

# BAB I

## TINJAUAN PUSTAKA

### 1.1. Keji Beling (*Strobilanthes crispa* (L.) Blume)

Keji beling merupakan tumbuhan liar di hutan, tepi sungai, tebing-tebing dan sering ditanam sebagai tanaman pagar di pekarangan atau taman. Tanaman ini terdapat dari Madagaskar sampai Indonesia, yang tumbuh pada ketinggian 50 m sampai 1200 m dpl (Dalimartha, 2007: 38-39).



Gambar I.1 Daun Keji Beling (IPTEKnet)

#### 1.1.1. Klasifikasi tumbuhan

Klasifikasi tumbuhan keji beling (*Strobilanthes crispa* (L.) Blume) menurut Backer & Bakhuizen (1963: 139), Kim Bich & Tap (2003: 385-388), dan Cronquist (1981: 8-18) adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Anak kelas : Asteridae  
Ordo : Scrophulariales

Famili : Acanthaceae  
Genus : *Strobilanthes*  
Spesies : *Strobilanthes crispera* (L.) Blume.  
Sinonim : *Sericocalyx crispus* (L.) Bremek  
Nama umum : Keji beling (Indonesia); pecah beling (Jawa).

### 1.1.2. Deskripsi tumbuhan

Habitat dari kejibeling (*Strobilanthes crispera* (L.) Blume) yaitu semak, tinggi 1-2 m. Batang beruas, berbentuk bulat, berbulu kasar, percabangan monopodial, berwarna hijau. Daun jenis tunggal, berhadapan, berbentuk lanset atau lonjong, tepi bergerigi, ujung meruncing, pangkal runcing, panjang 9-18 cm, lebar 3-8 cm, bertangkai pendek, pertulangan menyirip, berwarna hijau. Bunga majemuk, bentuk bulir, mahkota bentuk corong, berambut, berwarna ungu, kelopak berambut pendek, ungu, benang sari empat, putih, kuning. Buah berbentuk bulat, berwarna coklat. Biji berbentuk bulat, kecil, pipih, berwarna coklat. Akar tunggang berwarna coklat muda (Dalimatha, 2007: 38-39).

### 1.1.3. Kandungan kimia

Keji beling (*Strobilanthes crispera* (L.) Blume) mengandung beberapa senyawa kimia seperti saponin, flavonoid, glikosida, sterol, golongan terpen, lemak dan mineral (kalium dengan kadar tinggi, asam silikat, natrium, kalsium). Keji beling juga mengandung vitamin (asam askorbat, riboflavin, dan tiamin), asam fenolat (*p-hydroxybenzoic acid*, *p-coumaric acid*, *caffeic acid*, asam vanilat, asam gentinat dan asam ferulat), kafein, tanin, alkaloid, dan katekin (Dalimartha, 2007: 39; Tatt Limet *al*, 2012: 948-952).

#### **1.1.4. Khasiat dan manfaat daun keji beling (*Strobilanthes crispus* (L.) Blume)**

Daun keji beling (*Strobilanthes crispus* (L.) Blume) di Indonesia digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati batu ginjal, batu kandung empedu, kencing kurang lancar, kencing manis (diabetes melitus), sembelit dan wasir. Di Malaysia daun keji beling secara tradisional digunakan untuk pengobatan diabetes melitus, sebagai diuretik, dan pengobatan hipertensi. Penggunaan secara tradisional lainnya yaitu sebagai laksatif, antioksidan, antiAIDS dan antikanker (Dalimartha, 2007: 39; Fadzelly *et al*, 2006: 6-11; Tatt Lim *et al.*, 2012: 948-952).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun keji beling (*Strobilanthes crispus* (L.) Blume) dosis 500 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB dapat berefek menurunkan kadar glukosa darah (Baroroh dkk, 2011: 43-53).

Penelitian lain menunjukkan bahwa teh dari daun keji beling (*Strobilanthes crispus* (L.) Blume) yang difermentasi dan yang tidak difermentasi mampu mereduksi glukosa darah yang sebelumnya telah diiduksi streptozotocin (Fadzelly *et al.*, 2006: 6-11).

