

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin tersebut dengan efektif. Hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah merupakan akibat yang umum ditimbulkan oleh diabetes yang tidak terkontrol. Dalam jangka waktu panjang, jika tidak ditangani, kondisi hiperglikemia ini dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem tubuh, terutama sistem saraf dan pembuluh darah. Menurut survei WHO, di seluruh dunia terdapat 347 juta penderita diabetes dimana 80% di antaranya berasal dari negara dengan pendapatan rendah dan sedang. Pada tahun 2030 WHO memperkirakan bahwa angka kematian akibat diabetes akan meningkat dua kali lipat antara tahun 2005 dan 2030 (WHO, 2013).

DM dibedakan menjadi dua golongan yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi ketika tubuh berhenti atau hanya sedikit menghasilkan insulin sedangkan DM tipe 2 terjadi ketika tubuh mengalami gangguan dalam menggunakan insulin. DM tipe 1 kebanyakan berhubungan dengan faktor genetik dan produksi autoantibodi yang merusak sel β pankreas sedangkan DM tipe 2 terutama disebabkan oleh resistensi insulin dan dihubungkan dengan berbagai faktor termasuk obesitas dan usia. DM tipe 2 dialami oleh lebih dari 90% pasien diabetes (Rains and Sushil, 2011).

2.2 Patofisiologi DM Tipe 2

Dalam keadaan berpuasa, 75% total glukosa tubuh disimpan dalam jaringan yang tidak tergantung pada insulin seperti otak, hepar, dan saluran pencernaan. Sisanya, 25%, metabolisme glukosa terjadi pada otot yang tergantung pada insulin. Pada kondisi puasa, 85% produksi glukosa berasal dari hepar dan sisanya diproduksi oleh ginjal. Hal ini dipengaruhi oleh sekresi glukagon ketika puasa untuk mengimbangi kerja insulin sehingga tercipta kondisi normoglikemia. Setelah makan, peningkatan glukosa plasma menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas sehingga terjadi hambatan terhadap produksi glukosa hepar dan merangsang ambilan glukosa oleh jaringan perifer, disimpan dalam otot dan jaringan lemak. Sedikit peningkatan insulin plasma menyebabkan efek antilipolisis yang potensial sehingga menurunkan kadar asam lemak bebas. Penurunan kadar asam lemak bebas dalam plasma merangsang ambilan glukosa ke dalam otot dan mengurangi produksi glukosa di hepar. DM tipe 2 memiliki ciri-ciri penurunan sekresi insulin dan resistensi insulin pada jaringan otot, adiposa, dan hepar (Triplitt *et al.*, 2008).

Pankreas orang normal dapat menyesuaikan sekresi insulin untuk mempertahankan kondisi normoglikemia sehingga resistensi insulin dan toleransi glukosa dalam batas normal. Pada pasien DM tipe 2, sel β pankreas mengalami disfungsi sehingga terjadi gangguan sekresi insulin. Pada kondisi normal, sekresi insulin dipengaruhi oleh pengeluaran hormon inkretin oleh saluran cerna namun pada pasien DM tipe 2 hormon tersebut mengalami penurunan efek (Triplitt *et al.*, 2008).

2.3 Signaling Insulin

Jalur *signaling* insulin memiliki empat komponen utama, yaitu sinyal awal, reseptor yang mengikat sinyal, molekul sinyal atau molekul yang menghantarkan pesan, dan efektor. Sinyal awal dalam cakupan pembahasan ini merupakan sebuah protein yaitu insulin. Insulin memiliki ukuran yang besar untuk melewati membran plasma sel dan bersifat sangat hidrofilik sehingga reseptornya berada pada permukaan luar sel (ekstraseluler) (Wilson, 2013).

Salah satu fungsi insulin adalah mengontrol ambilan glukosa seluler pada otot dan jaringan adiposa. Insulin akan berikatan dengan reseptornya sehingga menyebabkan autofosforilasi dan aktivasi reseptor. Reseptor insulin yang teraktivasi akan memfosforilasi *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) yang selanjutnya membentuk kompleks dengan *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K). Kompleks tersebut merupakan katalis pembentukan *phosphatidylinositol triphosphate* (PIP3) yang akan berinteraksi dengan *phosphoinositide-dependent kinase 1* (PDK1). Kompleks PIP3-PDK1 memfosforilasi protein kinase melalui mekanisme yang belum diketahui dan merangsang translokasi transporter glukosa (GLUT4) dari kompartemen internal menuju permukaan membran sel sehingga glukosa dapat memasuki otot atau sel adiposa (Kwei *et. al.*, 2008).

