

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus didefinisikan sebagai kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia sebagai akibat dari gangguan sekresi insulin, aktivitas insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik merupakan efek umum diabetes yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan kerusakan jangka panjang dan disfungsi organ tubuh khususnya mata, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah (ADA, 2011).

2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan etiologinya, diabetes diklasifikasikan menjadi :

a) Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 ditandai dengan defisiensi absolut fungsi sel pankreas, penyebabnya proses autoimun pengrusakan sel pankreas atau proses idiopatik sehingga terjadi defisiensi insulin absolut. Penanda imunologi rusaknya sel muncul pada 90 persen penderita meliputi antibodi sel islet, antibodi asam glutamat dekarboksilase, dan antibodi insulin. Prevalensi lebih banyak pada anak-anak dan remaja, namun tidak menutup kemungkinan terjadi pada orang dewasa. Pada usia muda laju pengrusakan sel lebih cepat dari orang dewasa sehingga timbul manifestasi ketoasidosis lebih cepat (Dipiro *et al.*, 2008).

b) Diabetes Mellitus tipe 2

Nama lain diabetes mellitus tipe 2 adalah *non-insulin dependent diabetes* merujuk pada individu yang memiliki resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Kebanyakan penderita adalah obesitas dan obesitas sendiri menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat diperbaiki dengan penurunan berat badan dan terapi farmakologi untuk hiperglikemia. Genetik merupakan faktor predisposisi diabetes mellitus tipe 2 (ADA, 2011).

c) Gestational Diabetes

Gangguan metabolisme glukosa yang pertama kali ditemukan atau berkembang selama masa kehamilan. Etiologi diduga berdasarkan mekanisme patogenesis DM tipe 1 dan 2 secara umum, dengan kehamilan sebagai pemicu manifestasi dari gangguan metabolisme glukosa. Gangguan ini seringkali kembali normal setelah wanita melahirkan, tetapi risiko terkena diabetes di masa depan meningkat pada wanita yang memiliki gangguan metabolisme glukosa selama kehamilan (Seino *et al.*, 2010).

d) Diabetes tipe lain

Diabetes mellitus yang disebabkan kondisi khusus yaitu abnormalitas genetik terkait fungsi sel dan mekanisme aksi insulin (kerusakan gen reseptor insulin). Abnormalitas genetik terkait fungsi sel pankreas meliputi cacat genetik insulin dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY). Tipe MODY 1 sampai 6 disebabkan oleh kerusakan gen HNF-4a, glucokinase, HNF-1a, IPF-1 (PDX-1), HNF-1b dan NeuroD1/Beta 2 secara berurutan. Selain itu diabetes mellitus timbul

karena penyakit atau kondisi lainnya yang disebut sebagai diabetes sekunder, antara lain karena: penyakit pankreatik, penyakit liver, penggunaan obat, paparan bahan kimia, infeksi virus, dan berbagai sindrom genetik (Seino *et al.*, 2010).

2.1.3 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin dan adanya resistensi insulin di hepar, otot, dan jaringan adiposa. Penurunan sekresi insulin di fase awal memicu terjadinya gangguan toleransi glukosa dan penurunan sekresi insulin postprandial menimbulkan hiperglikemia postprandial. Hubungan antara kadar gula darah puasa (FPG) dan insulin puasa menunjukkan kurva U terbalik, disebut sebagai kurva pankreas Starling. Semakin tinggi kadar FPG maka sekresi insulin semakin meningkat, namun bila kadar FPG >140 mg/dl maka kemampuan pankreas mempertahankan sekresi insulin tetap tinggi akan menurun. Hal ini akan menyebabkan produksi glukosa hepar meningkat, diikuti peningkatan FPG sehingga terjadi intoleransi glukosa. Pada pasien DM tipe 2, penurunan sekresi insulin postprandial disebabkan gangguan fungsi sel pancreas dan menurunnya ransangan sekresi insulin oleh hormon GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulin-releasing peptide*) dari usus. Aksi insulinotropik GLP-1 tergantung adanya glukosa (saat makan), selain itu hormon ini mampu menekan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan mengurangi asupan makanan dengan meningkatkan rasa kenyang. Peningkatan sekresi insulin sebagai respon ransangan glukosa saat makan disebut efek *incretin*, yang pada DM tipe 2 terganggu. (Bays *et al.*, 2004; Dipiro *et al.*, 2008).

Resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana insulin dalam tubuh tidak bekerja dengan maksimal sesuai dengan konsentrasi insulin dalam darah. Penurunan aksi insulin terjadi di organ utama seperti otot dan hepar (Kaku, 2010). Ketika terjadi peningkatan gula darah puasa, produksi gula hepar basal tetap meningkat meskipun kadar insulin basal meningkat 2-4 kali lipat, hal ini menunjukkan resistensi insulin di hati. Insulin gagal menekan kerja hormon glukagon pada pasien DM tipe 2 sehingga produksi gula oleh hepar terus berlangsung menghasilkan hiperglikemia. Resistensi insulin di otot ditunjukkan dengan adanya gangguan ambilan glukosa oleh otot, terutama otot skeletal (Bays *et al.*, 2004).

Pada orang obesitas dan pasien DM tipe 2, terdapat perluasan massa sel lemak dimana adiposit telah resisten pada efek antilipolitik insulin. Massa lemak meningkat terutama di daerah viseral (*visceral adipose tissue*) yang menurunkan aktivitas insulin dan menghasilkan peningkatan aktivitas lipolitik. Oleh karena itu, pada orang obesitas dan DM tipe 2 memiliki ciri khas adanya peningkatan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid* atau FFA) dalam plasma, sama halnya dengan peningkatan kadar trigliserida/*fatty acyl coenzim A (CoA)* di dalam otot, hepar, dan sel yang menimbulkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Dipiro *et al.*, 2008).

2.1.4 Diagnosa Diabetes Mellitus

Kriteria diagnosis diabetes mellitus berdasarkan pemeriksaan A1c, FPG (*fasting plasma glucose*), dan gula darah 2 jam postprandial dengan uji OGTT (*oral glucose tolerance test*) menggunakan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air. Seseorang dikatakan diabetes mellitus apabila hasil

pemeriksaan A1c 6,5%, atau gula darah puasa (*fasting plasma glucose* atau FPG) 126 mg/dL (7,0 mmol/L), atau gula darah 2 jam *postprandial* 200 mg/dL. Diabetes juga terdiagnosa bila pasien memiliki gejala hiperglikemia klasik dan gula darah plasma acak (*Random Plasma Glucose* atau RPG) 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (ADA, 2014). Keluhan yang dialami pasien dapat berupa keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) dan keluhan lainnya (lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita). Bila pasien mengalami beberapa keluhan tersebut, patut dicurigai DM (Perkeni, 2011).

2.1.5 Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Pilihan terapi diabetes mellitus tipe 2 terdiri dari modifikasi gaya hidup (*lifestyle*) dan agen antidiabetes oral. Modifikasi gaya hidup diutamakan pada peningkatan aktivitas fisik dan pola diet tinggi serat (sayuran, buah, gandum utuh, kacang-kacangan), produk susu rendah lemak, dan ikan segar. Penurunan berat badan 5-10% dapat mengontrol kadar gula darah dan menurunkan risiko kardiovaskular (Inzucchi, 2012).