#### **1.2. Tapak Dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don)**

Di Indonesia tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don) banyak dipelihara sebagai tanaman hias. Tapak dara sering dibedakan menurut jenis bunganya, yaitu putih dan merah muda. Tumbuhan ini sebenarnya merupakan tumbuhan liar yang biasa tumbuh subur di padang atau di pedesaan beriklim tropis (Aspan dkk, 2010: 94).



Gambar 1.2 Daun Tapak Dara ( Aspan dkk, 2010: 94)

### 1.2.1. Klasifikasi tumbuhan

Klasifikasi tumbuhan tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) menurut Backer & Bakhuizen (1965: 228), Sutarno & Rudjiman (2003: 185-190) dan Cronquist (1981: 8-18) adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida (Dicots)
Anak kelas	: Asteridae
Ordo	: Gentianales
Famili	: Apocynaceae
Genus	: <u><i>Catharanthus</i></u>
Spesies	: <i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don
Sinonim	: <i>Vinca rosea</i> L., <i>Lochnera rosea</i> (L.) Reichenb. ex Endl.
Nama umum	: Madagascar periwinkle (Inggris), bunga serdadu, kembang tembaga, tapak dara (Indonesia)

### 1.2.2. Deskripsi tumbuhan

Tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) tumbuh tegak, bercabang banyak, tinggi mencapai 120 cm. Batangnya berkayu pada bagian pangkal, sering

bergetah putih, bentuk batang bulat. Helaian daun tunggal, terletak berhadapan dengan pertulangan daun menyirip, bentuk helaian daun memanjang, bulat telur terbalik sampai oval, pangkal runcing, ujung runcing, tepi daun rata, ibu tulang daun agak tebal dan berdaging, pertulangan daun sedikit melengkung, warna hijau, tangkai daun 5-6 mm, ukuran helaian daun 2-9 cm, berbulu pada kedua permukaannya. Perbungaan berupa bunga majemuk menggarpu, di ketiak daun yang biasanya dipadati oleh beberapa pasang daun, panjang ibu tangkai bunga 1-2 mm, tegak. Kelopak bunga berukuran 6 mm, terbagi menjadi 5 helaian yang saling berlekatan, berambut. Mahkota bunga bersama tabung mahkota berukuran 2-3 cm, bagian dalam tabung berambut sampai di ujung tabung termasuk di sekitar kepala sari, bagian ujung mahkota terbagi menjadi 5 bagian daun mahkota (limbus) dengan ukuran diameter 3-4 cm, letak limbus saling terputar satu dengan yang lain, tidak berambut, warna limbus merah, putih atau merah muda. (Hargono, 1995: 68 ; Backer dan Bakhuizen, 1965: 228 ; Ross, 1999: 109).

### **1.2.3. Kandungan kimia**

Beberapa senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don) adalah mengandung lebih dari 70 macam alkaloid, termasuk 28 biindol alkaloid. Kandungan yang berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah (hipoglikemik) antara lain leurosin, katarantin, lochnerin, tetrahidroalstonin, vindolin dan vindolinin. Alkaloid lainnya dalam kelompok ini adalah leurosin dan leurosidin (Aspan dkk, 2010: 96).

#### **1.2.4. Khasiat dan manfaat daun tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don)**

Secara empiris daun tapak dara telah dibuktikan berkhasiat sebagai diuretik, hipotensif, sedatif, hemostatis, yang diketahui mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin (Dalimartha, 1999: 146-147).

