

**BAB 2****TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Diabetes Melitus (DM)****2.1.1 Definisi DM**

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelainan metabolik yang dicirikan oleh peningkatan glukosa dalam darah (Triplitt *et al.*, 2008). DM terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin tersebut dengan efektif. DM yang tidak terkontrol akan mengakibatkan hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah. Jika tidak ditangani, hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem tubuh terutama sistem saraf dan pembuluh darah (WHO, 2013). Hiperglikemia berkaitan dengan defisiensi fungsi kerja insulin. Defisiensi kerja insulin dikaitkan dengan penurunan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas, penurunan respon insulin oleh target jaringan (resistensi insulin), atau peningkatan regulasi dari hormon yang berlawanan dengan efek insulin (McPhee, 2006).

**2.1.2 Klasifikasi DM**

Klasifikasi DM berdasarkan etiologinya menurut hasil konsensus PERKENI (2011):

- a. DM tipe 1 (kerusakan sel  $\beta$ , umumnya mengarah pada defisiensi insulin mutlak) yang disebabkan karena autoimun atau idiopatik.
- b. DM tipe 2 (defisiensi insulin relatif) penyebabnya bervariasi, mulai dari resistensi insulin lebih dominan dari defek sekresi insulin atau defek sekresi insulin lebih dominan dari resistensi insulin.

c. DM tipe lain

Penyebabnya bermacam-macam yaitu:

- Defek genetik kerja insulin
- Defek fungsi sel beta
- Endokrinopati
- Karena obat atau zat kimia
- Infeksi
- Imunologi
- Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

d. DM gestasional yang disebabkan karena kombinasi kemampuan reaksi dan pengeluaran hormon insulin yang tidak cukup.

### 2.1.3 Diagnosis DM

Kondisi DM ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL), puasa didefinisikan tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam; kadar glukosa darah 2 jam setelah makan  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL); kadar glukosa darah acak  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL), dan hemoglobin terglikasi HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%) (*International Diabetes Federation*, 2013). Diagnosis klinis DM adalah bila ada gejala khas yaitu polidipsi, poliuri, polifagi, kelemahan, dan penurunan berat badan (Kahadi, 2010).

### 2.1.4 Komplikasi DM

DM yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi.

Komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu (PERKENI, 2011):

a. Komplikasi Akut

Komplikasi akut terjadi sebagai akibat dari ketidakseimbangan jangka pendek dalam glukosa darah (PERKENI, 2011).

i. Hipoglikemia

Hipoglikemia terjadi jika kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal ( $< 50$  mg/dL). Gejala umum hipoglikemia adalah lapar, gemetar, mengeluarkan keringat, berdebar-debar, pusing, pandangan menjadi gelap, gelisah serta bisa koma. Apabila tidak segera ditangani akan terjadi kerusakan otak. Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat asupan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan (PERKENI, 2011).

Hipoglikemia pada DM umumnya terjadi apabila (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005):

- Lupa atau sengaja meninggalkan makan (pagi, siang atau malam).
- Makan terlalu sedikit, lebih sedikit dari yang disarankan oleh dokter atau ahli gizi.
- Berolah raga terlalu berat
- Mengonsumsi obat antidiabetes dalam dosis lebih besar dari pada seharusnya.
- Minum alkohol.
- Mengonsumsi obat-obatan lain yang dapat meningkatkan risiko hipoglikemi.

- Penggunaan insulin dengan dosis berlebihan atau waktu pemberian tidak tepat.

ii. Keto Asidosis Diabetik (KAD)

Keto Asidosis Diabetik (KAD) adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis. KAD merupakan komplikasi akut DM yang umumnya terjadi pada DM tipe 1 dan membutuhkan pengelolaan gawat darurat. Pada KAD biasanya terjadi dehidrasi berat dan dapat menyebabkan syok (Corwin, 2009).

iii. Koma Nonketotik Hiperglikemia Hiperosmolar (KNHH)

KNHH juga disebut diabetes nonasidotik hiperosmolar yang merupakan komplikasi akut pada DM tipe 2. Hiperglikemia menyebabkan osmolalitas plasma yang dalam keadaan normal dikontrol ketat pada rentang 275-295 mOsm/L, meningkat melebihi 310 mOsm/L. Kondisi ini menyebabkan pengeluaran urin yang sangat banyak, rasa haus yang hebat, defisit kalium, dan pada 15% sampai 20% pasien terjadi koma dan kematian (Corwin, 2009).

b. Komplikasi Kronis

i. Komplikasi Makrovaskuler

Tiga jenis komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada pasien DM tipe 2 adalah penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi ini timbul akibat aterosklerosis dan tersumbatnya pembuluh darah besar, khususnya arteri akibat timbunan plak ateroma. Komplikasi

makrovaskuler dapat disebabkan oleh kondisi lain seperti pada dislipidemia, hipertensi, dan penyakit metabolik lainnya, namun pada DM timbul lebih cepat, sering, dan serius (Corwin, 2009).

ii. Komplikasi Mikrovaskuler

Komplikasi mikrovaskuler merupakan komplikasi yang sering terjadi pada DM tipe 1. Komplikasi mikrovaskuler ditandai oleh penebalan membran basalis pembuluh kapiler. Mata dan ginjal merupakan organ yang dapat mengalami kerusakan serius apabila terjadi gangguan fungsi kapiler (Corwin, 2009).

a) Retinopati diabetik

Retinopati diabetik disebabkan oleh perubahan pada pembuluh darah kecil di retina. Perubahan ini dapat menyebabkan menurunnya fungsi penglihatan pasien DM, bahkan dapat menjadi penyebab utama kebutaan (Brunner and Suddarth, 2001).

b) Nefropati diabetik

Salah satu akibat utama dari perubahan mikrovaskuler adalah perubahan pada struktur dan fungsi ginjal. Empat hal yang dapat ditimbulkan akibat perubahan ini antara lain *pyelonephritis*, lesi glomerular, arteriosklerosis renalis, dan lesi tubuler. Bila kadar glukosa darah meningkat, maka mekanisme filtrasi ginjal akan mengalami stres yang menyebabkan kebocoran protein darah dalam urin (Smeltzer and Bare, 2002).

### c. Komplikasi Neuropati

DM dapat mempengaruhi saraf-saraf perifer, sistem saraf otonom, *medulla spinalis*, atau sistem saraf pusat. Dalam jangka waktu yang cukup lama, kadar glukosa dalam darah akan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang berhubungan langsung ke saraf. Akibatnya, saraf tidak dapat mengirimkan pesan ke otak secara efektif. Keluhan yang timbul bervariasi yaitu nyeri pada kaki dan tangan, gangguan pencernaan, dan gangguan dalam mengontrol buang air besar dan buang air kecil (Tandra, 2007).