Terapi agen antidiabetes oral saat ini yaitu :

a) Sulfonilurea

Sulfonilurea terdiri dari generasi pertama (chlorpropamide, tolazamide, dan tolbutamide) dan generasi kedua (glipizide, glyburide, dan glimepiride). Obat golongan ini merangsang pelepasan insulin dari sel pankreas dengan cara menghambat kanal ion kalium-sensitif ATP agar terjadi depolarisasi, akibatnya kanal kalsium terbuka

diikuti peningkatan kadar kalsium intrasel sehingga merangsang sekresi insulin. Selain itu sulfonilurea mampu meningkatkan sensitivitas sel pankreas pada glukosa, menormalkan produksi glukosa hepar, dan sebagian mengembalikan resistensi insulin pada orang DM tipe 2. Efek samping utama sulfonilurea adalah hipoglikemi dan peningkatan berat badan (Koda-kimble *et al.*, 2009)

b) Biguanida

Biguanida (metformin) merupakan terapi lini pertama diabetes mellitus. Mekanisme kerja metformin yaitu menurunkan produksi glukosa oleh hepar melalui aktivasi enzim AMPK (*AMP-activated protein kinase*), mengganggu glukoneogenesis di ginjal, memperlambat absorpsi glukosa dari saluran cerna, merangsang proses glikolisis langsung di jaringan, meningkatkan masuknya glukosa dari darah ke dalam sel, dan menurunkan kadar plasma glukagon. Metformin biasa dikombinasi dengan insulin dan tidak menimbulkan peningkatan berat badan maupun efek hipoglikemi (Katzung, 2012).

c) Thiazolidindion

Thiazolidindion (pioglitazon dan rosiglitazon) adalah ligan dari *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ). Reseptor PPAR- memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lemak dan glukosa, transduksi sinyal insulin, serta diferensiasi adiposit dan jaringan lain. Aksi utama thiazolidindion pada orang diabetes berada di jaringan adiposa untuk meningkatkan ambilan glukosa dan mengatur sintesis hormon lipid, sitokin, atau protein lain

yang terlibat dalam regulasi energi. Obat ini juga mengatur apoptosis dan diferensiasi adiposit (Katzung, 2012).

d) Inhibitor α -glukosidase

Acarbose dan miglitol mampu menghambat enzim glukosidase secara reversibel di mukosa usus halus, sehingga menunda proses pencernaan karbohidrat dan absorpsi glukosa kemudian. Efek konsumsi obat ini bersama dengan makanan adalah menurunkan konsentrasi gula darah postprandial sampai 25-50 mg/dL pada pasien DM tipe 2. Golongan inhibitor α -glukosidase sangat kecil diabsorpsi di saluran cerna dan tidak menimbulkan efek pada berat badan maupun profil lipid (Koda-kimble *et al.*, 2009).

e) *Nonsulfonylurea insulin secretagogues* (Glinida)

Golongan glinida terdiri dari meglitinide (Repaglinid) dan turunan asam amino (Nateglinid). Obat ini diberikan bersama makanan untuk menurunkan kadar glukosa *postprandial*. Mekanisme kerja glinide adalah menutup kanal kalium-sensitif ATP di sel pankreas mengakibatkan depolarisasi membran sel sehingga terjadi influks ion kalsium dan sekresi insulin. Obat ini memiliki onset lebih cepat dan durasi lebih pendek dari sulfonilurea. Kombinasi glinide bersama metformin efektif menurunkan kadar HbA1c secara signifikan (Koda-kimble *et al.*, 2009).

f) Inhibitor DPP 4

Inhibitor DPP-4 menghambat proses degradasi GLP-1 dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) oleh enzim DPP-4. GLP-1 dan GIP bertanggungjawab dalam hal sekresi insulin yang

dirangsang adanya makanan. GLP-1 berfungsi menekan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan menjaga fungsi sel pankreas. Hasil akhir dari penggunaan inhibitor DPP-4 adalah peningkatan kadar GLP-1, GIP, dan insulin tetapi menurunkan kadar glukagon (Stein *et al.*, 2013).

2.2 Insulin

2.2.1 Definisi

Insulin adalah hormon protein yang disekresikan oleh sel beta di pulau Langerhans pankreas, berfungsi sebagai sinyal hormonal saat makan. Insulin dikeluarkan sebagai respon dari peningkatan kadar gula darah dan asam amino. Insulin meningkatkan penyimpanan gula dan asam amino, mengontrol transport metabolit dan ion melewati membran sel, dan meregulasi jalur biosintesis intraseluler. Insulin meningkatkan masuknya glukosa, asam lemak, dan asam amino ke dalam sel, meningkatkan sintesis glikogen, lemak dan protein, serta menghambat glukoneogenesis, degradasi glikogen, degradasi protein, dan lipolisis. Sekresi insulin juga dipengaruhi oleh hormon saluran cerna dan aktivitas saraf autonom (Dorland, 2012).

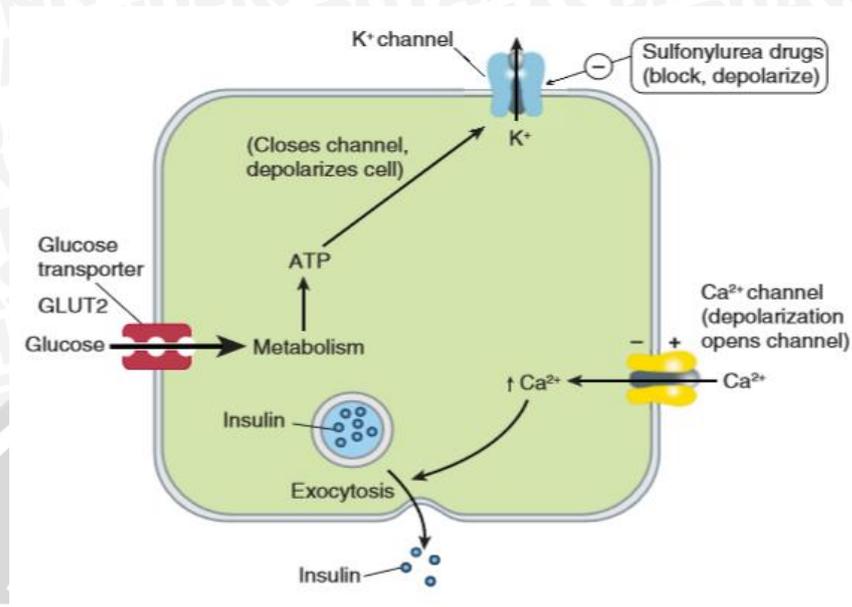
2.2.2 Struktur Insulin

Insulin terdiri dari 51 macam asam amino tersusun dalam dua rantai peptida A dan B yang dihubungkan dengan dua jembatan disulfida. Proinsulin, suatu molekul protein rantai panjang tunggal, diproses dalam apparatus Golgi dan dikemas dalam granula-granula tempat proinsulin dihidrolisis menjadi insulin dan suatu segmen penghubung residual yang disebut dengan peptida-C dengan

menghilangkan empat asam amino. Proinsulin memiliki efek hipoglikemi yang ringan namun peptida-C belum diketahui memiliki fungsi fisiologis. Granula di dalam sel menyimpan insulin dalam bentuk kristal yang mengandung dua atom seng dan enam molekul insulin. Keseluruhan pankreas manusia mengandung sampai 8 mg insulin, yang mewakili sekitar 200 unit (Nolte dan Karam, 2010).

