

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah sekumpulan penyakit metabolik yang ditandai hiperglikemia disebabkan gangguan sekresi insulin, gangguan sensitivitas insulin, atau keduanya. DM berkaitan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein mengakibatkan komplikasi kronis termasuk gangguan mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Triplitt *et al.*, 2008). Kriteria diagnosis DM adalah A1C \geq 6,5%; GDP \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L); GD2JPP \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau GDA \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (American Diabetes Association, 2013).

DM diklasifikasikan menjadi (American Diabetes Association, 2013):

a. DM Tipe 1

DM tipe 1 terjadi pada 5-10% dari seluruh penderita DM. DM tipe 1 disebabkan kerusakan sel β pankreas yang dimediasi proses autoimun menyebabkan defisiensi insulin absolut. Penanda kerusakan imun sel β meliputi sel autoantibodi, autoantibodi terhadap insulin, autoantibodi terhadap GAD (GAD65), dan autoantibodi terhadap tirosin fosfatase IA-2 dan IA-2 β . Antibodi tersebut dapat ditemukan pada 85-90% individu dengan hiperglikemia. Pada anak dan remaja, manifestasi klinis utamanya adalah ketoasidosis. Manifestasi klinis lain yang terjadi adalah hiperglikemia sedang, lalu berubah menjadi hiperglikemia berat dengan atau tanpa ketoasidosis dengan adanya infeksi atau

stres. Pada stadium akhir DM tipe 1, sekresi insulin sangat sedikit atau tidak ada yang ditandai dengan kadar plasma *C-peptide* yang rendah atau tidak terdeteksi.

Selain proses autoimun, terdapat DM tipe 1 yang tidak diketahui etiologinya yaitu DM idiopatik. DM tipe ini ditandai dengan insulinopenia permanen, mudah terkena ketoasidosis, namun tidak ditemukan proses autoimun (American Diabetes Association, 2013).

b. DM Tipe 2

DM tipe 2 terjadi pada 90-95% dari seluruh penderita DM. DM tipe 2 disebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Sebagian besar pasien mengalami obesitas yang menyebabkan resistensi insulin. Ketoasidosis jarang terjadi, namun bisa terjadi jika ada penyakit lain seperti infeksi. Pasien memiliki risiko terjadinya peningkatan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Pada DM tipe 2, kadar insulin pasien normal atau meningkat menunjukkan fungsi sel β normal, namun kadar glukosa darah meningkat. Hal tersebut menunjukkan terjadinya gangguan sekresi insulin dan tidak cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Resistensi insulin dapat diperbaiki dengan penurunan berat badan dan terapi farmakologi namun jarang kembali ke normal. Faktor risiko DM tipe 2 meningkat dengan peningkatan usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik serta pada pasien dengan hipertensi dan dislipidemia (American Diabetes Association, 2013).

Tabel 2.1 Perbedaan DM Tipe 1 dan DM Tipe 2

Karakteristik	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Usia	≤ 30 tahun	≥ 45 tahun
Onset	Mendadak	Bertahap
Predisposisi genetik	Rendah	Tinggi
Karakter tubuh	Normal atau urus	Obesitas atau riwayat obesitas
Gejala	Simptomatik	Sering asimtomatik
Keton saat diagnosis	Ada	Tidak ada
Insulin plasma/C-peptida	Rendah/tidak ada	Tinggi
Autoantibodi	Sering ada	Jarang ada
Resistensi insulin	Tidak ada	Ada
Kebutuhan terapi insulin	Segera	Bertahun-tahun setelah diagnosis
Komplikasi akut	Diabetes keteoasidosis	Hiperglikemia hiperosmolar
Komplikasi mikrovaskular saat diagnosis	Tidak	Ada
Komplikasi makrovaskular saat atau sebelum diagnosis	Jarang	Ada
Histologi pankreas	Kerusakan sel β pankreas yang dimediasi autoimun	Gangguan fungsi sel β pankreas

(Triplitt *et al.*, 2008; Reinauer *et al.*, 2002)

c. DM Tipe Spesifik Lain

DM dapat disebabkan oleh gangguan genetik sel β atau gangguan genetik kerja insulin. Penyakit pada pankreas seperti pankreatitis, trauma, infeksi, dan kanker pankreas, serta peningkatan jumlah hormon antagonis kerja insulin seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon, dan epinefrin dapat menyebabkan DM. Obat atau bahan kimia yang dapat mengganggu sekresi atau kerja insulin adalah Vacor, pentamidine, asam nikotinat, dan glukokortikoid. Glukokortikoid seperti dexamethasone dan prednisolone dapat meningkatkan glukoneogenesis (Gupta *and* Bhatia, 2008). Penyebab lainnya adalah infeksi, autoimun, dan sindroma genetik (American Diabetes Association, 2013).

d. DM Gestasional

DM gestasional terjadi pada 7% kehamilan dan merupakan gangguan toleransi glukosa dengan *onset* awal yang terjadi pada kehamilan. *Onset* dan durasi DM selama kehamilan mempengaruhi prognosis kandungan dan perinatal (American Diabetes Association, 2004).