## 2.2 DM Tipe 2

### 2.2.1 Patofisiologi Umum DM Tipe 2

Pankreas normal dapat menyesuaikan sekresi insulin untuk mempertahankan kondisi normoglikemia. Pada DM tipe 2, sel beta pankreas mengalami disfungsi sehingga terjadi gangguan sekresi insulin (Triplitt *et al.*, 2008). Kondisi DM tipe 2 ditunjukkan dengan resistensi insulin, gangguan penggunaan glukosa pada jaringan, peningkatan produksi glukosa hepatic, dan akumulasi glukosa pada sirkulasi sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia (Anne *et al.*, 2009; Powers, 2010).

Pada tahap awal, tubuh akan meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia) sebagai kompensasi terhadap hiperglikemia sehingga toleransi glukosa masih terlihat mendekati normal. Peningkatan secara bersamaan antara glukosa darah dan kadar insulin merupakan alasan kuat dari resistensi insulin. Saat terjadi resistensi insulin, fase kompensasi (hiperinsulinemia) akan terus meningkat dan pulau Langerhans tidak dapat mempertahankan kondisi tersebut sehingga terjadi kerusakan toleransi

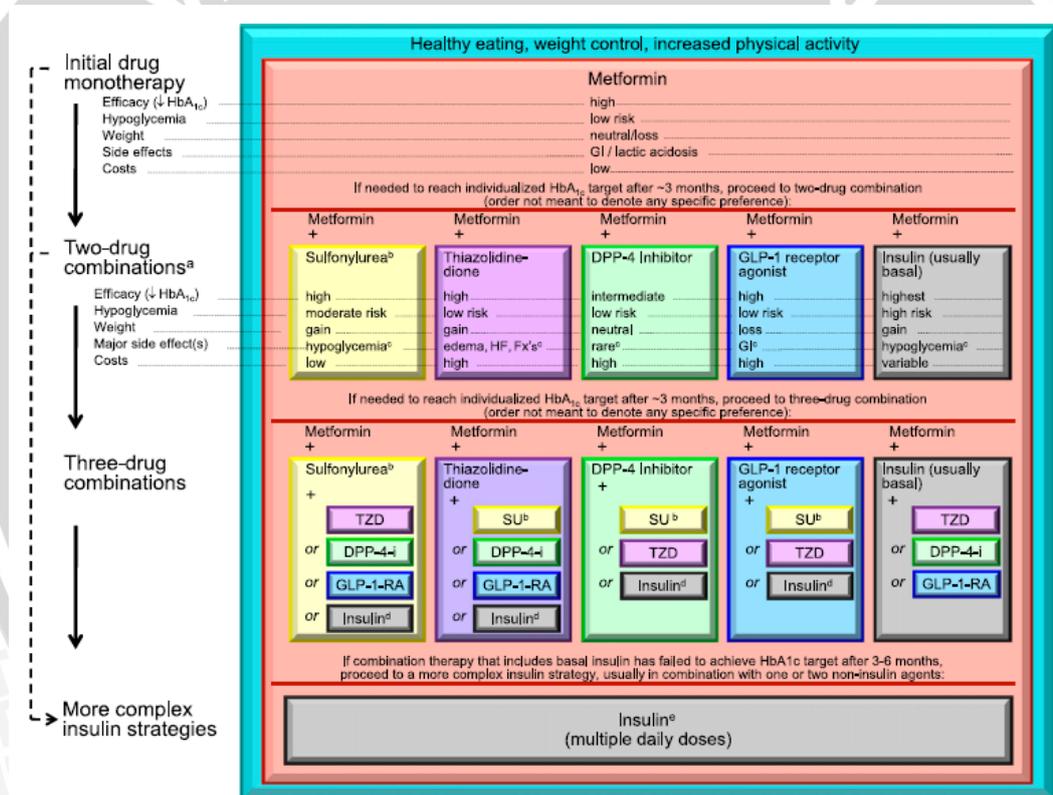
glukosa (*impaired glucose tolerant/IGT*) yang ditandai dengan peningkatan gula darah puasa (GDP) dan pada akhirnya terjadi hiperglikemia serta penurunan sekresi insulin (Anne *et al.*, 2009; Powers, 2010). Jika tidak ditangani dengan baik, sel  $\beta$  pankreas akan melakukan kompensasi berupa berkurangnya jumlah sel melalui peningkatan apoptosis atau dengan penurunan regenerasi sel sehingga terjadi disfungsi sel  $\beta$  pankreas (Golan *et al.*, 2012).

### 2.2.2 Terapi Farmakologi DM Tipe 2

Secara umum terdapat tiga jalur untuk mengontrol kadar glukosa darah yaitu: meningkatkan sekresi insulin (*insulin secretagogues*), meningkatkan kerja insulin (*insulin sensitizer*), dan menurunkan kebutuhan insulin dengan cara menghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (Nathan *et al.*, 2009).

Terapi awal untuk DM tipe 2 berupa monoterapi menggunakan metformin yang didukung dengan pengaturan diet sehat, berat badan, dan meningkatkan aktivitas fisik. Setelah tiga bulan pemberian metformin namun kadar HbA<sub>1c</sub> belum mencapai nilai yang diharapkan maka terapi dilanjutkan dengan kombinasi dua obat yaitu metformin ditambahkan dengan sulfonilurea (SU) atau *thiazolidindione* (TZD) atau *DPP-4 inhibitor* (DPP-4-I) atau *GLP-1 receptor agonist* (GLP-1-RA) atau insulin basal. Jika tiga bulan pemberian kombinasi dua obat namun kadar HbA<sub>1c</sub> belum mencapai nilai yang diharapkan maka terapi dilanjutkan dengan beberapa pilihan kombinasi tiga obat yaitu: (1) metformin ditambah TZD ditambah DPP-4-I atau GLP-1-RA atau insulin, (2) metformin ditambah TZD ditambah SU atau DPP-4-I atau GLP-1-RA atau insulin, (3) metformin ditambah DPP-4-I ditambah SU atau

TZD atau insulin, (4) metformin ditambah GLP-1-RA ditambah SU atau TZD atau insulin, dan (5) metformin ditambah insulin (biasanya insulin basal) ditambah TZD atau DPP-4-I atau GLP-1-RA. Jika setelah 3 sampai 6 bulan pemberian terapi kombinasi tiga obat yang menggunakan insulin basal masih gagal untuk mencapai kadar HbA<sub>1c</sub> yang diharapkan maka diberikan terapi menggunakan insulin kompleks, biasanya berupa kombinasi dengan satu atau dua agen insulin. Gambar 2.1 berikut ini adalah algoritma terapi untuk pasien DM tipe 2 (Inzucchi *et al.*, 2012):