2.4 Stres Oksidatif

Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dibentuk melalui reduksi molekul oksigen atau melalui oksidasi air menjadi produk lain seperti anion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH^\cdot). Mitokondria merupakan sumber utama produksi ROS dimana dalam jumlah sedang, ROS terlibat dalam beberapa fungsi fisiologis dalam menimbulkan respon sel sedangkan dalam jumlah besar justru dapat menyebabkan kerusakan seluler dari lipid, membran, protein, dan DNA. *Nitric Oxide* (NO) merupakan zat yang direglukosasi oleh

enzim NO sintase (NOSs) merupakan faktor lain yang berkontribusi terhadap kadar ROS dan *reactive nitrogen species* (RNIs). NO dapat bereaksi dengan superoksida untuk membentuk agen oksidasi yang poten dan dengan peroksinitrit (ONOO⁻) yang berkontribusi pada kerusakan sel dan stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan hasil dari overproduksi ROS dan/atau penurunan efisiensi sistem pengkheatnya seperti vitamin C, vitamin E, dan glutation. Kondisi stres oksidatif dapat disebabkan oleh keadaan hiperglikemia, radiasi UV, dan peningkatan ambilan asam lemak bebas (FFA) melalui aktivasi NF-κB, JNK/SAPK, dan p38 MAPK (Rains and Sushil, 2011).

Penderita diabetes menunjukkan stres oksidatif yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal karena terjadi peningkatan ROS dan marker stres oksidatif yang disertai dengan penurunan kadar antioksidan. Hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan marker stres oksidatif seperti MDA pada peroksidasi lipid membran sel dimana kadarnya berbanding lurus dengan kadar glukosa darah. Peningkatan peroksidasi lipid dapat dicegah melalui kontrol terhadap glikemia (Rains and Sushil, 2011).

Hiperglikemia dapat menginduksi stres oksidatif secara langsung melalui ROS atau melalui pengaruh terhadap keseimbangan redoks yang melibatkan peningkatan beberapa jalur yaitu jalur polyol, *advanced glycation end-products* (AGEs), protein kinase C (PKC), atau overproduksi superoksida oleh rantai transfer elektron mitokondria. Jalur polyol menyebabkan reduksi dari glukosa menjadi sorbitol melalui enzim aldose reduktase yang tergantung pada NADPH. Sorbitol selanjutnya direduksi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase dengan reduksi NAD⁺ menjadi NADH. Fungsi utama dari aldose reduktase adalah mereduksi aldehid yang dihasilkan oleh ROS atau substrat lain

menjadi alkohol inaktif. Pada kondisi normal, aldose reduktase memiliki afinitas yang lemah terhadap glukosa namun pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan aktivitas enzimatis sehingga menyebabkan penurunan NADPH yang merupakan kofaktor penting dalam memproduksi GSH, suatu antioksidan intrasel (Rains and Sushil, 2011).

AGEs dibentuk melalui ikatan kovalen kelompok aldehid atau keton dari glukosa yang tereduksi menjadi amino bebas. Protein tersebut selanjutnya disebut produk amadori yaitu ketoamin yang lebih stabil. Produk amadori dapat secara langsung dikonversi menjadi AGEs atau mengalami autooksidasi menjadi intermediet karbonil reaktif yang melengkapi kompleks irreversibel struktur AGE. AGEs dapat berinteraksi dengan reseptor permukaan yaitu RAGE dan memproduksi ROS intrasel melalui aktivasi sistem NADPH oksidase. ROS yang diproduksi selanjutnya mengaktifkan jalur Ras-MAP kinase sehingga terjadi aktivasi NF- κ B. NF- κ B akan mengaktifkan transkripsi dari berbagai produk gen yang dihubungkan dengan aterosklerosis (Rains and Sushil, 2011).