Beberapa penelitian medis menunjukkan penurunan kadar gula darah oleh daun tapak dara (Shaheen *et al.*, 2007: 29-34; Iweala, 2005: 149-156). Penelitian lain menyebutkan bahwa 50% ekstrak air tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don) dengan dosis 1 dan 2 g/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan jumlah sel beta pankreas pada kelinci hiperglikemia (Suarsana dkk, 2011: 7-11). Selain itu penelitian lain menunjukkan bahwa dosis 260 mg/kg BB memiliki potensi penurunan kadar glukosa darah yang setara dengan Glibenklamid (Marsilia, 2009: abstrak). Penelitian berikutnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun tapak dara (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don) dosis 100mg/kg BB; 200mg/kg BB dan 400mg/kg BB tikus mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan persen penurunan berturut-turut sebesar 43,46%; 53,70% dan 58,85% (Sutrisna dkk, 2012: 37-40).

### **1.3. Diabetes Mellitus (DM)**

Diabetes mellitus merupakan suatu grup sindrom heterogen yang semua gejalanya ditandai dengan peningkatan gula darah yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut (Harvey dan Champe, 2001 : 259). Suatu kekurangan insulin absolut terjadi jika pankreas tidak berfungsi lagi untuk mensekresi insulin. Sedangkan suatu kekurangan insulin relatif terjadi jika produksi insulin tidak

sesuai dengan kebutuhannya, kerja insulin pada sel yang dituju diperlemah oleh antibodi insulin, jumlah reseptor insulin pada organ yang dituju berkurang atau cacat reseptor insulin (Mutschler, 1991 : 341).

### 1.3.1. Klasifikasi Diabetes Melitus

Beberapa klasifikasi diabetes melitus yang telah disahkan oleh *World Health Organization* (WHO) terbagi menjadi empat tipe yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe khusus lain (tipe 3), dan diabetes melitus tipe 4 (gestasional) (Price dan Wilson, 2006 : 1262).

#### a. Diabetes mellitus tipe 1

Diabetes tipe ini ditandai dengan defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh lesi atau nekrosis sel- $\beta$  berat. Akibat dari destruksi sel- $\beta$ , pankreas gagal berespon terhadap masukan glukosa dan diabetes tipe ini menunjukkan gejala klasik defisiensi insulin (polidipsia, polifagia, dan poliuria). Diabetes tipe 1 dapat dibagi dalam dua sub tipe, yaitu autoimun di mana diabetes tipe 1 terjadi akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel beta dan idiopatik di mana terjadi tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya. Diabetes tipe 1 memerlukan insulin eksogen untuk menghindari hiperglikemia dan ketoasidosis (Harvey dan Champe, 2001 : 260; Price dan Wilson, 2006 : 1262).

#### b. Diabetes mellitus tipe 2

Diabetes tipe 2 ditandai oleh resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai defisiensi relatif pada sekresi insulin. Individu yang terkena dapat lebih resisten atau mengalami defisiensi sel beta yang lebih parah, dan

kelainan dapat ringan atau parah. Meskipun insulin diproduksi oleh sel beta pada pasien ini, namun hal tersebut tidak cukup untuk mengatasi resistensi, dan kadar glukosa darah meningkat. Pengurangan berat badan, latihan dan modifikasi diet menurunkan resistensi insulin dan memperbaiki hiperglikemia diabetes tipe 2 pada beberapa penderita. Walaupun demikian, kebanyakan tergantung pada campur tangan farmakologik dengan obat-obat hipoglikemik oral (Harvey dan Champe, 2001 : 261; Katzung, 2010: 704).

c. Diabetes mellitus tipe 3

Diabetes tipe ini bisa disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, akromegali, sindrom *Cushing*, feokromositoma, dan hipertiroidisme, karena obat/ zat kimia, infeksi, penyebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM (Perkeni, 2011: 4).

d. Diabetes mellitus tipe 4 (Gestasional)

Diabetes mellitus gestasional (GDM) didefinisikan berupa setiap kelainan kadar glukosa yang ditemukan pertama kali pada saat kehamilan. Selama kehamilan, plasenta dan hormon plasenta menimbulkan resistensi insulin yang paling mencolok pada trimester ketiga (Katzung, 2010: 705).

