

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai gangguan metabolik dengan beberapa etiologi yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat gangguan sekresi insulin, gangguan aktivitas insulin atau keduanya (WHO, 2006). Seseorang dikatakan terdiagnosa DM ketika memenuhi salah satu kriteria berikut: glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L), glukosa darah puasa dua jam setelah makan (GD2JPP) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), dan nilai HBA_{1c} $\geq 6,5\%$ (48 mmol/L) (*IDF: Global Guideline for Type 2 Diabetes*, 2012).

Berdasarkan *Canadian Diabetes Association* DM diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2 dan DM gestasional. Pada DM tipe 1 terjadi destruksi sel beta pankreas yang disebabkan oleh proses autoimun sehingga mengakibatkan defisiensi insulin dan amylin. Dalam tubuh insulin berfungsi menurunkan glukosa darah dengan menstimulasi ambilan glukosa ke dalam jaringan, supresi produksi glukosa oleh hepar dan supresi asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*), sehingga adanya defisiensi insulin ini akan mengakibatkan kondisi hiperglikemia kronis yang akan mengarah ke berbagai komplikasi (Triplitt *et al.*, 2008; Ekoé *et al.*, 2013).

DM tipe 2 ditandai dengan keadaan resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin, dengan progresivitas sekresi insulin yang semakin menurun dari waktu ke waktu (Triplitt *et al.*, 2008). Terjadinya resistensi insulin mengakibatkan

penggunaan glukosa oleh jaringan menurun, produksi glukosa oleh hepar meningkat, dan peningkatan kadar glukosa di sirkulasi darah. Kondisi akumulasi glukosa di sirkulasi (hiperglikemia) menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin lebih banyak, peningkatan kadar insulin (hiperinsulinemia), dan tingginya kadar glukosa di sirkulasi darah menstimulasi terjadinya resistensi insulin (Fauci *et al.*, 2008).

Gestasional diabetes melitus (GDM) adalah kondisi intoleransi glukosa yang terjadi selama masa kehamilan. Kondisi ini muncul sebagai akibat dari abnormalitas kondisi fisiologi dan genetik. Skrining GDM dilakukan dengan menilai status klinis pasien (adanya obesitas, riwayat intoleransi glukosa, riwayat kadar glukosa darah yang abnormal) serta kadar glukosa darah selama masa kehamilan. Perlu adanya manajemen kadar glukosa darah, karena GDM yang tidak diterapi dapat meningkatkan morbiditas maternal dan perinatal (Buchanan and Xiang, 2005; Triplitt *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2013).

2.2 Patofisiologi Umum DM Tipe 2

DM tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepar yang berlebihan dan abnormalitas metabolisme lemak dimana obesitas sangat sering ditemui. Pada tahap awal, tubuh meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia) sebagai kompensasi terhadap kenaikan glukosa darah, sehingga toleransi glukosa terlihat masih mendekati normal. Akan tetapi saat terjadi resistensi insulin, fase kompensasi (hiperinsulinemia) akan terus meningkat dan pulau langerhans tidak dapat mempertahankan kondisi tersebut. Sehingga terjadi kerusakan toleransi glukosa (*impaired glucose tolerant/IGT*) yang ditandai dengan peningkatan GDP dan pada akhirnya terjadi hiperglikemia dan penurunan sekresi insulin (Powers, 2010).

2.3 **Signaling Insulin dan Resistensi Insulin pada Jantung**

Insulin merupakan hormon anabolik primer dengan efek metabolik yang kuat (Virkamäki *et al.*, 1999). Insulin dirilis oleh sel beta pankreas, dan merupakan hormon utama yang mengatur ambilan glukosa dari darah ke dalam sel, termasuk kardiomyosit pada jantung, otot skelet dan jaringan adiposa melalui ikatannya dengan reseptor insulin (*insulin receptor/IR*) di permukaan sel (Lin and Zhongjie, 2010; Abel *et al.*, 2012). Adanya ikatan insulin dengan reseptornya mengakibatkan IR mengalami autofosforilasi, yang mengawali proses rangkaian pensinyalan yang diawali oleh proses fosforilasi tirosin dari *insulin receptor substrates* (IRS) diikuti oleh fosforilase *phosphatidyl-inositol-3 kinase* (PI3K), *phosphoinositide-dependent kinase 1* (PDK1), Akt, dan protein kinase C (PKC) yang akan menyebabkan translokasi *glucose transporter* (GLUT) 1 dan 4 pada membran. Untuk memfasilitasi ambilan glukosa ke dalam sel, pada jantung GLUT 4 yang berperan paling penting dalam mekanisme tersebut (Abel *et al.*, 2012).

Pada pasien DM tipe 2, terjadi resistensi insulin yang menyebabkan perubahan proses signaling seperti PI3K dan Akt, di mana signaling ini berfungsi mengatur beberapa proses selular seperti hipertrofi sel, translasi protein, pembentukan nitrit oksida (NO) dan apoptosis. Resistensi insulin juga merusak kemampuan jantung dalam menyesuaikan perubahan kebutuhan energi dengan meningkatkan asam lemak jantung dan menurunkan kemampuan jantung dalam menggunakan glukosa. Sehingga jantung cenderung lebih memanfaatkan asam lemak sebagai energi, sebagai dampaknya akan terjadi stres pada sel yang ditandai dengan peningkatan produksi ROS, disfungsi mitokondria dan apoptosis. Perubahan pada metabolisme miokardial yang terjadi sebagai akibat

dari resistensi insulin ini berkontribusi pada perubahan struktur dan fungsi jantung yang dapat menyebabkan kardiomiopati dan gagal jantung (Abel *et al.*, 2012).

2.4 Stres Oksidatif pada DM Tipe 2

Hiperglikemia kronis pada DM terkait dengan komplikasi mikrovaskular yang mempengaruhi mata, ginjal, saraf serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular serta komplikasi makrovaskular seperti gangguan arteri koroner (*coronary artery disease/CAD*), gangguan arteri perifer (*peripheral arterial disease/PAD*), dan gangguan pada serebrovaskular (Fauci *et al.*, 2008; Goldenberg and Punthakee, 2013). Salah satu mekanisme yang sering menyebabkan komplikasi pada DM adalah kondisi stres oksidatif (Shinde *et al.*, 2010). Pada DM tipe 2 terjadi resistensi insulin terutama pada otot skelet dan jaringan adiposa yang menyebabkan glukotoksisitas dan lipotoksisitas. Glukotoksisitas dan lipotoksisitas memiliki kontribusi besar terhadap rusaknya sel beta pankreas. Banyak bukti menyebutkan bahwa paparan kronik glukosa maupun FFA dalam sirkulasi darah meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan menurunkan kandungan insulin serta sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa pada sel beta pankreas secara *in vivo* dan *in vitro*. Sel beta memiliki kadar enzim antioksidan *catalase* (CAT) dan *glutathione peroxidase* (GPx) yang rendah, hal ini mengakibatkan sel beta rentan terhadap stres oksidatif (Chang and Chuang, 2010).