2.2.3 Sekresi Insulin

Insulin dilepaskan dari sel pankreas dengan laju basal rendah dan dengan laju basal yang tinggi bila ada stimulus. Stimulus pelepasan insulin diantaranya adalah glukosa, manosa, asam amino tertentu seperti leusin dan arginin, hormon (GLP-1, GIP, glukagon, dan kolesistokinin), konsentrasi asam lemak yang tinggi, aktivitas saraf simpatik α -adrenergik serta aktivitas nervus vagus. Saat sel sedang beristirahat dengan kadar ATP normal (rendah), kalium berfusi mengikuti gradient konsentrasinya mengikuti kanal kalium bergerbang-ATP sehingga mempertahankan potensial intrasel pada nilai negatif dan terpolarisasi sepenuhnya. Pelepasan insulin menjadi minimal. Jika kadar glukosa meningkat (ada stimulus), maka produksi ATP intrasel meningkat dan menutup kanal ion K^+ . Penurunan efluks kalium menyebabkan depolarisasi sel dan terbukanya kanal ion kalsium (Ca^{2+}) bergerbang-tegangan. Peningkatan kalsium intrasel menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Kadar insulin basal pada manusia normal adalah 5–15 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (30–90 pmol/L), dengan kadar puncak sebesar 60–90 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (360–540 pmol/L) pada waktu makan. Insulin didegradasi oleh hepar dan ginjal. Pembersihan insulin oleh hepar dari sirkulasi darah sebesar 60% sedangkan oleh ginjal 40% (Nolte dan Karam, 2010).



Gambar 2.1 Skema sekresi insulin di dalam sel pankreas. Jika kadar gula darah meningkat, produksi ATP akan meningkat, kanal kalsium menutup dan terjadi depolarisasi sel. Kanal ion kalsium akan terbuka sehingga kadar kalsium meningkat dalam sel menginduksi pelepasan insulin (Nolte dan Karam, 2010).

2.3. Binahong

2.3.1 Definisi dan Klasifikasi

Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) dari suku Basellaceae adalah salah satu tanaman obat yang dikenal sejak dahulu kala dan banyak dibudidayakan sebagai tanaman hias merambat di negara tropis. Di Indonesia tanaman ini dikenal dengan nama "binahong" dan banyak digunakan untuk obat karena komponen bioaktifnya (Djamil *et al*, 2012). Hampir semua bagian tanaman Binahong seperti batang dan daun dapat digunakan terapi herbal (Astuti *et al*, 2011). Binahong berasal dari Amerika Selatan terutama di Brazil dan Argentina yang dikenal dengan nama Madeira vine atau Mignonette vein. Madeira vein dapat tumbuh dengan liar di Australia, New Zealand, Sri Lanka, dan Afrika Selatan (Palmer dan Senaratne, 2012). Tanaman ini juga terdapat di China,

Korea dan Taiwan untuk dikonsumsi sebagai sayuran dan digunakan sebagai penyembuh luka (Ferri, 2009).

Berikut ini adalah klasifikasi Binahong (BPOM RI, 2008):

- Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Caryophyllales
Suku : Basellaceae
Marga : Anredera
Jenis : *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis



Gambar 2.2 Tanaman Binahong. Tampak daun binahong dan sulurnya (kiri), bunga binahong (kanan) (BPOM RI, 2008).

2.3.2 Morfologi

Habitus berupa tumbuhan menjalar, berumur panjang, bisa mencapai panjang lebih dari 6 m. Batang lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun tunggal, bertangkai sangat pendek, tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk

jantung, panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk, tepi rata, permukaan licin, bisa dimakan. Bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5-1 cm, berbau harum. Akar berbentuk rimpang, berdaging lunak (BPOM RI, 2008).

2.3.3 Kandungan dan Khasiat

Anredera cordifolia (Ten.) Steenis telah dibuktikan mengandung senyawa aktif saponin, terpenoid, steroid, glikosida, dan alkaloid. Uji fitokimia dari 20 gram simplisia binahong menunjukkan kaya akan saponin pada akar ($43,15 \pm 0,10$ mg/g), batang ($3,65 \pm 0,11$ mg/g), dan daun ($28,14 \pm 0,22$ mg/g) yang dibuktikan munculnya busa yang tidak mudah hilang (Astuti *et al.*, 2011). Isolasi ekstrak daun binahong dengan pelarut etil asetat mengandung senyawa glikosida flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan (Djamil *et al.*, 2013). Selain itu isolasi ekstrak etanol daun binahong yang dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, FTIR dan CMS diduga mengandung senyawa alkaloid betanidin ($C_{18}H_{16}N_2O_8$) (Titis *et al.*, 2013). Pemberian ekstrak daun binahong sebesar 100 mg/kgBB pada tikus wistar yang diinduksi hiperkolesterolemia, diketahui memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia dengan cara menurunkan kadar malondialdehid (MDA) dan 8-hydroxy-diguanosine (8- OHdG) dalam darah. Aktivitas antihiperkolesterolemia ini diduga berasal dari senyawa phytol ($C_{20}H_{40}O$), suatu alkohol terpen yang mampu menghambat absorpsi kolesterol secara langsung di usus kecil dan secara tidak langsung melalui penghambatan re-absorpsi asam empedu melalui siklus enterohepatik (Wahjuni, 2014). Aplikasi

topikal pasta daun binahong pada mencit dan ekstrak etanol daun binahong pada marmut berpotensi menyembuhkan luka lebih baik dari povidone iodine (Miladiyah, 2012; Singh *et al.*, 2014).

2.3.4 Binahong dalam Terapi Diabetes Mellitus tipe 2

Secara empiris masyarakat memanfaatkan tanaman binahong untuk membantu proses penyembuhan beragam penyakit. Bagian daun Binahong dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif Diabetes Mellitus dengan mengambil 11 helai (50 g) daun binahong kemudian dibersihkan dengan air mengalir dan direndam dalam air hangat selama 10 menit lalu disaring dan diminum sekali habis. Ekstrak daun binahong dengan dosis 1,8 g/kgBB yang diberikan pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan sukrosa, mampu menurunkan kadar gula darah tikus. Efek hipoglikemia ekstrak daun binahong ini disebabkan adanya kandungan saponin yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim alfa glukosaoksidase, yaitu enzim dalam pencernaan yang bertanggung jawab terhadap perubahan karbohidrat menjadi glukosa (Makalalag *et al.*, 2013). Pemberian ekstrak metanol daun binahong dengan dosis 50 dan 200 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p < 0,05$) pada mencit yang diinduksi diabetes mellitus dan pada dosis tersebut juga terjadi perbaikan sel-sel beta pankreas yang rusak (Sukandar *et al.*, 2011).

2.4 Mikrogel Nanokapsul

Mikrogel koloidal aqueous merupakan bagian dari polimer koloid. Mikrogel berguna dalam aplikasi pelapisan (*coating*), pertanian, dan obat-obatan.