Hiperglikemia dapat mempengaruhi produksi ROS secara langsung maupun tidak langsung melalui jalur PKC. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan intermediet glikolisis, dihidroksiaseton fosfat kemudian direduksi menjadi gliserol-3-fosfat. Hiperglikemia juga dapat mengaktifkan jalur PKC melalui ligasi terhadap reseptor AGE dan dengan influk pada jalur polyol. Selain itu, aktivasi berbagai macam isoform PKC dapat menyebabkan gangguan pada *signaling* sel. Pada kondisi hiperglikemia, PKC dapat mengaktifkan NADPH oksidase dan menginduksi *Toll Like Receptor* (TLR)-2 dan TLR-4 sehingga menciptakan kondisi stres oksidatif. Aktivasi PKC dapat menekan produksi *nitric oxide* (NO) yang merupakan vasodilator poten melalui hambatan terhadap

endothelial nitric oxide synthase (eNOs) dan mengaktivasi endotelin-I sebagai vasokonstriktor sehingga terjadi abnormalitas aliran darah. Aktivasi jalur PKC juga dapat menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang menyebabkan perubahan aliran darah dan permeabilitas pembuluh. PKC juga berkontribusi terhadap akumulasi matriks protein melalui induksi *tumor growth factor* (TGF)- β 1, fibrinektin, dan kolagen tipe IV serta dapat mengaktivasi NF- κ B sehingga menghasilkan ROS yang berlebihan (Rains and Sushil, 2011).

Mekanisme utama produksi ROS adalah melalui overproduksi superoksida oleh *electron transport chain* (ETC) mitokondria. Pada kondisi normal, oksidasi glukosa dimulai dalam sitoplasma dimana glukosa mengalami glikolisis. Elektron yang dihasilkan dari siklus pemecahan glukosa tersebut didonasikan kepada molekul oksigen sehingga terjadi peningkatan produksi superoksida (Rains and Sushil, 2011).

2.5 Hubungan Stres Oksidatif dan *Signaling* Insulin

ROS dan RNIs mempengaruhi *signaling* insulin tergantung pada dosis dan waktu. ROS dalam kadar milimolar berperan dalam fungsi fisiologis *signaling* insulin melalui mekanisme dependensi NAD(P)H oksidase. Pada kondisi stimulasi insulin terjadi lonjakan produksi H_2O_2 yang menimbulkan paparan jangka pendek dalam kadar rendah terhadap ROS sehingga menghambat aktivitas tirosin fosfatase. Hambatan terhadap enzim tersebut menyebabkan peningkatan fosforilasi tirosin basal dari reseptor insulin dan substratnya (Rains and Sushil, 2011).

Hasil yang paling umum dari gangguan *signaling* insulin adalah resistensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika insulin dalam kadar normal tidak dapat menyebabkan respon yang juga normal pada jaringan lemak, hati, dan otot.

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa pada kondisi stres oksidatif, *signaling* insulin mengalami gangguan sehingga terjadi resistensi sel. ROS yang meningkat dapat menginduksi fosforilasi IRS serin/treonin sehingga mengganggu redistribusi komponen *signaling* insulin dan mengurangi transkripsi gen GLUT-4 atau mengganggu aktivitas mitokondria. Stres oksidatif merupakan faktor utama yang berperan terhadap onset dan perburukan DM. Terdapat banyak risiko umum seperti obesitas, penambahan usia, dan kebiasaan makan makanan tidak sehat yang selanjutnya dapat berkontribusi terhadap kondisi stres oksidatif sehingga mempengaruhi sensitivitas insulin baik melalui peningkatan resistensi insulin atau pun mengganggu toleransi glukosa (Rains and Sushil, 2011).