Peningkatan produksi radikal anion superoksida (*superoxide anion radical*/ $\bullet\text{O}_2^-$) akan mengaktifkan jalur metabolik yang berperan dalam komplikasi lanjut DM seperti: meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), peningkatan aktivitas jalur poliol, aktivasi PKC dan *nuclear transcription*

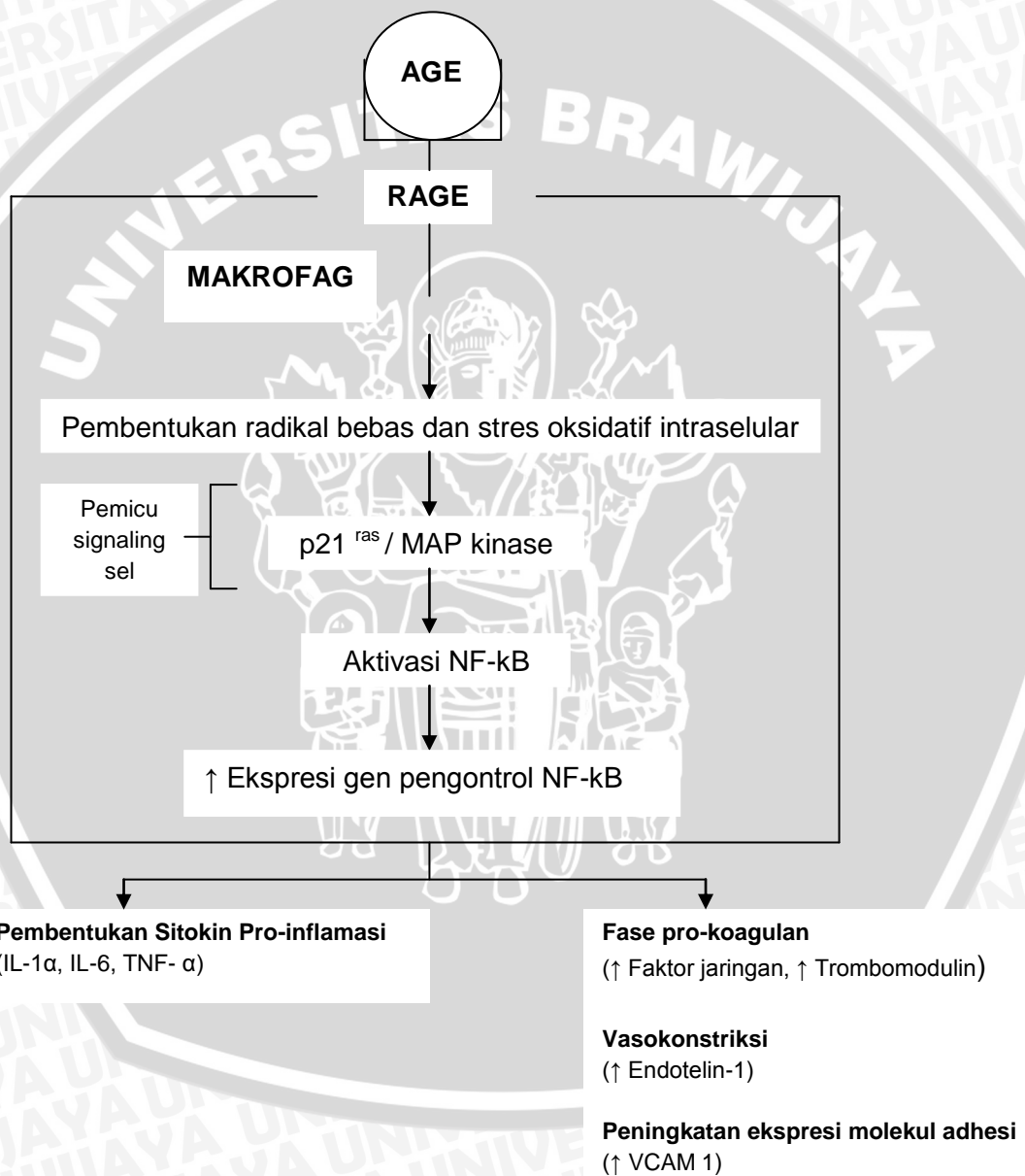
factor kb (NF-kb), serta peningkatan *hexosamine pathway flux* (Bandeira *et al.*, 2013).

2.4.1 **Advanced glycation end products (AGEs)**

Advanced glycation end products (AGEs) dibentuk melalui interaksi amino karbonil non enzimatis antara lipid yang teroksidasi dengan protein, aminofosfolipid dan asam nukleat (Bandeira *et al.*, 2013). AGE dapat mengganggu fungsi jaringan melalui ikatan silang baik dengan protein ekstraselular maupun intraselular (Hegab *et al.*, 2012). Produksi dari senyawa ini dapat mengakibatkan modifikasi intraselular protein seperti pada regulasi transkripsi gen. *Receptors for AGEs* (RAGE) merupakan protein transmembran yang termasuk dalam golongan imunoglobulin pada permukaan sel dan terekspresi pada beberapa sel dan jaringan termasuk sel endotel. Beberapa penelitian menunjukkan, aktivasi RAGE secara *in vitro* dapat menyebabkan stres oksidatif dengan adanya peningkatan ekspresi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH oxidase/Nox), peningkatan aktivitas oksidase mitokondrial dan penurunan regulasi antioksidan endogen (Paavonen *et al.*, 2008; Bandeira *et al.*, 2013).