Gambar 2.1 Algoritma Terapi DM Tipe 2 (Inzucchi *et al.*, 2012)

Berikut rincian mengenai beberapa obat anti diabetes:

**a. Sulfonilurea**

Sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel β pankreas terhadap



insulin. Obat ini menghambat kanal kalium di sel  $\beta$  pankreas yang selanjutnya memblokir *efflux* dari kalium dan menurunkan potensial membran yang menyebabkan terjadinya polarisasi. Kanal kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) terbuka sehingga terjadi *influx*  $\text{Ca}^{2+}$ . Peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel menyebabkan translokasi insulin ke permukaan sel dan eksositosis insulin sehingga terjadi pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas (Triplitt *et al.*, 2008). Karakteristik beberapa obat golongan sulfonilurea dapat dilihat pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1 Karakteristik Sulfonilurea**

Sulfonilurea	Kekuatan (mg)	Onset kerja (jam)	Durasi kerja (jam)	Rentang dosis (mg)
<b>Sulfonilurea generasi pertama</b>				
Tolbutamid	500	0,5	6-12	500-3000
Klorpropamid	100; 250	1	60-90	100-500
<b>Sulfonilurea generasi kedua</b>				
Glibenklamid	2,5; 5,0	1	18-24	2,5-20
Glipizid	5,0	0,5	12-24	5-30

(Patidar *and* Dwivedi, 2012, hal. 10)

#### b. Biguanid

Metformin merupakan antidiabetes yang bekerja dengan cara menurunkan glukoneogenesis hepatic dan meningkatkan penyerapan *insulin-stimulated glucose* oleh otot dan jaringan lemak (Triplitt *et al.*, 2008). Metformin adalah obat pilihan pertama pada pasien dengan kelebihan berat badan maupun tidak (Bastaki, 2005). Karakteristik obat golongan biguanid dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 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)

### c. Penghambat $\alpha$ -glukosidase

Penghambat  $\alpha$ -glukosidase bekerja dengan menghambat enzim glukosidase yang ada pada mukosa usus halus. Enzim ini berperan dalam pembongkaran polisakarida dan sakarida menjadi glukosa (Triplitt *et al.*, 2008). Obat golongan ini dapat digunakan sebagai monoterapi pada pasien usia lanjut atau pasien yang mengalami hiperglikemia post-prandial dan dapat dikombinasikan dengan obat antidiabetes lain dan/atau insulin (Bastaki, 2005). Karakteristik obat golongan penghambat  $\alpha$ -glukosidase dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Karakteristik Penghambat  $\alpha$ -Glukosidase

Penghambat $\alpha$ -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)

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

Penghambat DPP-4 bekerja dengan menghambat enzim DPP-4 dalam mengaktivasi GLP-1 sehingga masa hidup GLP-1 dapat lebih panjang (Triplitt *et al.*, 2008). Obat golongan ini dapat digunakan untuk pasien yang memiliki riwayat penyakit komorbid sehingga dikontraindikasikan menggunakan obat antidiabetes tertentu. Contohnya, pasien DM dengan

gangguan ginjal tidak dianjurkan menggunakan sulfonilurea dan metformin. Obat penghambat DPP-4 dapat digunakan untuk pasien ini (Shubrook *et al.*, 2011). Karakteristik obat golongan penghambat DPP-4 dapat dilihat pada Tabel 2.4.

**Tabel 2.4 Karakteristik Penghambat DPP-4**

Penghambat DPP-4	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)

#### e. Tiazolidindion (TZD)

Tiazolidindion (TZD) bekerja menurunkan resistensi insulin dengan cara mengikat dan mengaktivasi reseptor nuklear (PPAR- $\gamma$ ) yang meregulasi metabolisme lemak dan glukosa. TZD juga menurunkan laju glikoneogenesis (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005).

Resiglitazon dan pioglitazon merupakan agen pengobatan lini kedua pada DM setelah metformin dan sulfonilurea. TZD dapat digunakan untuk pasien yang dikontraindikasikan dengan metformin atau sulfonilurea (Bastaki, 2005). Karakteristik obat golongan TZD dapat dilihat pada Tabel 2.5.

**Tabel 2.5 Karakteristik Tiazolidindion**

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

(Patidar *and* Dwivedi, 2012, hal. 11)

#### f. *Glucagonlike Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1 Agonis)*

GLP-1 agonis merupakan hormon yang dilepaskan di saluran pencernaan saat makan. Hormon ini dapat menstimulasi sekresi insulin, menghambat pelepasan glukagon, menghambat pengosongan lambung, dan menormalkan sekresi insulin saat puasa maupun setelah makan (Archer *et al.*, 2013).

Agonis GLP-1 merupakan obat 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). Karakteristik obat golongan GLP-1 agonis dapat dilihat pada Tabel 2.6.

**Tabel 2.6 Karakteristik Eksenatid**

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

(Jones, 2007, hal. 2)

#### g. *Analog Amilin*

Mekanisme kerja amilin dan analognya sinergis dengan insulin. Amilin dilepaskan dari sel beta pankreas setelah makan. Obat ini dapat menurunkan kecepatan pengosongan lambung, menghambat produksi glukagon sehingga menurunkan produksi glukosa dari hati (Adeghate *and* Kalász, 2011).

Analog amilin jarang digunakan untuk pasien dengan DM tipe 2. Obat golongan ini diindikasikan untuk pasien dengan DM tipe 1 (Rispin *et al.*, 2009). Karakteristik obat golongan analog amilin dapat dilihat pada Tabel 2.7.

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)

#### h. Hormon Insulin

Insulin merupakan hormon yang memiliki peran utama dalam metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak. Secara endogen insulin diproduksi dari peptida proinsulin dalam sel beta menjadi peptida insulin aktif dan C-peptida, yang bisa digunakan sebagai marker produksi insulin endogen. Semua sediaan insulin komersial yang tersedia hanya berisi peptida insulin aktif (Triplitt *et al.*, 2008). Terapi insulin dapat dimulai ketika HbA1c  $\geq$  7% setelah 2-3 bulan menerima kombinasi obat antidiabetes (Swinnen *et al.*, 2009).

Terdapat beberapa macam terapi insulin yang umum digunakan yaitu (Triplitt *et al.*, 2008):

- a) Suntikan harian tunggal insulin kerja sedang (NPH atau lente).
- b) Insulin “*split mixed*”, yaitu suntikan satu atau dua kali sehari campuran insulin kerja singkat dan sedang dengan dosis tetap.
- c) Regimen konvensional yang diintensifkan, mencakup regimen insulin “*split mixed*” selain dari beberapa hal berikut:
  - (i) Penyesuaian dosis yang sering dilakukan berdasarkan kadar glukosa darah.
  - (ii) Suplemen harian sebagai antisipasi terhadap perubahan gaya hidup.
  - (iii) Penambahan insulin kerja sedang menjelang tidur untuk mencegah hiperglikemi pagi hari.