2.6 Hubungan Peroksidasi Lipid dan Komplikasi Nefropati

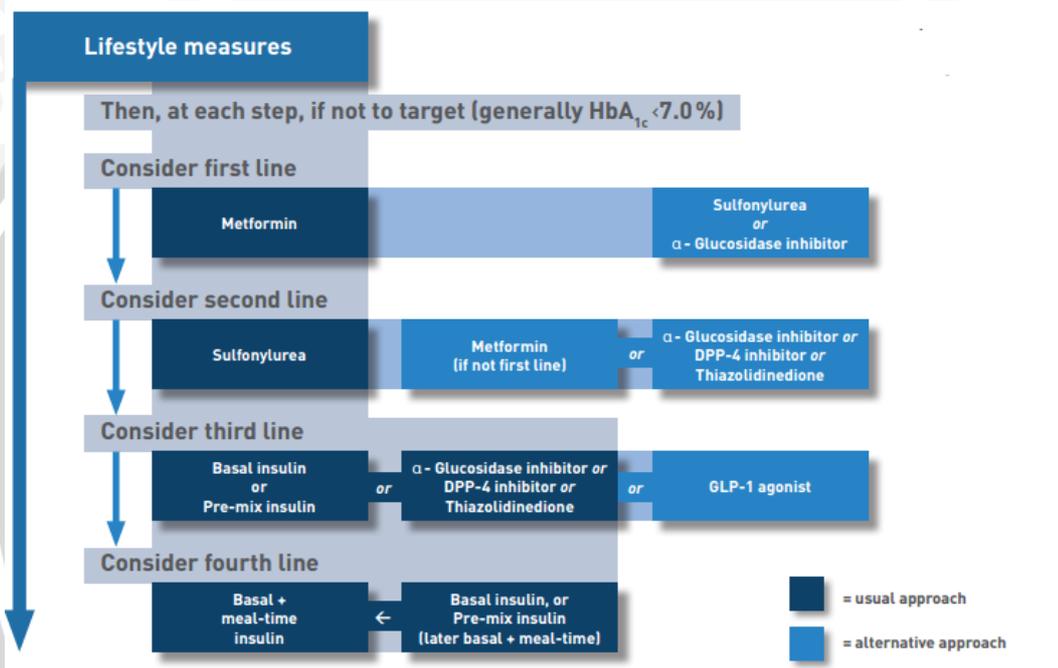
Nefropati akibat diabetes merupakan salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal tahap akhir yang diperantarai oleh kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan penyebab utama terjadinya komplikasi pada penderita diabetes melalui peningkatan ROS. Degradasi lipid melalui proses oksidasi atau disebut peroksidasi lipid menghasilkan salah satu penanda terbesar produk karbonil yaitu MDA yang pembentukannya dipercepat oleh ROS. Peroksidasi lipid menginduksi kerusakan endotel, respon inflamasi, gangguan vasodilatasi, dan aktivasi makrofag. Gangguan-gangguan yang disebabkan oleh peroksidasi lipid tersebut justru meningkatkan kadar ROS (Rains and Sushil, 2011).

Stres oksidatif dapat menyebabkan modifikasi protein, lipid, dan DNA sehingga terjadi disfungsi seluler dan berkontribusi terhadap patogenesis nefropati pada diabetes. NO merupakan vasodilator, antiinflamasi, antitrombotik, dan memiliki aktivitas proliferasi. Produksi NO secara abnormal yang diaktivasi oleh kondisi hiperglikemia pada ginjal memiliki peran penting terhadap

patofisiologi nefropati melalui peningkatan tekanan glomerular, filtrasi berlebihan, dan mikroalbuminuria (Reddy *et. al.*, 2013).

2.7 Terapi Farmakologi

Algoritma terapi farmakologi untuk pasien DM tipe 2 adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Algoritma Terapi Farmakologi DM Tipe 2 (IDF, 2014)

Obat-obat tersebut dapat digolongkan menjadi beberapa golongan berdasarkan cara kerjanya, yaitu (Matthaei *et al.*, 2009):

2.7.1 Biguanida

Metformin merupakan pilihan pertama untuk terapi DM tipe 2 yang dapat memperbaiki kondisi diabetes dengan cara mengurangi resistensi insulin pada hepar dan otot rangka tanpa meningkatkan sekresi insulin pankreas. Efeknya dalam memperbaiki resistensi lebih rendah daripada ligan PPAR-γ. Insulin dapat mengurangi asam lemak bebas dan laju oksidasi lipid. Insulin diindikasikan tidak

hanya pada pasien DM tipe 2 yang obesitas namun juga pada pasien dengan berat badan normal dengan dosis 500–2000 mg/hari. Efektivitas metformin dan sulfonilurea dalam menurunkan kadar glukosa darah relatif sama. Risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dapat diturunkan oleh metformin. Keuntungan metformin adalah dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia, dislipidemia, gangguan pembekuan darah, disfungsi endotel, dan inflamasi kronis vaskular. Efek samping yang dapat terjadi adalah asidosis laktat sehingga dikontraindikasikan untuk pasien dengan insufisiensi ginjal dan jantung (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.2 Penghambat Alfa Glukosidase (AGI)