Ikatan antara AGE dan RAGE (Gambar 2.1) juga dapat mengaktivasi NF-kB yang berlanjut pada induksi ekspresi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , TNF- β , *interleukin* (IL)-1 α , IL-6, *interferon* (IFN)- λ , EL-1, *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1, *selectin*-1, faktor jaringan, *thrombomodulin*, *tissue growth factor* dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Kondisi inflamasi yang terus menerus dapat memicu overproduksi ROS (Hakim, 1993; Ohshima *et al.*, 2003; Bandeira *et al.*, 2013). Aktivasi NF-kB juga dapat menginduksi ekspresi *inducible-nitric oxide synthase* (iNOS) dan produksi

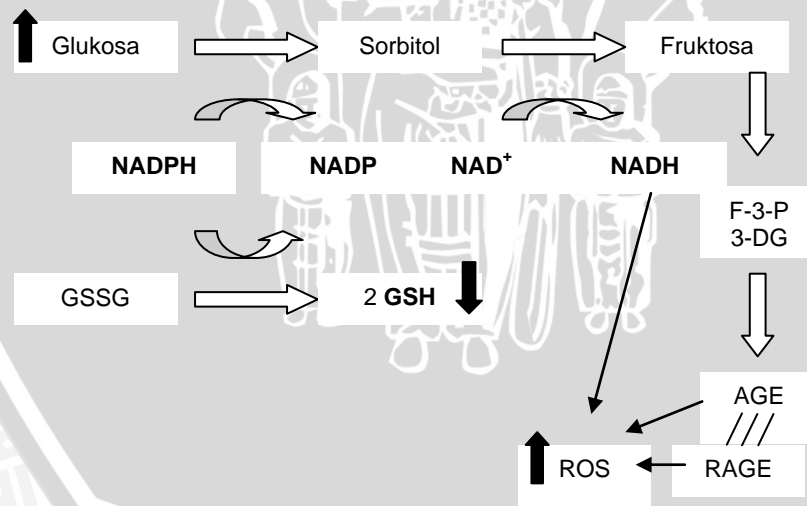
nitrit oksida (*NO). *NO akan bereaksi dengan *O₂ dan pada akhirnya akan menurunkan bioavailabilitas *NO serta peningkatan produksi peroksinitrit (*peroxynitrite/ONOO⁻*) yang merupakan senyawa toksik potensial pada sel endotel dan dapat menyebabkan disfungsi endotel (Bandeira *et al.*, 2013).



Gambar 2.1 Ikatan AGE dan RAGE pada makrofag (Singh *et al.*, 2001)

2.4.2 Jalur Poliol

Peningkatan aktivitas jalur poliol mengakibatkan sel rentan terhadap stres oksidatif. Jalur poliol didasarkan pada golongan aldo-keto *reductase*. Enzim *aldose reductase* (AR) pada jalur poliol mereduksi glukosa menjadi sorbitol. Kemudian, sorbitol dioksidasi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase (*sorbitol dehydrogenase*/SDH) dengan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) sebagai kofaktor. Kondisi hiperglikemia pada DM meningkatkan pemakaian nikotinamid adenin dinukleotide fosfate (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* /NADPH) yang merupakan kofaktor pada jalur poliol dan penting untuk regenerasi *glutathione* (GSH) (agen *scavenger* ROS serta antioksidan penting pada sel), sehingga keadaan ini dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif intraselular (Giacco and Brownlee, 2010; Bandeira *et al.*, 2013). Mekanisme jalur poliol menyebabkan stres oksidatif dapat dilihat pada Gambar 2.2.



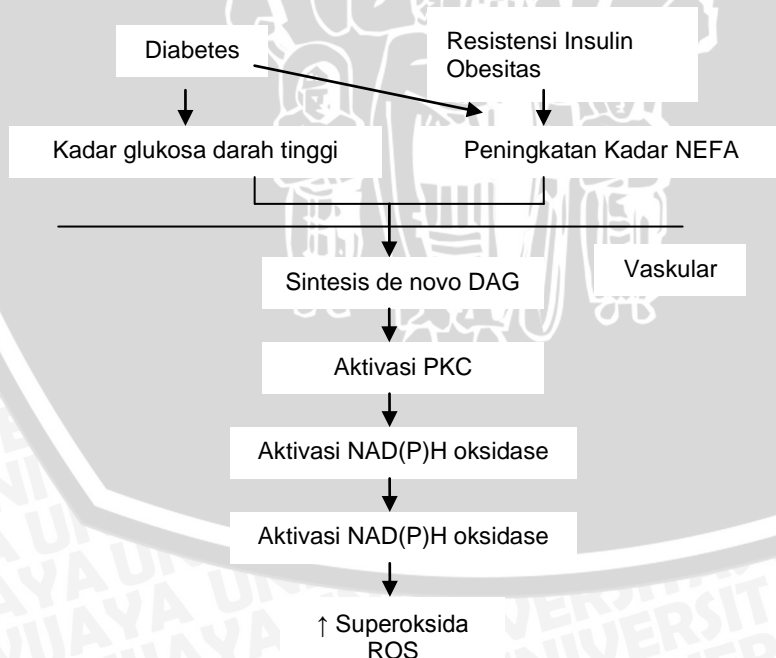
Gambar 2.2 Jalur Poliol Menginduksi Stres Oksidatif (Chung *et al.*, 2003)

2.4.3 Protein Kinase C (PKC)

PKC berfungsi sebagai *signaling molekul* yang mengatur beberapa fungsi kardiovaskular, seperti permeabilitas vaskular, aktivasi endotel,

kontraktilitas miokard dan faktor pertumbuhan. Hiperglikemia akan mengaktivasi PKC secara langsung maupun tidak langsung. Aktivasi langsung melalui beberapa mekanisme, seperti sintesis de novo diasilgliserol (*diacylglycerol/DAG*), sedangkan secara tidak langsung dengan ligasi reseptor AGE dan peningkatan aktivitas jalur poliol. Stimulasi peningkatan sintesis DAG yang merupakan aktivator fisiologi serta kofaktor PKC bentuk klasik beta, gamma dan alfa akan mempengaruhi ekspresi gen dan beberapa proses pada komplikasi DM. (Mohora *et al.*, 2007; Bandeira *et al.*, 2013).

Aktivasi PKC mempengaruhi produksi oksidan dan AGEs melalui pembentukan kompleks Nox serta aktivasi Nox melalui fosforilasi p22 phox dan p47 phox, sehingga menyebabkan perubahan fungsi selular akibat peningkatan produksi $\cdot O_2$ (Watanabe *et al.*, 2010; Bandeira *et al.*, 2013). Mekanisme jalur PKC dalam meningkatkan ROS dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Mekanisme Peningkatan ROS Melalui PKC (Inoguchi *et al.*, 2003).

2.4.4 Jalur Heksosamin

Glukosamin-6-fosfat yang diproduksi oleh jalur biosintesis heksosamin akan menghambat aktivitas dari glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) yang merupakan enzim pada jalur *pentose shunt*. Aktivitas G6PD akan menurunkan konversi nikotinamid adenin dinukleotida fosfatase (NADP^+) menjadi NADPH, aktivasi jalur biosintesis heksosamin secara lanjut akan menurunkan rasio $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$. Penurunan rasio $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$ akan menyebabkan inhibisi G6PD ataupun stimulasi Nox, yang dapat meningkatkan stres oksidatif melalui dua mekanisme. Pertama dengan menurunkan regenerasi antioksidan sel seperti GSH, kedua dengan menurunkan availabilitas NADPH sehingga menurunkan aktivitas CAT yang merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap konversi hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi H_2O (Mohora *et al.*, 2007).