### 1.3.2. Gejala dan diagnosis diabetes mellitus

Penderita diabetes akan mengalami 3 gejala (3P) yaitu poliuria, polidipsia, polifagia. Dan gejala lainnya seperti penderita semakin bertambah kurus dimana tidak dapat dijelaskan sebabnya, lemah badan, kesemutan, mata kabur, dan



disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Tjay dan Rahardja, 2010: 740).

Selain dengan melihat keluhan atau gejala, diagnosa DM harus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler sesuai kondisi dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (Perkeni, 2011: 4) (dapat dilihat pada **tabel I.1**).

**Tabel I.1** Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis diabetes melitus (DM) (mg/dL) (Perkeni, 2006: 8)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah Puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

Langkah-langkah untuk menegakkan diagnosa DM adalah (Perkeni, 2011: 7) :

- a. Didahului dengan adanya keluhan-keluhan khas yang dirasakan dan dilanjutkan dengan pemeriksaan glukosa darah.
- b. Pemeriksaan glukosa darah menunjukkan hasil: pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (sudah cukup menegakkan diagnosis), pemeriksaan glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl (patokan diagnosis DM).

Untuk kelompok tanpa keluhan DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosa DM. Diperlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl pada hari yang lain, atau hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah setelah pembebanan  $\geq 200$  mg/dl (Perkeni, 2011: 6).

#### **1.4. Antidiabetika Oral**

Obat antidiabetes yang diberikan dengan cara oral terbagi menjadi beberapa golongan dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda (Harvey dan Champe, 2001: 264).

##### **1.4.1. Senyawa golongan sulfonilurea**

Mekanisme kerja dari golongan sulfonilurea yaitu merangsang pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas, mengurangi kadar glukagon dalam serum dan meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor. Diberikan peroral, obat-obat ini terikat pada protein serum, dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan oleh hati atau ginjal (Harvey dan Champe, 2001: 264).

Obat ini berkhasiat jika produksi insulin tubuh sendiri paling kurang sebagian masih bertahan, atau dengan kata lain obat ini tidak berkhasiat bila tidak ada insulin. Pada dosis tinggi obat ini menghambat metabolisme insulin dan menurunkan ikatan insulin pada protein plasma sehingga tipe sulfonamida hanya diindikasikan pada penderita diabetes tipe II yang tidak membutuhkan insulin, karena

pada penderita ini normalisasi kadar gula darah tidak mungkin dilakukan dengan tindakan diet (Mutschler, 1991: 349).

Obat-obat golongan sulfonilurea yang sering digunakan yaitu sulfonilurea generasi pertama (tolbutamid, klorpropamid, tolazamid) dan sulfonilurea generasi kedua (glibenklamid/gliburid, glipizid dan glimepirid). Kotraindikasi pemakaian obat-obat ini adalah pada pasien insufisiensi hati atau ginjal, karena ekskresi obat tersebut terlambat mengakibatkan akumulasi dan dapat menimbulkan hipoglikemia. Efeknya berlangsung sangat lama dan dalam kelompok obat ini, insiden efek sampingnya paling tinggi, menyebabkan hiponatremia, hipoglikemia dan jika diberikan bersamaan dengan alkohol timbul reaksi disulfiram (Harvey dan Champe, 2001: 264).

#### **1.4.2. Senyawa golongan biguanida**

Risiko hipoglikemia yang ditimbulkan obat golongan biguanida ini lebih kecil dari pada obat-obat golongan sulfonilurea. Dari golongan biguanida ini hanya metformin yang masih sering digunakan. Mekanisme kerja biguanida meliputi penurunan glukoneogenesis di hati dan ginjal, memperlambat absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan konversi glukosa menjadi laktat oleh enterosit, stimulasi langsung glikolisis di jaringan dengan peningkatan bersihan glukosa dari darah dan menurunkan kadar glukagon plasma (Harvey dan Champe, 2001: 264-265; Katzung, 2010: 719).