AGI merupakan penghambat enzim yang mencegah perombakan disakarida dan oligosakarida menjadi monosakarida yang akan diabsorpsi ke dalam darah oleh usus sehingga efektif untuk menurunkan glukosa darah postprandial. Dari golongan AGI, hanya akarbose dan miglitol yang penggunaannya disetujui. AGI diindikasikan untuk penderita DM tipe 2 yang kontraindikasi terhadap terapi metformin dengan dosis inisiasi sebesar 50 mg. Dosis lebih dari 100 mg/hari dapat memperbaiki HbA1c tetapi meningkatkan efek samping berupa diare, nyeri perut dan flatulensi yang sering menyebabkan kegagalan terapi akibat rendahnya kepatuhan pasien (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.3 Ligan PPAR- γ

Rosiglitazone dan pioglitazone merupakan agonis selektif dari reseptor PPAR- γ (reseptor gamma aktif proliferasi peroksisomal). Golongan obat ini diindikasikan untuk penderita DM tipe 2 yang kontraindikasi atau tidak toleran terhadap terapi metformin. Dosis efektif rosiglitazone dimulai pada 4 mg/hari

yang kemudian dapat ditingkatkan menjadi 8 mg/hari setelah 8 minggu sedangkan dosis awal pioglitazone adalah 15 mg atau 30 mg yang selanjutnya ditingkatkan menjadi 45 mg sehari sekali. Efektivitas keduanya dalam menurunkan kadar glukosa darah dapat dibandingkan dengan oral antidiabetes (OAD) lainnya. Efek samping keduanya adalah retensi cairan sehingga meningkatkan kejadian gagal jantung kongestif dan infark miokard. Efek samping tersebut lebih tinggi pada penggunaan rosiglitazone daripada pioglitazone (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.4 Sulfonilurea

Salah satu obat golongan sulfonilurea yang paling banyak digunakan adalah glibenklamid yang diindikasikan bagi pasien DM tipe 2 dengan kondisi yang dikontraindikasikan untuk penggunaan metformin. Dosis efektif masing-masing obat dari golongan ini adalah: 1,75–3,5 mg glibenklamid; 12,5 mg glibornurid; 40 mg glikazid; 1 mg glimepirid; 15 mg gliquidon; dan 0,5-1 g tolbutamid. Efek samping utama dari golongan ini adalah peningkatan berat badan dan hipotensi. Hipoglikemia lebih jarang terjadi pada penggunaan glimepirid dibandingkan dengan glibenklamid. Glibenklamid menunjukkan efek samping buruk pada jantung seperti iskemik, perubahan pada ECG, dan kematian jantung pada pasien yang sudah mengalami gangguan jantung sebelum diterapi atau pada pasien yang menerima kombinasi metformin dengan sulfonilurea. Sulfonilurea dapat mengurangi risiko komplikasi mikrovaskuler dan menurunkan HbA1c, serta kadar glukosa darah baik puasa maupun postprandial (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.5 Analog Sulfonilurea

Nateglinide dan repaglinide diindikasikan untuk pasien DM tipe 2 yang tidak merespon terhadap terapi pembatasan nutrisi dan aktivitas fisik serta tidak mencapai target dengan monoterapi metformin sehingga analog sulfonilurea dapat ditambahkan dan hanya diizinkan untuk dikombinasikan dengan metformin. Dosis permulaan repaglinide adalah 0,5 mg sehari sedangkan nateglinide 60 mg tiga kali sehari. Perbandingan kedua obat tersebut menunjukkan bahwa repaglinide dapat menurunkan glukosa darah puasa dan HbA1c lebih signifikan namun lebih besar risikonya dalam meningkatkan berat badan. Efek samping lainnya yang penting dari analog sulfonilurea adalah hipoglikemia namun pada terapi jangka panjang risikonya lebih kecil jika dibandingkan dengan pasien yang menerima sulfonilurea. Repaglinide mengalami deaktivasi oleh CYP2C8 maka pemberiannya bersama substrat sitokrom tersebut dapat meningkatkan kadar plasma repaglinide dan efek sampingnya. Repaglinide dapat menyebabkan kelainan pencernaan dan merangsang reaksi alergi (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.6 Penghambat DPP-4