2.2 Patofisiologi DM Tipe 2

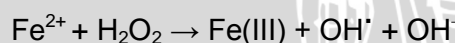
DM tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. Resistensi insulin disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor insulin pada permukaan target jaringan dan organ, penurunan afinitas reseptor terhadap insulin, dan gangguan *signaling* insulin. Dengan adanya resistensi insulin, penggunaan glukosa di jaringan terganggu, produksi glukosa di hepar meningkat, dan akumulasi glukosa berlebihan di sirkulasi darah. Hiperglikemia menstimulasi pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin untuk mengatasi resistensi insulin. Pelepasan insulin dengan adanya respon terhadap glukosa biasanya menurun menyebabkan hiperglikemia postprandial. Respon hormon inkretin yang berkontribusi pada pelepasan insulin dengan adanya makanan juga berubah. Dalam beberapa waktu, sel β kehilangan kemampuannya untuk merespon terhadap peningkatan kadar glukosa (Kroon *et al.*, 2009).

Pada individu yang rentan, obesitas menjadi etiologi utama DM tipe 2 karena kegagalan respon adaptif untuk mengatasi kejenuhan. Gangguan metabolisme berperan penting dalam perkembangan DM tipe 2 yaitu ketidakmampuan sel β untuk mengkompensasi kejenuhan; peningkatan sekresi glukagon dan penurunan respon inkretin; gangguan ekspansi jaringan adiposa subkutan, hipoadiponektinaemia, dan inflamasi jaringan adiposa; peningkatan

produksi glukosa endogen; dan perkembangan resistensi insulin perifer. Kejenuhan tersebut akan tersimpan di organ seperti hepar, jantung, otot lurik, dan pankreas, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan (Nolan *et al.*, 2011).

2.3 Stres Oksidatif pada DM Tipe 2

Pada proses respirasi di dalam mitokondria, oksigen molekular diperlukan untuk metabolisme glukosa dan substrat lain dalam produksi ATP. Dalam proses fosforilasi oksidatif normal, 0,4-4% oksigen yang dikonsumsi diubah menjadi radikal bebas superoksida. Superoksida dapat diubah menjadi ROS dan RNS. Normalnya, superoksida dieliminasi oleh pertahanan antioksidan. Molekul superoksida di dalam mitokondria diubah menjadi H_2O_2 oleh SOD. H_2O_2 lalu didetoksifikasi menjadi H_2O dan O_2 oleh GPx, atau berdifusi ke dalam sitosol dan didetoksifikasi oleh katalase di peroksisom. Namun dengan adanya metal transisi tereduksi seperti Cu dan Fe, H_2O_2 dapat berubah menjadi radikal hidroksil yang sangat reaktif. Fe^{2+} memungkinkan terjadinya transfer elektron seperti reaksi berikut:



Peningkatan kadar ROS menyebabkan kerusakan protein, lipid, dan DNA. Sistem antioksidan di dalam sel akan menetralkan ROS, dan mempertahankan fungsi seluler, namun saat sistem antioksidan gagal memberikan responnya untuk mengembalikan keseimbangan seluler, terjadi stres oksidatif dan penurunan kadar antioksidan (Evans *et al.*, 2002).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan stres oksidatif. GSH merupakan salah satu antioksidan intraseluler. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa eritrosit pasien DM tipe 2 dengan

kontrol glukosa yang buruk mengandung kadar GSH yang rendah. Aktivitas enzim yang mensintesis GSH yaitu *γ-glutamylcysteine synthase* meningkat dengan perbaikan kontrol glukosa. Pemberian GSH intravena pada pasien DM tipe 2 mengalami perbaikan sekresi insulin dan toleransi glukosa. Penelitian yang mengukur kadar *8-hydroxy-deoxyguanosine* dan *4-hydroxy-2-nonenal protein* pada sel β tikus menunjukkan bahwa peningkatan kadar penanda stres oksidatif ini terjadi pada tikus DM dibandingkan kontrol (Robertson *et al.*, 2004).

