase dan maltase yang dapat menunda pemecahan pati

menjadi glukosa dan meningkatkan penyerapan glukosa, yang menyebabkan menurunkan kadar glukosa darah (Vongsak *et al.*, 2018). Selain itu, ditemukan bahwa tanaman beluntas secara nyata dapat meningkatkan konsumsi glukosa sel, yang menunjukkan bahwa potensi antidiabetes ekstrak tersebut disebabkan oleh stimulasi penyerapan glukosa pada sel hati (Suriyah *et al.*, 2019).

B. Diabetes Melitus (DM)

Penyakit Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular (PTM) yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) karena terganggunya respon tubuh terhadap insulin atau produksi insulin oleh pankreas yang berkurang (Lestari dkk., 2021). Penyakit DM dapat muncul karena berbagai faktor, yaitu genetik, jenis kelamin, gaya hidup tidak sehat, aktivitas fisik, indeks masa tubuh, ukuran lingkaran pinggang dan usia (Sagita dkk., 2020). Dalam jangka waktu panjang, penyakit DM yang tidak terkontrol dapat menimbulkan komplikasi. Komplikasi yang muncul akibat penyakit DM dapat berupa komplikasi pembuluh darah mikrovaskuler dan makrovaskuler yang berpotensi mengakibatkan aterosklerosis, penyakit jantung koroner, *infark miocard* serta kerusakan sistem saraf (*neuropathy*), kerusakan ginjal, dan kerusakan penglihatan (*retinopathy*) (Lestari dkk., 2021).

Secara umum penyakit DM dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2 (Krause and De Vito, 2023). Diabetes melitus tipe 1 kondisi sel β -pankreas mengalami kerusakan yang menyebabkan sel β -pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk tubuh, atau sama sekali tidak menghasilkan insulin. Penyakit diabetes melitus tipe 1 dapat terjadi karena reaksi autoimun pada tubuh karena terjadi peradangan

pada sel β -pankreas (Sagita dkk., 2020). Sedangkan DM tipe 2 diakibatkan karena kerusakan reseptor dari insulin insulin tidak bisa berfungsi dengan baik. Meskipun organ pankreas masih mampu memproduksi insulin, namun kualitasnya kurang baik dan fungsinya menurun yang berdampak pada peningkatan kadar gula darah (Hartono dan Ediyono, 2024).

Penyakit DM didiagnosis berdasarkan berbagai gejala, termasuk polidipsia, poliuria, polifagia, berat badan menurun yang tidak dapat dijelaskan, lemas, gatal, kesemutan, penglihatan kurang jelas, kehilangan fungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita. Penyakit DM didiagnosis dengan beberapa pemeriksaan, yaitu pemeriksaan kadar Glukosa Darah Sewaktu (GDS), Glukosa Darah Puasa (GDP), Glukosa 2 jam Postprandial (2 jam PP), Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dan HbA1c. Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat dianalisis dengan berbagai metode, antara lain metode kimia atau reduksi (metode reduktometri dan metode furfural), metode enzimatik (gula oksidase “GOD-PAP” dan glukosa heksokinase), dan metode POCT (*Point of Care Testing*) (S. R. Wulandari dkk., 2024).

C. Ekstrak dan Metode Ekstraksi

Ekstrak merupakan sediaan pekat yang didapat dari hasil proses ekstraksi senyawa aktif dari bahan alam dengan bantuan pelarut yang sesuai. Ekstraksi merupakan metode yang digunakan untuk menarik atau memisahkan kandungan zat aktif dari campurannya dengan menggunakan sejumlah pelarut sebagai pemisah. Ekstraksi didasarkan pada prinsip sebaran atau distribusi zat terlarut dalam senyawa aktif dengan menggunakan perbandingan dua pelarut memiliki perbedaan sifat polaritasnya. Pemilihan pelarut dalam proses ekstraksi

didasarkan atas sifat polaritas yang besar atau bersifat semipolar agar mampu memisahkan berbagai komponen zat aktif (Handoyo, 2020). Terdapat berbagai macam metode ekstraksi, yaitu perkolasi, soxhletasi, infusa, refluks, dekoktasi, destilasi, lawan arah, ultrasonik, ekstraksi gas superkritis (*Supercritical Gas Extraction*, SGE), gelombang mikro (*Microwave Assisted Extraction*, MAE), dan maserasi (Hujjatusnaini dkk., 2021).

Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi yang sering digunakan. Metode maserasi digunakan untuk simplisia atau bahan termolabil dengan cara merendam bahan ke dalam pelarut tertentu selama durasi waktu tertentu. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi harus sesuai dengan kondisi bahan alam yang akan diekstraksi. Salah satu pelarut yang umum digunakan untuk metode maserasi adalah etanol 96%. Pelarut etanol dengan konsentrasi 96% memiliki sifat universal, mudah didapat, polar, selektif, non toksik, serta memiliki absorbansi baik serta kemampuan dalam menyari yang tinggi. Etanol 96% mampu berpenetrasi ke dinding sel sampel dengan mudah dibandingkan dengan pelarut etanol dengan konsentrasi di bawahnya sehingga menghasilkan ekstrak yang lebih pekat (Wendersteyt, Wewengkang and Abdullah, 2021). Metode maserasi dengan pelarut etanol 96% dilakukan dengan cara merendam simplisia atau bahan yaitu daun dengan pelarut etanol 96%, dinding sel akan ditembus oleh pelarut dan masuk ke dalam rongga sel yang terdapat senyawa aktif, sehingga senyawa aktif larut dikarenakan terdapat perbedaan konsentrasi antara larutan senyawa aktif dalam sel dengan pelarut yang ada di luar sel, oleh karena itu larutan yang lebih pekat ditekan untuk

keluar. Hal ini terjadi secara berulang sehingga keseimbangan konsentrasi antara etanol dengan senyawa aktif terjadi (Suhendra dkk., 2019).

Proses ekstraksi diawali dengan persiapan bahan alam dengan cara dikeringkan. Pengeringan dilakukan agar tanaman yang digunakan tidak mengandung mikroba dan jamur serta menghindari penurunan kualitas senyawa metabolit akibat reaksi hidrolisis dan glikosidasi (Nugroho, 2017). Suhu yang digunakan saat pengeringan merupakan faktor penting yang harus diperhatikan. Suhu pengeringan harus disesuaikan dengan kondisi bahan alam yang akan dikeringkan. Penggunaan suhu yang tinggi dapat meningkatkan biaya produksi, serta menyebabkan rusaknya senyawa metabolit dalam bahan alam (Syafri dkk., 2018). Namun, jika suhu terlalu rendah juga dapat mengakibatkan lembab dan tumbuh jamur. Lama pengeringan juga mempengaruhi kualitas simplisia (Azzahra and Budiati, 2022).

Pengeringan bahan alam dapat dilakukan dengan menggunakan sinar matahari langsung, sinar matahari tidak langsung, di angin-anginkan, dan menggunakan oven. Pengeringan menggunakan sinar matahari langsung dilakukan dengan menutup sampel dengan kain berwarna hitam. Metode ini sederhana dan ekonomis karena tidak memerlukan alat tertentu, namun jika musim hujan pengeringan tidak maksimal sehingga produk memiliki kualitas yang kurang baik. Metode yang umum digunakan untuk pengeringan bahan alam yaitu menggunakan oven dengan suhu yang dapat diatur sehingga dapat menghasilkan berat kering konstan lebih cepat (Widarta and Wiadnyani, 2019). Suhu optimal dalam pengeringan bahan alam menggunakan oven adalah tidak melebihi suhu 60°C (Widayanti dkk., 2023).

