

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang diakibatkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan dan/atau menggunakan insulin (ADA: *Diabetes Basics*, 2013). Berdasarkan WHO, seseorang dikatakan terdiagnosa DM dengan salah satu kriteria berikut: kadar glukosa darah puasa ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), kadar glukosa darah 2 jam setelah konsumsi glukosa ≥ 1.1 mmol/L (200 mg/dL), kadar glukosa darah acak ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), dan hemoglobin terglikasi HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (6,5%) (IDF, 2012). DM dapat dianggap sebagai penyakit vaskular karena menyebabkan komplikasi pada mikrovaskular dan makrovaskular, DM adalah faktor risiko *Coronary Artery Disease* (CAD), *Peripheral Artery Disease* (PAD), neuropati, nefropati, dan kebutaan (Jali *et al.*, 2009).

Berdasarkan etiologinya, DM dapat dibagi menjadi dua bentuk utama yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi pada anak-anak, terutama disebabkan autoimun yang memediasi kerusakan sel β pankreas, sehingga terjadi defisiensi insulin absolut. Pasien DM tipe 1 harus mendapatkan insulin eksogen untuk bertahan hidup dan mencegah ketoasidosis. Frekuensi DM tipe 1 relatif rendah dibandingkan DM tipe 2 yang terjadi lebih dari 90% kasus secara global. DM tipe 2 banyak terjadi pada usia dewasa yang ditandai dengan resistensi insulin dan/atau sekresi insulin yang abnormal. Pasien DM tipe 2 tidak tergantung pada insulin eksogen, tetapi dapat dibutuhkan jika diet atau dengan

agen hipoglikemik oral tidak dapat mengontrol kadar glukosa darah (Thévenod, 2008).

Faktor risiko perkembangan DM tipe 2 telah diidentifikasi, antara lain riwayat keluarga, obesitas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), kurangnya aktivitas fisik, ras, sebelumnya telah diidentifikasi mengalami gangguan toleransi glukosa atau gangguan glukosa puasa, hipertensi ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$), riwayat DM gestasional, dan riwayat penyakit vaskular (Curtis *et al.*, 2008). Obesitas adalah penyebab utama terjadinya resistensi insulin (Badawi *et al.*, 2010).

2.2 **Signaling Insulin**

Secara fisiologis, sel β Langerhans pankreas mensintesis insulin, disimpan dalam vakuola dan pelepasannya dipicu oleh peningkatan kadar glukosa darah baik setelah makan maupun dari proses pemecahan glikogen menjadi glukosa pada saat puasa (glikogenolisis). Insulin adalah hormon utama yang mengatur ambilan glukosa dari darah ke dalam sel, termasuk sel otot rangka dan adiposa. Insulin juga berperan untuk mengubah glukosa menjadi glikogen. Penurunan kadar glukosa darah mengakibatkan penurunan pelepasan insulin dari sel β Langerhans pankreas dan peningkatan pelepasan glukagon dari sel α pankreas yang menstimulasi perubahan glikogen menjadi glukosa (Lin and Sun, 2010). Insulin bekerja agar glukosa dari darah bergerak menuju jaringan yang sensitif terhadap insulin contohnya jaringan otot dan adiposa, insulin juga berperan untuk meningkatkan penyimpanan glukosa. Pada jaringan otot, glukosa disimpan dalam bentuk glikogen (Niewoehner, 2004). Pada jaringan adiposa, glukosa disimpan dalam bentuk lemak (Thévenod, 2008).

IR adalah glikoprotein yang terdiri dari dua subunit α dan dua subunit β yang dihubungkan melalui ikatan disulfida, subunit α terletak di ekstraselular dan

terdapat daerah pengikatan insulin sedangkan subunit β terletak di membran plasma (DeFronzo, 2004). Ketika insulin berikatan dengan reseptor, akan mengaktifasi tirosin kinase yang terdapat pada reseptor subunit β , hal ini menyebabkan fosforilasi tirosin pada beberapa substrat protein, terutama protein substrat reseptor insulin (*Insulin Receptor Substrate/IRS*). Terdapat beberapa macam IRS antara lain, IRS-1 terlibat dalam kerja insulin pada jaringan otot dan adiposa. IRS-2 berperan penting dalam pertumbuhan sel β pankreas. IRS-3 dan IRS-4 sebagian besar diekspresikan di jaringan adiposa dan neuroendokrin (Rhodes, 2002). Kemudian terjadi stimulasi jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3-kinase) yang menstimulasi translokasi GLUT-4 menuju membran plasma sel adiposa dan otot (Thévenod, 2008). Inaktivasi GLUT-4 di jaringan otot atau adiposa memiliki efek signifikan pada toleransi glukosa, menyebabkan berkurangnya ambilan glukosa oleh jaringan otot maupun adiposa (Rhodes, 2002).

2.3 Mekanisme Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus Tipe 2

Mekanisme terjadinya resistensi insulin dapat terjadi karena faktor genetik, lingkungan, dan obesitas baik sebagai penyebab tunggal maupun kombinasi. Obesitas adalah penyebab utama terjadinya resistensi insulin (Badawi *et al.*, 2010). Pada obesitas berhubungan dengan peningkatan jumlah dan/atau ukuran sel jaringan adiposa, sel ini memproduksi sitokin proinflamasi secara berlebihan seperti TNF- α (Thévenod, 2008).

Dalam jaringan adiposa pada orang obesitas, ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) TNF- α 2,5 kali lipat lebih tinggi daripada orang yang kurus dan sangat berkorelasi dengan hiperinsulinemia. Tingginya kadar TNF- α

berkaitan dengan patofisiologi resistensi insulin dan DM tipe 2 (Badawi *et al.*, 2010).