- (iv) Pemakaian insulin kerja lama (ultralente) untuk menstabilkan glikemi malam hari.
- d) Terapi insulin intensif harian *multiple* atau infus *continue* insulin subkutan. Untuk regimen insulin intensif, pasien bisa memulai dengan 0,6 unit/kg/hari insulin dengan 50% adalah insulin basal dan 50% insulin *prandial* (yaitu: 20% sebelum makan pagi, 15% sebelum makan siang, dan 15% sebelum makan malam).

Respon seseorang terhadap terapi insulin cukup beragam. Oleh sebab itu jenis sediaan insulin dan frekuensi pemberiannya ditentukan secara individual, bahkan seringkali memerlukan penyesuaian dosis terlebih dahulu (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Karakteristik insulin dapat dilihat pada Tabel 2.8.

**Tabel 2.8 Karakteristik Insulin**

Hormon Insulin	Onset Kerja	Puncak	Durasi Kerja	Deskripsi
<b>Insulin kerja cepat</b>				
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
<b>Insulin kerja <i>intermediate</i></b>				
NPH	1-2 jam	4-8 jam	10-20 jam	-
<b>Insulin kerja lama</b>				
Detemir	1-2 jam	Relatif datar	12-20 jam	Diberikan satu atau dua kali dalam satu hari

Glargin	1-2 jam	Relatif datar	20-24 jam	-
<b>Insulin <i>premixed</i></b>				
Aspartat + aspartat-protamin	30 menit	Puncak ganda	Hingga 24 jam	Diberikan dua kali dalam satu hari yaitu sebelum makan pagi dan makan malam

(Rodbard *et al.*, 2009, hal. 17)

### 2.3 Hubungan antara Peroksidasi Lipid dengan DM Tipe 2

Radikal bebas dan peroksidasi lipid telah menjadi patogenesis berbagai penyakit seperti DM, kanker, reumathoid arthritis, aterosklerosis, dll. Berbagai *evidence* terkini menyatakan bahwa peningkatan stres oksidatif pada DM disebabkan karena produksi berlebih dari radikal bebas yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan menurunnya efisiensi pertahanan antioksidan (Memisoğullari *et al.*, 2003). Radikal bebas pada proses peroksidasi lipid adalah ROS. ROS adalah senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada kondisi dasar (Halliwell and Whiteman, 2004).

Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan kadar peroksidasi lipid pada pasien DM. Pada DM yang tidak terkontrol, terjadi *auto*-oksidasi glukosa. Proses *auto*-oksidasi glukosa dikatalisis oleh senyawa logam seperti besi dan seng dalam jumlah kecil. Hasil dari proses tersebut adalah senyawa oksigen reaktif. *Auto*-oksidasi glukosa terjadi pada fase I proses glikasi non-enzimatik pada protein yang secara alamiah masih bersifat *reversible*. Akibat yang ditimbulkan berupa peningkatan pembentukan radikal superoksida yang dapat mengawali terjadinya peroksidasi lipid sehingga dapat meningkatkan

kadar MDA sebagai hasil akhir peroksidasi lipid yang dapat diukur (Halliwell and Whiteman, 2004). Adanya abnormalitas peroksidasi lipid pada pasien DM tipe 2 dapat dijelaskan dari adanya hubungan positif yang signifikan antara kadar MDA dengan kadar HbA<sub>1c</sub> dan glukosa darah, bahwa ketika terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan kadar HbA<sub>1c</sub> juga terjadi peningkatan kadar MDA (Memisoğullari *et al.*, 2003).

Peroksidasi lipid merupakan faktor utama dalam mekanisme molekuler yang mengakibatkan kerusakan sel. Peroksidasi lipid melibatkan formasi dan propagasi radikal lipid, ambilan oksigen, dan penataulangan ikatan ganda lipid tidak jenuh yang akhirnya menyebabkan kerusakan membran lipid dengan produksi alkohol, keton, alkana, aldehid, dan eter (Repetto *et al.*, 2012). Hiperglikemia pada DM dapat menginduksi peroksidasi lipid *low density lipoprotein* (LDL) melalui jalur *superoxide dependent* sehingga mengakibatkan peningkatan radikal bebas (Ozkaya, 2012).

Membran sel tersusun dari *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Proses peroksidasi lipid diawali dengan penambahan radikal oksigen sehingga mengakibatkan kerusakan oksidatif dari PUFA. Adanya ikatan rangkap yang berdekatan dengan gugus metilen mengakibatkan ikatan metilen melemah dan hidrogen menjadi lebih rentan terhadap pemisahan. Hal ini mengakibatkan elektron tidak berpasangan pada karbon membentuk *carbon centered radical* yang sangat reaktif. Radikal ini dapat mengambil atom hidrogen dari asam lemak lain di membran sel sehingga semakin banyak pemutusan ikatan hidrogen yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan membran sel (Repetto *et al.*, 2012).

Usia radikal bebas terlalu pendek untuk dideteksi secara langsung, tetapi radikal bebas oksigen bereaksi dengan lipid menghasilkan produk-produk peroksidasi lipid. Produk-produk ini dapat bertindak sebagai biomarker status stres oksidatif secara *in vivo*. Di antara beberapa marker stres oksidatif, *malondialdehyde* (MDA) merupakan produk utama yang paling penting dan banyak dipelajari sebagai produk akhir *low-molecular-weight* dari peroksidasi lipid (Cipierre, 2013). Jika dibandingkan dengan indeks stres oksidatif lain seperti *4-Hydroxy-2-trans-noneal* (HNE), kadar MDA dalam cairan biologis dapat mencapai sepuluh kali kadar HNE (Handleman and Pryor, 1998).

MDA adalah senyawa dialdehida yang memiliki tiga rantai karbon dengan rumus molekul  $C_3H_4O_2$  yang terbentuk dari peroksidasi asam lemak *polyunsaturated*, terutama asam arakidonat. MDA merupakan salah satu produk akhir peroksidasi lipid (Patočková *et al.*, 2003; Winarsi, 2007). MDA juga merupakan produk dekomposisi asam amino, karbohidrat kompleks, pentose, dan heksosa. Selain itu, MDA juga merupakan produk yang dihasilkan oleh radikal bebas melalui reaksi ionisasi dalam tubuh dan produk samping biosintesis prostaglandin yang merupakan produk akhir oksidasi lipid membran (Winarsi, 2007). MDA bersifat sangat sitotoksik karena memiliki kemampuan yang sangat cepat dalam mengikat protein-protein atau asam nukleat (Cipierre, 2013). MDA bereaksi dengan DNA membentuk *deoxyguanosine* dan *deoxyadenosine* sehingga menyebabkan mutasi gen (Marnett, 1999).