Setelah kering sampel dihaluskan hingga menjadi serbuk simplisia. Semakin halus serbuk simplisia maka akan semakin baik ekstrak yang dihasilkan karena permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan pelarut semakin luas sehingga proses ekstraksi berjalan optimal. Menghaluskan simplisia dapat dilakukan dengan menggerus secara manual menggunakan mortar, gunting, pisau atau alat penghalus otomatis seperti blender dan grinder (Hujjatusnaini dkk., 2021).

Simplisia bahan alam kemudian ditimbang serta dilarutkan menggunakan pelarut yang sesuai dengan perbandingan antara serbuk dan pelarut (1:5) yang diulang beberapa kali untuk meningkatkan efektivitas proses ekstraksi. Maserasi dilakukan pada suhu kamar agar mencegah pelarut menguap karena dipengaruhi faktor suhu dan pengadukan dilakukan selama 15 menit setiap hari agar etanol dapat menjangkau seluruh bagian serbuk bahan alam. Filtrat yang diperoleh kemudian disaring dengan kertas saring. Setelah disaring, filtrat dipekatkan di dalam alat *rotary evaporator* hingga memperoleh ekstrak kental (Habibah et al., 2023). Hasil evaporasi berupa ekstrak kental disimpan menggunakan tempat gelap dan kedap udara pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ (Nugroho, 2017).

D. Nano Ekstrak

Nano ekstrak adalah ekstrak dengan ukuran diameter nano. Ekstrak dibuat dengan ukuran nano karena keterbatasan penggunaan bahan alam dan sering dijumpai yaitu bahan aktif yang tidak dapat menjangkau sel target akibat ukuran molekul senyawa yang besar yang membuat ekstrak kesulitan untuk menembus membran lipid dari sel tubuh (Puspitasari dkk., 2023).

Sediaan ekstrak dalam bentuk nano (nano ekstrak) dibuat sebagai solusi dari permasalahan zat aktif yang sulit larut, memperbaiki bioavailabilitas, serta memodifikasi sistem penghantar kandungan senyawa aktif bahan alam, sehingga senyawa bisa langsung menuju target spesifik, meningkatkan stabilitas senyawa aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki penyerapan senyawa makromolekul dan meminimalisir efek samping pada saluran cerna. Pembuatan sediaan ekstrak dalam bentuk nano mempunyai kelebihan, yaitu nano ekstrak memiliki sifat menyerupai partikel koloidal yaitu mampu menembus ruang-ruang antar sel. Nano ekstrak bersifat fleksibel untuk dikombinasikan dengan bermacam-macam teknologi lainnya, sehingga memberikan peluang besar untuk dikembangkan menjadi berbagai keperluan target salah satunya yaitu pembuatan nano ekstrak etanol daun beluntas sebagai senyawa antidiabetes (Abdassah, 2017).

Nano ekstrak dibuat dengan dua metode secara konvensional, yaitu dispersi polimer sintesis dan polimerisasi monomer sintesis. Salah satu metode yang termasuk kedalam metode dispersi polimer, yaitu metode gelasi ionik (Abdassah, 2017). Prinsip dari metode ini yaitu interaksi antara muatan positif gugus amina kitosan dengan muatan negatif yang terdapat dalam Na-TPP yang akan membentuk ikatan silang. Ikatan yang dibentuk akan menjerap ekstrak bahan alam didalamnya. Senyawa bioaktif pada bahan alam dapat dilekatkan atau digabungkan pada permukaan nano kitosan-tripolifosfat, sehingga nano menjadi tempat senyawa bioaktif bahan alam terenkapsulasi dalam inti oleh polimer dan sistem matriks sehingga molekul senyawa bioaktif tertanam dalam

matriks polimer. Partikel yang terbentuk merupakan ikatan taut silang yang kuat mekanis (Wahjuni dkk., 2023).