2.5 Stres Oksidatif pada Jantung

Stres oksidatif berkontribusi dalam remodeling miokardial pada DM melalui beberapa faktor. Pertama, inhibisi parsial *superoxide dismutase* (SOD) akan menyebabkan peningkatan ROS yang mengarah pada kondisi stres oksidatif yang diketahui terlibat dalam hipertrofi dan apoptosis *cardiac myocyte*. Hipertrofi dan apoptosis inilah yang berperan pada kerusakan miokardial. Kejadian apoptosis yang meningkat secara spesifik pada *diabetic heart* akan menyebabkan berkurangnya miosit, penurunan mekanisme kompensasi hipertrofi dari residual miosit, serta fibrosis intersisial. Kedua, stres oksidatif yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara ROS dan enzim antioksidan, menginduksi aktivasi *matrix metalloproteinases* (MMPs) pada *cardiac fibroblast*, aktivasi MMPs-2 berperan penting terhadap patofisiologi remodeling jantung dan berkembangnya fibrosis intersisial pada pasien DM. Ketiga, diketahui adanya

peran dari faktor pertumbuhan pada komplikasi DM. *Transforming growth factor* (TGF)- β dan *connective tissue growth factor* (CTGF) dapat menginduksi produksi serta ekspresi kolagen dan fibronektin dari kardial fibroblast dan miosit, yang berkontribusi pada perkembangan dan progresivitas dari remodeling jantung pada DM (Tsutsui *et al.*, 2010).

2.6 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid dianggap sebagai faktor utama dalam mekanisme molekular yang mengakibatkan kerusakan struktur sel. Peroksidasi lipid melibatkan formasi dan propagasi radikal lipid, ambilan oksigen, penata ulangan ikatan ganda lipid tak jenuh yang akhirnya menyebabkan destruksi membran lipid dengan produksi alkohol, keton, alkana, aldehid dan eter (Repetto *et al.*, 2012). Hiperglikemia pada DM diketahui dapat menginduksi peroksidasi lipid *low density lipoprotein* (LDL) melewati jalur *superoxide dependent* sehingga mengakibatkan peningkatan radikal bebas (Ozkaya, 2012). Tingginya kadar radikal bebas dan menurunnya pertahanan antioksidan tubuh dapat mengakibatkan kerusakan sel dan enzim, peningkatan peroksidasi lipid dan komplikasi DM (Moussa, 2008).

Membran sel yang tersusun dari *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) merupakan target utama oksigen reaktif, dan menjadi penyebab kerusakan membran sel. Proses peroksidasi lipid diawali dengan penambahan radikal oksigen sehingga mengakibatkan kerusakan oksidatif dari PUFA. Adanya ikatan rangkap yang berdekatan dengan gugus metilen mengakibatkan ikatan metilen C-H melemah dan hidrogen menjadi lebih rentan terhadap abstraksi. Hal ini mengakibatkan elektron tidak berpasangan pada karbon membentuk *carbon-centered radical* (Repetto *et al.*, 2012).

Radikal oksigen pada proses peroksidasi lipid adalah ROS. ROS disini ialah senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar (Halliwell and Whiteman, 2004). ROS tidak hanya terdiri atas molekul oksigen tanpa pasangan elektron seperti radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$), radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$), dan nitrit oksida ($\text{NO}\bullet$), tetapi juga molekul reaktif yang memiliki elektron berpasangan. Molekul oksigen yang memiliki elektron berpasangan tersebut diantaranya, H_2O_2 , asam hipoklorous (HOCl), dan anion peroksinitrit (ONOO^-) (Arfiyanti, 2010).

2.7 **Malondialdehyde (MDA) sebagai Hasil Peroksidasi Lipid**

MDA adalah senyawa dialdehida yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh. Senyawa ini memiliki tiga rantai karbon, dengan rumus molekul $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$. MDA juga merupakan produk dekomposisi asam amino, karbohidrat kompleks, pentosa dan heksosa. Selain itu MDA juga merupakan produk yang dihasilkan oleh radikal bebas melalui reaksi ionisasi dalam tubuh dan produk samping biosintesis prostaglandin yang merupakan produk akhir oksidasi lipid membran (Winarsi, 2007).

MDA didapatkan dari reaksi hasil peroksidasi lipid yang terjadi dalam 3 tahapan yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Mckarsie, 1996).

a) Tahap inisiasi

Tahap dimana radikal asam lemak terbentuk. Pencetus yang paling berperan pada terjadinya tahapan inisiasi pada makhluk hidup adalah ROS, seperti radikal hidroksil (*hidroxyl radical*/ $\text{OH}\bullet$), dimana ROS akan mengambil atom H pada gugus metilen rantai asam lemak dari asam lemak ansaturasi untuk membentuk air H_2O dan suatu radikal asam lemak (Arfiyanti, 2010).

b) Tahap propagasi

Radikal asam lemak merupakan molekul yang sifatnya tidak stabil. Karena sifatnya yang tidak stabil tersebut, radikal asam lemak dengan mudah bereaksi terhadap molekul oksigen. Reaksi asam lemak dengan molekul oksigen ini akan membentuk radikal peroksil asam lemak. Radikal peroksil dapat mengabstraksi atom hidrogen pada lemak yang lain. Apabila terjadi abstraksi atom hidrogen lemak lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida adalah produk primer peroksidasi yang bersifat sitotoksik. Melalui peningkatan suhu atau reaksi yang melibatkan logam, lipid hidroperoksida akan dipecah menjadi produk peroksidasi lipid sekunder, yakni radikal lipid alkoksil dan peroksi lipid. Radikal lipid alkoksil dan lipid peroksil juga dapat menginisiasi reaksi rantai lipid selanjutnya. Selain itu, radikal lipid alkoksil akan melangsungkan reaksi *beta cleavage* membentuk aldehid sitotoksik dan genotoksik (Arfiyanti, 2010). Aldehid pada produk tersebut terlibat pada sebagian besar patofisiologi terkait stres oksidatif pada sel maupun jaringan dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid. Meskipun sebagai produk akhir, secara kimiawi aldehid tersebut tetap aktif dan mempunyai kereaktifan terhadap berbagai biomolekul, termasuk protein dan fosfolipid (Uchida, *et al.*, 1998; Arfiyanti, 2010).

c) Tahap terminasi

Meliputi tahapan dimana reaksi radikal yang sifatnya berupa reaksi berantai ini terhenti. Reaksi radikal terhenti apabila terdapat dua radikal yang bereaksi menghasilkan spesies bersifat non-radikal. Hal ini terjadi hanya apabila konsentrasi spesies radikal cukup tinggi untuk kemungkinan terjadi dua radikal yang saling bertabrakan. Tahap terminasi ini juga dapat terjadi akibat peran

beberapa molekul tubuh yang dapat menangkap radikal bebas sehingga dapat melindungi membran sel terhadap kerusakan akibat radikal bebas (Arfiyanti, 2010).