Mikrogel aqueous kebanyakan berupa partikel sferis dengan diameter rata-rata 50 sampai 10 mikron, sama seperti partikel latex dapat dikarakterisasi dengan distribusi ukuran partikel tertentu. Mikrogel membentuk dispersi yang stabil di dalam medium. Derajat mengembangnya (*swelling degree*) mikrogel tergantung pada interaksi antara polimer-polimer dan polimer-air, suhu, pH, serta kekuatan ion yang mempengaruhi perilaku rantai polimer di dalam mikrogel. Dengan melihat berbagai sifat mikrogel, dapat dikatakan mikrogel merupakan partikel polimer *crosslinker* berpori yang mengembang di air dan menyesuaikan dimensi, massa jenis, dan sifat lainnya sesuai kondisi lingkungannya. Hidrogel juga dapat digunakan sebagai cangkang untuk melapisi nanokapsul sehingga membentuk mikrogel nanokapsul. Keuntungan nanokapsul dalam sistem penghantaran obat adalah sebagai perlindungan yang efisien agen terapeutik dari proses degradasi dan oksidasi, sehingga tercapai durabilitas, kompatibilitas, dan pelepasan terkontrol zat aktif (Pich dan Richter, 2010).

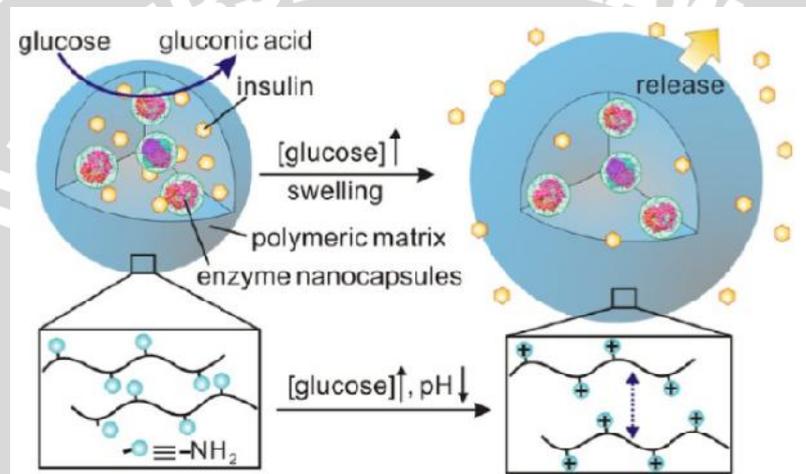
Mikrogel termasuk kedalam mikropartikel. Berbagai keuntungan mikropartikel dalam sistem penghantaran obat meliputi: perlindungan efektif untuk bahan aktif terenkapsulasi dari degradasi enzim, mengontrol laju pelepasan obat dalam periode jam sampai bulan, administrasinya lebih mudah, profil pelepasan obat dapat disesuaikan dengan kebutuhan terapi pasien. Mikropartikel adalah partikel berdiameter 1-1000 μm . Istilah mikrokapsul tidak hanya merujuk pada membran yang melingkupi partikel atau droplet namun juga dispersi dalam matriks solid. Mikrokapsul berukuran sekitar 2 sampai 2000 μm . Proses mikroenkapsulasi dibagi menjadi proses kimia, fisikokimia, elektrostatis dan mekanik. Salah satu proses mekanik menggunakan teknik *spray dry* yaitu melibatkan proses dispersi bahan inti ke dalam substansi pelapis cair dan

menyemprotkan campuran coating. Pemadatan coating yang relatif cepat pada proses spray drying dipengaruhi oleh penguapan cepat bahan pelarut *coating* (Singh *et al.*, 2010).

2.5 Integrasi Mikrogel dalam Sistem Penghantaran Obat Close Loop

Pada terapi konvensional diabetes mellitus tipe 1 dan 2, obat (terutama injeksi insulin) tidak mampu menyesuaikan kadar gula darah dalam tubuh dikenal dengan sistem *open loop delivery* sehingga menimbulkan ketidakpatuhan minum obat karena efek samping yang terjadi. Sebuah sistem penghantaran insulin yang meniru kerja pankreas disebut *close loop*, yang terus-menerus melepaskan insulin sebagai respon terhadap perubahan kadar gula darah sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes mellitus. Strateginya adalah dengan mengintegrasikan monitoring glukosa dan sensor pemicu pelepasan insulin ke dalam satu sistem. Perangkat sistem penghantaran insulin *close loop* semiotomatis telah terintegrasi dengan monitoring glukosa dan sensor pemicu pelepasan insulin ke dalam satu sistem, namun demikian teknik peralatan pengerjaannya cukup menantang. Platform penghantaran *close loop* terkontrol secara kimiawi terdiri dari polimer hidrogel (mikrogel) yang mengembang atau menyusut untuk menyesuaikan laju pelepasan insulin dengan kadar glukosa di sekitarnya. Setiap mikrogel tersusun atas tiga komponen, yaitu: nanokapsul enzim glukosa oksidase (GOx), nanokapsul enzim katalase (CAT), dan insulin manusia rekombinan. Tujuan enkapsulasi enzim ke dalam kapsul berbasis nanogel adalah untuk meningkatkan stabilitas enzim, menghindari denaturasi, pelindung dari imunogenitas, dan meminimalkan difusi enzim dari matriks polimer (Gu *et al.*, 2013).

Sistem penghantaran *close loop* ini bersifat reversibel yang pada kondisi normoglikemia mikrogel menyusut kembali dan tidak terjadi pelepasan insulin. Enzim glukosa oksidase menimbulkan perubahan pH sebagai respon adanya glukosa, sedangkan enzim katalase akan menghasilkan oksigen untuk meningkatkan katalisis glukosa darah dan mengonsumsi hidrogen peroksida hasil katalisis glukosa oleh enzim GOx. Hidrogen peroksida berbahaya bagi tubuh dan bisa mengganggu kerja enzim GOx (Gu *et al.*, 2013).



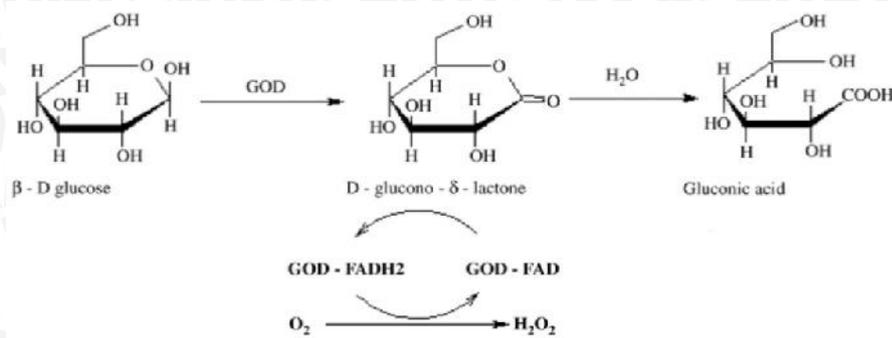
Gambar 2.3 Gambaran skematis mikrogel yang berisi nanokapsul enzim GOx dan enzim katalase. Glukosa oksidase akan mengkatalisis glukosa menjadi asam glukonat. Ketika konsentrasi gula darah meningkat, terjadi protonasi rantai polimer yang kaya gugus amina sehingga muatan dalam matriks gel meningkat, pH menurun lalu mikrogel akan mengembang, kemudian terjadi pelepasan insulin. (Gu *et al.*, 2013)