Pembuatan nano ekstrak sangat bergantung terhadap polimer dan sifat senyawa. Polimer kationik yang mampu bereaksi dengan anion multivalent seperti tripolifosfat adalah kitosan (Wirasti dkk., 2021). Polimer kitosan lebih banyak dipilih karena memiliki sifat khas, yaitu sifat untuk membuka kait antar sel (*tight junction*) pada membran usus secara sementara. Selain itu kitosan juga memiliki sifat biocompatible, biodegradable, non toksik, dan alergenitas rendah (Ningsih dkk., 2017). Kekurangan dari kitosan yaitu memiliki derajat *swelling* yang tinggi, sehingga dalam aplikasi medis dan biologis sebagai sistem penghantaran dan pelepasan obat kurang baik. Sehingga penambahan agen taut silang Na-TPP dilakukan untuk menghasilkan turunan kitosan yang memiliki derajat *swelling* yang rendah. Selain itu Na-TPP juga memiliki sifat foodgrade, lebih aman, dan tidak menimbulkan efek samping (Ningsih dkk., 2017; Fitri dkk., 2020). Pembuatan ekstrak dalam bentuk nano dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kecepatan pengadukan, volume larutan, dan pH mempengaruhi pembentukan ukuran partikel. Kondisi pH basa dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar dan ikatan silang yang lebih rendah (Ningsih dkk., 2017).

Sebuah ekstrak dapat digolongkan menjadi nano ekstrak harus memenuhi beberapa karakteristik, Karakterisasi nano ekstrak dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti pengukuran distribusi ukuran partikel indeks polidispersitas menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA), pengamatan morfologi nanopartikel menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM),

Transmission Electron Microscopy (TEM), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), dan mikroskop daya atom, pengamatan zeta potensial serta % transmitansi. Pengukuran % transmitansi dilakukan untuk mengukur kejernihan dari nano ekstrak, nilai % transmitansi yang baik jika berada pada rentang nilai 90-100 yang menggambarkan ukuran partikel yang makin kecil dengan luas permukaan yang makin luas, yang menyebabkan pembacaan serapan lebih mudah. Ukuran partikel yang kecil akan menyebabkan larutan semakin jernih sehingga gerakan brown yang terjadi semakin cepat yang mencegah proses sedimentasi (Ramadhani dkk., 2021; Nur, Fajar, dan Cahyandaru., 2024; Abdassah, 2017).

E. Enzim α -amilase

Enzim α -amilase merupakan hasil ekskresi pankreas dan kelenjar air liur yang berguna untuk pemecahan awal karbohidrat kompleks sehingga di mukosa usus menjadi campuran oligosakarida dan sakarida, kemudian secara langsung dipecah lagi menjadi glukosa di usus (Gaspersz *et al.*, 2022). Pada penderita diabetes, inhibisi enzim α -amilase penting dilakukan karena apabila pemecahan glukosa lebih lambat maka dapat mengatasi resistensi insulin dan sel β -pankreas rusak dengan cara memperlambat waktu pencernaan karbohidrat sehingga kecepatan penyerapan glukosa dan gula darah *postprandial* meningkat dapat dicegah (Nafis, Septiarini and Permatasari, 2024).

Penghambatan aktivitas enzim α -amilase adalah salah satu indikasi yang menunjukkan kemampuan senyawa fitokimia dalam mencegah peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Enzim α -amilase berfungsi menghidrolisis endo hidrolis rantai α -1,4-*glycosidic* yang panjang seperti pati

dan oligosakarida lainnya. Oleh karena itu, inhibitor enzim α -amilase penting untuk menghambat pati atau memperlambat penyerapan pati ke dalam tubuh terutama dengan menghalangi hidrolisis ikatan α -1,4-glycosidic pati dan oligosakarida lainnya (Widyawati and Frebriana, 2023). Uji inhibisi enzim α -amilase adalah uji untuk menganalisis penurunan aktivitas enzim α -amilase dalam memecah karbohidrat. Prinsip pengujian ini, adalah glukosa yang dihasilkan dari hidrolisis karbohidrat oleh enzim α -amilase akan bereaksi dengan DNS sehingga kadarnya dapat diukur secara spektrofotometri (Nurjanah dkk., 2020).