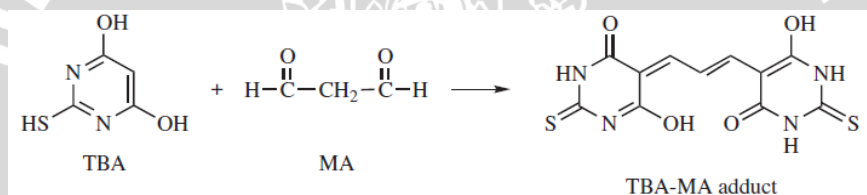
Radikal karbon yang terbentuk pada reaksi inisiasi cenderung menjadi stabil melalui reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lain yang terbentuk pada tahap propagasi (Schafer *et al.*, 2000). Reaksi peroksidasi lipid dapat dipicu oleh katalis besi. Apabila proses tersebut tidak diredam oleh *scavenger* alamiah, kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Selain itu, kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang. Akibat dari reaksi ini adalah terputusnya rantai karbon asam lemak yang menghasilkan berbagai senyawa yang bersifat toksik salah satunya adalah MDA (Uslu *et al.*, 2003).

2.7.1 Efek MDA pada Tubuh

MDA merupakan hasil dari peroksidasi lipid yang bereaksi dengan berbagai macam biomolekul seperti protein, lipid dan asam nukleat yang berkontribusi pada patogenesis penyakit kronik seperti lesi aterosklerosis yang menyebabkan penyakit kardiovaskular (Ilie and Margina, 2012). MDA juga merupakan produk peroksidasi lipid yang bersifat mutagenik dan karsinogenik, MDA dapat bereaksi dengan deoksiadenosin dan deoksiguanosin pada DNA sehingga membentuk DNA *adduct* terutama pyrimidol [1,2-a]purin-10(3H)-one (M₁G) yang berperan penting pada mutasi (Jeong *et al.*, 2005; Kiang *et al.*, 2012).

2.7.2 Penentuan Kadar MDA

Pengujian yang banyak digunakan untuk mendeterminasi produk oksidasi dari makromolekul seperti MDA adalah *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) yang diukur menggunakan spektrofotometri. Metode ini masih banyak digunakan karena harganya yang relatif terjangkau dan prosesnya yang sederhana. Prinsip dari metode ini adalah reaksi antara MDA dengan asam tiobarbiturat (*thiobarbituric acid/TBA*) (Gambar 2.4) pada kondisi asam dan temperatur tinggi sehingga membentuk kompleks MDA-(TBA)₂ berwarna merah muda dan diukur pada panjang gelombang 532 nm (Ilie and Margina, 2012).



Gambar 2.4 Reaksi MDA dan TBA (Shahidi and Zhong, 2005).

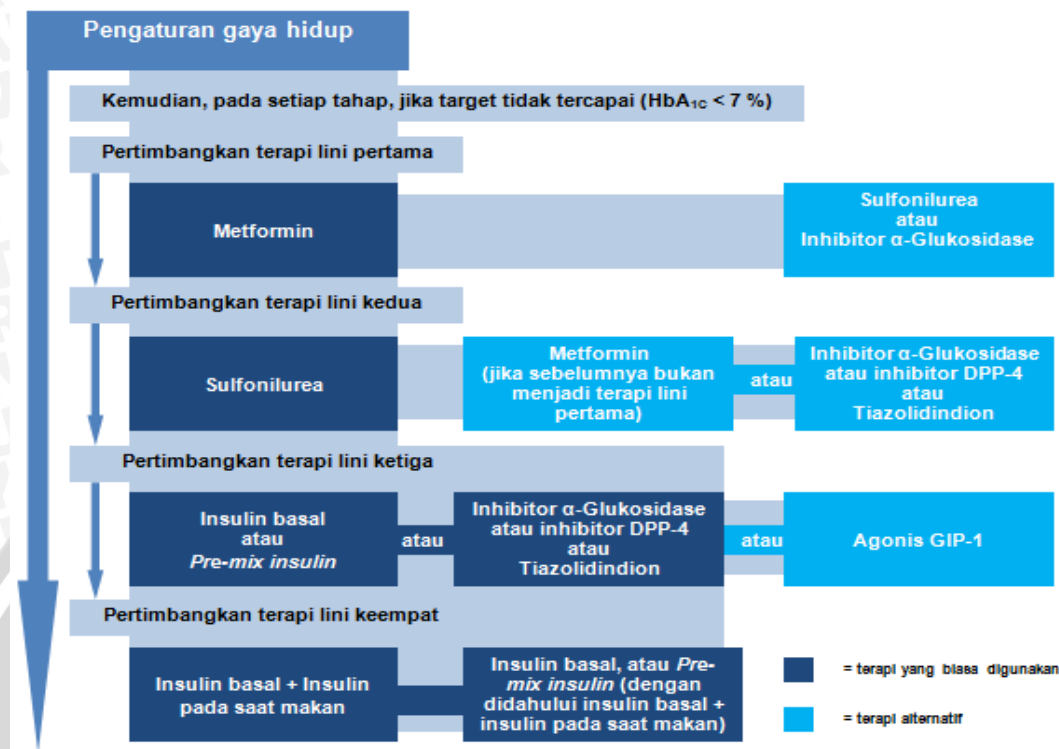
2.8 Terapi Farmakologi DM Tipe 2

Penatalaksanaan DM mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien DM, yang secara spesifik bertujuan untuk mencapai 2 target utama, yaitu:

1. Menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal
2. Mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi DM

(Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005).

Berdasarkan global *guideline* IDF tahun 2012, algoritma terapi untuk pasien DM tipe 2 dapat dilihat pada Gambar 2.5



Gambar 2.5 Algoritma Terapi DM Tipe 2 (International Diabetes Federation, 2012, hal. 57).