2.6 Bahan Pembuatan Mikrogel Nanokapsul Enzimatik

Bahan pembuatan mikrogel nanokapsul enzimatik untuk model sistem hantaran *close loop* antara lain membutuhkan enzim, monomer yang mampu membentuk polimer berikatan silang (*crosslink*), katalis reaksi polimerisasi, inisiator, bahan pelapis cangkang, dan bahan lainnya. Berikut ini beberapa bahan yang dibutuhkan dalam proses pembuatan mikrogel nanokapsul :

a) Glukosa oksidase (GOx)

Glukosa oksidase pertama kali ditemukan dalam *Aspergillus niger* dan *Penicillium glaucum*. Glukosa oksidase merupakan flavoprotein yang berfungsi mengkatalisis oksidasi α -D-glukosa menjadi D-glucono- γ -lactone dan hidrogen peroksida (H_2O_2) dengan menggunakan molekul oksigen sebagai akseptor elektron. Senyawa D-glucono- γ -lactone ini kemudian dihidrolisis menjadi asam glukonat. Selanjutnya cincin FAD (*flavine adenine dinucleotide*) di dalam enzim ini direduksi menjadi $FADH_2$. Glukosa oksidase terdiri dari dua rantai polipeptida identik yang digabungkan secara kovalen oleh ikatan disulfida. Berat molekul enzim berkisar antara 130-175 kDa. Glukosa oksidase yang berasal dari *Aspergillus niger* memiliki berat molekul 152 kDa, rentang pH sebesar 3,5-6,5, serta mengandung total karbohidrat sebanyak 16% (glukosa, manosa, dan heksosamin) dan asam amino (histidin, arginin, tirosin, sedikit lisin dan fenilalanin). Waktu paruh GOx sekitar 30 menit dalam suhu $37^\circ C$ dan preparasi lipofilik GOx tetap stabil minimum selama 6 bulan dalam suhu $-20^\circ C$. Enzim GOx banyak digunakan sebagai reagen analitik untuk menentukan kadar glukosa, seperti biosensor glukosa untuk mengontrol kadar gula darah pada penderita diabetes. Biosensor bekerja dengan melacak jumlah elektron yang melewati enzim dengan menghubungkannya ke elektroda dan mengukur muatan yang dihasilkan (Bankar *et al.*, 2009).

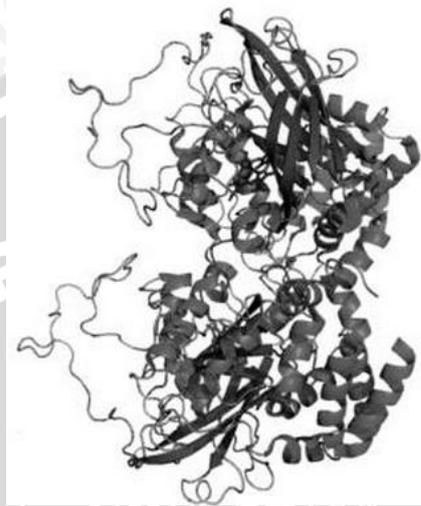


Gambar 2.4 Mekanisme reaksi β -D-glukosa menjadi asam glukonat oleh enzim glukosa oxidase (Bankar et al., 2009)

b) Katalase (CAT)

Katalase adalah enzim protektif yang berfungsi mendegradasi hidrogen peroksida sebelum dapat merusak komponen seluler menjadi molekul air dan hidrogen ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$). Enzim ini sudah diisolasi dan dikarakterisasi dari berbagai organisme aerob maupun anaerob dengan berbagai rentang efisiensi aktivitas katalitik meskipun struktur enzimnya serupa. Katalase dibagi menjadi tiga kelas berdasarkan aktivitasnya, antara lain: monofungsional katalase, bifungsional katalase-peroksidase, dan katalase mengandung mangan (Mn-katalase). Pada kelas monofungsional katalase mengandung komponen heme yang dibagi menjadi subunit besar (>75 kDa) atau subunit kecil (<60 kDa). Sebagian besar bakteri memproduksi katalase sebagai respon adanya stres oksidatif, yaitu kadar hidrogen peroksida maupun *reactive oxygen species*. Pada monofungsional katalase yang mengandung heme, reaksi katalitik berlangsung dalam dua tahap. Tahap pertama, molekul hidrogen peroksida mengoksidasi heme menjadi *oxyferryl* dimana ekuivalensi oksidasi dipindahkan dari besi dan cincin porifirin untuk menghasilkan kation porifirin radikal ($Enz (Por-Fe^{III}) + H_2O_2 \rightarrow Cpd\ I (Por^+-Fe^{IV} = O) + H_2O$). Tahap kedua, molekul hidrogen

peroksidase kedua digunakan sebagai reduktor senyawa I untuk meregenerasi enzim, air, dan oksigen ($\text{Cpd I (Por}^{+}\text{-Fe}^{\text{IV}}\text{= O)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Enz (Por-Fe}^{\text{III}}\text{)} + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) (Chelikani *et al.*, 2003).



Gambar 2.5 Struktur dimer katalase bovine liver yang mengandung komponen heme (Dunford, 2010)

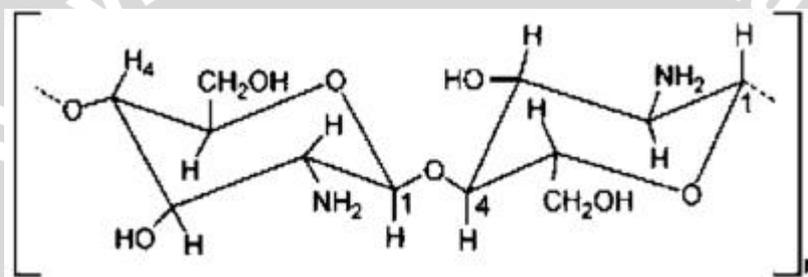
c) Kitosan

Kitosan adalah polisakarida tersusun atas kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin yang dihasilkan dari proses deasetilasi kitin. Kitin merupakan polisakarida yang banyak tersedia di alam dalam bentuk mikrofibril kristalin yang membentuk struktur eksoskeleton pada arthropoda. Derajat deasetilasi harus lebih dari 80-85% untuk memperoleh produk garam amina larut. Kitosan tersedia dalam tipe dan berat molekul bervariasi antara 10-10000 kDa serta bermacam tingkat deasetilasi dan viskositasnya. Di dalam tubuh, kitosan dapat terdegradasi oleh lisozim atau glukosidase menjadi amino gula, dengan demikian akan tereliminasi dari tubuh. Polimer ini bersifat biodegradasi, biokompatibel, non-imunogenik, non-kardiogenik, nontoksik, dan mukoadesif sehingga cocok untuk aplikasi biomedik seperti bahan

pembawa sistem hantaran obat. Kitosan juga mampu meningkatkan permeasi (*permeation enhancer*) dan meningkatkan absorpsi obat rute paraseluler yang sangat penting untuk transportasi senyawa hidrofilik melalui membran seperti peptida terapeutik (Suresh *et al.*, 2011). Pemerian kitosan yaitu berbentuk serbuk atau serpihan berwarna putih-krem dan tidak berbau. Aplikasi kitosan dalam formulasi farmasetik dikenal untuk sistem penghantaran obat terkontrol, antara lain sebagai komponen bentuk sediaan *mucoadhesive*, sediaan lepas segera, meningkatkan penghantaran peptida, dan untuk gen dengan teknik pembuatan *spray drying*, *coacervation*, kompres langsung, dan proses granulasi konvensional. Kitosan berfungsi sebagai *coating agent*, disintegrans, *film-forming agent*, mukoadesif, pengikat tablet, dan agen peningkat viskositas (Rowe *et al.*, 2008).