TNF- α menghambat aktivitas AMPK yang mengakibatkan resistensi insulin di jaringan otot (Steinberg *et al.*, 2006). Penghambatan aktivitas AMPK mengakibatkan penurunan sintesis dan translokasi GLUT-4 di jaringan otot yang berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia (Kola *et al.*, 2008; Andaloussi, 2011).

2.4 Glucose Transporter-4 (GLUT-4)

Glukosa merupakan sumber energi utama untuk semua sel di tubuh, energi diperoleh dari pemecahan glikogen yang terutama disimpan di hepar menjadi glukosa. Penyimpanan energi diperbarui dari glukosa yang berasal dari makanan, dimana makanan setelah dicerna dan diabsorpsi melewati dinding usus akan didistribusikan ke beberapa jaringan tubuh, distribusi ini memerlukan protein transpor yang disebut GLUT yang bekerja memindahkan glukosa melewati permukaan sel (Bryant *et al.*, 2002). GLUT-4 terdapat di beberapa jaringan, namun terutama terdapat di jaringan otot dan adiposa. GLUT-4 merupakan faktor utama yang dibutuhkan untuk proses ambilan glukosa dari plasma sehingga terjadi penurunan glukosa dalam darah (Nikzamir *et al.*, 2014).

2.4.1 Hubungan GLUT-4 dengan Resistensi Insulin

DM tipe 2 ditandai dengan keadaan resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target untuk merespon aktivitas hormon insulin (Sulistyoningrum, 2010). Kerja insulin pada sel target dimediasi oleh adanya IR yang terdapat pada permukaan sel yang menyebabkan aktivasi tirosin kinase kemudian terjadi fosforilasi tirosin dan menyebabkan translokasi GLUT-4 ke

membran sel (Niewoehner, 2004). GLUT-4 terdapat di berbagai jaringan namun terutama di jaringan adiposa dan otot, protein ini merupakan faktor utama yang dibutuhkan untuk ambilan glukosa dari plasma dan menurunkan glukosa dalam darah (Nikzamir *et al.*, 2014).

2.4.2 GLUT-4 dalam Jaringan Otot pada Diabetes Melitus Tipe 2

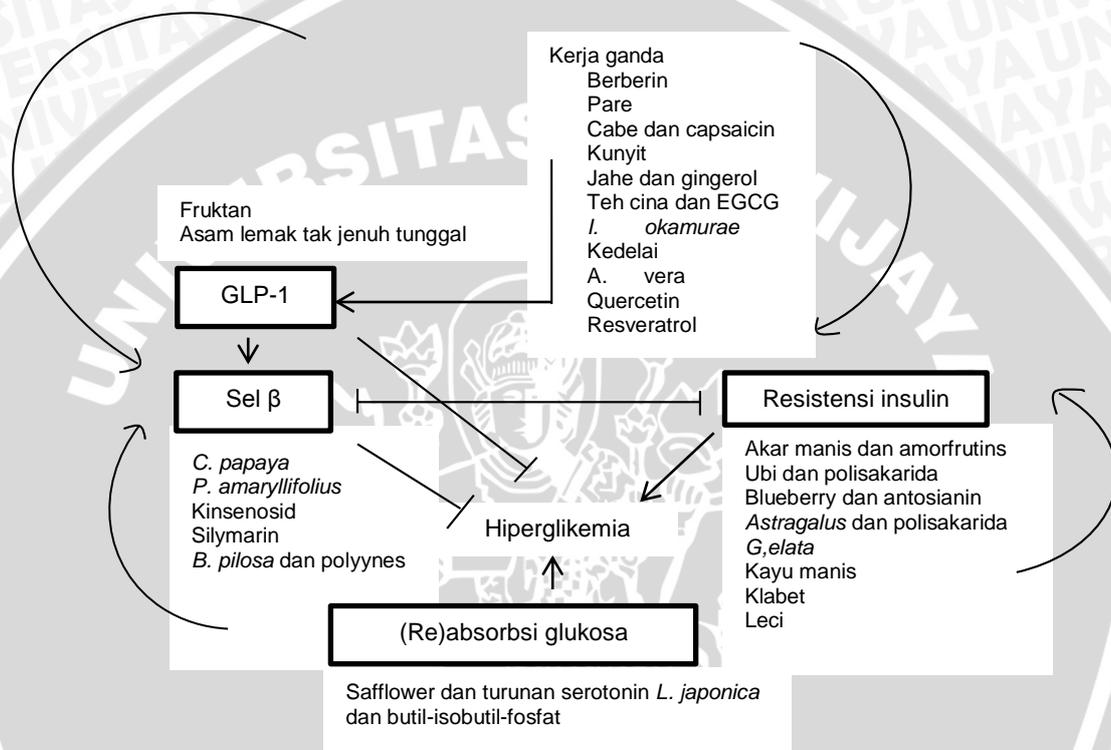
Insulin mengakibatkan GLUT-4 bertranslokasi dari intraseluler ke membran plasma sel, sedangkan jika tidak terdapat stimulasi, GLUT-4 hampir sepenuhnya tidak terdapat pada membran plasma. Saat ini GLUT terdiri dari 13 anggota yang telah diklasifikasikan berdasarkan urutan homologi dan kesamaan struktural. Terdapat 3 kelas transporter gula, kelas 1 (GLUT 1-4) merupakan transporter glukosa, kelas 2 (GLUT 5, 7, 9, dan 11) merupakan transporter fruktosa, dan kelas 3 (GLUT 6, 8, 10, 12, dan HMIT1) yang secara struktural merupakan anggota atipikal dari GLUT *family* (Bryant *et al.*, 2002).