Dari gambar diatas dapat diketahui terapi standar yang digunakan untuk pasien DM tipe 2, selanjutnya akan dibahas lebih rinci mengenai mekanisme kerja masing-masing obat.

a. Sulfonylurea

Sulfonylurea merupakan obat hipoglikemik oral yang merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita DM dengan berat badan normal dan kurang, serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Sulfonylurea bekerja dengan merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, oleh sebab itu sulfonylurea hanya efektif apabila sel-sel beta langerhans pankreas masih dapat memproduksi insulin. Pada dosis tinggi, sulfonylurea menghambat degradasi insulin oleh hati. Klorpropamid dan glibenklamid yang termasuk obat dalam golongan ini tidak disarankan untuk pasien usia lanjut dan pasien dengan



insufisiensi ginjal (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005).

Karakteristik beberapa obat golongan sulfonilurea dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Karakteristik Sulfonilurea

Obat	Kekuatan (mg)	Durasi kerja (jam)
Sulfonilurea generasi pertama		
Klorpropamid	100, 250	60
Tolazamid	100, 250, 500	12-24
Acetohexamide	250, 500	12-18
Tolbutamid	250, 500	6-12
Sulfonilurea generasi kedua		
Gliburid	1,25; 2,5; 5	16-24
Glipizid	5, 10	12-24
Glimepirid	1, 2, 4	16-24

(DeFronzo, 1999, hal. 9; Cook *et al.*, 2008, hal. 643)

b. Non-Sulfonilurea Secretagogues

Obat golongan ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar glukosa darah menurun. Sering digunakan bila pasien alergi terhadap obat golongan sulfonilurea keuntungan utama dari agen ini adalah dapat menurunkan glukosa darah setelah makan sebesar 40 mg/dL (2,22 mmol/L) (Cook *et al.*, 2008; Standiford *et al.*, 2012). Karakteristik obat golongan non-sulfonilurea *secretagogues* dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Karakteristik Golongan Non-Sulfonilurea Secretagogues

Obat	Kekuatan (mg)	Durasi kerja (jam)
Nateglinide	60, 120	Hingga 4
Repaglinide	0,5; 1; 2	Hingga 4

(Cook *et al.*, 2008, hal. 643; Triplitt *et al.*, 2008, hal. 1256)



c. Golongan Biguanide

Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Obat golongan biguanide yang masih banyak dipakai salah satunya adalah metformin, metformin masih banyak digunakan karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup rendah (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Metformin bekerja menurunkan produksi glukosa oleh hepar, absorpsi intestinal dan meningkatkan ambilan glukosa pada jaringan perifer (terutama otot) dengan meningkatkan sensitivitas insulin (DeFronzo, 1999; Standiford *et al.*, 2012). Metformin perlu dihindari untuk pasien dengan penurunan klirens kreatinin atau pasien yang memiliki risiko asidosis laktat (seperti pasien dengan sirosis dan gagal jantung kongesiv (*congestive heart failure*/CHF) berat (Standiford *et al.*, 2012). Karakteristik metformin dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Karakteristik Golongan Biguanide

Obat	Kekuatan (mg)	Durasi kerja (jam)	Waktu paruh (jam)
Metformin	500, 850, 1000	Hingga 24	2

(Bastaki, 2005, hal.12; Cook *et al.*, 2008, hal. 643; Triplitt *et al.*, 2008, hal. 1205)

d. Golongan Tiazolindindion (TZD)

TZD merupakan agen selektif agonis dari *peroxisome proliferator activated recetor-gamma* (PPAR- γ) yang merupakan peregulasi metabolisme karbohidrat dan lemak. Senyawa golongan TZD bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR- γ pada otot, jaringan lemak dan hati untuk menurunkan resistensi insulin, TZD juga menurunkan laju glikoneogenesis (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). TZD memiliki efek samping peningkatan berat badan. *Food and Drug*

Administration (FDA) mengeluarkan peringatan golongan obat TZD dapat meningkatkan risiko CHF (Standiford *et al.*, 2012). Karakteristik beberapa contoh obat golongan TZD dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Karakteristik Golongan TZD

Obat	Kekuatan (mg)	Durasi kerja (jam)	Waktu paruh (jam)
Pioglitazon	15, 30, 45	Hingga 24	3-7
Rosiglitazon	2, 4, 8	Hingga 24	3-4

(Triplitt *et al.*, 2008, hal. 1205; Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 11)

e. Penghambat *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4)

DPP-4 merupakan enzim yang menginaktivasi *glucagon-like peptide* (GLP-1), suatu hormon yang menstimulasi sekresi insulin dan mensupresi glukagon, dengan cara memotong rantai asam amino GLP-1 (Shubrook *et al.*, 2011; Standiford *et al.*, 2012). Penghambat DPP-4 memperpanjang waktu paruh dari GLP-1 sehingga masa kerja GLP-1 dapat lebih panjang, dan secara parsial menurunkan peningkatan *postprandial* glukagon dan menstimulasi *glucose-dependent insulin secretion*. Perlu adanya penyesuaian dosis pada pasien dengan insufisiensi ginjal yang menggunakan agen sitagliptin dan saxagliptin (Triplitt *et al.*, 2008; Standiford *et al.*, 2012). Karakteristik beberapa contoh obat golongan penghambat DPP-4 dapat dilihat pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5 Karakteristik Golongan Penghambat DPP-4

Obat	Kekuatan (mg)	Waktu paruh (jam)
Sitagliptin	25, 50, 100	8-24
Saxagliptin	2,5; 5	3-7 (untuk metabolitnya)

(Cook *et al.*, 2008, hal. 643; Deacon, 2011, hal. 9)

f. Penghambat α -Glukosidase

Enzim-enzim α -glukosidase seperti maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus. Senyawa penghambat α -glukosidase bekerja dengan menghambat enzim-enzim tersebut sehingga secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya sehingga akan mengurangi peningkatan kadar glukosa *postprandial* pada penderita DM. Senyawa penghambat α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan obat golongan ini adalah diare, kembung dan flatulen, tetapi gangguan ini akan berkurang setelah pengobatan berlangsung dalam jangka waktu lama (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005; Triplitt *et al.*, 2008). Karakteristik obat golongan penghambat α -glukosidase dapat dilihat pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Karakteristik Golongan Penghambat α -Glukosidase

Obat	Kekuatan (mg)	Durasi kerja (jam)
Acarbose	25, 50, 100	Hingga 3
Miglitol	25, 50, 200	Hingga 3

(Cook *et al.*, 2008, hal. 643)

g. Terapi Insulin

Pasien DM tipe 2 tertentu juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah. Penyuntikan insulin dilakukan secara subkutan (di bawah kulit). Lokasi penyuntikan yang disarankan adalah pada bagian tubuh yang mengandung banyak lemak seperti perut, paha, lengan, bokong maupun pinggang. Penyerapan paling cepat terjadi

di daerah abdomen, diikuti oleh daerah lengan, paha bagian atas dan bokong (Direktorat bina farmasi klinik dan komunitas, 2005). Profil farmakokinetika beberapa jenis terapi insulin dapat dilihat pada Tabel 2.7.