Penghambat DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, dan lain-lain) merupakan golongan obat baru sebagai OAD dengan mekanisme kerja menghambat enzim dipeptidil-peptidase IV yang merupakan enzim penentu laju degradasi hormon inkretin *glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). Menghambat DPP-4 berarti meningkatkan kadar dan efek dari peptida-peptida endogen tersebut, utamanya GLP-1 yang dapat merangsang sekresi insulin oleh pankreas. Golongan obat ini tidak menunjukkan risiko hipoglikemia maupun peningkatan berat badan dan diindikasikan untuk terapi pasien DM tipe 2 yang tidak merespon perubahan gaya hidup serta metformin.

Sitagliptin diberikan 100 mg sekali sehari dengan masa tunak dicapai setelah tiga hari. Dengan dosis 50 mg/ hari, laju penghambatan terhadap DPP-4 adalah 80% selama 24 jam. Dosis vildagliptin adalah sebesar 50 mg dua kali sehari. Interaksi penghambat DPP-4 dengan obat lain dapat dikatakan rendah. Pasien dengan insufisiensi ginjal ringan tidak memerlukan penyesuaian dosis namun obat golongan ini tidak direkomendasikan untuk kondisi insufisiensi sedang atau berat. Pada terapi menggunakan golongan ini, risiko yang dapat timbul adalah peningkatan kejadian nasofaringitis, ISK, dan sakit kepala. Sebelum menggunakan vildagliptin maka transaminase harus diukur terlebih dahulu (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.7 Inkretin Mimetik

Inkretin mimetik merupakan peptida yang dapat mengaktivasi reseptor GLP-1. Obat dari golongan ini yang diterima penggunaannya hanya exenatide yang diindikasikan sebagai terapi kombinasi dengan metformin dan/atau sulfonilurea. Dosis exenatide adalah 5 µg atau 10 µg dengan kemampuan menurunkan glukosa darah kecil namun signifikan. Selain itu, obat ini dapat menyebabkan penurunan berat badan dan tekanan darah yang signifikan. Hampir 50% pasien mengalami gangguan pencernaan seperti mual, muntah, dan diare serta meningkatkan risiko pankreatitis (Matthaei *et al.*, 2009).

2.7.8 Insulin

Insulin dapat mereglukosasi ambilan glukosa oleh jaringan perifer, mengurangi toksisitas glukosa, menekan produksi glukosa hepar, dan memperbaiki lipolisis yang berlebihan. Insulin memberikan keuntungan pada sistem pembekuan darah, penurunan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, serta merupakan terapi paling efektif dalam menurunkan kadar

glukosa darah. Insulin diindikasikan untuk pasien DM tipe 2 yang tidak merepon perubahan gaya hidup maupun terapi OAD. Insulin diberikan dalam bentuk injeksi intramuskular menggunakan pen insulin. Normalnya, kombinasi insulin basal dan insulin makan lebih direkomendasikan untuk mengontrol kadar glukosa darah dalam rentang normal. Kombinasi insulin dengan OAD juga sering digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi. Efek samping yang dapat ditimbulkan dari terapi menggunakan insulin adalah hipoglikemia, peningkatan berat badan, progresi retinopati, dan alergi (Matthaei *et al.*, 2009).

2.8 Terapi Herbal

Selain terapi farmakologi, terdapat beberapa herbal yang biasa digunakan sebagai terapi dalam mengontrol kadar glukosa darah. Beberapa tanaman tersebut adalah (Patel *et al.*, 2012):

2.8.1 *Allium cepa*

Minyak esensial *Allium cepa* dapat menurunkan lipid serum, pembentukan peroksida lipid, glukosa darah, dan meningkatkan kadar insulin serum pada percobaan menggunakan tikus dengan dosis per oral 100 mg/kg. Efek antidiabetik dan antihiperlipidemia disebabkan kemampuannya sebagai antioksidan (Patel *et al.*, 2012).