Mekanisme terjadinya stres oksidatif pada DM tipe 2 sebagai berikut (Brownlee, 2005):

a. Jalur Polyol

Jalur polyol fokus terhadap enzim aldose reduktase. Secara normal, aldose reduktase berfungsi mengurangi aldehida toksik di dalam sel menjadi alkohol tidak aktif, tetapi ketika kadar glukosa di dalam sel tinggi, aldose reduktase juga mengurangi glukosa menjadi sorbitol yang kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Pada proses penurunan glukosa menjadi sorbitol intraseluler, aldose reduktase membutuhkan kofaktor NADPH. NADPH juga merupakan kofaktor penting untuk regenerasi antioksidan intraseluler yaitu GSH. Dengan penurunan jumlah GSH, jalur polyol meningkatkan stres oksidatif intraseluler (Brownlee, 2005).

b. AGEs (*Advanced Glycation End Products*)

AGEs terbentuk melalui reaksi non-enzimatik antara gula tereduksi, askorbat, dan karbohidrat lain dengan asam amino, lipid, dan asam nukleat, serta melalui peroksidasi lipid (Peppas and Vlassara, 2005). AGEs menyebabkan kerusakan sel melalui tiga mekanisme. Pertama, modifikasi protein intraseluler yaitu protein yang terlibat dalam regulasi transkripsi gen. Kedua, prekursor AGEs

keluar dari dalam sel dan memodifikasi molekul matriks ekstraseluler yang akan merubah *signaling* antara matriks dan sel sehingga menyebabkan disfungsi seluler. Ketiga, prekursor AGEs keluar dari dalam sel dan memodifikasi protein di sirkulasi darah seperti albumin. Protein tersebut lalu berikatan dan mengaktifkan reseptor AGEs, menyebabkan produksi sitokin *inflammatory* dan faktor pertumbuhan, menyebabkan patologi vaskular (Brownlee, 2005).

c. Aktivasi PKC

Hiperglikemia di dalam sel meningkatkan sistensis molekul *diacyl-glycerol* yang merupakan kofaktor aktivasi penting untuk protein kinase-C, protein kinase- β , protein kinase- δ , dan protein kinase- α . PKC yang diaktifkan oleh hiperglikemia intraseluler memiliki berbagai efek pada ekspresi gen. Vasodilator eNOS menurun, sedangkan vasokonstriktor ET-1 meningkat menyebabkan abnormalitas aliran darah. VEGF meningkat menyebabkan penurunan permeabilitas vaskular dan angiogenesis. TGF- β meningkat terjadi peningkatan kolagen dan fibrinolektin menyebabkan oklusi kapiler. PAI-1 meningkat terjadi penurunan fibrinolisis menyebabkan oklusi vaskular. NF- κ B meningkat terjadi peningkatan ekspresi gen *pro-inflammatory*. NADPH oksidase meningkat terjadi peningkatan ROS menyebabkan berbagai komplikasi (Brownlee, 2005).

d. Jalur Heksosamin

Saat glukosa di dalam sel tinggi, sebagian besar akan dimetabolisme melalui glikolisis, menghasilkan *glucose-6 phosphate*, lalu *fructose-6 phosphate*, hingga produk akhir dari glikolisis. Beberapa *fructose-6 phosphate* diubah melalui jalur *signaling* oleh enzim GFAT. GFAT merubah *fructose-6 phosphate* menjadi *glucosamine-6 phosphate*, lalu terakhir menjadi UDP *N-acetyl glucosamine*. *N-acetyl glucosamine* mengalami fosforilasi dan overmodifikasi oleh glukosamin

menyebabkan perubahan patologi pada ekspresi gen. Peningkatan modifikasi faktor transkripsi Sp1 menyebabkan peningkatan ekspresi TGF- β 1 dan PAI-1 yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah (Brownlee, 2005).

2.4 Stres Oksidatif pada Pankreas

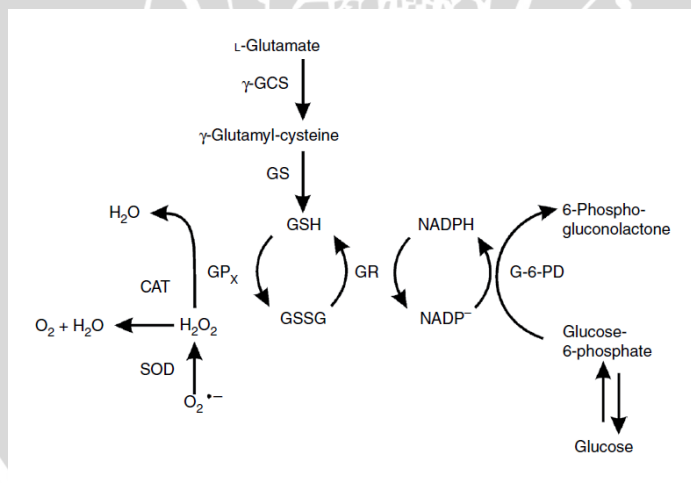
Stres oksidatif menyebabkan kerusakan jaringan dengan adanya hiperglikemia. Grankvist *et al.* (1981) melaporkan bahwa pankreas mengandung enzim antioksidan yang relatif rendah yaitu SOD, katalase, dan GPx dibandingkan pada hepar, ginjal, otot lurik, dan lemak. Tiedge *et al.* (1998) juga meneliti bahwa kadar glukosa yang tinggi menyebabkan stres seluler dan penurunan enzim antioksidan di pankreas. Hal tersebut menunjukkan bahwa pankreas merupakan salah satu jaringan yang paling rentan terhadap stres oksidatif.