Kitosan merupakan poliamina kationik dengan densitas muatan tinggi pada pH <6,5, yang saling tarik-menarik pada muatan permukaan negatif dan ion logam kelat. Massa jenis kitosan sebesar 1,35-1,40 g/cm³ dan memiliki pH 4,0-6,0 pada larutan berair 1% b/v. Kitosan mampu menyerap kelembaban di atmosfer (higroskopis). Kelarutannya yaitu sedikit larut dalam air, cepat larut dalam larutan asam organik encer dan kental serta beberapa asam organik mineral (kecuali asam fosfat dan asam sulfat). Kitosan praktis tidak larut dalam etanol 95%, pelarut organik lainnya, serta larutan netral maupun alkali kira-kira pada pH >6,5. Selama disolusi, kelompok amina terprotonasi menghasilkan polisakarida bermuatan positif (RNH³⁺) dan garam kitosan yang larut air, yang kelarutannya dipengaruhi derajat deasetilasi. Kelarutan kitosan sangat dipengaruhi oleh penambahan garam dalam larutan. Makin tinggi kekuatan ion, maka makin rendah kelarutannya karena efek

salting-out, sehingga menimbulkan pengendapan kitosan. Ketika kitosan dalam larutan, ada gaya tolakan antara unit deasetilasi dan unit glukosamin menyebabkan konformasi kitosan meluas. Viskositas kitosan meningkat (terutama di lingkungan asam) seiring dengan peningkatan konsentrasi kitosan, penurunan suhu, dan peningkatan derajat deasetilasi. Sifat viskositasnya adalah pseudoplastis yang makin meningkat seiring meningkatnya pengadukan (*rate of shear*). Diketahui LD₅₀ kitosan per oral pada mencit adalah >16 g/kg (Rowe *et al.*, 2008).

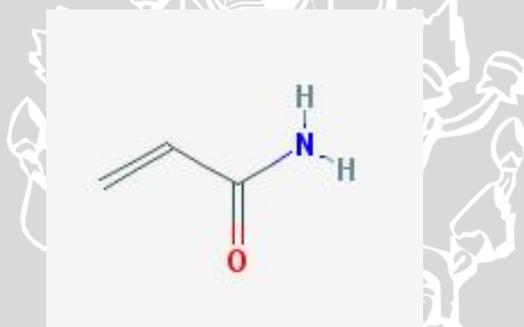


Gambar 2.6 Struktur kimia kitosan berupa linear co-polymer polisakarida yang terdiri dari β (1–4)-linked 2-amino-2-deoxy-D-glucose (D-glucosamine) dan 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose (Nacetyl-D-glucosamine) (Suresh *et al.*, 2011)

d) Acrylamide

Acrylamide (C₃H₅NO) memiliki berat molekul 71,09 g/mol; titik lebur 84,5°C; titik didih 103°C pada 0,67 kPa; massa jenis 1,122 g/mL pada suhu 30°C dan kelarutan dalam air sebesar 2,16 g/ml pada suhu 30°C. *Acrylamide* bereaksi kimia dengan kelompok senyawa berikatan ganda dan amida. Pada kondisi suhu melebihi titik didihnya, *acrylamide* mengalami polimerisasi cepat dengan reaksi eksotermis. Paparan sinar UV juga menimbulkan polimerisasi *acrylamide*. Polimer *acrylamide* bersifat hidrofilik dengan berat molekul antara 1 - 30 juta dan panjang rantainya mencapai 14000 - 420000 unit monomer. *Acrylamide* tidak kompatibel dengan agen pereduksi, tembaga, aluminium,

kuningan, dan perunggu. Adanya zat besi dalam larutan *acrylamide* dapat memicu terjadinya polimerisasi eksotermis cepat. *Acrylamide* berwujud kristal padat berwarna putih yang tidak berbau dan dapat menyublim perlahan pada suhu ruang. Fungsi utama *poliacrylamide* adalah sebagai flokulan untuk menangani limbah cair industri kertas atau pertambangan dan pengolahan air minum. Kegunaan lain yaitu untuk pelapisan (*coating*) permukaan dan bahan *adhesive*, pewarnaan tekstil, pengolahan kulit, produksi kertas dan kosmetik. *Acrylamide* diabsorpsi melalui rute per oral, inhalasi, dan dermal kemudian terdistribusi ke seluruh tubuh. Monomer ini mengalami metabolisme terutama melalui konjugasi glutation (NICNAS, 2002).

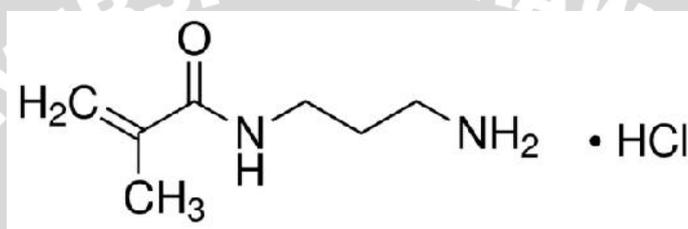


Gambar 2.7 Struktur kimia acrylamide yang mengandung gugus amina dan keton (PubChem Database, 2014)

e) N-(3-Aminopropyl)methacrylamide (APMAAm)

APMAAm merupakan monomer kelompok aminoalkil *acrylamide*. Monomer yang larut dalam air ini tahan terhadap hidrolisis, namun memiliki gugus amina primer yang dapat mengalami berbagai reaksi dalam kondisi ringan. Polimer APMAAm mampu mengembang dalam air tetapi tidak larut di dalamnya sehingga dapat digunakan dalam modifikasi permukaan bahan biomedis dan pembuatan sensor membran. Monomer ini berwujud kristal berwarna putih, memiliki massa jenis 1,19 pada suhu 25°C, titik didih 125°C,

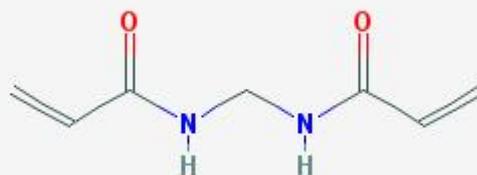
dan berat molekul sebesar 178,7 g/mol. APMAAm mampu berikatan silang (*crosslinked*) dengan mudah membentuk polimer (*self-assembly polimer*) yang mengandung amina dan cocok diaplikasikan dalam pembuatan hidrogel, *adhesive* dan *coating*, serta pelepasan obat terkontrol. Proses *self-assembly* polimer dari APMAAm timbul karena adanya gaya intra dan antarmolekul yang peka pada rangsangan eksternal (seperti pH, suhu, atau kekuatan ion) dan bersifat reversibel (Nguyen, 2014).