2.8.2 *Amaranthus caudatus*

Ekstrak metanol daun *Amaranthus caudatus* pada tikus diabetes pada dosis 200 dan 400 mg/kg per oral secara signifikan dapat menurunkan glukosa darah, total kolesterol (TC), trigliserida (TG), LDL, dan VLDL, dan dapat meningkatkan HDL (Patel *et al.*, 2012).

2.8.3 *Andrographis lineata*

Ekstrak metanol dan air dari *Andrographis lineata* pada tikus diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah, TC, LDL, VLDL, dan meningkatkan HDL dengan dosis 400 mg/kg selama 15 hari terapi (Patel *et al.*, 2012).

2.8.4 *Annona squamosa*

Ekstrak etanol *Annona squamosa* dapat menurunkan glukosa darah, HbA1c, urea, dan serum kreatinin secara signifikan pada tikus diabetes dengan dosis 100 mg/kg per oral selama 30 hari (Patel *et al.*, 2012).

2.8.5 *Artocarpus heterophyllus*

Ekstrak etanol *Artocarpus heterophyllus* pada tikus diabetes pada dosis 400 mg/kg per oral dapat menurunkan glukosa darah secara signifikan (Patel *et al.*, 2012).

2.8.6 *Brassica juncea*

Ekstrak air biji *Brassica juncea* pada tikus diabetes secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memiliki efek insulin mimetik pada dosis 250, 350, dan 450 mg/kg per oral (Patel *et al.*, 2012).

2.8.7 *Caesalpinia bonduc*

Ekstrak metanol-air biji *Caesalpinia bonduc* pada tikus diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan, dan mengembalikan aktivitas beberapa enzim (Patel *et al.*, 2012).

2.8.8 *Cassia auriculata*

Ekstrak air daun *Cassia auriculata* dengan dosis 400 mg/kg per oral selama 15 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa, insulin plasma, heksokinase hepar dan fosfofruktokinase, serta kadar peptida-C pada tikus

diabetes. Ekstrak tersebut juga dapat meningkatkan jumlah sel islet dan sel beta pankreas secara signifikan namun menghambat glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bisfosfatase (Patel *et al.*, 2012).

2.8.9 *Cinnamomum zeylanicum*

Ekstrak air *Cinnamomum zeylanicum* pada tikus diabetes dengan dosis 30 mg/kg selama 21 hari dapat menurunkan hiperglikemia dan nefropati secara signifikan. Ekstrak tersebut memiliki kemampuan mereglukosasi pelepasan protein-1 dan GLUT-4 pada jaringan adiposa dan jaringan otot (Patel *et al.*, 2012).

2.8.10 *Cucumis sativus*

Ekstrak etanol buah *Cucumis sativus* pada tikus diabetes dengan dosis 200 dan 400 mg/kg per oral dapat menurunkan secara signifikan peningkatan glukosa darah, kolesterol, dan LDL (Patel *et al.*, 2012).

2.8.11 *Eucalyptus globules*

Ekstrak alkohol *Eucalyptus globules* pada tikus diabetes dengan dosis 0,05; 0,1; 0,2; dan 0,4 g/kg per oral selama 21 hari secara signifikan menurunkan kadar serum glukosa dan meningkatkan kadar serum insulin (Patel *et al.*, 2012).

2.8.12 *Punica granatum*

Ekstrak alkohol-air kulit *Punica granatum* pada tikus diabetes dengan dosis 400 mg/kg per oral selama 2 minggu dapat menurunkan glukosa plasma dan indikator lipid (Patel *et al.*, 2012).