Jaringan otot merupakan tempat utama dari ambilan glukosa yang distimulasi oleh insulin, yaitu sebesar 70-80% dari penyimpanan glukosa setelah makan. Transportasi glukosa yang distimulasi oleh insulin dapat terjadi jika GLUT-4 dari intraseluler bertranslokasi ke membran plasma, penurunan ambilan glukosa ke dalam jaringan otot dapat disebabkan oleh gangguan *signaling insulin* maupun aktivitas transporter di jaringan otot (Krook *et al.*, 2000).

2.5 Obat Herbal Antidiabetes Melitus Tipe 2

Satu obat herbal mengandung banyak zat aktif sehingga memiliki mekanisme kerja yang bermacam-macam untuk mengobati DM tipe 2, diantaranya adalah meningkatkan sensitivitas insulin, menstimulasi sekresi insulin, atau menurunkan absorpsi karbohidrat. Tidak seperti obat konvensional yang biasanya mengandung satu bahan aktif sehingga mekanismenya spesifik.

Obat konvensional lebih poten dibandingkan obat herbal dalam menurunkan kadar glukosa darah, sehingga obat herbal dapat digunakan sebagai suplemen atau kombinasi dengan obat konvensional untuk memperoleh efek terapi yang lebih baik (Wang *et al.*, 2013).



Gambar 2.1 Tanaman dengan Efek Antihiperglikemik
(Chang *et al.*, 2013, hal. 5)

Selanjutnya akan dijelaskan mekanisme kerja dari beberapa tanaman yang memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah.

a. *Momordica charantia* (bitter melon, pare)

Mekanisme kerja: menghambat absorpsi karbohidrat di saluran pencernaan. Di jaringan adiposa, pare dapat menstimulasi translokasi GLUT-4 ke membran sel dimana dapat meningkatkan ambilan glukosa dari darah ke sel (Wang *et al.*, 2013).

- b. *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek, biji kelabet)
Mekanisme kerja: meningkatkan kadar insulin (Wang *et al.*, 2013).
- c. *Glycine max* (soybean, kedelai)
Mekanisme kerja: meningkatkan pelepasan insulin, menurunkan resistensi insulin, meningkatkan sekresi *Glukagon Like Peptide-1* (GLP-1), dan mencegah disfungsi sel β pankreas (Chang *et al.*, 2013).
- d. *Aloe barbadensis* (*aloe vera*, lidah buaya)
Mekanisme kerja: menghambat α -glucosidase dan menghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (Chang *et al.*, 2013).
- e. *Camellia sinensis* (teh)
Mekanisme kerja: meningkatkan sekresi insulin, menurunkan glukoneogenesis, dan menurunkan resistensi insulin (Chang *et al.*, 2013).
- f. *Carica papaya* (pepaya)
Mekanisme kerja: menginduksi regenerasi sel β pankreas (Chang *et al.*, 2013).

2.6 Klasifikasi dan Morfologi Jintan Hitam

Tanaman *Nigella sativa* berasal dari Asia Barat Daya dan dibudidayakan diberbagai negara seperti daerah Mediteranian Timur Tengah, Eropa Selatan, Syria, Turki, Saudi Arabia, Pakistan, dan India (Rajsekhar and Kuldeep, 2011).

Nigella sativa di Indonesia dikenal sebagai jintan hitam, sedangkan di Saudi Arabia *Nigella sativa* dikenal dengan nama Al-Habbah Al-Sawda, Habbet El-Baraka, Kamoun Aswad, Schuniz, dan Khodria. Di Pakistan, India, dan Sri Lanka dikenal sebagai Kalvanji, Kalunji, Azmut, Gurat, Aof dan Aosetta, dalam bahasa Inggris tanaman ini dikenal dengan nama *Black Seed*, *Black Cumin*,

Black Caraway, Cinnamon flower, Nutmeg flower, dan Love-In-a-Mist (Salama, 2010).

Berikut ini adalah klasifikasi tanaman jintan hitam (Rajsekhar and Kuldeep, 2011) :

Kingdom : *Plantae*
Division : *Magnoliophyta*
Class : *Magnoliopsida*
Orde : *Ranunculales*
Family : *Rarunculaceae*
Genus : *Nigella*
Species : *sativa*



Gambar 2.2 Tanaman *Nigella sativa*
(Rajsekhar and Kuldeep, 2011, hal.1)



Gambar 2.3 Biji *Nigella sativa*
(Rajsekhar and Kuldeep, 2011, hal.1)

Jintan hitam adalah tanaman berbunga. Tanaman ini memiliki tinggi sekitar 45 cm, agak kaku, tegak, batang bercabang, dan daun berwarna hijau. Bunga berwarna biru pucat dengan jumlah kelopak 5-10. Biji jintan hitam berbentuk segitiga, berwarna hitam di luar dan berwarna putih di dalam, aromanya sangat kuat, dan memiliki rasa pedas tajam (Balakrishnan and Gupta, 2011).