Gambar 2.8 Struktur kimia N-(3-Aminopropyl)methacrylamide dengan tambahan hidroklorida (SigmaAldrich, 2014)

f) N,N'-Methylenebisacrylamide

Methylenebisacrylamide ($C_7H_{10}N_2O_2$) berwujud larutan atau padat yang memiliki berat molekul 154,17 g/mol, titik lebur sebesar $185^{\circ}C$, nilai pH 5 pada 25 g/l air suhu $20^{\circ}C$, dan massa jenis sebesar $1,235 \text{ g/cm}^3$ ($30^{\circ}C$). Kelarutannya dalam air adalah 20 g/L dalam suhu $20^{\circ}C$. Diketahui LD_{50} *methylenebisacrylamide* pada tikus sebesar 390 mg/kg. *Methylenebisacrylamide* inkompatibel dengan asam, basa, agen pengoksidasi, agen pereduksi, besi, dan garam besi, tembaga, aluminium, kuning, dan inisiator radikal bebas. *Bisacrylamide* membentuk polimer (copolimer) dengan *acrylamide* dengan cara berikatan silang (*crosslinked*) menjadi *polyacrylamide* (Merck, 2014).



Gambar 2.9 Struktur kimia N-[(prop-2-enoylamino)methyl]prop-2-enamide yang mengandung dua gugus amina dan keton (PubChem, 2014)

g) N-Acryloxysuccinimide

N-acryloxysuccinimide ($C_7H_7NO_4$) berwujud kristal berwarna kuning memiliki berat molekul 169,13478 g/mol dan titik lebur $69^\circ C$. Penyimpanan baik pada suhu $2-8^\circ C$. Monomer ini inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat.

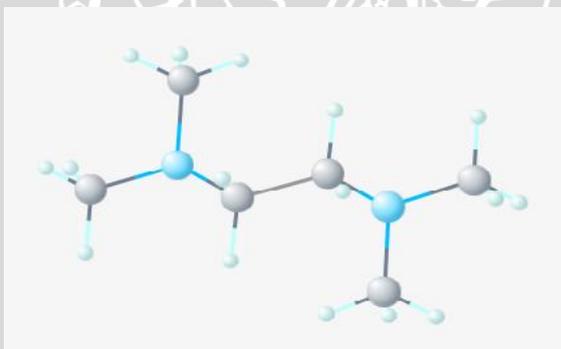


Gambar 2.10 : Struktur kimia N-acryloxysuccinimide (PubChem, 2014).

h) N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine

N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine atau biasa disebut TEMED merupakan monomer dengan rumus molekul $C_6H_{16}N_2$ dan berat molekul 116,20464 g/mol. Monomer ini berwujud cair, tidak berwarna, dan sedikit berbau ammonia. TEMED memiliki titik didih sebesar $121^\circ C$, titik beku $-55^\circ C$, dan massa jenis 0,7765 g/L setiap $20^\circ C/4^\circ C$. Kelarutannya dalam air dan

kebanyakan pelarut organik. Ketika TEMED dipanaskan hingga terdekomposisi maka akan melepaskan asap beracun nitroksida. Toksisitas diketahui pada tikus dengan nilai LD_{50} sebesar 1580 mg/kgbb (PubChem, 2014). TEMED digunakan dalam proses polimerisasi *acrylamide* sebagai katalis reaksi yang mempercepat laju pembentukan radikal bebas dari amonium persulfate. Aktivitas katalitik TEMED dapat menurun bila terdapat kontaminasi agen pengoksidasi yang ditandai perubahan warnanya menjadi kuning, akibatnya dibutuhkan jumlah TEMED yang lebih banyak untuk proses polimerisasi yang adekuat. Sifat TEMED sangat higroskopis dan secara bertahap terjadi akumulasi air yang akan mempercepat dekomposisi oksidatif. Oleh karena itu, penyimpanannya harus dalam wadah yang tersegel rapat pada suhu 4°C atau pada suhu ruang dan bertahan selama 6 bulan (Menter, 2000).



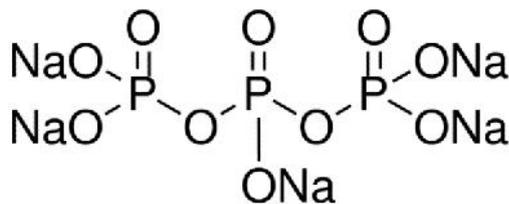
Gambar 2.11 Struktur 3-Dimensi TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyletan-1,2-diamine). Warna biru menunjukkan atom nitrogen, warna abu-abu menunjukkan atom karbon, dan warna putih menunjukkan atom hidrogen (PubChem, 2014).

i) Sodium Tripolyphosphate (TPP)

Sodium tripolyphosphate ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) merupakan senyawa anorganik padat yang berwujud granul dan bersifat sedikit higroskopis. Bentuk stabil dari STPP berupa garam heksahidrat. Bentuk garam anhidratnya terdapat pada bentuk kristal disebut fase 1 dan fase 2, yang jumlah tiap fasenya tergantung

pada suhu kalsinasi. Densitas bulk sebesar $0,45 - 1,15 \text{ g/cm}^3$. Bentuk STPP anhidrat tidak bisa melebur, tetapi terdekomposisi menjadi pirofosfat pada suhu 620°C . Bentuk heksahidrat dapat terdekomposisi pada suhu 85°C . *Sodium tripolyphosphate* memiliki berat molekul sebesar $367,86 \text{ g/mol}$ dan pH $9,0-10,0$ dalam larutan aqueous 1% pada suhu 25°C . Kelarutan senyawa ini dalam air adalah 140 g/kg pada suhu 20°C , 145 g/L pada suhu 25°C , 160 g/kg pada suhu 40°C , dan 325 g/L pada suhu 100°C . *Sodium tripolyphosphate* umumnya digunakan dalam industri detergen yang berfungsi menyerap kesadahan air agar surfaktan berfungsi secara efektif, buffer pH, emulsifikasi kotoran dan mencegah pengendapan, hidrolisis lemak serta melarutkan dispersi partikel kotoran (HERA, 2003).

Sodium tripolyphosphate dapat digunakan sebagai *counter ion* (pengubah ion) dalam proses pembuatan manik hidrogel (disebut *gelisphere*) menggunakan metode gelasi ionotropik. Metode gelasi ionotropik berdasarkan pada kemampuan polielektronik untuk berikatan silang/*cross link* dengan adanya *counter ion* untuk membentuk manik hidrogel. Dalam proses pembuatan manik hidrogel tersebut, larutan polimer mengandung obat dijatuhkan ke dalam larutan kation polivalen. Kation-kation akan berdifusi ke dalam tetesan polimer yang mengandung obat kemudian membentuk struktur tiga dimensi ikatan silang ionik. Polimer yang biasa digunakan untuk mengenkapsulasi obat yaitu polimer alam seperti alginat atau kitosan dan polimer semisintetis (Patil *et al.*, 2012).