Efek samping yang sering terjadi berupa gangguan lambung-usus, antara lain anoreksia, terutama pada dosis di atas 1,5 g/hari. Laktat acidosis dapat timbul pada gangguan ginjal, terutama pada lansia (Tjay dan Rahardja, 2010: 754).

### 1.4.3. Golongan penghambat $\alpha$ glukosidase / *acarbose*

*Acarbose* menghambat  $\alpha$  glukosidase pada vili-vili usus (*intestinal brush border*) sehingga menurunkan absorpsi *starch* dan disakarida. Akibatnya, gula darah setelah makan meningkat tumpul. Tidak seperti obat hipoglikemik oral lainnya, *acarbose* tidak merangsang pelepasan insulin dari pankreas ataupun meningkatkan kerja insulin di jaringan perifer (Harvey dan Champe, 2001: 265).

Cara kerja obat golongan ini adalah berdasarkan persaingan inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian di/polisakarida menjadi monosakarida dihambat. Dengan demikian glukosa dilepas lebih lambat dan absorpsinya di dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata sehingga memuncaknya kadar gula darah bisa dihindari (Tjay dan Rahardja, 2010: 754).

### 1.4.4. Golongan tiazolidindion

Tiazolidindion bekerja dengan menurunkan resistensi insulin. Kerja utama obat ini adalah mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan glukosa serta diferensiasi adiposit. Pada organ dengan diabetes, tempat kerja utama obat ini adalah jaringan adiposa tempat obat ini meningkatkan ambilan dan pemakaian glukosa dan memodulasi sintesis hormon lipid atau sitokin dan protein lain yang terlibat dalam pengaturan energi (Katzung, 2010: 720).

Obat golongan ini tidak mendorong pankreas untuk meningkatkan pelepasan insulin seperti sulfonilurea, tetapi penurunan kadar glukosa darah dan insulin dengan menaikkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan, lemak dan

hati. Obat ini khusus dianjurkan sebagai obat tambahan pada pasien DM tipe II yang perlu diobati dengan insulin (Tjay dan Rahardja, 2002: 755).

#### **1.4.5. Golongan meglitinid**

Meglitinid merupakan suatu kelas *insulin secretagogue* yang relatif baru. Meglitinid ini memodulasi pelepasan insulin dari sel  $\beta$  dengan mengatur reflus kalium melalui kanal kalium. Terdapat tumpang tindih tempat kerja molekulnya dengan sulfonilurea karena meglitinid memiliki dua tempat pengikatan yang sama dengan sulfonilurea dan satu tempat pengikatan yang berbeda. Obat ini memiliki onset kerja yang sangat cepat dengan konsentrasi puncak dan efek puncak dalam waktu sekitar 1 jam setelah ditelan, namun durasi kerjanya 5-8 jam. Karena onsetnya yang cepat, penggunaan meglitinid diindikasikan untuk mengendalikan lonjakan kadar glukosa setelah makan (Katzung, 2010: 718).

— Pelepasan insulin dari pankreas terjadi segera setelah makan. Insulin yang dilepas menurunkan glukosa darah dan ekskresinya juga cepat sekali dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan dari tubuh, contoh dari obat ini adalah repaglinida (Tjay dan Rahardja, 2002: 753).

#### **1.4.6. Golongan inhibitor dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)**

Yang termasuk senyawa inhibitor dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah sitagliptin, yaitu enzim yang menguraikan inkretin dan molekul lain yang mirip dengan GLP-1. Pada beberapa uji klinis fase 2 dan 3, sitagliptin dilaporkan memiliki bioavailabilitas sekitar 80% dan waktu paruh selama 8-14 jam. Kontrol hiperglikemia dan penurunan kadar HbA1c diamati pada dosis sebesar 100 mg yang diberikan per oral sekali sehari. Dosis obat ini harus dikurangi pada pasien

dengan gangguan ginjal. Episode hipoglikemia jarang terjadi dan obat tersebut membantu penurunan berat badan. Terapi dengan sitagliptin dapat dikombinasikan dengan metformin, tiazid, atau sulfonilurea (Katzung, 2010: 723).