Sel β adalah sel yang berada di Langerhans pankreas. Sel β mensintesis dan mensekresi hormon insulin terutama dengan adanya glukosa (Kulkarni, 2004). Sel β sensitif terhadap ROS dan RNS karena enzim antioksidan yang rendah (Hotta *et al.*, 2000). Stres oksidatif meningkatkan produksi p21 (*cyclin-dependent kinase inhibitor*), menurunkan mRNA insulin, menurunkan ATP di sitosol, dan menurunkan kalsium di sitosol dan mitokondria, menyebabkan apoptosis sehingga sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa dan metil suksinat dihambat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sekresi insulin yang distimulasi glukosa dipengaruhi oleh stres oksidatif (Maechler *et al.*, 1999).

2.5 Enzim Antioksidan

ROS diproduksi pada berbagai metabolisme seluler aerob seperti superoksida dan hidrogen peroksida yang berinteraksi dengan berbagai target intraseluler seperti lipid, protein, dan DNA. Efek biologis ROS pada target intraseluler tergantung konsentrasinya. Kadar ROS yang lebih rendah diperlukan untuk regulasi beberapa mekanisme fisiologis seperti diferensiasi sel, apoptosis, proliferasi sel, dan regulasi jalur transduksi *redox signaling*. Namun, peningkatan kadarnya menginduksi kematian sel, mutasi, abrasi kromosom, dan karsinogenesis (Weydert *and* Cullen, 2010).

Konsentrasi ROS tergantung pada produksi dan pengeluaran oleh sistem antioksidan. Sel mengandung sejumlah antioksidan untuk mencegah atau memperbaiki kerusakan yang disebabkan ROS, dan meregulasi jalur *redox signaling*.



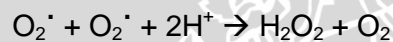
Gambar 2.1 Skematik Enzim Antioksidan

Keterangan: Terdapat tiga tipe enzim antioksidan intraseluler utama pada sel mamalia yaitu SOD, katalase, dan GPx. SOD merubah $O_2^{\bullet -}$ menjadi H_2O_2 , sedangkan katalase dan GPx merubah H_2O_2 menjadi air. Jika pengeluaran H_2O_2 dihambat, maka mengakibatkan toksisitas secara langsung yaitu kerusakan yang dimediasi H_2O_2 . GPx membutuhkan beberapa enzim yaitu GR dan G-6-PD, dan ko-faktor yaitu GSH, NADPH, dan *glucose-6-phosphate* untuk bekerja secara efisien. Jika GR dihambat, sel tidak dapat mengeluarkan H_2O_2 melalui sistem GPx dan kadar GSSG meningkat. Jika sintesis GSH dihambat, melalui hambatan GS atau γ -GCS, maka tidak akan terbentuk GSH sehingga GPx tidak bisa mengeluarkan H_2O_2 . Jika katalase dihambat, sel juga tidak dapat mengeluarkan H_2O_2 (Weydert *and* Cullen, 2010).

Tiga enzim antioksidan utama di dalam sel yaitu (Weydert *and* Cullen, 2010):

a. *Superoxide dismutase*

SOD yang mengandung Mn (MnSOD) berada di mitokondria. SOD yang mengandung Cu dan Zn (CuZnSOD) berada di sitoplasma dan nukleus. CuZnSOD juga dilaporkan berada di intermembran mitokondria. CuZnSOD merupakan superoksidan dismutase yang mencegah pembentukan methemoglobin. SOD ekstraseluler (ECSOD) diekspresikan di beberapa jaringan dan cairan ekstraseluler (Weydert *and* Cullen, 2010). SOD mengatalisis perubahan radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen seperti reaksi berikut (Schisler, 1996):



b. Katalase

Katalase berada di peroksisom dan sitoplasma (Weydert *and* Cullen, 2010). Katalase mengatalisis perubahan hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air seperti reaksi berikut (Schisler, 1996):



c. *Glutathione peroxidase*

GPx berada di mitokondria dan nukleus (Weydert *and* Cullen, 2010). GPx mengatalisis reduksi hidrogen peroksida menjadi air seperti reaksi berikut (Schisler, 1996):



2.6 Katalase di Pankreas

Katalase adalah enzim antioksidan intraseluler yang terutama berada di peroksisom dan beberapa berada di sitoplasma. Katalase mengatalisis reaksi hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Dengan menghilangkan hidrogen peroksida, katalase secara tidak langsung mendetoksifikasi radikal superoksida yang diubah menjadi hidrogen peroksida oleh SOD. Katalase juga memiliki aktivitas peroksidase dan bereaksi dengan peroksidase organik dan donor hidrogen untuk air dan alkohol. Katalase sangat efektif pada stres oksidatif dan melindungi sel dari hidrogen peroksida yang diproduksi di dalam sel (Wassmann *et al.*, 2004).