## 2.4 Peroksidasi Lipid pada Otak

Efek DM terhadap kadar peroksidasi lipid pada otak tikus DM telah diteliti oleh Kumar (1993); Prince *et al.* (2011), dan Vijay *et al.* (2013). Pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa kadar dari asam lemak bebas (ALB) dan MDA meningkat pada otak tikus DM. Di sisi lain, aktivitas katalase dan superoksida dismutase (SOD) sebagai antioksidan enzimatik yang berperan utama dalam pertahanan melawan radikal bebas menurun. Selain itu, kadar fraksi glikolipid meningkat pada otak tikus DM. Menurut Jotic *et al.* (2013) keadaan stres oksidatif menjadi mekanisme pokok yang penting dari terjadinya stroke iskemik pada pasien DM tipe 2. Menurut Uлуу *et al.* (2003) DM yang tidak diterapi dapat memicu proses degeneratif pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh produksi radikal bebas yang berlebihan.

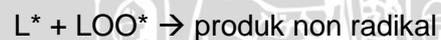
Jaringan otak sangat mudah terserang oleh stres oksidatif karena (Herlambang, 2006):

1. Tingginya lalu lintas kalsium melewati membran neuron yang melakukan interferensi dengan transport ion-ion lainnya dapat meningkatkan kalsium bebas intraseluler.
2. Adanya asam amino eksitatorik seperti glutamat yang bila berlebihan akan menjadi toksin neuron.
3. Tingginya ambilan O<sub>2</sub> per unit masa jaringan seperti pada mitokondria yang dapat meningkatkan terjadinya kerusakan oksidatif dari PUFA
4. Banyaknya senyawa neurotransmitter yang mudah teroksidasi.
5. Lipid membran neuron yang banyak mengandung PUFA
6. Pertahanan antioksidan jaringan otak yang sangat terbatas.

Akibat adanya stres oksidatif maka akan timbul konsekuensi terhadap neuron dan glia melalui beberapa mekanisme, yaitu (Herlambang, 2006):

1. Peningkatan peroksidasi lipid pada membran sel.
2. Kerusakan oksidatif terhadap DNA antara lain berupa modifikasi basa purin atau pirimidin.
3. Kerusakan protein, menyebabkan perubahan konformasi, polimerasi, dan fragmentasi protein.
4. Induksi apoptosis dan nekrosis.

Peroksidasi lipid yang diperantarai oleh ROS terbentuk melalui tiga proses utama yaitu (Setiawan dan Suhartono, 2007):



Keterangan:

LH	: lipid
L*	: radikal lipid
LOO*	: radikal lipid peroksil
LOOH	: hidroperoksida lipid

Lipid dinyatakan sebagai LH biasanya berupa asam lemak tak jenuh ganda (PUFA). Peroksidasi PUFA merupakan reaksi rantai radikal bebas yang diinisiasi oleh abstraksi atom hidrogen pada gugus metilen rantai asam lemak. Apabila radikal karbon bereaksi dengan oksigen, akan terbentuk radikal peroksil. Radikal peroksil dapat mengabstraksi atom hidrogen pada lipid yang lain. Apabila terjadi abstraksi atom hidrogen lipid lain oleh radikal peroksil, akan terbentuk lipid hidroperoksida. Lipid hidroperoksida adalah

produk primer peroksidasi yang bersifat sitotoksik. Melalui pemanasan atau reaksi yang melibatkan logam, lipid hidroperoksida akan dipecah menjadi produk peroksidasi lipid sekunder, yaitu radikal lipid alkoksil dan peroksi lipid. Radikal lipid alkoksil dan lipid peroksil juga dapat menginisiasi reaksi rantai lipid selanjutnya. Selain itu, radikal lipid alkoksil akan melangsungkan reaksi *beta cleavage* membentuk aldehid sitotoksik dan genotoksik (Setiawan dan Suhartono, 2007).

Kuo (2011) mengukur kadar MDA otak sebagai indikator stres oksidatif untuk mengetahui tingkat kerusakan otak pada trauma otak tikus. Peroksidasi lipid diperkirakan melalui pengukuran kadar MDA dengan 2-*thiobarbituric acid* (TBA) untuk memperoleh absorpsi kromofor pada panjang gelombang 532 nm.

## 2.5 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

### 2.5.1 Definisi dan Klasifikasi

*Nigella sativa* berasal dari Asia Barat Daya (Rajsekhar and Bhupendar, 2011) dan biasa dibudidayakan di Eropa, Timur Tenga dan Asia (Akash, 2011). Di Indonesia tanaman ini dikenal dengan nama Al-Habbah Al-Sawda, Habbet El-Baraka, Kamoun Aswad, Schuniz, dan Khodria. Di Pakistan, India, dan Sri Lanka dikenal dengan nama Kalvanji, Kalunji, Azmut, Gurat, Aof dan Aosetta, dalam Bahasa Inggris dikenal sebagai *Black Seed*, *Black Cumin*, *Black Caraway*, *Cinnamon flower*, *Nutmeg flower* dan *Love-In-a-Mist* (Salama, 2010). Klasifikasi *Nigella sativa* adalah sebagai berikut (Sharma *et al.*, 2009):

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Ranunculales  
Keluarga : Ranunculaceae  
Genus : *Nigella*  
Spesies : *sativa*

### 2.5.2 Morfologi

*Nigella sativa* termasuk jenis tanaman berbunga tahunan yang memiliki tinggi 20-90 cm. Daun *Nigella sativa* berbentuk lanset, panjangnya sekitar 2.5-5.0 cm (Ahmad *et al.*, 2013). Tanaman ini bereproduksi dan membentuk sebuah kapsul buah yang terdiri dari biji-biji trigonal berwarna putih di dalamnya. Ketika kapsul buah sudah matang, buah akan terbuka dan biji-biji terkena udara menjadi berwarna hitam. Bunganya berwarna putih atau biru pucat hingga biru tua. Bunga *Nigella sativa* ditunjukkan oleh gambar 2.2 berikut ini (Arora, 2008):