## **1.5. Antidiabetika Injeksi**

Selain terapi insulin untuk pengobatan diabetes yang diberikannya dengan cara injeksi, terdapat dua golongan antidiabetes yang diberikan melalui jalur injeksi (Katzung, 2010: 723).

### **1.5.1. Analog GLP-1 (glukagon polipeptida 1)**

Senyawa yang dianggap sebagai suatu analog sintetik polipeptida 1 yang menyerupai glukagon (GLP-1) yaitu eksenatid yang merupakan inkretin pertama yang tersedia untuk mengobati diabetes. Eksenatid disetujui sebagai terapi tambahan yang dapat diinjeksikan pada penderita diabetes tipe 2 yang sudah diobati dengan metformin atau sulfonilurea namun kontrol kadar gula darahnya masih di bawah optimal. Terapi dengan eksenatid terbukti bekerja melalui berbagai cara seperti potensiasi sekresi insulin yang diperantarai oleh glukosa, penekanan pelepasan glukagon *postprandial* melalui mekanisme yang belum diketahui, penundaan pengosongan lambung, dan pengurangan nafsu makan yang diperantarai SSP (Katzung, 2010: 723).

### **1.5.2. Analog amylin**

Pramlintid merupakan suatu analog sintetik amylin, merupakan suatu obat antihiperghlikemik yang dapat diinjeksikan dan memodulasi kadar glukosa *postprandial* dan disetujui penggunaannya sebelum waktu makan (*preprandial*)

pada individu dengan diabetes tipe 1 dan 2. Obat ini diberikan sebagai tambahan insulin pada individu yang tidak mampu mencapai target kadar gula darahnya setelah makan. Pramlintid menekan pelepasan glukagon melalui mekanisme yang belum jelas, menunda pengosongan lambung, dan memiliki efek anoreksik yang diperantarai oleh sistem saraf pusat (SSP). Pramlintid cepat diserap setelah pemberian subkutan, kadarnya mencapai puncak dalam waktu 20 menit, dan lama kerjanya tidak melebihi 150 menit (Katzung, 2010: 722).

#### **1.6. Uji Aktivitas Antihiperlikemik**

Terdapat dua metode standar yang digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetes menurut Santoso (1993: 15-17) yaitu:

##### **1.6.1. Metode uji toleransi glukosa**

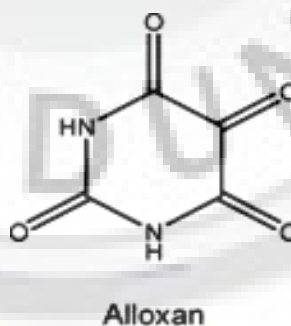
Pelaksanaan tes toleransi glukosa berdasarkan WHO 1994 adalah tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa. Selanjutnya berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan (Perkeni, 2011: 8).

Pada OGTT (tes toleransi glukosa oral), kadar glukosa serum diukur sebelum dan sesudah mengonsumsi 75 gram glukosa. Kadar glukosa diukur setiap  $\frac{1}{2}$  jam selama 2 jam setelah pemberian glukosa. Pada keadaan sehat, kadar glukosa puasa individu yang dirawat jalan dengan toleransi glukosa normal adalah 70 hingga 110 mg/dL. Setelah pemberian glukosa, kadar glukosa darah akan meningkat pada awalnya namun akan kembali seperti semula dalam waktu 2 jam.

Kadar glukosa serum yang kurang dari 200 mg/dL setelah ½, 1 dan 1½ jam pemberian glukosa dan kurang dari 140 mg/dL setelah 2 jam ditetapkan sebagai nilai OGTT normal (Price dan Wilson, 2006: 1260).