Penelitian Tiedge *et al.* (1997) menunjukkan bahwa kadar katalase tertinggi pada tikus berada di hepar, sedangkan pada pankreas relatif lebih rendah. Ekspresi enzim katalase di pankreas tikus hanya sekitar 20% dibandingkan di hepar (Babujanarthanam *et al.*, 2011). Aktivitas dan ekspresi katalase yang rendah di pankreas menyebabkan sensitivitas sel β yang tinggi terhadap stres oksidatif. Penurunan aktivitas katalase ditemukan pada pasien dengan DM tipe 2 (Ramakrishna *and* Jaikhani, 2008).

2.7 Terapi Farmakologi pada DM Tipe 2

Tujuan terapi DM adalah mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, memperbaiki gejala, mengurangi mortalitas, dan memperbaiki kualitas hidup (Triplitt *et al.*, 2008). Terapi farmakologi untuk penderita DM sebagai berikut:

a. Biguanida

Biguanida menurunkan kadar GDP dengan menurunkan glukoneogenesis di hepar dan meningkatkan ambilan glukosa yang distimulasi insulin oleh otot lurik dan jaringan adiposa sehingga mengurangi produksi glukosa di hepar dan meningkatkan penyimpanan glukosa di otot. Biguanida juga menurunkan kadar asam lemak bebas dan oksidasi. Contoh obatnya adalah metformin (Kroon *et al.*, 2009).

b. *Nonsulfonylurea Insulin Secretagogues (Glinides)*

Nonsulfonylurea Insulin Secretagogues merupakan agen anti DM yang kerjanya dengan cara menstimulasi sekresi insulin. Agen ini menutup kanal kalium di sel β sehingga terjadi pemasukan Ca^{2+} menyebabkan depolarisasi membran sel dan sekresi insulin. Contoh obatnya adalah repaglinide dan neteglinide (Kroon *et al.*, 2009).

c. *Sulfonilurea*

Sulfonilurea menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel β terhadap glukosa. Sulfonilurea bekerja dengan menghambat kanal kalium sehingga menghambat pengeluaran K^+ dan menurunkan potensial membran sehingga menyebabkan depolarisasi. Selanjutnya kanal kalsium terbuka meningkatkan konsentrasi kalsium dalam sel dan menstimulasi sekresi insulin. Selain efeknya pada pankreas, sulfonilurea juga dapat menormalkan produksi glukosa di hepar dan memperbaiki resistensi insulin di jaringan perifer. Contoh obat sulfonilurea generasi pertama adalah chlorpropamide, tolazamide, dan tolbutamide. Contoh obat generasi kedua adalah glipizide dan glyburide (Kroon *et al.*, 2009).

d. *Thiazolidinediones* atau *Glitazones*

Thiazolidinediones berikatan dan mengaktivasi reseptor di nukleus (PPAR- γ) yang terdapat pada beberapa jaringan yang sensitif terhadap insulin seperti jaringan adiposa, otot lurik, dan hepar. PPAR- γ meregulasi transkripsi gen yang mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid. Efeknya adalah penurunan resistensi insulin di otot dan hepar sehingga meningkatkan penggunaan glukosa dan menurunkan pengeluaran glukosa di hepar. *Thiazolidinediones* juga menurunkan ekspresi TNF- α yaitu sitokin yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan pelepasan asam lemak. Contoh obatnya adalah rosiglitazone dan pioglitazone (Kroon *et al.*, 2009).

e. Penghambat α -Glukosidase

Inhibitor α -glukosidase bekerja dengan menghambat glukosidase yang berada di mukosa usus halus. Glukosidase adalah enzim yang memecah kompleks polisakarida dan disakarida menjadi glukosa dan monosakarida lain. Hambatan tersebut menunda pencernaan karbohidrat dan absorpsi glukosa. Contoh obatnya adalah akarbose dan miglitol (Kroon *et al.*, 2009).