2.7 Penggunaan Jintan Hitam sebagai Obat Tradisional

Jintan hitam telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit di Timur Tengah dan Asia Tenggara. Di Timur Tengah ekstrak biji jintan hitam digunakan untuk mengobati DM karena memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah, menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin, dan menghambat glukoneogenesis (Gilani and Khan, 2004). Biji jintan hitam telah diresepkan oleh tabib Mesir dan Yunani kuno untuk mengobati sakit kepala, hidung tersumbat, sakit gigi, diuretik, dan meningkatkan produksi susu. Biji jintan hitam telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit termasuk asma bronkial, disentri, infeksi, obesitas, nyeri punggung, hipertensi, dan masalah pencernaan. Penggunaannya dalam kondisi kulit eczema juga telah diakui di seluruh dunia. Selain itu, biji jintan hitam telah digunakan selama ribuan tahun sebagai bumbu dan pengawet makanan (Al-Attar and Al-Taisan, 2010).

2.8 Kandungan Kimia Biji Jintan Hitam

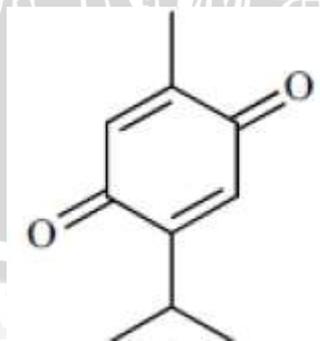
Kandungan biji jintan hitam antara lain 36%-38% *fixed oils*, protein, alkaloid, saponin, dan 0.4%-2.5% *essential oil*. *Fixed oil* yang utama adalah asam lemak tak jenuh yang terdiri dari asam *arachidic* dan *eicosadienoic*. Pengujian terhadap kandungan *essential oil* biji jintan hitam menggunakan Gas

Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) diketahui kandungan utamanya adalah *thymoquinone* 27,8% - 57,0 %, *p- cymene* 7,1% - 15,5%, *caevacrol* 5,8% - 11,6%, *t-anethole* 0,25% - 2,3%, *4-terpineol* 2,0% - 6,69%, dan *longifenoline* 1,0% - 8,0% (Al-Attar and Al-Taisan, 2010).

2.9 Potensi Biji Jintan Hitam sebagai Antidiabetes

Terapi untuk pasien dengan DM tipe 2 antara lain mengatur pola makan, meningkatkan aktivitas fisik, agen hipoglikemik oral, dan/atau insulin. Selama ini, beberapa tanaman obat di seluruh dunia telah digunakan untuk mengobati penyakit DM tipe 2, tanaman tersebut bekerja sebagai agen hipoglikemik melalui beberapa mekanisme, seperti stimulasi produksi insulin atau meningkatkan sensitivitas insulin (Andaloussi, 2011).

Biji jintan hitam memiliki beberapa manfaat, diantaranya adalah sebagai agen hipokolesterolemia, antioksidan, dan antiinflamasi (Andaloussi, 2011). *Thymoquinone* merupakan salah satu komponen dari biji jintan hitam yang termasuk kelompok *essential oil* yang diketahui dapat berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan (Harzallah *et al.*, 2012).

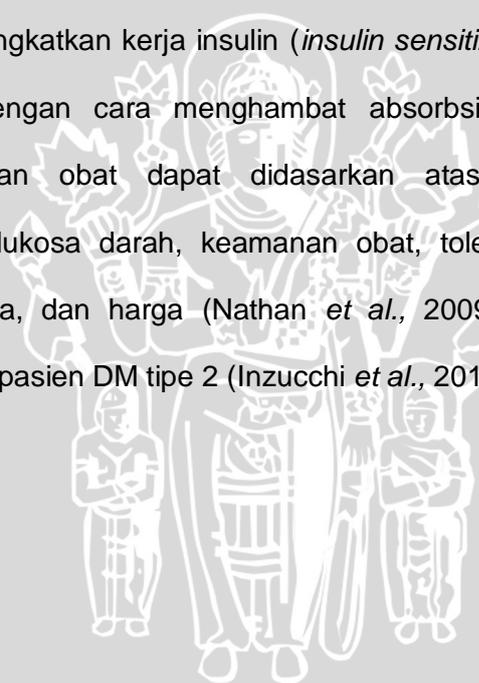


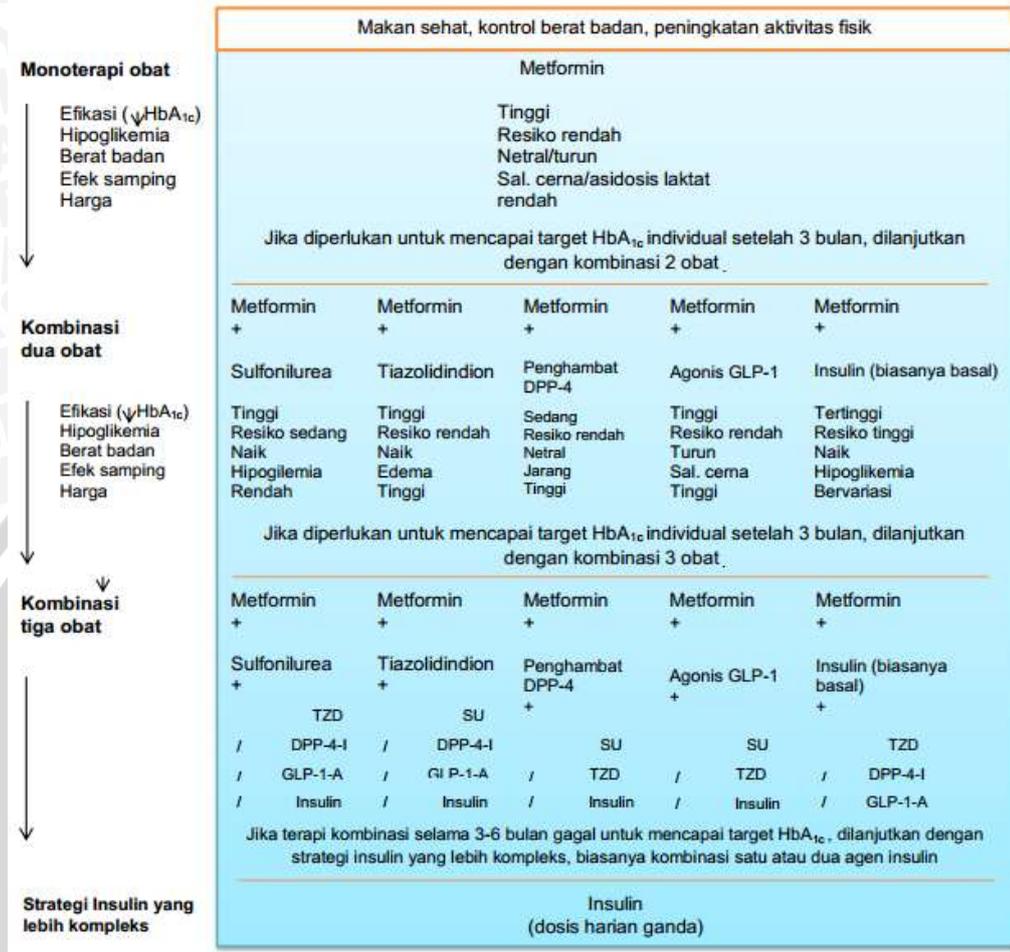
Gambar 2.4 Struktur *Thymoquinone*
(Rajsekhar and Kuldeep, 2011, hal. 2)