2.9 Jintan Hitam

Jintan hitam merupakan tumbuhan kecil berbunga yang berasal dari Asia Tenggara dan dibudidayakan di daerah Mediterania Timur seperti Eropa Selatan, Syria, Turki, Arab Saudi, Pakistan, dan India. Jintan hitam memiliki klasifikasi sebagai berikut (Rajsekhar and Buphendar, 2011):

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Orda : Ranunculales
Famili : Ranunculaceae
Genus : *Nigella*
Spesies : *Nigella sativa*

Tanaman ini memiliki tinggi sekitar 45 cm dengan panjang daun 2,5-5 cm dan berbentuk tombak linear. Bunganya berwarna biru pucat dengan ukuran 2-2,5 cm tersusun pada tangkai yang panjang. Bijinya berbentuk gepeng mirip corong, membujur, kaku dengan panjang 0,2 cm dan lebar 0,1 cm serta berwarna hitam. Bunga dan buah muncul pada bulan Januari sampai April dan biasanya tumbuh pada tanah kering. Pemanenan dilaksanakan biasanya pada bulan November sampai April (Rajsekhar and Buphendar, 2011).

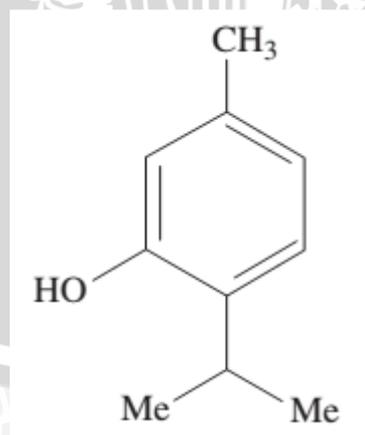


Gambar 2.2 Tumbuhan Jintan Hitam (Rajsekhar and Buphendar, 2011)



Gambar 2.3 Biji Jintan Hitam (Rajsekhar and Buphendar, 2011)

Jutaan orang di daerah Mediterania dan India menggunakan minyak dari jintan hitam setiap hari sebagai perlindungan dan terapi alami. Jintan hitam memiliki berbagai kandungan kimia seperti asam amino, protein, karbohidrat, minyak *fixed* dan minyak menguap. Banyak aktivitas farmakologi yang ditimbulkan kandungan quinon dimana telah ditemukan bahwa TQ merupakan konstituen aktif terbesar pada minyak menguap jintan hitam. Kandungan *fixed oil* adalah 30% sedangkan minyak menguap sebesar 0,5-1,5%. Sementara itu, komposisi minyak menguap mengandung 54% TQ dan banyak monoterpen seperti *p-cymene* dan *a-pinene* (Gali-Muhtasib *et al.*, 2006).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Thymoquinone (Gali-Muhtasib *et al.*, 2006)

Biji jintan hitam memiliki beberapa aktivitas farmakologi, antara lain sebagai antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, imunomodulator, antitumor, dan

antihistamin. Pada beberapa penelitian, baik in vitro maupun in vivo, ekstrak biji jintan hitam dapat mengurangi toksisitas yang diakibatkan oleh radikal bebas dengan aktivitasnya sebagai antioksidan. Sebagai agen antiinflamasi, TQ dapat menghambat COX, 5-LO, tromboksan B2, LTC₄, dan LTB₄ (Salem, 2005).

Ekstrak biji jintan hitam menunjukkan efek antioksidan, antidiabetik dan antiinflamasi yang bermanfaat terhadap perbaikan kondisi DM. Pada makrofag tikus, TQ menunjukkan efek antioksidan kuat melalui hambatan terhadap NO synthase. Selain itu, ekstrak biji jintan hitam juga memiliki kemampuan mengembalikan kesetimbangan glukosa, penurunan kadar glukosa darah dan TG, meningkatkan HDL, serta meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada tikus diabetes (Alimohammadi *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Mathur (2011) pada tikus normal menunjukkan bahwa ekstrak biji jintan hitam dapat meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan tanpa menyebabkan kerusakan pada hepar serta memperbaiki toleransi glukosa sebaik kontrol dengan metformin 300 mg/kg. Ekstrak menunjukkan efek reduksi terhadap berat badan. Pada tikus diabetes yang diinduksi STZ, ekstrak biji jintan hitam mampu meningkatkan sekresi insulin sehingga terjadi penurunan glukosa darah dan dapat meningkatkan regenerasi sel β pankreas serta melindungi sel-sel tersebut dari pengaruh buruk stres oksidatif. Pada morfologi ginjal, pemberian ekstrak menunjukkan adanya perbaikan.