**Gambar 2.2 Bunga *Nigella sativa*** (Rajsekhar *and* Bhupendar, 2011)

Biji *Nigella sativa* berbentuk dikotiledon kecil, trigonal, angular, *regulose-tubercular*, 2-3,5 x 1-2 mm, bagian luar berwarna hitam, bagian

dalam berwarna putih, bau sedikit aromatik dan rasa pahit. Pada penampang melintang biji menunjukkan satu lapis epidermis yang terdiri dari dinding sel berbentuk bulat panjang dan tebal, secara eksternal tertutup oleh *papillose cuticle* dan berisi kandungan berwarna coklat tua. Epidermis terdiri dari dua sampai empat lapis dinding tebal dengan pigmen coklat kemerah-merahan. Endosperma terdiri dari dinding tipis, sel-sel *rectangular* atau *polygonal* yang biasanya terisi tetesan-tetesan minyak. Serbuk biji *Nigella sativa* secara mikroskopi berwarna hitam kecoklat-coklatan, menunjukkan adanya sel-sel parenkim dan tetesan-tetesan minyak. Biji *Nigella sativa* ditunjukkan oleh gambar 2.3 berikut ini (Paarakh, 2010):



Gambar 2.3 Biji *Nigella sativa* (Paarakh, 2010)

### 2.5.3 Kandungan

Kandungan biji *Nigella sativa* antara lain 36-38% *fixed oils*, protein, alkaloid, saponin, dan 0,4%-2,5% minyak esensial. *Fixed oil* yang utama adalah asam lemak tak jenuh yang terdiri dari asam *arachidic* dan *eicosadienoic* (Al-Attar *et al.*, 2010). Minyak esensial biji *Nigella sativa* diisolasi menggunakan *microwave steam distillation* (MSD) dengan *cryogenic grinding* (CG) dan *classical grinding* (CLG) yang dianalisis

menggunakan GC dan GC-MS menunjukkan senyawa utama berupa *thymoquinone* (TQ) (CLG: 42,3-56,1% dan CG: 28,1-36,0%), *p-cymene* (CLG: 23,1-31,5%, CG: 33,0- 38,0%), *dehydro-sabina ketone* (CLG: 3,1-3,3%, GC: 4.4-4.5 %), *carvacrol* (CLG: 1,3-1,4%, CG: 0,4-1,1%), dan *longifolene* (CLG: 1,5-2,1%, CG:1,3-1,7%) (Akloul, 2013). Konstituen yang paling banyak memberikan efek farmakologi adalah golongan *quinine* yang mengandung banyak TQ (Ahmad *et al.*, 2013).

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

#### 2.5.4 Manfaat dan Khasiat

*Nigella sativa* merupakan tanaman yang terkenal secara turun-temurun selama lebih dari 2000 tahun sebagai obat tradisional di berbagai Negara di Mediterania Selatan dan Timur Tengah (Benhaddou-Andaloussi *et al.*, 2011). Aktivitas farmakologi dan potensi terapeutik *Nigella sativa* antara lain sebagai hiperkolesterolemik (Labhal *et al.*, 1997), antiinflamasi (Houghton *et al.*, 1995), antioksidan (Meral *et al.*, 2001; Kanter *et al.*, 2004), hepatoprotektif (Kanter *et al.*, 2003), gastroprotektif (Kanter *et al.*, 2005), antihistamin, dan neuroprotektif (Kanter *et al.*, 2006). Selain itu, biji *Nigella sativa* dilaporkan memiliki efek hipoglikemik dan antidiabetes (Ahmad *et al.*, 2013). Namun masih terbatas penelitian tentang efek antidiabetes *Nigella sativa* pada pasien DM (Akash *et al.*, 2011). Menurut Paarakh (2010) *Nigella sativa* dapat digunakan untuk semua penyakit kecuali kematian.

Di Bangladesh kombinasi biji *Nigella sativa* dengan daun muda pare (*Momordica charantia*) digunakan sebagai pencegahan dan terapi pada

gangguan kulit seperti bisul dan infeksi (Rahmatullah *et al.*, 2011). Di Indonesia, dilaporkan bahwa *Nigella sativa* memiliki kemampuan menurunkan berat badan pada dosis rendah (Datau *et al.*, 2010) dan secara klinis digunakan sebagai antidiabetes (Mathur *et al.*, 2011).

### 2.5.5 Aktivitas Antidiabetes

Efek hipoglikemik dan antidiabetes dari *Nigella sativa* telah dilaporkan baik secara *in vitro* dan *in vivo* dalam berbagai penelitian (Al-Hader *et al.*, 1993; Meral *et al.*, 2001; El-Dakhkhny *et al.*, 2002; Kanter *et al.*, 2003). Ekstrak biji *Nigella sativa* memiliki kemampuan mengembalikan kesetimbangan glukosa, menurunkan kadar glukosa darah, menurunkan TG, meningkatkan HDL dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin pada tikus DM (Alimohammadi *et al.*, 2013).

Penelitian Mathur (2011) pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak biji *Nigella sativa* 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. Selain itu, Sultan *et al.* (2014) melaporkan bahwa kadar glukosa darah paling rendah adalah pada tikus DM yang diterapi dengan minyak esensial *Nigella sativa* dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diterapi dengan *Nigella sativa fixed oil*, berturut-turut.

Penelitian klinis tentang efek hipoglikemik biji *Nigella sativa* telah dilakukan oleh Bamosa *et al.* (2010) pada 94 pasien DM tipe 2 yang diterapi dengan kapsul yang mengandung biji *Nigella sativa* dosis 1, 2, dan 3 gm/hari selama 3 bulan. Pada penelitian tersebut kapsul dengan dosis 2 gm/hari memberikan efek penurunan terbaik pada GDP, GD2PP, dan HbA1c tanpa

perubahan yang signifikan pada berat badan pasien. Selain itu, resistensi insulin turun secara signifikan dan fungsi sel beta pankreas meningkat secara signifikan pada 3 bulan terapi dengan pengukuran menggunakan HOMA2.

### 2.5.6 Efek Antioksidan

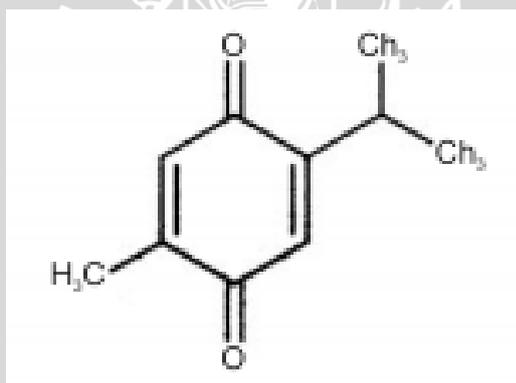
Minyak esensial biji *Nigella sativa* banyak mengandung sumber antioksidan dengan kandungan utama TQ (Sultan *et al.*, 2014). TQ bersinergis dengan senyawa lain seperti *carvacrol*, *t-anethole*, dan *4-terpineol* dalam aktivitasnya sebagai antioksidan untuk menangkap radikal bebas (Al-Naqeeb *et al.*, 2009; Margout *et al.*, 2013).