f. Analog GLP-1

Analog GLP-1 meningkatkan respon insulin pada fase awal terhadap peningkatan kadar glukosa, sekresi glukosa, dan menurunkan produksi glukosa di hepar tanpa mengganggu respon glukagon terhadap hipoglikemia. Agen ini juga menghambat pengosongan lambung sehingga menurunkan laju absorpsi glukosa, dan menekan nafsu makan. Contoh obatnya adalah exenatide (Kroon *et al.*, 2009).

g. Penghambat DPP-4

Agen ini menghambat degradasi GIP dan GLP-1 yang menuju ke vaskulatur GI sehingga meningkatkan efek inkretin tersebut pada sekresi insulin fase pertama dan menghambat glukagon. Contoh obatnya adalah sitagliptin dan vidagliptin (Kroon *et al.*, 2009).

h. Agonis Reseptor *Amylin* (Amylinomimetic)

Amylin merupakan hormon di sel β yang akan diproduksi, disimpan, dan dilepaskan bersama insulin saat ada makanan masuk. Agen ini dimediasi di pusat memberikan efek penurunan pengosongan lambung, supresi sekresi glukagon, dan mengganggu regulasi nafsu makan. Contoh obatnya adalah pramlintide (Kroon *et al.*, 2009).

i. Hormon Insulin

Pada tahap akhir terapi DM tipe 2, pemberian hormon insulin dilakukan sehingga jumlah insulin dalam tubuh cukup. Insulin adalah hormon yang disekresi dari sel β pankreas dengan adanya glukosa dan stimulan lain seperti asam amino, asam lemak bebas, hormon lambung, stimulasi parasimpatetik, dan stimulai β -adrenergik. Produk insulin terbagi menjadi insulin kerja cepat contohnya lispro, aspart, dan glulisine; insulin kerja sedang contohnya NPH; dan insulin kerja panjang contohnya glargine dan detemir (Kroon *et al.*, 2009).

2.8 Terapi Herbal pada DM Tipe 2

Berbagai tanaman herbal menunjukkan aktivitasnya sebagai antidiabetes dengan mekanisme yang berbeda. Tanaman herbal yang dapat menstimulasi sekresi insulin adalah *Aloe barbadensis*, *Capsicum frutescens*, *Eucalyptus*, *Hibiscus rosa sinensis*, dan *Olea europea*. Sedangkan yang dapat meningkatkan

kadar insulin serum adalah *Zingiber officinale*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Averrhoa bilimbi*, dan *Annona squamosa* (Chawla et al., 2013).

Beberapa tanaman yang menunjukkan aktivitas antidiabetesnya dengan cara menurunkan glukosa darah adalah *Zingiber officinale*, *Tinospora cardifolia*, *Trigonella foenum graecum*, *Syzygium cumini*, *Punica granatum*, *Panax ginseng*, *Pandanus odoratus*, *Ocimum sanctum*, *Nelumbo nucifera*, *Momordica charantia*, *Musa sapientum*, *Mucuna pruriens*, *Ipomea batata*, *Gynura procumbens*, dan *Beta vulgaris*. Selain itu, tanaman yang memiliki efek hipoglikemia adalah *Allium sativum*, *Annona squamosa*, dan *Phaseolus vulgaris* (Chawla et al., 2013).

Tanaman lain yang memiliki aktivitas antidiabetes adalah *Allium cepa* menstimulasi efek penggunaan glukosa dan enzim antioksidan, *Andrographis paniculata* meningkatkan metabolisme glukosa, *Azadirachta indica* memiliki efek glikogenolitik dengan menghambat aktivitas epinefrin, *Cathartus roseus* meningkatkan mobilisasi glukosa, *Eclipta alba* menurunkan aktivitas *glucose-6-phosphatase* dan *fructose-1,6-biphosphatase*, *Mangifera indica* menurunkan absorpsi glukosa di usus, *Morus indica* meningkatkan ambilan glukosa, dan *Murraya koeingii* meningkatkan glikogenesis, menurunkan glikogenolisis dan glukoneogenesis (Chawla et al., 2013).

2.9 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

2.9.1 Deskripsi dan Klasifikasi Jintan Hitam

Jintan hitam adalah tanaman asli dari Eropa Selatan, Afrika Utara dan Asia Barat Daya. Jintan hitam banyak ditanam di daerah Mediterania Timur Tengah, Eropa Selatan, Pakistan, Siria, Turki, dan Arab Saudi (Khare, 2004). Selama beberapa abad, biji jintan hitam (*Kalonji*, *Habat-ul-Sauda* atau *Black*

cumin) telah digunakan sebagai bahan tambahan makanan serta untuk pengobatan di beberapa negara (Parvardeh *and* Fatehi, 2004).