Nama kimia *thymoquinone* adalah 2-isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone, dengan rumus molekul $C_{10}H_{12}O_2$. Memiliki titik leleh 44–47°C dan titik didih 230–232°C serta memiliki berat molekul 164,2 (Aggarwal and Kunnumakkara, 2009).

2.10 Terapi Farmakologi Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat berbagai macam obat anti DM tipe 2 dengan mekanisme yang berbeda-beda pula, secara umum terdapat tiga macam jalur untuk mengontrol kadar glukosa darah, diantaranya adalah meningkatkan sekresi insulin (*insulin secretagogues*), meningkatkan kerja insulin (*insulin sensitizer*), dan menurunkan kebutuhan insulin dengan cara menghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan. Pemilihan obat dapat didasarkan atas keefektifan dalam menurunkan kadar glukosa darah, keamanan obat, tolerabilitas, kemudahan dalam penggunaannya, dan harga (Nathan *et al.*, 2009). Berikut ini adalah algoritma terapi untuk pasien DM tipe 2 (Inzucchi *et al.*, 2012):





Gambar 2.5 Algoritma Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 (Inzucchi *et al.*, 2012, hal. 8)

Selanjutnya akan dibahas lebih rinci mengenai masing-masing obat yang digunakan untuk pasien dengan DM tipe 2.

a. Biguanid

Contoh obat

Metformin

Tabel 2.1 Karakteristik Metformin

Biguanid	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
Metformin	500-850	2	8-12	500-2500

(Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 10)



Mekanisme kerja

Mekanisme kerja metformin tidak diketahui pasti, metformin tidak dapat mengakibatkan pelepasan insulin dari pankreas sehingga tidak mengakibatkan hipoglikemia. Metformin dapat meningkatkan ambilan glukosa perifer, menurunkan pelepasan glukosa hepatic, dan mengganggu absorpsi glukosa di usus (Bastaki, 2005).

Keuntungan

Monoterapi metformin tidak menimbulkan hipoglikemia, tidak menimbulkan peningkatan berat badan, dan dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 1,5%. Metformin dapat menurunkan berat badan pada pasien obesitas dengan DM tipe 2, menurunkan konsentrasi trigliserida dan asam lemak dalam serum (Bastaki, 2005; Nathan *et al.*, 2009).

Efek samping

Mual, anoreksia, tidak nyaman pada perut, dan rasa logam. Efek samping ini dapat dikurangi dengan cara memulai pengobatan dengan dosis rendah (500 mg/hari) dan dapat ditingkatkan secara bertahap hingga 800-850 mg tiga kali sehari. Pada pasien dengan gangguan ginjal berat dapat terjadi asidosis laktat (Bastaki, 2005).

Kontraindikasi

Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan ginjal, gangguan fungsi hepar dan pernapasan, gagal jantung, atau terdapat riwayat ketergantungan alkohol (Bastaki, 2005). Penelitian terkini menyebutkan bahwa metformin aman kecuali jika $GFR < 30$ ml/menit (Nathan *et al.*, 2009). Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan peningkatan kreatinin ($> 1,5$ pada pria dan $> 1,4$ pada wanita) (Shubrook *et al.*, 2011).

Penggunaan

Metformin adalah obat pilihan pertama pada pasien kelebihan berat badan maupun tidak kelebihan berat badan, dimana dengan pengaturan diet telah gagal untuk mengendalikan DM tipe 2 (Bastaki, 2005).

b. Sulfonilurea

Contoh obat

Terdapat dua generasi obat dari golongan sulfonilurea, contoh sulfonilurea generasi pertama adalah klorpropamid, tolbutamid, tolazamid, dan asetoheksamid. Sedangkan contoh sulfonilurea generasi kedua adalah gliburid, glimiperid, glipizid, dan gliklazid (Bastaki, 2005).