F. Uji Antidiabetes

Metode uji antidiabetes antara lain (Nugraha and Hasanah, 2018):

a. In vivo

Pengujian secara *in vivo* dilakukan kepada hewan percobaan. Uji antidiabetes dibagi menjadi tiga metode, yaitu metode *streptozotocin*, metode *aloksan*, uji resistensi insulin, uji toleransi glukosa dan aktivitas hipoglikemik.

b. In vitro

Secara *in vitro* pengujian aktivitas antidiabetes dibagi menjadi dua metode, yaitu:

1. Metode inhibisi enzim α -amilase

Metode ini digunakan untuk menganalisis aktivitas penghambatan (inhibisi) suatu senyawa terhadap enzim α -amilase. Dalam menghambat kinerja enzim α -amilase terdapat tiga metode, yaitu dengan *dinitrosalicylic acid method* (DNS), *starch iodine colour*

assay dan modifikasi antara keduanya. Pada metode DNS, dilakukan pencampuran sampel ekstrak dan nano ekstrak pada sistem pelarutnya *buffer fosfat* kemudian ditambahkan enzim α -amilase, amilum dan reagen DNS untuk menghentikan reaksi dengan cara berikatan dengan gula pereduksi yang menghasilkan warna jingga kecoklatan, kemudian diukur pada alat spektrofotometer dengan panjang gelombang 531 nm (Pratiwi et al., 2018). Prinsip kerja dari metode DNS adalah Asam 3,5 dinitrosalisilat sebagai oksidator akan direduksi oleh maltosa dan glukosa menjadi *3-amino-5-nitrosalisilat*. Semakin meningkat senyawa gula pereduksi yang terdapat dalam sampel, maka semakin banyak senyawa Asam 3,5 dinitrosalisilat yang terbentuk, sehingga hal tersebut menyebabkan absorbansi sampel meningkat dan aktivitas inhibisi enzim α -amilase semakin kecil (L. Wulandari dkk., 2021).

Selain metode DNS terdapat metode lain yang dapat digunakan untuk mengukur aktivitas antidiabetes secara *in vitro* inhibisi enzim α -amilase yaitu metode *Nelson-Somogyi* (NS) yang menggunakan bahan arsen molibdat. Prinsip metode NS yaitu gula pereduksi dalam sampel akan mereduksi ion Cu^{2+} menjadi ion Cu^{+} saat dipanaskan. Ion Cu^{+} yang terbentuk akan mereduksi senyawa arsen molibdat dan membentuk warna biru kehijauan. Metode DNS lebih banyak digunakan dalam pengukuran aktivitas enzim meskipun harga reagen relatif lebih mahal dibandingkan metode NS, karena reagen NS bersifat toksik dan sensitif terhadap faktor pengganggu

dibandingkan metode DNS. Selain itu metode DNS juga memiliki ketelitian lebih tinggi hingga dapat mengukur gula pereduksi dalam konsentrasi kecil (Pratiwi dkk., 2018).

2. Metode inhibisi enzim α -glukosidase

Metode inhibisi α -glukosidase digunakan untuk melihat aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase. Enzim α -glukosidase memiliki fungsi sebagai pemecah karbohidrat menjadi glukosa, yang apabila dihambat maka dapat menurunkan kadar gula dalam darah. Prinsip dari metode ini adalah enzim α -glukosidase akan memecah *p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida* menjadi *p-nitrofenol* yang berwarna kuning dan glukosa. Aktivitas inhibisi enzim dinyatakan berdasarkan hasil absorbansi warna kuning *p-nitrofenol* yang dihasilkan (Sumarlin dkk., 2019).

c. *In silico*

Analisis secara *in silico* adalah uji yang menggunakan komputasi dalam menganalisis struktur 3D molekul dan menganalisis sisi aktif dalam molekul. Salah satu metode yang digunakan, yaitu *molecular docking*. Uji *molecular docking* digunakan untuk menganalisis bagian yang berfungsi dalam aktivitas antidiabetes.