TQ menunjukkan aktivitas yang mirip dengan SOD (*SOD-like activity*) dan merupakan penangkap radikal bebas yang poten terhadap superoksida. Pemberian TQ pada otak tikus dapat menurunkan kadar MDA dan memulihkan aktivitas antioksidan non-enzimatik (GSH dan vitamin C) maupun antioksidan enzimatik (SOD, CAT, GPx dan *glutathione-transferase/GST*). Selain itu TQ memiliki efek hambatan pada peroksidasi lipid yang diinduksi oleh  $Fe^{3+}$ /askorbat (Leong *et al.*, 2013). Pada makrofag tikus, TQ menunjukkan efek antioksidan kuat melalui hambatan terhadap NO *synthase* (Alimohmmadi *et al.*, 2013). Ismail *et al.* (2010) melaporkan bahwa TQ dapat memperbaiki status antioksidan plasma melalui hambatan pembentukan radikal hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ).

Sultan *et al.*, (2014) melaporkan bahwa pada kelompok tikus model DM, terapi dengan minyak esensial biji *Nigella sativa* dapat menurunkan kadar MDA serum lebih baik (26,86%) dari pada terapi dengan *fixed oil* biji *Nigella sativa* (11,54%). Pada penelitian tersebut juga dilaporkan bahwa

*fixed oil* dan minyak esensial biji *Nigella sativa* secara signifikan dapat memperbaiki kapasitas antioksidan pada tikus model DM. Ersahin *et al.*, (2011) melaporkan minyak biji *Nigella sativa* dengan sifat *radical scavenging* kuat mampu menghambat peroksidasi lipid di jaringan otak tikus model *subarachnoid hemorrhage* dengan cara melawan radikal reaktif hidroksil, peroksil, dan superoksida.

Pemberian TQ memulihkan aktivitas antioksidan non-enzimatik maupun enzimatik dan mampu menurunkan kadar MDA pada otak tikus hingga kadar normal (Sheikh *and* Mohamad, 2012). Gambar 2.4 berikut adalah gambar struktur kimia TQ (Paarakh, 2010):



**Gambar 2.4 Struktur Kimia *Thymoquinone*** (Paarakh, 2010).

## 2.6 Nanopartikel

Nanopartikel didefinisikan sebagai dispersi partikel atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat bisa terlarut, terjerat, terenkapsulasi atau terikat dalam matriks nanopartikel. Tujuan utama dari rancangan nanopartikel sebagai sistem penghantar adalah untuk mengendalikan ukuran partikel, sifat-sifat permukaan, dan pelepasan zat aktif mencapai sisi spesifik sasaran obat. Keuntungan nanopartikel sebagai sistem penghantar obat antara lain (Verma *et al.*, 2012):

1. Ukuran partikel dan sifat permukaan dari nanopartikel dapat dengan mudah digunakan untuk mencapai sasaran obat baik secara aktif maupun pasif.
2. Melindungi bahan obat dari degradasi.
3. Mengendalikan pelepasan obat selama perjalanan dan saat lokalisasi pada sisi aktif, mengubah distribusi obat pada organ, dan menurunkan efek samping.
4. Pelepasan terkontrol dan sifat degradasi partikel dapat diatur dengan pemilihan konstituen matriks.
5. Sasaran sisi spesifik dapat dicapai dengan menangkap ligan-ligan sasaran pada permukaan partikel atau menggunakan *magnetic guidance*.

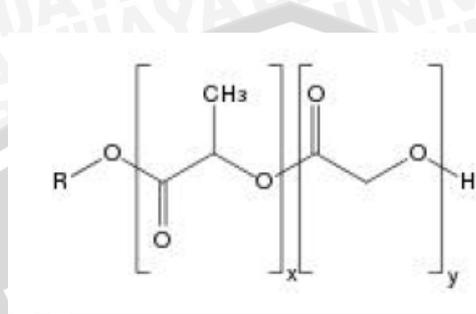
Umumnya jenis polimer yang mudah terurai dalam tubuh (*biodegradable*) adalah golongan poli ester alifatik seperti *poly(lactic acid)* (PLA), *poly(glycolic acid)* (PGA), *poly( $\epsilon$ -caprolactone)* (PCL), *poly(hydroxybutyrate)* (PHB), dan ko-polimernya. Secara khusus jenis dari *poly(lactide-co-glycolide)* (PLGA) telah banyak diuji untuk pengembangan terapi obat nanopartikel dan mikropartikel secara enkapsulasi dalam aplikasi mengontrol laju pelepasan obat (Akagi *et al.*, 2011).

## 2.7 Nanopartikel *Poly (D, L-lactide-co-glycolide)* (PLGA)

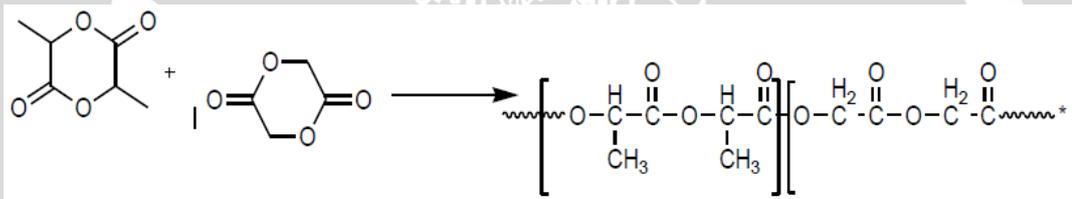
### 2.7.1 Sintesis PLGA

PLGA merupakan sebuah *co-polymer* yang disintesis secara *random ring-opening co-polymerization* dari dua monomer yaitu: (1) dimer siklik (1, 4-dioxane-2,5-diones) dari asam glikolat dan (2) asam laktat. Selama polimerisasi, satuan monomerik (glikolat atau asam laktat)

berikatan satu sama lain oleh ikatan ester sehingga terbentuk produk poliester alifatik. Berikut adalah gambar struktur dan sintesis PLGA (Verma *et al.*, 2012):



**Gambar 2.5 Struktur PLGA**  
(Makadia *and* Siegel, 2011)



**Gambar 2.6 Sintesis PLGA** (Verma *et al.*, 2012)

PLGA berhasil digunakan sebagai polimer *biodegradable* karena dapat terhidrolisis di dalam tubuh menjadi monomer-monomer penyusunnya, yaitu asam laktat dan asam glikolat. Dua jenis monomer ini berada dalam keadaan normal fisiologis akan melalui bermacam jalur metabolisme dalam tubuh dan hal ini menjadikan penggunaan PLGA untuk bahan penghantar obat memiliki toksisitas sistemik yang sangat minimum (Verma *et al.*, 2012).