Klasifikasi Jintan Hitam (Natural Resources Conservation Service, 2014):

Kingdom : *Plantae*
Divisio : *Magnoliophyta*
Class : *Magnoliopsida*
Order : *Ranunculales*
Family : *Ranunculaceae*
Genus : *Nigella*
Species : *Nigella sativa*

2.9.2 Morfologi Jintan Hitam



Gambar 2.2 Tanaman Jintan Hitam (Bos, 2004)



Gambar 2.3 Buah Jintan Hitam (Ji, 2013)



Gambar 2.4 Biji Jintan Hitam (Ji, 2013)

Tanaman jintan hitam atau sering disebut jintan hitam pahit merupakan tanaman terna berbatang tegak dengan batang yang biasanya berusuk dan berbulu kasar, rapat atau jarang-jarang serta bulu-bulu berkelenjar. Bentuk daun lanset berbentuk garis dengan panjang 1,5-2 cm, ujung meruncing, dan terdapat 3 tulang daun berbulu. Daun bagian bawah bertangkai dan bagian atas duduk. Daun pembalut bunga kecil. Kelopak bunga 5, bundar telur dengan ujungnya agak meruncing hingga agak tumpul, pangkal mengecil membentuk sudut yang pendek dan besar. Mahkota bunga umumnya 8, agak memanjang, lebih kecil dari kelopak bunga, berbulu jarang, dan pendek. Bibir bunga 2 dengan bibir bagian atas pendek, lanset, dan ujung memanjang berbentuk benang dan bibir bagian bawah berujung tumpul. Benang sari banyak dan gundul dengan kepala sari

berwarna kuning, jorong dan sedikit tajam. Buah bulat telur atau agak bulat dengan biji hitam, jorong bersudut 3 tidak beraturan yang sedikit membentuk kerucut, dan panjang 3 mm serta berkelenjar (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979a).

Biji jintan hitam memiliki pemerian berbau khas aromatik dengan rasa yang pahit. Secara makroskopik, bijinya agak keras berbentuk limas ganda dengan kedua ujungnya meruncing, limas yang satu lebih pendek dari yang lain, bersudut 3 sampai 4, panjang 1,5 mm sampai 2 mm, lebar lebih kurang 1 mm; permukaan luar berwarna hitam kecoklatan, hitam kelabu sampai hitam, berbintik-bintik, kasar, berkerut, kadang-kadang dengan beberapa rusuk membujur atau melintang. Pada penampang biji terlihat kulit biji berwarna coklat kehitaman sampai hitam; endosperm berwarna kuning kemerahan, kelabu atau kelabu kehitaman; lembaga berwarna kuning pucat sampai kelabu (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979a).

2.9.3 Kandungan Jintan Hitam

Secara umum, komposisi kimia biji jintan hitam adalah minyak nabati dan atsiri (31-35,5%), protein (16-19,9%), karbohidrat (33-34%), serat 94,5-6,5%), abu (3,7-7%), saponin (0,013%), dan air (5-7%) (El-Tahir, 2006). Penelitian Ahmad *et al.* (2014) menunjukkan bahwa biji jintan hitam mengandung senyawa fenol, flavonoid, lipid, sterol, dan tanin dengan total flavonoid dan total fenol dalam ekstrak metanol sebesar 1,4 mg/g dan 9,8 mg/g berturut-turut. Sultan *et al.* (2009) menunjukkan kandungan alkaloid sebesar $2,06 \pm 0,12\%$ berat keringnya dan ditemukan kandungan mineral K, Ca, F, Mg, Mn, Zn, dan Cu. Komponen fungsional pada minyak atsiri biji jintan hitam ditemukan adanya *thymoquinone*

(23,25 ± 1,03%), *dihydrothymoquinone* (3,84 ± 0,12%), *p-cymene* (32,02 ± 1,01%), *carvacrol* (10,38 ± 0,30%), α -*thujene* (2,40 ± 0,06%), *thymol* (2,32 ± 0,26%), α -*pinene* (1,48 ± 0,02%), β -*pinene* (1,72 ± 0,05%), *t-anethole* (2,10 ± 0,42%) (Sultan *et al.*, 2009).

2.9.4 Manfaat dan Khasiat Jintan Hitam

Tanaman jintan hitam secara tradisional digunakan sebagai stimulan, karminatif (pengeluaran angin dari tubuh manusia), emenagoga (peluruh haid), dan diaforetika (peluruh keringat) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979b). Dalam pengobatan di India seperti Ayurved, jintan hitam merupakan obat herbal yang penting. Bagi umat muslim, jintan hitam merupakan salah satu bentuk pengobatan yang penting dalam menyembuhkan berbagai penyakit.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa jintan hitam memiliki berbagai aktivitas farmakologi yaitu antibakteri (Bakathir *and* Abbas, 2011), antifungi (Bita *et al.*, 2012), antioksidan (Bourgou, *et al.*, 2012), antidiabetik (Abdelmeguid *et al.*, 2012), antikanker (Mahmoud *and* Torchilin, 2012), antiinflamasi dan analgesik (Chehl *et al.*, 2009), imunomodulator (Ghonime *et al.*, 2011), kardiovaskular (Nemmar *et al.*, 2011), hepatoprotektif (Zafeer *et al.*, 2012), nefroprotektif (Yildiz *et al.*, 2010), pulmonariprotektif dan antiasma (Kanter, 2009), testikularprotektif (Gokce *et al.*, 2011), neurofarmakologi (Perveen *et al.*, 2009), dan antikonvulsan (Raza *et al.*, 2008).