Tabel 2.7 Profil Farmakokinetika Terapi Insulin

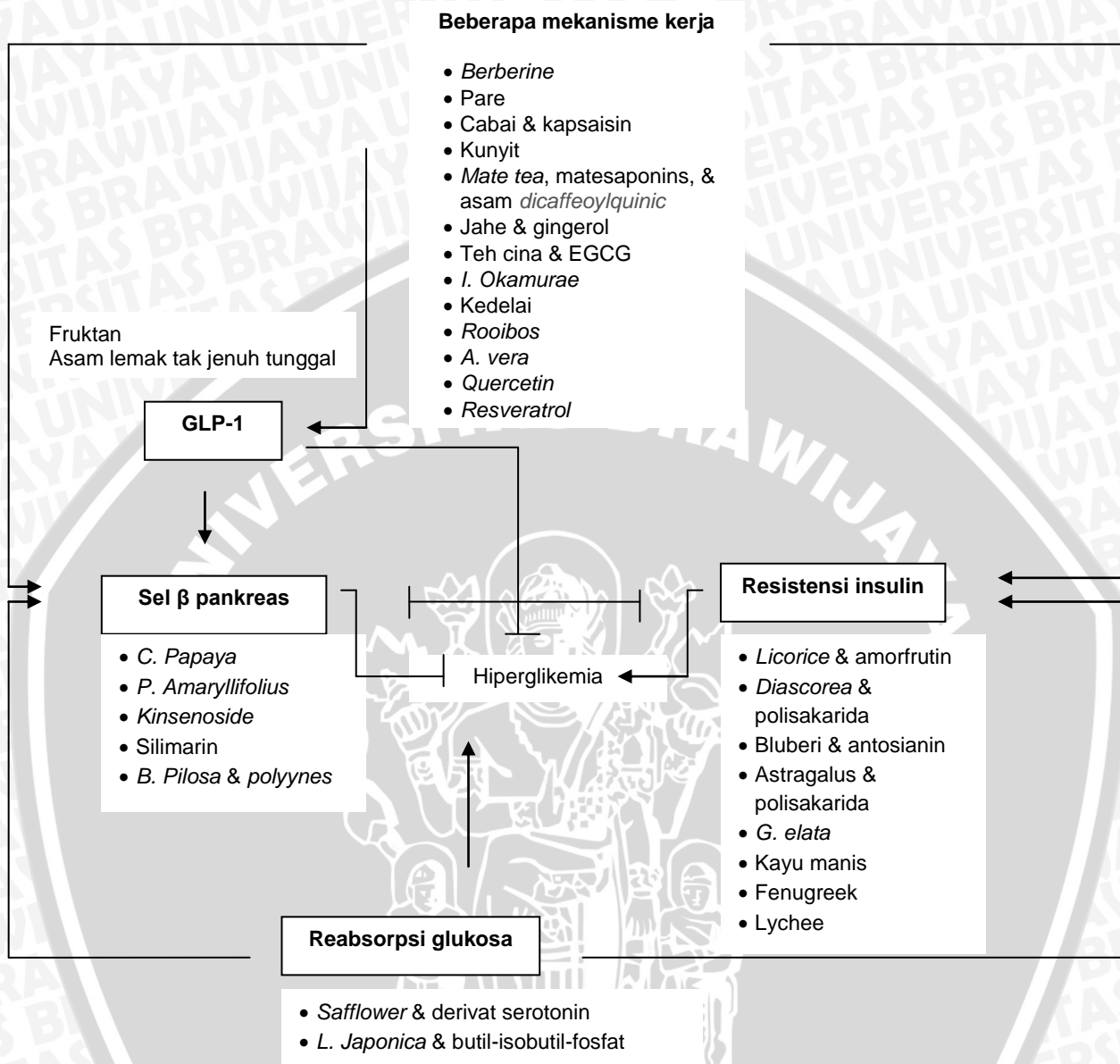
Tipe insulin	Mulai kerja	Puncak	Durasi kerja	T _{max} (menit)
Kerja cepat				
Lispro	5-15 menit	30-60 menit	3-4 jam	30-90
Aspart	10-20 menit	40-50 menit	3-5 jam	40-50
Glulisin	20 menit	1 jam	4 jam	30-90
Regular	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam	
Kerja sedang				
NPH	1-2 jam	3-8 jam	12-15 jam	360-720
Kerja panjang				
Glargine	1-2 jam	Datar	~24 jam	-
Detemir	1,6 jam	Datar	Hingga 24 jam	-
Campuran				
NPH/ lispro atau aspart	15-30 menit	Dual	14-24 jam	
NPH/regular	30-60 menit	Dual	14-24 jam	

(Morello, 2011, hal. 829 ; Petznick, 2011, hal. 185)

Keterangan: NPH (*neutral protamine hagedorn*)

2.9 Obat Tradisional yang Digunakan pada Terapi DM Tipe 2

Pengobatan tradisional merupakan terapi komplemen untuk DM tipe 2 yang telah digunakan secara turun temurun. Penggunaan obat tradisional tunggal dengan berbagai macam kandungan fitokimianya, dapat memberikan keuntungan karena mekanisme kerjanya sebagai agen antidiabetes pada beberapa jalur metabolisme DM seperti regulasi resistensi insulin, inhibisi alfa glukosidase, regulasi fungsi sel beta pankreas, serta tanaman yang memiliki aksi ganda sebagai antidiabetes (Akram, 2013; Chang *et al.*, 2013). Mekanisme kerja beberapa tanaman pada jalur metabolisme DM dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Mekanisme Kerja Berbagai Tanaman Sebagai Antidiabetes
(Chang *et al.*, 2013)

Tanaman yang Meregulasi Resistensi Insulin

Amorfrutins dan *licorice* merupakan tanaman yang dapat meregulasi resistensi insulin dengan aktivitasnya pada PPAR- γ yang memiliki peran penting dalam metabolisme glukosa dan lipid. Selain itu, *cinnamon* juga dapat menurunkan glukosa darah dengan mereduksi resistensi insulin dan meningkatkan glikogenesis hepar. Senyawa fenolik pada *cinnamon* yang diduga

memodulasi signaling insulin. Selain itu *cinnamaldehyde* memiliki efek antihiperqlikemik dan antihiperlipid pada roden model DM (Chang *et al.*, 2013).