### 2.7.2 Sifat Fisikokimia PLGA

PLGA disiapkan dari *L-poly lactide* (L-PLA) dan *poly glycolide* (PGA) merupakan *co-polymer* kristalin. PLGA terdiri dari > 70% *glycolide* amorf di alam. Sifat fisika PLGA bergantung pada banyak faktor, meliputi berat

molekul, perbandingan antara laktat dan glikolat, ukuran, bentuk permukaan, dan suhu penyimpanan yang mempengaruhi kekuatan mekanis dari polimer dan kemampuannya diformulasi sebagai bahan penghantar obat. Sifat ini juga mengontrol laju penguraian dan hidrolisis dari polimer (Verma *et al.*, 2012). Dalam air, ikatan ester PLGA terhidrolisis (Makadia *and* Siegel, 2011).

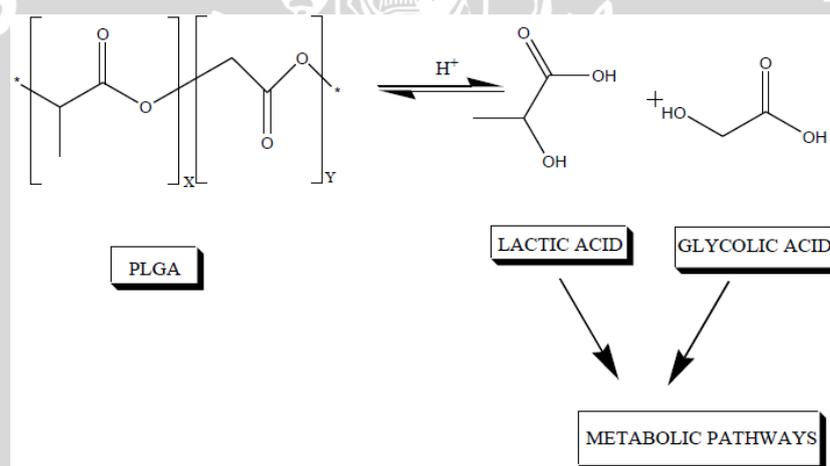
### 2.7.3 Sifat *Biodegradable* dan *Biokompatibel* PLGA

PLGA terbukti baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dapat terurai dalam lingkungan berair melalui pemutusan dari ikatan esternya. Rantai polimer mengalami penguraian dalam jumlah besar dan terjadi pada laju yang seragam melalui tiga fase, yaitu (Verma *et al.*, 2012):

1. Proses pemotongan rantai secara acak. Berat molekul polimer akan berkurang secara signifikan, namun belum terbentuk monomer yang dapat larut.
2. Pada pertengahan fase, terjadi penurunan berat molekul yang diiringi dengan hilangnya masa molekul dengan sangat cepat. Pada fase ini terbentuk monomer dan oligomer yang dapat larut.
3. Monomer terbentuk dari fragmen-fragmen oligomerik yang dapat larut. Fase ini merupakan tahap dari kelarutan polimer secara sempurna.

Peran enzim pada penguraian PLGA belum jelas. Beberapa literatur melaporkan bahwa penguraian PLGA tidak melibatkan aktivitas enzimatik tetapi murni melalui proses hidrolisis. Beberapa penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* melaporkan peran enzim dalam penguraian PLGA berdasarkan perbedaan laju penguraian. PLGA terurai menjadi asam laktat dan asam

glikolat (Verma *et al.*, 2012). Asam laktat memiliki efek antioksidan dengan cara menangkal radikal hidroksil, hidroperoksil, superoksida, dan nitrat oksida. Selain itu, pemberian asam laktat dapat menurunkan jumlah kerusakan sel secara *in vitro* akibat peroksidasi lipid yang diawali oleh radikal bebas (Lampe *et al.*, 2010). Asam laktat dan memasuki siklus asam trikarboksilat selanjutnya termetabolisme dan tereliminasi dari tubuh sebagai karbon dioksida dan air. Asam glikolat terekskresi melalui ginjal atau memasuki siklus asam trikarboksilat dan tereliminasi sebagai karbon dioksida dan air (Verma *et al.*, 2012). Gambar 2.7 berikut ini merupakan proses penguraian PLGA menjadi asam laktat dan asam glikolat.



**Gambar 2.7** Penguraian PLGA (Verma *et al.*, 2012)

PLGA juga mempunyai sifat biokompatibel, artinya polimer ini dapat diterima oleh tubuh dan terekskresi dari tubuh tanpa menimbulkan efek yang berbahaya. Oleh karena mempunyai kedua sifat (*biodegradable* dan biokompatibel) ini, PLGA banyak digunakan di bidang medis sebagai sistem penghantaran berbagai macam obat (antipsikotik, anestetik, antibiotik, antiparasit, hormon, antitumor, protein, dll) dalam berbagai

bentuk (film, matriks, mikrosfer, nanopartikel, *pellets*, dll) (Verma *et al.*, 2012).

#### 2.7.4 Nanopartikel PLGA sebagai Penghantar Obat ke Otak

Di antara berbagai macam SPO, nanopartikel polimerik dapat secara efisien menghantarkan molekul-molekul terapeutik ke SSP (Alam *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian Tosi *et al.* (2013) nanopartikel polimerik dapat mencapai target ke otak baik melalui rute oral, *intraperitoneal*, dan *intranasal* pada ukuran 140–200 nm. Gambar yang diambil menggunakan mikrofotografi konfokal 180 menit setelah pemberian nanopartikel melalui rute oral menunjukkan secara jelas adanya lokalisasi nanopartikel di dalam kompartemen otak tikus secara *in vivo*. Hal ini menunjukkan kemampuan nanopartikel untuk menembus sawar darah otak melalui rute oral (Tosi *et al.*, 2013).

Otak dilindungi oleh sawar darah otak yang membatasi masuknya penghantaran sembarang obat ke otak. Obat yang bersifat lipofobik, berat molekul dan ukuran besar akan sulit untuk menembus sawar darah otak. Sawar darah otak dikelilingi oleh sel-sel endotelial yang terikat satu sama lain dan terdapat *tight junction* (TJ) di antaranya, untuk menyaring senyawa-senyawa dari aliran darah menuju parenkim otak (Danhier *et al.*, 2012). Nanopartikel PLGA dapat mencapai ke otak dengan cara memicu terjadinya endositosis (secara aktif) maupun secara pasif melalui difusi (Danhier *et al.*, 2012). Molekul yang mampu menembus sawar darah otak secara pasif harus memiliki ukuran dan berat molekul yang kecil, lipofilik, dan memiliki muatan permukaan positif (Danhier *et al.*, 2012).