2.9.5 Potensi Biji Jintan Hitam sebagai Antidiabetes

Menurut Alimohammadi *et al.* (2013), pemberian ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 5 mg/kg BB/hari dapat meningkatkan berat badan dan kadar glukosa darah puasa secara signifikan ($p < 0,001$) pada tikus yang diinduksi STZ dibandingkan kontrol. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan perbaikan kadar glikogen dan melindungi sel di pankreas. Efek hipoglikemia biji jintan hitam diduga melalui perbaikan sel β sehingga meningkatkan kadar insulin.

Penelitian Andaloussi *et al.* (2011) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji jintan hitam 48 mg/kg BB/hari pada *Merines shawi* selama 4 minggu menyebabkan penurunan kadar glukosa dengan nilai kadar yang hampir sama dengan tikus kontrol non-DM pada akhir periode terapi. Penurunan kadar glukosa ini berkaitan dengan penurunan resistensi insulin yang dapat dilihat dari hasil tes toleransi glukosa oral dan penurunan AUC (*Area Under Curve*) yang mengindikasikan perbaikan toleransi glukosa.

2.9.6 Potensi Biji Jintan Hitam sebagai Antioksidan

Penelitian Sultan *et al.* (2014) menunjukkan bahwa induksi dengan STZ menurunkan GSH (25,72%), dengan pemberian minyak atsiri biji jintan hitam meningkat secara signifikan ($p < 0,05$). Pemberian minyak atsiri biji jintan hitam juga meningkatkan tocopherol ($p < 0,01$) dan meningkatkan ekspresi enzim di hepar ($p < 0,01$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa minyak atsiri biji jintan hitam terbukti secara signifikan ($p < 0,05$) memperbaiki radikal bebas dan status antioksidan melalui perbaikan ekspresi enzim hepar dan penurunan ekspresi NO sehingga dapat mengontrol komplikasi DM.

Menurut Kanter *et al.* (2004), pemberian minyak atsiri biji jintan hitam memberikan efek protektif pada DM dengan menurunkan stres oksidatif dan mengembalikan integritas sel β . Minyak atsiri biji jintan hitam secara signifikan menurunkan serum MDA dan NO ($p < 0,05$), dan meningkatkan SOD, GSH dan katalase ($p < 0,05$). Minyak atsiri biji jintan hitam juga melindungi sebagian besar sel Langerhans dan secara signifikan meningkatkan area *insulin immunoreactive* β -cell.

2.10 Nanopartikel PLGA

Nanopartikel adalah dispersi partikulat atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat yang dibuat nanopartikel dilarutkan, dijerat, dienkapsulasi atau ditempel pada matriks nanopartikel. Tujuan utama penggunaan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat adalah untuk mengontrol ukuran partikel, mengontrol permukaan partikel, dan melepaskan senyawa aktif sehingga mencapai aksi target spesifik obat sesuai dengan regimen dosis. Nanopartikel juga meningkatkan stabilitas obat dan pelepasannya dapat dikontrol (Mohanraj *and* Chen, 2006).

Keuntungan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat yaitu karakteristik ukuran dan permukaan partikel dapat dimanipulasi; dapat mengontrol obat selama transportasi dan di area target, merubah distribusi obat di organ dan klirens sehingga meningkatkan efikasi terapeutik obat dan menurunkan efek samping; karakteristik pelepasan dan degradasi partikel dapat dimodulasi dengan pemilihan matriks; target spesifik obat dapat dicapai dengan menempelkan ligand target pada permukaan partikel; dan sistem penghantaran

ini dapat digunakan untuk berbagai rute administrasi obat yaitu oral, nasal, parenteral, dan intraokular (Mohanraj *and* Chen, 2006).

PLGA adalah polimer yang digunakan sebagai pembawa untuk enkapsulasi berbagai obat yang memiliki karakteristik *biodegradable*, biokompatibel, dapat mengontrol pelepasan obat, dan kurang toksik. PLGA dapat membentuk nanopartikel yang stabil dan telah disetujui penggunaannya pada manusia oleh *US Food and Drug Administration* (Srivastava *et al.*, 2013).