Tanaman yang Menginhibisi Alfa Glukosidase

Bagian pucuk bunga dari tanaman *Tussilago farfara* memiliki aktivitas penghambat alfa glikosidase, suatu enzim yang berfungsi memecah kompleks gula (glikogen) menjadi bentuk yang lebih sederhana (glukosa) yang akan diserap oleh sel sebagai sumber energi. Sehingga inhibisi dari enzim ini dapat membantu mengontrol glukosa darah pada pasien DM (Akram, 2013; U.S National Library of Medicine, 2014).

Tanaman yang Meregulasi Fungsi Sel Beta Pankreas

Daun *Carica papaya* memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang diduga dapat menginduksi regenerasi sel beta pankreas sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan dapat berfungsi sebagai agen hipolipidemik (Maniyar and Bhixavatimath, 2012; Chang *et al.*, 2013).

2.10 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Jintan hitam (*Nigella sativa*) berasal dari daerah Mediterania, sebelum tersebar ke berbagai belahan dunia termasuk Asia. Tanaman ini banyak digunakan dan dikembangkan sebagai tanaman obat untuk berbagai jenis penyakit, dan termasuk salah satu tanaman obat yang penting dalam sistem pengobatan tradisional di India seperti Unani dan Ayurveda (Ahmad *et al.*, 2013).

Berikut adalah klasifikasi jintan hitam: (Sharma *et al.*, 2009)

Kingdom : Plantae
Division : Magnoliophyta
Order : Ranunculales
Familly : Ranunculaceae
Genus : *Nigella*
Species : *sativa*

Nigella sativa termasuk jenis tanaman berbunga tahunan yang memiliki tinggi 20-90 cm. Daun jintan hitam berbentuk lanset, panjangnya sekitar 2.5-5.0 cm. Bunganya ada yang berwarna putih, kuning maupun biru pucat, dimana setiap satu tanaman dapat memiliki 5-10 bunga (Gambar 2.7). Biji jintan hitam berukuran kecil kaku berbentuk busur rata, menyerupai corong dengan panjang sekitar 0,2 cm dan lebar 0,1 cm berwarna hitam dengan aroma menyengat dan rasa pahit (Gambar 2.8) (Paarakh, 2010; Ahmad *et al.*, 2013).



Gambar 2.7 Tanaman dan Bunga Jintan Hitam (Ahmad *et al.*, 2013, hal. 338)



Gambar 2.8 Biji Jintan Hitam (Paarakh, 2010, hal. 410)

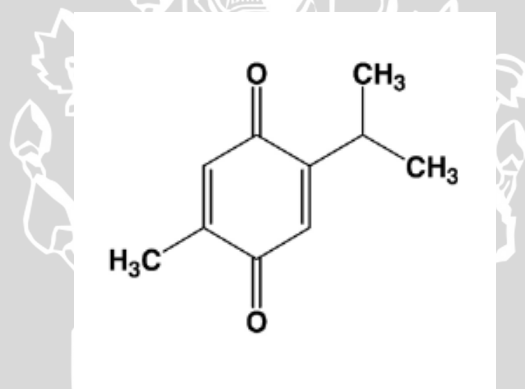
2.10.1 Kandungan Biji Jintan Hitam dan Penggunaannya Sebagai Obat Tradisional

Biji jintan hitam dilaporkan mengandung *fixed oil* (28%-36%), protein, alkaloid, saponin dan *essential oil* (0,4%-2,5%) (Tembhurne *et al.*, 2014). Selain itu beberapa senyawa aktif dari biji jintan hitam yang telah diisolasi serta diidentifikasi, diantaranya *thymoquinone* (30%-48%), *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *p-cymene* (7%-15%), *carvacrol* (6%-12%), *4-terpineol* (2-7%) dan *t-anethol* (1%-4%). Konstituen yang paling banyak memberikan efek farmakologi adalah golongan *quinine* yang didalamnya terkandung banyak *thymoquinone* (Ahmad *et al.*, 2013).

Secara tradisonal, biji jintan hitam telah digunakan pada berbagai macam gangguan penyakit seperti pada sistem pernafasan, pencernaan, kardiovaskular dan sebagainya. Biji jintan hitam juga dilaporkan memiliki efek hipoglikemik dan hipotensi serta sebagai agen antioksidan dan antidiabetes (Ahmad *et al.*, 2013; Amel, 2013). Masyarakat Bangladesh menggunakan kombinasi daun muda dari pare (*Momordica charantia*) dengan biji jintan hitam sebagai pencegahan dan terapi pada gangguan kulit seperti bisul dan infeksi (Rahmatullah *et al.*, 2011).

2.10.2 Aktifitas Antioksidan Biji Jintan Hitam

Essential oil merupakan kandungan jintan hitam yang memiliki fungsi sebagai antidiabetes, kandungan utama dalam *essential oil* ini adalah *thymoquinone* (Mathur *et al.*, 2011). Dalam aktifitasnya sebagai antioksidan, *thymoquinone* bersinergis dengan senyawa lain seperti *carvacrol*, *t-anethole* dan *4-terpineol* untuk dapat menangkap radikal bebas (Al-Naqeeb *et al.*, 2009; Margout *et al.*, 2013). Ekstrak etanol biji jintan hitam dilaporkan dapat menurunkan kadar MDA pada mukosa sinus kelinci melalui aktifitas antiinflamasi dan antioksidan serta dapat meningkatkan aktifitas enzim antioksidan tubuh (Yoruk *et al.*, 2010).



Gambar 2.9 Struktur Molekul *Thymoquinone* (Al-Majed *et al.*, 2006, hal. 41)

Penelitian mengenai efek antioksidan *thymoquinone* pada tikus dengan kardiotoxikisitas dan stres oksidatif akibat induksi doxorubisin (*doxorubicine/DOX*) menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat memulihkan marker-marker stres oksidatif sehingga kembali pada keadaan normal (Salem, 2005). *Thymoquinone* dan *dithymoquinone* menunjukkan aktivitas yang mirip dengan SOD (*SOD like activity*) dan merupakan penangkap radikal bebas yang poten terhadap superoksida, serta dapat menghambat OH⁻. Pemberian *thymoquinone* pada otak tikus dapat memulihkan aktivitas antioksidan

nonenzimatik (GSH dan vitamin C) serta antioksidan enzimatik (SOD, CAT, GPx dan *glutathione-S-transferase*/GST) serta penurunan kadar MDA. Disamping itu memiliki efek inhibisi peroksidasi lipid yang diinduksi oleh Fe^{3+} (Leong *et al.*, 2013).