Tabel 2.2 Karakteristik Sulfonilurea

Sulfonilurea	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
Tolbutamid	500	0,5	6-12	500-3000
Klorpropamid	100, 250	1	60-90	100-500
Glibenklamid	2,5; 5,0	1	18-24	2,5-20
Glipizid	5,0	0,5	12-24	5-30
Gliklazid	80	1	16-24	80-240

(Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 9)

Mekanisme kerja

Sulfonilurea dapat mengakibatkan hipoglikemia dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea (*Sulfonylurea Receptor/SUR*) di membran plasma sel β pankreas, mengakibatkan penutupan kanal kalium yang sensitif terhadap adenosin trifosfat (*Adenosine Triphosphate/ATP*), mengakibatkan depolarisasi membran sel. Hal ini

membuka kanal *voltage-gated*, sehingga ion kalsium masuk ke dalam sel dan terjadi sekresi insulin (Bastaki, 2005).

Keuntungan

Dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 1,5% (Nathan *et al.*, 2009).

Efek samping

Efek samping sering terjadi pada penggunaan obat golongan sulfonilurea generasi peratama dan jarang terjadi pada penggunaan obat generasi kedua. Efek samping sebagian besar bersifat ringan dan dapat kembali setelah obat dihentikan. Efek samping yang paling umum dari sulfonilurea adalah hipoglikemia, efek samping lain yang sering terjadi adalah peningkatan berat badan, rerata peningkatan berat badan per tahun adalah 2,8 kg, hal ini berbeda pada pasien DM tipe 2 yang diterapi dengan menggunakan metformin. Rerata penurunan berat badan pada penggunaan metformin adalah 1,2 kg per tahun. Efek lain yang dapat terjadi adalah gangguan pencernaan, pusing, dan hipersensitivitas (Bastaki, 2005).

Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk pasien DM tipe 1, hamil, menyusui, gangguan hepar dan ginjal berat (Bastaki, 2005).

c. Penghambat α -glukosidase

Contoh obat

Akarbose dan miglitol (Bastaki, 2005).

Tabel 2.3 Karakteristik Penghambat α -Glukosidase

Penghambat α -glukosidase	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
Akarbose	25, 50, 100	1	4	25-300
Miglitol	25, 50, 100	1	4	25-300

(Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 11)

Mekanisme kerja

Penghambat α -glukosidase memblok enzim pada usus kecil yang diperlukan untuk menghidrolisis oligosakarida dan polisakarida menjadi monosakarida. Penghambatan enzim ini memperlambat penyerapan karbohidrat (Bastaki, 2005).

Keuntungan

Dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,85% dan jarang terjadi hipoglikemia (Bastaki, 2005).

Efek samping

Penghambatan absorpsi karbohidrat dan akumulasinya di saluran pencernaan bagian bawah akan mengakibatkan perut kembung dan diare, untuk mencegah hal ini dapat dilakukan titrasi dosis dengan cara memulai pengobatan dengan dosis terendah dan ditingkatkan secara bertahap selama 4-8 minggu (Bastaki, 2005).

Penggunaan

Penghambat α -glukosidase dapat digunakan sebagai monoterapi pada pasien usia lanjut atau pasien yang mengalami hiperglikemia postprandial, selain itu dapat dikombinasi dengan obat antidiabetik lain dan/atau insulin. Penghambat α -glukosidase diberikan pada saat awal makan (Bastaki, 2005).

d. Penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* (Penghambat DPP-4)

Contoh obat

Sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin (Shubrook *et al.*, 2011).

Tabel 2.4 Karakteristik Penghambat DPP-4

Penghambat <i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
Sitagliptin	25, 50, 100	1	24	25-100
Vildagliptin	50	1,7	24	50-100

(Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 12)

Mekanisme kerja

Saat makan, hormon inkretin seperti GLP-1 dan *Glucose-dependent gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) dilepaskan dari usus halus ke aliran darah dimana hormon ini dapat meningkatkan sekresi insulin. GLP-1 menstimulasi biosintesis dan sekresi insulin oleh sel β pankreas, menghambat sekresi glukagon sehingga menghambat glukoneogenesis hepatic yang berlebihan, memperlambat pengosongan lambung, mengurangi nafsu makan, dan merangsang regenerasi sel β islet. GIP dan GLP-1 memiliki waktu paruh sangat pendek (masing-masing kurang dari 7 menit dan 2 menit) karena inaktivasi yang sangat cepat oleh enzim DPP-4. Inhibisi enzim DPP-4 mengakibatkan perpanjangan kerja dari GIP dan GLP-1, sehingga mekanisme ini bermanfaat untuk DM tipe 2 (Shubrook *et al.*, 2011).

Keuntungan

Dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,6-0,9% dan jarang terjadi hipoglikemia, tidak mengakibatkan hipoglikemia ketika digunakan sebagai monoterapi, dan dapat ditoleransi dengan baik (Nathan *et al.*, 2009).

Efek samping

Mual, muntah, dan perut kembung (Shubrook *et al.*, 2011).

Penggunaan

Obat antidiabetes golongan penghambat DPP-4 dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dan dapat dimanfaatkan oleh pasien yang memiliki penyakit komorbid sehingga dikontraindikasikan menggunakan obat antidiabetes tertentu. Sebagai contoh, sulfonilurea dan metformin tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal, TZD dikontraindikasikan untuk pasien dengan gagal jantung, obat penghambat DPP-4 dapat digunakan dalam kedua kondisi tersebut (Shubrook *et al.*, 2011).

e. Tiazolidindion

Contoh obat

Pioglitazon dan rosiglitazon (Bastaki, 2005).