G. Mekanisme Senyawa Bioaktif Daun Beluntas Sebagai Antidiabetes

Daun beluntas pada beberapa penelitian dilaporkan mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, fenolik, tanin dan saponin dengan aktivitas farmakologis sebagai antioksidan, analgesik, antiinflamasi,

antibakteri, antikanker dan kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Suriyah et al., 2019; Vassalle and Gaggini, 2022; Un et al., 2022).

Berbagai senyawa yang dimiliki oleh daun beluntas memiliki mekanisme yang beragam dalam upaya menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme senyawa bioaktif dalam menurunkan kadar glukosa darah sebagai berikut:

1. Flavonoid

Inhibisi enzim α -amilase merupakan salah satu metode yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Kemampuan penghambatan enzim bergantung pada gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hidrogen dan aktivitas antidiabetes dilihat juga dari kemampuan senyawa dalam mengkelat logam dari situs aktif enzim. Senyawa flavonoid memiliki potensi dalam menghambat aktivitas enzim α -amilase dengan cara mendonorkan atom hidrogen melalui pengkelat logam (Widyawati and Frebriana, 2023). Turunnya kadar glukosa darah oleh senyawa flavonoid dengan cara menstimulasi pengambilan glukosa melalui regulasi GLUT4 dan ekspresinya di otot rangka memperbaiki penanda stress oksidatif dan peradangan jaringan adiposa seperti Nrf2, heme oxygenase-1, dan NFkB, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (seperti SOD, GPx dan CAT), menghambat GLUT2 yang kemudian mampu menurunkan penyerapan glukosa di usus (Nie and Cooper, 2021).

2. Tanin

Senyawa tanin mampu meningkatkan intake glukosa melalui jalur pensinyalan insulin, seperti aktivasi PI3K, P38 MAPK dan translokasi

GLUT4 sehingga mampu menurunkan penyerapan kadar glukosa yang diharapkan juga dapat menjadikan tanin untuk mencegah terjadinya apoptosis neuron dan atropi sel-sel otak (Anggraini, 2020).

3. Alkaloid

Senyawa alkaloid memiliki sifat hipoglikemia karena mampu meregenerasi sel- β pankreas yang rusak, memiliki kemampuan memberi rangsangan saraf simpatik (*simpatomimetik*) yang berdampak pada peningkatan produksi insulin. Senyawa alkaloid mampu meningkatkan transportasi glukosa darah, menghambat penyerapan glukosa di usus, merangsang sintesis glikogen serta menghambat enzim glukosa, serta meningkatkan oksidasi glukosa, oleh karena itu senyawa alkaloid dianggap mampu menurunkan glukosa darah. Penghambatan pada enzim 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase mengakibatkan pembentukan glukosa menurun dari substrat lain selain karbohidrat (Dewi dkk., 2022).

4. Fenolik

Senyawa fenolik mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara inhibisi kerja enzim α -amilase. Ada dua mekanisme interaksi senyawa fenolik dengan enzim α -amilase, untuk menurunkan kadar glukosa darah yang pertama yaitu interaksi hidrofobik antara residu triptofan dalam enzim α -amilase dan cincin aromatik polifenol serta yang lainnya adalah ikatan hidrogen antara gugus hidroksil senyawa fenolik dan residu asam amino dari situs aktif enzim (Aryal *et al.*, 2024).

5. Saponin

Saponin merupakan glikosida alamiah yang berikatan dengan steroid atau triterpene. Senyawa saponin mampu menghambat lipolisis, meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel adiposa yang kinerjanya seperti insulin (Candra Kusumastuti dan Sudirman, 2018). Saponin memiliki aktivitas antidiabetes karena dapat menghambat enzim pencernaan dan merangsang sekresi insulin. Sekresi insulin terjadi karena regenerasi sel β -pankreas akibat adanya sel *quiescent* sehingga sel β -pankreas dan pulau-pulau langerhans hal ini akan menurunkan kadar glukosa darah (Suwandi, Najatun & Slamet., 2021).