Gambar 2.12 Struktur kimia sodium tripolyphosphate yang mengandung 3 atom fosfat dan lima atom natrium (Sigma-Aldrich, 2014)

j) Kalium Klorida

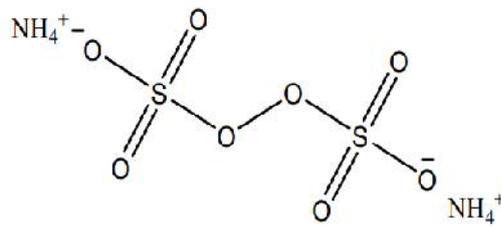
Kalium klorida (KCl) memiliki berat molekul 74,55 g/mol berwujud serbuk kristalin berwarna putih, tidak berbau, dan rasa seperti salin. Senyawa ini memiliki pH mendekati 7 pada larutan aqueous 15°C, massa jenis 1,99 g/cm³, titik lebur 790°C, titik didih 1500°C dan luas permukaan 0.084 m²/g. Kelarutan kalium klorida dalam suhu 20°C adalah praktis tidak larut dalam aseton dan eter, serta larut dalam etanol 95% (1:250), gliserin (1:14), dan air (1:2,8 dan 1:1,8 pada suhu 100°C). Setiap gram kalium klorida mengandung sekitar 13,4 mmol kalium, sementara itu 1,91 gram kalium klorida setara dengan 1 gram kalium. Diketahui LD₅₀ kalium klorida per oral pada tikus sebesar 2,6 g/kgbb (Rowe *et al.*, 2009).

Kalium klorida banyak berfungsi sebagai agen terapeutik dan agen tonisitas serta digunakan di berbagai formulasi parenteral maupun non-parenteral. Secara eksperimental, kalium klorida sering digunakan untuk produk *sustained-release* atau *modified-release*. Industri makanan menggunakan KCl sebagai suplemen diet, agen pengontrol pH, penstabil, pengental, dan *gelling agent*. Senyawa ini bereaksi keras dengan brom triflorida, juga campuran asam sulfat dan kalium permanganate. Kelarutan kalium klorida dalam air menurun bila terdapat asam hidroklorida, natrium klorida, dan magnesium klorida. Larutan kalium klorida akan mengendap bila

terdapat garam timah dan perak. Ion kalium berperan penting dalam metabolisme sel dan ketidakseimbangan ion kalium menimbulkan efek klinis yang serius. Kalium klorida per oral cepat diabsorpsi dalam saluran cerna dan diekskresi melalui ginjal (Rowe *et al.*, 2009).

k) Amonium Persulfat

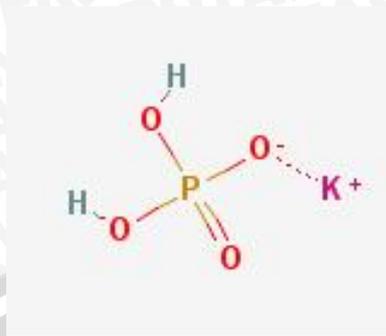
Amonium persulfat ((NH₄)₂S₂O₈) merupakan senyawa anorganik berwujud padat yang bersifat pengoksidasi kuat. Senyawa ini memiliki berat molekul sebesar 228,3 g/mol, massa jenis relatif sebesar 1,98 g/cm³ pada suhu 20°C, dan pH 1 - 6 dalam larutan 1%. Kelarutan amonium persulfate dalam air sebesar 850 g/l pada suhu 25°C. Pada dekomposisi termal, amonium persulfat berpotensi menghasilkan spesies SO_x dan NO_x. Diketahui LD₅₀ per oral akut pada tikus betina adalah 495 mg/kgbb, sedangkan pada tikus jantan sebesar 742 mg/kgbb. Amonium persulfate terdekomposisi dibawah titik lebur dan titik didihnya yaitu pada suhu 120°C. Dekomposisi tersebut dipicu oleh air dan panas. Melarutkan persulfat dalam air akan menghasilkan larutan asam akibat oksidasi air. Amonium persulfat banyak digunakan dalam proses polimerisasi, sebagai oksidan dalam kosmetik, pembuatan kertas dan pulp, dan agen pengoksidasi (Hernandez, 2005). Pada proses polimerisasi *acrylamide*, amonium persulfat berperan sebagai inisiator. Radikal bebas persulfat mengkonversi monomer *acrylamide* menjadi radikal bebas, yang akan bereaksi dengan monomer yang belum teraktivasi untuk memulai reaksi rantai polimerisasi. Amonium persulfat bersifat higroskopis, bila terlalu banyak air yang terkumpul maka reaktivitasnya menurun. Penambahan amonium persulfat berlebih bisa menyebabkan oksidasi protein dan asam nukleat pada proses polimerisasi (Menter, 2000).



Gambar 2.13 Struktur kimia amonium persulfat terdiri dari dianion dan dua kation yang identik. Dianion terdiri dari dua kelompok sulfat terhubung melalui salah satu atom oksigen menghasilkan dianion peroxodisulfate (Hernandez, 2005).

I) Potassium phosphate monobasic

Potassium dihydrogen phosphate atau nama lainnya *potassium phosphate monobasic* (KH₂O₄P) berwujud serbuk/granul kristal berwarna putih atau kristal tidak berwarna, tidak berbau dan memiliki berat molekul sebesar 136,09 g/mol. Senyawa ini memiliki titik lebur 253°C, massa jenis 2,34 g/cm³ dan pH sebesar 4,4-4,7. Kelarutan *potassium dihydrogen phosphate* adalah larut dalam 4,5 bagian air atau 25 gram/100 cc air pada suhu 25°C, sedikit larut dalam etanol, dan tidak larut dalam alkohol. Toksisitas akut pada tikus diketahui dari nilai LD₅₀ per oral sebesar 3200 mg/kgbb (PubChem, 2014). Senyawa ini berfungsi sebagai buffer pH, zat penetralisir, sekuestran, dan rasi dalam makanan (FAO, 19). Kondisi pH sangat penting dalam proses pembuatan mikrogel (*gelisphere*) terutama dalam formulasi larutan polimer *crosslinking* sebab pH mempengaruhi laju reaksi, bentuk dan ukuran butiran/manik *gelisphere* (Patil *et al.*, 2012).



Gambar 2.14 Struktur kimia potassium phosphate monobasic (PubChem, 2014).

2.7 Streptozotocin

Streptozotocin adalah antibiotik yang diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dan secara struktural merupakan turunan glukosamin nitrosoarea. Mekanisme kerja streptozotocin menyebabkan hiperglikemia adalah dengan aksi sitotoksik atau merusak sel beta pankreas secara langsung. Bagian nitrosoarea bertanggungjawab pada toksisitas sel beta, sementara itu bagian deoksiglukosa memfasilitasi transpor melalui membran sel. *Diabetogenicity* atau sifat diabetogenik pada streptozotocin juga melibatkan pembentukan radikal bebas dan menghasilkan perubahan *scavenger* endogen. Streptozotocin juga menyebabkan alkilasi atau rusaknya rantai DNA, sebagai konsekuensinya aktivitas enzim poli-ADP-ribosa sintetase meningkat. Enzim tersebut mampu menurunkan kadar NAD di dalam sel pankreas sehingga energi tidak terbentuk dan akhirnya sel akan mati. Streptozotocin lebih banyak disukai sebagai agen untuk menginduksi diabetes dalam penelitian dibandingkan alloxan karena memiliki beberapa keuntungan antara lain: waktu paruh relatif lebih panjang (15 menit), durasi hiperglikemia lebih lama, dan pembentukan komplikasi diabetes yang terkarakterisasi baik dengan insiden ketosis dan mortalitas yang lebih sedikit. Model hewan diabetes streptozotocin dan alloxan paling banyak

digunakan untuk mendeteksi senyawa-senyawa meliputi produk alami untuk insulinomimetik, insulinotropik, dan aktivitas hipoglikemia atau antihiperlikemia lainnya (Srinivasan dan Ramarao, 2007).