Tabel 2.5 Karakteristik Tiazolidindion

Tiazolidindion	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
Pioglitazon	15, 30, 45	0,5	24	15-45
Rosiglitazon	2, 4, 8	1	24	2-8

(Patidar and Dwivedi, 2012, hal. 11)

Mekanisme kerja

Tiazolidindion (TZD) merupakan agonis selektif terhadap *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma* (PPAR- γ), reseptor PPAR- γ dapat ditemukan di jaringan target insulin seperti jaringan adiposa, otot polos, dan hepar. TZD berikatan dengan PPAR- γ lalu mengaktifkan gen responsif insulin yang mengatur metabolisme karbohidrat dan lipid. TZD bekerja dengan cara

menurunkan resistensi insulin pada jaringan perifer, menurunkan produksi glukosa oleh hepar, dan meningkatkan transpor glukosa ke jaringan otot dan adiposa dengan meningkatkan sintesis dan translokasi transporter glukosa (Bastaki, 2005).

Keuntungan

Dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,5-1,4% (Nathan *et al.*, 2009).

Efek samping

Efek samping utamanya adalah peningkatan berat badan (tergantung dosis), setelah 6 bulan pengobatan dapat terjadi peningkatan berat badan sebanyak 1-4 kg dan retensi cairan yang dapat memicu atau memperburuk kondisi gagal jantung. Efek samping lainnya adalah gangguan pencernaan, pusing, gangguan penglihatan, impotensi, insomnia, vertigo, hipoglikemia, dan proteinuria (Bastaki, 2005).

Kontraindikasi

Kontraindikasi untuk pasien dengan riwayat gagal jantung, gangguan ginjal berat (rosiglitazon), dialisis (pioglitazon), kombinasi dengan insulin (risiko gagal jantung), kehamilan, dan menyusui (Bastaki, 2005).

Penggunaan

Rosiglitazon dan pioglitazon merupakan agen pengobatan lini kedua setelah metformin dan sulfonilurea, TZD tidak direkomendasikan ditambahkan dengan metformin atau sulfonilurea kecuali untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea, TZD dapat digunakan untuk pasien yang dikontraindikasikan diterapi dengan metformin atau sulfonilurea (Bastaki, 2005).

f. Agonis GLP-1

Contoh obat

Eksenatid, liraglutid (Archer *et al.*, 2013).

Tabel 2.6 Karakteristik Eksenatid

Agonis GLP-1	Kekuatan (μg)	Onset kerja (menit)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (μg)
Eksenatid	5, 10	15-30	< 24	5-10

(Jones, 2007, hal. 2)

Mekanisme kerja

GLP-1 merupakan hormon yang dilepaskan di saluran pencernaan saat makan, dimana hormon tersebut dapat menstimulasi sekresi insulin, menghambat pelepasan glukagon, menghambat pengosongan lambung, mengurangi ambilan makanan, menormalkan sekresi insulin saat puasa dan postprandial (Archer *et al.*, 2013).

Keuntungan

Memiliki risiko yang rendah untuk mengalami hipoglikemia karena kerjanya tergantung pada glukosa, dapat menurunkan berat badan, menurunkan tekanan darah sistolik yang dapat bermanfaat untuk pasien DM tipe 2 dalam menurunkan risiko kardiovaskular (Garber, 2011).

Efek samping

Gangguan saluran pencernaan, mual, muntah, dan pankreatitis (Archer *et al.*, 2013).

Kontraindikasi

Tidak direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit ginjal berat (CrCl < 30 ml/menit) (Ripsin *et al.*, 2009).

Penggunaan

Agonis GLP-1 merupakan agen pengobatan lini kedua atau dapat ditambahkan pada pasien yang dikontraindikasikan untuk menggunakan monoterapi metformin, tidak dapat mentoleransi metformin, atau gagal mencapai nilai HbA1c yang diinginkan (Archer *et al.*, 2013).

g. Analog amilin

Contoh obat

Pramlintid

Tabel 2.7 Karakteristik Pramlintid

Analog amilin	Kekuatan (μg)	Onset kerja (menit)	Rentang dosis (μg)
Pramlintid	60,120	20	60-120

(Jones, 2007, hal.2)

Mekanisme kerja

Kerja amilin dan analognya sinergis dengan insulin, amilin dilepaskan dari sel β pankreas setelah makan. Analog amilin dapat menurunkan kecepatan pengosongan lambung, menghambat produksi glukagon sehingga menurunkan produksi glukosa hepatic dari liver (Adeghate and Kalász , 2011).

Keuntungan

Dapat menurunkan berat badan (Adeghate and Kalász , 2011).

Efek samping

Mual, muntah (Adeghate and Kalász , 2011).

Kontraindikasi

Gastroparesis, HbA1c > 9% (Ripsin *et al.*, 2009).

Penggunaan

Analog amilin diindikasikan untuk pasien dengan DM tipe 1, jarang digunakan untuk pasien dengan DM tipe 2. Saat mulai digunakan analog amilin, dosis insulin harus diturunkan 50% untuk menghindari terjadinya hipoglikemia berat (Ripsin *et al.*, 2009).

h. Hormon insulin

Contoh obat

Terdapat beberapa macam insulin berdasarkan durasi kerjanya, diantaranya adalah sebagai berikut (Ripsin *et al.*, 2009; Rodbard *et al.*, 2009):

Insulin kerja cepat : lispro, aspart, glulisin, regular.

Insulin kerja *intermediate* : NPH.

Insulin kerja lama : detemir, glargin.

Insulin *premixed* : aspart+aspart-protamin, lispro+lispro-protamin.