### 1.6.2. Metode uji diabetes aloksan

Salah satu metode yang paling ampuh untuk menginduksi diabetes mellitus secara eksperimental adalah induksi kimia dengan aloksan. Aloksan merupakan turunan urea yang dapat menyebabkan nekrosis selektif pada sel-β pankreas. Aksi toksik dari aloksan pada sel beta pankreas melibatkan oksidasi sulfidril esensial (gugus SH), penghambatan enzim glukokinase, generasi radikal bebas dan gangguan kalsium intraseluler homeostasis (Rohilla dan Ali, 2012: 1). Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Yuriska, 2009: 13-14). Berikut adalah struktur kimia aloksan (Lenzen, 2007: 3):



**Gambar 1.3** Struktur Kimia Aloksan (Lenzen, 2007: 3)

Prinsip dari metode ini yaitu induksi diabetes dilakukan pada tikus yang diberi suntikan aloksan dengan dosis 120 mg/kg BB. Penyuntikan dilakukan secara intravena pada ekor tikus. Perkembangan hiperglikemia diperiksa tiap hari.



Pemberian obat antidiabetik secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap tikus positif (Santoso, 1993: 16).

Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan diabetes melitus tergantung insulin pada binatang tersebut dengan karakteristik mirip dengan diabetes melitus tipe 1 pada manusia (Yuriska, 2009: 14).

## **1.7. Metode Pengukuran Glukosa**

Kadar glukosa dalam darah dapat diukur menggunakan dua prinsip pengukuran yang berbeda yaitu metode kimiawi dan metode enzimatik.

### **1.7.1. Metode kimiawi**

Metode kimiawi ini memanfaatkan sifat mereduksi glukosa yang nonspesifik dalam suatu reaksi dengan bahan indikator yang memperoleh atau berubah warna apabila tereduksi. Karena senyawa-senyawa lain yang ada dalam darah juga dapat mereduksi (misalnya urea, yang dapat meningkat cukup bermakna pada uremia), dengan metode reduksi kadar glukosa dapat lebih tinggi 5 sampai 15 mg/dL dibandingkan kadar yang lebih akurat yang diperoleh dengan metode enzimatik (yang lebih spesifik untuk glukosa) (Sacher dan McPherson, 2004: 289).

### **1.7.2. Metode enzimatik**

Metode enzimatik umumnya menggunakan enzim glukosa oksidase atau heksokinase, yang bekerja pada glukosa, tetapi tidak pada gula lain dan tidak pada bahan pereduksi lain. Perubahan enzimatik glukosa menjadi produk sekarang

dikuantifikasi pada *automated chemistry analyzer* berdasarkan suatu reaksi perubahan warna sebagai reaksi terakhir dari serangkaian reaksi kimia atau berdasarkan konsumsi oksigen pada suatu elektroda pendeteksi oksigen. Dengan melakukan beberapa pengukuran dalam waktu beberapa menit, *chemistry analyzer* (mesin penganalisis kimiawi) modern dapat menghitung laju reaksi, yang setara dengan konsentrasi glukosa (Sacher dan McPherson, 2004: 289).

Glukosa oksidase adalah suatu enzim bakteri yang merangsang oksidasi dengan menghasilkan  $H_2O_2$ . Dengan adanya enzim peroksidase oksigen dari peroksid ini dialihkan ke *acceptor* tertentu menghasilkan suatu ikatan berwarna.

Metode pemeriksaan kadar glukosa dengan glukosa oksidase yang umum digunakan menurut Sacher dan McPherson (2004: 290) yaitu GOD-PAP. GOD-PAP merupakan reaksi kolorimetri enzimatik untuk pengukuran pada daerah cahaya yang terlihat oleh mata. Prinsip dari reaksi ini yaitu glukosa oksidase (GOD) mengkatalisasi oksidasi dari glukosa menurut persamaan berikut (Sacher dan McPherson, 2004: 290):



Hidrogen peroksida yang terbentuk dalam reaksi ini bereaksi dengan 4-aminoantipyrin ( 4-Asam Hidroksibenzoat ). Dengan adanya peroksidase (POD) dan membentuk N-( 4-antipyryl )-P-Benzokuinon imin. Jumlah zat warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi glukosa (Sacher dan McPherson, 2004: 290).