Perbedaan cara kerja insulin tersebut terletak pada asam amino yang menyusunnya, tetapi berikatan pada resptor insulin sehingga dapat berfungsi seperti insulin manusia. Contohnya adalah sebagai berikut, insulin aspart merupakan insulin manusia dimana prolin pada posisi 28 disubstitusi dengan asam aspartat sehingga dapat menghambat agregasi insulin tersebut. Insulin manusia secara reguler membentuk agregat dalam larutan, dengan tidak terbentuknya agregat maka dihasilkan insulin yang cepat diserap dari tempat injeksi subkutan (Herbst and Hirsch, 2002).

Tabel 2.8 Karakteristik Insulin

Jenis Insulin	Onset Kerja	Puncak	Durasi Kerja	Deskripsi
Insulin kerja cepat				
Lispro	5-15 menit	1-2 jam	4-5 jam	-
Aspart	5-15 menit	1-2 jam	4-5 jam	-
Glulisin	5-15 menit	1-2 jam	4-5 jam	-
Regular	30-60 menit	2-4 jam	8-10 jam	Diinjeksikan 30 menit sebelum makan
Insulin kerja intermediate				
NPH	1-2 jam	4-8 jam	10-20 jam	-
Insulin kerja lama				
Detemir	1-2 jam	Relatif datar	12-20 jam	Diberikan satu atau dua kali dalam satu hari, tersedia dalam bentuk pena, dapat disimpan tanpa lemari pendingin hingga 42 hari.
Glargin	1-2 jam	Relatif datar	20-24 jam	
Insulin premixed				
Aspart+aspart-protamin	30 menit	Puncak ganda	Hingga 24 jam	Biasanya digunakan dua kali dalam satu hari yaitu sebelum makan pagi dan makan malam.
Lispro+lispro-protamin				

(Ripsin *et al.*, 2009, hal. 6; Rodbard *et al.*, 2009, hal. 17)



Mekanisme kerja

DM tipe 2 merupakan penyakit yang progresif, ditandai dengan penurunan fungsi sel β pankreas secara bertahap dan hilangnya massa sel β pankreas akibatnya terjadi penurunan sekresi insulin, sehingga kebanyakan pasien DM tipe 2 akhirnya membutuhkan terapi insulin untuk mencapai target HbA1c < 7% (Henske *et al.*, 2009).

Keuntungan

Terapi insulin menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada pasien dengan DM tipe 2 (Swinnen *et al.*, 2009).

Efek samping

Hipoglikemia, peningkatan berat badan \pm 1,8 kg setelah 6 bulan diberikan terapi insulin (Swinnen *et al.*, 2009).

Kontraindikasi

Tidak ada kontraindikasi medis untuk terapi insulin. Meskipun tidak ada insulin yang termasuk kategori A untuk kehamilan, insulin regular dan NPH telah digunakan secara luas pada wanita hamil. Lispro termasuk kategori B, aspart dan glargine termasuk kategori C (Mayfield and White, 2004).

Penggunaan

Terapi insulin dapat mulai digunakan ketika HbA1c \geq 7% setelah 2-3 bulan menerima kombinasi obat antidiabetes (Swinnen *et al.*, 2009).

Insulin basal : insulin basal kerja lama merupakan pilihan awal untuk memulai terapi insulin di Amerika Serikat. Insulin glargine dan detemir lebih dipilih daripada insulin NPH karena memiliki efek yang lebih konsisten dari hari ke hari, sehingga risiko terjadinya hipoglikemia lebih rendah. Terapi insulin basal umumnya dimulai dengan dosis kecil (biasanya 10 U) pada waktu tidur.

Kemudian dosis dititrasi perlahan-lahan (misalnya, dinaikkan 1 sampai 3 U) setiap 2 sampai 3 hari untuk mencapai kadar glukosa plasma puasa diinginkan (Rodbard *et al.*, 2009).

Insulin *premixed* : insulin *premixed* merupakan alternatif untuk memulai terapi insulin. Pasien mendapat dua injeksi dalam satu hari, injeksi pertama dilakukan pada malam hari dan injeksi kedua dilakukan pada saat sebelum makan pagi (Rodbard *et al.*, 2009).

Insulin basal bolus : insulin basal bolus diinjeksikan empat kali dalam satu hari yaitu pada saat malam hari dan sebelum makan. Dosis insulin sebelum makan untuk orang dewasa, diatur 5 U per makan atau sekitar 7% dari dosis harian. Dosis insulin sebelum makan dapat dititrasi 2-3 U setiap 2-3 hari atas dasar pemantauan kadar glukosa 2 jam postprandial. Dosis harus dititrasi untuk mencapai HbA1C dan kadar glukosa preprandial dan postprandial yang ditargetkan (Rodbard *et al.*, 2009).

2.11 ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

ELISA berkembang pada akhir tahun 1960 dari *radioimmunoassay* (RIA), ELISA sangat berguna untuk *screening* cepat atau kuantisasi sampel dalam jumlah yang banyak. ELISA populer karena mudah untuk dilakukan, otomatis, akurat, dan ketersediaan reagen yang relatif murah (KPL, 2013).

Kelemahan dari ELISA adalah ELISA dapat memberikan informasi adanya analit, tetapi tidak ada informasi mengenai sifat biokimia seperti berat molekul atau distribusinya dalam jaringan, untuk memperoleh satu informasi tersebut perlu melakukan jenis tes yang lain. Misalnya, *blotting assays* yang menggabungkan pemisahan berdasarkan sifat fisik dari analit dengan teknik deteksi. Uji imunohistokimia dilakukan pada jaringan dan sel yang memberikan

informasi tentang lokasi spesifik dari suatu analit, kedua teknik ini juga dapat memberikan beberapa kuantisasi analit, tetapi tidak seakurat ELISA (KPL, 2013).

